

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**TESIS DOCTORAL**

**EVOLUCIÓN DEL PATRÓN DE PRESENTACIÓN Y  
DEL MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA  
DE DEBUT EN PACIENTES HOSPITALIZADOS.  
VALIDACIÓN DEL ESTUDIO PREDICE**

**Francisco Ruiz Ruiz**

**Sevilla, 2023**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**EVOLUCIÓN DEL PATRÓN DE PRESENTACIÓN Y DEL MANEJO DE LA  
INSUFICIENCIA CARDIACA DE DEBUT EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS. VALIDACIÓN DEL ESTUDIO PREDICE**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:  
D. Francisco Ruiz Ruiz

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES:

**D. Francisco Javier Medrano Ortega**

*Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.  
Médico especialista en Medicina Interna del Servicio de Medicina Interna del  
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.*

**D. Enrique José Calderón Sandubete**

*Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.  
Médico especialista en Medicina Interna del Servicio de Medicina Interna del  
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.*

Agradecimientos:

En primer lugar, quiero dejar constancia de mi agradecimiento a mis mentores en la profesión médica. Por supuesto, a mi director y tutor de tesis, D. Francisco Javier Medrano Ortega. Sin su tesón, su guía, sus ánimos y persistente ayuda este trabajo no habría visto la luz. Igualmente, a D. Ignacio Marín León, que, sin participar directamente en el desarrollo de esta Tesis Doctoral, me ha permitido llegar hasta aquí. Ellos me han proporcionado las directrices de mi formación y me han transmitido la importancia de conciliar la labor investigadora con la práctica clínica.

Agradecer también la labor de los miembros del grupo PREDICE por pequeña que haya sido su aportación. Incluyo a los investigadores de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla, Virgen de Valme de Sevilla y 12 de octubre de Madrid.

A mis amigos y compañeros de trabajo del hospital donde me formé como internista, Virgen del Rocío, y del hospital donde trabajo actualmente, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Ellos también forman parte de este trabajo.

Por último, ya en un plano más personal, mostrar mi agradecimiento a mi familia. En especial a mis padres, Francisco y María del Carmen, por inculcarme los valores humanos más importantes en la vida de una persona, por su apoyo incontestable y por estar ahí siempre, desde los inicios de esta aventura. A mi hermano, Manuel. Indudablemente, a mi compañera de vida todos estos años, Cecilia. Muchas horas, a veces hasta bien tarde, robándole minutos al reloj y, a pesar de ello, siempre a mi lado de manera incondicional.

Gracias a todos.

Todo esto son agradecimientos, por último, la dedicatoria:

A ti, Alejandro.

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b> .....	<b>V</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
1.1. Definición.....	3
1.2. Epidemiología.....	4
1.3. Fisiopatología y clasificación .....	6
1.4. Manifestaciones clínicas.....	8
1.5. Diagnóstico.....	11
1.6. Tratamiento .....	15
1.7. Pronóstico y comorbilidades.....	17
1.8. La predicción clínica en IC.....	19
1.9. El proceso de validación de escalas clínicas .....	23
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>27</b>
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	<b>29</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
4.1. Objetivos principales.....	30
4.2. Objetivos secundarios .....	30
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	<b>31</b>
5.1. Diseño y entorno del estudio .....	31
5.2. Variables y cohortes del estudio .....	31
5.3. Análisis estadístico .....	33
5.4. Adecuación a las recomendaciones TRIPOD .....	33
5.5. Validación de escalas pronósticas .....	33
5.6. Aspectos éticos .....	34
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
6.1. Características de las cohortes de estudio .....	35
6.2. Pruebas diagnósticas .....	36
6.3. Tratamiento al alta.....	37
6.4. Reingresos y mortalidad.....	39
6.5. Evaluación/ validaciones de PREDICE y AHEAD .....	39
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	<b>53</b>
7.1. Características de la muestra de estudio.....	53
7.2. Tendencia temporal del proceso asistencial .....	58
7.3. Reingresos y mortalidad .....	61
7.4. Validación del modelo matemático – PREDICE.....	63
7.5. Adecuación de PREDICE-SCORE a TRIPOD .....	64
7.6. Fortalezas y limitaciones.....	65
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>69</b>
<b>9. ANEXOS</b> .....	<b>71</b>
Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos (CRD) .....	72
Anexo 2. Manual de apoyo para la cumplimentación del CRD .....	86
Anexo 3. Dictamen favorable del Comité Ético (12 de Octubre) .....	104
Anexo 4. Dictamen del Comité Ético (Virgen del Rocío y Valme) .....	105
Anexo 5. Índice de Charlson .....	106
Anexo 6. Criterios de Framingham.....	107
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>108</b>

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADV, antagonistas de la vasopresina  
ARAI, antagonista del receptor de la angiotensina II  
ARM, antagonista del receptor mineralocorticoideo  
AUC, área bajo la curva (del inglés, area under the curve)  
AVD, actividades de la vida diaria  
BB, betabloqueantes  
CA-125, antígeno de cáncer 125  
CMBD, Conjunto Mínimo Básico de Datos  
CI, cardiopatía isquémica  
DAI, desfibrilador automático implantable  
DE, desviación estándar  
DM, diabetes mellitus  
ECG, electrocardiograma  
EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
ERC, enfermedad renal crónica  
ESC, del inglés European Society of Cardiology  
ETT, ecocardiografía transtorácica  
FA, fibrilación auricular  
FDA, del inglés Food and Drug Administration  
FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
GFR, filtrado glomerular  
GPC, guía de práctica clínica  
IC, insuficiencia cardiaca  
IC95%, intervalo de confianza al 95%  
ICA, insuficiencia cardiaca aguda  
IC-FEI, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia  
IC-FEP, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada  
IC-FER, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida  
ICh, índice de Charlson  
ICZ, intervalo de confianza  
IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina  
IP, índice pronóstico  
ISGLT2, inhibidor del co-transportador sodio-glucosa tipo 2  
HTA, hipertensión arterial sistémica  
MDRD4, del inglés 4-variable version of the Modification of Diet in Renal Disease equation  
NTproBNP, fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B  
NYHA, del inglés New York Heart Association  
TRC, terapia de resincronización cardiaca  
VI, ventrículo izquierdo

## RESUMEN

**Introducción:** es muy relevante conocer el pronóstico de la insuficiencia cardiaca (IC), tanto a corto como a medio plazo. En la actualidad no existen modelos pronósticos ni escalas predictivas que resulten fiables en todos los casos de IC y la mayoría se ha desarrollado para IC crónica. Por otra parte, la información sobre la evolución del perfil y manejo clínico de los pacientes hospitalizados por IC *de novo* en España es limitada.

**Objetivos generales:** (i) describir la evolución en las dos últimas décadas de las características clínicas y comorbilidad de los pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC, identificar los cambios en la adecuación de indicaciones sobre diagnóstico y tratamiento y el impacto de los cambios en el espectro clínico y el manejo de la IC sobre el pronóstico de la enfermedad a un año de; (ii) realizar la validación externa del modelo PREDICE-SCORE desarrollado para predecir la mortalidad a un año en pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC.

**Método:** el estudio PREDICE (PREdicción Desenlaces Insuficiencia Cardiaca en España, FIS 06-90243; FIS07/0945; SAS 357-06) se diseñó como un estudio observacional multicéntrico (Hospitales Virgen del Rocío y de Valme de Sevilla; 12 de octubre de Madrid). Se incluyeron un total de 780 pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC según los criterios de Framingham en dos periodos de tiempo, denominados: (i) cohorte retrospectiva 2005 (600 pacientes reclutados entre 2004 y 2008); (ii) cohorte prospectiva 2015 (180 pacientes reclutados entre 2013-2015). En ambos casos seguimiento durante un año.

**Resultados principales:** la comorbilidad medida por un índice de Charlson  $>2$  fue del 12,8% en la cohorte y del 90% en la cohorte de 2015 ( $p<0,001$ ) El diagnóstico de IC con fracción de eyección reducida se obtuvo en un 2,9% de los pacientes de la cohorte 2005 y un 37% de la cohorte 2015 ( $p<0,001$ ). La indicación de betabloqueante al alta fue del 31,3% en la cohorte 2005 y el 50,6% en la cohorte 2015 ( $p<0,001$ ). Al mes de la hospitalización reingresaron el 7,3% de los pacientes en 2005 y el 35,6% en 2015 ( $p<0,001$ ) y al año un 21,2% y 49,4% ( $p<0,001$ ), respectivamente. La mortalidad al año fue del 16,3% en 2005 y del 22,5% ( $p=0,07$ ) en 2015. La discriminación del modelo PREDICE en el

conjunto de datos de validación medida mediante AUC fue de 0,68 (IC 95% 0,57 – 0,79). En la calibración el “intercept” fue de 0,33 (IC del 95%: -0,77 a 1,45) y “slope” fue de 0,65 (IC del 95%: 0,21 a 1,20). El área bajo la curva (AUC) fue de 0,59 (IC 95%: 0,47 – 0,71), el “intercept” -0,25 (IC del 95%: -1,70 a 0,94) y “slope” 0,42 (IC del 95%: -0,20 a 1,17).

**Conclusiones:** En nuestro entorno, el espectro clínico de los pacientes con insuficiencia cardiaca hospitalizados por su primera descompensación se ha modificado en la última década, con un aumento en la edad media y las comorbilidades que determinan un empeoramiento de su situación funcional cardiaca y general. A pesar de mejorado el manejo diagnóstico-terapéutico de la IC, su pronóstico ha empeorado, probablemente por su mayor deterioro clínico y comorbilidades al ingreso. Globalmente, los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de que la IC actualmente no se presenta como una enfermedad cardiaca aislada sino integrada en un comorbidoma complejo que dificulta su manejo clínico y condiciona un peor pronóstico vital, y donde el papel de los especialistas integradores es esencial. La escala de riesgo PREDICE no es válida actualmente para predecir la mortalidad a un año. Se necesitan estudios más amplios que permitan desarrollar un modelo pronóstico más preciso.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Definición

La insuficiencia cardiaca (IC) es un proceso grave, en la mayoría de los casos progresivo e irreversible, que constituye la forma de presentación clínica de múltiples enfermedades cardíacas. En los últimos 50 años se han formulado múltiples definiciones que están basadas en su fisiopatología y en sus manifestaciones clínicas (Hunt et.al., 2005; Poole, 1997; Swedberg et.al., 2005), aunque muchos de los síntomas y signos incluidos en las diferentes definiciones son poco específicos y no permiten diferenciarla de otras enfermedades. Una de las definiciones más aceptada es la propuesta por Eugene Braunwald (1977) que establece que la IC es *“el estado fisiopatológico en el cual el corazón es incapaz de bombear sangre suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos, lo puede hacer sólo a expensas de mantener una presión de llenado elevada”* (Loscalzo et al., 2023). Por otra parte, la IC es un síndrome clínico que ocurre en el paciente que, a causa de una anomalía hereditaria o adquirida del corazón, ya sea estructural, funcional o ambas, desarrolla síntomas (disnea y fatiga) y signos (edemas y estertores) que conducen con frecuencia a la hospitalización y mala calidad de vida, así como disminución de la esperanza de vida (Loscalzo et al., 2023).

Estas definiciones, a pesar del paso de los años, no han perdido vigencia. Así, las guías del año 2021 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (McDonagh et al., 2021) definen de manera muy similar la IC: *“se trata de una anomalía en la función o estructura cardíaca, que lleva a un fallo del corazón para liberar oxígeno a una tasa adecuada a las necesidades metabólicas de los tejidos, con presiones de llenado normales o a expensas de un incremento en la presión de llenado”*. Esta definición fisiopatológica, aplicada desde un punto de vista clínico y práctico, podría traducirse en que la IC se comporta como un síndrome caracterizado por presentar síntomas y signos típicos de la enfermedad (disnea, edemas, crepitantes, elevación de la presión venosa yugular), que resultan de una anormal función o estructura del corazón.

La IC tiene, a su vez, una terminología basada en su tiempo de evolución ya sea crónica o aguda. Se define IC crónica, como el estadio final de muchas cardiopatías, con síntomas y signos típicos, pero con el paciente estable a nivel sintomático. Por el contrario, se define IC aguda (ICA) como un rápido inicio de síntomas y signos secundarios a una función cardíaca anormal, y se subraya que a menudo pone en peligro inminente la vida, requiriendo tratamiento urgente (Filippatos et al., 2017; Nieminen et al., 2006). La ICA puede ocurrir como un debut en pacientes sin IC previa conocida, escenario llamado ICA “de *novo*”, o resultar del empeoramiento de una IC crónica conocida. La presente Tesis Doctoral se centra en el estudio de la ICA “de *novo*”, ya que representa una situación clínica cada vez más frecuente en la práctica clínica.

## **1.2. Epidemiología**

La IC afecta a más 20 millones de personas afectadas en el mundo (Savarese y Lund, 2017; Farmakis et al., 2015). La prevalencia de IC es elevada y continúa aumentando en la actualidad, fundamentalmente por varios factores:

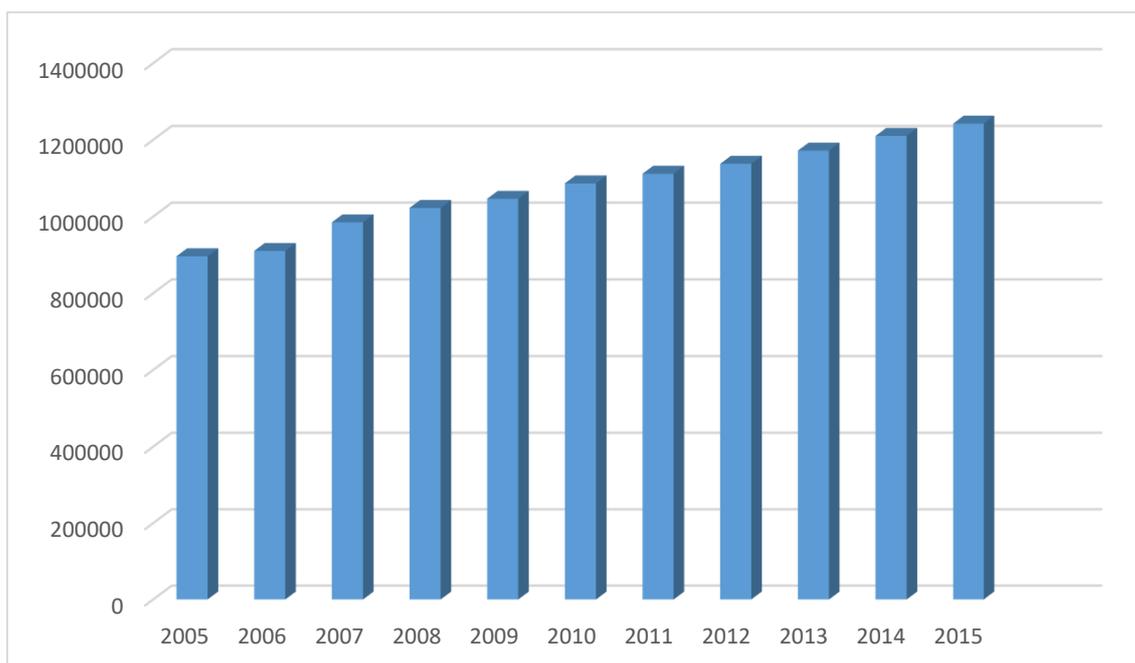
- Envejecimiento de la población.
- Incremento de la incidencia y de la prevalencia de los factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares (Alonso-Pulpón, 2002).
- Mejora del arsenal terapéutico disponible para control de los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento de cardiopatías de diferentes causas, incluyendo las arritmias cardíacas y las valvulopatías; lo que implica una mayor esperanza de vida.

En España es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, representa el 3% de todos los ingresos hospitalarios y el 2,5% del coste total de la asistencia sanitaria (Sayago et al., 2013; Banegas et al., 2006; Nieminen y Harjola, 2005). Su mortalidad es equiparable a la causada por las neoplasias más frecuentes, siendo la mortalidad esperada entre los 3 y 5 años tras el diagnóstico de IC, en los casos moderados-graves, superior al 50% (Cowie et al., 1997). En definitiva, por su elevada morbi-mortalidad y consumo de recursos, la IC constituye actualmente en nuestro país un importante problema de salud

pública (Llorens et al., 2015).

En el análisis del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) que se muestra en la figura 1, se comprueba un aumento anual de los ingresos por IC en nuestro país en la década en la que se incluyen los pacientes de nuestro estudio. Los códigos diagnósticos utilizados para la elaboración de la figura 1 ha sido los siguientes:

- 96 – Trastornos de las válvulas cardíacas.
- 97 – Peri, endo y miocarditis y miocardiopatía (excepto la causada por tuberculosis o enfermedad de transmisión sexual).
- 100 – Infarto agudo de miocardio.
- 101 – Arteriosclerosis coronaria y otras cardiopatías.
- 102 – Dolor torácico no especificado.
- 104 – Cardiopatías mal definidas y otras.
- 108 – Insuficiencia cardíaca congestiva no hipertensiva.



*Figura 1. Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca en España CMBD 2005-2015. Ministerio de Sanidad.*

Diferentes registros europeos de IC muestran que la prevalencia de la ICA de *novo* varía entre un 25% y un 51% (Harjola et al., 2010; Fonarow et al., 2005). Sin embargo, existen muy pocos estudios que nos informen sobre la

epidemiología y presentación de la ICA de nueva aparición en España (Franco et al., 2015). Además, no existe ninguno que analice de forma directa su evolución en el tiempo ni el impacto de los cambios en el perfil clínico de los pacientes sobre el pronóstico de la enfermedad.

### **1.3. Fisiopatología y clasificación**

Es necesario definir algunos aspectos básicos de la fisiopatología de la IC, teniendo en cuenta las diferencias clínicas y de tratamiento que existen entre la IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada y reducida.

Adicionalmente, en las guías del 2016 de la ESC (McDonagh et al., 2021; Ponikowski et al., 2016) se añade una tercera entidad, la IC con FEVI intermedia, a las dos que ya existían previamente. Por tanto, la IC según la FEVI se divide actualmente en tres grupos: <40% que se denomina IC con FEVI reducida (IC-FER);  $\geq 50\%$  que se denomina IC con FEVI preservada (IC-FEP); y se añade un tercer nuevo con rango de FEVI entre 40% y 49% que se denomina IC con FEVI intermedia (IC-FEI), de la que aún se conoce muy poco sobre sus características clínicas y pronósticas. Por este motivo, este tercer grupo no se ha incluido como objeto de análisis en los estudios que componen la presente Tesis Doctoral.

La cuantificación de la FEVI y la clasificación de la IC según su estimación tiene gran importancia en cuanto a la etiología y el espectro de comorbilidades asociadas. De esta manera y, por ende, juegan un importante papel en el pronóstico y la respuesta al tratamiento (Patel et. al., 2013 de TFM; McMurray, 2010; Redfield 2016).

En aproximadamente la mitad de los pacientes, la enfermedad cursa con grados variables de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) en lo que se conoce como IC-FER (Cleland et.al., 2005; Kannel, 2000). La cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de IC-FER, pero otros muchos factores y enfermedades cardiacas pueden conducir a disfunción sistólica del VI e IC-FER como el alcoholismo, las valvulopatías o la taquimiocardiopatía.

En la IC-FER, los factores de riesgo desencadenan un daño cardíaco que produce posteriormente disfunción miocárdica. La pérdida de miocitos y el incremento compensador de la fuerza miocárdica, tiene como consecuencia el desarrollo de hipertrofia excéntrica de las paredes ventriculares, tanto por acción directa como por activación neuro-humoral, lo que determina fibrosis, dilatación progresiva del VI, cambio en la forma del ventrículo y, frecuentemente, insuficiencia mitral funcional por dilatación del anillo valvular (Metra y Teerlink, 2017). La activación neuro-hormonal produce insuficiencia renal, retención de sodio, sobrecarga de líquidos y edemas. La disfunción renal concomitante desencadena una reducción en la respuesta a diuréticos y empeoramiento clínico y analítico (Damman y Testani, 2015).

La IC-FEP es la forma fisiopatológica de la enfermedad aproximadamente en el otro 50% de los casos (rango entre 40% y 70% según las series) (Owan et. al., 2006). Estas estimaciones varían ampliamente debido a la falta de criterios establecidos para su diagnóstico ya que, aunque las últimas guías de práctica clínica (GPC) se definen explícitamente, no siempre ha sido así. En los últimos años se han publicado diversos estudios en los cuales el punto de corte para definir la IC-FEP no coincidía (FEVI > 40%; > 45%; > 50% y  $\geq$  55%), motivo por el cual la prevalencia de la IC-FEP es tan variable. El diagnóstico de IC-FEP es más complicado, puesto que deben excluirse otras causas potenciales no cardíacas que simulen los síntomas. La incidencia de la IC-FEP está aumentando por una mejor definición de sus criterios diagnósticos. Una gran proporción estos casos son pacientes hospitalizados que presentan IC-FEP (Steinberg et.al., 2012). Por otra parte, la fisiopatología de la IC-FEP sigue siendo muy controvertida. A pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, todavía hay mucha incertidumbre en varios aspectos nucleares de esta entidad.

Uno de los puntos clave en la IC-FEP es el importante papel de las comorbilidades (obesidad, enfermedad renal crónica [ERC], deficiencia de hierro, hipertensión arterial [HTA], diabetes mellitus [DM], enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], etc...). Todas estas comorbilidades, parecen contribuir al desarrollo de un estado pro-inflamatorio sistémico que empeora la función cardíaca, aunque este aspecto es controvertido y las evidencias

científicas que lo apoyan son aún escasas (Mulder et al., 2012; Franssen et al., 2016).

#### **1.4. Manifestaciones clínicas**

La IC es un síndrome clínico compuesto por un conjunto de síntomas y signos, cuyo conocimiento y dominio es, a pesar de los avances técnicos en el ámbito diagnóstico, fundamental. En los pacientes con IC grave suele ser fácil establecer el diagnóstico sindrómico tan sólo por la evidencia de las manifestaciones clínicas. Sin embargo, en los estadios iniciales, donde los síntomas y signos son escasos, el diagnóstico es más difícil y las pruebas complementarias tienen un papel más relevante. El reconocimiento del síndrome clínico permite no sólo establecer el diagnóstico, sino también que éste sea lo más preciso y precoz posible, así como identificar aquellos síntomas o signos clínicos de mayor gravedad y que confieren, por tanto, un peor pronóstico en cada uno de los episodios de descompensación.

Los síntomas típicos de la IC son disnea de esfuerzo y de reposo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, tos (seca o irritativa), astenia, fatiga muscular, síntomas gastrointestinales, oligoanuria, palpitaciones (por taquiarritmias, como por ejemplo la fibrilación auricular [FA]) y diaforesis.

En cuanto a los signos típicos de IC, los más frecuentes son edemas con fóvea, ascitis, hepatomegalia, reflujo hepatoyugular, desplazamiento del latido de la punta y alteraciones tanto en la auscultación cardíaca (ritmo de galope y tercer o cuarto tono) o pulmonar (crepitantes o abolición del murmullo vesicular en caso de derrame pleural). Algunos de estos signos son difíciles de detectar y presentan una gran variabilidad en la exploración física a pesar de estar considerados como signos clásicos de la IC, tales como la detección del ritmo de galope y el desplazamiento del latido de la punta. Los principales síntomas y signos se recogen en la tabla 1.

Algunos de los síntomas y signos son consecuencia de las alteraciones cardíacas morfo-funcionales y hemodinámicas, pero la mayoría de ellos se deben a la congestión (pulmonar o sistémica) que se produce en la IC. Estos últimos pueden desaparecer o modificarse de forma rápida con la administración

de diuréticos, lo que puede suponer una dificultad clínica añadida para el diagnóstico. Además, la IC es un síndrome que se asocia frecuentemente con otras enfermedades crónicas, cuyos síntomas y signos pueden también solaparse y complicar el diagnóstico. Especialmente compleja es la identificación e interpretación de la semiología en el subgrupo de población de pacientes ancianos, con EPOC y ERC (Chivite et al., 2015).

Los criterios de Framingham tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 40% para el diagnóstico de ICA, que baja al 83% y 37%, respectivamente, para el diagnóstico de ICA y/o IC crónica (Rosamond et al, 2015)

El uso de los síntomas y signos descritos permite, además, clasificar a los pacientes con IC según sus perfiles clínico y hemodinámico en cuatro grandes grupos:

- Descompensación aguda de la IC.
- Edema pulmonar agudo.
- Insuficiencia ventricular derecha aislada.
- Shock cardiogénico.

Esta clasificación permite una rápida orientación clínica la cual orienta sobre la gravedad, el pronóstico y facilita optimizar el tratamiento. En la tabla 2 se describen los principales mecanismos de producción, fisiopatología de los síntomas, alteraciones hemodinámicas, forma de presentación y tratamiento de estas diferentes formas clínicas de presentación (Stevenson, 1999; McDonagh et al., 2021).

Síntomas	Signos
<b>Típicos</b>	Más específicos
Disnea	Presión venosa yugular elevada
Ortopnea	Reflujo hepatoyugular
Disnea paroxística nocturna	Tercer sonido cardíaco (ritmo galopante)
Disminución de tolerancia al ejercicio	Impulso apical desplazado lateralmente
Fatiga, cansancio, más tiempo hasta recuperarse del ejercicio	
Inflamación de tobillos	
<b>Menos típicos</b>	Menos específicos
Tos nocturna	Aumento de peso (>2 kg a la semana)
Sibilancias	Pérdida de peso (IC avanzada)
Sensación de hinchazón	Pérdida de tejido (caquexia)
Pérdida de apetito	Soplo cardíaco
Confusión (especialmente en ancianos)	Edema periférico (tobillos, sacro, escroto)
Decaimiento	Crepitantes pulmonares
Palpitaciones	Menor entrada de aire y matidez a la percusión en bases pulmonares (derrame pleural)
Mareo	Taquicardia
Síncope	Pulso irregular
Bendopnea	Taquipnea
	Respiración Cheyne Stokes
	Hepatomegalia
	Ascitis
	Extremidades frías
	Oliguria
	Presión de pulso estrecha

*Tabla 1. Síntomas y signos de la IC. Adaptado de "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure" (McDonagh et al., 2021).*

	<b>Descompensación aguda de la IC</b>	<b>Edema pulmonar agudo</b>	<b>Insuficiencia ventricular derecha aislada</b>	<b>Shock cardiogénico</b>
<b>Mecanismos más importantes</b>	Disfunción del VI Retención renal de sodio y agua	Postcarga aumentada y disfunción diastólica del VI Valvulopatías	Disfunción del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar precapilar	Disfunción cardiaca grave
<b>Causa principal de los síntomas</b>	Acumulación de fluidos, presión intravascular aumentada	Redistribución de fluidos a los pulmones e insuficiencia respiratoria aguda	Presión venosa central aumentada y, a menudo, hipoperfusión	Hipoperfusión sistémica
<b>Presentación</b>	Gradual (días)	Rápida (horas)	Gradual o rápida	Gradual o rápida
<b>Alteraciones hemodinámicas más importantes</b>	Presión telediastólica del VI aumentada Gasto cardíaco bajo o normal Presión arterial sistólica normal o baja	Presión telediastólica del VI aumentada Gasto cardíaco bajo o normal Presión arterial sistólica normal o alta	Presión telediastólica del ventrículo derecho aumentada Gasto cardíaco bajo Presión arterial sistólica baja	Presión telediastólica del VI aumentada Gasto cardíaco bajo Presión arterial sistólica baja
<b>Tratamientos principales</b>	Diuréticos Inotrópicos / vasopresores (en caso de hipoperfusión periférica o hipotensión)	Diuréticos Vasodilatadores	Diuréticos para la congestión periférica Inotrópicos / vasopresores (en caso de hipoperfusión periférica o hipotensión) Tratamiento de sustitución renal si es necesario	Inotrópicos / vasopresores (en caso de hipoperfusión periférica o hipotensión) Tratamiento de sustitución renal si es necesario

*Tabla 2. Clasificación de la IC según la presentación clínica. Adaptado de "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure" (McDonagh et al., 2021).*

## 1.5. Diagnóstico

En la evaluación del paciente con IC deben realizarse pruebas de laboratorio generales (niveles séricos de creatinina, urea, sodio y potasio; hemograma y

hormonas tiroideas) que nos permitirán identificar el tratamiento farmacológico más adecuado y seguro. Además, estas determinaciones analíticas nos ayudan a descartar situaciones o enfermedades que pueden simular o agravar la IC como la anemia, la ERC y las enfermedades tiroideas. Igualmente, son útiles en el proceso diagnóstico de la IC la determinación de parámetros biológicos específicos como la cuantificación de los niveles séricos de péptidos natriuréticos como el propéptido natriurético cerebral tipo B (pro-BNP) y su fragmento amino terminal (NT-pro-BNP) y troponinas.

