

**Tesis doctoral**

**Estratificación de riesgo de pacientes  
ambulatorios con insuficiencia cardíaca**



**Autora:** Nuria Ribas Pizá

**Director:** Dr. Antoni Bayés- Genís

Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Barcelona, 2014



Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina

Dr. Antoni Bayés Genís, Doctor en Medicina y Profesor titular de la Universidad Autónoma de Barcelona, certifica que:

D<sup>a</sup> Nuria Ribas Pizá ha realizado el trabajo de investigación titulado “Estratificación de riesgo en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca” bajo mi dirección, y la presente memoria corresponde fielmente a los resultados obtenidos. En cumplimiento de la normativa vigente, me complace informar que se ha concluido el estudio y reúne los requisitos oportunos para su defensa pública y pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Director,

Doctoranda,

Antoni Bayés Genís

Nuria Ribas Pizá

Barcelona, Mayo de 2014





Universitat Autònoma  
de Barcelona

Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina

**Tesis doctoral:**  
**Estratificación de riesgo de pacientes  
ambulatorios con insuficiencia cardíaca**

presentada por **Nuria Ribas Pizá** para optar al grado  
de Doctor

Director de la tesis:  
Prof. / Dr. Antoni Bayés- Genís

Barcelona, Mayo de 2014



A mi padre





# Índice



<b>Abreviaciones</b>	13
<b>Introducción</b>	19
<b>1. La insuficiencia cardíaca</b>	21
1.1. Perspectiva histórica, definición y formas clínicas	21
1.2. Etiología y fisiopatología	24
1.3. Diagnóstico	29
1.4. Tratamiento	30
<b>2. Epidemiología. Morbilidad y mortalidad de los pacientes con IC</b>	35
<b>3. Cronobiología de la muerte en IC</b>	38
<b>4. Factores pronósticos de mortalidad en IC</b>	39
<b>5. Estratificación del riesgo. Modelos predictivos de mortalidad</b>	43
5.1. Concepto	43
5.2. Herramientas metodológicas para la clasificación pronóstica	44
5.3. Árboles de clasificación y regresión	46
5.3.1. Classification and Regression Tree Analysis (CART)	50
5.3.2. Ventajas y desventajas de los árboles de clasificación y regresión	54
5.4. Modelos predictivos de mortalidad en IC	55
5.5. Aplicabilidad clínica de los modelos predictivos actuales	67
<b>Justificación del estudio</b>	71
<b>Hipótesis y objetivos</b>	75
<b>1. Hipótesis</b>	77
<b>2. Objetivos</b>	77
<b>Material y métodos</b>	79
<b>1. Diseño y población del estudio</b>	81
1.1. Descripción del patrón cronobiológico de muerte de pacientes con IC	81
1.2. Desarrollo de un modelo predictivo para pacientes ambulatorios con IC	

que mejore la estratificación del riesgo de muerte	81
1.3. Variables del estudio	82
<b>2. Protocolo del estudio</b>	82
2.1. Descripción del patrón cronobiológico (circadiano, día de la semana, mensual y estacional) de muerte de una cohorte de pacientes con IC	82
2.2. Desarrollo de un modelo predictivo para pacientes ambulatorios con IC que mejore la estratificación del riesgo de muerte	83
<b>3. Análisis estadístico</b>	84
3.1. Análisis estadístico del patrón cronobiológico de muerte	84
3.2. Análisis estadístico para el desarrollo del modelo predictivo de mortalidad	84
3.2.1. Regresión de Cox	85
3.2.2. Análisis mediante árboles de clasificación y regresión (CART)	85
3.2.3. Comparación y validación de los modelos	86
<b>4. Consideraciones éticas</b>	86
<b>Resultados</b>	87
<b>1. Descripción del patrón cronobiológico de muerte de una cohorte de pacientes con IC</b>	89
1.1. Características generales de los pacientes	89
1.2. Análisis del patrón circadiano de mortalidad	89
1.3. Análisis del patrón de mortalidad en función del día de la semana	95
1.4. Análisis del patrón mensual y estacional de mortalidad	96
<b>2. Desarrollo de un modelo predictivo para pacientes ambulatorios con IC que mejore la estratificación del riesgo de muerte</b>	97
2.1. Características generales de los pacientes	97
2.2. Modelo predictivo de riesgo de muerte en pacientes con IC	98
2.2.1. Modelo predictivo de mortalidad a 1 año	99
2.2.1.1. Obtenido por análisis de regresión de Cox	99
2.2.1.2. Obtenido por análisis de regresión de CART	100
2.2.1.3. Comparación y validación del modelo	102

2.2.2. Modelo predictivo de mortalidad a 4 años	105
2.2.2.1. Obtenido por análisis de regresión de Cox	105
2.2.2.2. Obtenido por análisis de regresión de CART	106
2.2.2.3. Comparación y validación del modelo	108
<b>Discusión</b>	111
<b>1. Descripción del patrón cronobiológico de muerte de una cohorte de pacientes con IC</b>	113
1.1. Ritmo circadiano de la muerte	113
1.2. Ritmo semanal de muerte	113
1.3. Ritmo estacional de la muerte	114
1.4. Limitaciones e implicaciones clínicas del estudio	115
<b>2. Estratificación del riesgo de muerte en pacientes con IC.</b>	
<b>Modelos predictivos</b>	115
2.1. Limitaciones e implicaciones clínicas de la estratificación de riesgo mediante CART	118
<b>Conclusiones</b>	121
<b>1. Descripción del patrón cronobiológico de muerte de una cohorte de pacientes con IC</b>	123
<b>2. Desarrollo de un modelo predictivo para pacientes con IC crónica que mejore la estratificación del riesgo de muerte</b>	123
<b>Referencias bibliográficas</b>	125
<b>Agradecimientos</b>	153
<b>Publicaciones</b>	159
<b>Anexos</b>	169



# Abreviaciones





ACV:	accidente cerebrovascular
ADH:	hormona antidiurética
AI:	aurícula izquierda
$A_{\text{máx}}$ :	árbol máximo
ARA-II:	antagonistas del receptor de angiotensina II
ARM:	antagonistas del receptor mineralocorticoideo
AUC:	area under the curve (área bajo la curva)
BB:	betabloqueantes
BCIA:	balón de contrapulsación intraaórtico
BNP:	brain natriuretic peptic (péptido natriurético cerebral)
BRIHH:	bloqueo de rama izquierda del haz de His
CART	Classification and Regression Tree Analysis
DAI:	desfibrilador automático implantable
DLP:	dislipemia
DM:	diabetes mellitus
ECA:	enzima conversora de la angiotensina
ECG:	electrocardiograma
EEVV:	extrasistolia ventricular
EPOC:	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESC:	European Society of Cardiology
FA:	fibrilación auricular
FC:	frecuencia cardíaca
FE:	fracción de eyección
FEVI:	fracción eyección ventricular izquierda
GC:	gasto cardíaco
HTA:	hipertensión arterial
HR:	hazard ratio (razón de riesgos)

hs-cTnT:	high-sensitivity cardiac troponin T (troponina T cardíaca de alta sensibilidad)
IAM:	infarto agudo de miocardio
IC:	insuficiencia cardíaca
ICC:	insuficiencia cardíaca congestiva
IC-FEP:	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
IC-FER:	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
ICT:	índice cardiotorácico
IECA:	inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
IL-6:	interleuquina 6
IMC:	índice de masa corporal
MCP:	marcapasos
MS:	muerte súbita
Na:	sodio
NT- proBNP:	N-terminal pro B-type natriuretic peptide (porción N-terminal del péptido natriurético cerebral)
NYHA:	New York Heart Association
PAD:	presión arterial diastólica
PAM:	presión arterial media
PAS:	presión arterial sistólica
PCR:	proteína C reactiva
PTDVI:	presión telediastólica del ventrículo izquierdo
REDINSCOR:	Red de Investigación en Insuficiencia Cardíaca en España
RMC:	resonancia magnética cardíaca
RS:	ritmo sinusal
SAOS:	síndrome de apnea obstructiva del sueño
SNS:	sistema nervioso simpático
SRAA:	sistema renina- angiotensina- aldosterona

ST-2:	high-sensitivity soluble ST-2 (ST-2 soluble de alta sensibilidad)
TAC:	tomografía axial computerizada
TC:	trasplante cardíaco
TEP:	tromboembolismo pulmonar
TFG:	tasa de filtrado glomerular
TNF- $\alpha$ :	factor de necrosis tumoral $\alpha$
TRC:	terapia de resincronización cardíaca
TVNS:	taquicardia ventricular no sostenida
UIC:	Unidad de Insuficiencia Cardíaca
VD:	ventrículo derecho
VI:	ventrículo izquierdo
VO <sub>2</sub> :	consumo de oxígeno con el máximo esfuerzo
VS:	volumen sistólico
VTDVI:	volumen telediastólico del ventrículo izquierdo



# Introducción



# 1. La insuficiencia cardíaca

## 1.1. Perspectiva histórica, definición y formas clínicas

La definición de la insuficiencia cardíaca (IC) es un término que se ha ido definiendo a lo largo de los últimos 200 años en función de los avances de su conocimiento fisiopatológico, los métodos utilizados para su diagnóstico y las terapias aparecidas.

Todo comenzó con el descubrimiento de la digital hace ya más de dos siglos: constituyó la primera arma terapéutica en Cardiología. Los diferentes glucósidos procedentes de la *digitalis purpurea* fueron reconocidos por Sir William Withering (figura 1) en la infusión de la curandera "mother" Hutton. Y fue él quien describió por primera vez la sintomatología de la IC y los cambios en los pacientes tratados con esta planta.



**Figura 1.** Sir William Withering

Ya en 1933, Sir Thomas Lewis propone las siguientes definiciones:

"El primer indicio de IC es el hallazgo de una disminución de la tolerancia al esfuerzo. De las numerosísimas pruebas de eficiencia cardíaca..., no hay ninguna cuya sensibilidad se aproxime más a la del síntoma disnea".

"Un proceso en que el corazón no consigue vaciar correctamente su contenido".

Y Paul Wood<sup>1</sup>, en 1950, la definió como "un estado en que el corazón no logra mantener una circulación suficiente para las necesidades del organismo aunque las presiones de llenado sean correctas".

Sin embargo, estas definiciones no toman en consideración la importancia de la circulación periférica y de los cambios compensadores que se producen en la IC. Tomando estos postulados, en 1985, el profesor Poole Wilson<sup>2</sup>, fue el primero en dar una nueva dimensión a la IC definiéndola de una forma más pragmática, como "un síndrome clínico causado por una alteración del corazón y caracterizado por alteraciones clínicas, hemodinámicas, renales y hormonales".

La función del miocardio consiste en asegurar que la sangre se bombee a la circulación a una frecuencia y un volumen proporcionales al metabolismo de los tejidos. Y el requerimiento principal es el oxígeno. Cuando la bomba miocárdica ya no es capaz de cumplir esta función, el cuadro clínico que aparece se denomina IC. De este modo, en 1992, la define Eugene Braunwald<sup>3</sup>: "estado patológico en el que

existe una anomalía de la función cardiaca como consecuencia de la cual el corazón es incapaz de bombear la sangre al ritmo adecuado para las necesidades metabólicas de los tejidos, o sólo lo puede realizar a partir de una presión de llenado elevada". Y aún más simple sería: "Disfunción ventricular izquierda sintomática"<sup>4</sup>.

Y, según Milton Packer<sup>5</sup> la IC es un "síndrome clínico caracterizado por intolerancia al esfuerzo, retención hidrosalina y reducción de la longevidad secundarias a una disfunción del ventrículo izquierdo y a la activación crónica de distintos mecanismos neurohormonales, inicialmente compensadora".

Con el fin de adaptarnos más a la realidad podemos decir que la IC es aquella situación en la que el corazón no es capaz de mantener un gasto cardiaco (GC) adecuado para cubrir las necesidades metabólicas tisulares periféricas, con presiones de llenado ventricular normales. En la fase inicial, la IC puede mantener un GC adecuado a expensas de unas presiones de llenado anormalmente elevadas, pero no tardan en ser insuficientes para mantener el flujo periférico.

En la práctica, se define como un conjunto de síntomas y signos secundarios a la alteración de la función ventricular, de las válvulas o de las condiciones de carga de los ventrículos. En esta dirección, el estudio Framingham (1993)<sup>6</sup> define la IC por la presencia de criterios clínicos principales y secundarios (tabla 1).

**Tabla 1.** Criterios de Framingham para el diagnóstico de IC

Criterios principales	Criterios secundarios
- Disnea paroxística nocturna	- Edema maleolar bilateral
- Ingurgitación yugular	- Tos nocturna
- Estertores	- Disnea de esfuerzo
- Cardiomegalia radiológica	- Hepatomegalia
- Edema agudo de pulmón	- Derrame pleural
- Galope protodiastólico (S <sub>3</sub> )	- Taquicardia (>120 lat/min)
- Presión venosa central > 16 cm H <sub>2</sub> O	
- Reflujo hepatoyugular	
- Pérdida de peso de > 4'5 Kg en 5 días en respuesta al tratamiento de la IC	

El sistema de puntuación de Framingham asigna el valor de 1 a los criterios principales (o mayores) y el valor de 0,5 a los criterios secundarios (o criterios menores) para obtener una puntuación objetiva (score de Framingham). Una puntuación igual o mayor de 2 indica IC descompensada.



En la actualidad, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>7</sup> considera que la IC se puede definir como una anomalía de la estructura o la función cardíacas que hace que el corazón no pueda suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades de los tejidos metabolizantes pese a presiones normales de llenado (o sólo a costa de presiones de llenado aumentadas). Y clínicamente, como un síndrome en el que los pacientes tienen los síntomas y signos enunciados por los criterios de Framingham como consecuencia de una anomalía de la estructura o la función cardíacas.

#### *Formas de expresión clínica*

El síndrome de la IC se etiqueta en relación con los síntomas, con la fracción de eyección (FE) y con el tiempo.

a) En relación a los síntomas, las formas clínicas de uso práctico son:

- *IC asintomática*, cuando el paciente está libre de síntomas.
- *IC anterógrada*. La disfunción sistólica da lugar a una reducción notable del GC caracterizada por una hipoperfusión tisular.
- *IC retrógrada*. El déficit del vaciado ventricular, provoca un incremento de la presión detrás de una bomba insuficiente.
- *IC izquierda* , e *IC derecha* son términos utilizados para describir el tipo de presentación. La primera se refiere, a la IC retrógrada con signos de congestión en la circulación pulmonar. En la IC derecha, la congestión venosa es a nivel venoso sistémico donde se provoca el estasis sanguíneo y el incremento de la presión hepato yugular.
- *IC congestiva (ICC)*, puede describir la IC aguda o crónica con evidencia de signos congestivos.
- *IC refractaria*, la que no es controlable con el máximo tratamiento posible.

En relación a la gravedad de los síntomas, la IC se clasifica de acuerdo con la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)<sup>8</sup> (tabla 2). Ésta alude al grado funcional, aunque mejor sería hablar de grado de disfunción.

b) En función del tiempo, las formas de presentación de la IC son:

- *IC nueva (de novo)*.
- *IC aguda*, una urgencia clínica que se instaura en minutos u horas.
- *IC subaguda*, cuando la sintomatología congestiva aparece de forma gradual en un corto periodo de tiempo.

**Tabla 2.** Clasificación funcional de la New York Heart Association

<b>Clase funcional I</b>	Sin limitación para la actividad física. La actividad normal no causa disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase funcional II</b>	Ligera limitación para la actividad física. Cómodo en reposo pero la actividad física normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase funcional III</b>	Marcada limitación para la actividad física. Cómodo en reposo, si bien una actividad física menor de lo normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase funcional IV</b>	Incapacidad para mantener una mínima actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo.

- *IC crónica*, un proceso de deterioro progresivo de meses o años mostrándose en diferentes grados funcionales. Cuando la sintomatología se mantiene sin cambios durante un mes, decimos que el paciente está “estable”. Y, cuando se deteriora, decimos que el paciente está “descompensado”.

- *IC transitoria*, la que presenta un paciente en el curso de una enfermedad aguda que afecta de forma temporal la función cardíaca (procesos víricos, arritmias, hipertiroidismo..).

c) Según la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), se distinguen:

- *IC con fracción de eyección reducida (IC-FER) ó IC sistólica*, cuando la FEVI es igual o inferior al 35%.

- *IC con fracción de eyección preservada (IC-FEP)*, cuando la FEVI es normal (superior al 50%).

El grupo de enfermos con IC y FEVI comprendida en el intervalo 35-50% representan una zona gris, y lo más probable es que tengan una disfunción sistólica leve. Este grupo de pacientes, según las últimas guías de la ESC<sup>7</sup>, responden a la terminología de IC-FEP.

## 1.2. Etiología y fisiopatología

Consideramos el corazón como una bomba dinámica que trabaja según el volumen sanguíneo que recibe (precarga) para expulsarlo hacia adelante. Según la calidad intrínseca o potencia del motor que caracteriza la contractilidad, y según la poscarga (determinada por la presión contra la que tiene que trabajar), son diferentes las situaciones patológicas que pueden producir un deterioro en la contractilidad o aumentos sostenidos o exagerados de volumen (sobrecargas de presión). En la tabla 3 se muestran las principales etiologías de la IC.

**Tabla 3.** Etiología de la IC

---

**Enfermedades del miocardio:**

- Cardiopatía hipertensiva
- Cardiopatía isquémica
- Miocardiopatía dilatada
- Miocardiopatía hipertrófica
- Miocardiopatía infecciosa, vírica, Enfermedad de Chagas, Enfermedad de Lyme,...
- Miocardiopatía tóxica. Por alcohol, drogas (cocaína), e iatrogénica (fármacos inotrópicos negativos)
- Miocarditis
- Miocardiopatía restrictiva
- Miocardiopatías no clasificadas: Tako-Tsubo. Miocardiopatía no compactada
- Enfermedades infiltrativas: amiloidosis, sarcoidosis,...
- Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (VD)
- Miocardiopatía periparto

**Enfermedades valvulares**

**Cardiopatías congénitas**

**Enfermedades del pericardio**

**Arritmias:** taquiarritmias auriculares o ventriculares, bradiarritmias

**Situaciones de GC elevado:** Fístulas arterio-venosas, Enfermedad de Paget, hipertiroidismo, anemia,...

**Enfermedades autoinmunes:** Lupus eritematoso sistémico, Enfermedad celíaca.

**Otras:** SAOS, neoplasias,...

---

Cuando ocurre alguna de estas circunstancias, el organismo pone en marcha mecanismos compensatorios que si se perpetúan en el tiempo contribuyen a un deterioro progresivo de la función cardíaca. Estos mecanismos compensadores son:

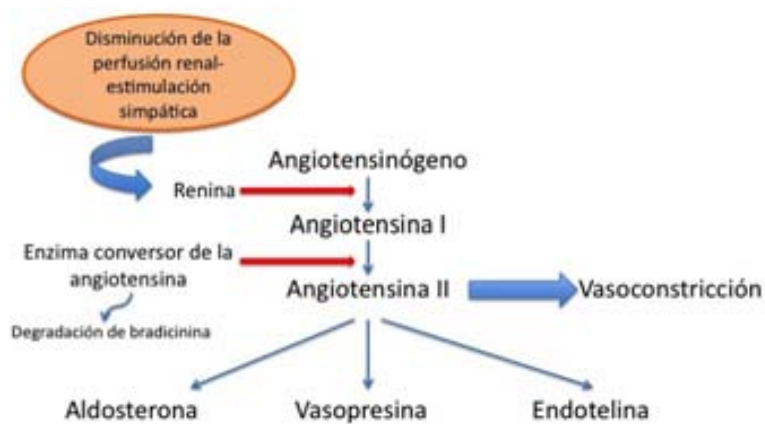
- La Ley de Frank-Starling que dice que el corazón es un músculo y responde al volumen suministrado (precarga) con un determinado GC. Si éste aumenta, en un estado fisiológico normal, aumentará proporcionalmente el volumen sistólico hasta alcanzar una fase de meseta. Cuando la disminución de la contractilidad es manifiesta, el incremento del llenado diastólico no se acompaña de la respuesta normal del GC. En tales circunstancias éste apenas aumenta y sí aumenta la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) y aparecen síntomas secundarios al aumento de presión en el capilar pulmonar.

- La Ley de Laplace: considera el ventrículo como una cámara esférica. La tensión o estrés que se ejerce sobre la pared ventricular es directamente proporcional a la presión intracavitaria y al diámetro ventricular; e inversamente proporcional al grosor de la pared. El aumento de grosor de la pared ayuda a mantener la fuerza contráctil y a reducir el estrés de pared. Esta compensación se deteriora a medida que la hipertrofia aumenta. Un desequilibrio energético, como es la isquemia, la

fibrosis, la apoptosis y la necrosis miocitaria pueden provocar el deterioro de la función miocárdica, asociada a un aumento de la rigidez del ventrículo que provoca un aumento de PTDVI.

- La activación del sistema neurohormonal. En este proceso participan el sistema nervioso simpático (SNS) que produce vasoconstricción, aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y de la contractilidad miocárdica en un intento de mantener o compensar el GC. Y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), activado por la caída de la presión arterial en la arteria aferente del glomérulo renal. Esto provoca la liberación de renina del aparato yuxtaglomerular y la puesta en marcha de la cascada del mecanismo productor de aldosterona, endotelina y vasopresina (figura 2).

**Figura 2.** Sistema renina- angiotensina- aldosterona



EL SRAA, además de producir vasoconstricción por diferentes vías (entre ellas mediante la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) que inactiva la bradicinina que es vasodilatadora), incrementa el volumen circulante. La vasopresina conocida también como hormona antidiurética (ADH) es un péptido producido por el lóbulo posterior de la hipófisis en condiciones normales como respuesta a una disminución del volumen plasmático o al aumento de la osmolaridad en el plasma. Los pacientes con IC aumentan progresivamente los niveles de vasopresina que tiene efectos vasoconstrictores y a nivel renal es antidiurética<sup>9</sup>.

De forma paralela se produce una activación de un mecanismo contrarregulador que provoca la liberación de sustancias vasodilatadores que disminuyen las resistencias vasculares sistémicas y mejoran el filtrado glomerular con un

consecuente efecto natriurético y diurético. Y al aumentar el flujo sanguíneo, en la zona medular, se inhiben la liberación de renina y con ella la puesta en marcha del SRAA. Estas sustancias a las que nos referimos son: los péptidos natriuréticos liberados a nivel de aurículas, ventrículos, vasos y cerebro; la adrenomodulina liberada en el endotelio; y el óxido nítrico que se produce en el endotelio.

Los péptidos natriuréticos son sintetizados y almacenados en los miocitos auriculares y ventriculares. Con su unión a receptores específicos median sus efectos fisiológicos hormonales como el incremento del filtrado glomerular, la excreción de sodio, la vasodilatación periférica y de la atenuación de los SRAA, adrenérgico y endotelinérgico. De los péptidos conocidos, el más relevante es el BNP (brain natriuretic peptide), secretado principalmente en los miocitos ventriculares en respuesta al aumento de presión de llenado ventricular y estiramiento miocárdico. Se almacena en forma de pro-BNP y en el momento de su excreción se divide en dos moléculas: la porción N-terminal inactiva (NT-proBNP) y el BNP activo.

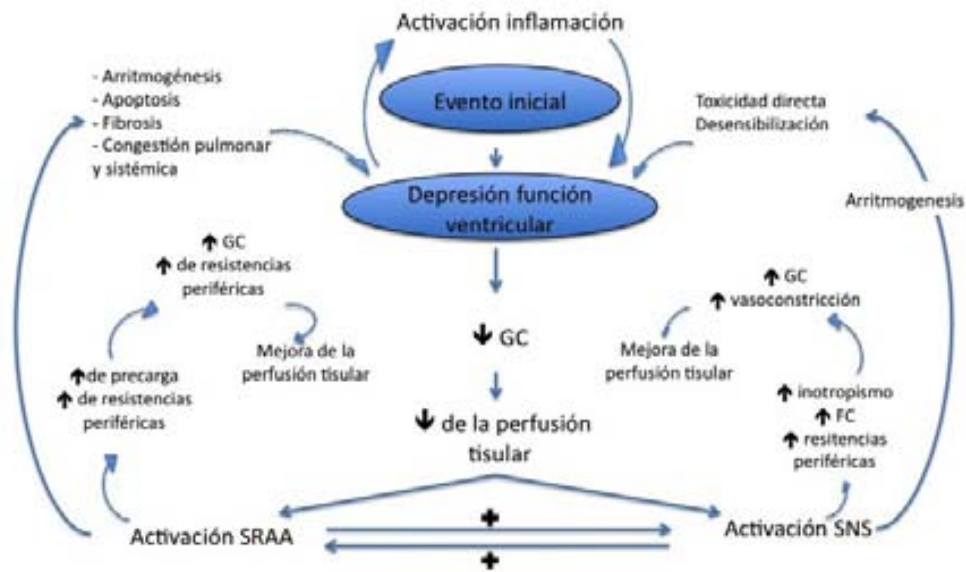
La liberación de estos péptidos intenta mejorar el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VI) o precarga y disminuir la presión de llenado para que la respuesta según la ley de Starling sea un GC adecuado. Pero la elasticidad se va perdiendo y las propiedades contráctiles del miocito se deterioran. Pese a todos los mecanismos contrarreguladores, la IC progresa.

La activación a nivel tisular y la respuesta inflamatoria son otros tantos mecanismos que salen en su defensa pero que originan el remodelado ventricular y apoptosis que empeoran la IC.

El remodelado ventricular. Se refiere al conjunto de cambios intersticiales, celulares, moleculares y de la expresión genómica que se manifiestan por modificaciones en la forma, volumen y función cardíaca posteriores a un daño miocárdico. Su presencia depende de la activación neurohormonal local y progresa en función del sustrato patológico, de si hay o no recurrencias, de la predisposición genética, y por supuesto, de las medidas terapéuticas adoptadas. El aumento de la aldosterona y las citocinas estimulan la síntesis de colágeno y conducen a fibrosis y remodelado de la matriz extracelular.

Así pues, la IC se puede esquematizar como un círculo vicioso en el que a partir de un daño inicial se produce un deterioro de la función ventricular y con ello la caída del GC (figura 3). La activación de los mecanismos compensadores trata de mantener el GC, permitiendo que en las primeras fases de la enfermedad el paciente se encuentre asintomático. La prevalencia de disfunción ventricular asintomática parece ser al menos tan frecuente como la de pacientes con clínica<sup>10</sup>.

**Figura 3.** Fisiopatología de la IC



Todos estos mecanismos sostenidos en el tiempo son de prever que van a ser perjudiciales. Son los efectos que llamamos deletéreos. Como consecuencia de ello:

- El volumen circulante aumentado y el aumento del retorno venoso pueden llevar a congestión pulmonar.
- El aumento de la resistencia vascular aumenta la poscarga contra la cual se contrae el VI insuficiente, lo que agrava la IC izquierda.
- El aumento de la FC aumenta la demanda metabólica y para una bomba enferma este incremento del trabajo sistólico está destinada al fracaso.
- La estimulación simpática continua produce “down regulation” de los receptores cardíacos beta adrenérgicos y “up regulation” de las proteínas G inhibitorias, lo que disminuye la sensibilidad del miocardio a las catecolaminas circulantes y lleva a una respuesta inotrópica disminuida.
- Conduce a modificaciones estructurales en el corazón: remodelado y apoptosis.
- Y a modificaciones periféricas (vasos sanguíneos): la IC se acompaña de disfunción endotelial disminuyendo la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y aumentando la acción vasoconstrictora periférica.

### 1.3. Diagnóstico

El diagnóstico en las primeras etapas de la IC resulta difícil porque el paciente está asintomático y por la poca especificidad de muchos de los síntomas iniciales.

La detallada historia clínica nos informa de la existencia de antecedentes de daño cardíaco (p. ej. un infarto previo) y sobre el grado funcional en el que se encuentra el paciente. Por lo que respecta al examen físico, son muchos los signos que aparecen en el sujeto con IC. Es precisa una detallada exploración. En las tablas 1 y 2 expuestas anteriormente se mostraban los síntomas y signos y la clasificación funcional establecida por la NYHA.

#### *Pruebas diagnósticas*

El electrocardiograma (ECG) nos permite conocer: si el voltaje es el adecuado o es bajo, sugestivo de la presencia de derrame pericárdico, derrame pleural o de enfisema pulmonar; la frecuencia cardíaca (FC) central, la taquicardia suele ser una de las respuestas a la actividad simpática compensadora, pero puede serlo también como expresión de un estado hipercinético o hiperdinámico, la bradicardia nos hará sospechar sobre posible iatrogenia o la presencia de trastornos de la conducción; etc...

Puede ser útil la monitorización electrocardiográfica de 24 horas por el método Holter que nos informará sobre la variabilidad y tendencias de la FC, de la presencia de arritmias y densidad de extrasistolia ventricular.

El laboratorio nos permitirá conocer el estado de la función renal y la monitorización de ciertos parámetros para decidir o bien corregir la terapia farmacológica. La situación de hemodilución o deshidratación es provocada por la misma IC o por el uso continuado de diuréticos. Las pérdidas de iones (hiponatremia, hipopotasemia) son favorecidas por éstos, y la hiperpotasemia suele ser secundaria a diuréticos ahorradores de potasio, o al uso de fármacos inhibidores del SRAA. La creatinina y la tasa de filtrado glomerular (TFG), la uricemia, el cociente microalbuminuria/creatinuria, las concentraciones electrolíticas en la orina nos informarán sobre la clearance.

Es importante conocer la existencia de factores predisponentes que puedan conducirnos a iatrogenia, o de comorbilidades que la favorezcan. La diabetes mellitus (DM) y las hepatopatías son quizás las más destacadas. La hiperalbuminemia indica deshidratación o mieloma. La anemia obliga a su corrección puesto que el corazón debe trabajar con un nivel de hemoglobina óptimo. Del mismo modo, debemos conocer la saturación de oxígeno para mantener al paciente bien oxigenado en todo momento. La función tiroidea es un

complemento adecuado para conocer el estado metabólico y posible la toxicidad de la amiodarona. Finalmente, la elevación de las troponinas puede indicarnos sobre necrosis del miocito, isquemia prolongada, IC grave, miocarditis, sepsis, o insuficiencia renal.

Los péptidos natriuréticos son biomarcadores de la IC. La molécula BNP es fisiológicamente activa y mide la respuesta biológica directa al estrés cardiovascular, dando así una indicación directa del estado actual del paciente, lo que redundará en un tratamiento más preciso. Tanto el NT-proBNP como el BNP son en la actualidad fácilmente mensurables por radioinmunoanálisis, incluso con técnicas ultrarrápidas<sup>11,12</sup>. Son especialmente útiles para excluir causas de disnea alternativas cuando los valores se hallan por debajo de la línea de corte, y para la valoración pronóstica<sup>13</sup>.

La radiología nos permite valorar el índice cardiotorácico (ICT), la circulación venosa y arterial pulmonar. También permite sospechar valvulopatías, derrame pericárdio, derrame pleural o enfermedad pulmonar asociada.

La ecocardiografía nos informa de la FE, volúmenes, presiones de llenado y gradientes; diámetros, grosor de paredes y su motilidad; disinergias o bien aneurismas; descarta valvulopatías; diagnostica derrames y/o taponamiento, etc. Informaciones que nos permiten el manejo farmacológico del paciente, determinar la necesidad de otras exploraciones o técnicas de imagen de mayor precisión y valorar la indicación quirúrgica como es el caso de la estenosis valvulares, etc.

Las imágenes de resonancia magnética cardíaca (RMC), la angiografía coronaria, pruebas de esfuerzo y estudios de perfusión miocárdica son en muchas ocasiones exploraciones necesarias para completar el estudio de estos pacientes.

#### **1.4. Tratamiento**

El tratamiento es complejo, y está compuesto por: consejos generales y medidas no farmacológicas (educación del paciente), tratamiento farmacológico, dispositivos mecánicos, y en algunos casos revascularización coronaria y cirugía. Además, es primordial para el control sintomático de esta enfermedad, el tratamiento simultáneo de todas las comorbilidades que pueda presentar el paciente (HTA, DM, DLP, anemia, depresión, obesidad, etc).

Sus objetivos son: mejorar la calidad de vida aliviando los síntomas, evitar los ingresos hospitalarios y mejorar la supervivencia.



## Educación del paciente

Para lograr un buen manejo de la enfermedad es necesario proporcionarle al paciente la información suficiente para que comprenda la enfermedad que padece, sepa adaptarse al grado funcional en que se encuentra, y conozca la importancia que tiene la disciplina de vida, las indicaciones y efectos de los fármacos que toma. Debe aprender, a reconocer y controlar los signos y síntomas de la enfermedad, los autocuidados y las medidas que se les recomiendan (tabla 4)<sup>7</sup>.