La determinación del NT-pro-BNP es muy útil para diagnóstico de IC en pacientes con disnea de etiología desconocida, donde tiene un elevado valor predictivo negativo. Así, en un paciente no tratado, un valor normal de NT-pro-BNP hace muy improbable la presencia de enfermedad cardiaca significativa, y evita la necesidad de realización del ecocardiograma (Ewald B et. al., 2008; Lourenco et al., 2013). Su rendimiento depende de la cronología de los síntomas, presentando mayor sensibilidad y especificidad en la presentación clínica aguda que en la no aguda (Kelder et. al., 2011). También tienen valor pronóstico, siendo su utilidad clínica más controvertida en el seguimiento de la enfermedad (Carlsen et. al., 2012). Los valores que apoyan el diagnóstico de IC crónica son los superiores a 125 pg/ml. Por el contrario, en el contexto de ICA deben considerarse valores más altos (NT-pro-BNP >300 pg/ml). Los valores de diagnóstico se aplican de manera similar a IC-FEP e IC-FER (Roberts et al., 2015). Con los puntos de corte mencionados, el valor predictivo negativo es muy alto (94-98%), tanto en IC crónica como aguda, pero el valor predictivo positivo es más bajo, tanto en el contexto IC crónica (44-57%), como en el contexto ICA (66-67%) (Kelder et. al., 2011). Por lo tanto, se recomienda el uso de péptidos natriuréticos para descartar la IC, pero no para establecer el diagnóstico.

En los pacientes con IC los niveles plasmáticos de troponina pueden verse alterados, a veces en ausencia de isquemia miocárdica subyacente o enfermedad coronaria, lo que sugiere lesión en curso del miocito o necrosis (Horwich et. al., 2003; Hudson et. al., 2004; Sato et. al., 2001; Setsuta et. al., 1999). Por el contrario, el descenso de los niveles de troponina con el tratamiento se asocia a un mejor pronóstico, tanto en pacientes con IC aguda (Ather et. al., 2013) como crónica (Carlsen et. al., 2012).

En los últimos años se está introduciendo en la clínica la determinación de los niveles séricos del antígeno de cáncer 125 (CA-125), cuyo valor diagnóstico y pronóstico en la IC ha sido previamente demostrado (Zhuang et al., 2014). A pesar de que tradicionalmente se ha empleado para la monitorización y estratificación del riesgo en el cáncer de ovario, se han identificado concentraciones plasmáticas elevadas de esta glicoproteína en otras entidades no relacionadas con el cáncer, tales como la IC. El mecanismo fisiopatológico vinculado a su expresión y liberación al torrente sanguíneo en pacientes con IC no es del todo conocido. Sin embargo, una de las teorías más aceptadas sugiere la activación de las células mesoteliales en respuesta a la combinación de estímulos mecánicos (aumento en la presión hidrostática) e inflamatorios. La reciente revisión de Núñez (Núñez et al., 2021), aporta información que sustenta esta hipótesis al demostrar de forma consistente la asociación del CA-125 con parámetros clínicos de congestión, y la agrupación de esta glicoproteína con diversos biomarcadores implicados en dos vías fisiopatológicas íntimamente interrelacionadas como son la inflamación y la congestión. De hecho, los principales determinantes de niveles elevados de CA-125 fueron principalmente variables relacionadas con la congestión (NT-pro-BNP, puntuación de congestión clínica, hepatomegalia, crepitantes pulmonares, hepatomegalia, sodio sérico). Estos datos pueden explicar el incremento gradual del riesgo a medida que aumenta la concentración plasmática de CA-125. Sin embargo, el valor pronóstico del CA-125 es independiente de las variables clínicas de congestión, y aditivo a los modelos de riesgo tradicionales.

El electrocardiograma (ECG) aporta información sobre el ritmo cardiaco, la conducción eléctrica y puede orientar sobre la causa de la IC, como la existencia de signos de necrosis en la cardiopatía isquémica.

La radiografía de tórax es importante en la evaluación de pacientes que presentan signos y síntomas de IC, ya que permite identificar la presencia de cardiomegalia y congestión pulmonar, y puede mostrar otras causas alternativas que justifiquen la clínica del paciente.

Finalmente, la ecocardiografía transtorácica (ETT) proporciona información precisa sobre la anatomía y función cardiacas y permite establecer el subtipo

fisiopatológico de IC (IC-FER vs. IC-FEP) y, en muchos casos, la etiología de la IC. Esta información debería ser cuantificada, incluyendo las estimaciones cuantitativas de la FEVI, las dimensiones ventriculares, grosor de la pared, los volúmenes ventriculares y la evaluación de la geometría de la cámara, movilidad regional de la pared y el pericardio (Borlaug y Paulus, 2011). La determinación de la FEVI constituye una medida de calidad en el manejo diagnóstico de la IC (Bonow et. al., 2005). El método ecocardiográfico recomendado para medirla es el método apical biplano de discos (la norma Simpson modificada) (Paulus et. al., 2007). Las ventajas que aporta esta técnica en cuanto a precisión diagnóstica, disponibilidad (y portabilidad), seguridad (carencia de radiaciones ionizantes) y coste, hacen de la ETT la prueba de imagen de elección en el diagnóstico de la IC (Rudski et. al., 2010).

Recientemente se ha introducido un nuevo parámetro en las mediciones en la ecocardiografía, se trata del “*strain*”. El análisis de la deformidad miocárdica o comúnmente llamado “*strain*”, aporta información muy relevante. Contribuye de manera significativa al diagnóstico diferencial, evaluación funcional, control evolutivo, y el manejo clínico y terapéutico del paciente cardiópata. Sin embargo, por tratarse de una variable dinámica, los resultados de “*strain*” deben ser interpretados con cautela por el momento. Existen una serie de factores que influyen en los valores de “*strain*”. La magnitud de la deformación miocárdica se afecta por las condiciones de carga (pre y post-carga) y por la frecuencia cardíaca. Diferentes estudios han confirmado que, con una función contráctil preservada, el “*strain*” puede aumentar en la medida que aumenta la precarga, y puede disminuir con una mayor post-carga o incremento de la frecuencia cardíaca. Esta elevada sensibilidad a las condiciones de carga hace que los valores anormales de “*strain*” no necesariamente son sinónimos de disfunción miocárdica y que los valores normales no siempre excluyen enfermedad (Ferferieva et al., 2012; Donal et al., 2009; Castilla et al., 2021). Por ello, y, a pesar de su utilidad teórica, su uso aún no está generalizado para el diagnóstico de la IC.

## 1.6. Tratamiento

Para definir las pautas de tratamiento en la IC es crucial determinar la etiología, el compromiso de la FEVI y el tiempo de evolución (IC crónica o aguda).

Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas, evitar el ingreso hospitalario y mejorar la calidad de vida y la supervivencia; beneficios que no sólo repercuten sobre el paciente, sino también sobre la sostenibilidad del sistema sanitario (Stewart et. al., 1999). La eficacia del tratamiento para disminuir la progresión de la IC puede también evaluarse mediante el análisis de parámetros anatómo-funcionales y biológicos como la demostración del remodelado inverso del VI y la disminución de los niveles séricos de péptidos natriuréticos (Masson et. al., 2008).

En el tratamiento farmacológico de la IC crónica en fase estable se utilizan los siguientes fármacos: betabloqueantes (BB); inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII) y antagonistas del receptor mineralocorticoideo (ARM) para bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, diuréticos; vasodilatadores como los nitratos y otros compuestos como ivabradina, digoxina y antagonistas de la vasopresina (ADV). En determinadas circunstancias está indicado el uso de medidas no farmacológicas como la terapia de resincronización cardíaca (TRC), la implantación marcapasos o desfibriladores automáticos implantables (DAI), el intervencionismo coronario o la cirugía de revascularización coronaria y, en estadios finales de la enfermedad, el trasplante cardíaco (McDonagh et al., 2021).

Datos más recientes, incluyen en los algoritmos terapéuticos a los inhibidores de la neprilisina asociados a bloqueantes del receptor de la angiotensina II, ya que son tratamientos que han demostrado mejorar la supervivencia. Su uso en la IC-FER está respaldado por los resultados del ensayo PARADIGM-HF (McMurray et al., 2014). En ese ensayo, sacubitril/valsartan, en comparación con enalapril, redujo la variable principal combinada de muerte cardiovascular y/o ingreso hospitalario por IC en un 20%.

En las GPC de ESC publicadas en 2021 incorporan el uso de fármacos que pertenecen al grupo de inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) en el tratamiento de la IC-FER en fase estable, tales como la empagliflozina o la dapagliflozina (McDonagh et al., 2021). Igualmente, las nuevas guías también incluyen el uso de vericiguat, un estimulador de la guanilato-ciclase soluble, enzima presente en el sistema cardiopulmonar. Este fármaco tiene un doble mecanismo de acción: por un lado, sensibiliza a la guanilato-ciclase al óxido nítrico endógeno mediante la estabilización de su unión y por otro lado la estimula independientemente del óxido nítrico, favoreciendo así a la vasodilatación. De todas formas y, aunque el perfil de seguridad parece aceptable, el beneficio obtenido es modesto. Si otros estudios siguen esta línea de investigación, el vericiguat podría ser una opción más en el tratamiento de estos pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida de muy alto riesgo (Armstrong et al., 2020).

Cuando se inició la recogida de datos para la realización de la presente Tesis Doctoral, estos últimos tres fármacos aún no se recomendaban desde las diferentes sociedades médicas y no estaban aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en IC, por lo que no fueron incluidos en el presente estudio.

Respecto al tratamiento en la ICA, los diuréticos siguen siendo la piedra angular en pacientes con sobrecarga de volumen (Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2016). En el estudio DOSE se incluyeron una serie de pacientes con ICA aguda y datos de congestión (Felker et al., 2011). Aquellos tratados con dosis altas de diuréticos, tuvieron mayor alivio de la disnea y mayor pérdida de peso, aunque también un mayor aumento de creatinina, comparado con los pacientes tratados con dosis bajas de diuréticos. No se observaron diferencias en la respuesta entre los pacientes a los que se administraron bolos intravenosos frente a perfusiones continuas (Felker et al., 2011).

Los vasodilatadores tienen múltiples beneficios en los pacientes con ICA. La guía actual de la European Society of Cardiology (ESC) establece que, para mejorar los síntomas, los nitratos deben administrarse en pacientes con ICA y presión

arterial sistólica entre normal y elevada ( $\geq 110$  mmHg) (Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2016).

Por último, el tratamiento al alta hospitalaria debe ser consensuado tanto para la mejoría de los síntomas como para la etiología de la IC de cara al seguimiento ambulatorio. En un estudio de más de 123000 pacientes admitidos en el hospital por ICA en Inglaterra, realizaron algunas medidas de mejora del proceso del alta hospitalaria (prescripción de IECA y BB, realización de ETT, evaluación y seguimiento por una unidad de IC), y esto se correlacionó con mejores resultados a corto plazo (Bottle et al., 2015).

### 1.7. Pronóstico y comorbilidades

Pese a los avances recientes y continuos en la valoración, diagnóstico y tratamiento de la IC, el desarrollo de síntomas de la IC se acompaña de mal pronóstico. Estudios poblacionales indican que del 30 al 40% de los pacientes fallecen en menos de un año del diagnóstico, mientras que el 60-70% lo hace en los primeros cinco años. Es difícil predecir el pronóstico de pacientes individuales pero la presencia de síntomas en reposo (clase IV de *New York Heart Association* [NYHA]) (The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994) como se muestra en la tabla 3, se acompañan de tasas de mortalidad más elevadas (The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994).

Clasificación funcional NYHA	
<b>Clase I</b>	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
<b>Clase II</b>	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria no ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
<b>Clase III</b>	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
<b>Clase IV</b>	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el discomfort aumenta.

*Tabla 3. Clasificación de las clases funcionales (The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994).*

En cuanto al pronóstico, numerosos factores clínicos y pruebas complementarias se han relacionado con la evolución desfavorable de la IC. Establecer un

pronóstico correcto en un paciente concreto es un reto clínico altamente complejo, ya que existen muy pocas herramientas útiles para establecerlo. En los últimos años, se han desarrollado interesantes herramientas epidemiológicas y estadísticas, con modelos multivariantes basados en grupos de pacientes o poblaciones, que permiten establecer un pronóstico en esta enfermedad (De la Cámara et al., 2012; Spinar et al., 2016).

Las comorbilidades juegan también un papel relevante en el pronóstico de la IC (Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2016). Tratarlas de forma correcta y acertada dentro del contexto puede suponer un gran avance. Sus manejos diagnósticos y terapéuticos adecuados son importantes por los siguientes motivos:

- Pueden ser un factor de confusión a la hora de establecer un diagnóstico precoz de la IC.
- Pueden condicionar el tratamiento de la IC.
- Algunos fármacos usados en la IC pueden empeorar ciertas comorbilidades (ERC, EPOC).
- El tratamiento de la IC es más difícil en algunas situaciones (dependencia, demencia, ERC).
- El pronóstico puede verse alterado (DM, ERC, anemia).

Hay una relación compleja entre la presencia de comorbilidades y la IC, ya que éstas pueden tener una relación causal, exacerbar las descompensaciones, enmascarar los síntomas o afectar a la adherencia terapéutica. En la IC más del 40% de los enfermos tienen cinco o más enfermedades asociadas, muchas de ellas no cardiovasculares, que se asocian a un peor pronóstico (Page y Lindenfeld, 2012).

Existen multitud de sistemas para evaluar y “medir” la comorbilidad. Quizás el más reconocido sea el Índice de Charlson (Charlson et al., 1987). Se trata de un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad de la paciente objetivada en una serie de ítems. La puntuación de cada ítem queda recogida en el Anexo 4.

La presencia de las múltiples comorbilidades que se asocian a la IC no sólo condiciona un peor pronóstico si no que son las causas de la imprecisión a la hora de establecer dicho pronóstico. Existen multitud de escalas pronósticas desarrolladas y publicadas en la literatura científica, pero ninguna de ellas dispone de una validación estadística que permita su uso generalizado (Ruiz-Ruiz et al., 2019).

### **1.8. La predicción clínica en IC**

El ejercicio diario de la medicina obliga al facultativo, habitualmente, a tomar decisiones en presencia de incertidumbre, emitiendo juicios diagnósticos o pronósticos e incluso haciendo recomendaciones terapéuticas, en los que se asumen cierto grado de error. Se trata de un proceso dinámico que se inicia con la anamnesis, en el que el médico comienza a emitir hipótesis sobre lo que le pasa al enfermo, hipótesis que son contrastadas y aceptadas o rechazadas provisionalmente. Esta misma dinámica se repite a lo largo de la exploración física, cuando se analizan los resultados de las pruebas complementarias e, incluso, cuando ya se ha instaurado el tratamiento. Aunque no se realiza de forma explícita, la experiencia individual permite a los facultativos estimar la verosimilitud de los diagnósticos que emiten y traducirlos en decisiones terapéuticas apropiadas. Sin embargo, no se hace de una forma sistemática, por lo que se pierde la oportunidad de discriminar la información válida del resto, jerarquizar su validez y traducirla en estimaciones individualizadas de probabilidad, que hagan las decisiones más adecuadas. En definitiva, conocer el futuro de la enfermedad es crucial para el proceso de toma de decisiones.

Aunque parezca algo novedoso o moderno, conocer el pronóstico de una enfermedad para poder actuar en consecuencia es algo que lleva ansiando la humanidad durante siglos. En este sentido, el mundo de los oráculos griegos puede parecer lejano al hombre del siglo XXI, pero la pulsión de pronosticar lo que deparará el futuro sigue siendo una cuestión cotidiana, no sólo en medicina. Nuestra vida está rodeada de encuestas, sondeos, predicciones meteorológicas, horóscopos y otras técnicas que tratan de anticipar lo que está por venir. Es una especie de inquietud innata a la condición humana, una necesidad que surge del

ansia de certidumbre que nos envuelve antes de tomar cualquier decisión, incluso en el desempeño de la medicina profesional.

El doctorando se toma la licencia de hacer una ligera incursión en un mundo alejado del pronóstico clínico y la medicina moderna, pero que marcaba la vida y la enfermedad de nuestros antepasados, el mundo de los oráculos griegos relacionados con la medicina de la época clásica. La Antigua Grecia siempre ha sido referente en cuanto al pensamiento racional. Cuna de grandes filósofos, “madre” de la democracia y, sin embargo, tan dependiente de lo irracional. En el mundo helénico, la razón y la adivinación del futuro iban cogidas de la mano. Por ello los oráculos constituían un pilar fundamental en la civilización helénica, pues el raciocinio puro era insuficiente para explicar los sucesos de la vida cotidiana, incluyendo los relacionados con la enfermedad. Lo primero que cabe preguntarse al estudiar los oráculos es por su origen. Los dioses más relacionados con la adivinación son Apolo y Zeus, al menos contaban con los centros más influyentes; el primero, en Delfos y el segundo, en Dodona.

El oráculo de Delfos conforma el paradigma del pensamiento griego sobre la adivinación. De orígenes micénicos, alcanzó gran popularidad en el siglo VII a.C. Al igual que otros, se trata de un santuario panhelénico, es decir, pertenecientes a todos los griegos, motivo por el cual era respetado en los conflictos armados. Las sacerdotisas de este templo eran las archiconocidas pitonisas. Estas deben su nombre a Pítico, sobrenombre que adoptó Apolo (dios al que está dedicado el oráculo) tras matar a la serpiente Pitón. Cuando el visitante llegaba al oráculo, se encontraba en la puerta varias “gnomasi” (divisas o frases). De ellas, dos han trascendido a nuestros días “conócete a tí mismo” y “nada con exceso”; llamativamente, de rabiosa actualidad. Cruzada la puerta, y si el visitante estaba dispuesto a pedir una adivinación (pronóstico en nuestros días), éste debía abonar cierta cantidad de dinero. Realizada la aportación económica, sólo quedaba un paso más para obtener el pronóstico, el sacrificio de un animal. Una vez aceptada la ofrenda, la sacerdotisa entraba en el templo con la pregunta que se le había formulado. La pitonisa, entraba en trance (favorecido por sustancias psicotrópicas) y emitía un juicio, algo parecido a un delirio que le transmitía el dios Apolo, que era interpretado por los sacerdotes, los cuáles se lo comunicaban al solicitante. Por supuesto se consultaban gran cantidad de

cuestiones, entre ellas asuntos de estado, pero, por los restos arqueológicos encontrados, las solicitudes de pronósticos relacionados con la enfermedad y la muerte eran una constante.

Otro santuario/oráculo muy conocido era el del dios Asclepios en Epidauro, dedicado exclusivamente a problemas médicos. Muy interesante ha sido el estudio de los cultos que en este santuario se le dedicaban al dios, destacando con mucho el procedimiento de la incubatio, que consistía en que el paciente durmiera una noche en un sitio especial de estos santuarios, el abaton, durante la cual se le aparecía el dios Asclepios, y mediante la palabra, recomendaciones o algunos actos, hacía que los enfermos al día siguiente salieran curados o conociendo el pronóstico de su enfermedad. Cabe decir que se intuye que este pronóstico mucho tenía que ver con la aportación económica que se aporta. Testimonios de este proceso y de estas curaciones son los llamados iamata o sanationes, que se han encontrado en muchos de estos santuarios, siendo el de Epidauro, el más importante de todos ellos.

Dejando a un lado la adivinación y volviendo al tema que ocupa el presente estudio, como ya se ha comentado, la prevalencia de la IC, así como la necesidad de ingreso hospitalario en muchas ocasiones, supone un problema sanitario de gran magnitud. Igualmente, el manejo de la IC ha sufrido cambios importantes como consecuencia de la profundización en los mecanismos fisiopatológicos y de la aparición de nuevos tratamientos. De todo ello, se deduce, la especial relevancia de conocer el pronóstico de estos pacientes, tanto a corto como a medio plazo. Tanto es así, que conocer dicho pronóstico, en términos de reingreso y, sobre todo, de mortalidad, puede ayudar a establecer diferentes subgrupos pronósticos, lo que tiene implicaciones importantes sobre el uso de recursos sanitarios, así como sobre la decisión de cómo y dónde manejar cada paciente (Santas et al., 2017; Llorens et al., 2015). Sin ir más lejos, disponer de escalas que ayuden a la predicción pronóstica de pacientes con IC en un área de urgencias, puede otorgar al clínico responsable la suficiente información para decidir si un paciente puede ser dado de alta o, por el contrario, debe ser manejo de forma hospitalaria, así como qué unidad es la más adecuada para su ingreso (cuidados intensivos, cardiología, medicina interna...) (Stiell et al., 2013; Lee et al., 2012).

En este sentido, existen varios modelos predictivos publicados que establecen respectivas escalas de riesgo para mortalidad a corto plazo (dentro de los primeros 30 días tras la asistencia médica (Collins et al., 2015; Miró et al., 2017; Ponikowski et al., 2016). Sin embargo, el conocimiento disponible en cuanto a las rehospitalizaciones o las re-visitas a urgencias es mucho menor (Carbajosa et al., 2016; Miró et al., 2017). Los modelos predictivos a largo plazo (asistencias médicas repetidas, re-hospitalizaciones y mortalidad) son aún más escasos; entre ellos se encuentran las escalas AHEAD (Spinar et al., 2016), MAGGIC-HF (Rich et al., 2018) y PREDICT-HF (Simpson et al., 2020), por citar algunos ejemplos.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis que compara el rendimiento de varias escalas pronósticas de IC (Codina et al., 2021). Este metaanálisis comparó varias escalas ya publicadas como las denominadas MAGGIC-HF (Rich et al., 2018), SHFM (Levy et al., 2006); PREDICT-HF (Simpson et al., 2020) y BCN-Bio-HF (Lupón et al., 2014). Se analizaron un total de 1166 pacientes entre todas las escalas comentadas, a los que se les habían aplicado dichas escalas. Se escrutaron datos referentes a la correlación, a la discriminación y a la calibración. La conclusión fue que ninguna de las escalas predictivas de riesgo en IC contemporáneas mostró una clara superioridad sobre las demás. Como muestra de lo comentado se expuso que BCN-Bio-HF mostró la mejor discriminación, pero con sobreestimación del riesgo; MAGGIC-HF desempeñó la mejor calibración; y SHFM y PREDIC-HF tendían a infraestimar el riesgo (Codina et al., 2021). Si bien en este estudio se incluían IC de *novo*, la mayoría de pacientes eran IC de diagnóstico previo. Igualmente, tanto SHFM como PREDICT-HF incluyeron, únicamente, pacientes con FEVI reducida (Codina et al., 2021; Levy et al., 2006; Simpson et al., 2020).

También, de manera reciente, se ha publicado una escala de riesgo en nuestro país denominada MEESSI-AHF (Roselló et al., 2021), cuyo objetivo es predecir la mortalidad en los 30 días posteriores a la visita en un departamento de urgencias de pacientes con IC descompensada. Las conclusiones de dicho estudio son, principalmente, que la escala posee un alto valor de predicción sobre la mortalidad, pero no así sobre reingresos o re-visitas a urgencias (Roselló et al., 2021). En otro trabajo, se ha realizado una validación externa de

la escala MEESSI, obteniendo resultados que corroboran su excelente discriminación, pero recomiendan realizar una nueva recalibración (Wussler et al., 2019).

En definitiva, en la actualidad parecen no existir modelos pronósticos ni escalas predictivas que resulten fiables en todos los casos de IC. La mayoría de escalas de riesgo validadas actualmente muestran una correcta discriminación para la mortalidad en pacientes con IC, aunque existen diferencias considerables entre los subtipos de IC. Igualmente, la mayoría de modelos pronósticos exhiben una buena calibración respecto a la mortalidad a corto plazo (un año), no siendo así si se intenta predecir la mortalidad a medio y a largo plazo en pacientes que, además, la mayoría padecen IC crónica (no aguda) (Codina et al., 2021).

### **1.9. El proceso de validación de escalas clínicas**

Los modelos de predicción (o de riesgo) son usados de manera habitual para estimar el riesgo de incidencia de un evento, es decir con objetivo diagnóstico, o bien de predecir su aparición en el futuro, con objetivo pronóstico (Collins et al., 2014). Son modelos con múltiples variables que pretenden proporcionar datos fiables y una herramienta formal en cuanto al diagnóstico y/o pronóstico en los pacientes según sus características clínicas. Por ello, tienen un importante papel en la estratificación del riesgo y en el proceso de toma de decisiones de la práctica clínica habitual (Bouwmeester et al., 2012; Núñez et al., 2011).

Para que la comunidad científica obtenga el máximo rendimiento de la predicción clínica, es necesario que el desarrollo y la validación estos modelos se realicen de manera transparente y rigurosa (Moons et al., 2015; Wynants et al., 2016). De la misma manera, si se pretende que una escala o modelo de riesgo se use de manera sistemática en la práctica clínica diaria, se deben construir reglas de predicción clínicas extraídas de los modelos originales. Éstas deberían ser fáciles de utilizar y más importante aún, deberían incluir variables que los clínicos utilicen frecuentemente en su labor diaria (Ely, 2004; Kawamoto, 2005).

Antes de plantearse si utilizar un modelo de predicción, es necesario hacer una lectura crítica y sistemática del proceso de elaboración. En este sentido la guía TRIPOD, publicada en 2015, ofrece una serie de elementos para la elaboración

de modelos predictivos (TRIPOD Checklist). El cumplimiento de los estándares de esta guía asegura que ha existido rigor metodológico durante la fase de desarrollo y/o validación del modelo predictivo (Moons et al., 2015; Collins et al., 2015). En la fase de desarrollo de un modelo, es fundamental incluir la validación interna. Además, antes de considerar un modelo como validado, debe ser evaluado por un conjunto de datos no incluidos en el desarrollo del modelo, lo que se conoce como validación externa (Altman y Royston, 2000; Hemingway et al., 2013).

La validación significa evaluar lo válido, lo correcto, lo firme que es un procedimiento. En el ámbito de la modelización, como estamos dibujando una realidad con materiales tomados de otra realidad (en nuestro caso hablamos de evaluar riesgos en la vida real mediante herramientas tomadas del mundo de las funciones matemáticas), la validación evalúa lo estrecha que es esta representación, lo próximo que es ese dibujo matemático a la realidad que trata de representar. Validación es, pues, un término muy genérico porque esta evaluación se puede hacer mediante criterios diferentes y mediante procedimientos también muy diferentes. Para comprender adecuadamente el proceso de validación de las escalas clínicas hay que definir previamente los tipos de validación (interna y externa) y el concepto de ajuste que depende de dos propiedades, discriminación y calibración.

La validación interna: es la que se realiza con los propios datos de la realidad utilizados que para construir el modelo. Se trata, por lo tanto, de ver el grado de conexión que hay entre lo que nos dice el modelo matemático creado y los propios datos usados para construir ese modelo. Por eso se le denomina “interna”, respecto a los propios datos usados. La validación interna incluye dos acciones fundamentales: calibración, definida como el grado de concordancia entre el riesgo previsto y el observado, y discriminación, que es la capacidad del modelo para diferenciar entre pacientes con diferentes resultados (Nuñez et al., 2011; Justice et al., 1999).

La validación externa: cuando la evaluación no se realiza con los datos usados para construir el modelo sino con los obtenidos de otra muestra. Se trata, pues, de una generalización, en la que no se pretende evaluar la proximidad del

modelo con los datos usados para construirlo, sino, por el contrario, sino de poner a prueba el modelo para ver si explican también otros valores, si explican una realidad análoga a la representada, pero de la que no hemos usado datos a partir de los cuales construir el modelo (Llopis, 2022).

En el ámbito de la validación de modelos predictivos y escalas pronósticas, el concepto de “ajuste” significa la evaluación de la proximidad del modelo a la realidad. Por lo tanto, todas las técnicas que evalúan el ajuste de unos datos a un modelo son, en realidad, técnicas de validación. Los métodos de ajuste genéricos son poco precisos. Hacen una valoración global sin entrar en pequeños detalles más específicos. Por ello, el ajuste se realiza mediante determinadas fórmulas estadísticas que evalúan sus propiedades más relevantes, es decir mediante la discriminación y la calibración (Llopis, 2022; Núñez et al., 2011).

La discriminación es la capacidad del modelo de asignar el resultado correcto a un par de sujetos seleccionados al azar; en otras palabras, permite al modelo clasificar a los sujetos en un contexto de criterio de valoración con predicción binario. El área bajo la curva (AUC) es la medida de discriminación más frecuentemente utilizada para modelos de error normal y resultado binario. Su equivalente para los datos con observaciones censuradas es el estadístico C (Núñez et al., 2011). Los ejemplos de la figura 2 ilustran de forma práctica el concepto de discriminación.

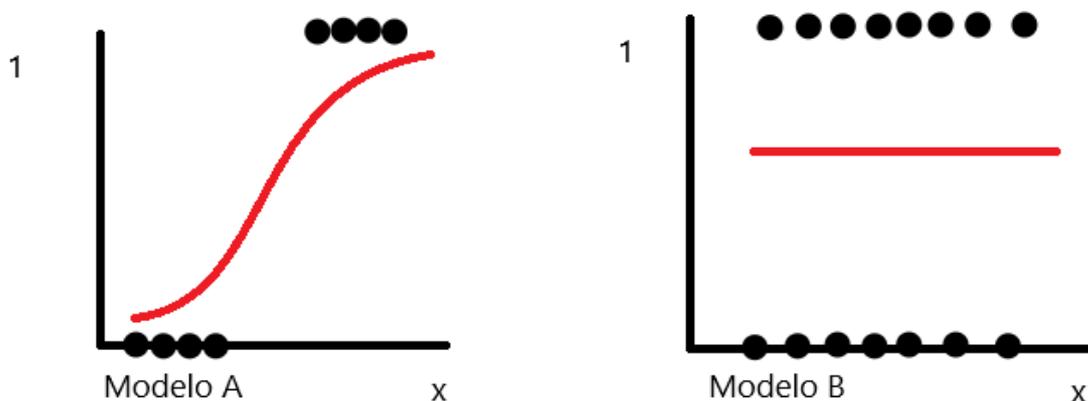


Figura 2. Modelos de discriminación: A, discriminante; B, no discriminante

El modelo A de la izquierda tiene una buena discriminación, ya que conociendo el valor de la variable independiente “x” se puede predecir el valor de la variable dependiente “y”. El modelo B de la derecha no es discriminante: el valor de “x” no permite conocer el valor de “y”

La calibración, por otro lado, trata de evaluar que no haya saltos importantes entre valores observados y valores esperados, entre probabilidades observadas y probabilidades esperadas. Se trata, por tanto, de ver si hay paralelismos entre valores observados y valores esperados en distintos tramos de la variable independiente. (Mata, 2012). En otras palabras, es la capacidad del modelo de producir estimaciones no sesgadas de la probabilidad del evento o variable de valoración. (Núñez et al., 2011). Las medidas de calibración más usadas son el “intercept” y la pendiente de calibración o “slope”.

Es importante distinguir entre discriminación y calibración porque podemos tener un modelo con buena calibración, pero mala discriminación y podemos tener, también, por el contrario, un modelo con bastante buena discriminación y muy mala calibración. (Llopis, 2022).

La discriminación y la calibración son, como puede verse, distintos criterios de ajuste. Es bueno y necesario que se den las dos cosas: que el modelo discrimine bien y que esté bien calibrado. Por eso es necesario evaluar cosas diferentes. Con una única evaluación nos podríamos encontrar con una deficiente evaluación. Cuando el ajuste, la discriminación o la calibración se realiza con la propia muestra utilizada para construir el modelo estamos haciendo una validación interna. Por otro lado, cuando el ajuste, la discriminación o la calibración se realiza con una muestra diferente a la utilizada para construir el modelo estamos haciendo una validación externa. El grado de alejamiento de esta muestra diferente, respecto a la muestra original, nos lleva a establecer a las dos propiedades de la validación externa: reproducibilidad y transportabilidad.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La evaluación comparada de la práctica clínica muestra variabilidad en los procesos asistenciales por lo que, ante situaciones o escenarios clínicos similares, podemos encontrar prácticas profesionales diferentes, en ocasiones sin una base científica que las sustente. Además, la información disponible sobre la variabilidad de la atención a los pacientes con IC y su impacto sobre la evolución de la enfermedad en España es escasa. En este sentido, se desconoce la variabilidad que es atribuible a las propias características clínicas o biológicas (sexo o edad) de los pacientes y cual se relaciona con los diferentes estilos de práctica de los profesionales que los asisten.

Por otra parte, la mayoría de los datos que disponemos de pacientes con IC provienen bien de estudios prospectivos aleatorizados realizados en poblaciones muy seleccionadas, predominando varones jóvenes con grados avanzados de IC, mayor disfunción ventricular y menor comorbilidad que la población general, o bien, de estudios epidemiológicos a nivel poblacional, basados en consumo de fármacos, diagnósticos clínicos poco precisos o códigos de altas hospitalarias, siendo escasos los estudios en el primer episodio de descompensación de la IC.

Además, en nuestro país no existen estudios amplios que hayan evaluado la evolución en los últimos años de las características clínicas de los pacientes hospitalizados y de la adecuación a las recomendaciones de las GPC en los pacientes hospitalizados con IC y su impacto sobre la evolución de la enfermedad, que son dos de los aspectos que justifican la realización del presente estudio.

Finalmente, los modelos predictivos y las escalas de riesgo son herramientas para ayudar al clínico a valorar el balance riesgo-beneficio y así tomar mejores decisiones. La ausencia de validación externa de estos modelos y escalas disminuye su rigor científico y compromete su capacidad pronóstica. En los últimos años se han publicado varias revisiones que ponen de manifiesto la ausencia de adecuación a los estándares de los diversos modelos de predicción publicados, sobre todo en la metodología y la comunicación de resultados, tanto en fase de desarrollo como de validación (Collins et al., 2013). Claro ejemplo de

ello es que prácticamente ningún modelo de predicción aparece reflejado en las GPC de las diferentes sociedades científicas, que son los documentos elegidos por los clínicos en su labor asistencial (Steyerberg, 2008). En el ámbito de la IC, las escalas pronósticas sobre la ICA de *novo* son escasas (De la Cámara et al., 2012; Spinar et al., 2016), y no existen estudios previos que hallan evaluado el rigor metodológico del proceso de elaboración ni la capacidad discriminativa y calibración de las escalas desarrolladas.

En 2012 se desarrolló el modelo predictivo PREDICE-SCORE (De la Cámara et al., 2012) cuyo objetivo era estimar el riesgo de muerte en un año en pacientes hospitalizados diagnosticados por primera vez de IC, según una serie de variables que están habitualmente disponibles en la práctica clínica diaria y son fáciles de recopilar para el clínico. Posteriormente, se desarrollaron los procesos de validación interna y externa de la escala pronóstica, que también son objetivos de la presente Tesis Doctoral.

### **3. HIPÓTESIS**

En la última década los pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC en España son de mayor edad y presentan más comorbilidades, habiendo mejorado la adecuación de su manejo diagnóstico-terapéutico a las GPC siendo esperable que la tasa de re-ingresos y mortalidad se mantenga estable, al compensarse el efecto antagónico del empeoramiento pronóstico con la mejoría del proceso asistencial.

Los modelos predictivos desarrollados y validados, tanto interna como externamente, y que siguen las recomendaciones existentes en la literatura, tienen mayor rigor científico y mejoran la validez pronóstica.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivos principales**

- Describir la evolución en las dos últimas décadas de las características clínicas y comorbilidad de los pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC, identificar los cambios en la adecuación de indicaciones sobre diagnóstico y tratamiento a los estándares de las GPC, y describir el impacto de los cambios en el espectro clínico y el manejo de la IC sobre el pronóstico de la enfermedad (reingresos por IC y mortalidad por cualquier causa) durante el primer año de seguimiento tras la hospitalización.
- Realizar la validación externa del modelo PREDICE-SCORE desarrollado por nuestro grupo de investigación en 2012 (De la Cámara et al., 2012) para predecir la mortalidad a un año de los pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC.

### **4.2 Objetivos secundarios**

- Evaluar la calidad y rigor del proceso de desarrollo de PREDICE-SCORE y localizar posibles deficiencias, siguiendo las recomendaciones de la guía TRIPOD.
- Validar externamente el modelo AHEAD, un segundo modelo predictivo de mortalidad en pacientes con IC de *novo*, desarrollado durante el periodo de elaboración de la presente tesis doctoral.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1. Diseño y entorno del estudio**

El estudio PREDICE (PREdicción Desenlaces Insuficiencia Cardiaca en España, FIS 06-90243; FIS07/0945; SAS 357-06) (De la Cámara et al., 2012) se diseñó como un estudio observacional multicéntrico (Hospitales Virgen del Rocío y de Valme de Sevilla; 12 de octubre de Madrid). En este estudio, se incluyeron un total de 780 pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC según los criterios de Framingham (Cowie et al., 1997) en dos periodos de tiempo, denominados:

- Cohorte retrospectiva 2005 (600 pacientes reclutados entre 2004 y 2008).
- Cohorte prospectiva 2015 (180 pacientes reclutados entre 2013-2015).

### **5.2. Variables y cohortes del estudio**

En ambas cohortes se realizó seguimiento al año desde el diagnóstico de IC, de manera telefónica y recopilando, mediante entrevista clínica, los datos necesarios. Las variables de estudio fueron edad, sexo, autonomía (para las actividades de la vida diaria), comorbilidades (DM, cardiopatía isquémica [CI], FA, valvulopatías, enfermedad vascular periférica, ERC, EPOC), índice de Charlson (ICh) (Charlson et al., 1987), pruebas diagnósticas durante el ingreso (niveles de NT-pro-BNP y ETT incluyendo diagnóstico fisiopatológico), tratamiento farmacológico al alta y evolución (medida mediante los reingresos por IC y mortalidad por cualquier causa al año del alta).

Respecto a la primera cohorte retrospectiva (año 2005), la estimación de variabilidad en prescripción y adecuación de uso de procedimientos fue de un 25% (18-32%) (García Castelo et al., 2003). La precisión de la estimación fue del 3%, que es la diferencia de tasa entre los ensayos de menor y mayor incidencia. El nivel de confianza considerado fue del 95%. Con estos datos el tamaño muestral calculado mediante el programa EPIDAT fue de 544 pacientes. Estimando una tasa de pérdida de información sobre los desenlaces del 10% (55 pacientes), el tamaño final de la muestra fue de 600 pacientes.

En cuanto a la segunda cohorte, considerando los resultados del primer estudio retrospectivo se estimó una variabilidad en la adecuación de indicaciones en un 5%, considerándose los mismos errores alfa y beta que en el primer estudio, por lo que el tamaño muestral calculado fue de 180 pacientes. Por el carácter prospectivo, en este estudio no fue necesario aumentar el tamaño muestral en previsión de posibles pérdidas en la información sobre los desenlaces.

Por tanto, primera cohorte retrospectiva estuvo constituida por 600 pacientes no seleccionados que ingresaron en los hospitales incluidos en el estudio. Los pacientes fueron seleccionados de forma aleatoria del registro del CMBD al alta de cada hospital por su juicio diagnóstico al alta, requiriendo que ese episodio fuera el primer ingreso por dicha causa. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico o ingreso previo por IC y los no residentes en el área de referencia del hospital, así como los que denegaron su inclusión en el estudio. Los pacientes fueron reclutados por un equipo de facultativos entrenados en la recogida de las variables necesarias, con acceso al registro de historias clínicas, los cuales realizaban una entrevista clínica con la recopilación de los datos necesarios; previo consentimiento informado de los pacientes que se incluyeron.

En la segunda cohorte se incluyeron 180 sujetos no seleccionados identificados prospectivamente por su juicio diagnóstico al ingreso, excluyéndose aquellos casos en los que éste diagnóstico no se mantuvo al alta, así como los pacientes con diagnóstico o ingreso previo por IC, los no residentes en el área de referencia del hospital y los que declinaron su inclusión en el estudio. De igual manera que la cohorte anterior, se reclutaron los pacientes mediante un equipo de facultativos entrenados en la recogida de variables necesarias, mediante entrevista clínica y con el consentimiento informado de los pacientes incluidos. El objetivo principal de esta segunda cohorte fue realizar la validación externa.

Los estándares de calidad respecto al uso de procedimientos diagnósticos y al tratamiento se tomaron de la GPC de la ESC de IC del año 2012 (McMurray et al., 2012), según el diagnóstico fisiopatológico de cada paciente, dado que era la guía más actualizada en el momento del diseño del estudio.

### **5.3. Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes; las variables continuas se expresaron como medias y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba de la t de Student, después de la confirmación de la normalidad de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos distribuidos de forma no normal se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Las diferencias en las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher cuando la frecuencia esperada fue menor de cinco. El análisis se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corporation, Armonk, NY).

### **5.4. Adecuación a las recomendaciones TRIPOD**

En 2012 se desarrolló el modelo PREDICE-SCORE con el propósito de estimar el riesgo de muerte al año en pacientes diagnosticados por primera vez de IC, de acuerdo con una serie de variables que fácilmente se recogen para el clínico en la práctica clínica diaria (De la Cámara et al., 2012).

Tras su desarrollo y publicación, salió a la luz la guía TRIPOD, que ofrece una serie de elementos y recomendaciones para la elaboración de modelos predictivos (TRIPOD Checklist) (Moons et al., 2015). El cumplimiento de los mismos proporciona rigor metodológico durante la fase de desarrollo y/o validación de un modelo de predicción, lo cual lo hace más fiable de cara a la comunidad científica.

Por ello se analizaron punto por punto el cumplimiento las recomendaciones de la guía TRIPOD (Moons et al., 2015) durante el proceso de desarrollo de la escala PREDICE. Igualmente, en base a dichas recomendaciones, se subsanaron los errores encontrados en el artículo original del estudio PREDICE (De la Cámara et al., 2012) en base a dichas recomendaciones.

### **5.5. Validación de escalas pronósticas**

Para validar el modelo pronóstico y la escala propiamente dicha, se han utilizado modelos específicos de calibración y discriminación. Los cálculos se han

enfocado en el análisis de la discriminación y se han realizado mediante el cálculo de AUC, y de la calibración mediante la medición de “intercept” y “slope”. Igualmente se ha calculado la concordancia estadística, la cual representa la posibilidad de que un individuo que ha desarrollado un evento tenga una probabilidad estimada más elevada que aquel que no lo ha desarrollado. Las variables incluidas en la validación del PREDICE-score son: edad, filtrado glomerular (GFR), niveles séricos de sodio, dependencia para las actividades básicas de la vida diaria y diagnóstico fisiopatológico (función sistólica conservada o reducida) (De la Cámara et al., 2012).

La fórmula construida durante la fase de desarrollo de la escala PREDICE se denominó “índice pronóstico” (IP) (De la Cámara et al., 2012):

$$\begin{aligned} IP = & 7,1739 + 0,0347 * \text{edad} - 0,4193 * \text{género femenino} - 0,0118 \\ & * \text{GFR} - 0,0788 * \text{sodio} + 0,8572 * \text{fallo renal} + 0,7054 \\ & * \text{dependencia} + 0,9830 * \text{fallo sistólico} \end{aligned}$$

$$\text{Riesgo de muerte al año} = \frac{1}{1 + e^{-(IP)}}$$

El riesgo de muerte al año para el modelo PREDICE fue calculado usando el IP:

$$\begin{aligned} IP = & 6,4684 + 0,0347 * \text{edad} - 0,419 * \text{género femenino} - 0,0118 * \\ & \text{GFR} - 0,0788 * \text{sodio} + 0,8572 * \text{fallo renal} + 0,7054 * \text{dependencia} + \\ & 0,9830 * \text{fallo sistólico} + 1,2527 * \text{enfermedad renal crónica} \end{aligned}$$

$$\text{Riesgo de muerte al año} = \frac{1}{1 + e^{-(IP)}}$$

En dicha ecuación, el GFR se estimó mediante “4-variable version of the Modification of Diet in Renal Disease equation” (MDRD4) (Levey et al., 1999).

## 5.6. Aspectos éticos

El estudio se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki (*World Medical Association* 2003) y los requisitos pertinentes de la legislación española. También contó con el Dictamen Favorable del Comité de Ética de la Investigación de los Hospitales participantes (Anexo 2). Durante todo el proceso, se garantizó la confidencialidad de los datos de acuerdo a la legislación vigente.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Características de las cohortes de estudio

Las características de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 4. La edad media en la cohorte 2005 fue de 73,6 años ( $\pm 12,3$ ); y en la cohorte 2015 de 75 años ( $\pm 9,7$ ), sin diferencias estadísticamente significativas. Respecto a la autonomía para las actividades de la vida diaria (AVD), los pacientes de la cohorte 2005 tuvieron mayor independencia que los sujetos de 2015, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Respecto a las comorbilidades de los pacientes, el porcentaje de sujetos con DM fue del 41% en 2005 y del 43,9% en 2015, sin diferencias significativas. La CI alcanzó en 2005 el 16,3% de la población, en la cohorte 2015 el porcentaje fue del 10,1%; esta diferencia no resultó significativa.

Al comparar ambas poblaciones, en la cohorte de 2005 existió una mayor prevalencia de valvulopatía (26,1% vs. 15% en 2015) y de EPOC (18,7% vs. 13,9%); mientras que fue menor la proporción de pacientes con enfermedad vascular periférica (10,8% vs. 14,4%) y ERC (11,8% vs. 17,8%).

Cuando se agrupa la comorbilidad en el ICh, las diferencias encontradas resultaron estadísticamente significativas, puesto que el grueso de la población recogida en 2015 (90% de la misma) obtuvieron una puntuación de ICh >2 frente al 12,8% de la población de 2005). Como dato adicional, gran parte de la cohorte 2005 tuvo puntuaciones en el ICh 1-2 puntos (65,2%) frente al 10,5% de sujetos de la población de 2015. La población sin comorbilidad (ICh igual a 0) fue del 22% en la cohorte de 2005; mientras que en la cohorte 2015 no existió ningún sujeto con esa puntuación.

Por tanto, la tendencia temporal observada en la cohorte prospectiva 2015 fue la de una población de más edad y dependencia en sus actividades y una significativa mayor comorbilidad.

	Cohorte retrospectiva	Cohorte prospectiva	<i>p</i>
	2005 (N= 600)	2015 (N= 180)	
Edad (años), media ± DE	73,6 ± 12,3	75 ± 9,7	0,16
Sexo varón, n (%)	305 (50,8)	88 (48,9)	0,64
<b>Enfermedades cardiacas</b>			
Cardiopatía isquémica, n (%)	98 (16,3)	18 (10,1)	0,04
Valvulopatía, n (%)	160 (26,7)	23 (15)	<0,001
Fibrilación auricular, n (%)	177 (29,5)	56 (31,1)	0,67
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes mellitus, n (%)	246 (41)	79 (43,9)	0,49
Enfermedad vascular periférica, n (%)	65 (10,8)	26 (14,4)	0,08
EPOC, n (%)	112 (18,7)	25 (13,9)	0,07
Enfermedad renal crónica, n (%)	71 (11,8)	32 (17,8)	0,01
Índice de Charlson >2	77 (12,8)	162 (90)	<0,001
<b>Autonomía funcional</b>			
Independiente para las AVD, n (%)	537 (89,5)	160 (88,9)	0,82

*Tabla 4. Características demográficas y clínicas y situación funcional de los pacientes incluidos en las cohortes retrospectiva (2005) y prospectiva (2015) del estudio PREDICE.*

## 6.2. Pruebas diagnósticas

Se realizó ETT en el 65% de los 600 sujetos de la cohorte retrospectiva 2005 y en el 92,2% de los 180 sujetos de los pacientes de la cohorte prospectiva 2015 ( $p < 0,001$ ) (tabla 5).

El diagnóstico de IC-FER se obtuvo en un 2,9% de los pacientes de la cohorte retrospectiva y el 37% de la cohorte prospectiva 2015 ( $p < 0,001$ ). La determinación de NT-pro-BNP se realizó solo en 26 (0,4%) de los 600 sujetos de la cohorte 2005, y sus valores medio fueron 3680 pg/ml ( $\pm 3610$ ). Por el contrario,

en la población de 2015 dicha medida se realizó en el 138 (76,7%) de los 180 sujetos, siendo el valor medio de 3955 pg/ml ( $\pm 4944$ ). No se observaron diferencias en los niveles de NT-pro-BNP entre ambos grupos (tabla 5).

	<b>Cohorte retrospectiva 2005 (N= 600)</b>	<b>Cohorte prospectiva 2015 (N= 180)</b>	<b>p</b>
<b>Ecocardiografía transtorácica</b>			
<b>Realizada, n (%)</b>	399 (66,5)	166 (92,2)	<0,001
<b>FEVI &lt; 40%, n (%)</b>	106 (2,9)	54 (37)	<0,001
<b>Laboratorio</b>			
<b>Hemoglobina [g/l], media <math>\pm</math> DE</b>	12,8 $\pm$ 2,3	12,3 $\pm$ 2,2	0,01
<b>Sodio plasmático [mEq/l], media <math>\pm</math> DE</b>	138,1 $\pm$ 4,6	138,5 $\pm$ 5	0,32
<b>Potasio plasmático [mEq/l], media <math>\pm</math> DE</b>	4,3 $\pm$ 0,7	4,4 $\pm$ 0,7	0,09
<b>eGFR [ml/min], media <math>\pm</math> DE</b>	7,5 $\pm$ 38,6	72,0 $\pm$ 30,7	0,63
<b>NT-pro-BNP [pg/ml], media <math>\pm</math> DE</b>	3680,2 $\pm$ 3610,2	3955,5 $\pm$ 4944,3	0,41

*Tabla 5. Pruebas diagnósticas realizadas durante el ingreso en los pacientes incluidos en las cohortes retrospectiva (2005) y prospectiva (2015) del estudio PREDICE*

### **6.3. Tratamiento al alta**

El tratamiento farmacológico prescrito al alta a los pacientes del estudio se muestra en la tabla 6. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el uso de BB entre ambas poblaciones: en 2005 se prescribieron en el 31,3% de los casos y en 2015 en el 50,6%. También se objetivaron diferencias

estadísticamente significativas en el uso de estatinas, (25% en 2005 frente al 48,3% en 2015).

En cuanto al uso de IECA o ARAII, se observa un incremento en el uso si comparamos la cohorte 2005 con la de 2015 (69% vs. 76,1%,  $p=0,114$ ).

Se observó un aumento del uso de antiagregantes en la población de 2015 respecto a la de 2005 (46,6% vs. 43,8%,  $p=0,59$ ); y un aumento significativo en el uso de anticoagulantes (42,1% vs. 33,8%,  $p=0,05$ ). Igualmente, el uso de diuréticos de asa se incrementó de cara al alta en la población de 2015 (77% vs. 73,2%,  $p=0,43$ ). Por el contrario, el uso de digoxina desciende (25,3% en 2005 frente a 14,6% en 2015); al igual que la prescripción de nitratos (11,7% vs. 4,9%), todo ello sin significación estadística.

	Cohorte retrospectiva	Cohorte prospectiva	<i>p</i>
	2005 (N= 600)	2015 (N= 180)	
Betabloqueantes, n (%)	188 (31,3)	90 (50,6)	<0.001
IECA, n (%)	328 (54,7)	96 (53,9)	0,75
ARA II, n (%)	104 (17,3)	27 (15,3)	0,46
IECA - ARA II, n (%)	414 (69,0)	137 (76,1)	0,114
ARM, n (%)	104 (17,3)	27 (15,3)	0,46
Diuréticos de asa, n (%)	439 (73,2)	137 (77)	0,43
Digoxina, n (%)	152 (25,3)	26 (14,6)	0,002
Nitratos, n (%)	70 (11,7)	8 (4,9)	0,005
Antiagregantes, n (%)	263 (43,8)	83 (46,6)	0,59
Anticoagulantes orales, n (%)	203 (33,8)	75 (42,1)	0,05
Estatinas, n (%)	150 (25)	86 (48,3)	<0,001
Otros, n (%)	406 (67,7)		

*Tabla 6. Tratamiento al alta hospitalaria en los pacientes incluidos en las cohortes retrospectiva (2005) y prospectiva (2015) del estudio PREDICE*

#### 6.4. Reingresos y mortalidad

Durante el primer mes posterior al alta, reingresaron el 7,3% de los sujetos de la cohorte 2005, mientras que, en 2015, dicha tasa aumentó hasta alcanzar el 35,6% de la muestra. Durante el año posterior al alta, en la cohorte 2005, reingresaron el 21,2% vs. 49,4% en 2015; obteniéndose en ambos casos, diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) (tabla 7). Respecto a la mortalidad al año del debut de la IC también hay un incremento cercano a la significación estadística, siendo del 16,3% ( $n=98$ ) para la cohorte 2005 frente al 22,5% ( $n=40$ ) ( $p=0,07$ ) en la cohorte 2015 (tabla 7).

	Cohorte retrospectiva	Cohorte prospectiva	<i>p</i>
	2005 (N= 600)	2015 (N= 180)	
Reingreso por IC al mes, n (%)	44 (7,3)	64 (35,6)	<0,001
Reingreso por IC al año, n (%)	127 (21,2)	89 (49,4)	<0,001
Mortalidad al año, n (%)	98 (16,3)	40 (22,5)	0,07

Tabla 7. Evolución al año en los pacientes incluidos en las cohortes retrospectiva (2005) y prospectiva (2015) del estudio PREDICE

#### 6.5. Evaluación/ validaciones de PREDICE y AHEAD

La discriminación del modelo PREDICE en el conjunto de datos de validación medida mediante AUC fue de 0,68 (IC 95% 0,57 – 0,79). En la calibración el “intercept” fue de 0,33 (IC del 95%: -0,77 a 1,45) y “slope” fue de 0,65 (IC del 95%: 0,21 a 1,20).

Las probabilidades de resultado predichas (en el eje x) se han trazado contra las frecuencias de resultado observadas (en el eje y). Las predicciones perfectas deben estar en la línea de 45°.

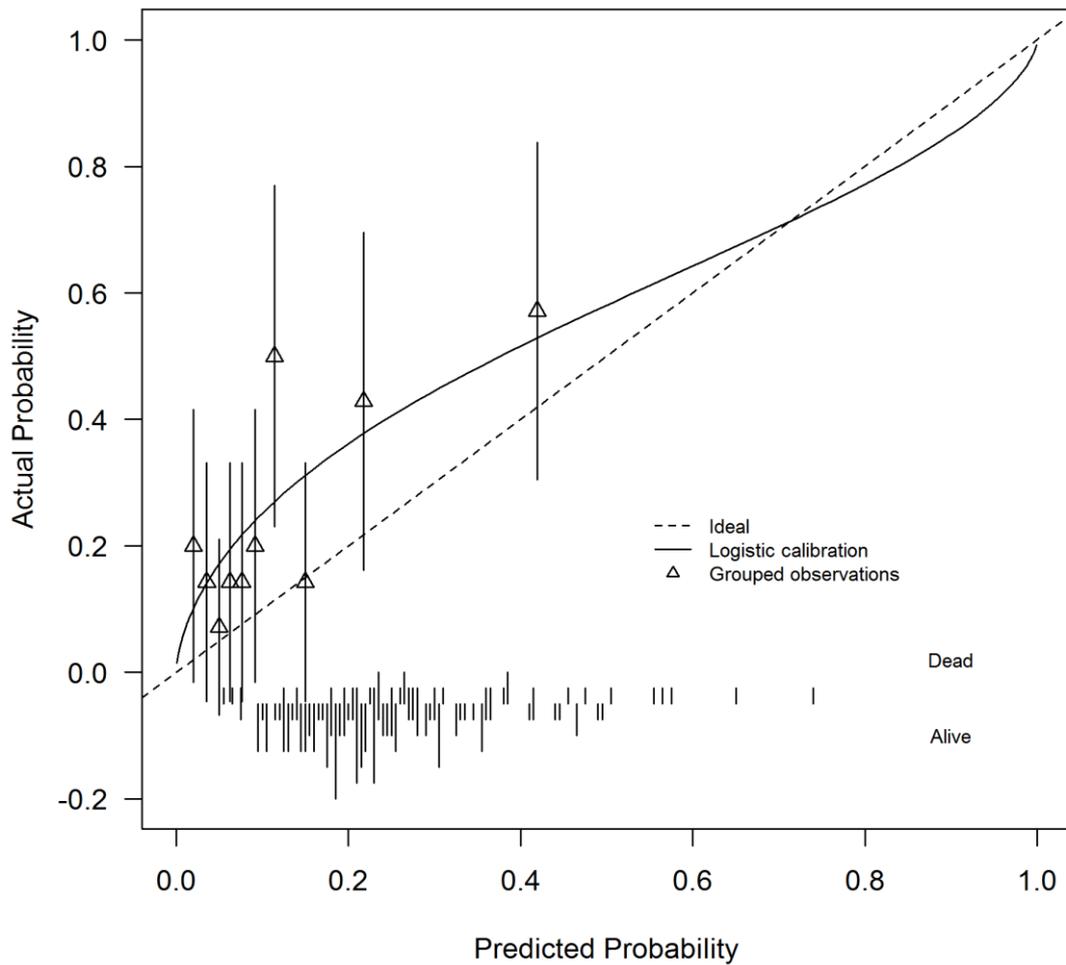


Figura 3. Calibración del modelo PREDICE

**Validación externa de la regla clínica PREDICE (figura 4)**

El área bajo la curva (AUC) fue de 0,59 (ICZ 95%: 0,47 – 0,71), el “intercept” - 0,25 (ICZ del 95%: -1,70 a 0,94) y “slope” 0,42 (ICZ del 95%: -0,20 a 1,17).

Las probabilidades de resultado predichas (en el eje x) se han trazado contra las frecuencias de resultado observadas (en el eje y). Las predicciones perfectas deben estar en la línea de 45°.