**Tabla 4. Autocuidados y medidas higiénico-dietéticas:**

---

### Autocuidados:

- Control del peso diario y reconocer un rápido aumento del mismo.
- Control de la presión arterial y frecuencia cardíaca una o dos veces a la semana.
- Saber cómo y cuándo ponerse en contacto con los servicios sanitarios.
- En caso de que aumenten la disnea o el edema o haya un aumento de peso repentino e inesperado > 2 kg en 3 días, pueden aumentar su dosis de diurético y/o alertar a su equipo médico.
- Evitar el estreñimiento en ocasiones secundario al tratamiento diurético.
- Hidratación de la piel.

### Medidas Higiénico-dietéticas:

- Seguir una dieta equilibrada y mantener un peso saludable. Seguimiento y prevención de desnutrición.
  - La restricción de sodio puede ayudar a controlar los síntomas y signos de congestión en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática de clase III y IV.
  - Evitar el consumo excesivo de líquidos: se puede considerar la restricción de líquidos a 1,5-2 l/día en pacientes con insuficiencia cardíaca grave para aliviar los síntomas y la congestión.
  - Consumo moderado de alcohol: se recomienda la abstinencia para pacientes con miocardiopatía inducida por el alcohol. De lo contrario, se aplican las guías habituales sobre consumo de alcohol (2 unidades por día los varones o 1 unidad por día las mujeres). 1 unidad consiste en 10 ml de alcohol puro (p. ej., 1 copa de vino, 1/2 pinta de cerveza, 1 medida de licor).
  - Dejar de fumar y de tomar drogas ilegales.
  - Comprender los beneficios del ejercicio físico y practicarlo con regularidad.
  - Al viajar, llevar un informe escrito de la historia clínica, el régimen de medicación actual y medicación extra.
  - Los pacientes estables pueden llevar una actividad sexual normal que no origine síntomas en exceso.
  - Inmunizarse contra la gripe y la enfermedad neumocócica según las directrices y la práctica locales.
-

## Tratamiento farmacológico

### *Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)*

Son tratamiento de primera línea, (Clase de recomendación I, nivel de evidencia A según las guías de la ESC)<sup>7</sup>. Mejoran los síntomas y la capacidad de ejercicio, reducen el riesgo de hospitalización por IC e incrementan la supervivencia. Lo avalan numerosos estudios<sup>14-18</sup>.

La dosis de IECA siempre se inicia al nivel más bajo para ir aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis “objetivo”. Hay que atender a los efectos secundarios: hiperpotasemia, hipotensión sintomática, tos y, en raras ocasiones, angioedema. Debe utilizarse en pacientes con función renal adecuada (creatinina < 2.5 mg/dl y TFG  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Están contraindicados en la estenosis bilateral de la arteria renal, embarazo y/o riesgo de embarazo.

### *Betabloqueantes (BB)*

Deben incluirse en el tratamiento óptimo para todos los pacientes con FE menor del 40% para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte prematura<sup>19-25</sup> (clase de recomendación I, nivel de evidencia A según las guías de la ESC)<sup>7</sup>.

El tratamiento se inicia en pacientes estables y a pequeñas dosis. Su regulación debe individualizarse según la respuesta de la FC y la tensión arterial (TA), expresión de la función ventricular. Cuando existen descompensaciones agudas de IC, puede ser necesario disminuir la dosis o incluso la retirada del BB, hasta que se estabilicen los síntomas. El estudio aleatorizado COPERNICUS, no obstante, ha revelado que es seguro continuar el tratamiento BB durante un episodio de descompensación, aunque puede ser necesario reducir la dosis<sup>26</sup>.

### *Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II)*

Son la alternativa a los IECA<sup>27-30</sup> (grado de recomendación I, nivel de evidencia A según las guías de la ESC)<sup>7</sup>. Pero han dejado de ser primera opción de recomendación como tratamiento “añadido” en pacientes con IC y FE  $\leq$  40% que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento óptimo con un IECA y un BB. Esto se debe a que han sido desplazados por los antagonistas del receptor mineralocorticoideo (ARM). Sólo se recomiendan como tratamiento añadido en pacientes con síntomas persistentes (clase II-IV de la NYHA) a pesar del tratamiento óptimo y que no toleren un ARM.

### *Antagonistas del receptor mineralocorticoideo (aldosterónico) (ARM)*

Al tratamiento estandar con IECA o ARA II y un BB, se recomienda añadir un ARM para todos los pacientes con síntomas persistentes (clase II-IV de la NYHA) y FE  $\leq$  35% para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte prematura (grado de recomendación I, nivel de evidencia A según las guías de la ESC)<sup>7</sup>.

Tanto la espironolactona como la eplerenona bloquean los receptores que fijan la aldosterona y otros corticoides. Sus beneficios son extrapolables a todos los pacientes que padecen IC sistólica. Lo avalan dos estudios aleatorizados y controlados sobre la IC crónica y otro estudio aleatorizado y controlado sobre pacientes con infarto agudo de miocardio con IC<sup>31-33</sup>.

#### *Diuréticos*

Los diuréticos son esenciales para aliviar los signos y síntomas congestivos, la disnea, y el edema, y al mejorar las presiones de llenado lo harán también sobre el GC (grado de recomendación I, nivel de evidencia A según las guías de la ESC)<sup>7</sup>.

Los diuréticos de asa tienen una acción más poderosa, rápida pero también más corta que las tiazidas, cuya diuresis es más moderada y prolongada. También son menos eficaces en pacientes con función renal deprimida. El objetivo de usar diuréticos es establecer la euvolemia (el peso seco del paciente) con la dosis más baja posible.

No hay estudios sobre los efectos de los diuréticos en la morbilidad de pacientes con IC.

#### *Ivabradina*

Lo más importante del estudio SHIFT<sup>34,35</sup> es que ha señalado la FC como marcador pronóstico potente, y la guía 2012 de la ESC<sup>7</sup> recomienda la ivabradina para los pacientes que a pesar de tratamiento óptimo –incluyendo los BB– presentan una FC, en ritmo sinusal (RS), mayor de 70 lpm (recomendación IIa, nivel de evidencia B).

#### *Digoxina*

Útil en el paciente en FA para controlar la FC. Debe manejarse con cuidado y monitorizarse por ser arritmogénica. Se puede considerar para reducir el riesgo de hospitalización en pacientes en ritmo sinusal con FE  $\leq$  45% e incapaces de tolerar un BB<sup>36</sup>. (Grado recomendación IIb, nivel de evidencia B según las guías de la ESC)<sup>7</sup>.

#### *Hidralazina y dinitrato de isosorbida*

Cuando hay intolerancia a los IECA o ARA-II, el uso conjunto de vasodilatadores -arterial y venoso- mejora la pre y la poscarga reduciendo el riesgo de hospitalización por IC y muerte prematura de pacientes con FE  $\leq$  45% y VI dilatado. Los pacientes también deben recibir un BB y un ARM<sup>37,38</sup> (clase de recomendación IIb, nivel de evidencia B según las guías de la ESC)<sup>7</sup>. También puede considerarse como tratamiento “añadido” en los pacientes que ya reciben tratamiento óptimo y siguen sintomáticos, en clase funcional II-IV. La eficacia de la combinación de hidralazina y nitratos es menor que la de los IECAs para el tratamiento de la IC<sup>37-39</sup>.

### *Antagonistas de los canales de calcio*

Dos estudios a muy pequeña escala (menos de 30 pacientes cada uno) realizados con verapamilo han demostrado que puede mejorar la capacidad de ejercicio físico y los síntomas en este tipo de pacientes<sup>40,41</sup>. Son útiles en el control de la frecuencia en pacientes con FA y en el tratamiento de la hipertensión y la isquemia miocárdica. Hay que manejarlos siempre con precaución, evitarlos en pacientes con FE deprimida<sup>42</sup>, y tener en cuenta su efecto potenciador con los BB.

### *Inhibidores de la renina*

Actualmente se está evaluando un inhibidor directo de la renina (aliskiren) en dos estudios aleatorizados y controlados sobre morbimortalidad. De momento, no se recomienda como alternativa a IECA o ARA-II<sup>43,44</sup>.

### *Anticoagulantes orales*

Salvo en pacientes con fibrilación auricular (FA), tanto en IC-FER como en IC-FEP, no hay evidencia alguna de que un anticoagulante oral sea capaz de reducir la morbimortalidad respecto a placebo o ácido acetilsalicílico<sup>45</sup>. Se recomienda la profilaxis de tromboembolias.

### *Acidos Grasos Polinsaturados n-3*

Se puede considerar un preparado a base de Acidos Grasos Polinsaturados n-3 para reducir el riesgo de muerte y hospitalización cardiovascular de pacientes tratados con IECA (o ARA-II), BB y ARM (o ARA-II)<sup>46</sup>.

## **Dispositivos mecánicos**

### *Desfibrilador Automático Implantable (DAI)*

La indicación más indiscutible es la prevención secundaria de muerte súbita (MS) en pacientes con expectativas de vida superiores a 1 año, independientemente de cual sea la FE<sup>47-50</sup>. En prevención primaria de MS está indicado en pacientes sintomáticos (clase II-III de la NYHA) y FE  $\leq$  35% con al menos 3 meses en tratamiento farmacológico óptimo, cuya esperanza de vida sea superior a 1 año; con IC de etiología isquémica y más de 40 días tras un IAM<sup>51,52</sup>, recomendación de clase I, nivel A según las guías de la ESC<sup>7</sup>; con IC de etiología no isquémica<sup>52</sup>, recomendación clase I, nivel B según las guías de la ESC<sup>7</sup>.

### *Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC)*

La TRC es una alternativa terapéutica no farmacológica para los pacientes con IC leve, moderada o grave refractaria a la medicación, en clase I, II, III y IV de la NYHA con una duración prolongada del QRS y con una disminución grave de la FE. Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la TRC reduce las hospitalizaciones,

la mortalidad y mejora la calidad de vida y la función cardíaca, descrita como el remodelado inverso del ventrículo izquierdo. Sin embargo, el número de pacientes que no responden a ese tratamiento sigue siendo de hasta un 30-35%<sup>53-59</sup>.

#### *Soporte circulatorio mecánico*

El balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) y los dispositivos de asistencia ventricular se indican antes de la corrección quirúrgica de problemas mecánicos agudos específicos, durante una miocarditis aguda grave, y en pacientes seleccionados con isquemia miocárdica aguda o infarto antes, durante y después de la revascularización percutánea o quirúrgica. No se ha mostrado beneficio en otras causas de shock cardiogénico<sup>60</sup>. Pueden ser útiles como terapia puente hasta el implante de un dispositivo de asistencia ventricular o el trasplante cardíaco, que sigue siendo la referencia en pacientes seleccionados con IC terminal. Los actuales índices de supervivencia con estos dispositivos son mucho mejores que el tratamiento médico<sup>61,62</sup>.

#### *Ultrafiltración*

La ultrafiltración venovenosa aislada se utiliza a veces para reducir fluidos en pacientes con IC<sup>63</sup>. Se suele reservar para pacientes que no responden o son resistentes a los diuréticos.

### **Revascularización coronaria y cirugía cardíaca**

En casos seleccionados puede estar indicada la revascularización coronaria, la reconstrucción ventricular, la cirugía valvular o trasplante cardíaco (TC). El TC debe considerarse en pacientes con IC terminal con síntomas graves, mal pronóstico y sin alternativas de tratamiento restantes. Los pacientes deben estar motivados, bien informados y emocionalmente estables; ser capaces de cumplir con el tratamiento intensivo requerido tras la operación; y no presentar ninguna contraindicación a esta terapia (neoplasias en los últimos 5 años, infección activas, abuso actual de alcohol o estupefacientes, etc...).

## **2. Epidemiología. Morbilidad y mortalidad de los pacientes con IC**

El envejecimiento de la población y la mayor supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica, gracias a las nuevas técnicas de revascularización, derivan en un mayor número de pacientes, que en su evolución, desarrollan el síndrome de IC. Así mismo, la mejora a corto plazo de otras enfermedades cardiovasculares,

como el ictus; la reparación quirúrgica de las cardiopatías congénitas y valvulares con bajas tasas de mortalidad; el mejor control de la hipertensión; un diagnóstico más precoz mediante exámenes de laboratorio y técnicas de imagen; y los mejores datos de supervivencia para los pacientes con IC establecida debido a los avances terapéuticos, permiten que sea la IC el único de los grandes síndromes cardiovasculares cuya incidencia se encuentra claramente en aumento.

La prevalencia puede variar según los criterios que se utilicen para su identificación, diferentes según las guías de la ESC o de la Asociación Americana del Corazón. Y además, difieren ampliamente las estimaciones según se atiendan estas guías o se basen únicamente en escalas clínicas.

Aproximadamente, se calcula que del 1 al 3% de las personas adultas en los países desarrollados presentan IC, y que son 23 millones las personas afectadas mundialmente<sup>64</sup>. Una revisión de datos publicados los últimos años sobre la epidemiología de este síndrome demuestra la magnitud de esta epidemia (tabla 5).

**Tabla 5.** La epidemia mundial de IC

MUNDIAL	23 millones. Incidencia: 5,7 millones/año
Europa	15 millones
Japón	2,4 millones
Australia	0,3 millones
África	3-7% de ingresos hospitalarios
EEUU	6,6 millones, estimados 9,6 millones en 2030.

Tabla adaptada de Montés- Santiago, máster de insuficiencia cardíaca de Menarini, 2013-2014. Fuentes originales según el autor: 1. Global burden of disease, 2004. update. WHO, 2008. 2. Roger VL et al. Heart Disease and Stroke Statistics. 2012 Update. A Report From the American Heart Association. Circulation. 2012;125:e2-e220. 3. Mosterd A, Hoes AW. Heart 2007;93:1137-46. 4. Damasceno A et al. JACC 2007;50:688-93. Mayosi BM. Heart 2007;93:1176-83.

En nuestro país, este síndrome ha crecido de manera exponencial los últimos años debido a que tenemos una de las más altas expectativas de vida y la IC es una enfermedad característica de pacientes de edad avanzada. Utilizando los datos del estudio PRICE<sup>65</sup>, la prevalencia es carcana al 6,8% en personas mayores de 45 años, y alcanza el 16% en mayores de 75 años. En este estudio, el 15% de los casos fue considerado como *IC de novo* y aproximadamente el 50% presentaba IC-FEP<sup>66</sup>. El 25% de los pacientes permanecen en grado funcional III-IV de la NYHA<sup>67</sup>.

Y, además de altamente prevalente, se trata de una afectación grave con importantes implicaciones pronósticas y consumo de grandes recursos sanitarios. Una de sus manifestaciones más destacadas es el aumento de hospitalizaciones. En la década de los 2000-2009 en España se produjo un incremento de más del 50%

en las mismas, y al ritmo actual, es previsible un aumento similar para la próxima década. Supone la primera causa de ingreso hospitalario para mayores de 65 años, y constituye la causa del 2% de las consultas en Urgencias. Cada paciente con IC acude un promedio de 2 veces al año y la mitad de las veces es ingresado<sup>68</sup>.

La mortalidad de este síndrome es del 50-75% a los 5 años del diagnóstico, alcanzando el 80% anual en IC severa<sup>69,70</sup>. Por tanto, a pesar de una pequeña mejora de los datos de supervivencia con los tratamientos efectivos, las muertes por IC son incluso superiores que las de los tumores más frecuentes<sup>71,72</sup>.

En España, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte con un 37,1%<sup>73</sup>. Repartida por sexo, la IC representa un 20 % y un 12% para mujeres y hombres, respectivamente, de todas las muertes cardiovasculares. En la tabla 6, se resume la situación actual de la IC en España (2010).

**Tabla 6.** Situación epidemiológica actual de la IC en España (2010)

Prevalencia (estudio PRICE)	1,25 millones
Hospitalizaciones	113.726 altas, estancia media: 9,0 días
Mortalidad hospitalaria	10,4%
Mortalidad total	4ª causa de muerte
Costes hospitalarios	± 483 millones € (2,9% costes hospital)
Costes reales	± 2.270 millones € (hospital, ambulatorios, farmacia, cuidadores)
Estimación 2020	> 150000 altas anuales

Tabla adaptada de Montés- Santiago, máster de insuficiencia cardíaca de Menarini, 2013-2014. Fuentes originales según el autor: 1. Anguita M et al. Estudio Price. Rev Esp Cardiol 2008; 61: 1041-9. 2. NORMA ESTATAL DE LOS AP GRD V23. Año 2010. Ministerio Sanidad y Política Social, CMBD, 2010. 3. Montes J. Arte y riesgo cardiovascular. Madrid: S&H Medical Ciencia service, 2010, p. 114.

En Europa y Norteamérica la edad media de hospitalización se sitúa en 74 años, y el 80% de las muertes se producen en mayores de 75 años<sup>74,75</sup>. El promedio de días de hospitalización en Europa es de 11 (*European Failure Survey*) frente a los 4,3 de EE.UU. (Registro ADHERE), pero esta menor estancia es a expensas de mayores tasas de reingresos<sup>76</sup>. En EEUU se gastaron 39,2 millones de dólares en 2010 para el manejo de esta patología.

Pero más preocupantes son las previsiones de futuro, cuando la tasa de prevalencia y hospitalizaciones aumentarán un 50% y los costes de atención se triplicarán. Se calculan en 76 millones los pacientes que viven con factores de riesgo para desarrollar IC<sup>77</sup>.

### 3. Cronobiología de la muerte en IC

Desde hace varias décadas, se ha descrito una mayor incidencia de eventos cardiovasculares durante la madrugada debido principalmente a la variación circadiana que afecta el funcionamiento del sistema cardiovascular. La acentuación de la actividad del SNS al despertar y, consecuentemente, la activación de neurohormonas y del sistema de trombosis, desempeñan un papel importante. Se produce un aumento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial, de los niveles de catecolaminas circulantes, del tono simpático, de la actividad y agregación plaquetaria y un aumento en los valores de cortisol plasmático que influyen en las enfermedades cardiovasculares<sup>78</sup>.

Se han demostrado picos de aumento en la incidencia de IAM, isquemia del miocardio, MS y episodios de FA paroxística durante las primeras horas después del despertar en la población general<sup>79-85</sup>. Si lo mismo ocurre en pacientes con IC se desconoce, ya que las variaciones circadianas de los eventos cardiovasculares en pacientes con IC no ha sido bien estudiada. Sólo tres estudios han analizado el patrón circadiano de la muerte en IC, y ofrecen resultados diferentes. Dos estudios evaluaron el patrón de MS en pacientes con IC, y uno el de la muerte por IC refractaria. Moser et al<sup>86</sup> estudiaron el patrón de MS en 566 pacientes con IC avanzada y encontraron un pico en el despertar (entre las 6:00 y las 11:59 horas). En cambio, Carson et al<sup>87</sup>, en un estudio multicéntrico con 1153 pacientes, no detectaron el pico matinal, pero sí un pico de mayor incidencia de MS por la tarde en el subgrupo de pacientes isquémicos. Más recientemente, Aronow et al<sup>88</sup> estudiaron el momento de la muerte por IC después de un IAM en pacientes mayores de sesenta años de edad y encontraron el mismo pico matutino de mortalidad que el detectado para otros eventos cardiovasculares en la población general. El patrón circadiano de mortalidad para todas las causas en pacientes con IC, no ha sido hasta la fecha determinado.

Asimismo, el análisis semanal ha observado una mayor incidencia de IAM y MS los lunes en la población general<sup>89-95</sup>. No se sabe, tampoco, si la misma distribución semanal ocurre en pacientes con IC.

La variación estacional en la incidencia de IAM y MS son muy conocidas. La temperatura ambiental se relaciona con los picos de mortalidad durante los meses de invierno<sup>91-98</sup>. Algunos autores, también han demostrado un aumento de hospitalizaciones y de muertes en pacientes con IC durante los meses de invierno<sup>92-95</sup>.



## 4. Factores pronósticos de mortalidad en IC

Numerosos factores se han relacionado con el pronóstico de la IC. La última guía de la ESC<sup>7</sup> resume algunas de las variables pronósticas más frecuentemente descritas (tabla 7).

**Tabla 7.** Variables pronósticas en IC

---

### Factores demográficos, historia clínica y exploración física

Edad, sexo, etnia, clase funcional de la NYHA, IMC.

Signos congestivos, presión venosa yugular elevada, presencia de tercer ruido, presión arterial sistólica baja, incremento de la frecuencia cardíaca.

DM, insuficiencia renal, depresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Etiología isquémica, infarto de miocardio previo.

### Exámenes de laboratorio de rutina

Natremia. Enzimas hepáticas/ bilirrubina. Glucemia/HBA1C. Creatinina/ aclaramiento de creatinina/ TFG/ nitrógeno ureico/ urea. Albúmina sérica. Ácido úrico. Hemoglobina/amplitud de distribución eritrocitaria.

Traponina. Cociente urinario albúmina/creatinina en orina.

### Neurohormonas, citocinas, y factores relacionados

Actividad de la renina plasmática. Angiotensina II. Aldosterona. Catecolaminas. Endotelina-1.

Adrenomedulina. Péptidos natriuréticos. Vasopresina/Co-peptina. Citocinas. sST-2. Galectina-3. Marcadores de colágeno.

### Variables eléctricas

Amplitud del QRS. Hipertrofia de ventrículo izquierdo. FA. Arritmias Ventriculares complejas. Variabilidad de la frecuencia cardíaca.

### Variables de técnicas de imagen

Diámetros del ventrículo izquierdo y fracción de acortamiento. ICT en la radiografía de tórax. Índices de motilidad de pared. FE. Tamaño de la aurícula izquierda. Patrón de llenado restrictivo/tiempo de deceleración corto. Función ventricular derecha. Marcadores inflamatorios (realce del contraste en la RMC). Isquemia y viabilidad. Sustratos arritmogénicos.

### Test de esfuerzo/ Variables hemodinámicas (relación reposo/ejercicio)

Consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>). Pendiente VE/VCO<sub>2</sub>. Pico Máximo (normal > 20mL/Kg/min) . Distancia recorrida en 6 minutos (normal > 600 mts) . Índice cardíaco (normal > 2.5 L/min/m<sup>2</sup>). Presión telediastólica ventricular izquierda/presión de enclavamiento o de capilar pulmonar (normal < 12 mmHg).

---

## Demografía, historia y examen físico

La incidencia de nuevos casos de IC se eleva en más del doble por cada década entre los 45 y los 75 años<sup>99</sup>. Y, la mayor parte de los estudios en IC describen un mejor pronóstico en la mujer que en el hombre<sup>77,100</sup>. La hipótesis más plausible que podría justificar las diferencias entre géneros son la distinta etiología de la IC y aspectos relacionados con la función ventricular, con mayor proporción de disfunción sistólica en los hombres<sup>101</sup>. Sin embargo, dos estudios observacionales

recientes, han encontrado una mortalidad similar en la IC de manera independiente a la función ventricular<sup>102,103</sup>.

El impacto de la raza en la mortalidad por IC ha sido más conflictivo, con estudios que muestran un incremento en tasas de hospitalización y menor supervivencia en pacientes de raza negra<sup>104,105</sup>, junto con otros que muestran una supervivencia mayor<sup>106</sup> en esta población.

Por otro lado, algunos marcadores clínicos como la presión arterial sistólica (PAS) y el índice de masa corporal (IMC) caen dentro del patrón de “epidemiología reversa” en la IC respecto a la población general. En ésta, el aumento de la PAS y del IMC se asocian con peor pronóstico y aumento del riesgo de desarrollar IC<sup>107-109</sup>. Sin embargo, una vez se ha establecido la IC, la elevación de la PAS y del IMC se asocian con un descenso del riesgo de mortalidad<sup>110</sup>. Aunque no se conocen con precisión la relación de la PA, función ventricular y pronóstico de la IC, numerosos estudios han descrito la relación entre una PA baja por disfunción sistólica con un peor pronóstico<sup>111</sup>. Asimismo, múltiples estudios han documentado “la paradoja de la obesidad”, en la que los obesos con enfermedad cardiovascular establecida o con IC, tienen un mejor pronóstico que los de peso normal o reducido<sup>112</sup>. Este hecho probablemente está relacionado con el estado nutricional de los pacientes. Como demostró nuestro grupo hace un par de años, es posible que la caracterización del estado nutricional con parámetros como los pliegues subescapular, tricipital, la circunferencia del brazo, la albúmina y el recuento de linfocitos permita una clasificación del estado nutricional de los pacientes que mejore la estratificación de riesgo<sup>113</sup>.

En la IC la FC está aumentada por la inhibición de la actividad vagal y el incremento del tono simpático. La FC es uno de los predictores de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y por IC<sup>114</sup>. Así mismo, la clase funcional de la NYHA que clasifica los distintos estadios evolutivos de la enfermedad, y determinados síntomas comunes en IC, como la fatiga y la disnea, tienen importantes implicaciones pronósticas<sup>115</sup>.

La etiología infiltrativa e isquémica de la IC se asocian con una peor evolución. Un estudio muestra un 50% de aumento de mortalidad para cardiopatía isquémica y un 400% para miocardiopatía infiltrativa si se comparan con casos de miocardiopatía idiopática<sup>116</sup>.

El deterioro del estado socioeconómico en la niñez y en la edad adulta también se ha mostrado de forma consistente como un predictor de peor pronóstico<sup>117-119</sup>.

La comorbilidad (EPOC, DM, depresión, cardiopatía isquémica...) tiene una prevalencia muy elevada y una relación compleja con la IC. Más del 40% de

pacientes con IC tiene 5 o más enfermedades asociadas, muchas de ellas no cardiovasculares que se asocian a un peor pronóstico<sup>120</sup>.

### **Marcadores de laboratorio**

Entre muchos otros, marcadores de inflamación y estrés, como son un descenso en el recuento de linfocitos o una elevación en el recuento de leucocitos<sup>121,122</sup>, la elevación del ácido úrico<sup>123</sup>, el descenso del colesterol<sup>124</sup>, y la hipoalbuminemia<sup>125,126</sup> se asocian con un riesgo aumentado de mortalidad.

La anemia está presente en aproximadamente el 25% de pacientes con IC. Afecta a la calidad de vida, incrementa los reingresos e implica un peor pronóstico<sup>127-129</sup>.

El daño miocárdico directo puede detectarse por la circulación plasmática de troponina cardíaca. Niveles persistentemente elevados de troponina de alta sensibilidad se han asociado con un 55% de aumento de riesgo de primer ingreso por IC y un riesgo doblado de mortalidad de estos pacientes<sup>130</sup>.

La disfunción del SRAA se manifiesta frecuentemente con hiponatremia, la cual se relaciona con estancias hospitalarias más largas y con el doble o triple de tasas de mortalidad hospitalaria a 60 días<sup>131</sup>.

El síndrome cardiorenal es un proceso complejo, con un deterioro de la función renal consistentemente asociado con un peor pronóstico. En un análisis de los pacientes del estudio CHARM (Candesartan in HF: Assesment of Reduction in Mortality and Morbidity) se mostró que la función renal se correlaciona con el pronóstico independientemente de la FE. El grupo de pacientes con IC-FEP y una TFG menor de 45 ml/min tenían el doble de riesgo de mortalidad que los sujetos con una TFG mayor o igual de 60ml/min<sup>132</sup>.

### **Disregulación cardioendocrina**

Existen muchos trabajos que han evaluado la utilidad del BNP y NT-proBNP para la estratificación de riesgo y el pronóstico en IC. Aunque hay distintas situaciones clínicas, poblaciones, objetivos primarios y secundarios considerados y unos tiempos de seguimiento diferentes, hay una concordancia de resultados acerca del papel pronóstico del BNP y NT-proBNP en la IC. Concentraciones elevadas de estos biomarcadores se asocian con un incremento en la mortalidad total, en el desarrollo de eventos cardiovasculares y en la rehospitalización<sup>133-136</sup>. Del mismo modo, la relevancia pronóstica de las variaciones del BNP/NT-proBNP tras el

tratamiento ha sido bien estudiada, y tanto los valores iniciales como su descenso después del tratamiento tiene un alto valor pronóstico<sup>137</sup>.

La IC se asocia con un estado inflamatorio crónico y la dirección de causalidad entre los dos procesos continua siendo una área activa de debate. Otros marcadores comunes de inflamación, como la interleuquina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) han mostrado correlacionarse con peor pronóstico una vez la IC se ha establecido<sup>138,139</sup>.

Nuevos marcadores como el ST-2 y la galectina-3 han mostrado prometedores resultados utilizados sinérgicamente al BNP<sup>140,141</sup> para la identificación de pacientes de alto riesgo.

### **Medidas de la estructura y función del sistema cardiovascular**

La reducción de la FE es el parámetro que define la IC sistólica y ha sido consistentemente asociada con eventos adversos<sup>142,143</sup>. Muchos aspectos de la ecocardiografía se correlacionan con mortalidad en la IC, incluyendo el VTDVI y el volumen sistólico (VS)<sup>144</sup>, la presencia de insuficiencia mitral y tricuspídea<sup>145,146</sup>, la disfunción del VD<sup>147,148</sup>, una relación E/A sugestiva de patrón diastólico anormal<sup>149</sup>, y una relación e/E' alterada<sup>150</sup>. El estudio CHARM mostró que, para FE inferiores del 45%, cada 10% de reducción de la FE se asociaba con un 39% de aumento de riesgo de mortalidad<sup>151</sup>. Un reciente metanálisis<sup>152</sup> confirma el peor pronóstico de los pacientes con IC-FER.

De manera adicional a la valoración por imagen de la estructura y la función cardíaca, la capacidad funcional es un importante marcador pronóstico. Desde hace tiempo, la clase funcional de la NYHA se ha usado como un parámetro simple de medición de la capacidad de ejercicio del paciente<sup>153</sup>. Se utilizan también métodos para cuantificar objetivamente la capacidad de ejercicio como son el test de la marcha de 6 minutos<sup>154,155</sup> y pruebas de esfuerzo<sup>156</sup>. El deterioro del consumo de oxígeno con el máximo esfuerzo ( $\text{VO}_2$ ) se correlaciona con peor pronóstico<sup>157,158</sup> y se utiliza como criterio para la evaluación del TC<sup>159</sup>.

Como hemos comentado, la excesiva activación del SNS es un importante componente para el desarrollo de IC. La elevación de los niveles sistémicos de catecolaminas se han asociado con peor pronóstico de la IC<sup>160,161</sup>. Este estado se puede manifestar clínicamente como un incremento de la FC o con un descenso de la variabilidad de la FC medida con monitorización por Holter de 24 horas. Ambos se han relacionado con un peor pronóstico en poblaciones con IC<sup>162,163</sup>.

## Intervenciones terapéuticas

BB, IECA, ARA-II y ARM reducen de forma significativa la mortalidad por IC en poblaciones adecuadamente seleccionadas. Por otro lado, altas dosis de diuréticos se correlacionan con peor pronóstico, ya sea a través de un efecto directo o, más probablemente como un marcador de empeoramiento de la IC<sup>164,165</sup>. La presencia de medicaciones con efecto inotrópico positivo tienen un incuestionable efecto deletéreo en la supervivencia a largo plazo<sup>166,167</sup>.

El implante de dispositivos también modifica el pronóstico de los pacientes, entre un 25%-30% de reducción relativa de mortalidad tras la implantación de un DAI<sup>52,168</sup> en pacientes seleccionados. Y, alrededor de un 80% de pacientes en clases funcionales III y IV muestran mejoría de los síntomas reduciendo una clase funcional de la NYHA tras la TRC o de la TRC con desfibrilador (TRC-DAI)<sup>169</sup>. Ensayos clínicos recientes de TRC-DAI versus DAI en pacientes en clase funcional II de la NYHA con FE inferior al 30% han sugerido que la TRC-DAI reduce las hospitalizaciones y la mortalidad por IC. Esto ha sido más evidente en pacientes con QRS  $\geq$  150 milisegundos y bloqueo de rama izquierda del Haz de His (BRIHH)<sup>59,170</sup>.

## 5. Estratificación del riesgo de muerte en pacientes con IC. Modelos predictivos de mortalidad.

### 5.1. Concepto.

Los modelos pronósticos son herramientas que complementan el juicio clínico del médico, respecto a la cuantificación del riesgo de muerte o reingreso hospitalario<sup>171</sup>.

El pronóstico es un concepto probabilístico, y el C-índice, es una medida de la discriminación de los modelos que varía entre 0,5 (no mejor que echar una moneda al aire) y 1 (discriminador perfecto). En general los modelos de supervivencia de la IC no están por encima de 0,8.

El valor de los modelos es la ganancia de información. Conocer el pronóstico de un paciente, puede favorecer la optimización del tratamiento y ofrecer una potencial mejora en la supervivencia<sup>172</sup>.

## 5.2. Herramientas metodológicas para la clasificación pronóstica.

Cuando se trata de construir un modelo aplicable con finalidad predictiva es necesario partir de un conjunto de entrenamiento lo más amplio posible de casos “problema” con una solución conocida. E idealmente, antes de aplicarse este modelo, validarlo con otro conjunto de casos que no hayan sido utilizados en el conjunto de entrenamiento del modelo. Si la validación es satisfactoria, entonces se demuestra la capacidad de generalización del modelo.