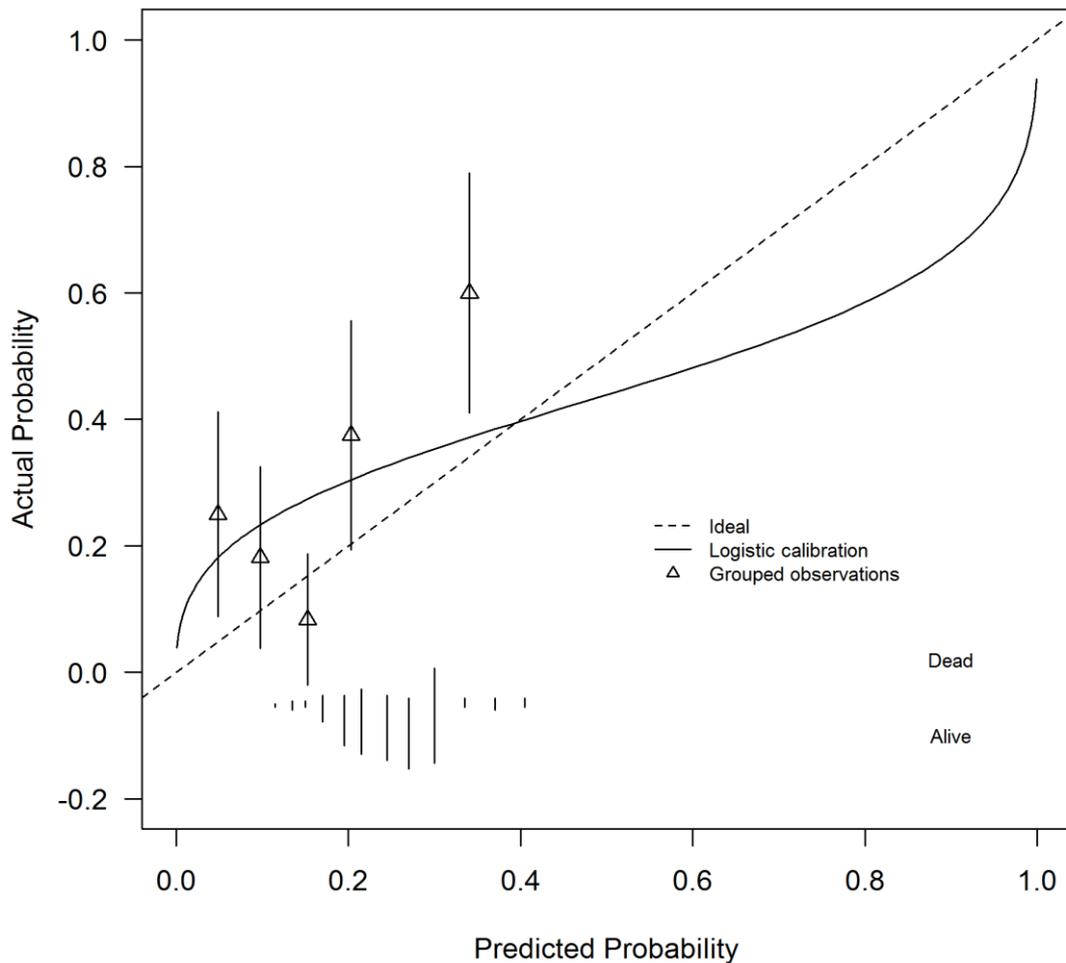


Figura 4. Calibración de la regla clínica pronóstica PREDICE

**Validación externa de la regla clínica pronóstica AHEAD (usando la cohorte de desarrollo de PREDICE)**

El AUC de la escala AHEAD fue 0,68 (ICZ 95%: 0,62 – 0,73). Respecto a la calibración, “intercept” fue -0,60 (ICZ 95%: -1,02 a -0,23) y “slope” 1,38 (ICZ 95%: 0,90 – 1,90). Se demuestra en la figura 5.

Las probabilidades de resultado predichas (en el eje x) se han trazado contra las frecuencias de resultado observadas (en el eje y). Las predicciones perfectas deben estar en la línea de 45°.

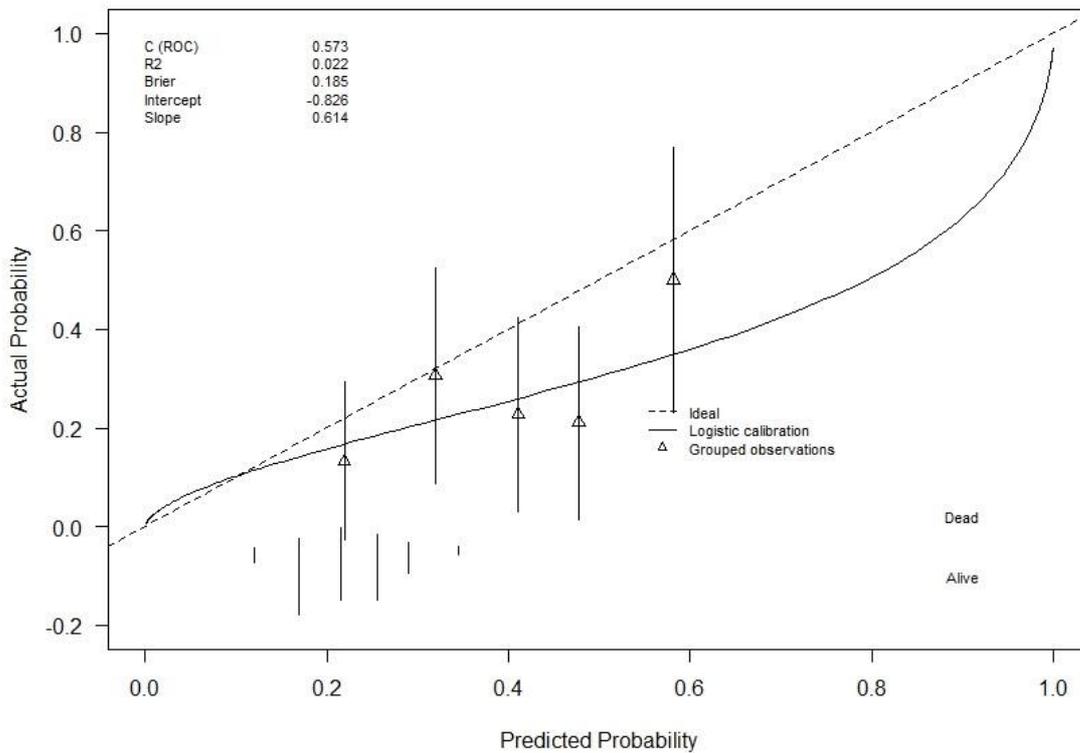


Figura 5. Calibración AHEAD (usando cohorte de desarrollo PREDICE)

**Validación externa de la regla clínica pronóstica AHEAD (usando la cohorte de validación de PREDICE)**

El AUC de la escala AHEAD fue 0,58 (ICZ 95%: 0,49 – 0,67). Respecto a la calibración, “intercept” fue -0,78 (ICZ 95%: -1,39 a -0,24) y “slope” 0,68 (ICZ 95%: -0,06 a 1,47). Se demuestra en la figura 6.

Las probabilidades de resultado predichas (en el eje x) se han trazado contra las frecuencias de resultado observadas (en el eje y). Las predicciones perfectas deben estar en la línea de 45°.

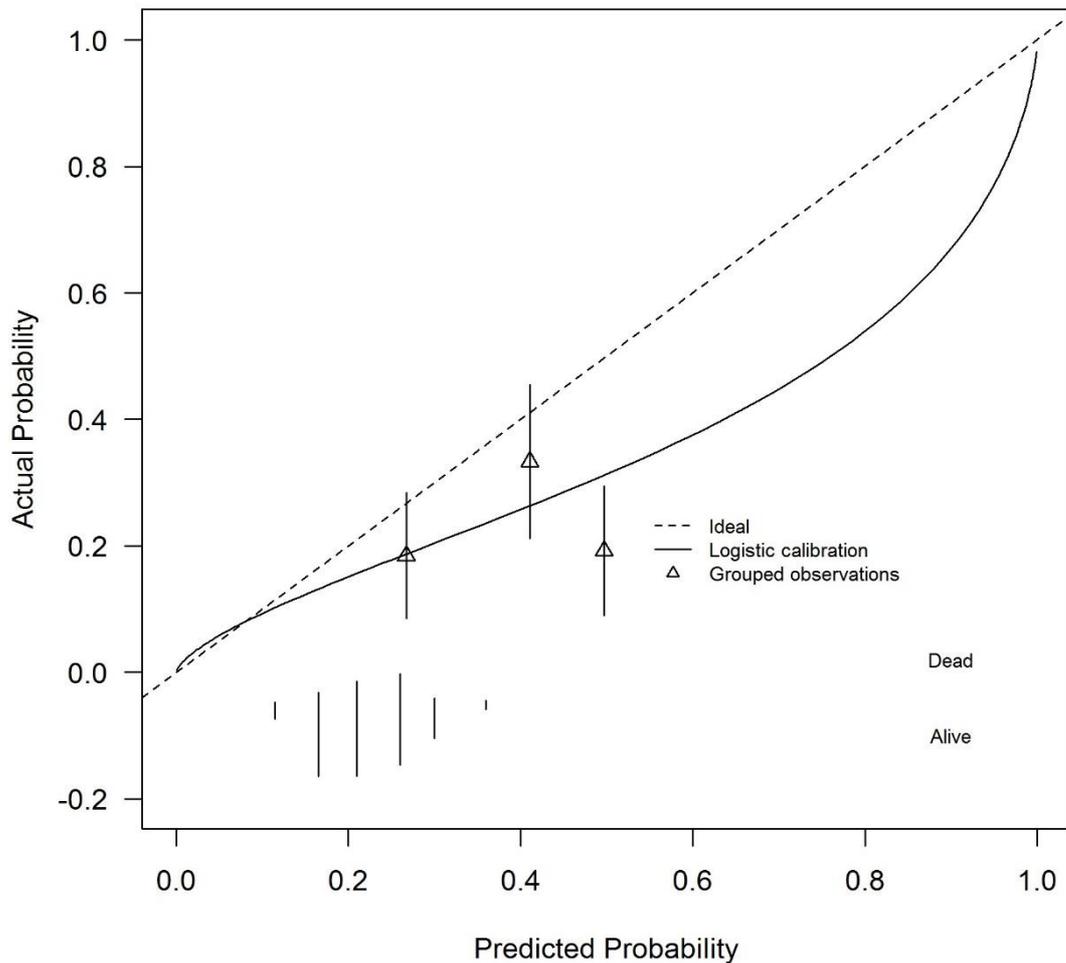


Figura 6. Calibración escala AHEAD (usando cohorte de validación PREDICE)

**Proceso de adecuación de la escala PREDICE (fase de desarrollo) a las recomendaciones TRIPOD**

El cumplimiento de los criterios TRIPOD en la elaboración de la escala PREDICE-SCORE tal y como fue publicada originalmente (De la Cámara et al., 2012) se resume en la tabla 9 incluyéndose a continuación los diferentes aspectos susceptibles de forma pormenorizada.

Título y resumen

El título del artículo original “*Role of biological and non-biological factors in congestive heart failure mortality: PREDICE-SCORE: a clinical prediction rule*”

(De la Cámara et al., 2012) no incluye las recomendaciones TRIPOD en cuanto a la fase en la que se encuentra el modelo (desarrollo o validación), la población objetivo o el objetivo a predecir. No podemos cambiar el título original, pero un título más acertado podría ser: "Desarrollo de PREDICE-SCORE: una regla de predicción clínica de mortalidad al año en el debut de insuficiencia cardiaca". En el resumen se incluyen todas las recomendaciones realizadas por TRIPOD: objetivos, diseño del estudio, participantes, tamaño de muestra, predictores, etc.

### Metodología

En el modelo PREDICE-SCORE se discuten los aspectos más relevantes sobre la IC y se detallan los objetivos: desarrollar un modelo predictivo de mortalidad al año en pacientes con IC "de novo". Sin embargo, no se recogen referencias o comparaciones específicas con otros modelos pronósticos similares (Moons et al., 2015), debido a que no existían en el momento de la publicación, tal y como se registra en una revisión sistemática (Ouwkerk et al., 2014)

Siguiendo las recomendaciones de la guía TRIPOD, es necesario recoger el diseño del estudio, indicar el periodo de reclutamiento de pacientes, el alcance de la recogida de datos (con el número de centros participantes), los criterios de inclusión/exclusión y el tratamiento recibido (Moons et al., 2015; Collins et al., 2015; Altaman, 2014). En PREDICE-SCORE se incluyen la mayoría de ellos. Sin embargo, no se incluye el cálculo del tamaño muestral, la información y la gestión de los datos. Para poder establecer modelos predictivos basados en 40 variables iniciales candidatas, como las incluidas en el estudio PREDICE (no todas incluidas en el modelo final), se considera adecuada una muestra de 600 pacientes con IC (De la Cámara et al., 2012).

En los estudios clínicos, es común excluir a los pacientes con datos incompletos del análisis estadístico, de modo que solo se incluyan aquellos con todos los datos recogidos. Esto puede conducir a una muestra no representativa y a una mala generalización (Sterne et al., 2009; Burton et al., 2004). Para evitarlo, se recomienda utilizar métodos de imputación y eliminar aquellas variables en las que los datos ausentes representen una proporción significativa (>50% de la muestra) (Wynants et al., 2016). En el desarrollo de PREDICE-SCORE, sí se excluyeron los pacientes con datos incompletos.

En el análisis estadístico, en TRIPOD se recomienda incluir la gestión de predictores en el análisis, el tipo de modelo (incluyendo su construcción y validación interna) y especificar todas las medidas utilizadas para evaluar el desempeño del modelo en el futuro (Moons et al., 2015; Wynants et al., 2016; Steryerberg, 2016). En el modelo PREDICE-SCORE, las variables incluidas en el estudio están claramente definidas y todas las medidas utilizadas en el análisis estadístico incluyendo el valor  $p$ , Odds Ratio ICZ de cada variable por separado (De la Cámara et al., 2012). También se indica el tipo de análisis utilizado según las variables y cuáles fueron las variables seleccionadas como predictores para la construcción del modelo y la regla de predicción clínica (significación estadística en el análisis multivariante). También se recogieron los métodos utilizados para la validación interna del modelo, que fueron el test de Hosmer-Lemeshow y AUC (De la Cámara et al., 2012).

En este sentido, algunos estudios concluyen que la significación estadística por sí sola no es un método completamente adecuado para la inclusión o exclusión de variables (una a una) en el modelo de predicción. Por este motivo, se recomienda sumar la razón del número de eventos en cada variable examinada (eventos por variable) para discriminar *a priori* entre variables que tienen un mayor potencial predictivo y enfocarse en ellas para la construcción del modelo (Wynants et al., 2016; Bottomley et al., 2016; Ogundimu et al., 2016). Esto se muestra en la tabla 1 del artículo original (De la Cámara et al., 2012) aunque este método no está incluido como tal en las recomendaciones TRIPOD (Collins et al., 2015).

### Resultados

En el modelo predictivo propuesto por PREDICE-SCORE, se recogió el número de participantes ( $n=600$ ) y el tiempo de seguimiento (un año). De la misma manera, se recogieron los resultados de todas las variables basales y clínicas, así como los predictores potenciales disponibles, previamente definidos (De la Cámara et al., 2012), tal y como se recomienda desde TRIPOD.

Durante la fase de desarrollo del modelo, en TRIPOD se recomienda especificar el número de participantes y el resultado de cada análisis por separado. Es conveniente comunicar, además, si hay concordancia entre un predictor

potencial y el resultado (Moons et al., 2015). En este sentido, en el artículo original de PREDICE-SCORE hay un error en el encabezado de la tabla 3, donde se indica el número de pacientes inicialmente incluidos (n=600), aunque en algunas de las variables seleccionadas existen datos ausentes y, por lo tanto, esos pacientes no fueron incluidos en la construcción del modelo. En lugar de “n=600”, debía haberse recogido “n=412”.

Continuando con las recomendaciones de las guías TRIPOD, es conveniente presentar el modelo de regresión logística por completo, incluyendo coeficientes de regresión, "intercept" o una referencia de supervivencia en un punto específico. En el modelo predictivo evaluado, el análisis de regresión logística, está expresado mediante la Odds Ratio (con el ICZ correspondiente) y el AUC, pero no mediante otras medidas de regresión o un punto de referencia en términos de supervivencia. Por este motivo, tras la revisión realizada y siguiendo las recomendaciones TRIPOD, se debería añadir la fórmula de construcción del modelo predictivo (no recogida en el artículo original de PREDICE), otorgándole el nombre de IP que hemos visto más arriba (Moons et al., 2015):

$$IP = 6,4684 + 0,0347 * edad - 0,0419 * sexo\ femenino - 0,0118 * GFR - 0,0788 * sodio + 0,8572 * fallo\ renal + 0,7054 * dependencia + 0,9830 * fallo\ sistólico + 1,2527 * enfermedad\ renal\ crónica$$

$$Mortalidad\ a\ un\ año = \frac{1}{1 + e^{-(IP)}}$$

Asimismo, se recomienda explicar cómo utilizar dicho modelo de predicción con ejemplos prácticos (Moons et al., 2015; Harrel, 2015). Por este motivo, se añaden, en este momento, ejemplos de uso del modelo predictivo original en dos tipos de escenarios clínicos bien diferenciados con el objetivo de marcar una referencia definida de supervivencia en estos perfiles.

*Ejemplo 1: paciente de bajo riesgo. Varón de 45 años, independiente, hipertenso y debut de IC con FEVI preservada, sin otras comorbilidades. Filtrado glomerular de 85 ml/min. Sodio 138 mEq/l. Su estimación de riesgo se muestra en la fórmula:*

$$IP \text{ del ejemplo 1} = 6,4684 + 0,0347 * 45 - 0,0419 * 0 - 0,0118 * 85 - 0,0788 * 138 + 0,8572 * 1 + 0,7054 * 0 + 0,9830 * 0 + 1,2527 * 0 = -2,9903$$

$$Mortalidad \text{ a un año} = \frac{1}{1 + e^{-(-2,9903)}} = 4,78\%$$

*Ejemplo 2: paciente de alto riesgo. Mujer de 88 años, hipertensa, diabética, dependiente para actividades básicas y debut de IC con FEVI deprimida. Filtrado glomerular 41 ml/min. Sodio 128 mEq/l. Su estimación de riesgo en:*

$$IP \text{ del ejemplo 2} = 6,4684 + 0,0347 * 88 - 0,0419 * 1 - 0,0118 * 41 - 0,0788 * 128 + 0,8572 * 0 + 0,7054 * 1 + 0,9830 * 1 + 1,2527 * 0 = 0,5983$$

$$Mortalidad \text{ a un año} = \frac{1}{1 + e^{-(0,5983)}} = 64,52\%$$

Durante el desarrollo del modelo predictivo, en TRIPOD se recomienda recoger todas las medidas de precisión utilizadas (incluyendo ICZ) en la construcción del modelo (Collins et al., 2015). En este sentido, el artículo original de PREDICE cumple bien con las recomendaciones. Como se ha mencionado, los diferentes valores de la Odds Ratio aparecen en el modelo que evaluamos y el valor de  $p$  en la tabla 3 del artículo original para cada una de las variables. Asimismo, el valor de AUC del modelo (0,76) se muestra en la figura 1 del artículo original (De la Cámara et al., 2012). Igualmente, el ICZ de AUC queda recogido en el artículo (ICZ 95%: 0,73 - 0,80).

En otro orden y con el objetivo de fomentar el uso del modelo, así como implementarlo en el proceso de toma de decisiones en la práctica clínica diaria, es necesario construir un método fácil de usar, es decir, construir una regla simple de predicción clínica (Kawamoto, 2005). De este modo, en el artículo original, se proporciona una regla de predicción clínica (tabla 4 del artículo original) (De la Cámara et al., 2012). En ella se han identificado errores en la transcripción de los porcentajes que estiman el riesgo. Se entiende que es especialmente importante corregir estos ya que, por pequeños que parezcan, incitan a error en un valor tan importante como es la mortalidad. Por este motivo se aporta la corrección de dicha tabla. En el presente documento, queda recogida como tabla 8.

						SCORE	Probabilidad muerte
<b>Edad (años)</b>	<50	50 - 59	60 - 69	70 - 79	≥80	≤ 0	< 2%
	-2 puntos	0 puntos	1 puntos	2 puntos	3 puntos	1 - 3	2 - 5%
<b>Aclaramiento creatinina sérica (ingreso hospital)</b>	<77	77 - 99	100 - 149	150 - 199	>200	4 - 6	5 - 15%
	3 puntos	1 puntos	0 puntos	-2 puntos	-3 puntos	7 - 8	15 - 25%
<b>Dependencia para actividades básicas de la vida diaria</b>	Yes	No				9 - 10	25 - 40%
	2 puntos	0 puntos				≥ 11	> 40%
<b>Diagnóstico fisiopatológica (sistólica vs. diastólica)</b>	Sistólica	Diastólica					
	3 puntos	0 puntos					
<b>Sodio</b>	<135	135 - 145	>145				
	3 puntos	0 puntos	-2 puntos				

*Tabla 8. Corrección de la puntuación de la escala PREDICE original.*

Sabemos que la regla de predicción clínica es una simplificación del modelo. Por este motivo, si seguimos las recomendaciones TRIPOD, es necesario proporcionar información sobre las medidas de exactitud y bondad de esa puntuación, como AUC, en comparación con las del modelo original. Además,

reflejar el ICZ es obligado (Collins et al., 2014; Moons et al., 2015; Harrell, 2015). El AUC se proporciona junto con el ICZ: AUC 0,68; ICZ del 95%: 0,61 a 0,76.

Una vez corregidos los porcentajes de estimación de riesgo en la regla de predicción clínica, aplicamos lo mismo a los ejemplos anteriores:

*Ejemplo 1: paciente de bajo riesgo. Varón de 45 años, independiente, hipertenso y debut de IC con FEVI preservada, sin otras comorbilidades. Filtrado glomerular 85 ml/min. Sodio 138 mEq/l.*

*Riesgo según regla de predicción clínica = - 1 punto (<2%).*

*Ejemplo 2: paciente de alto riesgo. Mujer de 88 años, hipertensa, diabética, dependiente para actividades básicas y debut de IC con FEVI deprimida. Filtrado glomerular 41 ml/min. Sodio 128 mEq/l.*

*Riesgo según regla de predicción clínica = 14 puntos (>45%).*

Como se muestra en los ejemplos, existe una discrepancia entre la probabilidad a través del modelo y la probabilidad a través de la regla de predicción PREDICE-SCORE. Esta discrepancia es esperable y no representa realmente un error, ya que la regla de predicción es una simplificación del modelo.

### Discusión

Según las recomendaciones de la guía TRIPOD, se deben recoger las limitaciones encontradas en el estudio (Moons et al., 2015). El artículo de desarrollo de PREDICE-SCORE incluye como limitación que el estudio es retrospectivo y los errores que pueden derivarse secundariamente (De la Cámara et al., 2012). Habría sido aconsejable una discusión más detallada sobre este defecto en el artículo original.

Igualmente, se recomienda dar una interpretación global de los resultados incluyendo los objetivos, limitaciones, resultados de estudios similares y otras pruebas relevantes (Moons et al., 2015). En el trabajo evaluado se discuten y comparan con otros estudios todos los resultados obtenidos y el comportamiento de las diferentes variables.

En cuanto a las implicaciones futuras del modelo en desarrollo, en la guía TRIPOD se recomienda discutir el uso potencial del modelo de predicción para futuras investigaciones (Collins et al., 2015). Dicho aspecto está suficientemente recogido en el desarrollo de PREDICE-SCORE, que dispone de una sección específica sobre "perspectiva clínica"(De la Cámara et al., 2012).

Los anteriores epígrafes quedan recogidos de manera resumida y organizada en la tabla 9:

Sección	Listado de ítems	Página
<b>Título y resumen</b>		
Título	Identificar el estudio como desarrollo y / o validación de un modelo de predicción multivariable, la población objetivo y el resultado a predecir.	No
Resumen	Proporcionar un resumen de los objetivos, el diseño del estudio, el entorno, los participantes, el tamaño de la muestra, los predictores, el resultado, el análisis estadístico, los resultados y las conclusiones.	Sí (578)
<b>Introducción</b>		
Fondo y objetivos	Explicar el contexto médico (incluyendo si se trata de diagnóstico o pronóstico) y la justificación para desarrollar o validar el modelo de predicción multivariable, incluyendo las referencias a los modelos ya existentes.	Sí (579)
	Especificar los objetivos, incluso si el estudio describe el desarrollo o la validación del modelo, o ambos.	Sí (579)
<b>Método</b>		
Fuente de los datos	Describir el diseño del estudio o la fuente de los datos (por ejemplo, datos de ensayos aleatorizados, cohortes o registros) por separado para los conjuntos de datos de la fase de desarrollo o validación, si corresponde.	Sí (579)
	Especificar los datos clave del estudio, incluyendo el inicio del reclutamiento de los mismos, el final y, si es aplicable el fin del seguimiento.	Sí (579)
Participantes	Especificar los elementos clave del diseño del estudio (por ejemplo cuidados primarios, cuidados secundarios, población general) incluyendo número y localización de centros participantes.	Sí (579)
	Describir los criterios de inclusión de los participantes.	Sí (579)
	Aportar detalles sobre el tratamiento recibido, si es relevante.	No irrelevante
Resultados	Definir claramente los resultados predichos por el modelo de predicción, incluyendo cómo y cuándo se evalúan.	Sí (579)
	Informar cualquier acción a la evaluación ciega del resultado que se pretende predecir.	No

Predictores	Definir claramente todos los predictores utilizados para desarrollar o validar el modelo de predicción multivariable, incluyendo cómo y cuándo se midieron.	Sí (579-80)
	Informar de cualquier acción a la evaluación ciega de predictores respecto al resultado.	No
Tamaño muestral	Explicar cómo se calculó el tamaño muestral.	No
Datos perdidos	Describir cómo se manejaron los datos perdidos (por ejemplo: análisis de casos completos, imputación única, imputación múltiple...). Aportar detalles sobre cualquier método de imputación realizado.	No
Métodos de análisis estadístico	Describir cómo se manejaron los predictores en los análisis realizados.	Sí (580)
	Especificar el tipo de modelo, todos los procedimientos de creación de modelos (incluida la selección de predictores) y el método de validación interna.	No
	Para la validación, describir cómo se calcularon las predicciones.	No pertinente
	Especificar todas las medidas utilizadas para evaluar el rendimiento del modelo y, si corresponde, para comparar varios modelos.	Sí (580)
	Describir cualquier actualización del modelo (por ejemplo la recalibración) que surja de la validación, si se realizó.	No pertinente
Grupos de riesgo	Proporcionar detalles sobre cómo se seleccionaron los grupos de riesgo, si se realizó.	No pertinente
Desarrollo vs. validación	Para la validación, identificar cualquier diferencia de los datos de desarrollo en el entorno, los criterios de elegibilidad, el resultado y los predictores.	No pertinente
<b>Results</b>		
Participantes	Describir el flujo de participantes a lo largo del estudio, incluyendo el número de participantes con y sin resultados y, si corresponde, un resumen del tiempo de seguimiento. Un diagrama suele resultar útil.	Sí (580-1)
	Describir las características de los participantes (demografía básica, características clínicas, predictores disponibles), incluyendo el número de participantes con datos perdidos para los predictores y el resultado.	Sí (580-1)
	Para la validación, mostrar una comparación con los datos de desarrollo de la distribución de variables importantes (demografía, predictores y resultado).	No pertinente
Desarrollo del modelo	Especificar el número de participantes y eventos en cada análisis.	Sí (581)
	Si se ha realizado, informar sobre la asociación no ajustada entre cada predictor candidato y el resultado obtenido.	No
Especificación del modelo	Presentar el modelo de predicción completo para permitir predicciones en cada individuo (es decir, todos los coeficientes de regresión y el "intercept" del modelo o la supervivencia de referencia en un momento determinado).	No
	Explicar cómo se usa el modelo de predicción.	No
Rendimiento del modelo	Informar sobre las medidas de rendimiento (incluyendo intervalos de confianza) para el modelo de predicción.	No

Actualización del modelo	Si se ha realizado, informar sobre los resultados de cualquier actualización del modelo (es decir, especificación del modelo y rendimiento del mismo).	No pertinente
<b>Discusión</b>		
Limitaciones	Discutir sobre cualquier limitación del estudio (como muestral no representativa, pocos eventos por predictor, datos perdidos).	Sí (584)
Interpretación	Para la validación, analizar los resultados con referencia al rendimiento en los datos de desarrollo y cualquier otro dato de validación.	No pertinente
	Aportar una interpretación general de los resultados, considerando objetivos, limitaciones, resultados de estudios similares y otras evidencias relevantes.	No
Implicaciones	Discutir el potencial uso clínico del modelo y las implicaciones para futuras investigaciones.	Sí (584)
<b>Otra información</b>		
Información suplementaria	Proporcionar información sobre la disponibilidad de recursos complementarios, como el protocolo de estudio, la calculadora web y los conjuntos de datos.	No
Financiación	Indicar la fuente de financiación y el papel de los financiadores del estudio.	Sí (584)

*Tabla 9. Revisión resumida de la guía PREDICE según las recomendaciones TRIPOD. Extraído del original. Moons et al., 2015.*

## 7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se han analizado, las características clínicas de los sujetos que ingresan por un primer episodio de IC en nuestro ámbito, su adecuación a los estándares de buena práctica clínica y las tasas de reingreso y mortalidad al año, realizándose la validación interna y externa de la escala predictiva PREDICE-SCORE, desarrollada por nuestro grupo de investigación para predecir el pronóstico a un año de los pacientes hospitalizados por IC aguda “de *novo*”. Los datos fueron recogidos de dos cohortes de pacientes separadas por diez años (2005–2015), lo que ha permitido, por primera vez en España, evaluar de forma directa el patrón de cambio temporal en los estilos de práctica sobre el manejo de la IC en estadios precoces en pacientes hospitalizados.

### 7.1. Características de la muestra de estudio

Los sujetos incluidos en el estudio constituyen una muestra no sesgada representativa de los pacientes con un primer ingreso por IC de los hospitales participantes y, por tanto, se trata de un estudio de vida real. Probablemente, la definición más citada de estudios de vida real viene del área de la fármaco-economía. La ISPOR (“International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research”) define *datos de vida real como*: “datos usados para tomar decisiones sobre medicamentos o procedimientos médicos que se recogen fuera de los ensayos clínicos aleatorizados” (del Llano Señarís et al., 2016).

En este sentido, uno de los retos fundamentales de todos los sistemas sanitarios, sobre todo de aquellos con financiación pública como el español, es garantizar su sostenibilidad. Su objetivo principal es lograr los mejores resultados en salud en un entorno de recursos limitados y con un aumento progresivo de los costes asociados a la introducción de nuevas tecnologías. La información sobre estos resultados en salud y el consumo de recursos en la práctica clínica es una herramienta esencial para la toma de decisiones (del Llano Señarís et al., 2016).