El objetivo de los modelos con finalidad predictiva, es cuantificar la probabilidad de que ocurra el criterio de valoración, dadas las condiciones o factores incluidos en el modelo. Debe obtenerse un modelo simplificado que tenga sentido desde la perspectiva biológica, se atenga exactamente a los datos disponibles y aporte predicciones válidas al aplicarlo a datos independientes.

Existen muchos métodos, igualmente válidos, para la creación de modelos, aunque es posible que, ante un problema concreto, alguno se adapte mejor que otro<sup>173</sup>. A continuación se describen algunos de los aplicados en IC.

### Métodos estadísticos tradicionales. Modelos de regresión.

Los métodos de regresión multivariantes son, con diferencia, los más utilizados para el desarrollo de modelos pronósticos en IC hasta la fecha. Aportan una explicación matemática simplificada a la relación entre variables, y en función del resultado y el tipo de predicción que vaya a realizarse se utiliza un tipo u otro de regresión.

#### *Regresión logística (RL)*

Es la utilizada cuando la variable dependiente es binaria sin tener en cuenta el momento en el que la variable ocurre. Es decir, lo único que es preciso conocer para su aplicación es si ocurre o no ocurre el criterio de valoración en cada individuo al final del estudio.

#### *Regresión de Cox ó Método de riesgo proporcionales*

Es un tipo de “análisis de supervivencia” parecido a la RL, sin embargo, a diferencia de ésta además de considerar si se produce o no un desenlace o un efecto, tiene en cuenta el tiempo que ha tardado en producirse. Su uso está indicado cuando la variable es binaria y está relacionada con la supervivencia de un grupo de sujetos, o en general, con el tiempo que transcurre hasta que se produce en ellos el suceso o evento. El parámetro de asociación en regresión de Cox es la “hazards ratio” (HR) ó “razón de riesgos”.

## Árboles de clasificación y regresión.

Los métodos estadísticos tradicionales, como la RL, pueden no ser siempre apropiados para la creación de modelos predictivos. Puede ser así cuando el grupo de pacientes a los que se está estudiando es muy heterogéneo, cuando hay una gran cantidad de factores o variables predictoras posibles, cuando faltan datos y cuando hay indicios de posibles interacciones complejas entre los distintos factores. Estas interacciones son en general difíciles de modelar, y prácticamente imposible cuando el número de variables e interacciones es muy grande. Por este motivo es importante disponer de técnicas alternativas que permitan tanto revelar la estructura oculta de los datos como reducir el número de posibles predictores, y que éstos sean fáciles de entender e interpretar<sup>174</sup>.

En los últimos años ha habido un interés creciente por el uso de los árboles de clasificación y regresión en muchos campos de la investigación biomédica. Permiten identificar o seleccionar los factores más relevantes, explorar interacciones entre variables clínicas, genéticas y ambientales, y analizar el impacto de estas interacciones sobre la susceptibilidad a desarrollarse o progresar de una determinada enfermedad<sup>174,175</sup>.

Un árbol de decisión es una estructura en forma de árbol en la que las ramas representan conjuntos de decisiones. Estas decisiones generan sucesivas reglas para la clasificación de un conjunto de datos en subgrupos. Las ramificaciones se realizan de forma recursiva hasta que se cumplen determinados criterios de parada.

El objetivo de estos métodos es obtener grupos de individuos homogéneos con respecto a la variable que se desea discriminar dentro de cada subgrupo y heterogéneos entre los subgrupos.

---

· Recursivo: En un algoritmo, expresa la solución de un problema en términos de una llamada a sí mismo. Generalmente la primera llamada se plantea sobre un problema de tamaño  $n$ , cada nueva ejecución recurrente del mismo se planteará sobre problemas, de igual naturaleza que el original, pero de un tamaño menor de  $n$ . De esta manera, al ir reduciendo progresivamente la complejidad del problema que resolver, llegará un momento en que su resolución sea más o menos trivial (al menos, suficientemente manejable como para resolverlo de una forma no recursiva).

### 5.3. Árboles de clasificación y regresión.

#### Perspectiva histórica

El programa AID (Automatic Interaction Detection) de Sonquist, Baker y Morgan (1.971), representa uno de los primeros métodos de ajuste de los datos basados en modelos de árboles de clasificación. AID se basa en un algoritmo recursivo con sucesivas particiones de los datos originales en otros subgrupos menores y más homogéneos mediante secuencias binarias de particiones.

Posteriormente surgieron:

- Un algoritmo recursivo de clasificación no binario, denominado CHAID (Chi Square Automatic Interaction Detection). Desarrollado por Kass en 1.980.
- Un sistema recursivo binario similar al AID denominado CART (Classification And Regression Tree) desarrollado por Breiman en 1.984.
- FIRM (Formal Inference-based Recursive Modeling) propuesto por Hawkins, una simbiosis de construcción de árboles n-arios y análisis discriminante.
- Y otra alternativa conocida como MARS (Multivariate Adaptive Regression Splines), propuesto por Friedman en 1991.

#### Metodología

Se parte de una base de datos con una variable  $Y$  a discriminar, denominada variable respuesta (categórica o continua), y un conjunto finito de variables  $X_1, X_2, \dots, X_p$  conocidas como variables explicativas (todas ellas categóricas o continuas que han sido previamente categorizadas).

Se trata de seleccionar entre las variables explicativas aquellas que discriminen mejor a la variable  $Y$ . Todos los registros de la base de datos son examinados para encontrar la mejor regla de clasificación de la variable respuesta. Estas reglas se realizan basándose en los valores de las variables explicativas y cada partición se realiza para optimizar la clasificación del subconjunto de datos. Es decir, el criterio de partición es seleccionado de manera óptima después de examinar todos los posibles valores de todas las variables predictivas disponibles. Se obtiene una partición de la población de forma que se obtengan dos o más subgrupos lo más heterogéneos posibles entre sí con respecto a la variable respuesta  $Y$ , y lo más homogéneos posibles dentro del subgrupo. Si se sigue haciendo sucesivamente esta discriminación para los subgrupos generados y aplicando un criterio de parada, obtendremos el árbol de clasificación o regresión.



Un árbol de decisión consta de los siguientes elementos:

- a) Nodo “raíz”: Incluye todos los casos. Representa a toda la población y no tiene arcos entrantes.
- b) Nodos intermedios o nodos “hijo”: Contienen un subgrupo de casos. Engendran dos o más (dependiendo del método empleado) segmentos descendientes inmediatos.
- c) Nodos terminales o nodos “hoja”: Es un nodo que no se puede dividir más. En ellos se agrupan los casos de la manera más homogénea posible en cuanto al valor de la variable dependiente.
- d) Árbol de decisión completo o árbol máximo ( $A_{m\acute{a}x}$ ): Árbol en el cual cada nodo terminal no se puede ramificar.
- e) Sub-árbol: Se obtiene de la poda de una o más ramas del árbol  $A_{m\acute{a}x}$ .

En cada árbol se cumple la propiedad de tener un camino único entre el nodo raíz y cada uno de los demás nodos del árbol.

Existen dos técnicas básicas en la construcción de los árboles:

- “Mirada hacia delante”. Esta estrategia se basa en subdividir los nodos escogiendo en cada momento la división que produce la máxima disminución de impureza mientras el estimador adecuado de la tasa de error disminuya (se explica más adelante). En cada paso se añade al modelo la variable que aporta el máximo (y significativo) ajuste del modelo. En el momento en el cual con la siguiente partición no se obtiene un descenso de la tasa de error aceptable, se para la ramificación y se considera a este como el árbol óptimo.

- “Mirada hacia atrás”. Esta estrategia sugiere construir árboles frondosos llegando al árbol máximo posible  $A_{m\acute{a}x}$  sin tener en cuenta las tasas de error, y tras su construcción se procede a realizar un trabajo de poda para quedarnos con aquel árbol que proporcione menor tasa de error. El modelo inicial incluye todas las variables, y en cada paso se excluye una de ellas en base a la menor reducción (y no significativa) en el ajuste del modelo. Esta teoría se basa en que no se conoce lo que hay tras una ramificación si no se realiza y en el caso de no encontrar resultados satisfactorios siempre estamos a tiempo de eliminar dicha rama. Al árbol completo  $A_{m\acute{a}x}$  se le aplica un algoritmo de poda con el cual se obtiene una secuencia de sub-árboles mediante la supresión sucesiva de las ramas que proporcionan menos información en términos de discriminación entre las clases de

la variable Y. Finalmente, se elige el sub-árbol que proporcione la menor tasa de error.

- “Enfoque combinado”. Empieza con una selección anterógrada, pero tras la inclusión de la segunda variable, valora en cada paso si una de las variables ya incluidas puede ser eliminada del modelo sin que se produzca una reducción significativa del ajuste.

El modelo final de cada uno de estos procedimientos escalonados debe incluir las variables predictoras que mejor expliquen la respuesta<sup>176</sup>.

#### Estimación de las tasas de error

La elección de un árbol respecto de otro dependerá en general de una estimación de su tasa de error  $R(T)$ . Existen diversas formas de calcularla:

- *Estimación intramuestral*: Es el estimador más simple y el más sesgado. Consiste en dejar caer por el árbol la misma muestra que ha servido para construirlo. Puede proporcionar una estimación sesgada inferiormente de la tasa de error, y por tanto desconocer realmente el error real del árbol.
- *Estimación por validación cruzada*: En este caso, el conjunto de datos de aprendizaje se divide en  $N$  secciones al azar, estratificadas por la variable de resultado de interés. Esto asegura que una distribución similar de resultados está presente en cada uno de los  $n$  subconjuntos de datos. Uno de estos subconjuntos de datos está reservado para su uso como un conjunto de datos de prueba independiente, mientras que los otros subconjuntos  $N-1$  son combinados para su uso como el conjunto de datos de aprendizaje en el procedimiento de construcción del modelo (figura 4). Todo el procedimiento de construcción de modelos se repite  $n$  veces, con un subconjunto diferente de los datos reservados para el uso como el conjunto de datos de prueba cada vez. Así, se producen  $n$  modelos diferentes, cada uno de los cuales puede probarse contra un subconjunto independiente de los datos. El rendimiento promedio de estos  $n$  modelos es una excelente estimación del rendimiento del modelo original (producido utilizando el conjunto de datos de aprendizaje completo) en un futuro conjunto independiente de pacientes.

Figura 4. Esquema del procedimiento de estimación por validación cruzada

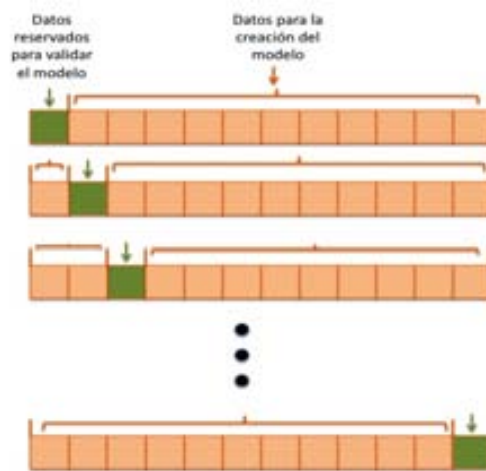


Figura adaptada de Lewis RJ<sup>177</sup>

- *Estimador por muestra de validación o muestra de contraste*: Consiste en dejar caer por el árbol una muestra distinta a la empleada para la realización del árbol. Tenemos de esta forma un estimador de  $R(T)$  no sesgado. En el mejor de los casos, se puede utilizar una población diferente a la utilizada para la obtención del modelo, en este caso el estimador de  $R(T)$  no está sesgado y no se pierde información en la creación del modelo.

#### Tipos de árboles

Dependiendo del tipo de variable a discriminar (variable dependiente) se pueden distinguir dos tipos de árboles:

- Árboles de clasificación. Este tipo de árboles se emplea para variables categóricas, tanto nominales como ordinales.
- Árboles de regresión. Este tipo de discriminación se aplica a variables continuas.

La respuesta puede corresponder también al tiempo hasta la aparición de un determinado suceso de interés. En este caso el método debe adaptarse de forma que permita tratar datos censurados, lo que da lugar a un tipo especial de árbol denominado "árbol de supervivencia"<sup>178</sup>.

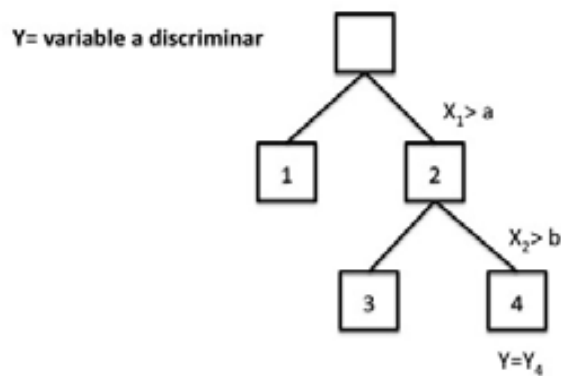
Y, dependiendo de la estructura del árbol, del número de ramas que se permiten generar a partir de un nodo, se distinguen dos tipos:

- Árboles basados en la metodología CART: Técnica de árbol de decisión que permite generar únicamente dos ramas a partir de un nodo (binario).
- Árboles basados en la metodología CHAID: genera distinto número de ramas a partir de un nodo.

### 5.3.1. Classification and Regression Tree Analysis (CART).

Son árboles basados en modelos de segmentación recursivos binarios, formados por nodos y arcos verificando lo siguiente: 1) hay un solo nodo que no tiene padre (raíz); 2) cada nodo distinto de la raíz tiene un único padre; 3) cada nodo tiene exactamente dos o ningún nodo hijo. En el caso de nodos sin hijos hablamos de nodos terminales (o “hojas”) (figura 5).

Figura 5. Representación esquemática de un árbol binario



El análisis CART consta de cuatro pasos básicos:

#### 1º.- Construcción del árbol

Se usa la “técnica de partición o segmentación recursiva”, y la partición se obtiene mediante una serie de cuestiones binarias (sí/no), expresadas en términos de una única variable independiente en cada momento. Inicialmente se asigna a todos los individuos a un nodo inicial. Se determina la variable que mejor divide los datos en

2 grupos. Este proceso de partición se repite hasta que los subgrupos contienen un número mínimo de datos o hasta que no puede realizarse ninguna mejora en la homogeneidad de los subgrupos. La estructura que representa las diferentes particiones da lugar a un árbol binario. Al final del proceso el conjunto de datos resulta dividido en diversas clases: los nodos terminales. A cada nodo terminal se le asigna una clase, en el caso de que la variable respuesta sea categórica, o se le predice un valor de la variable respuesta en el caso de que sea continua. Por convención se asigna el nodo de la izquierda al caso afirmativo y el de la derecha al caso contrario<sup>179</sup>.

#### *Criterio de partición*

El criterio de partición se aplica en cada nodo. Con el fin de encontrar la mejor variable, el software comprueba todas las posibles variables de división ("splitters"). Y aplica posteriormente el mismo criterio para encontrar el mejor valor de la variable para dividir el nodo. En términos generales, la partición que se realizará en cada nodo es aquella que genere el mayor aumento de poder predictivo del árbol. Normalmente esta mejora se mide mediante algún tipo de medida de impureza que proporcione un indicador de la homogeneidad (inversa de impureza) de los individuos en los nodos hijos. Si todos los individuos en un nodo tienen valores idénticos para la variable respuesta, la impureza del nodo será mínima; la homogeneidad, máxima; y la predicción, perfecta (al menos para los individuos utilizados en la construcción del árbol).

La función de partición más común es el "índice de Gini". Es la reducción de la impureza, la diferencia entre la impureza del nodo padre y la impureza total de los nodos hijos, teniendo en cuenta la frecuencia observada en cada nodo. En cada paso de la construcción del árbol se elegirá aquella partición que represente una reducción mayor de la impureza.

### **2º.- Detención del proceso de construcción del árbol**

La construcción del árbol se extiende hasta que es imposible continuar. Se detiene cuando se dan los criterios de parada.

#### *Criterios de parada*

1. No se pueden realizar más particiones, porque se ha verificado alguna de las siguientes condiciones:
  - a) No hay variables explicativas significativas para realizar la partición del nodo.
  - b) El número de elementos en el nodo terminal es inferior al número mínimo de casos permitidos para poder realizar la partición.

- c) La subsecuente partición sólo causa una mejora total de la predicción muy pequeña.
2. Se ha alcanzado la máxima profundidad del árbol permitida. Puede aplicarse por el usuario un nivel máximo de profundidad del árbol.

El árbol "máximo" que se crea está generalmente muy sobreajustado. Una cuestión importante que surge al implementar este método de partición recursiva a datos reales es cuándo terminar de subdividir para evitar el «sobreajuste» de los datos. El problema del sobreajuste de los datos aparece en cualquier proceso de modelización. Al aumentar la complejidad de un modelo obtenemos un mejor ajuste pero, en realidad sólo se están recogiendo peculiaridades muy específicas de los datos utilizados para la construcción del modelo y, por lo tanto, sería un modelo muy poco útil para describir el comportamiento de una muestra diferente a la utilizada para la creación del modelo.

Es decir, al subdividir la muestra en exceso, se puede llegar a una clasificación casi total de los datos de aprendizaje, lo que produce un porcentaje de mal clasificados muy bajo. En general, si se realiza un número suficiente de divisiones, tarde o temprano los nodos terminales contendrán un número pequeño de observaciones con un error de clasificación muy bajo. Pero esto, no es más que una medida ficticia de la calidad del árbol, tal como se muestra en la figura 6.

**Figura 6.** Error de clasificación según la complejidad del árbol

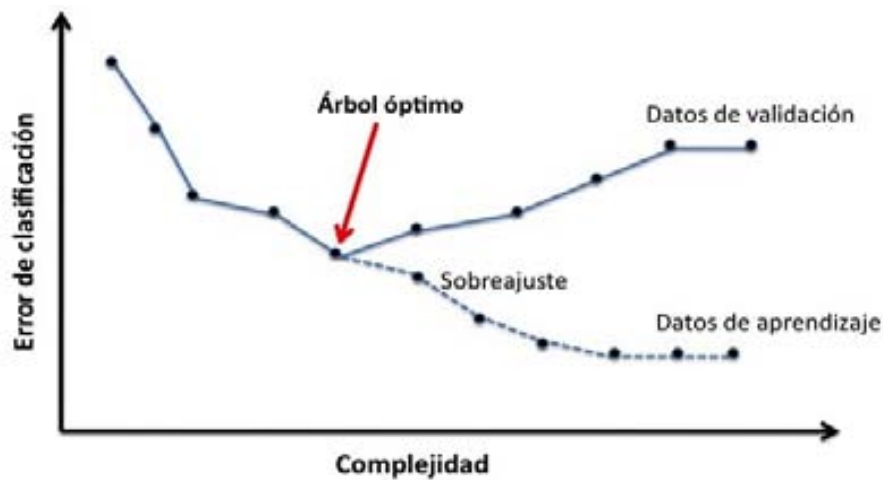


Figura adaptada de Calle ML et al<sup>178</sup>

Una medida más adecuada de la calidad y del poder de clasificación o predicción del árbol se obtiene a partir del error de clasificación medido sobre un conjunto de datos de validación, es decir, unos datos externos que no se han utilizado en la construcción del árbol. Tal como puede observarse en la figura 6, el error de predicción sobre una muestra externa inicialmente disminuiría al aumentar la complejidad del árbol pero, a partir de un determinado grado de complejidad, el error de predicción aumentaría, ya que el modelo sería demasiado específico de las peculiaridades de los datos de aprendizaje y no sería útil para predecir el comportamiento en unos datos de validación.

El árbol óptimo es aquel que minimiza el error predictivo del modelo sobre unos datos externos utilizados para su validación.

### **3º “Poda del árbol”**

Para evitar el problema del sobreajuste una vez construido el árbol “máximo”, se aplica el método de poda “coste-complejidad” hacia atrás de las particiones que no representen un aumento considerable de la predicción total. Este método se basa en un parámetro de complejidad, denominado  $\alpha$ , que se incrementa gradualmente durante el proceso de poda. A partir del último nivel (es decir, los nodos terminales) los nodos secundarios se podan si el cambio resultante en la reducción del error de clasificación es inferior a  $\alpha$  veces el cambio en la complejidad del árbol. Así,  $\alpha$  es una medida de cuánta precisión adicional debe agregar una partición a todo el árbol para justificar la complejidad adicional que esta supone. A medida que  $\alpha$  aumenta, más nodos (de creciente importancia) son podados, resultando en árboles más simples<sup>180</sup>.

### **4ª Selección óptima del árbol**

Consiste en seleccionar, entre la secuencia de árboles podados, aquel que mejor se adapte a la información del conjunto de datos de aprendizaje, pero sin sobreajustar la información. El árbol óptimo se define con respecto al rendimiento esperado del modelo sobre un conjunto independiente de datos. Existen diferentes métodos para estimar este rendimiento, que son los métodos de estimación de la tasa de error descritos anteriormente. Como se ha comentado, lo ideal para validación la utilidad de un modelo, es utilizar un conjunto independiente de datos, pero este requisito puede evitarse mediante la técnica de validación cruzada.

### **5.3.2. Ventajas y desventajas de la metodología basada en árboles de clasificación y regresión.**

#### Ventajas

1. Su interpretabilidad es una razón de la creciente popularidad de esta técnica. En general, la lógica inherente en los árboles de decisión los hace más simples de interpretar que otros métodos de regresión multivariante.
2. Identifican las variables de "división" basadas en una búsqueda exhaustiva de todas las posibilidades. Desde que se utilizan algoritmos eficientes, CART es capaz de buscar todas las posibles variables como puntos de partición, incluso con cientos de posibles predictores.
3. Debido a su carácter no paramétrico, tiene en cuenta las interacciones que pueden existir entre los datos y no requiere ninguna hipótesis relativa de la distribución de los predictores y la respuesta, ni a la relación entre éstos y sus posibles interacciones.
4. Es robusta frente a datos atípicos o individuos mal etiquetados.
5. Permite valores desconocidos para las variables predictoras en los individuos, tanto en la fase de construcción del árbol como en la de predicción. De esta manera, de forma automática los pacientes en quienes faltan variables predictoras no se excluyen del análisis.
6. Es válida sea cual sea la naturaleza de las variables explicativas: continuas, nominales u ordinales.
7. Los criterios de construcción del árbol, el método y el algoritmo son los mismos tanto para árboles de clasificación como para los de regresión.
8. Otra ventaja del análisis de CART es que es un método relativamente automático. En otras palabras, en comparación con la complejidad del análisis, relativamente pocos conocimientos se requieren por el analista. Esto contrasta marcadamente con otros métodos de modelado multivariante, en la que se requiere un amplio conocimiento del analista, el análisis de resultados provisionales y posterior modificación del método.

#### Desventajas

1. Los resultados tienden a ser algo inestables, en el sentido de que pequeños cambios de los datos incluidos pueden conducir a resultados diferentes en cuanto a las variables que conforman el modelo final y la secuencia en la que



se incorporan a él. Las reglas de asignación son fuertes, pero sensibles a perturbaciones de los datos.

2. No proporcionan una función global de las variables (como pueden ser una ecuación de regresión o una función lineal discriminante) y como consecuencia se pierde la representación geométrica.
3. Las variables explicativas continuas deben ser categorizadas previamente.
4. Los árboles requieren muchos datos para asegurarse que la cantidad de observaciones de los nodos hoja es significativa.
5. CART es relativamente nuevo y algo desconocido. Así, puede haber algunas reticencias a aceptar el análisis de CART por estadísticos tradicionales. Debido a su relativa novedad, es difícil encontrar estadísticos con experiencia significativa en CART.
6. Es frecuente que los métodos escalonados no logren incluir todas las variables que realmente influyen en la variable de evaluación o que seleccionen variables que no tienen influencia alguna. La solución a este inconveniente es relajar el valor de  $p = 0,05$  utilizado como regla de detención, mejora la selección de variables importante en series de datos pequeñas<sup>176</sup>.
7. Los procedimientos escalonados se han asociado también a un aumento de la probabilidad de identificar al menos una de las variables significativas por azar (error de tipo I).

#### **5.4. Modelos predictivos de mortalidad en IC.**

En los últimos años, se han desarrollado y validado distintos modelos pronósticos de mortalidad en IC.

##### **Modelo BWH (Brigham and Women's Hospital de Boston) (1996)**

Incluyó una cohorte prospectiva de 435 pacientes ingresados entre 1993-1994 por IC. Las variables incluídas en el modelo multivariante fueron la PAS  $\leq 90$ mmHg, la frecuencia respiratoria inicial  $>30$ rpm, un sodio (Na) plasmático  $\leq 135$  mmol/l y alteraciones no conocidas del ST-onda T en el ECG no atribuibles a tratamiento con digoxina. Se estableció un sistema de clasificación sencillo con estas variables. Sin embargo, los mismos autores observan que aquellos pacientes que no cumplían ninguna de estas variables tuvieron una tasa de complicaciones y/o muerte del 6%, lo que impide su aplicación con garantía<sup>181</sup>.

### **Modelo HFSS (Heart Failure Survival Score) (1997)**

El HFSS es el primer modelo pronóstico desarrollado en pacientes ambulatorios con IC. Fue diseñado para mejorar la selección de pacientes con IC evolucionada candidatos a TC. Aaronson et al<sup>182</sup> proporcionaron un modelo no invasivo que contiene 7 variables (etiología isquémica, FE, la presión arterial media (PAM), FC, amplitud del QRS, Na y VO<sub>2</sub>), y un modelo invasivo que añade datos derivados de cateterismo (presión capilar pulmonar) al modelo anterior sin lograr una mejor discriminación. Los enfermos se estratifican en grupos de bajo, medio y alto riesgo, con una supervivencia al año de seguimiento de 88%, 60% y 35% respectivamente. Su desarrollo en la era previa al uso de BB e IECAs/ARA-II, y la necesidad de valorar el VO<sub>2</sub> cuando el paciente está estable y en situación ambulatoria limita su utilidad clínica. La precisión predictiva de este modelo ha sido subóptima en algunas poblaciones de validación<sup>183</sup>.

### **Modelo EFFECT (The Enhanced Feedback for Effective Cardiology Treatment HF risk score) (2003)**

El objetivo del estudio EFFECT, realizado en Ontario (Canadá), fue generar y validar un modelo predictivo de mortalidad a los 30 días y al año del ingreso por IC aguda. Se incluyeron de forma retrospectiva 4031 pacientes ingresados, 2624 casos en la cohorte de derivación entre 1999-2001, y 1407 en la de validación desde 1997-1999. Las tasas de mortalidad en las cohortes de derivación y validación fueron del 8,9% y 8,2% en el hospital, del 10,7% y 10,4% a los 30 días, y del 32,9% y 30,5% al año<sup>184</sup>.

El modelo multivariable incluyó variables identificables a las pocas horas del ingreso. Se pudieron establecer grupos de riesgo con una mortalidad al mes de 0,4% para el de bajo riesgo, al de muy alto riesgo con una mortalidad en ese periodo del 59%. Para la cohorte de derivación la curva de ROC de mortalidad a los 30 días fue de 0,80. La predicción de mortalidad en la cohorte de validación se acercó a lo observado en todo el espectro de riesgo, por lo que la validez externa es notable, y por tanto, este índice predictivo puede ayudar a los clínicos para establecer el pronóstico de la IC aguda.

Unos años más tarde, se validó su capacidad predictiva en 769 enfermos en un hospital de veteranos. El C-index fue de 0,71 (IC 95%: 0,67-0,76). El modelo se mostró coincidente con el estudio original, lo que apoya la validez del mismo<sup>185</sup>. Y posteriormente, se estudió la aplicabilidad del modelo EFFECT en 9943 pacientes durante el primer ingreso por IC. La edad media de esta cohorte fue de 75,8 años y un 50,4% eran mujeres. Se calculó la media de supervivencia de acuerdo al modelo EFFECT, y se incluyó un subgrupo de pacientes con FE ≤ 30% (n=1467). La mortalidad a los 5 años fue del 68,7% y la supervivencia media de 2,4 años. La supervivencia varió sustancialmente en función de los grupos de riesgo y fue de sólo 3 meses para el grupo de muy alto riesgo y de 8 meses para el de alto riesgo.

En el grupo con FE deprimida, la supervivencia media en estos dos estratos fue de 3 y 6 meses respectivamente. La capacidad del modelo para identificar a los grupos de muy alto riesgo puede ayudar en la toma de decisiones acerca de la implantación de dispositivos o de plantear cuidados paliativos<sup>186</sup>.

#### **Modelo ADHERE- CART análisis (Acute Decompensated Heart Failure National Registry - Classification and Regression Tree Analysis) (2005)**

Fonarow et al<sup>187</sup> utilizaron el análisis de CART para crear un modelo de estimación de riesgo de muerte de pacientes hospitalizados por IC aguda a partir del registro nacional americano (ADHERE). En éste se incluyeron casos nuevos y reingresos (n=33046) de 263 hospitales de EEUU (cohorte de derivación; Octubre 2011-Febrero 2003) para desarrollar un modelo de mortalidad hospitalaria y después validarlo con ingresos prospectivos (n=32229, cohorte de validación; Marzo- Julio 2003). Los pacientes tenían una edad media de 72,5 años y un 52% eran mujeres. Al combinar las dos cohortes (derivación y validación), un 58% tenían cardiopatía isquémica, y un 46% IC-FEP. La mortalidad intrahospitalaria fue similar en ambas cohortes, 4,2% y 4% respectivamente. Entre las 39 variables estudiadas, la que mejor predijo la mortalidad fue la urea inicial  $\geq 43$ mg/dl, seguido por una presión sistólica baja ( $\leq 115$  mmHg) y una creatinina sérica elevada ( $\geq 2,75$  mg/dl). Un árbol de decisión sencillo identificó un intervalo de mortalidad entre 2,1% y 21,9% en distintos grupos. La odds ratio (OR) para mortalidad entre el grupo de alto y bajo riesgo fue del 12,9 (IC95%; 10,4 - 15,9).

El árbol de decisión para la asignación de los estratos de riesgo, incluyó de manera secuencial, las siguientes variables categóricas: urea  $\geq 43$ mg/dl (si/no), presión sistólica baja  $\leq 115$  mmHg (si/no), y para el grupo de urea elevada, la creatinina  $\geq 2,75$  mg/dl (si/no) (figura 7). La precisión del modelo para los distintos estratos de riesgo y la concordancia en las cohortes de derivación y validación se reflejan en la figura 8. A efectos prácticos, son la insuficiencia renal y la presión arterial sistólica baja, los condicionantes mayores de mortalidad hospitalaria. Este estudio sugiere que estos pacientes pueden ser fácilmente identificables en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria utilizando signos vitales y parámetros de laboratorio obtenibles en el momento de su admisión al hospital. El árbol de decisión del ADHERE proporciona una herramienta práctica para la estratificación del riesgo de mortalidad de estos pacientes a pie de cama.