Factores como la heterogeneidad en la respuesta farmacológica, la falta de adherencia terapéutica, o la utilización de las intervenciones sanitarias en pacientes diferentes a los que tomaron parte en el proceso de investigación clínica previo a la autorización, limita la generalización de los resultados

obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados (del Llano Señarís et al., 2016). Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son elegidos aplicando criterios de selección muy específicos que pueden condicionar diferencias clínicamente significativas con el resto de los pacientes de la población general. Son necesarios, por lo tanto, datos de la práctica clínica habitual que complementen la información derivada de los ensayos clínicos, y que informen sobre la efectividad y la seguridad de las intervenciones sanitarias en dichos pacientes. Para obtener esta información pueden emplearse diferentes diseños (The Association of British Pharmaceutical Industry, 2011), fundamentalmente estudios observacionales retrospectivos, prospectivos y ensayos clínicos pragmáticos. En todos estos tipos de estudios es posible incluir pacientes procedentes de la práctica clínica habitual y potencialmente representativos de los *datos de vida real*.

En nuestro estudio, la edad media de los pacientes de ambas cohortes (73,6 años en la cohorte 2005 y 75 en la cohorte 2015) es similar a la comunicada en estudios realizados recientemente en España en pacientes con IC de base poblacional (Escobar et al., 2020; Farré et al., 2017) u hospitalaria (Martínez et al., 2019; Vicent et al., 2019), siendo mayor que la descrita en otros trabajos en donde se incluyen pacientes atendidos exclusivamente en Servicios de Cardiología (Barge-Caballero et al., 2020; Crespo-Leiro et al., 2018). La diferencia etaria con otros grupos queda recogida en la tabla 10.

Durante el periodo de estudio, se observó un aumento en el número de comorbilidades que presentaban los pacientes. Así, la DM se documentó en torno al 41% en 2005 y en torno al 43% en 2015; siendo ambas cifras superiores a las recogidas en la literatura en España (Crespo-Leiro et al., 2018; Farré et al., 2017; Barge-Caballero et al., 2020). Entre las comorbilidades más frecuentes presentes en los pacientes de nuestra muestra destacan también el incremento de la EPOC (18,7% en 2005 y 13,9% en 2015) y la enfermedad vascular periférica (10,8% en la muestra de 2005 por 14,4% en la muestra de 2015) con porcentajes muy similares a los recogidos en la literatura previa tanto nacional (Escobar et al., 2020; Barge-Caballero et al., 2020; Crespo-Leiro et al., 2018; Martínez et al., 2019) como internacional (Meltzer et al. 2002; Peterson et al. 2010; Abraham et al. 2008; Klein et al. 2011). Asimismo, existe un aumento

durante el periodo de estudio en la frecuencia de pacientes con ERC (11,8% en 2005 vs. 17,8% en 2015), también comunicada previamente (Escobar et al., 2020; Farré et al., 2017; Martínez et al., 2019; Barge-Caballero et al., 2020; Crespo-Leiro et al., 2018). Por otra parte, se objetivó un descenso entre la CH-2005 y la CH-2015 de los pacientes con cardiopatía isquémica y valvulopatías concordante con el descenso en la frecuencia de la IC con FEVI deprimida observado tanto en nuestro estudio como en otras series recientes (Sayago-Silva et al., 2013; González-Juanatey et al., 2008). Finalmente, la prevalencia de CI (16,3% en la muestra de 2005 y 10,1% en la de 2015) es inferior a la comunicada en otros estudios españoles (Farré et al., 2017; Barge-Caballero et al., 2020).

Llama la atención el notable aumento de la comorbilidad global durante el periodo de estudio (ICh>2 en el 90% en los pacientes de 2015 vs. 13% en 2005). El ICh es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años que depende de la edad y de las comorbilidades. Incluye 19 enfermedades que tienen un impacto directo sobre la mortalidad. Inicialmente fue desarrollado para evaluar la supervivencia al año, siendo adaptado finalmente en su formato definitivo para predecir la supervivencia a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costes de enfermedad crónicas en pacientes de atención primaria y como medida de comorbilidad en pacientes con múltiples enfermedades crónicas (Charlson et al., 1987). Teniendo en cuenta la asociación de este índice con el pronóstico (Charlson et al., 2005), probablemente se trate del principal factor responsable de la peor evolución clínica de los pacientes de la cohorte 2015. De los estudios en pacientes con IC recogidos en la tabla 10, solo tres incluyen el ICh y en todos está por encima de dos puntos, como también ocurre en nuestra serie (Franco et al., 2019; Texeira et al., 2015; Vicent et al., 2019). Aunque no se presentan los datos en las tablas de resultados, la proporción de pacientes con ICh>2 es significativamente mayor en los pacientes que ingresan en MI respecto a los que ingresan en Cardiología (27,8% vs. 18,8%,  $p=0,034$ ), hallazgos que son similares a los recogidos en la literatura (Formiga et al., 2016; Montero et al., 2010). Este hecho apoya el protagonismo de los internistas, como especialistas integradores de la multimorbilidad en el manejo hospitalario de los pacientes con IC, hecho ya evidenciado en la literatura reciente (Miró et al., 2016; Lee et al., 2014).

En las tablas 9 y 10 se suman los estudios descriptivos más relevantes publicados sobre IC aguda que incluyen datos sobre comorbilidad, tratamiento y evolución clínica.

Referencia	Año de realización	País	Ámbito	Diseño	Tipo de IC	N (edad media en años)
Ko et al. J Am Coll Cardiol 2020; 75(7); 736-747	2006-17	Canadá	Hospitalario	Retrospectivo	Todo tipo de IC	n = 180500 (81,5)
Franco et al. Med Clin (Barc). 2019;152(4):127-134	2008-16	España	Hospitalario	Registro MI	Crónica descompensada	2445 (79,3)
	2008-16	España	Hospitalario	Registro MI	Aguda de <i>novo</i>	1105 (78,8)
Teixeira et al. Eur J Heart Fail 2015; 17:1114-1123.	2009-2010	Mundial	Hospitalario	Retrospectivo	Aguda de <i>novo</i> e IC descompensada crónica	n = 14758 (72,2)
Akiyama et al. Eur J Heart Fail 2018; 20(6):1071-1075	2009-2010	Mundial	Hospitalario	Retrospectivo	Aguda de <i>novo</i> e IC descompensada crónica	n = 18202 (Asia: 72; Europa: 76).
Motiejūnaite et al. Eur Heart J 2020; 41(13):1357-1364	2009 - 2010 Datos GREAT globales	Mundial	Hospitalario	Retrospectivo	Aguda de <i>novo</i> e IC descompensada crónica	n = 22523 (74)
	2009-2010 Datos GREAT de Europa Occidental	Europa	Hospitalario	Retrospectivo	Aguda de <i>novo</i> e IC descompensada crónica	n = 6196 (hombres 70 – mujeres 78 <sup>4</sup> )
	2003 - 2004 Datos OPTIMIZE HF	Estados Unidos	Hospitalario	Prospectivo	Aguda de <i>novo</i> e IC descompensada crónica	n = 26376 (78)
Martinez et al. Rev Esp Cardiol. 2019;72:998-1004	2012	España	Hospitalario	Retrospectivo	Aguda	77652 (79,2)
Farré et al. PLoSONE 2017; 12: e0172745	2012	España	Comunitario	Retrospectivo	Crónica con aguda el año previo	12806 (79)
Crespo-Leiro et al Rev Esp Cardiol. 2015;68:785-793	2012-13	Europa	Ambulatorio	Registro	Crónica	2834 (65)
Vicent et al Intern Med J. 2019; 1505-14 Registro de Cardiología.	2013-14	España	Hospitalario	Registro Cardiología	Aguda tras hospitalización	1831 (72,4)
Mebazza et al. JACC 2013; 61:820-829 GREAT*	2013	Europa	Hospitalario	Prospectivo	aguda	6212 (74,1)
Escobar et al. BMC Health Services Research. 2020; 20:964	2014	España	Comunitario	Retrospectivo	Crónica	17163 (77,3)
Chioncel et al. Eur J Heart Fail 2019; 21:1338-1352	2018	Países europeos y mediterráneos	Hospitalario	Prospectivo	Aguda de <i>novo</i> e IC descompensada crónica	n = 7865 (69)
PREDICE 2005	2005	España	Hospitalario	Retrospectivo	Aguda, de <i>novo</i>	600 (73,1)
PREDICE 2015	2015	España	Hospitalario	Prospectivo	Aguda, de <i>novo</i>	180 (75)

Tabla 9. Principales estudios descriptivos publicados sobre insuficiencia cardiaca: características generales.

Referencia	Año realización	CI (%)	FA (%)	DM (%)	EAP (%)	EPOC (%)	ERC (%)	Ich (media)	BB (%)	IECA / ARALI (%)	Reingreso 1 mes (%)	Reingreso 1 año (%)	Mortalidad 1 año (%)	Otros
Ko et al. J Am Coll Cardiol 2020; 75(7): 736-747	2006-17	17,1		50,8			39		66	60,7	20,8			Mortalidad 30 días: 6,6%
Franco et al. Med Clin (Barc). 2019;152(4):127-134	2008-16	29	56	59		27		3,4	60	71		24	23	
	2008-16	24	52	49		20		2,4	58	73		16	15	
Teixeira et al. Eur J Heart Fail 2015; 17:1114-1123.	2009-2010	47,4	29	41,2		32,5			44,0	62,9			20,6	Diuréticos 42,0
Akiyama et al. Eur J Heart Fail 2018; 20(6):1071-1075	2009-2010	Europa: 46 Asia: 41	Europa: 33 Asia: 28	Europa: 41 Asia: 32		Europa: 23 Asia: 9			Europa: 30 Asia: 40	Europa: 58 Asia: 54			Europa: 32 Asia: 18	Diuréticos Europa: 61% Asia: 51%
Motiejūnaitė et al. Eur Heart J 2020; 41(13):1357-1364	2009 - 2010 Datos GREAT globales	45%	31%	37%		17%			58%	68%			24%	
	2009-2010 Datos GREAT de Europa Occidental	Hombres 54 - mujeres 53 <sup>a</sup>		Hombres 42 - mujeres 46 <sup>a</sup>		Hombres 23 - mujeres 19 <sup>a</sup>			Hombres 79 - mujeres 75 <sup>a</sup>	Hombres 80 - mujeres 78 <sup>a</sup>			Hombres 32 - mujeres 33 <sup>a</sup>	
	2003 - 2004 Datos OPTIMIZE HF	23	34	41		29			63	59			35	
Martínez et al. Rev Esp Cardiol. 2019;72:998-1004	2012					17,7	33,5				9,7	32,6	14,5	
Farré et al. PLoS ONE 2017; 12: e0172745	2012	52,9	61,3	49,3	-	38,2	41,5					22,3	23,7	
Crespo-Leiro et al Rev Esp Cardiol. 2015;68:785-793	2012-13	38,5	33,6	35,1	12,1	14,8	15,7		88,7	86,8				
Vicent et al Intern Med J. 2019; 1505-14	2013-14	26,5	43,6	46,4	11,5%	15,2	27,5	3,4	72	66,9			20,5	
Mebazza et al. JACC 2013; 61:820-829	2013	48,7	31	40,9		20,4			47,3	64,8				Diuréticos 58 %
Escobar et al. BMC Health Services Research. 2020; 20:964	2014	23,3	30	33,9	4,8	17,2	29,5		68,3	66,6		31,5	9,4	
Chioncel et al. Eur J Heart Fail 2019; 21:1338-1352	2018	56,6	31,1%	39%		20,2%	26,3%		73,9%	79%		25,6%	22,2%	Diuréticos 80,3%
PREDICE 2005	2005	16,3	29,5	41%	10,8	18,7	11,8	12,8% > 2 puntos	31,3	72	7,3	21,2	16,3	
PREDICE 2015	2015	10,1	31,1	43,9	14,4	13,9	17,8	90% > 2 puntos	50,6	76,1	35,6	49,4	22,5	

**Tabla 10: Principales estudios descriptivos publicados sobre insuficiencia cardiaca: comorbilidades, tratamiento y evolución clínica.**

## **7.2. Tendencia temporal del proceso asistencial**

### ***Uso de pruebas diagnósticas***

Se ha tomado como patrón de referencia de buenas prácticas en el manejo diagnóstico las recomendaciones de la GPC publicada por la ESC en el año 2012 (McMurray et al., 2012).

En nuestro estudio, la proporción de sujetos a los que se les realizó ETT durante el ingreso fue mayor en la cohorte 2015 que en la cohorte de 2005 (92,2% vs. 66,5%,  $p < 0,001$ ). En la cohorte de 2005 llama la atención que la ETT no se realizara en más del 30% de los pacientes evaluados, cuando se trata de una prueba de rutina en la actualidad y decisiva para la caracterización diagnóstica (tipo fisiopatológico, etiología) y manejo clínico. Este porcentaje es similar a los publicados en el estudio INCARGAL (García Castelo et al., 2003) probablemente porque ambos estudios son coetáneos, poniendo de manifiesto la baja accesibilidad a pruebas diagnósticas en otras zonas de España durante los años analizados. Lo mismo ocurre en el estudio EPISERVE (González –Juanatey et al., 2008), donde se incluyeron consecutivamente a 2.249 pacientes ambulatorios con IC en 2005 en España. Dicho estudio tenía como objetivo caracterizar el perfil clínico y el manejo diagnóstico y terapéutico ambulatorio de la IC por especialistas en Cardiología, Medicina Interna y Atención Primaria. La ETT se practicó sólo al 61% del total de pacientes; cifra muy similar a la recogida en nuestra cohorte 2005, y coincidente con la de otros estudios publicados fuera de nuestro país y en ese período de tiempo (Ko et al., 2020). Respecto a las cifras tan elevadas de realización de ETT en la cohorte 2015 (92,2%) sigue los estándares actuales, similares a los recogidos en otros estudios internacionales coetáneos (Savarese et al., 2019; Lupón et al., 2018).

Respecto a la clasificación fisiopatológica según la FEVI, los resultados de ambas poblaciones son también diferentes. En la cohorte de 2005, donde se realizaron un total 399 ETT, el porcentaje de FEVI reducida se sitúa en el 26,6%. Por otro lado, en la cohorte 2015, en la cual se realizaron 166 ETT el número de pacientes con FEVI reducida fue de 54, es decir, un 37% de las ETT realizadas. El porcentaje de FEVI reducida de la población de 2005 se encuentra algo por

debajo de lo recogido en la literatura previa mientras que el porcentaje expuesto de la cohorte 2015 sí es más similar a las series descritas (Savarese et al., 2019; Sayago-Silva et al., 2013). Sin embargo, existe un estudio español reciente, donde la proporción de pacientes con FEVI preservada es del 27%, inferior al observado por nosotros en la Cohorte 2015 y al resto de trabajos disponibles (Barge-Caballero et al., 2020).

En cuanto a los biomarcadores en IC, en nuestro medio, se utiliza fundamentalmente el NT-pro-BNP. La información disponible en la literatura respecto a los niveles de NT-pro-BNP es amplia y sus niveles medios son muy variables según el contexto. De esta manera, Bayes-Genis en un estudio comparativo entre el papel predictor del NT-pro-BNP y la neprilisina, establece una media de 1182 pg/ml para la media de los niveles de NT-pro-BNP (Bayes-Genis et al., 2015) en un ámbito de hospitalización; mientras que Martín Sánchez en un estudio que pretende definir el papel predictor del NT-pro-BNP en el ámbito de urgencias, observa valores superiores a 5180 pg/ml (Martín-Sánchez et al., 2013). La enorme variabilidad de estos biomarcadores hace muy complicada la comparación con estudios previos, ya que existen multitud de factores acompañantes que pueden modificar las cifras de NT-pro-BNP. En la muestra de 2005 el valor medio fue 3680,2 pg/ml mientras que en la de 2015 fue de 3955,5 pg/ml, sin diferencias significativas entre ambos. Quizás, tiene especial relevancia que en todos los estudios disponibles (incluida la presente Tesis Doctoral), la cifra de NT-pro-BNP tiene valores muy elevados. Este hecho, explica cierta similitud en los pacientes, ya que estos valores implican por sí mismos una ICA, ya sea de “*novo*” o crónica descompensada.

### ***Tratamiento al alta***

En relación al tratamiento, lo más llamativo del presente estudio es el aumento significativo en la tasa de indicación de BB al alta observado entre 2005 y 2015 (31,3% vs. 50,6%, respectivamente), aunque con valores muy por debajo de los recogidos en estudios más recientes tanto nacionales (Crespo-Leiro et al., 2018; Vicent et al., 2019) como internacionales (Motiejūnaitė et al. 2020; Chioncel et al., 2019). El uso de BB en la cohorte 2015 se acerca mucho más a las recomendaciones sobre el tratamiento de la IC (McMurray et al., 2012) y es

superior al 35,5% reportado en otro estudio español (Escobar et al., 2020) y en varios de rango internacional (Texeira et al., 2015; Akiyama et al., 2018).

En cuanto a los IECAs o ARAII, se aprecia un aumento en la prescripción en 2015 (76,1%) frente a observada en 2005 (69%), cifras similares a las recogidas en la bibliografía previa (Barge-Caballero et al., 2020), pero por debajo de otro estudio español, en el cual el uso de IECA/ARAI se eleva hasta el 86,8%, siendo además un estudio coetáneo al de nuestra Cohorte 2015 (Crespo-Leiro et al., 2018). Sin embargo, en el estudio de Crespo-Leiro et al. sólo se recogen pacientes ingresados en una Unidad de Cardiología específica, de menor comorbilidad y con diagnóstico de ICA tanto de *novo* como por reagudización de una IC ya conocida, factores que podrían explicar las diferencias observadas con respecto a nuestros resultados. La tasa de prescripción en la cohorte 2005 es similar a la descrita en estudios coetáneos al nuestro (Taubert et al., 2001; Cleland et al. 2003; Maggioni et al., 2013) y pone de manifiesto la escasa adherencia a las recomendaciones terapéuticas de las GPC en el manejo de la IC en este periodo.

Entre las posibles causas que podrían explicar la baja utilización de IECAs y BB se encuentran las siguientes:

- Infraestimación de la morbilidad y mortalidad de la IC (Peterson et al., 2010).
- Pocas evidencias sobre la utilidad de estos fármacos en la IC con FE preservada (Conde-Martel et al., 2015), que es la forma fisiopatológica más frecuente en la mayoría de las series.
- La tendencia a no prolongar el ingreso hospitalario más allá de lo estrictamente necesario, dadas las comorbilidades y fragilidad del perfil de pacientes, hace que la descompensación aguda de IC no se resuelva por completo y se opte por un inicio y titulación de estos fármacos en revisiones precoces en consultas externas.
- Añadir, por último, que, cada vez existen más fármacos disponibles en esta patología. Esto, sumado a la enorme morbilidad de los pacientes que integran nuestra muestra, hace que la suma de fármacos establezca ciertos efectos indeseados, tales como la hipotensión, bradicardia y

fracaso renal. Por este motivo, se hace necesario elegir qué fármaco tiene mayor beneficio potencial, así como titular la dosis efectiva.

Quizás el hallazgo más relevante de nuestro estudio en el ámbito del tratamiento es que existe una mejora global en la adecuación de tratamiento de IC en España. El uso de BB e IECAs en nuestro país hace diez años era el más bajo de los que participaron en el Registro Europeo de IC Piloto ESC-HF Pilot (Maggioni et al., 2013), cifras que coinciden con lo recogido en nuestro estudio, más concretamente en la cohorte 2005.

En esta misma línea, cabe destacar que en nuestro estudio los diuréticos de asa fueron los fármacos que con mayor frecuencia se prescribieron en ambas cohortes, siendo sus resultados consistentes con los publicados en estudios previos (Taubert et al., 2001; Cleland et al. 2003), y que obedece a que los pacientes ingresan en situación de descompensación con sobrecarga de volumen.

### **7.3. Reingresos y mortalidad**

En la cohorte 2005 se observa que el 7,3% de los pacientes reingresó durante el primer mes y hasta el 21,2% durante el primer año. En la cohorte 2015, la tasa de reingresos durante el primer mes fue del 35,6% y a los 12 meses del 49,4%. Existen pocos estudios disponibles en los que se recojan las tasas de reingreso al año y, menos aún, que recojan dichas tasas durante el primer mes. Según la literatura revisada, las tasas de reingreso durante el primer mes varían entre el 9,7% y el 20,8%, (Ko et al., 2020; Martínez et al., 2019). Estas cifras se parecen más a los datos de la cohorte 2005 que a los de la cohorte 2015, donde los reingresos fueron más elevados. En cuanto a los reingresos durante el primer año, los porcentajes también son muy variables con un rango que oscila entre el 16% y 32,6% (Franco et al., 2019; Texeira et al., 2015; Martínez et al., 2019; Farré et al., 2017; Escobar et al., 2020; Chioncel et al., 2019). Nuestra tasa de reingreso al año en la cohorte 2005 (21,2%) se incluye dentro de este rango, pero la observada en la cohorte 2015 (49,4%) es muy superior a la descrita previamente. Este hallazgo puede ser explicado por dos factores: la tendencia a no prolongar más de lo necesario la estancia hospitalaria (asumiendo reingresos)

y el aumento en el número de comorbilidades, las cuales predisponen a las descompensaciones de IC.

La historia natural de la IC está condicionada por las descompensaciones, que habitualmente requieren hospitalización y tienden a seguir un patrón bimodal, con picos de mayor frecuencia tras el diagnóstico (el 30% de las rehospitalizaciones en IC) y en la fase final de la enfermedad (el 50% de las rehospitalizaciones) (Desai y Stevenson 2012). Además, el empeoramiento de la IC diagnosticada durante el episodio índice representa hasta el 70% de las causas de reingresos (Gheorghide et al., 2005), lo cual podría explicar la elevada tasa de reingresos en nuestras cohortes, ya que se tratan de paciente con IC de “*novo*”.

En lo que respecta a la mortalidad, la observada en nuestro estudio al año de alta fue del 16,3% en la cohorte 2005 y del 22,5% en la cohorte 2015. La tasa de mortalidad en 2005 es similar a la descrita por Martínez y colaboradores (14,5%) (Martínez et al., 2019) y algo inferior a la recogida en otros estudios tanto nacionales (Farré et al., 2017) como internacionales (Rich et al., 201) que son del 23,7% y 28%, respectivamente. Por el contrario, las cifras de mortalidad a un año en la cohorte de 2015 fueron muy similares a las tasas de mortalidad recogidas en otros estudios que está en el rango del 14 al 23% (Franco et al., 2019; Texeira et al., 2015; Farré et al., 2017; Chioncel et al., 2019). Existe un estudio reciente realizado en nuestro país donde se describe una mortalidad al año del 6% (Barge-Caballero et al., 2020), aunque se trata de pacientes ambulatorios que no son comparables con los incluidos en nuestra serie.

En cualquier caso, en nuestro estudio, a pesar de la mejora en el proceso asistencial entre 2005 y 2015, la mortalidad fue más elevada en 2015, lo que habría que poner en relación con la mayor edad media y comorbilidad de los pacientes ingresados. Probablemente, la mayor mortalidad en la cohorte de 2015 a pesar de la mejora del proceso asistencial está en relación la asociación de pacientes más ancianos, más graves y con más comorbilidad explica la mayor parte de este aumento de mortalidad, a pesar de la mejoría en el proceso asistencial.

#### **7.4. Validación del modelo matemático – PREDICE**

En la cohorte de desarrollo, el AUC del modelo matemático fue de 0,76 mientras que, cuando se utilizó la segunda cohorte durante el proceso de validación, el AUC fue 0,68. Los valores del AUC operan entre 0,5 (sin discriminación; se considera que predice similar al azar) y 1,0 (discriminación perfecta) (Debray et al., 2015; Harrell et al., 2019; Nuñez et al., 2012). Tal y como es esperable, el rendimiento del modelo es peor en la cohorte de validación que en la cohorte de desarrollo. Sin embargo, en ambas poblaciones el ICZ más bajo no contiene 0,5; lo cual sugiere que la discriminación es aceptable en ambas poblaciones.

Por definición, “intercept” es siempre óptimo (valor = 0) en la muestra de desarrollo. En consecuencia, es un parámetro útil para identificar si existen diferencias inexplicables en la frecuencia de resultado de la muestra de validación. Los valores por debajo (o por encima) indican que el modelo sobreestima (o subestima), respectivamente el resultado (Debray et al., 2015; Moons et al., 2012; Altman et al., 2009). El valor de “intercept” en el modelo matemático es 0,33, lo que subestima el riesgo real, aunque es un valor que podemos considerar aceptable ya que el ICZ es adecuado.

La pendiente de calibración (definida en estadística como “slope”) se puede utilizar como un parámetro que permite evaluar en qué medida los mecanismos predictivos del modelo siguen siendo válidos en la muestra de validación. Valores de “slope” >1 significan que las probabilidades predichas no varían lo suficiente (por ejemplo, los riesgos previstos son sistemáticamente demasiado bajos). Valores de “slope”  $0 < 1$  significan que las probabilidades varían demasiado (los riesgos previstos son demasiado bajos para los riesgos de resultados bajos y demasiado alto para riesgos de resultado alto) (Harrell et al., 2019; Steyerberg et al., 2013; Vergouwe et al., 2005). La pendiente de calibración en el modelo matemático en nuestro estudio es 0,65, lo que implica una calibración deficiente.

#### ***Validación regla de predicción clínica PREDICE***

El AUC de la regla de predicción clínica es de 0,59. La discriminación es peor en la cohorte de validación. En la calibración, la intersección es -0,25 y su ICZ no

contiene al 1. Además, la pendiente es inferior a 1. Esto significa implica una calibración deficiente que impide la validación de la regla en cuestión.

En resumen, el presente estudio ha permitido validar el modelo matemático PREDICE-score. Sin embargo, no ha sido posible validar la regla de predicción clínica PREDICE, aunque tampoco ha permitido rechazar la hipótesis nula, lo que indica que el modelo predice mejor que el azar.

### ***Validación regla de predicción clínica AHEAD***

Además, se ha realizado una validación externa de una escala ya publicada, la escala AHEAD, a pesar de que la población diana de ambos estudios es diferente (Spinar et al., 2016). Como se ha expuesto previamente, el modelo matemático PREDICE subestima el riesgo de mortalidad, al igual que la regla de predicción clínica ulterior. Cuando se realiza la validación externa de AHEAD, vemos que esta escala sobreestima el riesgo de mortalidad. A pesar de disponer de una buena calibración, sus medidas de discriminación son pobres lo que hace imposible validar esta escala, utilizando nuestras poblaciones.

## **7.5. Adecuación de PREDICE-SCORE a TRIPOD**

Las guías TRIPOD, publicadas en 2015 (Collins et al., 2015), son una herramienta innovadora y útil para evaluar y certificar una serie de elementos mínimos que deben contener los modelos predictivos, tanto en la fase de desarrollo como en la de validación. La presencia de estos elementos aporta mayor rigor metodológico y científicos, lo que da credibilidad a la regla de predicción final. Además, implica un ejercicio de autocrítica a realizar por los autores de los modelos de predicción, disponibles en cualquier momento. PREDICE-SCORE es una escala predictiva desarrollada para estimar el riesgo de mortalidad a un año después de un primer diagnóstico de IC en. Después de aplicar las recomendaciones TRIPOD, se han logrado los objetivos propuestos: (i) Hemos proporcionado información ausente en el artículo de la descripción original de la escala, que actualmente se recomienda incluir: principalmente relacionada con las medidas de precisión utilizadas en la construcción del modelo y la clínica, regla de predicción, la gestión de datos perdidos y la aportación de ejemplos de uso del modelo predictivo, (ii) se han detectado dos

errores en el documento original que se han corregido de esta forma. Estos resultados destacan la necesidad de utilizar la guía TRIPOD para evaluar el proceso de desarrollo de modelos predictivos para pacientes con insuficiencia cardíaca.

## **7.6. Fortalezas y limitaciones**

La principal fortaleza del estudio PREDICE es que desarrolla un modelo pronóstico que incluye un número limitado de variables no invasivas y ampliamente disponibles en la práctica clínica diaria. Generalmente, la complejidad de los modelos predictivos limita su aplicabilidad clínica. Los modelos de predicción deben ser fáciles y rápidos de usar, con el objetivo de promover su uso en la práctica asistencial diaria (Ely, 2014; Kawamoto, 2005). Así, por ejemplo, la escala “Seattle Heart Failure”, uno de los modelos predictivos de supervivencia más utilizados en la IC crónica (Levy et al., 2006). tiene más de veinte variables por lo que es imposible calcularlo manualmente y precisa en clínica del uso de una calculadora (Moons et al., 2015; Spinar et al., 2016). Nuestro modelo no incluye calculadora, pero se trata de una limitación relativa, ya que la puntuación se calcula únicamente con cinco variables simples y disponibles en cualquier paciente con IC.

La principal limitación de este trabajo es que la comparación entre un estudio retrospectivo y otro prospectivo, puede limitar el alcance de las conclusiones obtenidas en lo que respecta, sobre todo, a las diferencias observadas en el manejo diagnóstico – terapéutico.

En lo que respecta al análisis de la cohorte 2005, por su carácter retrospectivo debe considerarse como limitación la ausencia de algunos datos en las historias clínicas de los pacientes y/o la existencia de informes de alta incompletos; así como la inexistencia de pruebas diagnósticas, según el perfil clínico del paciente y la decisión del médico responsable. Además, la codificación y recuperación de la información en los registros administrativos, que fue el sistema empleado para identificar a los probandos en el primer estudio, presenta limitaciones. En este sentido, la carencia de criterios unívocos de asignación de códigos y la presencia de múltiples epígrafes para el diagnóstico de IC en el sistema de la CIE-9 pueden

contribuir a una mala codificación, que hemos tratado de solventar aumentando la sensibilidad de los códigos de registro, aumentando la especificidad mediante la verificación del cumplimiento de los criterios diagnósticos de Framingham en todos los sujetos incluido y con la realización del estudio en tres hospitales y con una selección aleatoria de la muestra.