#### **Modelo AHFI (Acute Heart Failure Index) (2005)**

Este modelo fue desarrollado por Auble<sup>188</sup> con una cohorte retrospectiva de 33.533 pacientes que acudieron a los servicios de urgencias en Pensilvania por descompensación de IC. El objetivo era identificar a los pacientes de bajo riesgo de

**Figura 7.** Modelo de mortalidad ADHERE de mortalidad intrahospitalaria por IC: árbol de decisión

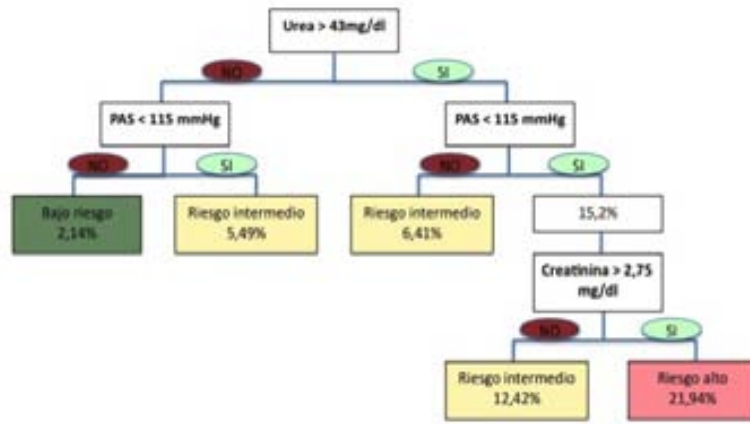


Figura adaptada de Fonarow et al<sup>187</sup>

**Figura 8.** Mortalidad intrahospitalaria ADHERE: concordancia entre la cohorte de derivación y la de validación según riesgo

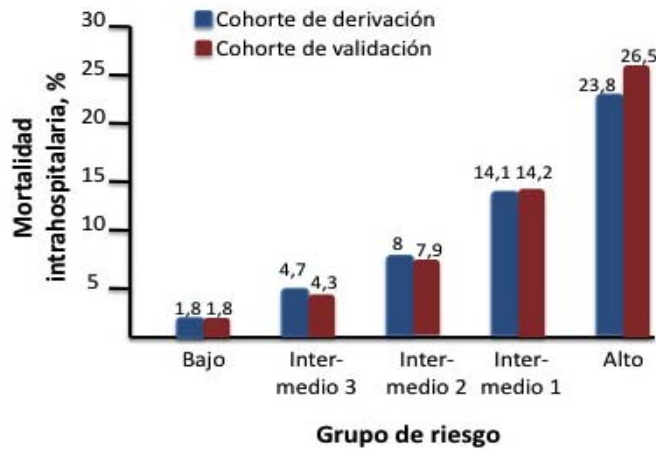


Figura adaptada de Fonarow et al<sup>187</sup>

muerte o complicación grave durante el ingreso y a los 30 días, con el fin de poderlos remitir a su domicilio con un grado aceptable de seguridad. Se evaluó la muerte intrahospitalaria, complicaciones médicas graves (IAM, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, parada cardíaca, intubación y ventilación mecánica, resucitación cardiopulmonar, desfibrilación, reperfusión cardíaca), la muerte por cualquier causa, y el reingreso por IC. Se utilizaron 21 variables pronósticas para clasificar el 17,2% de pacientes de bajo riesgo. De estos un 0,3% murieron y un 1% presentaron serias complicaciones intrahospitalarias. Concluyen que este modelo es capaz de identificar a pacientes que consultan por IC aguda en urgencias y tienen bajo riesgo de complicaciones graves o muerte intrahospitalaria. El modelo AHFI ha sido validado en una cohorte retrospectiva<sup>189</sup> y posteriormente en una prospectiva<sup>190</sup>. En la primera de ellas el objetivo primario del grupo de bajo riesgo frente al de alto riesgo fue de muerte intrahospitalaria (0,7% frente a 4,5%) o complicación médica grave (1,7% frente a 6,8%). En el estudio prospectivo un 23% de los pacientes cumplieron criterios de bajo riesgo, y el objetivo primario en este grupo, en comparación con el de alto riesgo fue de muerte intrahospitalaria (0,7% frente a 11,3%) o complicación médica grave (1,7% frente a 5,5%). Por lo que el AHFI es un modelo consistente para identificar pacientes de bajo riesgo que acuden a urgencias por IC aguda. Las limitaciones de este modelo son la exclusión de pacientes ambulatorios y las elevadas tasas de ingreso debido a criterios socioeconómicos y de accesibilidad a cuidados en atención primaria en esta población. Por tanto, a pesar de la capacidad del modelo para identificar pacientes de bajo riesgo, su aplicación no se puede generalizar<sup>191</sup>.

#### **Modelo de Heywood (2005)**

Este modelo se desarrolló a partir de una cohorte de 680 pacientes ambulatorios con ICC y FE menor del 40%. Se realizó un seguimiento de 5 años determinándose la mortalidad a 1 y 5 años. Las variables predictoras de supervivencia en el modelo univariable fueron la mejoría de la FE por ecocardiografía a los 6 meses, la DM, la edad, la creatinina y el BUN. La mejoría de la FE, la edad y el BUN lo fueron en el análisis multivariante y fueron las utilizadas para la creación del modelo. Los pacientes con mejoría de la FE de un 15% presentaron una mortalidad al año del 2% y a los 5 años del 11%. También se calcularon las tasas de mortalidad en función de la edad y el BUN. Concluyen que la mejoría de la FE es el mayor predictor de supervivencia en pacientes con disfunción sistólica. Y en pacientes sin mejoría de la FE, la edad y la función renal son los determinantes más importantes de supervivencia. La monitorización con ecocardiografías periódicas tiene un importante valor pronóstico<sup>192</sup>.

Se trata, por tanto, de un modelo diseñado únicamente para pacientes con disfunción ventricular, con la ventaja de manejar únicamente 3 variables, y el

inconveniente de precisar un seguimiento a largo plazo con ecografías periódicas antes de poder estimar el riesgo de mortalidad.

#### **Modelo Seattle (The Seattle Heart Failure Model) (2006)**

Para el diseño de este modelo, Levy et al<sup>183</sup> utilizaron el modelo de Cox multivariado en pacientes ambulatorios con IC y disfunción ventricular. A partir de la cohorte de 1125 pacientes del estudio PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) se diseñó el modelo, que fue posteriormente validado en diferentes cohortes de pacientes estables y con enfermedad avanzada (cohortes de los ensayos ELITE-2 con losartan, VALHeFT con valsartan, REISSANCE y otros)<sup>183,193</sup>. Las curvas ROC de validación oscilaron entre 0,68-0,81 en diferentes poblaciones, con una mortalidad predicha muy cercana a la real. En distintas poblaciones el modelo fue muy preciso para estimar la supervivencia a uno, dos o tres años. También se ha demostrado su utilidad en la predicción de la forma de muerte, especialmente muerte súbita o progresión de la IC<sup>194</sup>. Sin embargo, en la IC avanzada parece infraestimar el riesgo absoluto, sobretodo en la población negra y cuando se usan dispositivos implantables<sup>195</sup>.

El cálculo de la supervivencia estimada a través de este modelo incluye 14 variables continuas y 10 variables categóricas, lo que hace impracticable el cálculo a mano. Para realizar este cálculo se precisa de una calculadora disponible en la página web [www.seattleheartfailuremodel.org](http://www.seattleheartfailuremodel.org). Permite una estimación de la supervivencia media a los 1, 2, y 5 años y cuantificar el beneficio adicional que supone añadir una medicación o un dispositivo a un determinado paciente.

#### **Modelo CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) (2006)**

Pocock et al utilizaron los datos de los pacientes del estudio CHARM para desarrollar el primer modelo pronóstico en pacientes ambulatorios con IC que incluye todo el espectro de FEVI<sup>196</sup>. Se evaluaron 7599 pacientes con IC-FEP e IC-FER. Se desarrollaron modelos multivariantes de regresión de Cox que incluyeron 21 variables predictivas de mortalidad y hospitalización. Los predictores más potentes de mortalidad fueron la edad avanzada (>60 años), la diabetes y la FEVI inferior de 45%. Otros predictores independientes fueron: la clase funcional III y IV de la NYHA, la cardiomegalia, la hospitalización en los 6 meses previos, el género masculino, un bajo IMC y una TA diastólica reducida. El modelo estratificado de mortalidad a los dos años fue bastante preciso, con una mortalidad de 2,5% para el decil más bajo y del 44% para el más alto.

Las ventajas de este modelo son, que se incorpora un intervalo amplio de FE, que puede aplicarse para la predicción de reingresos y de eventos cardiovasculares, y el largo seguimiento del estudio, con una media de 38 meses (rango de 2 a 4 años).

Una limitación importante, es que no se midió de manera sistemática la Hb, la creatinina o el BNP. Y como principal inconveniente cabe destacar su falta de practicidad para predecir el riesgo de un determinado paciente (se puede ver un ejemplo de como se aplica este modelo en el apéndice del artículo de Pocock et al<sup>196</sup>).

**Algoritmo de predicción de riesgo OPTIMIZE- HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) (2008)**

El OPTIMIZE-HF es un registro de pacientes ingresados 259 hospitales americanos. Se utilizaron 45 variables predictoras para el análisis de regresión logística. Las variables que alcanzaron la significación en el análisis univariante se entraron en el análisis multivariante. Los predictores de mortalidad incluyeron la edad, FC, TA sistólica, Na, creatinina, la IC como principal motivo para la hospitalización, y la presencia/ausencia de disfunción VI. Con estas variables se desarrolló un algoritmo de predicción de riesgo que ayuda a identificar pacientes con alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria y que pueden beneficiarse de intervenciones más agresivas<sup>54</sup>.

**Modelo CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) (2009)**

El estudio CORONA se diseñó para evaluar el impacto del uso de rosuvastatina en pacientes con IC sintomática crónica. La cohorte del CORONA eran pacientes mayores de 60 años, en clase funcional II-IV de la NYHA, con antecedente de cardiopatía coronaria y FE  $\leq$  40% ( $\leq$  35% si el paciente estaba en clase funcional II de la NYHA), y con necesidad de tratamiento hipolipemiente<sup>197</sup>. Se construyeron una serie de modelos predictores de mortalidad y morbilidad utilizando variables demográficas y clínicas (paso 1), incorporando posteriormente variables bioquímicas (creatinina sérica, alanina aminotransferasa, creatinina, TSH, apolipoproteínas A-1 y B, y triglicéridos) (paso 2) y finalmente la PCR ultrasensible y el NT-proBNP. En el paso 1 las variables más predictivas fueron la edad, la FE y el IMC. En el paso 2, la creatinina y la Apo-1. El NT-proBNP fue el predictor más poderoso de las 14 variables del paso 3.

Algunas ventajas de este modelo son: la edad media (72 años), que se asemeja más a la de los pacientes reales que en otros modelos (65 años en el Seattle, y 66 años en el CHARM); que los pacientes estaban mejor tratados que en otros estudios, con un alto % de uso de BB (77%); y finalmente, la incorporación de marcadores biológicos que se usan de forma rutinaria para el diagnóstico y tratamiento de la IC (NT-proBNP) y de otras enfermedades cardiovasculares (PCR). Por el contrario, tiene importantes limitaciones, las principales son la validez externa de sus resultados por los criterios tan restrictivos de inclusión de pacientes en el ensayo

(cardiopatía coronaria y disfunción sistólica severa) y la ausencia de una cohorte de validación.

**Modelo MUSIC (Muerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca) (2009)**

Este modelo también fue creado a partir de pacientes ambulatorios con IC con FE preservada y deprimida. La cohorte del estudio MUSIC<sup>198</sup> incluyó 992 pacientes consecutivos, que fueron seguidos durante 44 meses y permitió crear modelos multivariantes para predecir la mortalidad total, la mortalidad cardíaca, la mortalidad por IC y por muerte súbita. Los cuatro modelos finales incluyeron combinaciones de 10 variables independientes: evento cardiovascular previo, tamaño de la aurícula izquierda > 26mm/m<sup>2</sup>, FE ≤ 35%, FA, BRIHH o retraso de conducción intraventricular, taquicardias ventriculares no sostenidas (TVNS) y latidos ventriculares prematuros (EEVV) frecuentes en holter de 24horas, FG < 60ml/min, hiponatremia ≤ 138mEq/l, NT-proBNP > 1000ng/l y troponina positiva. En base a modelos de Cox, se calcularon las escalas de riesgo del MUSIC (figura 9). Una puntuación de más de 20 puntos multiplica por 4 el riesgo de muerte en IC La utilización de este modelo en la práctica clínica permite identificar a un subgrupo de pacientes de alto riesgo que deben recibir un seguimiento próximo.

**Figura 9.** Puntuaciones de riesgo MUSIC para cada tipo de mortalidad

	Mortalidad total	Mortalidad cardíaca	Muerte por IC refractaria	Muerte súbita
Evento cardiovascular previo	3	3		8
AI > 26mm/m <sup>2</sup>	8	9	9	11
FE ≤ 35%	5	5	5	
FA	3			
BRIHH o TCIV				7
TVNS y EEVV	3	4		7
FG < 60ml/min	4	4	5	
Na ≤ 138mEq/l	3	3	4	
NT-proBNP > 1000ng/l	7	7	10	7
Troponina positiva	4	5	7	
Score de riesgo máximo posible	40	40	40	40
Alto riesgo, si el score ≥	20	20	20	20

Figura adaptada de Vázquez et al<sup>198</sup> Resume los pesos relativos de cada predictor para cada tipo de mortalidad.



### **Euro Heart Survey (2010)**

En el estudio Euro Heart Survey se realizó un subestudio para identificar los factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con IC<sup>199</sup>. Participaron 115 hospitales europeos entre los años 2000 y 2001, y se buscaron los predictores de mortalidad a corto plazo. De los 10.701 pacientes estudiados, un 13% murió en las 12 semanas tras el ingreso. Tras una inicial selección de variables en el análisis univariado, en el análisis multivariante las siguientes variables ofrecieron información pronóstica independiente: la edad, la disfunción sistólica severa, la creatinina sérica, el sodio, la Hb, y el tratamiento con IECAs, BB, estatinas, calcioantagonistas, warfarina, heparina, antiplaquetarios y la necesidad de inotrópicos. De ellas derivó un modelo de riesgo con variables sencillas y asignación de puntos con capacidad de identificar cohortes con una mortalidad a 12 semanas que va desde el 2% hasta un 44%. La principal limitación de este estudio es que muchos pacientes, incluso con disfunción sistólica documentada, no recibieron un tratamiento óptimo.

### **Modelo GWTG-HF (The American Heart Association Get With the Guidelines-Heart Failure) (2010)**

En este programa se incluyeron 39,783 pacientes de 189 hospitales, con un 70% en la cohorte de derivación (n=27850) y un 30% en la de validación (n= 11933) y se identificaron diferentes variables en un modelo de regresión logística. La mortalidad intrahospitalaria fue de 2,86%. Las variables finalmente incluidas fueron: la edad, la PA, el BUN, la FC, el sodio, la presencia de EPOC y la raza no negra. El C-índice fue de 0,75 tanto en la cohorte de derivación como en la de validación. La probabilidad de muerte intrahospitalaria varió más de 24 veces entre los distintos deciles, con un intervalo que va entre el 0,4% y el 9,7%, con buena correspondencia en la mortalidad observada. El modelo tiene la ventaja de ser aplicable para IC-FEP e IC-FER, y que incluye pocas variables fácilmente obtenibles<sup>200</sup>.

### **Modelo 3C-HF (Cardiac and Comorbid Conditions HF) (2011)**

Hasta la fecha, los modelos pronósticos han tenido bastantes limitaciones para incorporar la comorbilidad en la IC. Este modelo es una herramienta desarrollada para calcular la mortalidad a un año en la IC, a partir de una cohorte de pacientes ingresados en unidades de cardiología y medicina Interna. Se incluyeron 2016 pacientes en la cohorte de derivación y 4258 en la de validación. Las variables pronósticas (con valor decreciente) fueron: clase III-IV de la NYHA, FEVI < 20%, no recibir tratamiento con IECA, enfermedad valvular severa, FA, diabetes con micro o macroangiopatía, disfunción renal, anemia, hipertensión arterial y la edad. El estadístico C de mortalidad al año, para la mortalidad global fue de 0,87 para la

cohorte de derivación y 0,82 para la de validación. Se puede establecer el pronóstico con esta herramienta en la siguiente dirección web: <http://www.3chf.org/site/index/php><sup>201</sup>.

#### **Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS)- CHAID tree analysis (2011).**

Zhang et al utilizan los datos del TEN-HMS study para estratificar pacientes dados de alta recientemente por IC de acuerdo con el riesgo de muerte o rehospitalización. Los pacientes son seleccionados durante el ingreso (antes del alta hospitalaria) y reevaluados cada 4 meses durante el seguimiento. Utilizan el detector de interacción Chi- cuadrado automático (Chi-square automatic interaction detector (CHAID)) para construir árboles de decisión utilizando validación cruzada de 10 iteraciones (10-fold cross-validation) para predecir eventos a un año. Los autores, describen este estudio como un análisis exploratorio para valorar la utilidad del CHAID, y no directamente de un estudio para diseñar directamente la aplicación de este modelo. Concluyen que la creación de árboles de decisión mediante CHAID es un método prometedor para estratificar el riesgo de pacientes con IC. Proporcionan modelos concisos, libres de variables subjetivas y fácilmente aplicable por los médicos. Por lo que consideran justificadas futuras exploraciones de su potencial y validaciones en otras poblaciones<sup>202</sup>.

#### **Acute heart failure: CART- analysis (2011)**

Se trata de un estudio que utiliza el análisis de CART para estratificar el riesgo de mortalidad a 1 año de 610 pacientes que acudieron consecutivamente a urgencias del University Hospital Basel (Suiza). De la muestra inicial, fallecieron 201 pacientes (33%). Se identificaron dos variables, la urea y la edad como los mejores predictores individuales de mortalidad a 1 año. Y los pacientes fueron clasificados en grupos de alto, intermedio y bajo riesgo mediante el árbol de regresión y clasificación. Este modelo ha sido únicamente validado internamente por validación cruzada<sup>203</sup>.

#### **Modelo HF- ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) (2012)**

A partir de la cohorte del programa de ejercicio HF- ACTION que incluye 2331 con IC sistólica crónica (FE<35%), se desarrolló un modelo estadístico para la estratificación de riesgo de estos pacientes. Se realizó un análisis combinado de muerte y reingreso, con un seguimiento de 2,5 años. El factor pronóstico más importante fue el tiempo de ejercicio cardiopulmonar, el cuestionario de síntomas del Kansas City, la elevación de la urea, el sexo masculino y el bajo IMC. En este

caso, la necesidad de realizar un test de esfuerzo cardiopulmonar para obtener la  $VO_2$  y un cuestionario de síntomas es lo que limita la utilidad práctica del modelo<sup>204</sup>.

#### **Modelo EHMRG (Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade) (2012)**

Este modelo se basa en la predicción de mortalidad a los 7 días de una cohorte completa atendida en urgencias, y de manera independiente a la decisión de ingreso. Sus conclusiones son relevantes para la toma de decisiones en una sala de urgencias. El estudio fué realizado en 86 hospitales de Ontario (Canadá), sobre una muestra aleatoria basada en una población de 12.591 pacientes atendidos en urgencias entre 2004 y 2007, y la medida principal fue la muerte en los 7 días posteriores a ser atendidos. La muestra seleccionada (n= 7433), tenía una edad media de 75,4 años y ligero predominio de varones (51,5%). El riesgo de muerte se relacionó con la FC, la creatinina, la PA sistólica y saturación de oxígeno a su llegada a urgencias, y con niveles elevados de troponina. La curva ROC del modelo multivariable fue de 0,80 y la del modelo de validación de 0,83. Para la aplicación clínica de este modelo está disponible una calculadora de riesgo en la dirección web: <http://www.ccort.ca/Research/EHMRGCalculator.aspx><sup>205</sup>.

#### **Modelo COACH (Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure) (2012)**

Este modelo ha tratado de desarrollar un sistema de predicción de muerte y reingreso hospitalario, mediante un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado en el cual se incluyeron 1023 pacientes tras un ingreso por IC aguda de la cohorte del COACH. La validación externa del modelo se realizó prospectivamente con la cohorte del FINN-AKVA (Finish Acute Heart Failure Study), que incluía a 620 pacientes hospitalizados por IC. La supervivencia observada frente a la predicha fue de 72,1% frente a 72,3% en la cohorte de derivación y de 71,4% frente a 71,2% en la de validación, con un C-estadístico correspondiente de 0,73 y 0,70. El modelo COACH incluye las siguientes variables edad, género, TA sistólica, TA diastólica, NT-proBNP, Hb, Na, TFG, FE y las siguientes comorbilidades: ictus, DM, FA, IAM y enfermedad arterial periférica. Establece el pronóstico de supervivencia y reingreso a los 18 meses con una precisión excelente en pacientes con IC aguda. Su cálculo está disponible en <http://github.com/POstmus/coach/wiki/COACH-Risk-Engine><sup>206</sup>.

#### **Modelo HFPSI (Heart Failure Patients Severity Index) (2013)**

Mediante análisis de Cox se obtiene un índice de severidad de IC a partir de una cohorte de 1536 pacientes de la University of Michigan HF clinic (cohorte UM). Se

validó externamente en la Ann Arbor Veterans' Affairs HF clinic (cohorte VA, de 445 pacientes) y se comparó con los eventos observados a tiempo real en otra cohorte de la Ann Arbor Veterans' Affairs HF clinic (cohorte VA-RT, n=486). El modelo predice mortalidad y hospitalización por cualquier causa a 6 meses, e incluye las variables: nitrógeno ureico, BNP, clase funcional de la NYHA, DM, FA/flutter, y todas las causas de hospitalización en los 6 meses anteriores. La concordancia del estadístico C de las cohortes UM/VA/VA-RT fue de 0,71/0,68/0,74. Este modelo utiliza un menor número de variables en principio fácilmente obtenibles. Permite predecir eventos a corto plazo<sup>207</sup>.

#### **Modelo MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure) (2013/2014)**

El score MAGGIC se crea a partir de datos de 39372 pacientes con IC con FEP y FER, de 30 cohortes de pacientes diferentes. Cabe destacar que se incluyen tanto cohortes de pacientes hospitalizados con IC aguda como cohortes de pacientes ambulatorios con IC estable. Durante el seguimiento fallecieron un 40,2% de pacientes con una media de seguimiento de 2,5 años. Se realizó un análisis de regresión obteniéndose para el modelo predictor final 13 variables: edad, FE reducida, clase funcional de la NYHA, creatinina, DM, ausencia de toma de BB, PAS baja, IMC bajo, tiempo desde el diagnóstico, tabaquismo activo, EPOC, género masculino, y la ausencia de IECAs o ARA-II en el tratamiento. En la página web <http://www.heartfailurerisk.org> se puede calcular el % de mortalidad esperable a 3 años. Se obtiene un significativo gradiente entre el grupo de menor y mayor riesgo (entre el 10% y el 70%)<sup>208</sup>.

Recientemente<sup>209</sup>, este modelo ha sido validado calculándose el MAGGIC risk score para cada paciente del Registro nacional de IC de Suecia (51043 pacientes). Se observó una discreta sobrepredicción de mortalidad para los pacientes de bajo riesgo y una infrapredicción para pacientes de riesgo elevado. Sin embargo, se observa que los resultados observados se reproducen bastante bien en la amplia y actual cohorte nacional de validación. La mortalidad predicha por el modelo fue del 36,4% a tres años, y la observada del 39,4% (C-índice: 0,74).

Como inconvenientes a este modelo consideramos de nuevo el número de variables que precisa introducir, y en este caso la ausencia de biomarcadores entre las variables predictivas.

#### **BCN Bio-HF calculator (The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator) (2014)**

Esta calculadora (<http://www.BCNBioHFcalculator.cat>)<sup>210</sup> se crea a partir de una muestra de 864 pacientes ambulatorios consecutivos con IC (un 72% hombres) en un hospital terciario especializado en el trato de pacientes con IC de Barcelona. Después de una evaluación inicial de 23 variables se desarrollaron 8 modelos predictores independientes. Las variables incluidas en estos modelos son: edad, sexo, clase

funcional de la NYHA, FEVI, sodio, TFG, hemoglobina, dosis de diuréticos de asa, BB, tratamiento con IECAs/ARA-II y estatinas, y niveles plasmáticos de troponina T cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT), ST-2 y NT-proBNP. La calculadora puede utilizarse introduciendo el valor de uno, dos, o los tres biomarcadores. El riesgo calculado mejora la predicción individual del mismo al aumentar el número de biomarcadores introducidos.

Hasta la fecha, ha sido validado internamente por validación cruzada obteniendo un estadístico C de 0,79.

### **5.5. Aplicabilidad clínica de los modelos predictivos actuales.**

Entre los modelos pronósticos desarrollados, consideramos algunos condicionantes fundamentales para decidir su aplicabilidad: a) los tamaños muestrales sobre los que se ha desarrollado el modelo; b) contemplación de la FE tanto deprimida como preservada; c) el tiempo de desarrollo del modelo; d) la validación del modelo; e) la inclusión de los tratamientos optimizados y actualizados; f) consideración de la comorbilidad; y g) la facilidad de manejo.

Se ha descrito, que la fisiopatología de la IC aguda y su respuesta a determinadas terapias probadas puede ser distinta a la observada en IC crónica<sup>211,212</sup>. Por ello, modelos de selección apropiados para las características individuales de los pacientes y su correlación clínica son importantes cuando los modelos van a utilizarse para realizar decisiones clínicas.

De los modelos mencionados aplicables a pacientes con IC aguda, Auble et al (2007)<sup>191</sup> analizaron la sensibilidad, especificidad y el poder discriminativo de los modelos ADHERE, ADHERE LR, EFFECT y del BWH. Según esta comparativa, el modelo EFFECT parece ofrecer la mejor capacidad para discriminar los pacientes de más bajo riesgo, aunque incorpora algunos criterios subjetivos como la demencia que pueden inducir a la variabilidad interobservador, y precisa del conocimiento de las 11 variables que incluye para su aplicación. El árbol ADHERE ha demostrado también su validez para la estratificación de estos pacientes y además, es el más simple usando datos disponibles en urgencias.

Entre los modelos de aparición más reciente para estratificar el riesgo en IC aguda, parece recomendable usar el modelo EHMRG para predecir el riesgo a corto plazo, ya que tiene un buen rendimiento diagnóstico, las variables están disponibles en la mayoría de los servicios de urgencias, tiene una buena capacidad de discriminación de grupos y ha sido validado en cohortes diferentes. Para la predicción del riesgo a más largo plazo tras un ingreso, el modelo COACH parece una buena opción. No obstante, aunque ambos son fáciles de usar, su cálculo requiere de 10 y 14 variables, respectivamente, y la aplicación de cálculos disponibles en Internet.

La realidad es que son muchos los pacientes que acuden a urgencias por IC y que la actividad asistencial en estos servicios no siempre permite disponer del tiempo suficiente para acceder a ordenadores o a calculadoras electrónicas para determinar el riesgo del paciente. Si además, el número de variables que se precisan introducir en el modelo es alto, se dificulta más su uso. Existen múltiples modelos en el campo de la IC aguda, y parece todavía no haberse logrado la extensión del uso de ninguno de ellos en la clínica diaria. La sospecha, es que la falta de practicidad limita su aplicabilidad. En este sentido, nos parece que quizás, el modelo de CART (ADHERE) sea el más fácilmente aplicable para pacientes con IC aguda. Utiliza sólo tres variables para identificar el riesgo de los pacientes mediante un esquema fácilmente memorizable y aplicable. Por lo que animamos a promover su utilización en estos pacientes.

Respecto a los modelos predictores de riesgo descritos para pacientes ambulatorios (se resumen en la tabla 8), los modelos SEATTLE y MUSIC son los más conocidos. La BCN Bio-HF Calculator se ha desarrollado recientemente a partir de una población de pacientes ambulatorios con los tratamientos optimizados al máximo según las últimas guías de tratamiento. Incluye variables clínicas y de tratamiento muy relevantes y permite incorporar tres biomarcadores mejorando su potencial predictivo con cada uno de ellos. Pensamos que puede ser una herramienta muy útil para establecer el pronóstico a 1, 2 y 3 años, aunque precisa todavía validarse en poblaciones distintas a la de derivación para confirmarse su aplicabilidad.

No obstante, posiblemente el hecho de que todos estos modelos requieran muchas variables o de variables no siempre disponibles, y de la necesidad de aplicar calculadoras de las que hay que disponer en el momento del cálculo de riesgo, hace que tampoco en las consultas externas de insuficiencia cardíaca (donde supuestamente se dispone de algo más de tiempo que en urgencias) se haya extendido el uso de ninguno de estos modelos.

Pensamos, por tanto, que no existe en la actualidad un modelo que incluya todo el espectro de pacientes con IC, es decir con FEP y FER, actualizado con parámetros analíticos y tratamientos actuales, lo suficiente práctico para su aplicación en pacientes ambulatorios con IC.

**Tabla 8.** Características de los principales modelos pronósticos realizados en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca.

Referencia	n	Edad (años)	Función sistólica	NYHA III-IV (%)	Variables	Predicción obtenida
Modelo HFSS (1997) <sup>183</sup>	268	50,8	Deprimida	NC	FC, FEVI, PAM, pVO <sub>2</sub> , MCP isquémica, Na, TCIV.	Supervivencia a 1 año
Modelo de Heywood (2005) <sup>192</sup>	680	62	Deprimida	61	Mejora en la FEVI > 15% a los 6 meses, Edad, Urea.	Mortalidad a 1 año Mortalidad a 5 años
Modelo Seattle (2006) <sup>183</sup>	1125	65	Deprimida	51	Edad, sexo, NYHA, peso, FEVI, PAS, medicación, Hb, linfocitos, ácido úrico, colesterol, Na, dispositivos.	Mortalidad a 1 año Mortalidad a 2 años Mortalidad a 5 años
Modelo CHARM (2006) <sup>196</sup>	7599	65,4	Preservada y deprimida	55	Edad, FEVI, sexo, TA diastólica, DM, IMC, NYHA, tabaquismo, BR, cardiomegalia, hospitalización por IC*, años de diagnóstico**, IAM previo, edema, FC, crepitantes, EAP, IM, FA, disnea en reposo, candesartan vs placebo.	Mortalidad CV a 2 años Mortalidad a 2 años Hospitalización por IC a 2 años
Modelo CORONA (2009) <sup>197</sup>	3342	72	Deprimida	63	NT-proBNP, edad, DM, FEVI, IMC, bypass coronario, sexo, FA, NYHA, Apo A-1, creatinina, claudicación intermitente, FC, IAM previo.	Mortalidad por todas las causas y por IC Hospitalización por IC
Modelo MUSIC (2009) <sup>198</sup>	992	65	Preservada y deprimida	22	EAV previo, VAI > 26mm/m <sup>2</sup> , FE≤ 53%, FA, BRIHH o TCIV, TVNS y EV frecuente, TFG< 60 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> , Na≤ 138 mEq/l, NT-proBNP >1000 ng/L, troponina positiva.	Mortalidad cardíaca
Modelo HF-ACTION (2012) <sup>204</sup>	2331		Deprimida	37	Tiempo de ejercicio en una test de ejercicio cardiopulmonar, síntomas según KCCQ, urea, sexo, IMC.	Mortalidad a 2,5 años
BCN Bio-HF Calculator <sup>210</sup>	864	68,2	Preservada y deprimida	27	Edad, sexo, NYHA, FEVI, sodio, TFG, Hb, diuréticos de asa, BB, IECAs/ARA-II y estatinas, y hs-cTnT, ST-2 y NT-proBNP	Mortalidad a 1,2 y 3 años

NC: no conocida; FR: frecuencia respiratoria; Hb: hemoglobina; TCIV: Trastorno de conducción intraventricular; ECV: enfermedad cerebrovascular; BR: bloqueo de rama; EAP: edema agudo de pulmón; IM: insuficiencia mitral; EAV: evento aterosclerótico vascular; VAI: volumen aurícula izquierda; Apo A-1: apolipoproteínas a-1; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

\* Hospitalización previa por IC los 6 meses previos vs hospitalización previa por IC pero no en los 6 meses previos. \*\* Diagnóstico de IC hace más de 2 años.





# Justificación del estudio



Con esta tesis pretendemos estudiar dos temas diferentes todavía no resueltos en pacientes ambulatorios con IC.

En la población general desde hace años, se conoce bien la cronobiología de la muerte por eventos cardiovasculares. El entendimiento del patrón circadiano, día de la semana, mes y estación de mayor incidencia de eventos y mortalidad cardiovascular, permite definir determinadas actitudes terapéuticas y un mejor manejo de los pacientes. Si los pacientes con IC crónica presentan o no los mismos picos de incidencia a determinadas horas del día o determinados días de la semana no ha sido bien estudiado hasta la fecha. Los pacientes con IC presentan una altísima morbi-mortalidad. Pensamos que conocer la cronobiología de los eventos en estos pacientes puede ayudarnos a intensificar intervenciones en los momentos de mayor riesgo, y quizás con ello mejorar el pronóstico de la IC.

Por otro lado, la utilidad de los sistemas de estratificación de riesgo, está bien establecida para el riesgo cardiovascular. Entre muchos otros, los estudios epidemiológicos más fructíferos en este campo son el “Estudio de Framingham” (Framingham Heart Study)<sup>213,214</sup> iniciado en 1948, y en el ámbito europeo, el proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)<sup>215</sup>.

En la mayoría de guías de práctica clínica, se recomienda algún sistema de estratificación de riesgo de pacientes con factores de riesgo cardiovascular, y en los casos en que no se especifica ninguno igualmente se hacen consideraciones basadas en el nivel de riesgo.

Así pues, teniendo en cuenta lo mucho que se ha estudiado la enfermedad cardiovascular, y habiendo llegado al consenso de que el manejo más adecuado es implantar actuaciones siempre guiadas por el riesgo establecido para cada individuo, parece razonable, que dada la preocupante morbi-mortalidad de la IC, debamos insistir en lograr un manejo similar en estos pacientes.

La estratificación del riesgo pronóstico en IC es importante para poder realizar un manejo individualizado y óptimo. Y, es especialmente relevante para asesorar a los pacientes sobre la necesidad de dispositivos, de ser intervenidos quirúrgicamente, transplantados, o de planificar unos cuidados terminales.

Establecer un pronóstico correcto en un paciente concreto, es un reto clínico altamente complejo, y en la IC la precisión pronóstica de los clínicos es baja<sup>216,217</sup>. En los últimos años se han desarrollado herramientas epidemiológico-estadísticas, con modelos multivariantes basados en grupos de pacientes o poblaciones, que permiten establecer un pronóstico en esta enfermedad. Sin embargo, a pesar del interés creciente en encontrar un modelo eficiente, ninguno de los modelos creados en pacientes ambulatorios con IC ha logrado extenderse en la práctica

clínica diaria. Probablemente, la complejidad de los modelos de predicción multivariantes, con variables y funciones matemáticas que requieren el acceso a un programa para introducir datos y su conversión en escalas de riesgo no ayuda a la consolidación de estos modelos.

El método CART ha mostrado su utilidad en IC aguda con el modelo ADHERE<sup>187</sup>, caracterizado fundamentalmente por su sencillez y aplicabilidad a pie de cama. Para la estratificación de riesgo de pacientes con IC crónica, no existen métodos clínicamente prácticos. En este contexto, nos proponemos, obtener un modelo pronóstico simple, basado en el método de CART, aplicable a pacientes ambulatorios con IC.

# Hipótesis y objetivos



## 1. Hipótesis

Es posible mejorar la estratificación de riesgo de muerte de los pacientes ambulatorios con IC a través del desarrollo de modelos predictivos de mortalidad.

## 2. Objetivos

### General

Analizar el patrón cronobiológico de muerte y desarrollar un modelo predictivo de mortalidad de pacientes ambulatorios con IC que mejore la estratificación del riesgo de muerte.

### Específicos

1. Describir el patrón cronobiológico (circadiano, día de la semana, mensual y estacional) de muerte de una cohorte de pacientes con IC.
2. Desarrollar un modelo predictivo para pacientes ambulatorios con IC que mejore la estratificación del riesgo de muerte.

2.1.- Desarrollar un modelo predictivo de riesgo de muerte, que contemple la posible inclusión de variables demográficas, clínicas, bioquímicas y ecocardiográficas, para pacientes con IC con los métodos estadísticos tradicionales.

2.2.- Desarrollar un modelo predictivo de riesgo de muerte, que contemple la posible inclusión de variables demográficas, clínicas, bioquímicas y ecocardiográficas, para pacientes con IC con árboles de clasificación y regresión (CART).

2.3.- Comparar cuál de los dos modelos obtenidos estima el riesgo de muerte de los pacientes ambulatorios con IC con mayor precisión.





# Material y métodos



## 1. Diseño y población del estudio

### 1.1. Descripción del patrón cronobiológico de muerte de una cohorte de pacientes con IC

Se trata de un estudio prospectivo observacional de pacientes ambulatorios con IC, llevado a cabo en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau desde Enero de 2003 hasta Diciembre de 2008.

Esta cohorte está formada por 1233 pacientes consecutivos controlados en la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (*“cohorte UIC-Sant Pau”*). Todos los pacientes eran mayores de 18 años, tenían IC sintomática y fueron tratados de acuerdo a las guías de la ESC de 2005 y 2008<sup>218,219</sup>. El momento de inclusión en el estudio fue el momento de admisión del paciente en la Unidad de IC de nuestro centro. Y los pacientes fueron prospectivamente seguidos hasta Diciembre de 2008 o hasta su fallecimiento. Se excluyeron del estudio los pacientes que fueron remitidos a transplante durante el seguimiento. La etiología de la IC se determinó con la historia clínica y de acuerdo con los resultados de pruebas de imagen (ecocardiografía, tomografía axial computerizada (TAC), RMC) y de la coronariografía en algunos casos.

### 1.2. Desarrollo de un modelo predictivo para pacientes ambulatorios con IC que mejore la estratificación del riesgo de muerte

Para el desarrollo de los objetivos específicos 2.1, 2.2 y 2.3 (descritos en el capítulo anterior) utilizamos dos cohortes diferentes de pacientes:

- *“Cohorte UIC- Sant Pau reducida”*. Se trata de la misma cohorte de pacientes *“UIC- Sant Pau”* donde se excluyen: los pacientes incluidos simultáneamente en la *“cohorte REDINSCOR”* (se describe a continuación), y los pacientes con ausencia de datos en las variables que consideramos para el desarrollo del modelo. Finalmente, esta cohorte queda constituida por 653 pacientes de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

- *“Cohorte REDINSCOR”*. Está formada por pacientes del registro REDINSCOR (Red de Investigación en Insuficiencia Cardíaca en España). Estudio observacional prospectivo que incluye pacientes de Unidades de IC de 18 hospitales españoles, pertenecientes a 7 comunidades autónomas diferentes<sup>220</sup>.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio entre los años 2007 y 2011, y cumplían los siguientes criterios: pacientes mayores de 18 años con IC sintomática (clase funcional II-IV de la NYHA), habían estado hospitalizados al menos durante 24 h en

los 12 meses previos a su inclusión, y presentaban alguna de las siguientes alteraciones ecocardiográficas: FEVI inferior al 40%, DTDVI > 60 mm, un grosor del septum y/o pared posterior mayor de 14 mm, o alteraciones de la relajación ventricular. Los criterios de exclusión fueron: IC aguda reversible, valvulopatía severa o susceptible de reparación quirúrgica, IC derecha secundaria a cor pulmonale, y enfermedad terminal concomitante. Se incluyeron un total de 2254 pacientes.

Para nuestro análisis hemos seleccionado los pacientes sin valores “missings” de ninguna de las variables que queremos considerar, y asimismo hemos excluido los pacientes que fueron transplantados a lo largo del seguimiento. Finalmente, nuestra *cohorte REDINSCOR* incluye 1293 pacientes para el análisis.

### **1.3 Variables del estudio**

De ambas poblaciones se recogen múltiples variables demográficas, clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y terapéuticas. Obtenidas basalmente y durante el seguimiento en el caso de la población de REDINSCOR, y solo basalmente en la población UIC- Sant Pau. Para el análisis se han considerado las basales en ambos casos.

## **2. Protocolo del estudio**

### **2.1. Descripción del patrón cronobiológico (circadiano, día de la semana, mensual y estacional) de muerte de una cohorte de pacientes con IC**

Las causas de muerte fueron divididas en las siguientes categorías: muerte súbita, muerte por IC progresiva, muerte por accidente cerebrovascular (ACV), muerte cardiovascular y muerte no cardiovascular según las definiciones propuestas por Narang et al<sup>221</sup>. La muerte súbita se definió como una muerte brusca e inesperada en ausencia de síntomas previos u otras causa de muerte. La muerte por IC progresiva fue definida por la presencia de al menos una de las siguientes situaciones en el momento de la muerte: shock cardiogénico; edema pulmonar; síntomas de IC o signos que requieren administración de tratamiento intravenoso continuo u oxigenoterapia; y confinamiento en cama debido a síntomas de IC. La mortalidad por ACV se definió por la presencia de síntomas neurológicos focales o signos que condujeron a la muerte o a la pérdida súbita de la conciencia sin insuficiencia circulatoria ni otra razón para la pérdida del conocimiento. Otras muertes cardiovasculares incluyeron: muerte perioperatoria, infarto mesentérico, oclusión vascular periférica y otros. Y, para realizar subanálisis se crearon los

subgrupos: “muerte cardiovascular” que incluye la muerte súbita, muerte por IC progresiva, accidente cerebrovascular y otros eventos cardiovasculares; “muerte cardíaca” que incluye la muerte súbita y la muerte por IC progresiva; “muertes no cardiovasculares” que incluyen las debidas a infección, cáncer y otras.

Para el estudio de la *cohorte UIC-Sant Pau*, se realizó un seguimiento presencial o telefónico de seguimiento a todos los pacientes después de un año de inclusión. En caso de fallecimiento del paciente, la causa y el momento de la muerte se clasificaron retrospectivamente por los investigadores del estudio. Cuando el paciente falleció en un hospital, los datos se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas. Cuando el paciente falleció fuera del hospital, esta información se obtuvo a través de familiares. Puesto que no siempre era posible para la familia proporcionarnos la hora exacta de la muerte, dividimos el día en intervalos de 6 horas para asegurar que el momento registrado de muerte quedaba en el espacio de tiempo correcto. En los casos en que era imposible ponerse en contacto con la familia, consultamos el registro de mortalidad del Servicio Catalán de Salud para determinar el día de la muerte. En estos casos, no pudimos obtener las circunstancias ni la hora de la muerte, ya que no constan en este registro.

## **2.2. Desarrollo de un modelo predictivo para pacientes ambulatorios con IC que mejore la estratificación del riesgo de muerte**

Los datos obtenidos de la *cohorte UIC- Sant Pau*, se han utilizado para la *cohorte UIC- Sant Pau reducida*.

La información de los pacientes de la *cohorte REDINSCOR* se registra en la primera visita ambulatoria posterior al ingreso, donde se invita al paciente a participar en el estudio. Posteriormente, se realizan visitas de seguimiento anuales, excepto en casos de ingreso hospitalario del paciente que se realizan visitas “extra” de control tras los mismos. Se registran todas las variables a estudio en una página web<sup>222</sup> después de cada visita del paciente.

La estructura organizativa de la red comprende: una unidad de información, constituida por un epidemiólogo y un estadístico, que diseñan y mantienen la base de datos, controlan la calidad de los datos, valores extremos, incoherencias internas y veracidad de la información; un comité de mortalidad que analiza casos de fallecimiento catalogando tipos de muerte y conflictos respecto al cierre de casos y pérdidas de seguimiento; y un comité científico<sup>220</sup>. Entre los eventos considerados durante el seguimiento de estos pacientes (mortalidad, TC, ingresos por IC...), la variable de desenlace mortalidad ha sido la utilizada para este análisis. Se registró el día y la causa de la muerte. No se registró, en este caso, la hora de la

misma. Esta información se obtuvo a través de registros médicos y contactando con los familiares del paciente.

### **3. Análisis estadístico**

#### **3.1. Análisis estadístico del patrón cronobiológico de muerte**

En primer lugar, se realizaron análisis descriptivos. Las variables categóricas fueron descritas en frecuencias y porcentajes. Las variables continuas fueron descritas en medias y desviaciones estándar. Las características basales de los pacientes en las dos categorías de mortalidad fueron examinadas por la prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas o por el test exacto de Fisher, si fue necesario. La comparación de variables continuas entre grupos se realizó mediante el test *T* de Student para datos no apareados una vez se demostraba la normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov; de lo contrario, se utilizó una prueba no paramétrica, prueba *U* de Mann-Whitney. La prueba Chi cuadrado, o el test exacto de Fisher cuando era necesario, se utilizaron para evaluar si las diferentes distribuciones de la mortalidad en diferentes momentos fueron estadísticamente significativas. Todos los análisis se realizaron con SPSS para Windows (versión 17) y el “valor de *p*” menor de 0.05 indica que el resultado es estadísticamente significativo.

#### **3.2. Análisis estadístico para el desarrollo del modelo predictivo de mortalidad**

Hemos seleccionado la “*cohorte UIC- Sant Pau reducida*” como cohorte de derivación para crear el modelo. Incluye, por tanto, los 653 pacientes anteriormente mencionados de nuestra unidad, entre los que se produjeron un total de 198 muertes en 4 años de seguimiento.

La cohorte REDINSCOR, con 1293 pacientes de diferentes centros y 267 muertes en 4 años, se ha determinado como cohorte de validación del modelo.

Se utilizó la misma metodología descrita que en el apartado anterior para realizar el análisis descriptivo de esta cohorte.

Aplicamos dos métodos estadísticos diferentes sobre la cohorte de derivación para la construcción de un modelo predictivo de mortalidad a 1 y 4 años. La regresión de Cox como método estadístico tradicional, y el sistema de CART como técnica alternativa a los métodos estadísticos tradicionales.

### 3.2.1. Regresión de Cox

Las variables que en primer lugar resultaron significativas en el modelo univariable al nivel de significación  $p < 0,1$ , se incluyeron en segundo lugar en el modelo multivariable. Se escogió un error alfa de 0,1 para no eliminar en un primer paso variables que con un mejor ajuste y precisión en un modelo multivariable resultaran significativas,  $p < 0,05$ <sup>223</sup>. Las variables candidatas al análisis multivariado se introdujeron en bloque y se utilizó el método “pasos hacia atrás” para identificar los factores de riesgo independientes ( $p < 0,05$ ). Para evitar un sobreajuste de los modelos pronósticos, se permitió la inclusión de como máximo una variable pronóstica por cada 10 eventos observados<sup>224</sup>. La asunción de proporcionalidad de los *hazard ratio* (HR) del modelo se determinó mediante el test de los residuos de Schoenfeld. La capacidad discriminatoria de los modelos se estimó mediante el estadístico C de Harrell<sup>224</sup>. Se rechazaron todos los casos con variables que tenían ausencia de datos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  bilateral. El modelo más informativo fue seleccionado basándose en su relevancia clínica, importancia global, y precisión (discriminación). Para realizar el análisis se utilizaron los programas estadísticos SPSS versión 19.

### 3.2.2. Análisis mediante árboles de clasificación y regresión (CART)

El análisis pronóstico CART se realizó en la muestra de derivación del modelo con el software SPSS versión 19 con el módulo de clasificación, incluyendo todas las variables utilizadas en el análisis de regresión de Cox. En resumen, el método permite la construcción de árboles de decisión a través de la división estrictamente binaria. Este método es especialmente experto en detectar interacciones entre variables, y permite la identificación de subgrupos de pacientes que comparten una combinación específica de características clínicas y un pronóstico similar. En nuestro estudio, el número de pacientes en los nodos terminales se establece en un mínimo de 100, exigimos un máximo de 3 profundidades al árbol, y no se precisó forzar particiones ni para el nodo raíz ni para los nodos hijo. Los puntos de corte para variables continuas y ordinales se generaron automáticamente por medidas de impureza basadas en el método Gini. Éste, maximiza la homogeneidad de los nodos “hijo” en relación a la variable respuesta, en nuestro caso muerte. El árbol óptimo fue seleccionado de acuerdo a impurezas debidas a clasificación errónea, a la exactitud de predicción, y a su relevancia clínica. Las curvas ROC de los árboles de clasificación se construyeron como describen Cook y Goldman<sup>225</sup>. Cada punto de coordenadas en la curva representa 1- la especificidad representada contra la sensibilidad de la regla de decisión en cada nodo terminal.

### 3.2.3. Comparación y validación de los modelos

Para la comparación del rendimiento predictivo de los modelos obtenidos por regresión de Cox y por CART, se realiza una comparación numérica de la discriminación obtenida a través de la Harrel's C del modelo de Cox y el área bajo la curva (AUC) en ROC en el modelo CART. No es posible realizar una comparativa visual de la capacidad discriminatoria de las diferentes técnicas porque a partir de la regresión de Cox no podemos obtener un AUC en ROC debido a que el concepto de la C de Harrell se basa en la concordancia entre tiempos de supervivencia y parámetros de los modelos<sup>226</sup>.

Realizamos dos tipos de validación del modelo CART obtenido:

- Validación interna por validación cruzada. Con ésta obtenemos el error de clasificación del modelo. En general, se considera que un modelo tiene una buena capacidad predictiva, si su error de clasificación es inferior del 20%<sup>227</sup>.
- Validación externa. El modelo obtenido a partir de la muestra de derivación se aplica a la muestra de validación. La comparativa de las áreas bajo la curva obtenidas por el modelo sobre la muestra de derivación y sobre la muestra de validación nos permiten afirmar la validez del modelo obtenido si el valor de "p" no es significativo<sup>228</sup>.

## 4. Consideraciones éticas

El estudio realizado a partir de la cohorte UIC-Sant Pau fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Y el protocolo del registro REDINSCOR por los comités éticos de investigación institucionales de todos los centros participantes.

Se obtuvo el consentimiento de todos los pacientes en el momento de la inclusión del paciente en los diferentes estudios. En el anexo se muestran los consentimientos informados utilizados.



# Resultados



# **1. Descripción del patrón cronobiológico de muerte de una cohorte de pacientes con IC**

## **1.1. Características generales de los pacientes**

De la cohorte UIC- Sant Pau, durante el período de estudio, se incluyeron 1.233 pacientes y el seguimiento medio fue de  $29 \pm 21$  meses. De estos pacientes, 37 fueron trasplantados durante el período de seguimiento y fueron excluidos del análisis. Los 1196 pacientes analizados tenían una edad media de  $69 \pm 13$  años, y un 62% eran hombres. Fallecieron 418 pacientes, un 34,9%. Se constataron 69 (16,5%) muertes súbitas, 148 (35,4%) muertes por IC progresiva, 8 (1,9%) muertes por ACV, 22 (5,3%) muertes por otras causas cardiovasculares y 104 (24,9%) muertes no cardiovasculares. De 67 pacientes (16%) no pudimos averiguar la causa de muerte.

Las características clínicas de los pacientes estudiados se muestran en la tabla 9. Los pacientes que sobrevivieron eran más jóvenes, en menor proporción se encontraban en clases III y IV de la NYHA, tenían un mayor IMC, predominantemente estaban en ritmo sinusal, con menores puntuaciones en la escala de riesgo Framingham, tuvieron un seguimiento más largo, mayor FEVI, menor dilatación de la aurícula izquierda, mayor MDRD, menores valores de NT-proBNP, hemoglobinas más altas, cifras menores de troponina T, valores más elevados de sodio, e inferiores de uratos. Fueron tratados más a menudo con ARA-II, BB, ARM, digoxina, nitratos, hidralazina, estatinas, diuréticos del asa y tiazidas. No hubo diferencias en la supervivencia basada en el sexo; en etiología isquémica o no isquémica de la IC; con la historia de tabaquismo, HTA y DM; en los portadores de DAI; según el DTDVI o basado en el tratamiento con IECAs, tratamiento antitrombótico, anticoagulantes orales, antiarrítmicos, antagonistas del calcio, antidiabéticos y alopurinol.

## **1.2. Análisis del patrón circadiano de mortalidad.**

Entre los 418 fallecidos, se pudo determinar el momento de la muerte dentro de un intervalo de 6 horas en 283 pacientes (68%). El análisis de la distribución horaria de la muerte no reveló diferencias significativas entre los cuatro intervalos de 6 horas (figura 10). No se observaron diferencias significativas en las características clínicas de los pacientes de los que se conocía el momento de muerte en comparación con aquellos en los que éste no era conocido (tabla 10). La distribución puede variar por diversos factores; por ello, se realizó un subanálisis en función de los siguientes grupos: muerte cardiovascular y muerte cardíaca,

isquémica o no isquémica, IMC, clase funcional de la NYHA y la FEVI. No se observaron diferencias significativas en la distribución horaria de la muerte en ninguno de estos grupos ( $p \geq 0.05$  para todas las comparaciones) (Figura 11).

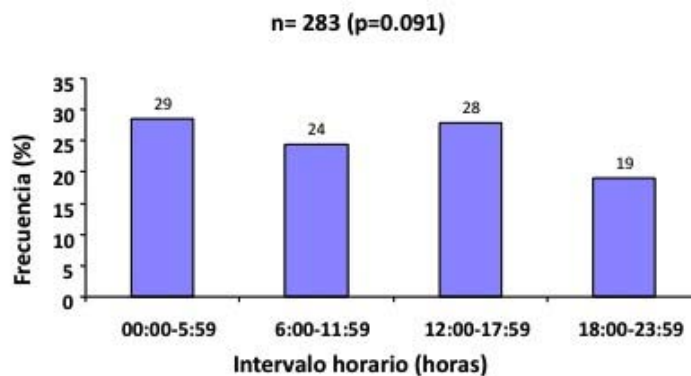
**Tabla 9.** Características generales de la población estudiada

	<b>Población estudiada (n = 1196)</b>	<b>Supervivientes (n = 778; 65%)</b>	<b>Fallecidos (n=418; 35%)</b>	<b>Valor de p*</b>
Género, hombres	738 (62%)	467 (60%)	271 (65%)	0,103
Edad, años	69 (13)	67 (14)	72 (10)	<0,0001
Clase funcional de la NYHA				
I-II	868 (73%)	610 (79%)	258 (63%)	<0,0001
III-IV	319 (27%)	166 (21%)	153 (37%)	<0,0001
Etiología de la IC				
Isquémica	397 (33%)	246 (32%)	151 (36%)	0,105
No isquémica	796 (67%)	531 (68%)	265 (61%)	0,105
Idiopática	165 (14%)	122 (16%)	43 (10%)	0,011
Valvular	306 (26%)	180 (23%)	126 (30%)	0,007
Otras	325 (27%)	229 (29%)	96 (24%)	0,018
Historia de tabaquismo	588 (49%)	385 (49%)	203 (49%)	0,959
HTA	728 (61%)	466 (60%)	262 (63%)	0,253
DM	380 (32%)	236 (30%)	144 (35%)	0,110
DLP	456 (38%)	314 (40%)	142 (34%)	0,043
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	28 (5)	28 (5)	27 (5)	<0,0001
Ritmo cardíaco				
Ritmo sinusal	667 (56%)	477 (62%)	190 (46%)	<0,0001
FA/Flutter	426 (36%)	251 (32%)	175 (42%)	<0,001
MCP	101 (8%)	49 (6%)	52 (12%)	<0,001
DAI	102 (9%)	72 (9%)	30 (7%)	0,226
SCORE de Framingham	1,6 (1,3)	1,4 (1,2)	2,0 (1,4)	<0,0001
Tiempo de seguimiento, meses	29 (21)	35 (22)	17 (15)	<0,0001
PARAMÉTROS ECOCARDIOGRÁFICOS				
FEVI, %	44 (18)	46 (18)	42 (18)	<0,001
DAI, mm	49 (10)	48 (9)	51 (11)	<0,0001
DTDVI, mm	57 (11)	56 (10)	58 (11)	0,056
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS				
MDRD, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	61 (22)	64 (23)	55 (21)	<0,0001
NT- ProBNP, ng/L	1522 (482-3564)	1385 (444-2973)	1962 (592-5477)	<0,0001
Hb, g/L	128 (20)	130 (19)	124 (20)	<0,0001
Troponina T, µg/L	0,010 (0,010-0,028)	0,010 (0,010-0,020)	0,018 (0,010-0,050)	<0,0001
Na, mmol/L	139 (4)	140 (4)	138 (4)	<0,0001
Uratos, mmol/L	438 (140)	415 (132)	482 (144)	<0,0001
TRATAMIENTO				
IECA	540 (45%)	363 (47%)	177 (43%)	0,173
ARA II	236 (20%)	182 (24%)	54 (13%)	<0,0001
BB	580 (49%)	439 (57%)	141 (34%)	<0,0001

ARM	411 (35%)	228 (29%)	183 (44%)	<0,0001
Digoxina	333 (28%)	183 (24%)	150 (36%)	<0,0001
Nitratos	375 (31%)	204 (26%)	171 (41%)	<0,0001
Hidralazina	107 (9%)	47 (6%)	60 (15%)	<0,0001
Antitrombóticos	344 (29%)	234 (30%)	110 (27%)	0,186
Anticoagulantes orales	548 (46%)	338 (44%)	210 (51%)	0,020
Antiarrítmicos	245 (21%)	148 (19%)	97 (24%)	0,080
Antagonistas del calcio dihidropiridínicos	91 (8%)	68 (9%)	23 (6%)	0,046
Estatinas	528 (44%)	379 (49%)	149 (36%)	<0,0001
Antidiabéticos	308 (26%)	194 (25%)	114 (28%)	0,354
Diuréticos de asa	946 (79%)	573 (74%)	373 (90%)	<0,0001
Diuréticos tiazídicos	224 (19%)	117 (15%)	107 (26%)	<0,0001
Alopurinol	195 (17%)	116 (15%)	79 (19%)	0,058
Fibratos	11 (1%)	8 (1%)	3 (1%)	0,756
Tratamiento de la anemia	237 (20%)	140 (18%)	97 (23%)	0,028

\* El valor de  $p$  hace referencia a la comparación de los dos grupos de pacientes (supervivientes y fallecidos) aplicando el test de Chi Cuadrado o el Test exacto de Fisher para variables categóricas y la  $T$  de Student para variables continuas. Los datos continuos se expresan como número (porcentaje) de pacientes, media (DE) y mediana (P25-P75).

**Figura 10.** Distribución porcentual de mortalidad global (por todas las causas) en función del patrón circadiano



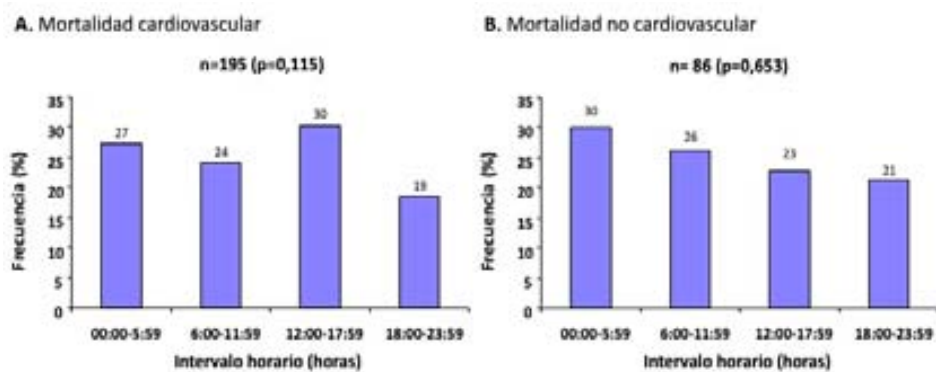
**Tabla 10.** Comparación de las características clínicas de los pacientes fallecidos con momento de la muerte conocido y desconocido

	Momento de muerte conocido (n = 283; 68%)	Momento de muerte desconocido (n=135; 32%)	Valor de p*
Género, hombres	180 (64%)	91 (68%)	0,446
Edad, años	72 (10)	73 (11)	0,691
Clase funcional de la NYHA			0,684
I-II	177 (63%)	81 (61%)	
III-IV	102 (37%)	51 (39%)	
Etiología de la IC			
Isquémica	97 (35%)	54 (40%)	0,242
No isquémica	185 (66%)	80 (60%)	0,242
Idiopática	32 (11%)	11 (8%)	0,326
Valvular	88 (31%)	28 (29%)	0,555
Otras	65 (23%)	31 (23%)	0,985
Historia de tabaquismo	142 (51%)	61 (46%)	0,375
HTA	178 (63%)	84 (63%)	0,971
DM	96 (34%)	48 (36%)	0,719
DLP	102 (36%)	40 (30%)	0,204
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	27 (4)	27 (5)	0,942
Ritmo cardíaco			0,112
Ritmo sinusal	128 (45%)	62 (46%)	0,894
FA/Flutter	114 (40%)	61 (45%)	0,342
MCP	41 (15%)	11 (8%)	0,066
DAI	24 (9%)	6 (5%)	0,137
SCORE de Framingham	2,0 (1,4)	2,1 (1,4)	0,471
Tiempo de seguimiento, meses	18 (15)	16 (15)	0,156
PARAMÉTROS			
ECOCARDIOGRÁFICOS			
FEVI, %	41 (18)	43 (20)	0,595
DAI, mm	51 (11)	51 (10)	0,845
DTDVI, mm	57 (11)	58 (11)	0,377
PARÁMETROS			
BIOQUÍMICOS			
MDRD, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	55 (21)	55 (19)	0,837
NT- ProBNP, ng/L	1886 (558-4787)	2063 (629-7171)	0,434
Hb, g/L	124 (20)	123 (20)	0,967
Troponina T, µg/L	0,020 (0,010-0,050)	0,012 (0,010-0,044)	0,499
Na, mmol/L	138 (4)	138 (4)	0,842
Uratos, mmol/L	483 (146)	479 (143)	0,877
TRATAMIENTO			
IECA	110 (39%)	67 (50%)	0,029
ARA II	36 (13%)	18 (14%)	0,828
BB	99 (35%)	42 (32%)	0,479
ARM	129 (45%)	54 (41%)	0,325
Digoxina	99 (35%)	51 (38%)	0,522
Nitratos	109 (39%)	62 (47%)	0,124
Hidralazina	35 (12%)	25 (19%)	0,084
Antitrombóticos	72 (26%)	38 (29%)	0,513
Anticoagulantes orales	145 (51%)	65 (49%)	0,628
Antiarrítmicos	70 (25%)	27 (21%)	0,301
Antagonistas del calcio	18 (6%)	5 (4%)	0,276

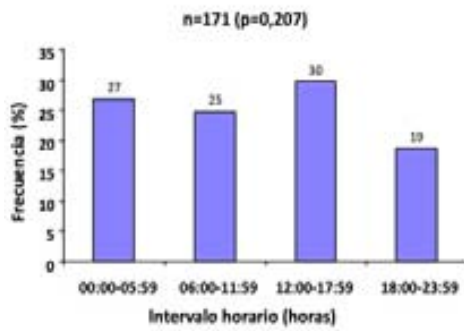
dihidropiridínicos			
Estatinas	97 (34%)	52 (39%)	0,352
Antidiabéticos	77 (28%)	37 (29%)	0,913
Diuréticos de asa	256 (91%)	117 (88%)	0,376
Diuréticos tiazídicos	73 (26%)	34 (26%)	0,944
Alopurinol	58 (21%)	21 (16%)	0,216
Fibratos	3 (1%)	0 (0%)	0,554
Tratamiento de la anemia	71 (25%)	26 (20%)	0,206

\* El valor de  $p$  hace referencia a la comparación de los dos grupos de pacientes (supervivientes y fallecidos) aplicando el test exacto de Fisher para variables categóricas y la T- de Student para variables continuas. Los datos continuos se expresan como número (porcentaje) de pacientes, media (DE) y mediana (P25-P75).

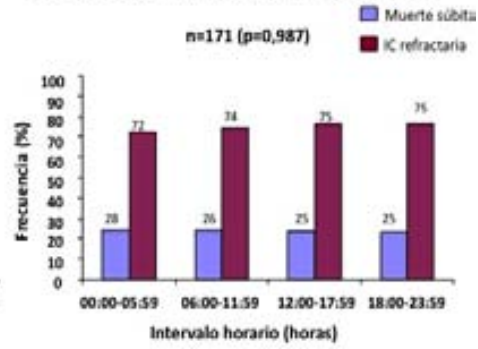
**Figura 11.** Distribución porcentual de mortalidad global por subgrupos, en función del patrón circadiano



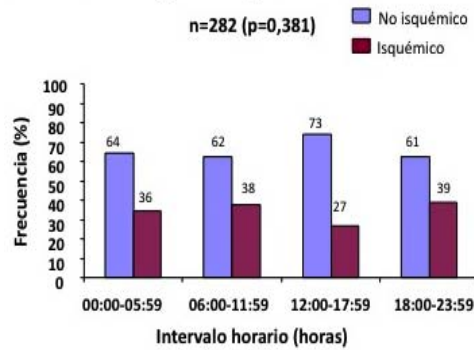
**C. Mortalidad cardíaca**



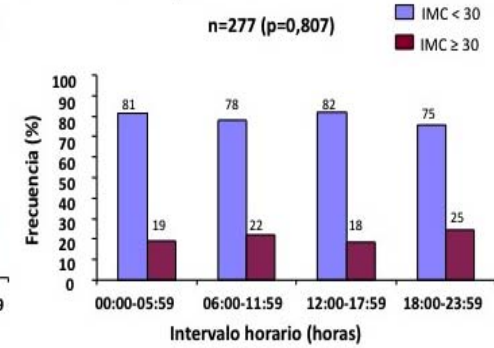
**C.1. Comparativa muerte súbita vs IC refractaria**



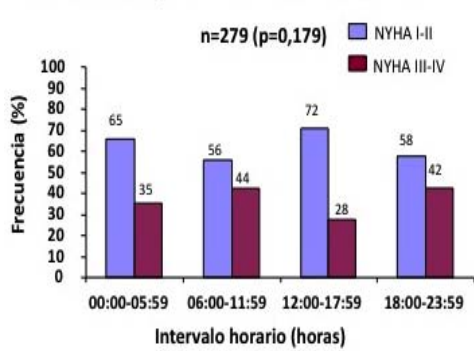
**D. Mortalidad según etiología**



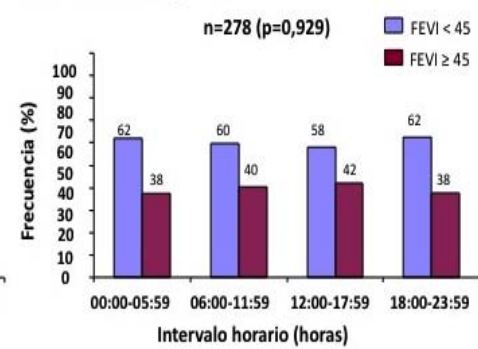
**E. Mortalidad según IMC**



**F. Mortalidad según clase funcional de la NYHA**



**G. Mortalidad según FEVI**

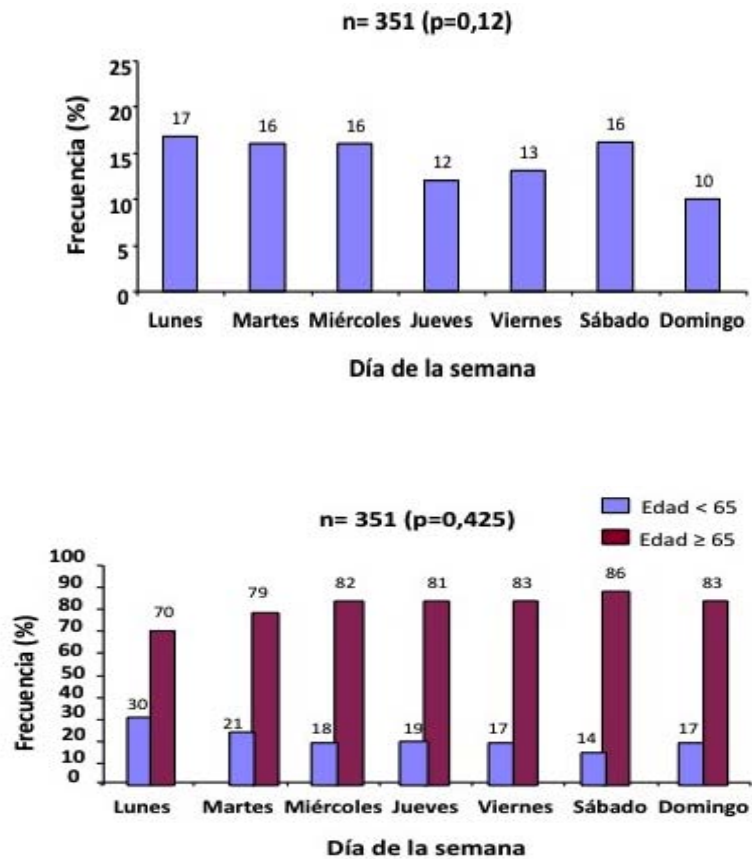




### 1.3. Análisis del patrón de mortalidad en función del día de la semana

El día de la semana que los pacientes fallecieron pudo conocerse en 351 de los 418 (84%) de los pacientes fallecidos. No hubo diferencias en la mortalidad entre ellos (Figura 12). Tampoco, al analizar los diferentes subgrupos de muerte cardiovascular, muerte cardíaca, etiología isquémica o no isquémica de la IC, IMC, clase funcional de la NYHA, o FE;  $p \geq 0,05$  para todas las comparaciones. Tampoco hubo diferencias cuando se realizó el subanálisis basado en la edad (mayor o menor de 65 años;  $p = 0,425$ )(Figura 12).