En cuanto al estudio de la cohorte de 2015, una limitación, inherente a los estudios prospectivos sin cegamiento, es el hecho de ser observado, el llamado efecto *Hawthorne*, que consiste en una forma de reactividad psicológica por la que los sujetos de un experimento demuestran modificaciones en algún aspecto de su conducta como consecuencia del hecho de saber que están siendo estudiados, y no en respuesta a ningún tipo de manipulación contemplada en el estudio experimental. A pesar de que nuestro estudio fue observacional y no se realizó ninguna intervención externa, este efecto puede haber condicionado una mayor adecuación, fundamentalmente en lo que respecta a las pruebas diagnósticas (petición de ETT y niveles séricos de NT-pro-BNP), aunque también en el tratamiento al alta, si bien ambos factores quedaron siempre a criterio del clínico responsable del paciente.

Otra posible limitación importante podría ser el tamaño de la muestra en la cohorte 2015, que fue de 180, menos de lo recomendado en la validación de estudios (Debray et al., 2015; Miralda et al., 2002) aunque, previamente al estudio se realizó una estimación adecuada del tamaño muestral.

Además, las últimas directrices de las guías europeas muestran una nueva entidad fisiopatológica, la IC con fracción de eyección moderadamente reducida o intermedia, cuyas características clínicas y fisiopatológicas no están bien establecidas. En nuestro estudio, no contemplamos esta entidad ya que, cuando iniciamos dicho estudio, no existía tal clasificación. No obstante, es algo que habrá que tener en cuenta para futuros análisis.

La transportabilidad en estadística es un término que alusión al grado de validez y de proximidad de un modelo con todas las dimensiones ya mencionadas (discriminación y calibración) a la hora de ser aplicado a un grupo de individuos distinto al grupo base del estudio. En nuestro estudio, la población de la cohorte

de validación se reclutó en las mismas áreas geográficas y de cuidado que la población de la cohorte de validación, pero diez años después y con un grupo de investigadores diferente. Este hecho aumenta la transportabilidad de nuestro modelo (Debray et al., 2015).

Es importante tener en cuenta la diferencia entre IC-FEP e IC-FER. La prevalencia de IC-FEP está en aumento entre las sociedades occidentales en los últimos años. Así, los clínicos aún tenemos un conocimiento incompleto de esta patología y, de momento, ningún fármaco ha demostrado disminuir la mortalidad en esta entidad, aunque existen diferentes ensayos clínicos en desarrollo con los fármacos Sacubritil/Valsartán y el grupo iSGLT2 y que ponen de manifiesto el efecto beneficioso de estos fármacos sobre la IC-FEP (Solomon et al., 2017; Ponikowski et al., 2016; Van Riet et al., 2016; De la Cámara et al., 2010). En ambas poblaciones de nuestro estudio (cohortes de desarrollo y validación) la incidencia de la IC-FEP es mayor que la IC-FER, lo cual es similar a lo recogido en la literatura previa (De la Cámara et al., 2012). Esto, sin duda, es una fortaleza frente a otros modelos predictivos sobre IC, que incluye frecuencias similares de IC-FEP e IC-FER (Nutter et al., 2010).

Algunos modelos pronósticos recientes incluyen la FA como una variable con alto poder predictivo (De la Cámara et al., 2012), aunque, modelos previos sobre IC no incluyen dicha patología entre sus variables (Nutter et al., 2010). La prevalencia de la FA en nuestro estudio, asciende al 30% aproximadamente en las dos muestras analizadas, cifra similar a la encontrada en otros estudios. Sin embargo, en el artículo original la FA no estuvo incluida en el modelo pronóstico PREDICE porque no alcanzó suficiente poder predictivo (De la Cámara et al., 2012). Dada la alta prevalencia de FA, podríamos estar ante una limitación en comparación con otros estudios.

En nuestro estudio, los resultados se informan después de un año seguimiento. Esto puede considerarse una limitación porque en un año pueden aparecer nuevas situaciones clínicas y estas pueden modificar el curso de la enfermedad. Por otro lado, esto también se puede considerar como una fortaleza, ya que se obtiene un pronóstico a largo plazo. Un seguimiento más prolongado nos permite

conocer más resultados y variantes de la misma patología, lo cual es una información útil para el conocimiento de la IC.

Generalmente, los modelos que predicen la mortalidad en la IC subestiman el riesgo en pacientes de edad avanzada (Ouwerkerk et al., 2014; Nutter et al., 2010). Hemos comprobado que, nuestro modelo, también subestima el riesgo en pacientes de edad avanzada ya que ambas poblaciones se encontraban en este grupo etario (De la Cámara et al., 2012).

## 8. CONCLUSIONES

- En nuestro entorno, el espectro clínico de los pacientes con insuficiencia cardiaca hospitalizados por su primera descompensación se ha modificado en la última década, objetivándose un aumento en la edad media y las comorbilidades que determinan un empeoramiento de su situación funcional cardiaca y general.
- Durante el periodo de estudio ha mejorado la adecuación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica específicas sobre insuficiencia cardiaca, de forma que actualmente la realización de ecocardiografía es ya casi rutinaria durante el primer ingreso hospitalario. Al alta se mantiene un elevado uso de bloqueantes del eje renina-angiotensina-aldosterona y se ha incrementado la utilización de betabloqueantes, presumiblemente con escaso margen de mejora por el perfil clínico de los pacientes.
- Sin embargo, a pesar de mejorado el manejo diagnóstico-terapéutico de la IC, el pronóstico de los pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC en nuestro ámbito ha empeorado, probablemente por su mayor deterioro clínico y comorbilidades al ingreso, aunque no puede descartarse que diferencias metodológicas en la evaluación de las dos poblaciones incluidas en el estudio pudieren explicar, al menos en parte, las diferencias observadas.
- La aplicación de las recomendaciones internacionales TRIPOD para el desarrollo de modelos predictivos ha permitido identificar algunos problemas metodológicos en la escala PREDICE-SCORE desarrollada por nuestro equipo de investigación para predecir la mortalidad al año de los pacientes hospitalizados por un primer episodio de IC aguda. Los problemas detectados están relacionados con las medidas de precisión utilizadas en la construcción del modelo de predicción clínica, la gestión de datos perdidos y la contribución de ejemplos al uso de la escala.
- El presente estudio muestra que las dos escalas de riesgo disponibles actualmente para pacientes con primo-hospitalización con IC descompensada (PREDICE y AHEAD) no son válidas para predecir la mortalidad a un año, ya que no han superado la validación externa a la que

las hemos sometido. Ambos modelos se comportan erróneamente en la cohorte de validación en comparación con la cohorte de desarrollo.

- El pronóstico de la IC "de *novo*" sigue siendo incierto. Por esta razón, se necesitan estudios más amplios que permitan desarrollar un modelo predictivo más preciso.
- Globalmente, los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de que la IC actualmente no se presenta como una enfermedad cardíaca aislada sino integrada en un comorbidoma complejo que dificulta su manejo clínico y condiciona un peor pronóstico vital, y donde el papel de los especialistas integradores es esencial.

## 9. ANEXOS

## **Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos (CRD)**

### **DATOS DEL PROFESIONAL QUE RECOGE LOS DATOS**

Iniciales: \_\_\_\_\_ Fecha recogida de datos (dd/mm/año): \_\_/\_\_/\_\_

Hospital: \_\_ 12 Octubre \_\_ Rocío \_\_ Valme

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

(Si la respuesta es SI en el criterio 1 o NO en el criterio 2, queda excluido, no seguir cumplimentando el cuadernillo)

1.- Diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca SI\_\_ NO\_\_

2.- Residente en el área de referencia del hospital SI\_\_ NO\_\_

### **DATOS DE FILIACION**

Nº historia clínica: \_\_\_\_\_

Nº de identificación del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento (dd/mm/año): \_\_/\_\_/\_\_

Fecha de ingreso (dd/mm/año): \_\_/\_\_/\_\_

Servicio médico que da el alta:

Medicina Interna\_\_

Cardiología\_\_

Otros\_\_

Sexo del médico responsable

Hombre\_\_

Mujer\_\_

### **DATOS DEMOTRAFICOS DEL PACIENTE**

Edad (en años):

Sexo

Hombre\_\_

Mujer\_\_

Localidad de residencia

Urbano\_\_

Metropolitano\_\_

Rural\_\_

**1. MOTIVO DE CONSULTA Y ANAMNESIS (Respuesta múltiple)**

	MC	ANAMNESIS	
	<b>SI</b>		
Disnea Paroxística Nocturna	<input type="checkbox"/>		
Ortopnea	<input type="checkbox"/>		
Disnea de esfuerzo	<input type="checkbox"/>		
Disnea de reposo	<input type="checkbox"/>		
Crisis Hipertensiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolor torácico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edemas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edema Agudo de pulmón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Palpitaciones / arritmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tos nocturna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**2. ANTECEDENTES PERSONALES (Recoger datos de la información de la historia clínica)**

**2.1. ALERGIAS, INTOLERANCIA O CONTRAINDICACIONES**

	SI	NO	No Datos
Alergia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intolerancia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contraindicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 2.2. AUTONOMÍA VIDA DIARIA (Ver manual 1.2)

- Independiente Actividades Básicas vida diaria  SI  NO  No Datos  
Independiente Actividades Instrumentales  SI  NO  No Datos  
Vida cama-sillón (dependiente total)  SI  NO  No Datos

## 2.3. SOPORTE SOCIOFAMILIAR (Ver manual 1.3)

- Vive solo  Vive con la familia  Vive en residencia  No Datos

## 2.4. GRADO DE DISNEA BASAL (Escala NYHA)

- Clase I. Sin limitación a la actividad física habitual  
 Clase II. Limitación ligera a la actividad física habitual  
 Clase III. Limitación marcada a la actividad física. No disnea en reposo.  
 Clase IV. Disnea en reposo.  
 No Datos

## 2.5. HÁBITOS TÓXICOS

	SI	NO	No Datos
Tabaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras Drogas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 2.6. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

	SI	NO
DM tipo 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DM tipo 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertrigliceridemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipo-HDL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obesidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síndrome Metabólico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 2.7. COMORBILIDAD ASOCIADA (Respuesta múltiple) (Ver anexo A)

- Infarto miocardio
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Enfermedad vascular periférica
- Demencia
- EPOC 
  - FEV<sub>1</sub> \_\_\_\_\_
- Enfermedades reumatológicas
- Enfermedad ulcerosa péptica
- Enfermedad hepática leve
- Diabetes leve o moderada
- Diabetes con complicaciones
- Hemiplejia o paraplejia
- Enfermedad renal
- Neoplasias malignas, incluyendo leucemias y linfomas 
  - Activa
  - En remisión
  - Terminal
- Enfermedad hepática moderada o severa
- Metástasis de tumores sólidos
- SIDA

## 2.8. ANTECEDENTES CARDIOLÓGICOS

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Resucitación de PCR o Muerte Súbita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arritmias ventriculares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo auriculo-ventricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad pericárdica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrilación auricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardopatía dilatada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardopatía hipertensiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardopatía hipertrófica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardopatía restrictiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taquimiocardopatía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcapasos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía aórtica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía mitral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía tricuspídea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 2.9. OTROS ANTECEDENTES PERSONALES

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Hipotiroidismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertiroidismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia respiratoria crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patología Psiquiátrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**3.- EPISODIO ÍNDICE** (los datos que no se puedan obtener de la historia de urgencias, serán cumplimentados con el primer dato que se objective durante el ingreso)

**3.1. EXPLORACIÓN FÍSICA EN URGENCIAS:**

	PAD: _____ mmHg
	Frecuencia Respiratoria: _____ rpm
Sat O2: _____ %	Peso: _____ Kg      Talla: _____ cm
pO2: : _____	pCO2: : _____

	SI	NO
Crepitantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tercer tono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ingurgitación yugular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reflujo hepato-yugular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edemas en MMII	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pérdida de > 4,5 kg de peso con el tratamiento*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* Durante el ingreso

**3.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

**3.2.1. ANALÍTICA**

Glucemia _____ mg/d	
Creatinina _____ mg/dl	
Sodio _____ mEq/l	
Troponina T _____ ngr/mL	Troponina I _____ ngr/mL
Pro-BNP _____ pg/ml	Urea _____ mg/dl
PCR _____ mg/L	Bilirrubina total _____ mg/dl
Hemoglobina _____ gr/dl	Linfocitos _____ K/ $\mu$ L
	Potasio Final _____ mEq/l

**3.2.2. ELECTROCARDIOGRAMA**

(Ver manual 1.4)

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Ritmo sinusal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bajo voltaje QRS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo AV Primer grado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo AV Segundo grado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo AV Tercer grado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo rama Derecha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bloqueo rama Izquierda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ensanchamiento QRS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrilación auricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isquemia aguda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Necrosis antigua	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ritmo marcapasos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Datos de Hipertrofia Ventricular Izquierda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taquicardia Ventricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**3.2.3. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX**

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiomegalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Derrame pleural	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infiltrado alveolo-intersticial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Redistribución vascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS DURANTE EL INGRESO** (en el caso de la ecocardiografía y coronariografía, se considerarán las realizadas en los siguientes 6 meses si no hay datos durante el episodio índice)

**4.1. ECOCARDIOGRAFÍA TT O TE O GAMMAGRAFÍA FUNCIÓN MIOCARDICA** (se recogerán los datos preferiblemente de la ecocardiografía).  
(Ver manual 1.5)

¿Se realiza ECO?:  SI  NO

¿Se realiza Gamma?:  SI  NO

Indicar si están descritos los siguientes hallazgos:

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Dilatación AI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción ventrículo derecho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertrofia ventrículo Izquierdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones Contractilidad global	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones contractilidad segmentaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patológica por otras causas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Derrame Pericárdico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Con taponamiento cardíaco		
<input type="checkbox"/> Sin taponamiento cardíaco		
<input type="checkbox"/> No datos		
Valvulopatía*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*Indicar el tipo de valvulopatía en la tabla siguiente:

		AÓRTICA	MITRAL	TRICUSPÍDEA	PULMONAR
<b>INSUFICIENCIA</b>	Ligera				
	Moderada				
	Grave				
	No definida				
<b>ESTENOSIS</b>	Ligera				
	Moderada				
	Grave				
	No definida				

DTSVI: _____ cm	Fracción eyección VI: _____ %
PAP: _____ mmHg	
Diámetro AI: _____ mm.	

**4.2. CORONARIOGRAFÍA** (Ver manual 1.6)

¿Se realiza?:  SI  NO

Si la respuesta es afirmativa indique si están descritos los siguientes hallazgos:

	SI	NO
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones en Descendente Anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones en Circunfleja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones en Coronaria Derecha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Se realiza revascularización?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Sí completa              | <input type="checkbox"/> Sí incompleta      |
| <input type="checkbox"/> No (no revascularizable) | <input type="checkbox"/> No (otros motivos) |

Si la respuesta es afirmativa indique qué se ha realizado:

<input type="checkbox"/> Angioplastia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Stent farmacoactivo	<input type="checkbox"/> Cirugía de revascularización coronaria

**4.3. OTRAS PRUEBAS**

	SI	NO
Ecocardiografía de estrés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gammagrafía de estrés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prueba de Esfuerzo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Holter ECG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AngioTAC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 5. DIAGNÓSTICO AL FINAL DEL PROCESO (AL ALTA)

### 5.1. DIAGNÓSTICO FISIOPATOLÓGICO (Respuesta excluyente)

Insuficiencia cardiaca sistólica	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardiaca diastólica	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardiaca sistó-diastólica	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardiaca con FE conservada	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardiaca no especificada	<input type="checkbox"/>

### 5.2. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO (Respuesta múltiple)

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Bloqueo AV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cor pulmonale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad pericárdica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardiopatía dilatada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardiopatía hipertensiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardiopatía hipertrófica asimétrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocardiopatía restrictiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taquimiocardiopatía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía aórtica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía mitral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valvulopatía tricuspídea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Otros:

--

## 6. TRATAMIENTO AL FINAL DEL PROCESO

### 6.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (Respuesta múltiple)

	SI	NO	AJUSTE DOSIS	CI
IECA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Causa de ajuste de dosis: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

β bloqueantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Nombre: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_  
 Causa de ajuste de dosis: \_\_\_\_\_

ARA II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Nombre: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_  
 Causa de ajuste de dosis: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Antagonistas de la aldosterona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Nombre: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_  
 Causa de ajuste de dosis: \_\_\_\_\_

Antiagregantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Anticoagulantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Digoxina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Diuréticos de asa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Estatinas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Hidralacina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Mononitrato de isosorbide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Otros:

**6.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO** (Ver manual 1.7)

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Consejos sobre hábitos de vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Terapia de resincronización cardiaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Implantación de desfibrilador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cirugía valvular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Revascularización	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trasplante cardiaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones:

**7. VARIABLE RESULTADO**

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Reingreso por ICC en el primer mes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reingreso por ICC entre 1-3 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reingreso por ICC entre 3-12 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exitus en el ingreso-primer mes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exitus entre 1-3 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exitus entre 3-12 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**8. PRUEBAS CARDIOLÓGICAS PREVIAS AL EPISODIO ÍNDICE**  
(Recoger sólo la más reciente)

**8.1. ECOCARDIOGRAFÍA TT O TE O GAMMAGRAFÍA FUNCIÓN MIOCARDICA** (se recogerán los datos preferiblemente de la ecocardio).  
(Ver manual 1.5)

¿Se realiza ECO?:  SI  NO      ¿Se realiza Gamma?:  SI  NO

Indicar si están descritos los siguientes hallazgos:

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Dilatación AI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción ventrículo derecho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfunción diastólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertrofia ventrículo Izquierdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones Contractilidad global	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones contractilidad segmentaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patológica por otras causas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Derrame Pericárdico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Con taponamiento cardíaco		
<input type="checkbox"/> Sin taponamiento cardíaco		
<input type="checkbox"/> No datos		
Valvulopatía*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*Indicar el tipo de valvulopatía en la tabla siguiente:

		AÓRTICA	MITRAL	TRICUSPÍDEA	PULMONAR
<b>INSUFICIENCIA</b>	Ligera				
	Moderada				
	Grave				
	No definida				
<b>ESTENOSIS</b>	Ligera				
	Moderada				
	Grave				
	No definida				

DTSVI: \_\_\_\_\_ cm  
PAP: \_\_\_\_\_ mmHg  
Diámetro AI: \_\_\_\_\_ mm.

DTDVI: \_\_\_\_\_ cm  
Fracción eyección VI: \_\_\_\_\_ %

## 8.2. CORONARIOGRAFÍA (Ver manual 1.6)

¿Se realiza?:  SI  NO

Si la respuesta es afirmativa indique si están descritos los siguientes hallazgos:

	SI	NO
Arterias coronarias normales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones en Tronco Común	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Se realiza revascularización?

Sí completa

Sí incompleta

No (no revascularizable)

No (otros motivos) Si la respuesta es afirmativa indique qué se ha realiz

Angioplastia

Stent convencional

Stent farmacoactivo

## **Anexo 2. Manual de apoyo para la cumplimentación del CRD**

### **Criterios de inclusión:**

Pacientes que ingresan en los Hospitales Virgen del Rocío y Virgen de Valme de Sevilla, y Hospital 12 de octubre de Madrid, en los servicios de Medicina Interna, Cardiología u otros servicios de dichos hospitales, derivados desde otros niveles asistenciales o desde las urgencias hospitalarias, por sospecha clínica diagnóstica de insuficiencia cardiaca.

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca, a los que ya se han realizado las pruebas diagnósticas (ecocardiografía, cateterismo) o hayan sido sometidos a tratamientos específicos de la IC (DAI, resincronización) cuyo motivo de ingreso sea una descompensación de su insuficiencia cardiaca.

### **Fecha de recogida de datos:**

Se recogerán los datos disponibles del año 2004 en adelante.

**Para una mejor organización de los datos registrados, serán ordenados de la siguiente forma:**

Hospital 12 de octubre: registro del 1 al 300.

Hospital Virgen del Rocío: registro del 301 al 600.

Hospital Valme: registro del 601 al 900.

## INSTRUCCIONES PARA LA CUMPLIMENTACIÓN DE LAS VARIABLES

### ANTECEDENTES PERSONALES:

#### DATOS DEMOGRÁFICOS DEL PACIENTE:

Definición de la **Localidad de residencia**:

**Rural**: Perteneiente o relativo al campo.

**Urbano**: perteneciente o relativo a la ciudad. Ej: la propia ciudad de **Sevilla**.

**Metropolitano**: perteneciente o relativo al conjunto urbano formado por una ciudad y sus suburbios. Ej. Área metropolitana de Sevilla la componen: Aljarafe, Alcalá de Guadaíra, Alcalá del Río, La Algaba, Almensilla, Aznalcázar, Aznalcóllar, Benacazón, Bollullos de la Mitación, Bormujos, Brenes, Camas, Carmona, Carrión de los Céspedes, Castilleja de Guzmán, Castilleja de la Cuesta, Castilleja del Campo, Coria del Río, Dos Hermanas, Espartinas, Gelves, Gerena, Gines, Guillena, Huévar del Aljarafe, Isla Mayor, Mairena del Alcor, Mairena del Aljarafe, Olivares, Los Palacios y Villafranca, Palomares del Río, Pilas, La Puebla del Río, La Rinconada, Salteras, San Juan de Aznalfarache, Sanlúcar la Mayor, Santiponce, Sevilla, Tomares, Umbrete, Utrera, Valencina de la Concepción, Villamanrique de la Condesa, Villanueva del Ariscal y El Viso del Alcor.

*Diccionario de La Lengua Española (Vigésimo tercera Edición), Instituto de Estadística de Andalucía.*

## AUTONOMÍA VIDA DIARIA:

**Independiente Actividades Básicas de la vida diaria:** se incluyen aquellos pacientes capaces de mantener las actividades consideradas imprescindibles para vivir, mantienen los niveles más elementales de la función física y son capaces del autocuidado. Se consideran **actividades básicas de la vida diaria**, según el **Índice de Barthel**: comer, trasladarse entre la silla y la cama, aseo personal, uso del retrete, bañarse/ ducharse, desplazarse, subir y bajar escaleras, vestirse y desvestirse, control de heces, control de orina.

**Independiente Actividades Instrumentadas:** se incluyen aquellos pacientes capaces de mantener las actividades para adaptarse al medio ambiente. Se consideran **actividades instrumentales**, según el **Índice de Lawton-Brody**: usar el teléfono, manejo del dinero, ir de compras, desplazarse usando medios de transporte, cuidado de la casa, preparar la comida, lavar la ropa, manejo de medicamentos. Otros: actividad social, actividades recreativas, gimnasia, labores de artesanía, vida en colectivo...

**Vida cama-sillón (dependencia total):** se incluyen todos aquellos pacientes que no poseen independencia para las actividades instrumentales ni básicas de la vida diaria.

## SOPORTE SOCIOFAMILIAR:

**Vive sólo:** vive solo sin necesidad de ningún apoyo, o con la ayuda de familiares y vecinos o recibe ayuda a domicilio formal o voluntaria.

**Vive con la familia:** vive con familiares de los que recibe ayuda.

**Vive en Residencia:** el paciente está institucionalizado.

*Atención a Pacientes Pluripatológicos: Proceso Asistencial Integrado.  
Consejería de Andalucía, Junta de Andalucía, 2ª Edición.*

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. ELECTROCARDIOGRAMA.

Las pruebas complementarias que deben utilizarse para la recogida de datos son las de urgencias o en ausencia de estas, las primeras de las que se disponga durante el ingreso.

### CRITERIOS ECG DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA:

Los criterios más usados son:

**Índice de Sokoloww-Lyon:** suma de onda R en V5-V6 + onda S en V1  $> \text{ó} = 3,5 \text{ mV}$  (35 mm) y/o onda R en aVL  $> \text{ó} = 1,1 \text{ mV}$  (11 mm).

**Criterios de voltaje de Cornell:** Estos criterios más recientes son basados en la correlación de estudios ecocardiográficos diseñados para detectar un índice de masa ventricular izquierda  $>132 \text{ g/m}^2$  en hombres y  $>109 \text{ g/m}^2$  en mujeres.

- Para hombres: S en V3 + R en aVL  $>2,8 \text{ mV}$  (28 mm).
- Para mujeres: S en V3 + R en aVL  $>2,0 \text{ mV}$  (20 mm).

*Update of the Guidelines of the Spanish Society of Cardiology on high Blood Preassure 2003.*

### ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO / TRANSESOFÁGICO O GAMMAGRAFÍA FUNCIÓN MIOCÁRDICA:

Se recogerán los datos preferiblemente del ecocardiograma.

Si aparecen dos cifras de **Fracción de Eyección**, se cogerá la peor, la más deprimida.

## VALVULOPATIAS (GRADOS DE AFECTACION):

### Insuficiencia mitral:

	Leve	Moderada	Severa
Volumen regurgitante (ml/latido)	< 30	30 - 59	> ó = 60
Fracción regurgitante (%)	< 30	30 - 49	> ó = 50
Área del orificio de regurgitación (cm <sup>2</sup> )	< 0.20	0.20 – 0.39	> ó = 0.40

### Estenosis mitral:

	Leve	Moderada	Severa
Gradiente valvular medio (mmHg)	< 5	5 - 10	> 10
Presión sistólica en arteria pulmonar (mmHg)	< 30	30 - 50	> 50
Área valvular (cm <sup>2</sup> )	> 1.5	1.0 – 1.5	< 1.0

### Estenosis aórtica:

Grado	AVcm <sup>2</sup>	IAV cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	VMFA m/s	GM mmHg
Leve	1,5	>0,9	<3,0	<25
Moderada	1,0-1,5	0,6-0,9	3,0-4,0	25-40
Severa	≤1,0	≤0,6	>4,0	>40

AV: área valvular, IAV: índice área valvular, VMFA: velocidad máxima, GM: gradiente medio

Insuficiencia aórtica:

	Ligera	Moderada	Severa
<b>Cualitativo</b> Grado Angiográfico	1+	2+	3-4+
Ancho del flujo por Doppler	Flujo Central, ancho menor del 25% del flujo del VI	Mayor que la IAo ligera pero sin signos de IAo severa	Flujo central, ancho mayor al 65% del flujo del VI
Ancho de vena contracta por Doppler (cm)	< 0,30	0,30-0,69	> ó = 0,70
Cuantitativo (cateterismo o ecocardiografía)  Volumen de regurgitación (ml/impulso)	< 30	30-59	> ó = 60
Fracción de regurgitación (%)	< 30	30-49	> ó = 50
Área del orificio de regurgitación (cm <sup>2</sup> )	< 0,10	0,10-0,29	> ó = 0,30
Criterio adicional esencial  Tamaño del VI			Incrementado

Válvulas tricuspídea y pulmonar:

Valvulopatía	Criterio ecocardiográfico
<b>Estenosis tricuspídea grave</b>	Área valvular < 1 cm <sup>2</sup>
<b>Insuficiencia tricuspídea grave</b>	Anchura vena contracta > 0,7 cm y flujo sistólico invertido en venas hepáticas
<b>Estenosis pulmonar grave</b>	Velocidad pico flujo > 4 m/s o gradiente máximo > 60 mm Hg
<b>Insuficiencia pulmonar grave</b>	Flujo color que llena el tracto de salida; señal de onda Doppler densa continua con una pendiente de deceleración brusca.

## CORONARIOGRAFÍA:

Se considerarán las **lesiones angiográficamente significativas**:

Por estimación visual del hemodinamista: lesiones > 70% del diámetro coronario o > 50% en lesiones de tronco coronario.

Por estimación angiográfica con estudio cuantitativo: lesiones > 50% del diámetro coronario.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO:

En el apartado **Observaciones**, debe especificarse cualquier comentario relevante que se haga en la historia clínica respecto a este punto, como por ejemplo contraindicaciones de dicho tratamiento, etc

## **COMORBILIDAD ASOCIADA**

### 1) **Infarto de miocardio**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Anterior (con porción contigua del tabique interventricular).

Arteria coronaria.

Cardíaco.

Corazón.

Miocardio (agudo o de una duración indicada de 8 semanas o menos) (con hipertensión).

Músculo papilar.

No transmural.

Posterior.

Sin elevación de ST.

Subendocárdico.

Ventrículo.

### 2) **Insuficiencia Cardíaca**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Combinada (sistólica y diastólica).

Congestiva.

Debida a la presencia de prótesis.

Derecha.

Efecto a largo plazo de la cirugía cardíaca.

Izquierda.

### **3) Enfermedad Vascular Periférica**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Aterosclerosis de las extremidades, no especificada.

Aterosclerosis de las extremidades, con claudicación intermitente

Aterosclerosis de las extremidades, con ulceración.

Aterosclerosis de las extremidades con gangrena

Aterosclerosis generalizada y aterosclerosis no especificada. Incluye enfermedad vascular arterioesclerótica.

Enfermedad vascular periférica no especificada: claudicación intermitente.

Espasmo de arteria.

Periférica: angiopatía, enfermedad vascular.

Angiopatia periférica en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos.

De arterias de las extremidades inferiores: embolia o trombosis arterial (femoral, periférica, poplitea).

### **4) Demencia**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Alcohólica (también psicosis alcohólica).

Alzheimer.

Aterosclerótica, cerebrovascular, infartos múltiples.

De Binswanger.

Degenerativa.

Idiopática.