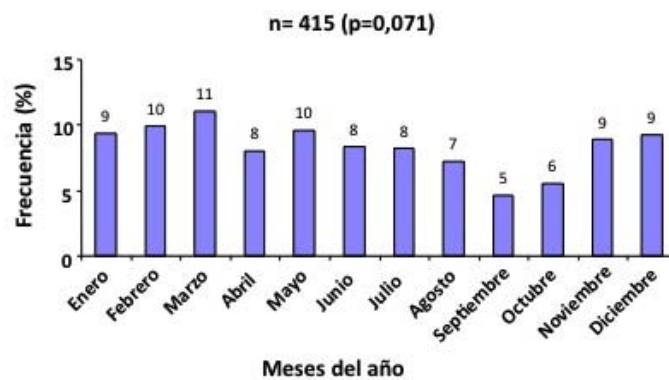
**Figura 12.** Distribución porcentual de mortalidad global (por todas las causas) en función del día de la semana, y según día de la semana y edad



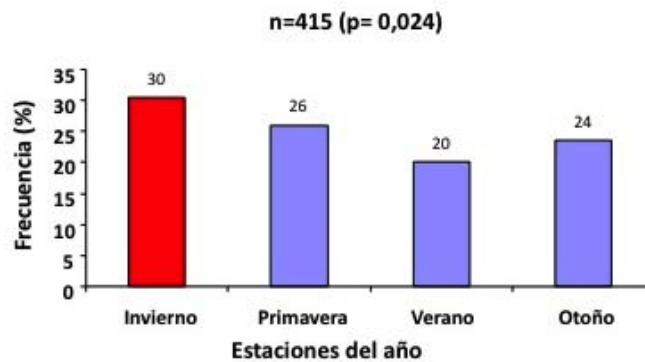
#### 1.4. Análisis del patrón mensual y estacional de mortalidad

Este análisis pudo determinarse en el 99.3% de los pacientes. Presentaron mayor mortalidad durante el invierno (30,6%), de enero a marzo (Figura 13); sólo la comparación por parejas (verano-invierno) con la corrección de Bonferroni fue estadísticamente significativa ( $P= 0,024$ ) (figura 14). Se observó la misma distribución estacional de muerte cuando se analizaron todos los subgrupos de pacientes ( $p \geq 0,05$  para todas las comparaciones).

**Figura 13.** Distribución porcentual de mortalidad global en función del mes



**Figura 14.** Distribución porcentual de mortalidad global según estación del año



## 2. Desarrollo de un modelo predictivo para pacientes ambulatorios con IC que mejore la estratificación del riesgo de muerte

### 2.1. Características generales de los pacientes

Las características generales de los pacientes de las cohortes UIC- San Pau reducida (cohorte de derivación) y Redinscor (cohorte de validación), utilizadas para el desarrollo del modelo predictivo de muerte, se muestran en la tabla 11.

**Tabla 11.** Tabla comparativa de las características generales de las poblaciones estudiadas

	Población estudiada (n= 1946)	Población UIC-reducida (n= 653;34%)	Población Redinscor (n= 1293;66%)	Valor de p*
Género, hombres	1303 (67%)	405 (62%)	898 (70%)	0,001
Edad, años	68 (12)	70 (13)	68 (12)	<0,001
Clase funcional de la NYHA				
I-II	1054 (54%)	470 (72%)	584 (45%)	<0,0001
III-IV	892 (46%)	183 (28%)	709 (55%)	<0,0001
Etiología de la IC				
Isquémica	845 (43%)	198 (30%)	647 (50%)	<0,0001
No isquémica	1101 (57%)	455 (70%)	646 (50%)	<0,0001
Idiopática	303 (16%)	92 (14%)	211 (16%)	0,200
Valvular	267 (14%)	185 (28%)	82 (6%)	<0,0001
Otras	531 (27%)	178 (27%)	353 (27%)	0,984
Historia de tabaquismo	1055 (54%)	313 (48%)	742 (57%)	<0,0001
HTA	1310 (67%)	395 (61%)	915 (71%)	<0,0001
DM	805 (41%)	211 (32%)	594 (46%)	<0,0001
DLP	956 (49%)	251 (38%)	705 (55%)	<0,0001
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	29 (5)	28 (5)	29 (5)	<0,0001
Ritmo cardíaco				
Ritmo sinusal	1185 (61%)	347 (53%)	838 (65%)	<0,0001
FA /Flutter	570 (29%)	248 (38%)	322 (25%)	<0,0001
MCP	191 (10%)	58 (9%)	133 (10%)	0,326
DAI	211 (11%)	53 (8%)	158 (12%)	0,006
SCORE de Framingham	1,5 (1,5)	1,6 (1,2)	1,5 (1,6)	0,247
Tiempo de seguimiento, meses	20 (12-33)	19 (11-33)	21 (12-33)	0,741
PARAMÉTROS ECOCARDIOGRÁFICOS				
FEVI, %	40 (16)	46 (18)	37 (14)	<0,0001
DAI, mm	48 (9)	50 (10)	47 (8)	<0,0001
DTDVI, mm	58 (10)	56 (10)	60 (10)	<0,0001
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS				
MDRD, mL/min/1,73	66 (26)	61 (24)	68 (26)	<0,0001

m <sup>2</sup>				
NT- ProBNP, ng/L	1476 (565-3628)	1404 (420-3417)	1499 (636-3819)	0,005
Hb, g/L	130 (20)	127 (19)	131 (20)	<0,0001
Troponina T, µg/L	0,010 (0,010-0,025)	0,010 (0,010-0,024)	0,010 (0,010-0,025)	0,720
Na, mmol/L	139 (4)	139 (4)	139 (4)	0,766
Uratos, mmol/L	NC	437 (138)	NC	NC
<b>TRATAMIENTO</b>				
IECA	1151 (59%)	288 (44%)	863 (67%)	<0,0001
ARA II	402 (21%)	128 (20%)	274 (21%)	0,441
BB	1344 (69%)	301 (46%)	1043 (81%)	<0,0001
ARM	878 (45%)	209 (32%)	669 (52%)	<0,0001
Inotrópicos orales	453 (23%)	173 (27%)	280 (22%)	0,016
Nitratos	565 (29%)	202 (31%)	363 (28%)	0,176
Hidralazina	89 (5%)	63 (10%)	26 (2%)	<0,0001
Antitrombóticos	559 (29%)	187 (29%)	372 (29%)	0,975
Anticoagulantes orales	698 (36%)	311 (48%)	387 (30%)	<0,0001
Antiarrítmicos	285 (15%)	126 (19%)	159 (12%)	<0,0001
Antagonistas del calcio dihidropiridínicos	203 (11%)	49 (8%)	154 (12%)	0,003
Estatinas	1081 (56%)	276 (42%)	805 (62%)	<0,0001
Antidiabéticos	680 (35%)	174 (27%)	506 (39%)	<0,0001
Diuréticos de asa	1606 (83%)	517 (79%)	1089 (84%)	0,007
Diuréticos tiazídicos	206 (11%)	116 (18%)	90 (7%)	<0,0001
Alopurinol	NC	100 (15%)	NC	NC
Fibratos	NC	7 (1%)	NC	NC
Tratamiento de la anemia	254 (13%)	112 (9%)	142 (22%)	<0,0001
<b>MORTALIDAD</b>				
<b>1 año</b>	274 (14%)	104 (16%)	170 (13%)	0,096
<b>4 años</b>	462 (24%)	195 (30%)	267 (21%)	<0,0001

## 2.2. Modelo predictivo de riesgo de muerte en pacientes con IC

Como se observa en la tabla 13, podemos decir que se trata de dos poblaciones de pacientes con IC con características clínicas y porcentajes de mortalidad a 4 años diferentes. Por ello, el desarrollo del modelo predictivo en una población y poder validarlo en la otra se nos plantea como un reto que puede dar mayor consistencia al modelo obtenido.

Dentro del primer año de seguimiento fallecieron 274 pacientes (14%), (104 de la cohorte de derivación y 170 de la de validación) de un total de 1946 pacientes. Los fallecidos a los 4 años de seguimiento fueron 462 (24%), (195 de la cohorte de derivación y 267 de la de validación).

## 2.2.1. Modelo predictivo de mortalidad a 1 año

### 2.2.1.1. Obtenido por análisis de regresión de Cox.

Los resultados del análisis univariado de mortalidad en la muestra de derivación del modelo se muestran en la tabla 12.

**Tabla 12.** Resultados del análisis univariante de mortalidad a 1 año para pacientes de la cohorte de derivación del modelo

Mortalidad a 1 año	Hazard Ratio	Intervalo de confianza 95%	Valor de p*
Género, hombres	1,73	(1,12- 2,67)	0,013
Edad, años	1,04	(1,02-1,06)	0,0001
Clase funcional de la NYHA, III-IV	1,55	(1,04-2,31)	0,031
Etiología de la IC, isquémica	1,27	(0,84-1,90)	0,24
Historia de tabaquismo	1,17	(0,79-1,72)	0,440
PAS	0,99	(0,98-1,00)	0,104
PAD	0,98	(0,96-1,00)	0,050
FC	1,01	(0,99- 1,02)	0,079
DM	1,25	(0,84-1,87)	0,267
DLP	1,00	(0,67-1,48)	0,997
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	0,94	(0,90-0,98)	0,006
Ritmo (Sinusal)	1		
FA/Flutter	1,17	(0,77- 1,75)	0,457
MCP	1,20	(0,61- 2,37)	0,590
BRIHH	1,26	(0,78- 2,06)	0,345
SCORE de Framingham	1,31	(1,15-1,49)	0,0001
FEVI, %	0,99	(0,99-1,01)	0,872
DAI, mm	1,01	(0,99-1,02)	0,255
DTDVI, mm	0,99	(0,97-1,01)	0,306
Creatinina, mg/dL	1,00	(1,00-1,01)	0,002
eGFR	0,99	(0,98-0,99)	0,033
NT- ProBNP, cambio por 150 ng/L	1,010	(1,006-1,013)	<0,0001
Hb, g/L	0,98	(0,97-0,99)	0,001
Na, mmol/L	0,91	(0,87-0,95)	0,0001

Las variables más relevantes de acuerdo al análisis univariante y al conocimiento previo fueron las elegidas para realizar los análisis de regresión multivariante de Cox y el análisis CART.

El modelo pronóstico más informativo obtenidos por regresión de Cox se reportan en la tabla 13.

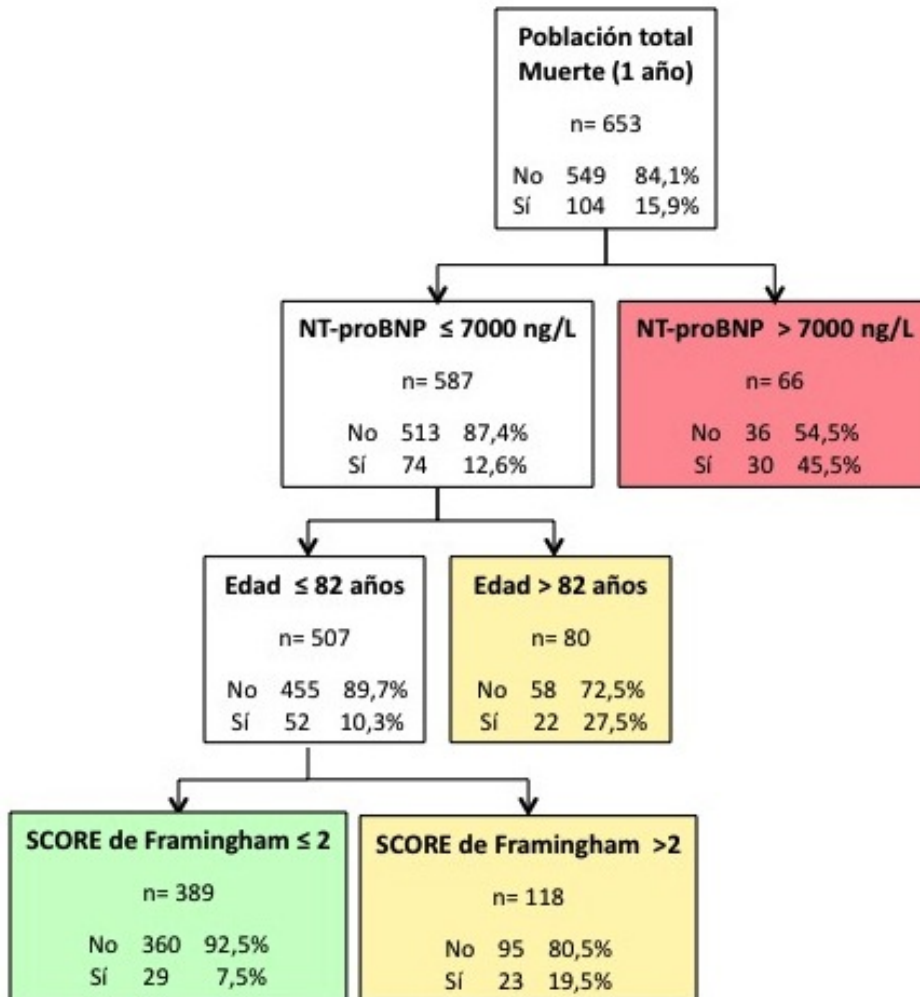
**Tabla 13.** Resultado del análisis multivariante de mortalidad a 1 año para pacientes de la cohorte de derivación del modelo (UIC- Sant Pau reducida)

Mortalidad a 1 año	Hazard Ratio	Intervalo de confianza 95%	Valor de p*
Na, mmol/L	0,936	0,89-0,98	0,006
Edad, años	1,040	1,02-1,06	0,000
SCORE de Framingham	1,238	1,07-1,43	0,004
NT- ProBNP, cambio por 150 ng/L	1,006	1,002-1,010	0,005
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	0,950	0,91-0,99	0,029
Género, hombres	1,590	1,02-2,47	0,040

### 2.2.1.2. Obtenido por análisis de regresión de CART.

Se construyeron varios árboles utilizando las mismas variables utilizadas para los modelos de regresión de Cox. El árbol final seleccionado (figura 15) discrimina pacientes con distinto pronóstico en tres subpoblaciones: grupo de alto riesgo (NT-proBNP >7000 ng/L), con una mortalidad al año de un 45,5%; un grupo de riesgo intermedio (NT-proBNP ≤ 7000 ng/L, mayores de 82 años, o menores de 82 años con un score de Framingham mayor de 2) para los cuales la mortalidad al año estaba entre el 19,5% y 27,5%; y un grupo de bajo riesgo (NT-proBNP ≤ 7000 ng/L, edad menor de 82 años y con un score de Framingham menor de 2) con una mortalidad del 7,5%.

**Figura 15.** Modelo pronóstico de mortalidad a 1 año basado en un árbol de clasificación generado por análisis de CART en la muestra de pacientes ambulatorios con IC, cohorte UIC- Sant Pau reducida. Los nodos terminales se colorean en función del grupo de riesgo (rojo: grupo de alto riesgo; amarillo: grupo de riesgo intermedio; verde: grupo de bajo riesgo)



### 2.2.1.3. Comparación y validación del modelo.

El estadístico C de Harrel obtenido del modelo de Cox muestra una capacidad discriminatoria de 0,72. Y, el área bajo la curva del modelo CART es también de 0,72. Por ello, podemos decir que la capacidad discriminatoria de los dos modelos es muy similar.

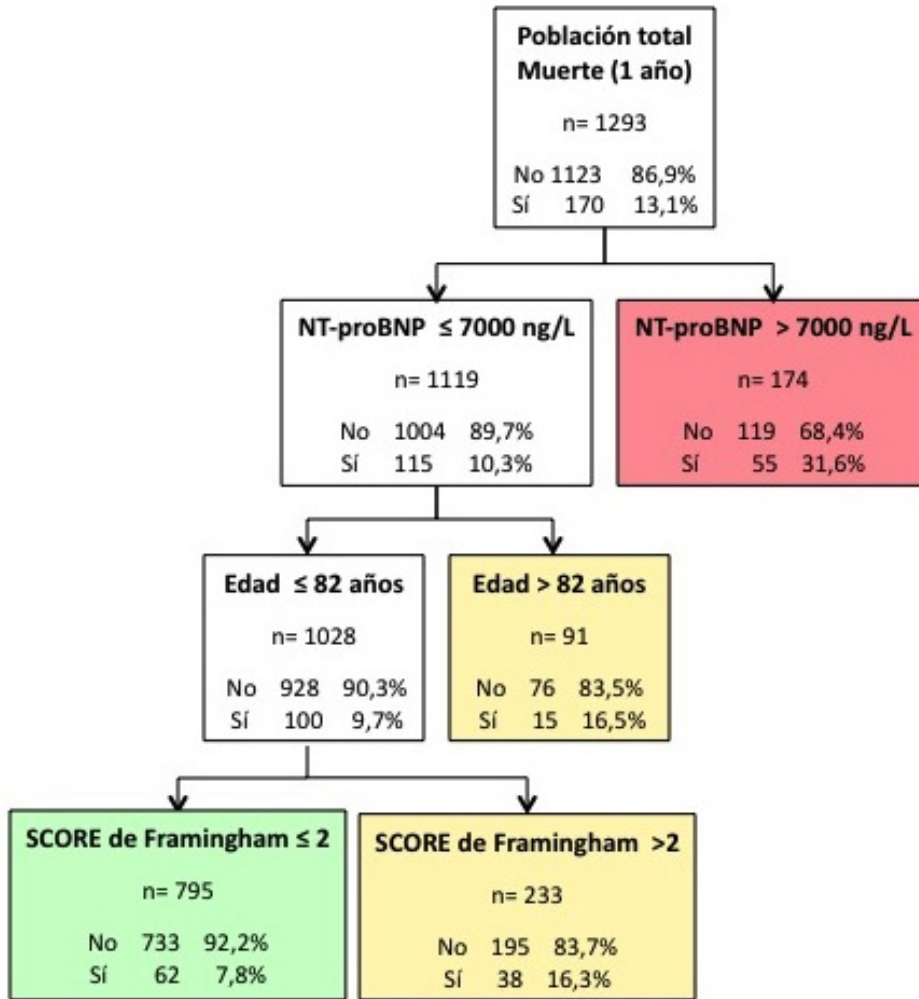
Al no existir diferencias relevantes entre los modelos Cox y CART, y siendo el modelo CART mucho más simple e intuitivo para aplicar en la práctica clínica, a continuación procedemos a validar este modelo.

Mediante el análisis de validación cruzada, el modelo CART de predicción de mortalidad a 1 año obtiene un riesgo de error de clasificación del 15,9%, muy aceptable estadísticamente.

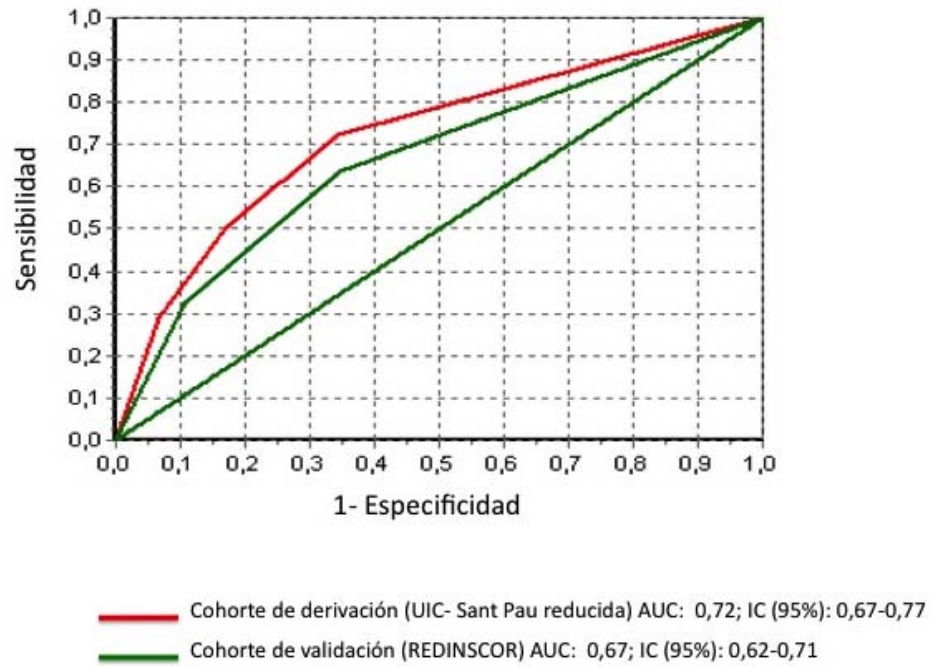
Para estudiar la validación externa, el modelo CART seleccionado se aplica a la muestra de validación (cohorte REDINSCOR). Observamos, que los resultados pronosticados por el modelo CART se reproducen bastante bien en esta nueva muestra (figura 16): la mortalidad observada fue del 31,6% en el grupo de alto riesgo, entre 16,3%- 16,5% en el grupo de riesgo intermedio, y del 7,8% en el de bajo riesgo. La notable precisión predictiva del modelo en la muestra de derivación (área bajo la curva: 0,72; IC (95%): 0,67-0,77) también fue reproducida cuando se aplicó a la muestra de validación (área bajo la curva: 0,67; IC (95%): 0,62-0,71) ( $p=0,12$ ) (figura 17).



**Figura 16.** Validación del modelo pronóstico de mortalidad a 1 año obtenido por análisis de CART en la muestra de pacientes ambulatorios con IC, cohorte REDINSCOR. Los nodos terminales se colorean en función del grupo de riesgo (rojo: grupo de alto riesgo; amarillo: grupo de riesgo intermedio; verde: grupo de bajo riesgo)



**Figura 17.** Curvas ROC de los modelos pronósticos de mortalidad a 1 año de las cohortes de derivación y de validación



## 2.2.2. Modelo predictivo de mortalidad a 4 años

### 2.2.2.1. Obtenido por análisis de regresión de regresión de Cox.

Los resultados del análisis univariado de mortalidad en la muestra de derivación del modelo se muestran en la tabla 14.

**Tabla 14.** Resultados del análisis univariante de mortalidad a 4 años para pacientes de la cohorte de derivación del modelo

Mortalidad a 4 años	Hazard Ratio	Intervalo de confianza 95%	Valor de p*
Género, hombres	1,51	1,114-2,053	0,008
Edad, años	1,029	1,016-1,043	0,000
Clase funcional de la NYHA, III-IV	1,82	1,36-2,44	0,000
Etiología de la IC, isquémica	1,19	0,88-1,60	0,249
Historia de tabaquismo	0,96	0,72-1,27	0,783
PAS	0,99	0,98-0,99	0,003
PAD	0,98	0,97-0,99	0,001
FC	1,00	0,99-1,01	0,207
HTA	1,19	0,89-1,59	0,250
DM	1,12	0,83-1,51	0,454
DLP	0,99	0,75-1,33	0,98
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	0,95	0,92-0,98	0,001
Ritmo (Sinusal)	1		
FA /Flutter	1,24	0,93-1,68	0,147
MCP	1,59	1,00-2,55	0,048
BRIHH	1,19	0,83-1,70	0,331
SCORE de Framingham	1,31	1,19-1,44	0,000
FEVI, %	0,99	0,98-1,00	0,357
DAI, mm	1,01	1,00-1,03	0,008
DTDVI, mm	0,99	0,98-1,01	0,772
Creatinina, mg/dL	1,00	1,00-1,00	0,020
eGFR	0,99	0,98-0,99	0,006
NT- ProBNP, cambio por 150 ng/L	1,010	1,007-1,012	0,0001
Hb, g/L	0,98	0,98-0,99	0,001
Na, mmol/L	0,90	0,872-0,93	0,000

Las variables más relevantes de acuerdo al análisis univariante y al conocimiento previo fueron las elegidas para realizar los análisis de regresión de Cox y el análisis de CART.

El análisis multivariado de mortalidad a 4 años por regresión de Cox obtiene como modelo pronóstico más informativo el mostrado en la tabla 15.

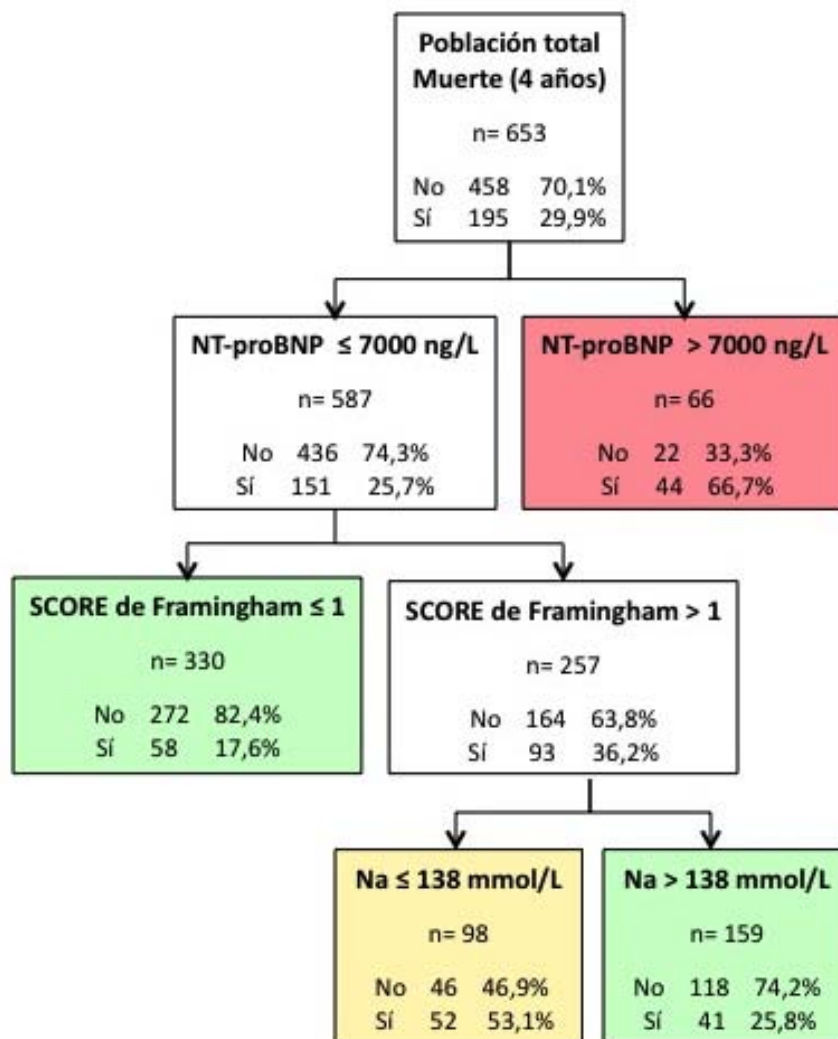
**Tabla 15.** Resultado del análisis multivariante de mortalidad a 4 años para pacientes de la cohorte de derivación del modelo.

Mortalidad a 4 años	Hazard Ratio	Intervalo de confianza 95%	Valor de p*
Na, mmol/L	0,926	0,893-0,959	0,000
Edad, años	1,034	1,020-1,048	0,000
PAS	0,991	0,984-0,998	0,010
SCORE de Framingham	1,281	1,158-1,416	0,000
NT- ProBNP, cambio por 150 ng/L	1,007	1,003-1,010	<0,0001
Índice de masa corporal , Kg/m <sup>2</sup>	0,957	0,927-0,988	0,007

#### 2.2.2.2. Obtenido por análisis de regresión de CART.

Al igual que para desarrollar el modelo predictivo de mortalidad a un año, se construyeron diferentes árboles utilizando las variables utilizadas para los modelos de regresión de Cox. El mejor árbol obtenido (figura 18), discrimina los pacientes con distinto pronóstico en tres subpoblaciones: grupo de alto riesgo (NT- proBNP >7000 ng/L), con una mortalidad a los 4 años de un 66,7%; un grupo de riesgo intermedio (NT- proBNP ≤ 7000 ng/L, score de Framingham mayor de 1 y Na ≤ de 138 mmol/l) para los cuales la mortalidad a los 4 años es del 53,1%; y un grupo de bajo riesgo (NT- proBNP ≤ 7000 ng/L y score de Framingham menor o igual de 1, o NT- proBNP ≤ 7000 ng/L, score de Framingham mayor de 1 y Na > 138 mmol/L), con una mortalidad entre el 17,6% y el 25,8%.

**Figura 18.** Modelo pronóstico de mortalidad a 4 años basado en un árbol de clasificación generado por análisis de CART en la muestra de pacientes ambulatorios con IC, cohorte UIC- Sant Pau reducida. Los nodos terminales se colorean en función del grupo de riesgo (rojo: grupo de alto riesgo; amarillo: grupo de riesgo intermedio; verde: grupo de bajo riesgo)



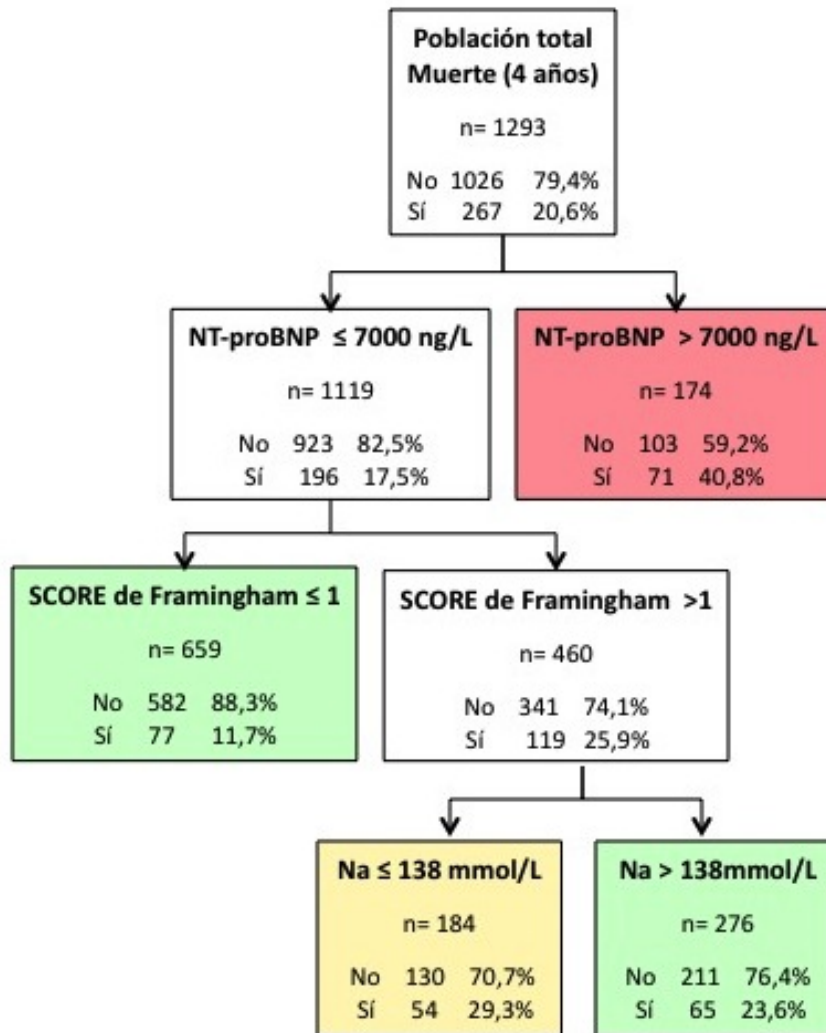
### **2.2.2.3. Comparación y validación del modelo.**

El modelo de Cox obtiene un estadístico C de Harrel de 0,71, mientras que el área bajo la curva del modelo CART es de 0,70. Así pues, también podemos decir que los modelos obtenidos por ambos métodos estadísticos tienen una capacidad discriminativa muy parecida. A continuación, procedemos a validar el modelo CART predictivo de mortalidad a 4 años.