Senil.

### **5) EPOC**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Enfermedad pulmonar obstructiva con: asma, bronquitis crónica, exacerbación, descompensada.

## **6) Enfermedades reumatológicas**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Enfermedades sistémicas del tejido conjuntivo:

Lupus eritematoso sistémico.

Esclerosis sistémica (esclerodermia, síndrome de CREST).

Síndrome seco (enfermedad de Sjögren, queratoconjuntivitis seca).

Dermatomiositis.

Polimiositis.

Síndrome miálgico eosinofílico (asociado a consumo de sustancias).

Otras enfermedades sistémicas del tejido conectivo (enfermedad mixta del tejido conectivo, fibroesclerosis multifocal, síndrome fibroesclerosante sistémico).

Enfermedad sistémica de tejido conectivo no especificada (enfermedad del colágeno)

Artropatía asociada con infecciones:

Artritis piógena.

Artropatía reactiva a síndrome de Reiter o uretritis no especificada.

Artropatía en síndrome de Behçet.

Artropatía reactiva a infección entérica.

Artropatía asociada con otras enfermedades bacterianas.

Artropatía asociada con infección viral.

Artropatía fúngica.

Artropatía asociada con helmintiasis.

Artropatía asociada con otras enfermedades infecciosas y parasitarias.

Artritis infecciosa no especificada.

Artropatías cristalinas:

Artropatía por cristales de fosfato cálcico dibásico

Artropatía por cristales de pirofosfato

Artropatía no especificada

Otras artropatías cristalinas especificadas.

Artropatía asociada con otros trastornos clasificados bajo otros conceptos:

Endocrinos y metabólicos, gastrointestinales, hematológicos, dermatológicos, respiratorios, neurológicos, reacción de hipersensibilidad, otras enfermedades con afectación de articulaciones.

Artritis reumatoides y otras poliartropatías inflamatorias:

Artritis reumatoide.

Síndrome de Felty.

Poliartritis crónica juvenil.

Artropatía postraumática crónica.

Otras poliartropatías inflamatorias especificadas.

Osteoartrosis:

Generalizada.

Localizada primaria.

Localizada secundaria.

Localizada no especificada.

No especificada.

Otras artropatías y artropatías no especificadas:

Enfermedad de kaschin-beck.

Artropatía traumática.

Artritis alérgica.

Artritis climatérica.

Artropatía transitoria.

Poliartropatia, monoartritis o poliartrosis no especificada.

Trastornos articulares:

Del cartílago articular.

Cuerpos libres articulares.

Luxación.

Contractura.

Anquilosis.

Derrame articular.

Hemartrosis.

Sinovitis.

Rigidez o dolor articular.

Dorsopatías.

## **7) Enfermedad ulcerosa péptica**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Úlcera péptica, sitio no especificado. Incluye:

Úlcera gastroduodenal.

Úlcera péptica.

Úlcera por estrés.

Aguda con hemorragia.

Aguda con perforación.

Aguda con hemorragia y perforación.

Aguda sin mención de hemorragia ni perforación.

Crónica o no especificada con hemorragia.

Crónica o no especificada con perforación.

Crónica o no especificada con hemorragia y perforación.

Crónica sin mención de hemorragia ni perforación.

No especificada como aguda ni como crónica, sin mención de hemorragia ni de perforación.

#### **8) Enfermedad hepática leve**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Enfermedad hepática y cirrosis crónicas:

Hígado adiposo alcohólico.

Hepatitis alcohólica aguda.

Enfermedad alcohólica aguda del hígado.

Cirrosis hepática alcohólica.

Cirrosis alcohólica.

Cirrosis florida.

Lesiones hepáticas por alcohol, no especificadas.

Hepatitis crónica.

Hepatitis crónica, no especificada.

Hepatitis crónica persistente.

Cirrosis hepática sin mención de alcohol (criptogénica, macronodular, micronodular, posthepatítica, postnecrótica, cirrosis portal).

Cirrosis biliar (colangítica, colestática).

Otra enfermedad hepática crónica no alcohólica (atrofia amarilla crónica, hígado adiposo).

Enfermedad hepática crónica no especificada sin mención de alcohol.

#### **9) Diabetes leve o moderada**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Diabetes mellitus sin mención de complicación:

Tipo ii o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada.

Tipo i [tipo juvenil], no indicada como incontrolada.

Tipo ii o de tipo no especificado, incontrolada.

Tipo i [tipo juvenil], incontrolada.

#### **10) Diabetes con complicaciones**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Considerar en todos los tipos de diabetes:

Tipo ii o de tipo no especificado, no establecida como incontrolada.

Tipo i [tipo juvenil], no indicada como incontrolada.

Tipo ii o de tipo no especificado, incontrolada.

Tipo i [tipo juvenil], incontrolada.

Diabetes con cetoacidosis.

Diabetes con hiperosmolaridad.

Diabetes con otro tipo de coma.

Diabetes con manifestaciones renales.

Enfermedad renal crónica.

Nefropatía diabética.

Nefrosis diabética.

Glomeruloesclerosis intercapilar.

Síndrome de kimmelstiel-wilson.

Diabetes con manifestaciones oftálmicas.

Catarata.

Ceguera.

Edema macular diabético.

Edema retiniano.

Glaucoma.

Retinopatía.

Diabetes con manifestaciones neurológicas.

Amiotrofia.

Artropatía neurogénica.

Gastroparálisis.

Gastroparesia.

Mononeuropatía.

Neuropatía autonómica periférica.  
Polineuropatía.  
Diabetes con trastornos circulatorios periféricos.  
Angiopatía periférica.  
Gangrena.  
Diabetes con otras manifestaciones especificadas.  
Hipoglucemia diabética.  
Shock hipoglucémico.  
Cambios óseos diabéticos.  
Cualquier úlcera asociada.  
Diabetes con complicación no especificada.

### **11) Hemiplejía o paraplejía**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Hemiplejía y hemiparesia. En todas hay que considerar:

Afectación de lado no especificado.  
Afectación del lado dominante.  
Afectación del lado no dominante.  
Hemiplejía flácida.  
Hemiplejía espástica.  
Otra hemiplejía especificada.  
Hemiplejía no especificada.  
Otros síndromes paralíticos.  
Cuadriplejía y cuadriparesia.  
Cuadriplejía inespecificada.  
C1-C4, completa.  
C1-C4, incompleta.  
C5-C7, completa.  
C5-C7, incompleta.  
Paraplejía.  
Diplejía de extremidades superiores.  
Monoplejía de miembro inferior.  
Monoplejía de miembro superior.  
Monoplejía no especificada.

## **12) Enfermedad renal**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Nefritis, síndrome nefrótico y nefrosis.

Glomerulonefritis aguda:

Con lesión de glomerulonefritis proliferativa.

Con lesión de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Con otra lesión patológica especificada en el riñón.

Glomerulonefritis aguda en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos (endocarditis bacteriana subaguda, fiebre tifoidea, hepatitis infecciosa, paperas).

Glomerulonefritis aguda con lesión patológica no especificada en el riñón.

Síndrome nefrótico:

Con lesión de glomerulonefritis proliferativa.

Con lesión de glomerulonefritis membranosa.

Con lesión de glomerulonefritis membranoproliferativa.

Con lesión de glomerulonefritis de cambios mínimos.

Con otra lesión patológica renal especificada.

Síndrome nefrótico en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos (amiloidosis, diabetes mellitus, LES, malaria, poliarteritis).

Síndrome nefrótico con lesión patológica renal no especificada.

Glomerulonefritis crónica:

Con lesión de glomerulonefritis proliferativa.

Con lesión de glomerulonefritis membranosa.

Con lesión de glomerulonefritis membranoproliferativa.

Con lesión de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Con otra lesión patológica renal especificada.

Glomerulonefritis crónica en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos (amiloidosis, LES).

Glomerulonefritis crónica con lesión patológica renal no especificada.

Nefritis y nefropatía no especificadas como agudas ni crónicas

Con lesión de glomerulonefritis proliferativa.

Con lesión de glomerulonefritis membranosa.

Con lesión de glomerulonefritis membranoproliferativa.

Con lesión de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Con lesión de necrosis de la corteza renal.

Con lesión de necrosis de la médula renal.

Con otra lesión patológica renal especificada.

Nefritis y nefropatía en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos (amiloidosis, LES, diabetes mellitus, infección gonocócica, síndrome de Goodpasture, tuberculosis).

Con lesión patológica renal no especificada.

Fallo renal agudo (Insuficiencia renal aguda):

Con lesión de necrosis tubular.

Con lesión de necrosis de corteza renal, necrosis cortical.

Con lesión de necrosis [papilar] de la médula renal.

Con otra lesión renal patológica especificada.

Fallo renal agudo no especificado.

Nefropatía crónica

Estadio I.

Estadio II.

Estadio III.

Estadio IV.

Fase terminal de enfermedad renal.

Nefropatía crónica, no especificada.

Fallo renal no especificado (Insuficiencia renal no especificada).

Esclerosis renal no especificada.

Trastornos por función renal deteriorada.

Osteodistrofia renal.

Diabetes insípida nefrogénica.

Otros trastornos especificados por función renal deteriorada: Hiperparatiroidismo secundario (de origen renal), Otros trastornos especificados resultantes de función renal deteriorada.

Trastornos por función renal deteriorada no especificados.

Riñón pequeño por causa desconocida (unilateral, bilateral o no especificado).

Infecciones renales:

Pielonefritis crónica (con y sin lesión de necrosis medular renal).

Pielonefritis aguda (con y sin lesión de necrosis medular renal).

Absceso renal y perinéfrico.

Pieloureteritis quística.

Otras pielonefritis o pionefrosis, no especificadas ni como agudas ni como crónicas.

Infección renal no especificada.

Hidronefrosis.

Cálculo de riñón y uréter.

Otros trastornos de riñón y uréter.

Nefroptosis.

Hipertrofia renal.

Quiste renal adquirido.

Proteinuria postural.

Reflujo vesicoureteral.

Otros trastornos especificados renales y ureterales.

Trastornos vasculares del riñón.

Trastorno renal y ureteral no especificado.

### **13) Neoplasias malignas, incluyendo leucemias y linfomas**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Neoplasia maligna de labio, lengua, glándulas salivares, encía, mucosa de la mejilla, paladar duro y blando, úvula, cavidad oral, faringe.

Neoplasias malignas de los órganos digestivos y del peritoneo: esófago, estómago, duodeno, intestino delgado, colon y recto, hígado y vías biliares, páncreas, retroperitoneo, peritoneo, bazo, otras localizaciones del sistema digestivo.

Neoplasia maligna de los órganos respiratorios e intratorácicos: fosas nasales, conducto auditivo y oído medio y senos paranasales. Laringe y glotis, tráquea, bronquios, pulmón, pleura, timo, corazón, mediastino y otros sitios del aparato respiratorio.

Neoplasia maligna de hueso, tejido conectivo, piel y mama: tórax, abdomen, pelvis, tronco, otros sitios no especificados.

Melanoma maligno y otras neoplasias malignas de la piel: labio, párpado, oreja y conducto auditivo externo, otras partes no especificadas de la cara, cuero cabelludo y cuello, tronco, miembros superiores e inferiores, otros sitios especificados y no especificados.

Neoplasia maligna de la mama femenina y masculina.

Sarcoma de Kaposi: piel, tejidos blandos, paladar, gastrointestinal, pulmón, nódulos linfáticos, otros sitios especificados o no.

Neoplasia maligna de órganos genitourinarios: útero, cérvix y cuerpo uterino, placenta, ovario y anexos uterinos (trompa de Falopio, ligamento ancho, parametrio, ligamento redondo, no especificados), otros órganos genitales femeninos (vagina, labios mayores, labios menores, clítoris, vulva, no especificados).

Neoplasia maligna de la próstata, testículo, pene y otros órganos genitales masculinos (prepucio, glande, epidídimo, cordón espermático, escroto, otros sitios especificados y no especificados).

Neoplasia maligna de la vejiga urinaria.

Neoplasia maligna del riñón, de otros órganos urinarios y órganos urinarios no especificados: riñón, uréter, uretra, glándulas parauretrales, otros sitios.

Neoplasias malignas de otras localizaciones: ojo, encéfalo, sistema nervioso (nervios craneales, meninges, médula espinal, otras localizaciones), glándula tiroides, otras glándulas endocrinas (suprarrenal, paratiroides, pituitaria, pineal, cuerpo carotídeo, otras especificadas y no especificadas).

Neoplasia maligna de otros sitios y de sitios mal definidos: cabeza, cara y cuello, tórax, abdomen, pelvis, miembros superiores e inferiores, otros.

Neoplasia maligna secundaria y no especificada de los nódulos (ganglios) linfáticos de cabeza, cara y cuello, intratorácicos, intraabdominales, axila y miembros superiores, región inguinal y miembros inferiores, intrapélvicos, otras localizaciones).

Neoplasia maligna de tejidos linfáticos y hematopoyéticos: linfosarcoma y reticulosarcoma. Tumor o linfoma de Burkitt. Enfermedad de Hodgkin. Sarcoma de Hodgkin. Otras neoplasias malignas de tejidos linfoides e histiocíticos (linfoma nodular, micosis fungoide, Enfermedad de Sézary, Histiocitosis maligna, Reticuloendoteliosis leucémica, enfermedad de Letterer-Siwe, tumores malignos de células cebadas, otros linfomas).

Neoplasias inmunoproliferativas y mieloma múltiple.

Leucemia linfoide aguda, subaguda o crónica (con o sin remisión). Otras leucemias linfoides.

Leucemia mieloide aguda, subaguda o crónica (con o sin remisión). Otras leucemias mieloides. Sarcoma mieloide.

Leucemia monocítica aguda, subaguda o crónica (con o sin remisión). Otras leucemias monocíticas.

Otras leucemias especificadas: eritremia y eritroleucemia agudas o crónica, megacariocítica, otras.

Leucemias sin especificación del tipo de célula, aguda o crónica.

#### **14) Enfermedad hepática moderada o severa**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Absceso hepático y secuelas de enfermedad hepática crónica: piemia portal, coma hepático, hipertensión portal, síndrome hepatorenal, otras.

#### **15) Metástasis de tumores sólidos**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Neoplasia maligna secundaria de los aparatos respiratorio y digestivo: pulmón, mediastino, pleura, otros órganos respiratorios, intestino delgado, intestino grueso, recto, retroperitoneo y peritoneo, hígado, bazo y otros órganos digestivos.

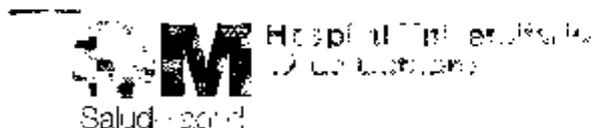
Neoplasia maligna secundaria de otros sitios especificados: riñón, otros órganos urinarios, piel, cerebro y médula espinal, otras partes del sistema nervioso, huesos y médula ósea, ovario, glándula suprarrenal, otros sitios especificados (mama, órganos genitales, otros), sin especificación del sitio.

#### **16) SIDA**

**Incluye los siguientes diagnósticos emitidos por el facultativo:**

Enfermedad o infección por virus de inmunodeficiencia humana

## Anexo 3. Dictamen favorable del Comité Ético (12 de Octubre)



Comunidad de Madrid

Comité Ético de Investigación Clínica

Nº REF: 06/117

**Dra. MARIA UGALDE DIEZ, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doce de Octubre.**

### CERTIFICA:

Que este Comité reunió el día 27 de junio de 2006 y una vez evaluado el Proyecto de Investigación titulado "PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA CONSTRUCCIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS", cuyo Investigador Principal es el Dr. Javier DE LA CRUZ BERTOLO, decide emitir su **APROBACIÓN**.

Lo que firmo en Madrid, a 28 de junio de 2006.

Fdo.: Dra. Maria Ugalde Diez  
Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica  
Hospital Universitario Doce de Octubre

## Anexo 4. Dictamen del Comité Ético (Virgen del Rocío y Valme)



**Informe Dictamen Favorable**  
**Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. PI070945 - C.I.

19 de junio de 2018

**CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío**

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

### CERTIFICA

Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 30/05/2018, acta 06/2018 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA: CONSTRUCCIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS

**Código Promotor:** PI070945 **Código Interno:**  
**Promotor:** Investigador

#### 1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Se asume el dictamen del CEIC H.U. 12 DE OCTUBRE DE FECHA, 28/06/2006

3º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

4º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Francisco Javier Medrano Ortega  
(Medicina Interna) Hospital Universitario Virgen del Rocío

Lo que firmo en Sevilla, a 19 de junio de 2018

Fdo:

SANCHEZ  
MARGALET

Firmado digitalmente  
por SANCHEZ  
MARGALET VICTOR

VICTOR MANUEL  
- 28691159Q

MANUEL - 28691159Q  
Fecha: 2018.06.19  
13:45:38 +02'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet

Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

## Anexo 5. Índice de Charlson

Puntuación en índice de Charlson	Enfermedades
1 punto	Infarto de miocardio
1 punto	Insuficiencia cardiaca
1 punto	Arteriopatía periférica
1 punto	Demencia
1 punto	EPOC
1 punto	Colagenosis
1 punto	Úlcera gastroduodenal
1 punto	Hepatopatía leve
1 punto	Diabetes mellitus no complicada
2 puntos	Diabetes mellitus complicada
2 puntos	Hemiplejía
2 puntos	Nefropatía
2 puntos	Tumor sólido
2 puntos	Leucemia
2 puntos	Linfoma
3 puntos	Hepatopatía grave
6 puntos	Metástasis
6 puntos	SIDA

*Puntuación del índice Charlson. Adaptado del original (Charlson et al., 1987)*

## Anexo 6. Criterios de Framingham

Criterios mayores	Criterios menores
Disnea paroxística nocturna u ortopnea	Tos nocturna
Distensión venosa yugular	Disnea de esfuerzo
Crepitaciones pulmonares (>10 cm desde la base pulmonar)	Taquicardia > 120 latidos por minuto
Galope (R3)	Edema maleolar bilateral
Cardiomegalia clínica o en radiografía de tórax	Derrame pleural
Edema pulmonar agudo clínico o en radiografía de tórax	Hepatomegalia
Reflujo hepato - yugular	Disminución de la capacidad vital a 1/3 de la máxima registrada
Disminución de peso > 4,5 kg en respuesta a tratamiento de IC	

*Criterios de Framingham. Adaptado del original (Anderson et al., 1991)*

## 10. BIBLIOGRAFÍA

Abraham, WT., Fonarow, GC., Albert, NM., Stough, WG., Gheorghiade, M., Greenberg, BH., O'Connor, CH., Sun, JL., Yancy, CW. y Young, JB.; OPTIMIZE-HF investigators and coordinators. (2008). Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure. Insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized. Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Journal of the American College of Cardiology*, 52(5):347–56. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.028

Alonso-Pulpón, Luis (2002). La «epidemia» de insuficiencia cardíaca: ¿son todos los que están y están todos los que son? *Revista Española Cardiología*, 55:211-4.

Altman, DG. y Royston, P. (2000). What do we mean by validating a prognostic model? *Statistics in Medicine*, 19(4):453–73. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(20000229)19:4<453:aid-sim350>3.0.co;2-5

Anderson, M., Odell, PM., Wilson, WF. y Kannel, WB. (1991). Cardiovascular disease risk profiles. *American Heart Journal*, 121(1): 293-298. doi: 10.1016/0002-8703(91)90861-B

Armstrong, PW., Pieske, B., Antrom, KJ., Ezekowitz, J., Hernandez, AF., Butler, J., Lam, CSP., Ponikowski, P., Voors, AA., Jia, Gang., McNulty, SE., Patel, MJ. y the VICTORIA Study Group. (2020). Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 382:1883-1893. doi: 10.1056/NEJMoa1915928

Ather, S., Hira, RS., Shenoy, M., Fatemi, O., Deswal, A., Aguilar, D., Kumudha, R., Bolos, M., Chan, W. y Bozkurt, B. (2013). Recurrent low-level troponin I elevation is a worse prognostic indicator than occasional injury pattern in patients hospitalized with heart failure. *International Journal Of Cardiology*, 166(2):394-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.113

Banegas, JR., Rodriguez-Artalejo, F. y Guallar-Castillon, P. (2006). Situación epidemiológica de la insuficiencia cardiaca en España. *Revista Española de Cardiología*, 6:4-9. doi: 10.1016/S1131-3587(06)75305-5

Barge-Caballero, E., Barge-Caballero, G., Couto-Mallón, D., Paniagua-Martín, MJ., Marzoa-Rivas, R., Naya-Leira, C., Riveiro-Rodríguez, CM., Grille-Cancela Z., Blanco Canosa, P., Muñiz, J., Vázquez-Rodríguez, JM. y Crespo-Leiro, MG. (2020). Comparación de mortalidad pronosticada y mortalidad observada en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados en una unidad clínica especializada. *Revista Española de Cardiología*, 73(8):652–659. doi: 10.1016/j.recesp.2019.09.016

Bayes-Genis, A., Barallat, J., Galán, A., de Antonio, M., Domingo, M., Zamora, E., Gastelurrutia, P., Vila, J., Peñafiel, J., Gálvez-Montón, C. y Lupón, P. (2015). Estrategia multimarcador para estratificar el pronóstico en insuficiencia cardiaca. Valor de los marcadores neurohumorales: neprilisina frente a NT-proBNP. *Revista Española de Cardiología*, 68(12):1075-84. doi: 10.1016/j.rec.2015.07.001

Bonow, RO., Bennett, S., Casey, DE Jr., Ganiats, TG., Hlatky, MA., Konstam, MA., Lambrew, SL., Normand, T., Pina, IL., Radford, MH., Smith, AL., Stevenson, LW., Burke, G., Eagle, KA., Krumholz, HM., Linderbaum, J., Masoudi, FA., Ritchie, JL., Rumsfeld, JS., Spertus, JA., American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Performance Measures; Heart Failure Society of America. (2005). ACC/AHA clinical performance measures for adults with chronic heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures). *Circulation*, 112(12):1853–87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170072

Borlaug, BA. y Paulus, WJ. (2011). Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*, 32(6):670–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq426

Bottle, A., Goudie, R., Cowie, MR., Bell, D. y Aylin, P. (2015). Relation between process measures and diagnosis-specific readmission rates in patients with heart failure. *Heart*, 101:1704–10. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307328

Bottomley, C., Van Belle, V., Kirk, E., Van Huffel, S., Timmerman, D. y Bourne, T. (2012). Accurate prediction of pregnancy viability by means of a simple scoring system. *Human Reproduction*, 28(1):68–76. doi: 10.1093/humrep/des352

Bouwmeester, W., Zuithoff, NP., Mallett, S., Geerlings, MI., Vergouwe, Y., Steyerberg, EW., Altman, DG. y Moons, KG. (2012). Reporting and methods in clinical prediction research: a systematic review. *Plos Medicine*, 9(5):1-12. doi: 10.1371/journal.pmed.1001221

Burton, A. y Altman, DG. (2004). Missing covariate data within cancer prognostic studies: a review of current reporting and proposed guidelines. *British Journal of Cancer*, 91(1):4–8. doi: 10.1038/sj.bjc.6601907

Carbajosa, V., Martín-Sánchez, FJ., Llorens, P., Herrero, P., Jacob, J., Alquézar, A., Pérez-Durá, MJ., Alonso, H., Garrido, JM., Torres-Murillo, J., López-Grima, MI., Piñera, P., Fernández, C. y Miró, O. (2016). Factors associated with short stays for patients admitted with acute heart failure. *Emergencias*, 28:366–374.

Carlsen, CM., Bay, M., Kirk, V., Gøtze, JP., Køber, L, y Nielsen, OW. (2012). Prevalence and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and elevated N- terminal pro brain natriuretic peptide: a 10-year analysis from the Copenhagen Hospital Heart Failure Study. *European Journal of Heart Failure*, 14(3):240–7. doi: 10.1093/eurjhf/hfs003

Castilla, R., Moreno, J., Sánchez, O. y Contreras, AG. (2021). Utilidad del Strain en la práctica clínica: ¿Qué debe saber el Cardiólogo? *Revista Ecuatoriana de Cardiología*, 4 (2).

Charlson, ME., Pompei, P., Ales, KL. y Mackenzie, CR. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: A development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8

Chivite, D., Franco, J. y Formiga, F. (2015). Chronic heart failure in the elderly patient. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*; 50:237-46. doi: 10.1016/j.regg.2015.03.003

Cleland, JG., Torabi, A. y Khan, NK. (2005). Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. *Heart*, 91 Suppl 2:7–13. doi: 10.1136/hrt.2005.062026

Cleland, JGF., Swedberg, K., Follath, F., Komajda, M., Cohen-Solal, A., Aguilar, JC., Dietz, R., Gavazzi, A., Hobbs, R., Korewicki, J., Madeira, HC., Moiseyev, VS., Preda, I., van Gilst, WH., Widimsky, J., Freemantle, N., Eastaugh, J., Mason, J. y Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. (2003). The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European Heart Journal*, 24(5):442-63. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00823-0

Codina, P., Lupón, J., Borrellas, A., Spitaleri, G., Cediél, G., Domingo, M., Simpson, J., Levy, WC., Santiago-Vacas, E., Zamora, E., Buchaca, D., Subirana, I., Santesmases, J., Diez-Quevedo, C., Troya, MI., Boldo, M., Altmir, S., Alonso, N., González, B., Rivas, C., Nuñez, J., McMurray, J. y Bayes-Genis, A. (2021). Head-to-head comparison of contemporary heart failure risk scores. *European Journal of Heart Failure*, 2035–2044 doi:10.1002/ejhf.2352

Collins, GS., de Groot, JA., Dutton, S., Omar, O., Shanyinde, M., Tajar, A., Voysey, M., Wharton, R., Yu, L-M., Moons, KG. Y Altman DG. (2014). External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting. *British Medical Research Methodology*, 14:40. doi:10.1186/1471-2288-14-40

Collins, GS., Omar, O., Shanyinde, M. y Yu, L-M. (2013). A systematic review finds prediction models for chronic kidney disease were poorly reported and often developed using inappropriate methods. *Journal Clinical of Epidemiology*, 66(3):268–77. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.06.020

Collins, GS., Reitsma, JB., Altman, DG. y Moons, KG. (2015). Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *European Urology*, 67(6):1142–51. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.025

Collins, SP., Jenkins, CA., Harrell, Jr FE., Liu, D., Miller, KF., Lindsell, CJ., Naftilan, AJ., McPherson, JA., Maron, DJ., Sawyer DB., Weintraub, NL., Fermann, GJ., Roll, SK., Sperling, M. y Storrow, AB. (2015). Identification of emergency department patients with acute heart failure at low risk for 30-day adverse events: The STRATIFY decision tool. *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure*, 3:737–747. doi: 10.1016/j.jchf.2015.05.007

Conde-Martel, A., Arkuch, M., Formiga, F., Manzano-Espinosa, L., Aramburu-Bodas, O., González-Franco, Á., Dávila-Ramos, MF., Suárez-Pedreira, I., Herrero-Domingo, A. y Montero-Pérez-Baquero, M. (2015) Gender related differences in clinical profile and outcome of patients with heart failure. Results of the RICA Registry. *Revista Clínica Española*, 215:363-70. doi: 10.1016/j.rce.2015.02.010

Cowie, MR., Mosterd, A., Wood, A., Deckers, JW., Poole-Wilson, PA., Sutton, GC. y Grobbee, DE. (1997). The epidemiology of heart failure. *European Heart Journal* 18:208-225. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015223

Crespo-Leiro, MG., Metra, M., Lund, LH., Milicic, D., Costanzo, MR., Filippatos, G., Gustafsson, F., Tsui, S., Barge-Caballero, E., De Jonge, N., Frigerio, M., Hamdan, R., Hasin, T., Hülsmann, M., Nalbantgil, S., Potena, L., Bauersachs, J., Gkouziouta, A., Ruhpawar, A., Ristic, AD., Straburzynska –Migaj, E., McDonagh, T., Seferovic, P. y Ruschitzka, F. (2018). Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of

Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 20:1505–1535. doi: 10.1002/ejhf.1236

Criteria Committee, New York Heart Association, Inc. (1964). *Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis*. Boston: Little, Brown and Co.

Damman, K. y Testani, JM. (2015). The kidney in heart failure: an update. *European Heart Journal*, 36:1437–444. doi: 10.1093/eurheartj/ehv010

De la Cámara, AG., Guerra-Vales, JM., Tapia, PM., Esteban, EA., del Pozo, SV., Sandubete, EC., Medrano-Ortega, FJ., Navarro-Puerto, A., Marín-León, I. y Predice Group. (2012). Role of biological and non-biological factors in congestive heart failure mortality: PREDICE-SCORE: a clinical prediction rule. *Cardiology Journal*, 19(6):578-85. doi: 10.5603/cj.2012.0108

Debray, TPA., Vergouwe, Y., Koffijberg, H., Nieboer, D., Steyerberg, EW. y Moons, KG. (2015). A new framework to enhance the interpretation of external validation studies of clinical prediction models. *Journal Clinical of Epidemiology*, 68:279–289. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.06.018

Del Llano, JE., Sacristán, JA., García JL. y Dilla, T. (2016). *Datos de la vida real en el sistema sanitario español*. Fundación Gaspar Casal.

Desai, AS. y Stevenson, LW. (2012). Rehospitalization for heart failure: predict or prevent?. *Circulation*, 126(4):501–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435

Donal, E., Bergerot, C., Thibault, H., Ernande, L., Loufoua, J., Augeul, L., Ovize, Michel. y Derumeaux, G. (2009). Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a 2-dimensional strain imaging study. *European Journal of Echocardiography*, 10:914–921. doi: 10.1093/ejechocard/jep095

Ely, JW. (2004). Answering physicians' clinical questions: obstacles and potential solutions. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 12:217–224. doi:10.1197/jamia.M1608

Escobar, C., Varela, L., Palacios, B., Capel, M., Sicras, A., Sicras, A., Hormigo, A., Alcázar, R., Manito, N. y Botana, M. (2020). Costs and healthcare utilisation of patients with heart failure in Spain. *BMC Health Services Research*, 20:964. doi: 10.1186/s12913-020-05828-9

Ewald, B., Ewald, D., Thakkinstian, A. y Attia, J. (2008). Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Internal Medicine Journal*, 38(2):101–13. doi: 10.1111/j.1445-5994.2007.01454.x

Farmakis, D., Parissis, J., Lekakis, J. y Filippatos, G. (2015). Insuficiencia cardiaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Revista Española de Cardiología*, 68:245-48. doi: 10.1016/j.recesp.2014.11.009

Farré, N., Vela, E., Clèries, M., Bustins, M., Cainzos-Achirica, M., Enjuanes, C., Moliner, P., Ruiz, S., Verdú-Rotellar, JM. y Comín-Colet, J. (2017). Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. *Plos One*, 12(2):e0172745. doi: 10.1371/journal.pone.0172745

Felker, GM., Lee, KL., Bull, DA., Margaret, M., Redfield, MM., Stevenson, LW., Goldsmith, SR., LeWinter, MM., Deswal, A., Rouleau, JL., Ofili, EO., Kevin, MPH., Anstrom, KJ., Hernandez, AF. y Heart Failure Clinical Research Network. (2011). Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine*, 364:797-805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419

Ferferieva, V., aVn den Bergh, A., Claus, P., Jasaityte, R., Veulemans, P., La Gerche, A., Rademakers, F., Herijgers, P. y D'Hooge, J. (2012). The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 302:188–95. doi: 10.1152/ajpheart.00429.2011

Filippatos G. y Zannad, F. (2017). An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart failure reviews*, 12:87-90. doi: 10.1007/s10741-007-9008-3

Fonarow, GC., Abraham, WT., Albert, N., Gattis, WA., Gheorghiade, M., Greenberg, B., O'connor, CM., Yancy, CW. y Young, J. (2005). Impact of evidence-based heart failure therapy use at hospital discharge on treatment rates during follow-up: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *American Heart Journal*, 2005;45:345-53. doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.004

Formiga, F., Chivite, D., Casas, S., Manito, N. y Pujol, R. (2006). Functional assessment of elderly patients admitted for heart failure. *Revista Española de Cardiología*, 59(7):740-2. doi: 10.1016/S1885-5857(07)60034-6

Franco, J., Formiga, F., Corbella, X., Conde-Martel, A., Llácer, P., Álvarez, P., Ormaechea, G., Satué, J., Soler, LL., Manzano, L., Montero-Pérez-Barquero, M., en nombre del grupo de investigadores RICA. y miembros del registro RICA (2019). De novo acute heart failure: clinical features and one year mortality in the Spanish nationwide Registry of Acute Heart Failure. *Medicina Clínica*, 152(4):127-134. doi: 10.1016/j.medcli.2018.05.012

Franco. J., Formiga, F., Chivite, D., Manzano, L., Carrera, M., Arévalo-Lorido, JC., Epelde, F., Cerqueiro, JM., Serrado, A., Pérez-Barquero, MM. y RICA investigadores. (2015). New onset heart failure - - Clinical characteristics and short-term mortality. A RICA (Spanish registry of acute heart failure) study. *European Journal of Internal Medicine*, 26:357-62. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.008

Franssen, C., Chen, S., Unger, A., Korkmaz, HI., De Keulenaer, GW., Tschöpe, C., Leite-Moreira, AF., Musters, R., Niessen, HWM., Linke, WA., Paulus, WJ. y Hamdani, N. (2016). Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Failure*, 4:312–24. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.007

García-Castelo, A., Muñiz-García, J., Sesma-Sánchez, P. y Castro-Beiras A. (2003). Utilización de recursos diagnósticos y terapéuticos en pacientes ingresados por IC. *Revista Española de Cardiología*, 56(1):49-56. doi: 10.1157/13042342

Gheorghiade, M., Zannad, F., Sopko, G., Klein, L., Pina, IL., Konstam, MA., Massie, BM., Roland, Edmond., Targum, S., Collins, SP., Filippatos, G., Tavazzi, L. y International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. (2005). Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*, 112(25):3958-68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590091

Gómez de la Cámara, A., Tapia, PM., Rivas, FJP. y Rodríguez-Moñino, AP. (2010). ¿Qué pretenden estimar los estudios de pronóstico? Revisión de la metodología en la investigación pronóstica. *Medicina Clínica*, 135:456–461. doi: 10.1016/j.medcli.2009.03.020

González-Juanatey, JR., Alegría, E., Bertoméu, V., Conthe P., de Santiago, A. y Zsolt, I. (2008). Heart failure in outpatients: comorbidities and management by different specialists. The EPISERVE Study. *Revista Española de Cardiología*, 61(6):611-9.

Harjola, VP., Follath, F., Nieminen, MS., Brutsaert, D., Dickstein, K., Drexler, H., Hochadel, M., Komajda, M., Lopez-Sendon, JM., Ponikowski, P. y Tavazzi, L. (2010). Characteristics, outcomes and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 12:239-48. doi: 10.1093/eurjhf/hfq002

Harrell, F. (2015). *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis*. Springer.

Harrell, F. (2015). *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis*. Springer.

Hemingway, H., Croft, P., Perel, P., Hayden, JA., Abrams, K., Timmis, A., Briggs, A., Udumyan, R., Moons, KGM., Steyerberg, EW., Roberts, I., Schroter,

S., Altman, DG., Riley, RD. y PROGRESS Group. (2013). Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. *British Medical Journal*, 346:e5595. doi: 10.1136/bmj.e5595

Horwich, TB., Patel, J., MacLellan, WR. y Fonarow, GC. (2003). Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, 108(7):833–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000084543.79097.34

Hudson, MP., O'Connor, CM., Gattis, WA., Tasissa, G., Hasselblad, V., Holleman, CM., Gauden, LH., Sedor, F. y Ohman, EM. (2004). Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *American Heart Journal*, 147(3):546–52. doi: 10.1016/j.ahj.2003.10.014

Hunt, SA., Abraham, WT., Chin, MH., Feldman, AM., Francis, GS., Ganiats, TG., Goldstein, S., Gregoratos, G., Jessup, ML., Noble, RJ., Packer, M., Silver, MA., Stevenson, LW., Gibbons, RJ., Antman, EM., Alpert, JS., Faxon, DP., Fuster, V., Gregoratos, G., Jacobs, AK., Hiratzka, LF., Russell, RO., Smith Jr, SC. y American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. (2005). ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 112(12):1154-235. doi: 10.1161/hc4901.102568

Justice, AC., Covinsky, KE. y Berlin, JA. (1999). Assessing the generalizability of prognostic information. *Annals of Internal Medicine*, 130(6):515–24. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00016

Kannel, WB. (2000). Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Failure Reviews*, 5(2):167–73. doi: 10.1023/A:1009884820941

Kawamoto, K. (2005). Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *British Medical Journal*, 330:765–770. doi:10.1136/bmj.38398.500764.8F

Kelder, JC., Cramer, MJ., Van Wijngaarden, J., Van Tooren, R., Mosterd, A., Moons, KGM., Lammers, JW., Cowie, MR., Grobbee, DE. y Hoes, AW. (2011). The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*, 124(25):2865–73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216

Klein, L., Grau-Sepulveda, MV., Bonow, RO., Hernandez, AF., Williams, MV., Bhatt, DL. y Fonarow, GC. (2011). Quality of care and Outcome in Women Hospitalized for Heart Failure. *Circulation. Heart Failure*, 4(5):589-98. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960484

Ko, DT., Khera, R., Lau, G., Qiu, F., Wang, Y., Austin, PC., Koh, M., Lin, Z., Lee, DS., Wijeyesundera, HC. y Krumholz, HM. (2020). Readmission and Mortality After Hospitalization for Myocardial Infarction and Heart Failure. *Journal American College of Cardiology*, 75(7):736-46. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.026

Lee, CS., Chien, CV., Bidwell, JT., Gelow, JM., Denfeld, QE., Creber, R., Buck, HG y O Mudd, J. (2014). Comorbidity profiles and inpatient outcomes during hospitalization for heart failure: an analysis of the U.S. Nationwide inpatient sample. *BMC Cardiovascular Disorders*, 14:73. doi: 10.1186/1471-2261-14-73

Lee, DS., Stitt, A., Austin, PC., Stukel, TA., Schull, MJ., Chong, A., Newton, GE., Lee, JS. y Tu, JV. (2012). Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 156:767–775. doi: 10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00003

Levey, AS., Bosch, JP., Lewis, JB., Greene, T., Rogers, N. y Roth, D. (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Annals of Internal Medicine*, 130:461–470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002

Levy, WC., Mozaffarian, D., Linker, DT., Sutradhar, SC., Anker, SD., Cropp, AB., Anand, I., Maggioni, A., Burton, P., Sullivan, MD., Pitt, B., Poole-Wilson, PA., Mann, DL. y Packer, M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*, 113(11):1424-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102

Llopis, J. (20 de diciembre de 2022). *La matemática y la estadística: una orquesta hecha instrumento*. <https://jllloisperez.com/>

Llorens, P., Escoda, R., Miró, O., Herrero-Puente, P., Martín-Sánchez, FJ., Jacob, J., Garrido, JM., Pérez-Durá, MJ., Gil, C., Fuentes, M., Alonso, H., Muller, C., Mebazaa, A. y Representación de los participantes del estudio del grupo de trabajo ICA-SEMES. (2015). Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias*, 27:11-22.

Longo, DL., Fauci, AS., Kasper, DL., Hauser, SL., Jameson, JL. y Loscalzo, J. (2012). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18<sup>th</sup> ed. New York. The McGraw-Hill Companies, Inc.

Loscalzo, J., Fauci, AS., Kasper, DL., Hauser, SL., Longo, DL. y Jameson, JL. (2023). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21<sup>th</sup> ed. New York. The McGraw-Hill Companies, Inc.

Lupón, J., de Antonio, M., Vila, J., Peñafiel, J., Galán, A., Zamora, E., Urrutia, A. y Bayés-Genís A. (2014). Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona Bio-Heart Failure risk calculator (BCN Bio-HF calculator). *Plos One*, 9(1):e85466. doi: 10.1371/journal.pone.0085466. eCollection 2014

Lupón, J., Gavidia-Bobadilla, G., Ferrer, E., de Antonio, M., Perera-Lluna, A., López-Ayerbe, J., Domingo, M., Núñez, J., Zamora, E., Moliner, P., Díaz-Ruata, P., Santesmases, J. y Bayés-Genís, A. (2018). Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *Journal American College of Cardiology*, 72(6):591–601.

Maggioni, AP., Dahlström, U., Filippatos, G., Chioncel, O., Crespo-Leiro, M., Drozdz, J., Fruhwald, F., Gullestad, L., Logeart, D., Fabbri, G., Urso, R., Metra, M., Parisis, J., Persson, H., Ponikowski, P., Rauchhaus, M., Voors, AA., Nielsen, OW., Zannad, F., Tavazzi, L. y Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). (2013). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*, 15(7):808-17. doi: 10.1093/eurjhf/hft050.

Martín, FJ., Covarrubias, M., Terán, C., Llorens, P., Herrero, P., Jacob, J., Gil, V., Fernández, C. y Miró, O., grupo ICA-SEMES. (2013). Prognostic role of NT-proBNP in emergency department in the elderly with acute heart failure. *Revista española de geriatría y gerontología*, 48(4):155-60. doi: 10.1016/j.regg.2012.11.010

Martínez, P., Bover, R., Esteban, A., Bernal, JL., Fernández, C., Elola, FJ., Macaya, C. y Vilacosta, I. (2019). Mortalidad hospitalaria y reingresos por insuficiencia cardiaca en España. Un estudio de los episodios índice y los reingresos por causas cardiacas a los 30 días y al año. *Revista Española de Cardiología*, 72(12):998-1004. doi: 10.1016/j.recesp.2019.01.020

Masson, S., Latini, R., Anand, IS., Barlera, S., Angelici, L., Vago, T., Tognoni, G., Cohn, JN. y Val-HeFT Investigators. (2008). Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *Journal of the American College of Cardiology*, 52(12):997–1003. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.069

Mata, JF. (2012). Escalas pronósticas en la Unidad de Terapia Intensiva. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, 26(4):234-241.

McDonagh, TA., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, JGF., Coats, AJS., Crespo-Leiro, MG., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, AW., Jaarsma, T., Jankowska, EA., Lainscak, M., Lam CSP., Lyon, AR., McMurray, JJV., Mebazza, A., Mindham, R., Muneretto, C., Piepoli, MF., Price, S., Rosano, GMC., Ruschitzka, F., Skibelund, AK. y ESC Scientific Document Group. (2021). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

McMurray, JJ. (2010). Clinical practice. Systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*, 362:228-38. doi: 10.1056/NEJMcp0909392

McMurray, JJ., Adamopoulos, S., Anker, SD., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, MA., Jaarsma, T., Kober, L., Lip, GYH., Maggioni, AP., Parkhomenko, A., Pieske, BM., Popescu, BA., Ronnevik, PK., Rutten, FH., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, PT., Voors, AA., Zannad, F., Zeiher, A. y ESC Committee for Practice Guidelines. (2012). 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. *European Heart Journal*, 33(14):1787–847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104

McMurray, JJ., Packer, M., Desai, AS., Gong, J., Lefkowitz, P., Rizkala, AR., Rouleau, JL., Shi, VC., Solomon, SD., Swedberg, K., Zile, MR. y the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077

Meltzer, D., Manning, WG., Morrison, J., Shah, MN., Jin, L., Guth, T. y Levinson, W. (2002). Effects of Physician Experience on Costs and Outcomes on an Academic General Medicine Service: Results of a Trial of Hospitalists. *Annals of Internal Medicine*, 137(11):866-74. doi: 10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00007

Metra, D. y Teerlink, JR. (2017). Heart Failure. *Lancet*, 390:1981-95. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31071-1

Miralda, GP., Soriano, N., Brotons, C., Moral, I., Pinar, J., Cascant, P., Ribera, A., Morlans, M. y Soler-Soler J. (2002). Baseline Characteristics and Determinants of Outcome in a Patient Population Admitted for Heart Failure to a General Hospital. *Revista Española de Cardiología*, 55(6):571-8. doi: 10.1016/s0300-8932(02)76664-5.

Miró, O., Llorens, P., Escalada, X., Herrero, P., Jacob, J., Gil, V., Xipell, C., Sánchez, C., Aguiló, S., Martín-Sánchez, FJ. y Grupo de Investigación ICA-SEMES. (2017). Prehospital emergency care of patients with acute heart failure in Spain: the SEMICA study (Emergency Medical Response Systems for Patients with Acute Heart Failure). *Emergencias*, 29:223–230.

Miró, O., Rosselló, X., Gil, V., Martín-Sánchez FJ., Llorens, P., Herrero-Puente, P., Jacob, J., Bueno, H., Pocock, SJ. y SEMES Research Group. (2017). Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure who are in the emergency department: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 167:698–705. doi: 10.7326/M16-2726

Montero, M., Conthe, P., Román, P., García, J., Forteza-Rey, J. y Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de Sociedad Española de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). (2010). Morbidity from patients admitted for heart failure in the departments of internal medicine. *Revista Clínica Española*, 210(4):149-58. doi: 10.1016/j.rce.2009.09.007

Moons, KGM., Altman, DG., Reitsma, JB., Ioannidis, JPA., Mcaskill, P., Steyerberg, EW., Vickers, AJ., Ransohoff, DF. y Collins GS. (2015). Transparent Reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis

(TRIPOD): explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, 162:W1–W73. doi:10.7326/M14-0698

Mulder, BA., van Veldhuisen, DJ., Crijns, HJGM., Böhm; M., Cohen-Solal, A., Babalis, D., Roughton, M., Flather, MD., Coats, AJS., Van Gelder, IC. (2012). Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *European Journal of Heart Failure*, 14:1171–78. doi: 10.1093/eurjhf/hfs100

Nieminen, MS y Harjola, VP. (2005). Definition and epidemiology of acute heart failure syndromes. *American Journal of Cardiology*, 96:5G-10G. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.015

Nieminen, MS., Brutsaert, D., Dickstein, K., Drexler, H., Follath, F., Harjola, VP., Hochadel, M., Komajda, M., Lassus, J., Lopez-Sendon, JL., Ponikowski, P., Tavazzi, L., EuroHeart Survey Investigators y Heart Failure Association, European Society of Cardiology. (2006). Euro Heart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European Heart Journal*, 27:2725-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193

Núñez, E., Steyerberg, EW., y Núñez, J. (2011). Regression modeling strategies. *Revista Española de Cardiología*, 64:501–507. doi: 10.1016/j.recesp.2011.01.019

Núñez, J., de la Espriella, R., Miñana, G., Santas, E., Llácer, P., Núñez, E., Palau, P., Bodí, V., Chorro, FJ., Sanchís, J., Lupón, J. y Bayés-Genís, A. (2021). Antigen carbohydrate125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *European Journal of Heart Failure*, 23,1445–1457. doi:10.1002/ejhf.2295

Nutter, AL., Tanawuttiwat, T. y Silver, MA. (2010). Evaluation of 6 prognostic models used to calculate mortality rates in elderly heart failure patients with a fatal heart failure admission. *Congestive Heart Failure*, 16:196–201. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00180

Ouwerkerk, W., Voors, AA. y Zwinderman, AH. (2014). Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Failure*, 429–36. doi: 10.1016/j.jchf.2014.04.006

Owan, TE., Hodge, DO., Herges, RM., Jacobsen, SJ., Roger, VL. y Redfield, MM. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 355(3):251–9. doi: 10.1056/NEJMoa052256

Page, RL. y Lindenfeld, J. (2012). The comorbidity conundrum: a focus on the role of noncardiovascular chronic conditions in the heart failure patient. *Current Cardiology Reports*, 14:276-84. doi: 10.1007/s11886-012-0259-9

Patel, MR., White, RD., Abbara, S., Bluemke, DA., Herfkens, RJ., Picard, M., Shaw, LJ., Silver, M., Stillman, AE., Udelson, J., American College Of Radiology Appropriateness Criteria Committee. y American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. (2013). 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/ SCMR appropriate utilization of cardiovascular imaging in heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. *Journal American College of Cardiology*, 61(21):2207–31. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.005

Paulus, WJ., Tschope, C., Sanderson, JE., Rusconi, C., Flachskampf, FA., Rademakers, FE., Marino, P., Smiseth, OA., De Keuleaner, G., Leite-Moreira, AF., Borbély, A., Edes, I., Handoko, ML., Heymans, S., Pezzali, N., Pieske, B., Dickstein, K., Fraser, AG. y Brutsaert, DL. (2007). 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. *European Heart Journal*, 28(20):2539–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehm037

Peterson, PN., Rumsfeld, JS., Liang, L., Albert, NM., Hernandez, AF., Peterson, ED., Fonarow, GC., Masoudi, FA. y American Heart Association Get With the Guidelines-Heart Failure Program. (2010). A Validated Risk Score for In-Hospital Mortality in Patients with Heart Failure From the American Heart Association Get With the Guidelines Program. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 3(1):25-32. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.854877

Ponikowski, P., Voors, AA., Anker, SD., Bueno, H., Cleland JGF., Coats, JS., Falk, V., González-Juanatey, JR., Harloja, VP., Jankowska, EA., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, JT., Pieske, B., Riley, JP., Rosano, GMC., Ruilope, LM., Ruschitzka, F., Rutten, FH., van der Meer, P. y ESC Scientific Document Group. (2016). 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. *European Heart Journal*, 37:2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

Poole-Wilson, PA. (1997). History, definition and classification of heart failure. *Heart Failure 1. New York: Churchill Livingstone*, 269-77.

Redfield, MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. (2016). *New England Journal of Medicine*, 375:1868-77. doi: 10.1056/NEJMcp1511175

Rich, JD., Burns, J., Freed, BH., Maurer, MS., Burkhoff, D., Shah, SJ. y MetaAnalysis Global Group in Chronic (MAGGIC). (2018). Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal American Heart Association*, 7:009594. doi: 10.1161/JAHA.118.009594

Roberts, E., Ludman, AJ., Dworzynski, K., Al-Mohammad, A., Cowie, MR., McMurray, JJV., Mant, J. y NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure (2015). The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *British Medical Journal*, 350:910. doi: 10.1136/bmj.h910

Rosamond, WD., Chang, PP., Baggett, C., Johnson, A., Bertoni, AG., Shahar, E., Deswal, A., Heiss, G., Chambless, LE. (2012). Classification of heart failure in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: a comparison of diagnostic criteria. *Circ Heart Fail.*, 5(2):152-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963199

Rosello, X., Bueno, H., Gil, V., Jacob, J., Martín-Sánchez, J., Llorens, P., Herrero, P., Alquézar-Arbé, A., Raposeira-Roubín, S., López-Díez, MP., Pocock, S. y Miró, O. (2021). MEESSEI-AHF risk score performance to predict multiple post-index event and post-discharge short-term outcomes. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*, 10(2):142-152. doi: 10.1177/2048872620934318.

Rudski, LG., Lai, WW., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, MD., Chandrasekaran, K., Solomon, SD., Louie, EK. y Schiller, NB. (2010). Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal American Society of Echocardiography*, 23(7):685–713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010

Ruiz-Ruiz, F., Menéndez-Orenga, M., Medrano, FJ., Calderón, EJ., Lora-Pablos, D., Navarro-Puerto, MA., Rodríguez-Torres, P. y Gómez de la Cámara, A. (2019). The prognosis of patients hospitalized with a first episode of heart failure, validation of two scores: PREDICE and AHEAD. *Clinical Epidemiology*, 11:615-624. doi: 10.2147/CLEP.S20601.

Sato, Y., Yamada, T., Taniguchi, R., Nagai, K., Makiyama, T., Okada, H., Kataoka, K., Ito, H., Matsumori, A., Sasayama, S. y Takatsu, Y. (2001). Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*, 103(3):369–74. doi: 10.1161/01.cir.103.3.369

Savarese, G. y Lund, LH. (2017). Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 3:7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2

Savarese, G., Vedin, O., D'Amario, D., Uijl, A., Dahlström, U., Rosano, G., Lam, CSP. y Lund, LH. (2019). Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure. *JACC Heart Failure*, (4):306-17. doi: 10.1016/j.jchf.2018.11.019

Sayago-Silva, I., García-López, F. y Segovia-Cubero, J. (2013). Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Revista Española de Cardiología*, 66(8):649-56. doi: 10.1016/j.recesp.2013.03.014

Setsuta, K., Seino, Y., Takahashi, N., Ogawa, T., Sasaki, K., Harada, A., Takano, T., Kishida, H. y Hayakawa, H. (1999). Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *American Journal of Cardiology*, 84(5):608–11. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00391-4

Simpson, J., Jhund, PS., Lund, LH., Padmanabhan, S., Claggett, BL., Shen, L., Petrie, MC., Abraham, WT., Desai, AS., Dickstein, K., Køber, L., Packer, M., Rouleau, JL., Mueller-Velten, G., Solomon, SD., Swedberg, K., Zile, MR. y McMurray, JJV. (2020). Prognostic models derived in PARADIGM-HF and validated in ATMOSPHERE and the Swedish Heart Failure Registry to predict mortality and morbidity in chronic heart failure. *JAMA Cardiology*, 5:432–441. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5850

Solomon, SD., Rizkala, AR., Gong, J., Wang, W., Anand, IS., Ge, J., Lam, CSP., Maggioni, AP., Martinez, F., Packer, M., Pfeffer, MA., Pieske, B., Redfield, MM., Rouleau, JL., Van Veldhuisen, DJ., Zannad, F., Zile, MR., Desai, AS., Shi, VC., Lefkowitz, MP. y McMurray, JJV. (2017). Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Failure*, 5(7):471-482. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.013

Spinar, J., Jarkovsky, J., Spinarova, L., Mebazaa, A., Gayat, E., Vitovec, J., Linhart, A., Widimsky, P., Miklik, R., Zeman, K., Belohlavek, J., Malek, F., Felsoci, M., Kettner, J., Ostadal, P., Cihalik, C., Vaclavik, J., Taborsky, M., Dusek, L., Littnerova, S. y Parenica, J. (2016). AHEAD score--Long-term risk classification in acute heart failure. *International Journal of Cardiology*, 202:21-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.187

Steinberg, BA., Zhao, X., Heidenreich, PA., Peterson, ED., Bhatt, DL., Cannon, CP., Hernandez, AF., Fonarow, GC., y Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. (2012). Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*, 126(1):65–75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770

Sterne, JAC., White, IR., Carlin, JB., Spratt, M., Royston, P., Kenward, MG., Wood, AM. y Carpenter, JR. (2009). Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *British Medical Journal*, 338(jun29 1):b2393–b2393. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2393>

Stevenson, LW. (1999). Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 1:251-57. doi: 10.1016/s1388-9842(99)00015-x

Stewart, S., Marley, JE. y Horowitz, JD. (1999). Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. *Lancet*, 354(9184):1077- 83. doi: 10.1016/s0140-6736(99)03428-5

Steyerberg, E. (2008). Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating [Internet]. *Springer Science & Business Media*.

Stielln IG., Clement, CM., Brison, RJ. Rowe, BH., Borgundvaag, B., Aaron, SD., Lang, E., Calder, LA., Perry, JJ., Forster, AJ. y Wells, GA. (2013). A risk scoring system to identify emergency department patients with heart failure at

high risk for serious adverse events. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 20:17–26. doi: 10.1111/acem.12056

Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, H., Drexler, H., Follath, F., Komajda, M., Tavazzi, L., Smiseth, OA., Gavazzi, A., Haverich, A., Hoes, A., Jaarsma, T., Korewicki, J., Levy, S., Linde, C., Lopez-Sendon, JL., Nieminen, MS., Pierard, L., Remme, WJ y Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. (2005). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 26(11):1115-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehi204

Taubert, G., Bergmeier, C., Andresen, H., Senges, J. y Potratz, J. (2001). Clinical profile and management of heart failure: rural community hospital vs. metropolitan heart center. *European Journal of Heart Failure*, 3(5):611-7. doi: 10.1016/s1388-9842(01)00142-8

Teixeira, A., Parenica, J., Joo, J., Ishihara, S., AlHabib, K., Laribi, S., Maggioni, A., Miró, O., Sato, N., Kajimoto, K., Cohen-Solal, A., Fairman, E., Lassus, J., Mueller, C., Peacock, WF., Januzzi, JL Jr., Choi, DJ., Plaisance, P., Spinar, J., Mebazaa, A., Gayat, E. y GREAT (Global Research on Acute Conditions Team) Network. (2015). Clinical presentation and outcome by age categories in acute heart failure: results from an international observational cohort. *European Journal of heart failure*, 17(11):1114-23. doi: 10.1002/ejhf.330

The vision for real world data. Harnessing the opportunities in the UK. Demonstrating value with real world data. (2011). The Association of British Pharmaceutical Industry. White paper.

Van Riet, EES., Hoes, AW., Wagenaar, KP., Limburg, A., Landman, MAJ. y Rutten, FH. (2016). Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European Journal of Heart Failure*, 18:242–252. doi:10.1002/ejhf.483

Vicent. L., Cinca, J., Vazquez-García, R., Gonzalez-Juanatey, JR., Rivera, M., Segovia, J., Pascual-Figal, D., Bover, R., Worner, F., Delgado-Jiménez, J., Fernández-Avilés, F. y Martínez-Sellés, M. (2019). Discharge treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker after a heart failure hospitalisation is associated with a better prognosis irrespective of left ventricular ejection fraction. *Internal Medicine Journal*, 49(12): 1505-1513. doi: 10.1111/imj.14289

Wussler, D., Kozuharov, N., Sabti, Z., Walter, J., Strebel, I., Scholl, L., Miró, O., Rossello, X., Martín-Sánchez, FJ., Pocock, SJ., Nowak, A., Badertscher, P., Twerenbold, R., Wildi, K., Puelacher, C., du Fay de Lavallaz, J., Shrestha, S., Strauch, O., Flores, D., Nestelberger, T., Boeddinghaus, J., Schumacher, C., Goudev, A., Pfister, O., Breidthardt, T. y Mueller, C. (2019). External Validation of the MEESSE Acute Heart Failure Risk Score: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 170(4):248-256. doi: 10.7326/M18-1967.

Wynants, L., Collins, GS. y Van Calster, B. (2016). Key steps and common pitfalls in developing and validating risk models. *British journal of obstetrics and gynaecology*. doi: 10.1111/1471-0528.14170.

Yancy, CW., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey Jr, DE., Colvin, MM., Drazner, MH., Filippatos, G., Fonarow, GC., Givertz, MM., Hollenber, SM., Lindenfeld, J., Masoudi, FA., McBride, PE., Peterson, PN., Stevenson, LW. y Westlake, C. (2016). 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 134: e282–e293. doi: 10.1161/CIR.0000000000000435.

Zhuang J, Faggiano P, Li Q, Pradelli D, Med V, Peng W, Zuo M, Xu Y. Insights into the clinical implications of carbohydrate antigen 125 as a biomarker of heart failure: a meta-analysis and systematic review of published studies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 Dec;15(12):864-72. doi: 10.2459/JCM.0000000000000051