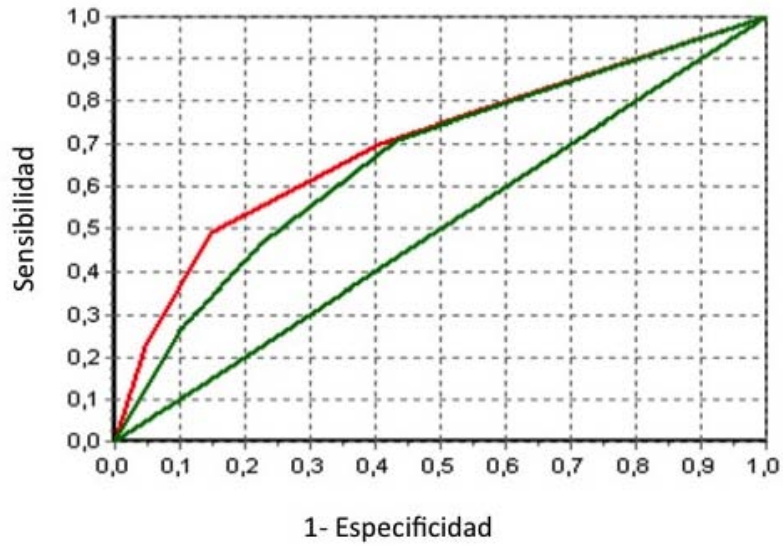
En esta caso, la validación interna del modelo mediante análisis de validación cruzada muestra una correcta clasificación del 72,6% asumiendo un riesgo de error de clasificación del 27,4%. Valorado este resultado por varios estadísticos, se considera un tanto por ciento de riesgo de error aceptable tratándose de una predicción de mortalidad a 4 años.

El árbol obtenido al aplicar el modelo CART seleccionado a la muestra de validación (cohorte Redisncor) se muestra en la figura 19: la mortalidad observada fue del 40,8% en el grupo de alto riesgo, 29,3% en el grupo de riesgo intermedio, y entre el 11,7% y 23,6% en el de bajo riesgo. La precisión predictiva del modelo en la muestra de derivación (área bajo la curva: 0,70; IC (95%): 0,66-0,74) también fue reproducida cuando se aplicó a la muestra de validación (área bajo la curva: 0,66; IC (95%): 0,63-0,70) ( $p=0,23$ ) (figura 20).

**Figura 19.** Validación del modelo pronóstico de mortalidad a 4 años obtenido por análisis de CART en la muestra de pacientes ambulatorios con IC, cohorte REDINSCOR. Los nodos terminales se colorean en función del grupo de riesgo (rojo: grupo de alto riesgo; amarillo: grupo de riesgo intermedio; verde: grupo de bajo riesgo)



**Figura 20.** Curvas ROC de los modelos pronósticos de mortalidad a 4 años de las cohortes de derivación y de validación.



— Cohorte de derivación (UIC- Sant Pau reducida) AUC: 0,70; IC (95%): 0,66-0,74  
— Cohorte de validación (REDINSCOR) AUC: 0,66; IC (95%): 0,63-0,70



# Discusión



# 1. Descripción del patrón cronobiológico de muerte de una cohorte de pacientes con IC

## 1.1. Ritmo circadiano de la muerte

Según nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que evalúa el patrón circadiano de todas las causas de muerte en pacientes con IC. No hemos observado variabilidad circadiana de la mortalidad global entre los cuatro intervalos horarios establecidos. Además, los subanálisis de la distribución circadiana de mortalidad cardiovascular y cardíaca de esta población mostraron una distribución similar, sin picos de muerte en ningún intervalo de tiempo.

Estos resultados, contrastan con los picos horarios de eventos cardiovasculares encontrados en la población general. Son muchos los estudios que han demostrado una distribución circadiana no uniforme de eventos cardíacos, con un pico matutino (entre las 6:00 y 11:59 a.m)<sup>78-85</sup> y un segundo pico, menor, en horas de la tarde (entre las 18:00 y 23:59 p.m)<sup>79-81</sup>, sugiriendo una distribución bimodal de eventos. El pico de la mañana de eventos cardiovasculares ha sido atribuida a la acentuación de la actividad del sistema nervioso simpático después de despertar. Por el contrario, las razones del segundo pico de la tarde son menos obvias y pueden reflejar un proceso diferente.

Puesto que en el síndrome de IC característicamente se activa el sistema nervioso simpático, causando una estimulación neurohormonal crónica y mantenida<sup>229</sup>, esperábamos encontrar una distribución más uniforme del patrón circadiano de mortalidad. Pensamos, que en este síndrome, la activación neurohormonal constante puede ser responsable de la desaparición de la punta de mortalidad matinal observada en la población general. Además, es posible que los betabloqueantes y otras terapias utilizadas en IC que provocan un bloqueo neurohormonal, atenuen el aumento de la actividad neurohormonal y otros cambios relacionados con las catecolaminas que tienen lugar en la madrugada.

## 1.2. Ritmo semanal de muerte

La prevalencia de eventos cardiovasculares los lunes, con respecto al resto de días de la semana, se atribuye al cambio que sufre el organismo al pasar de un período de descanso a iniciar un periodo de mayor actividad<sup>89</sup>. La mayor incidencia de IAM los lunes, principalmente en la población laboralmente activa<sup>90</sup>, apoya la hipótesis de que factores desencadenantes externos pueden desempeñar un papel en la causalidad aguda de esta enfermedad, probablemente también, estimulando la

actividad del sistema nervioso simpático. Por otra parte, al analizar el patrón semanal de muerte súbita, el aumento en la mortalidad los lunes es aún más pronunciado en pacientes menores de 65 años que en mayores, aparentemente jubilados<sup>91</sup>. Sin embargo, nosotros tampoco hemos encontrado un pico semanal de eventos en los pacientes con IC, en ningún grupo de edad (menores ni mayores de 65 años). Este hecho, apoya la hipótesis de que la activación simpática permanente y el tratamiento específico de estos pacientes provoca la desaparición de los picos de eventos, normalizando su distribución. Aunque, al no haber registrado la situación laboral de nuestros pacientes y dado que la mayoría de ellos estaban en edad de jubilación; no podemos sacar conclusiones definitivas.

### **1.3. Ritmo estacional de la muerte**

Encontramos una significativa variación estacional con una incidencia máxima de mortalidad en invierno. Esta distribución es similar al patrón estacional de la mortalidad descrito previamente para eventos cardiovasculares en la población general<sup>91,96,97</sup>. Y en este caso, también descrito en otras poblaciones de pacientes con IC<sup>92-95</sup>. Varios mecanismos fisiológicos pueden estar involucrados en esta variación temporal<sup>94</sup>. Primero, el estrés hemodinámico y la activación neurohumoral relacionados con una disminución en la temperatura ambiente puede provocar una exacerbación de la IC. Segundo, las arritmias y la isquemia miocárdica, inducidas por la reducción de la temperatura, pueden aumentar el riesgo de descompensación de IC. En tercer lugar, puede haber una mayor incidencia de infecciones respiratorias en invierno que también pueden exacerbar la IC. Y cuarto, los picos de consumo de alcohol en invierno sobretodo en algunos países, puede deprimir la contractilidad del miocardio, inducir fibrilación auricular... y agravar la IC<sup>230,231</sup>. Además, cabe señalar que los ancianos son menos capaces de regular la temperatura corporal y son más susceptibles a las infecciones respiratorias, lo que podrían hacerlos más propensos a la descompensación que otros grupos de pacientes.

Para analizar mejor las diferencias estacionales, debemos destacar que los ingresos hospitalarios tienden a ser menos en hospitales urbanos grandes durante el verano debido a estancias en localidades rurales o de la costa los meses vacacionales. Por ello, es posible que un futuro análisis de mortalidad estacional intra y extrahospitalaria pueda ser interesante.

#### **1.4. Limitaciones e implicaciones clínicas del estudio**

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, es un estudio retrospectivo donde no se realizaron autopsias para establecer la causa de la muerte. Segundo, el momento de la muerte pudo determinarse, a intervalos de 6 horas, en un 68% de los pacientes. Aunque, no se observaron diferencias significativas en las características clínicas de los pacientes con el momento conocido o desconocido de la muerte. Tercero, variables como comorbilidades o la situación laboral de los pacientes, que podrían desempeñar un papel en los resultados no fueron registradas. Y finalmente, queremos comentar la baja proporción de pacientes que recibían IECAs, ARA-II y BB. La unidad de IC en la que se atendió a esta población con IC es una unidad de referencia en este campo a la que se remiten los pacientes con este síndrome. Tras revisar los motivos que no permitieron introducir, o bien nos obligaron a retirar estos fármacos, nos encontramos que, la hipotensión en pacientes que requerían altas dosis de diuréticos y en pacientes isquémicos con altas dosis de tratamiento vasodilatador, la insuficiencia renal avanzada, y la hiperpotasemia, fueron las principales causas.

A pesar de tener en cuenta estas limitaciones, pensamos que nuestros resultados pueden tener importantes consecuencias en el manejo clínico de estos pacientes. La ausencia de los picos circadianos y semanales de mortalidad observados en la población general, destaca el impacto que tienen los mecanismos fisiopatológicos en este síndrome. Y, aplicaciones cronofarmacológicas en este sentido podrían mejorar el pronóstico de pacientes con IC. Por otro lado, consideramos que debe realizarse un control más estricto de estos pacientes durante los meses de invierno para detectar y corregir las exacerbaciones lo antes posible. Además, debemos fomentar la vacunación para disminuir las exacerbaciones de IC relacionadas con infecciones en invierno.

## **2. Estratificación del riesgo de muerte en pacientes con IC. Modelos predictivos**

Hasta la actualidad, se han descrito muchos modelos pronósticos de mortalidad para pacientes con IC crónica (tabla 8), pero ninguno de ellos ha demostrado ser lo suficientemente práctico para hacerse un sitio en la atención clínica diaria. Con este estudio proponemos y validamos un enfoque pronóstico novedoso basado en el análisis CART para predecir la mortalidad a uno y cuatro años de pacientes ambulatorios con este síndrome. El método CART demostró su utilidad en IC aguda con el modelo ADHERE<sup>187</sup>, caracterizado fundamentalmente por su sencillez y aplicabilidad a pie de cama.

Hemos descrito las características clínicas de dos grandes cohortes de pacientes con IC crónica, la de nuestro centro, y la de REDINSCOR que incluye pacientes de gran parte del territorio nacional. Existen diferencias significativas entre las características clínicas de ambas cohortes. Y cabe destacar, la diferente mortalidad a cuatro años que presentan. Conociendo en profundidad la totalidad de la cohorte UIC- Sant Pau, podemos afirmar que se trata de pacientes de difícil manejo derivados a nuestra Unidad principalmente por este motivo. Al observar estas diferencias, pensamos que esta cohorte probablemente incluía pacientes con mayores clases funcionales lo que justificaría la mayor mortalidad. Sin embargo, no ha resultado ser así. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que no hay diferencias entre los scores clínicos de ambas cohortes, y que la asignación de un paciente en una clase funcional depende de la valoración subjetiva del investigador. Creemos posible, que nuestro grupo haya sido más estricto al clasificar a los pacientes en clases funcionales más avanzadas.

Por otro lado, los resultados de este análisis nos permiten observar diferencias en la etiología de ambas cohortes con una mayor proporción de pacientes valvulares en la cohorte UIC-Sant Pau reducida, y una significativa menor tasa de pacientes tratados con IECAs, BB y antialdosterónicos en esta misma cohorte. Como ya hemos comentado anteriormente, esta cohorte UIC Sant Pau fue siempre atendida por un equipo especializado considerando en cada caso la posibilidad de iniciar o mantener cada uno de estos grupos farmacológicos considerados parte del tratamiento óptimo de la IC. El hecho de que la hipotensión, IRC e hiperpotasemia sean las principales causas de no introducción o retirada de estos fármacos, en nuestra opinión, confirma el hecho de la evolucionada situación clínica de los pacientes de la cohorte UIC- Sant Pau.

En cualquier caso, los resultados claramente confirman el mal pronóstico de este síndrome en la actualidad, con una mortalidad de hasta el 30% a los 4 años. Son cifras parecidas a la mortalidad descrita para la IC en la literatura actual, del 50% al 75% a los 5 años del diagnóstico<sup>69,70</sup>.

Respecto a los modelos predictores de riesgo ya descritos para pacientes ambulatorios, el modelo SEATTLE<sup>183</sup> es probablemente el mejor validado hasta la fecha para pacientes con FE deprimida. No obstante, a pesar de sus años de existencia no parece haberse hecho un hueco en la clínica, probablemente por el número de variables que requiere introducir. Recientemente, se ha publicado la validación del modelo MAGGIC<sup>209</sup>, derivado de pacientes tanto ingresados como hospitalizados. Su aplicación en la cohorte de validación (Registro nacional de IC de Suecia), muestra una buena discriminación entre grupos de riesgo, sin embargo detecta una mortalidad predicha a tres años superior a la observada para el grupo de bajo riesgo y una mortalidad inferior a la observada para el grupo de alto riesgo. Cabe destacar, además, la ausencia de biomarcadores entre las 13 variables que

requiere el modelo. De nueva aparición y prometedora utilidad es la BCN Bio-HF Calculator<sup>210</sup>. Incluye variables clínicas, de tratamiento y la opción de introducir tres biomarcadores para mejorar el poder predictivo del cálculo. Requiere todavía validarse en cohortes diferentes. No obstante, se trata de un modelo actualizado a las terapias y marcadores pronósticos relevantes, sencillo de utilizar en caso de disponer dichas variables y de acceso a dispositivos electrónicos.

Un mismo paciente puede tener muchos factores de riesgo, y el análisis de riesgo debe considerar la combinación de todos ellos y no cada uno de ellos individualmente. Como hemos comentado, muchos esquemas de análisis multivariable de regresión logística y de regresión de Cox se han utilizado para desarrollar modelos predictivos de riesgo en pacientes con IC crónica<sup>183,192,183,196,197,198,204,210</sup>. Todos ellos complejos. El número de variables y las funciones matemáticas que precisan requieren el acceso a ordenadores o a calculadoras electrónicas para la determinación del riesgo. De forma parecida a un análisis multivariable de regresión, la metodología de CART detecta la interacción entre variables<sup>232</sup>, y además, permite obtener un árbol de decisión relativamente fácil de aplicar al atender al paciente.

El hallazgo más original de nuestro estudio es la utilización del análisis de CART para la valoración pronóstica de la mortalidad en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC. Dos árboles de decisión intuitivos (figuras 15 y 18), basados en el uso combinado de sólo 3 variables habitualmente disponibles, permiten una rápida clasificación de los pacientes en 3 subgrupos pronósticos con una mortalidad claramente diferente. De entre todas las variables analizadas, el proBNP, edad y el score clínico de Framingham en el caso del modelo de predicción de mortalidad a un año; y el proBNP, score clínico de Framingham, y sodio en el caso del modelo de predicción a 4 años, permiten identificar a los pacientes en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo de muerte.

Todas las variables predictoras de mortalidad incluidas en los modelos CART son conocidos estimadores pronósticos en IC. Desde hace algo más de una década, concentraciones elevadas de pro-BNP se asocian con un incremento en la mortalidad total y con el desarrollo de eventos cardiovasculares<sup>bbb</sup>. La edad, se asocia independientemente con la mortalidad en la mayoría de modelos pronósticos desarrollados en IC. Y, algunos síntomas comunes en IC, tienen importantes implicaciones pronósticas conocidas<sup>233</sup>. El score de Framingham cuantifica la severidad de la enfermedad clínica proporcionando información predictiva únicamente con la exploración física del paciente. Así mismo el sodio, también ha sido utilizado tradicionalmente como marcador pronóstico en IC.

El análisis de CART no sólo identifica las variables pronósticas más relevantes, sino que la estructura visual de los árboles de decisión ayuda a entender la jerarquía de las variables. Por ejemplo, en nuestro estudio el modelo final de predicción de mortalidad al año de CART claramente muestra como los efectos de la edad y el score clínico ocupan un segundo y tercer lugar tras los niveles de pro-BNP. Como se ve, los valores de estas dos variables no parecen afectar el pronóstico final de pacientes con niveles plasmáticos de NT-proBNP mayores de 7000 ng/L.

La precisión predictiva de estos modelos es similar a la de los modelos obtenidos por regresión de Cox de aplicación clínica más compleja. A pesar de que la precisión es la propiedad más importante de las reglas de clasificación, también es fundamental que sean fáciles de usar y de interpretar para que lleguen a extenderse su uso. La cualidad intuitiva de los modelos CART permite una valoración pronóstica fácilmente aplicable en la consulta, sin la necesidad de cálculos complejos.

En nuestro estudio, los modelos CART demostraron una buena capacidad discriminativa para predecir la mortalidad a 1 y 4 años. El test más estricto para un modelo pronóstico es la validación externa<sup>234</sup>. Tanto la validación interna de ambos modelos, como la validación externa de éstos en una cohorte con características diferentes muestran la reproducibilidad del modelo y con ello una fuerte evidencia de la precisión predictiva de los modelos CART a 1 y 4 años.

### **2.1. Limitaciones e implicaciones clínicas de la estratificación de riesgo mediante CART.**

La primera limitación del estudio es el hecho de tratarse de un análisis basado en registros de datos obtenidos de la atención diaria de los pacientes de diferentes centros españoles con las ventajas y desventajas que ello puede conllevar. La valoración de la clase funcional del paciente, de los síntomas y signos que conforman el score clínico, así como los tratamientos, pueden diferir en función de quien atiende al paciente. Sin embargo, estos registros se diseñaron expresamente para la recogida de datos de factores relacionados con la IC y se aseguró exhaustivamente el cumplimiento de calidad y la validación de los datos introducidos.

Segundo, las cohortes de derivación y de validación fueron registradas en momentos diferentes, difieren en tamaño y en ciertas características. No obstante, pensamos que la reproducción del modelo al aplicarlo a poblaciones diferentes es la mejor forma de demostrar su validez.



Por último, destacar la ausencia de información sobre algunos potenciales factores de riesgo, como el ST-2 y la hs-cTnT. No fueron registrados en el momento de la creación de las bases de datos debido a que el conocimiento de estos biomarcadores como factores de riesgo ha sido posterior al inicio del estudio. Consecuentemente, debemos decir que podría haber otras variables que no fueron consideradas en este estudio que quizás podrían mejorar la discriminación de estos modelos.

La capacidad de CART de identificar con precisión subgrupos pronósticos tiene varias potenciales aplicaciones. En la práctica clínica diaria, podría ser una herramienta para ayudar a los clínicos a clasificar a los pacientes en grupos de riesgo. Estas clasificaciones facilitan la toma de decisiones. Pacientes clasificados como de alto riesgo deberán disponer de una monitorización y de un tratamiento más intensivo desde el primer momento, que pacientes clasificados como de bajo riesgo que podrán recibir un manejo menos estricto. Pueden ayudar a decidir por ejemplo, si debe o no ingresar un paciente, si es candidato a seguimiento por unidades especializadas o si precisa cuidados paliativos. Por otro lado, nos parece que el análisis de CART podría ser útil para el diseño de ensayos clínicos, facilitando la identificación de subgrupos homogéneos de pacientes como objetivos de tratamiento.

En cualquier caso decir: que estos modelos mejoran, pero en ningún caso sustituyen el criterio del médico; que pensamos que alternativamente al CART si se dispone de las variables requeridas y se tiene acceso fácil a ordenadores o dispositivos electrónicos de bolsillo que permitan aplicar los modelos de regresión disponibles, estos modelos pueden tener ventajas; y finalmente, que a pesar de la precisión proporcionada por los modelos CART propuestos, su potencial eficacia en el manejo terapéutico de pacientes ambulatorios con IC crónica debe ser evaluado en estudios adecuadamente diseñados.



# Conclusiones



## **1. Descripción del patrón cronobiológico de muerte de una cohorte de pacientes con IC**

1. En la cohorte de pacientes UIC- Sant Pau, los pacientes con IC no presentaron picos de mortalidad circadianos ni dependientes del día de la semana, en contraste con el patrón de eventos cardiovasculares en la población general. Este hallazgo apoya la relevancia de los cambios fisiopatológicos que presentan los pacientes con IC, y puede proporcionar nueva información sobre los mecanismos de la muerte en estos pacientes y ayudar a encontrar posibles medios de prevención.

2. Se ha descrito un marcado pico de mortalidad en invierno, sugiriendo que el control más estricto de estos pacientes durante esta época del año puede mejorar su pronóstico.

## **2. Desarrollo de un modelo predictivo para pacientes con IC crónica que mejore la estratificación del riesgo de muerte**

1. Se han obtenido modelos predictivos de riesgo de muerte de pacientes ambulatorios con IC por regresión de Cox y análisis de CART. Muestran una capacidad discriminativa muy similar.

2. Proponemos los modelos de CART como nuevo enfoque para la clasificación pronóstica de pacientes ambulatorios con IC. Son precisos, prácticos, y de potencial gran valor para propósitos clínicos y de investigación.

De entre todas las variables, el proBNP, la edad y el score clínico en el caso del modelo de predicción de mortalidad a un año. Y el proBNP, el score clínico, y el sodio en el caso del modelo de predicción a 4 años, permiten identificar a los pacientes en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo de muerte. Con sólo tres variables fáciles de obtener proporcionamos una herramienta simple de implementar e interpretar.

3. La alta mortalidad de este síndrome corroborada con los resultados de este estudio debe obligarnos a mejorar la evaluación de estos pacientes aplicando herramientas como los árboles de decisión obtenidos. Quizás, clasificar a estos pacientes en grupos de riesgo permita progresar en el estudio, manejo, y tal vez en el pronóstico de esta epidemia del siglo XXI.



## Referencias bibliográficas





1. Wood P. Diseases of the Heart and Circulation. Chapman and Hall 1968. London.
2. Poole-Wilson PA. Heart Failure. *Med Int* 1985; 2: 866-871.
3. Braunwald E, Douglas PZ, y Libby P. Braunwald's Cardiology. Vol. I. III. Philadelphia, Pennsylvania: Marban. Edición en español, 2004.
4. Braunwald, E: Report of the task force on research in heart failure. National Heart, Lung and Blood Institute. 1994.
5. Packer M. Survival in patients with chronic heart failure and its potential modification by drug therapy. ATC International, 1988.
6. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6A-13A.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 14(g):803-69.
8. NYHA. The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis. Boston: Little Brown. 9th ed. 1994.
9. Goldsmith S, Francis GS, Cowley A, et al. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(6):1385-90.
10. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350(9081):829-833.
11. Salomone OA. Natriuretic peptides in heart failure: improving diagnosis and prognosis of the syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(1):4-6.
12. Cheng V, Kasanagra R, García A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-391.

13. Van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayés-Genís A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi JL Jr. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol* 2006; Aug 1; 98(3):386-90.
14. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316:1429–35.
15. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325:293–302.
16. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:685–691.
17. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273:1450–6.
18. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, *et al.* Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100:2312–8.
19. CIBIS II INVESTIGATORS AND COMMITTEE. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). A randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
20. MERIT-HF STUDY GROUP. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL. Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-7.
21. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, *et al.* Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295–1302.

22. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, *et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–8.
23. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, *et al.* Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106:2194–9.
24. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, *et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215–25.
25. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, *et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349–55.
26. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, *et al.* Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289: 712–8.
27. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772–6.
28. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1414–1421.
29. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–75.
30. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767–71.
31. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure.

- Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–17.
32. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11–21.
  33. Pitt B, Remme W, Zannad F, *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309–21.
  34. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875–85.
  35. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, *et al.* Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376:886–94.
  36. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med.* 1997; 336:525–33.
  37. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, *et al.* Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314:1547–1552.
  38. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, *et al.* A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303–10.
  39. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, *et al.* Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:2049–57.
  40. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66:981–6.

41. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002;56: 57–62.
42. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991; 83:52–60.
43. Krum H, Massie B, Abraham WT, *et al.* Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:107–14.
44. Gheorghide M, Albaghdadi M, Zannad F, *et al.* Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart Fail* 2011; 13:100–6.
45. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, *et al*; the WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366(20):1859-69.
46. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, *et al.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 1223–30.
47. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337: 1576–83.
48. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102:748–54.
49. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, *et al.* Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable

- cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101:1297–302.
50. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004; 19:26–30.
  51. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, *et al.* Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1933–40.
  52. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225–37.
  53. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, *et al.* Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2026-33.
  54. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, *et al.* 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). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(5):347-56.
  55. Young JB, Abraham WT, Smith AL, *et al.* Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289:2685-94.
  56. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, *et al.* Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1837-46.

57. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, *et al.* The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49.
58. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004; 350:2140–50.
59. Tang AS, Wells GA, Talajic M, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363:2385-395.
60. Sjaauw KD, Engstrom AE, Vis MM, *et al.* A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines?. *Eur Heart J* 2009; 30:459–68.
61. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, *et al.* Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1435–43.
62. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, *et al.* Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361:2241–51.
63. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010; 16:277–284.
64. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, *et al.* Prevention of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117:2544-65.
65. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, *et al.* Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:1041-9.

66. Montes Santiago J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca aguda. En: insuficiencia cardiaca aguda. Recomendaciones, diagnóstico y terapéuticas. Montero Pérez Barquero M, Conthe Gutiérrez P, Coord. Madrid: Jarpyo; 2007:9-23.
67. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardiaca en España. Rev Esp Cardiol Supl. 2006; 6:4C-9C.
68. Martínez A, Villaverde FJ, Roncoszek L. Factores sociodemográficos en el uso de los servicios de urgencias por los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Emergencias 2003; 15:88-92.
69. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, *et al.* Prevalence and prognostic significance of heart failure stages. Application of the American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure staging criteria in the community. Circulation 2007; 115:1563-70.
70. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TH, Spencer FA. Long-term survival after heart failure. A contemporary population-based perspective. Arch intern Med 2007; 167:490-96.
71. Gondos A, Arndt V, Holleczer B, *et al.* Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. Int J Cancer 2007; 121:395-400.
72. Stewart S, Macintyre K, Hole DE, *et al.* More malignant than cáncer?. Five year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail 2001; 3:315-22.
73. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte. Disponible en <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi>. Principales causas de muerte por comunidades autónomas de residencia (2010). Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, 2010. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla>. (Consultados, 02-09-2012).
74. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in



collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(g):803-69.

75. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, *et al.* Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: The Euro Heart Failure Survey Programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24:442-63.
76. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, *et al.* Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, life-time risk and prognosis of heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25:1614-19.
77. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics. 2012 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125:e2-e220.
78. López Messa JB, Garmendia Leiza JR, Aguilar García MD, Andrés de Llano JM, Alberola López C, Ardura Fernández J. Factores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:850-8.
79. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, *et al.*, and the MILIS Study Group. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313(21):1315-22.
80. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, *et al.* Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75(1):131-8.
81. Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, *et al.* Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80(2):267-75.
82. Pepine CJ. Circadian variations in myocardial ischemia: Implications for management. *JAMA* 1991; 265(3):386-90.
83. Levine RL, Pepe PE, Fromm RE Jr, Curka PA, Clark PA. Prospective evidence of a circadian rhythm for out-of-hospital cardiac arrests. *JAMA* 1992; 267(21):2935-7.
84. Willich SN. Epidemiologic studies demonstrating increased morning incidence of sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1990; 66(16):15G-17G.

85. Capucci A, Calcagnini G, Mattei E, *et al.* Daily distribution of atrial arrhythmic episodes in sick sinus syndrome patients: implications for atrial arrhythmia monitoring. *Europace* 2012; 14(8):1117-24.
86. Moser DK, Stevenson WG, Woo MA, Stevenson LW. Timing of sudden death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(4):963-7.
87. Carson PA, O'Connor CM, Miller AB, *et al.* Circadian rhythm and sudden death in heart failure: Results from prospective randomized amlodipine survival trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(2):541-6.
88. Aronow WS, Ahn C. Circadian variation of death from congestive heart failure after prior myocardial infarction in patients >60 years of age. *Am J Cardiol* 2003; 92(11):1354-5.
89. Friedman EH. Morning and Monday: critical periods for the onset of AMI. *Eur Heart J* 1994; 15(12):1727.
90. Willich SN, Löwel H, Lewis M, Hörmann A, Arntz HR, Keil U. Weekly variation of acute myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population. *Circulation* 1994; 90(1):87-93.
91. Arntz H, Willich SN, Schreiber C, Brüggemann T, Stern R, Schultheiss H. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000; 21(4):315-20.
92. Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y, Gibelin P. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation* 1999; 100(3):280-6.
93. Martínez-Sellés M, García Robles JAG, Prieto L, *et al.* Annual rates of admission and seasonal variations in hospitalizations for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(6):779-86.
94. Stewart S, McIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure in a cold climate: Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(5):760-6.

95. Inglis SC, Clark RA, Shakib S, *et al.* Hot summers and heart failure: Seasonal variations in morbidity and mortality in Australian heart failure patients (1994–2005). *Eur J Heart Fail* 2008; 10(6):540-9.
96. Ornato JP, Peberdy MA, Chandra NC, Bush DE. Seasonal pattern of acute myocardial infarction in the national registry of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1684-8.
97. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6):1226-33.
98. González Hernández E, Cabadés O'Callaghan A, Cebrián Doménech J, *et al.* Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo de miocardio. El estudio PRIMVAC. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:12-9.
99. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, *et al.* Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004, 292:344-50.
100. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Seibaek M, Burchardt H, Kober L, DIAMOND study group. Effect of age on short and long-term mortality in patients admitted to hospital with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25:1711-7.
101. Hsich EM, Piña IL, Heart Failure in women: a need for prospective data. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:491-8.
102. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251-9.
103. Bathia RS, Tu JV, Lee DS, *et al.* Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355:260-9.
104. Alexander M, Grumbach K, Remy L, *et al.* Congestive heart failure hospitalizations and survival in California: patterns according to race/ethnicity. *Am Heart J* 1999; 137:919-927.

105. East MA, Peterson ED, Shaw LK, *et al.* Racial differences in the outcomes of patients with diastolic heart failure. *Am Heart J* 2004; 148:151-156.
106. Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, *et al.* Race and renal impairment in heart failure: mortality in blacks versus whites. *Circulation* 2005; 111:1270-1277.
107. Lee DS, Massaro JM, Wang TJ, *et al.* Antecedent blood pressure, body mass index, and the risk of incident heart failure in later life. *Hypertension* 2007; 50:869-876.
108. Miura K, Dyer AR, Greenland P, *et al.* Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Hypertension* 2001; 38:2323-237.
109. Levitan EB, Yang AZ, Wolk A, *et al.* Adiposity and incidence of heart failure hospitalization and mortality: a population-based prospective study. *Circ Heart Fail* 2009; 2:202-208.
110. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, *et al.* Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1439-1444.
111. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006; 151:76-83.
112. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, *et al.* Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007; 116:627-636.
113. Gastelurrutia P, Lupón J, Domingo M, *et al.* Usefulness of body mass index to characterize nutritional status in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 108:1166-1170.
114. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, *et al.* Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* 2003; 89:42-48.

115. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348:2007-18.
116. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, *et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:1077-1084.
117. Roberts CB, Couper DJ, Chang PP, *et al.* Influence of life-course socioeconomic position on incident heart failure in blacks and whites: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2010; 172:717-727.
118. He J, Ogden LG, Bazzano LA, *et al.* Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161:996-1002.
119. Ingelsson E, Lind L, Arnlov J, *et al.* Socioeconomic factors as predictors of incident heart failure. *J Card Fail* 2006; 12:540-545.
120. Page RL, Lindenfeld J. The comorbidity conundrum: a focus on the role of noncardiovascular chronic conditions in the heart failure patient. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14:276-84.
121. Huehnergarth KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, *et al.* Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95:1492-1495.
122. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, *et al.* Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998; 97:19-22.
123. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, *et al.* Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107:1991-1997.
124. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, *et al.* The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1933-1940.

125. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, *et al.* Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008; 155:883-889.
126. Arques S, Ambrosi P, Gelisse R, *et al.* Hypoalbuminemia in elderly patients with acute diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:712-716.
127. Salisbury AC, Kosiborod M. Outcomes associated with anemia in patients with heart failure. *Heart Fail Clin* 2010; 6:359-72.
128. Tang WH, Tong W, Jain A, *et al.* Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:569-576.
129. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, *et al.* Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110:149-154.
130. Latini R, Masson S, Anand IS, *et al.* Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116:1242-1249.
131. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, *et al.* Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005; 111:2454-2460.
132. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, *et al.* Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113:671-678.
133. Wang TJ, Larson MG, Levy D, *et al.* Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350:655-63.
134. Maisel A, Hollander JE, Guss D, *et al.* Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1328-33.

135. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, *et al.* N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110:2168-74.
136. Balion C, Santaguida PL, Hill S, *et al.* Testing for BNP and NT-proBNP in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Sep. (Evidence Reports/Technology Assessments, No. 142.). Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK38136/>.
137. Pascual-Figal DA, Domingo M, Casas T, *et al.* Usefulness of clinical and NT-proBNP monitoring for prognosis guidance in destabilized heart failure outpatients. *Eur Heart J* 2008; 29(8):1011-8.
138. Anand IS, Latini R, Florea VG, *et al.* C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005; 112:1428-1434.
139. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, *et al.* Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103:2055-2059.
140. Bayés-Genís A, de Antonio M, Galán A, *et al.* Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure
141. Van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr, Ellinor PT, *et al.* Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1217-1224.
142. Wong M, Staszewsky L, Latini R, *et al.* Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2022-2027.
143. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, *et al.* Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87:V15-V16.

144. Agha SA, Kalogeropoulos AP, Shih J, *et al.* Echocardiography and risk prediction in advanced heart failure: incremental value over clinical markers. *J Card Fail* 2009; 15:586-592.
145. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, *et al.* Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352:875-883.
146. Hung J, Koelling T, Semigran MJ, *et al.* Usefulness of echocardiographic determined tricuspid regurgitation in predicting event-free survival in severe heart failure secondary to idiopathic-dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82:1301-1303, A10.
147. Damy T, Viallet C, Lairez O, *et al.* Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:818-824.
148. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, *et al.* Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:948-954.
149. Hansen A, Haass M, Zugck C, *et al.* Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1049-1055.
150. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, *et al.* Risk stratification in chronic heart failure: independent and incremental prognostic value of echocardiography and brain natriuretic peptide and its N-terminal fragment. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:522-528.
151. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, *et al.* Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005; 112:3738-3744.
152. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33:1750-7.



153. Association TCCotNYH: Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown & Co; 1994.
154. Zugck C, Kruger C, Durr S, *et al.* Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy?. *Eur Heart J* 2000; 21:540-549.
155. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, *et al.* Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Cir Heart Fail* 2009; 2:549-555.
156. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 1985; 55:A22-A31.
157. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, *et al.* Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83:778-786.
158. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, *et al.* Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation* 2005; 111:2313-2318.
159. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010; 122:173-183.
160. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, *et al.* Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 331:819-823.
161. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, *et al.* The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:17447-1762.
162. Orso F, Baldasseroni S, Maggioni AP. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52:38-45.
163. Moore RK, Groves DG, Barlow PE, *et al.* Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:585-590.

164. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
165. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982; 248:1465-1477.
166. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, *et al.* Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail* 2003; 9:180-187.
167. Young JB, Moen EK. Outpatient parenteral inotropic therapy for advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:S49-S57.
168. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-883.
169. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, *et al.* Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007; 115:204-212.
170. Barshest A, Goldenberg I, Moss AJ, *et al.* Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and nonischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT. *Eur Heart J* 2011; 32:1622-1630.
171. Aaronson KD, Cowger J. Heart failure prognostic models: why bother?. *Circ Heart Fail* 2012; 5:6-9.
172. Prasad H, Sra J, Levy WC, Stapleton DD. Influence of predictive modeling in implementing optimal heart failure therapy. *Am J Med Sci* 2011; 341:185-190.
173. Esquerda Serrano A, Trujillano Cabello J. Árboles de clasificación para la generación de reglas de decisión clínica. [www.jano.es](http://www.jano.es) marzo 2010.

174. Zhang H, Bonney G. Use of classification trees for association studies. *Genet Epidemiol* 2000; 19:323-32.
175. Zhang H, Bonney G. Recursive partitioning in the health sciences. New York 2000: Springer Verlag.
176. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(6):501-507.
177. Lewis RV, Laing E, Moreland TA, Service E, McDevitt DG. A comparison of digoxin, diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1988; 9:279-83.
178. Calle ML, Sánchez-Espigares JA. Árboles de clasificación y regresión en la investigación biomédica. *Med Clin (Barc)* 2007; 129(18):702-6.
179. Roche A. Árboles de decisión y series de tiempo. 2009 Tesis de Maestría en Ingeniería Matemática. Facultad de Ingeniería, UDELAR.
180. Lewis RJ. An Introduction to Classification and Regression Tree (CART) Analysis 2000. Presented at the 2000 Annual Meeting of the Society for Academic Emergency Medicine in San Francisco. California.
181. Chin MH, Goldman L. Correlates of major complications or death in patients admitted to the hospital with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1996; 156:1814-20.
182. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, *et al.* Development and Prospective Validation of a Clinical Index to Predict Survival in Ambulatory Patients Referred for Cardiac Transplant Evaluation. *Circulation* 1997; 95(12):2660-7.
183. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, *et al.* The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113:1424-1433.
184. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, *et al.* Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290:2581-2587.

185. Rector TS, Ringwala SN, Ringwala SN, *et al.* Validation of a risk score for dying within 1 year of an admission for heart failure. *J Card Fail* 2006; 12:276-80.
186. Ko DT, Alter DA, Austin PC, *et al.* Life expectancy after an index hospitalization for patients with heart failure: a population-based study. *Am Heart J* 2008; 155:324-3.
187. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, *et al.* ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293:572-80.
188. Auble TE, Hsieh M, Gardner W, *et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with heart failure. *Acad Emerg Med* 2005; 12:514-21.
189. Hsieh M, Auble TE, Yealy DM. Validation of the Acute Heart Failure Index. *Ann Emerg Med* 2008; 51:37-44.
190. Hsiao J, Motta M, Wyer P. Validating the acute heart failure index for patients presenting to the emergency department with decompensated heart failure. *Emerg Med J* 2012; 29(12):E5
191. Auble TE, Hsieh M, McCausland JB, *et al.* Comparison of four clinical prediction rules for estimating risk in heart failure. *Ann Emerg Med* 2007; 50:127-35.
192. Heywood JT, Elatre W, Pai RG, Fabbri S, Huiskes B. Simple clinical criteria to determine the prognosis of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005; 10(3):173-80.
193. May HT, Horne BD, Levy WC, *et al.* Validation of the Seattle Heart Failure Model in a community-based heart failure population and enhancement by adding B-type natriuretic peptide. *Am J Cardiol* 2007; 100:697-700.
194. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, *et al.* Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007; 116:392-398.

195. Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blockers. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:1414-1422.
196. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, *et al.* Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27:65-75.
197. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, *et al.* Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:281-291.
198. Vázquez R, Bayés-Genís A, Cygankiewicz I, *et al.* The MUSIC Investigators. The MUSIC Risk Score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009; 30:1088-96.
199. Velavan P, Khan NK, Goode K, *et al.* Predictors of short term mortality in heart failure –insights from the Euro Heart Failure survey. *Intern J Cardiol* 2010; 138:63-69.
200. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang, *et al.* On behalf of the American Heart Association Get With the Guidelines-Heart Failure Program. A Validated Risk Score for in-Hospital Mortality in Patients With Heart Failure From the American Heart Association Get With the Guidelines Program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:25-32.
201. Senni M, Parrella P, De Maria R, *et al.* Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: The 3C-HF score. *Int J Cardiol* 2011; Nov 28.
202. Zhang J, Goode KM, Rigby A, Balk A, Cleland JG. Identifying patients at risk of death or hospitalisation due to worsening heart failure using decision tree analysis: Evidence from the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) Study. *Int J Cardiol* (2011), doi:10.1016/ijcard.2011.06.009.
203. Arenja N, Breidthardt T, Socrates T, *et al.* Risk stratification for 1-year mortality in acute heart failure. *Swiss Med Wkly* 2011; 141:w13259.

204. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, *et al.* Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION Predictive Risk Score Model. *Circ Heart Fail* 2012; 5:63-71.
205. Lee DS, Stitt A, Austin PC, *et al.* Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:767-75.
206. Postmus D, Van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, *et al.* The COACH risk engine: a multistate model for predicting survival and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:168-75.
207. Hummel SL, Ghalib HH, Ratz D, Koelling TM. Risk stratification for death and all-cause hospitalization in heart failure clinic outpatients. *Am Heart J* 2013; 166:895-903.
208. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, *et al.* Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013; 34(19):1404-13.
209. Sartipy U, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51043 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(2):173-9.
210. Lupon J, de Antonio M, Vila J, *et al.* Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator). *PLoS One*. 2014 Jan 15; 9(1):e85466. doi:101371/journal.pone.0085466. eCollection 2014.
211. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, *et al.* Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:334-42.
212. Adams KF Jr, Uddin N, Patterson JH. Clinical predictors of in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure –Piecing together the Outcome puzzle. *Congest Heart Fail* 2008; 14:127-134.
213. Ho KL, Pinsky JL, Kannel WB, *et al.* The Framingham Study. The epidemiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(4s1):A6-A13.

214. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, *et al.* The Framingham Heart Study. Lifetime Risk for developing Congestive Heart Failure. *Circulation* 2002; 106: 3068-3072.
215. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
216. Ezekowitz JA, Bakal JA, Kaul P, *et al.* Acute heart failure in the emergency department: short and long-term outcomes of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:308-24.
217. Lee DS, Schull MJ, Alter DA, *et al.* Early deaths in patients with heart failure discharged from the emergency department: a population-based analysis. *Circ Heart Fail* 2010; 3:228-35.
218. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, *et al.* 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. *Eur Heart J* 2005; 26(11):1115-1140.
219. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008 Oct; 10(10):933-89.
220. Alonso Pulpón L, Borrás X, Brugada J, *et al.* Red de Investigación clínica y básica en insuficiencia cardiaca (REDINSCOR). Redes temáticas de investigación cooperativa del Instituto de Salud Carlos III. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:76–81.
221. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, *et al.* Mode of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17(9):1390-403.
222. Red de investigación clínica y básica en insuficiencia cardiaca (REDINSCOR) [sitio web]. Redes temáticas de investigación del instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.Redinscor.org/>.

223. Doménech JM. Análisis de la supervivencia y modelos de riesgos proporcionales de Cox. Barcelona: Signo, 2011.
224. Núñez E, Steyerberg, EW, Núñez, J. Regression Modeling Strategies. Rev Esp Cardiol (English Edition) 2011; 64(6):501–507.
225. Cook EF, Goldman L. Empiric comparison of multivariate analytic techniques: advantages and disadvantages of recursive partitioning analysis. J Chronic Dis 1984; 37:721-731.
226. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Stat Med. 1996 Feb 28;15(4):361-87. Review. PubMed PMID: 8668867.
227. Doménech JM. Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. Barcelona: Signo, 2011.
228. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics 1988; 44:837-845.
229. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: Clinical implications of an updated model. J Am Coll Cardiol 2009; 54(5):375-85.
230. Kupari M, Koskinen P. Seasonal variation in occurrence of acute atrial fibrillation and relation to air temperature and sale of alcohol. Am J Cardiol 1990; 66:1519-20.
231. Kodama S, Saito K, Tanaka S, *et al.* Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2011 Jan 25; 57(4):427-36.
232. Yohannes Y, Hoddinott J. Classification and regression trees: an introduction. Accessed june 11, 2004. Available at: <http://www.ifpri.org/themes/mp18/techguid/tg03.pdf>.
233. Ekman I, Cleland JG, Swedberg K, Charlesworth A, Metra M, Poole-Wilson PA. Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET. J Card Fail 2005; 11:288-292.



234. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-387.



# Agradecimientos



En primer lugar, agradecer el apoyo financiero recibido del Instituto de Salud Carlos III, REDINSCOR RD0600030015, por permitirme llevar a cabo este proyecto.

I personalitzant..., vull començar donant les gràcies al meu director de la tesi, Dr. Antoni Bayés-Genís. Gràcies Toni per confiar en mi. Treballant amb tu es veu com la teva motivació i el teu optimisme inspiren a tots els que estem al teu costat. Per mi, aquest no ha sigut un camí fàcil ni curt..., però sempre que t'he necessitat per poder continuar has estat allà. Moltíssimes gràcies.

Dr. Cinca, des del primer moment em vas rebre a Cardiologia com una més. Gràcies per això, i gràcies per introduir-me en el món de la investigació. He après moltes coses al teu costat. Gràcies per tot.

A tot el servei de Cardiologia, a l'equip coordinador de REDINSCOR (Dr. Cinca, Dr. Borrás i Dra. Puig), i especialment a tots amb els que hem compartit el dia a dia a la Unitat de Insuficiència Cardíaca. Gràcies!, per tot el que m'heu ensenyat i pel carinyo amb el que em vas tractar tots els anys que vaig estar amb vosaltres.

A continuació, vull anomenar a les persones que han ajudat a fer que aquesta tesi sigui tal com és:

Oriol, s'ha fet esperar molt per circumstàncies de la vida, però sembla que aquell projecte que un dia em vas ajudar a pensar, ha arribat a port. Vull agrair-te tot el que em vas ensenyar perquè m'ha facilitat molt aquesta feina. Gràcies i un petó.

Maite, per mi has sigut un pilar fonamental aquests anys passats a Barcelona. Ara ja fa algun temps, però no m'oblido! Tenc tantes coses personals que agrair-te que ben aviat et dedicaré alguna cosa especial... Però aquí, vull reflectir el meu agraïment per la teva inestimable col.laboració amb la recollida de dades, sense la qual concretament aquest projecte no crec que hagués sigut possible. Mil gràcies.

Andreu, per tu tampoc en tindrè suficient amb paraules... Durant un temps formava part de la teva feina la nostra col.laboració clínica–estadística, però des de fa uns anys has continuat ajudant-me sense cap obligació de fer-ho. I això que no t'ho he posat fàcil ficant-te al món del CART... Moltes gràcies per la teva ajuda i per la teva infinita paciència.

I a tots els pacients que han participat en l'estudi, gràcies!

Però bé, com els anys han anat passant i passant des de que em vaig començar a plantejar aquest projecte, ha sigut molta la gent que m'ha sentit parlar i parlar de la tesi. I com per mi tant important ha sigut el recolzament professional com personal vull continuar un a un els meus agraïments.

Començaré amb qui hem compartit feina:

Gracias Paloma, por estar siempre ahí. Espero que nuestra colaboración laboral y sobretodo nuestra amistad no se acaben nunca. Besos!

Gracias Mariana, Maites y Carmen por todas las horas de trabajo compartidas. Fue un placer trabajar con vosotras.

Esther, quantes xerradetes eternes, eh?? Qué bé ens anaven... i quant les enyoro... Gràcies pels teus consells. Els aplico molt sovint i funcionen sempre. Petonets.

I Laia, quantes estones bones i no tant bones compartides... Tampoc les oblidaré mai. Tu també em vas ajudar molt. Gràcies per tot.

Carol Gàlvez, gran companya de feina i autora del dibuix de la portada d'aquesta tesi, que no és per res, però es fantàstica. Gràcies artista!, i gràcies per fer divertides moltes hores difícils de passar...

Carol Soler, també hem compartit força coses. Gràcies, per moltes!, però sobretot pel dia que et vas posar el mono de pintora... Tampoc l'oblidaré mai!

Al Dr. Manzano le agradezco la oportunidad de trabajar en un Hospital como el Ramón y Cajal. También puedo decir que aprendí mucho de la profesión y de la vida con vosotros. A mis excompañeros de Madrid muchas gracias por vuestro gran apoyo. Aunque habéis vivido poco mi tesis, también os hablé mucho de ella. Gracias Miguel y Jose porque probablemente soís los mejores compañeros que hubiese podido encontrar allí. Gracias Toñi por tu apoyo y ayuda, no sabes cuánto la agradecí en muchas ocasiones. Gracias Miriam y Conchi por estar ahí. Y sobretodo, gracias María por todo lo compartido. Eres una de las mejores personas que he conocido. Sé que contigo tengo una buena amiga.

I, per acabar amb els companys de feina, agrair a la Clínica Juaneda i especialment al Dr. Joan Alguersuari per donar-me totes les facilitats per poder acabar aquest projecte. I als meus nous companys, Luis, Jordi i Toni pel seu recolzament aquests darrers mesos.

A continuació, menció especial per la paciència de família i amics:

Pares, posant-me a agrair amb voltros no acabaria mai. Amb poques paraules... Gracis, de tot cor, per donar-me cada dia sa confiança de que vos tenc a voltros per tot. No fallau mai. Vos estim molt.

I, una frase extra per cada un de voltros perque vos la he promés...

Papá, ja sabies que un trosset d'aquesta tesi era teu... gracis!! Però ara ja es molt més de un trosset perquè te la dedic a tu. Esper que estiguis orgullós d'es resultat.

Mamá, gracis per sa teva inagotable dedicació a tota sa família. Sempre fas que es nostros dies siguin una mica més fàcils. I... gracis pels teus menjarets que com ja saps bé, mos alegren sa vida!!

Xesca, hem compartit molt aquests darrers anys de tanta feina. Gracis germaneta per totes ses xerradetes, plorades i festes que tan bé mos van. T'estim molt!

Miquel i Victori, gracis per tants de soparillos i xerrades. Gracis infinites per ses dues nebodes més guapes del món. I Miquel, moltes gracis per cuidar-me tant. Famili, vos estim!

Andreu, no m'oblid de tu, gracis també pels teus fantàstics acolliments, per escoltar les meves històries, i per tantes cervesetes...

Elena, probablemente eres una de las personas a la que le he dado más la lata los últimos años. Gracias por estar ahí siempre desde que nos reencontramos... Y gracias por dejarme formar parte de tu nueva familia... Estoy encantada!

M<sup>a</sup> Carmen, tu tampoco te quedas corta... has vivido la historia de mi tesis desde antes de que tuviese forma. Muchas gracias por escucharme siempre que lo he necesitado. Y gracias a ti y a Iván por acogerme siempre tan bien.

Lluisa, Isa, Eva y Marta... también sois "monstruosamente queridas" por mi. Y lo sabéis!! Muchas gracias por acompañarme siempre en lo bueno y en lo malo. Y sinceramente espero... hasta que, dentro de muchos muchos años, la muerte nos separe.

Escamot! Gràcies a totes per deixar-me compartir tants i tan bons moments amb vosaltres. I a tu Cris, menció especial per la teva infinita generositat, hospitalitat, etc, etc. Mil gràcies!

Silvia y Lauras. Tambi3n o3steis hablar de mi tesis una buena temporadita. Quiero agradeceros lo bien que me adoptasteis en Madrid. No lo olvidar3 nunca.  
I a tu Silvia, molt3ssimes gr3cies per deixar-me compartir tantes bones estones amb sa teva familia. Vos enyor!!

GRACIS A TOTS!!



# Publicaciones



## Original article

## Chronobiology of Death in Heart Failure



Nuria Ribas,<sup>a,b,\*</sup> Maite Domingo,<sup>c</sup> Paloma Gastelurrutia,<sup>d</sup> Andreu Ferrero-Gregori,<sup>e</sup> Pilar Rull,<sup>f</sup> Mariana Noguero,<sup>c</sup> Carmen Garcia,<sup>c</sup> Teresa Puig,<sup>b,d</sup> Juan Cinca,<sup>b,c</sup> and Antoni Bayes-Genis<sup>b,d,g</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

<sup>b</sup>Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Santa Creu i Sant Pau i IIB Sant Pau, Barcelona, Spain

<sup>d</sup>Grupo de Investigación ICREC, Institut Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

<sup>e</sup>Departamento de Epidemiología, Hospital Santa Creu i Sant Pau i IIB Sant Pau, Barcelona, Spain

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona, España

<sup>g</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

## Article history:

Received 10 May 2013

Accepted 18 September 2013

Available online 11 February 2014

## Keywords:

Heart failure

Mortality

Chronobiology

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** In the general population, heart events occur more often during early morning, on Mondays, and during winter. However, the chronobiology of death in heart failure has not been analyzed. The aim of this study was to determine the circadian, day of the week, and seasonal variability of all-cause mortality in chronic heart failure.

**Methods:** This was an analysis of all consecutive heart failure patients followed in a heart failure unit from January 2003 to December 2008. The circadian moment of death was analyzed at 6-h intervals and was determined by reviewing medical records and by information provided by the relatives.

**Results:** Of 1196 patients (mean [standard deviation] age, 69 [13] years; 62% male), 418 (34.9%) died during a mean (standard deviation) follow-up of 29 (21) months. Survivors were younger, had higher body mass index, left ventricular ejection fraction, glomerular filtration rate, hemoglobin and sodium levels, and lower Framingham risk scores, amino-terminal pro-B type natriuretic peptide, troponin T, and urate values. They were more frequently treated with angiotensin receptor blockers, beta-blockers, mineralocorticoids receptor antagonists, digoxin, nitrates, hydralazine, statins, loop diuretics, and thiazides. The analysis of the circadian and weekly variability did not reveal significant differences between the four 6-h intervals or the days of the week. Mortality occurred more frequently during the winter (30.6%) compared with the other seasons ( $P = .024$ ).

**Conclusions:** All cause mortality does not follow a circadian pattern, but a seasonal rhythm in patients with heart failure. This finding is in contrast to the circadian rhythmicity of cardiovascular events reported in the general population.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Cronobiología de la muerte en insuficiencia cardiaca

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** En la población general, los eventos cardiacos ocurren más frecuentemente durante las primeras horas de la mañana, los lunes y durante el invierno. Sin embargo, la cronobiología de la muerte en la insuficiencia cardiaca no se ha analizado. El objetivo de este estudio es determinar la variabilidad circadiana, de día de la semana y estacional de la mortalidad por cualquier causa en la insuficiencia cardiaca crónica.

**Métodos:** Se analizó a todos los pacientes consecutivos seguidos en una unidad de insuficiencia cardiaca desde enero de 2003 a diciembre de 2008. El momento circadiano de la muerte se analizó en intervalos de 6 h y se determinó revisando los informes médicos y mediante información aportada por los familiares del paciente.

**Resultados:** De los 1.196 pacientes (media de edad, 69 ± 13 años; el 62% varones), 418 (34.9%) murieron durante un seguimiento medio de 29 ± 21 meses. Los supervivientes eran más jóvenes, tenían mayores índice de masa corporal, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, tasa de filtrado glomerular, hemoglobina y natremia y menores puntuaciones de riesgo de Framingham, valores de fracción aminoterminal del péptido natriurético tipo B, troponina T y uratos. Recibían con más frecuencia tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores beta, antagonistas de los receptores mineralocorticoides, digoxina, nitratos, hidralazina, estatinas, diuréticos de asa y tiazidas. El análisis de la variabilidad circadiana y semanal no reveló diferencias significativas entre los intervalos de 6 h o los días de la semana. La mortalidad fue más frecuente durante el invierno (30,6%) que en otras estaciones ( $p = 0,024$ ).

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Mortalidad

Cronobiología

\* Corresponding author: Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera Colmenar Km. 9.100, 28034 Madrid, Spain.

E-mail address: nrribaspiza@gmail.com (N. Ribas).

**Conclusiones:** La mortalidad por cualquier causa no sigue un patrón circadiano, pero sí un ritmo estacional, en pacientes con insuficiencia cardíaca. Este hallazgo contrasta con el ritmo circadiano de los eventos cardiovasculares observado en la población general.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Abbreviations

HF: heart failure

## INTRODUCTION

A higher incidence of heart events during the early morning hours has been described, mainly due to circadian variation that affects the functioning of the cardiovascular system. Accentuation of the activity of the sympathetic nervous system after awakening and, consequently, activation of neurohormones and thrombosis, may play an important role. Increased peaks in the incidence of acute myocardial infarction, myocardial ischemia, out-of-hospital cardiac arrest, sudden death, and paroxysmal atrial fibrillation have been demonstrated in the general population during the early hours after awakening.<sup>1-8</sup> However, despite the high prevalence of heart failure (HF), the circadian variations of death in this syndrome remain uncertain. Only 3 studies have analyzed the circadian pattern of death in HF, and they afford different results. Two studies evaluated the sudden death, and one the end-stage HF death. Moser et al<sup>9</sup> studied the pattern of sudden death in 566 patients with advanced HF and found a peak in the early morning (from 6:00 a.m. to 11:59 a.m.). In contrast, Carson et al,<sup>10</sup> in a multicenter trial with 1153 patients, did not find the morning peak but reported an evening peak of sudden deaths in the ischemic subgroup of patients. More recently, Aronow et al<sup>11</sup> reported data from a study on the time of death due to congestive HF after myocardial infarction in patients over 60 years old and the same morning peak was found as for other cardiovascular events in the general population. However, the circadian pattern of all-cause death in HF patients has not been previously determined.

An increased incidence of acute myocardial infarction and sudden death on Mondays has also been previously described in the general population.<sup>12-18</sup> However, it is not known if the same weekly distribution occurs in HF patients. Despite new therapeutic approaches, HF still has a poor prognosis. Recognizing the cause and timing of events in these patients may permit a tailored approach for improving prognosis, such as a stricter follow-up in certain months of the year or stress-directed therapies. With this aim, we analyzed the timing of death in a large cohort of patients with HF to assess the distribution of all-cause mortality according to circadian pattern, day of the week, month of the year, and season.

## METHODS

### Study Population

The study population consisted of 1233 consecutive patients followed up in a multidisciplinary HF unit of a university tertiary hospital with a cardiac transplantation program, from January 2003 to December 2008. All patients had symptomatic HF and

were treated according to the guidelines of the European Society of Cardiology.<sup>19</sup> Patients undergoing heart transplantation during follow-up were excluded from the analysis. The etiology of HF was determined from the clinical history and according to the results of cardiac imaging. The study was approved by the institution's investigation ethics committee and conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki.<sup>20</sup>

### Study Variables

Demographic, clinical, echocardiographic, and therapeutic data were collected in all patients.

### Determination of the Mode and Time of Death

Deaths were divided into the following categories: sudden death, death due to progressive HF, other cardiovascular deaths, and noncardiovascular death according to the definitions proposed by Narang et al.<sup>21</sup> Sudden death was defined as a witnessed or unwitnessed death in the absence of pre-existing circulatory failure or other modes of death; as patients resuscitated from a cardiac arrest, in the absence of pre-existing circulatory failure or other modes of death, who died within 24 h; or as similar patients who died during an attempted resuscitation. Deaths due to progressive pump failure were defined by the presence of at least one of the following situations at the time of death: cardiogenic shock, pulmonary edema, HF symptoms or signs requiring continuous intravenous therapy or oxygen administration, and confinement to bed due to HF symptoms. Other cardiovascular deaths included stroke, perioperative, mesenteric infarction, peripheral vascular occlusion, and others. Furthermore, cardiovascular death included sudden death, death due to progressive HF, stroke, and other cardiovascular events. Non-cardiovascular deaths included those due to infection, cancer, and others.

A follow-up telephone call was made to all patients at one year after inclusion. In the event of a patient's death, the study investigators retrospectively categorized the mode and time of death. When the patient died in a hospital, data were obtained by reviewing the medical records. When the patient died outside the hospital, we obtained this information through relatives. Since it was not always possible for the family to provide us with the exact time of death, we divided the day into 6-h intervals to ensure that the registered time range of death was correct. In cases in which it was impossible to get in touch with the family, we consulted the mortality register of the Catalan Health Service to determine the date of death. In those patients, we were not able to obtain the circumstances or time of death because these data are not available in the official registry.

### Statistical Analysis

Descriptive analyses were performed as the first step. Categorical variables were described by frequencies and percentages, continuous variables by means and standard deviations (SD). Baseline characteristics of patients across the two mortality

categories were examined by the chi-square test for categorical variables or Fisher's Exact Test, if necessary. The comparison of continuous variables between groups was carried out using Student *t* test for unpaired data once normality was demonstrated (Kolmogorov-Smirnov test); otherwise, a nonparametric test (Mann-Whitney *U* test) was used. The chi-square Test or Fisher Exact Test, if necessary, were used to assess whether different distributions of mortality at different times were statistically significant. All the analyses were performed with SPSS for Windows (version 17) and a 2-sided *P*-value < .05 was considered statistically significant.

## RESULTS

### General Characteristics

During the study period, 1233 patients were included and followed up for a mean (SD) of 29 (21) months. Of these patients, 37 were transplanted during the follow-up period and were excluded from the analysis. Of the remaining 1196 patients (mean [SD] age, 69 [13] years; 62% male), 418 (34.9%) died. There were 69 (16.5%) sudden deaths, 148 (35.4%) deaths due to progressive HF, 30 (7.2%) other cardiovascular deaths, and 104 (24.9%) non-cardiovascular deaths. In 67 (16%) patients, the mode of death was uncertain.

Patients' clinical characteristics are shown in Table 1, along with differences between survivors and nonsurvivors. Nonsurvivors were more frequently treated with drugs used in more advanced functional classes. It is worth pointing out that there were no differences in survival based on sex, ischemic or non-ischemic etiology of HF, or the following risk factors: smoking history, hypertension, and diabetes mellitus.

### Circadian Analysis

Time of death could be determined within a 6-h interval in 283 of the 418 nonsurvivors (68%). Analysis of the timing of death did not reveal significant differences in distribution between the four 6-h intervals (Figure 1). No significant differences in clinical characteristics were observed for the patients with a known time of death compared with patients with an unknown time of death. The distribution might vary by different factors; therefore, we examined events within the prespecified categories of sudden death, death due to progressive HF, cardiovascular death, noncardiovascular death, ischemic or non-ischemic groups, body mass index, New York Heart Association functional class, and left ventricular ejection fraction. No significant differences in the hourly distribution of deaths were

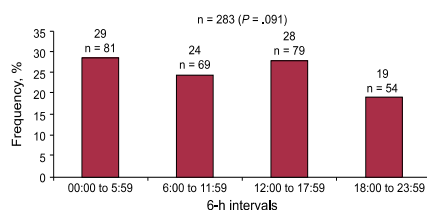


Figure 1. Circadian frequency distribution of death in chronic heart failure patients within 6-h intervals of time.

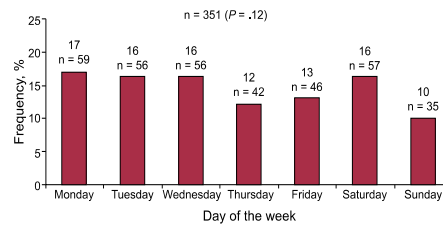


Figure 2. Frequency distribution of death in chronic heart failure patients according to the day of the week.

observed in any of these groups ( $P \geq .05$  for all comparisons). Most relevant data are shown in Table 2.

### Weekly Analysis

The day of the week was known for 351 of the 418 (84%) deaths. There were no differences in total mortality according to day of the week (Figure 2) or when analyzing the different subgroups of sudden death, death due to progressive HF, cardiovascular death, noncardiovascular death, ischemic or nonischemic etiology of HF, body mass index, New York Heart Association functional class, or left ventricular ejection fraction ( $P \geq .05$  for all comparisons). There were also no differences when the sub-analysis was performed based on age (younger or older than 65 years;  $P = .425$ ).

### Monthly and Seasonal Analysis

Mortality (determined in 99.3% of patients) occurred more frequently during the winter (30.6%), from January to March (Figure 3); only the pairwise comparison (summer-winter) with Bonferroni correction was statistically significant ( $P = .024$ ) (Figure 4). The same seasonal frequency distribution of deaths was also observed when all patient subgroups were analyzed.

Time-to-death was not an influencing factor: there were no differences in follow-up time between levels of each exposure variable (circadian, day of the week, monthly, and seasonal).

## DISCUSSION

### Circadian Rhythm of Mortality

To our knowledge, this is the first study evaluating the circadian pattern of death in patients with all New York Heart Association functional classes (I-IV) of HF. We did not observe circadian variability in overall mortality among the four established hourly intervals. In addition, the sub-analysis of the circadian distribution of cardiovascular mortality of this population showed a similar distribution, without peaks of death in any time interval.

These results contrast with the hourly peaks of cardiovascular events found in the general population. Large population studies have shown a non-uniform circadian distribution of heart events with a morning peak (between 6:00 a.m. and 11:59 a.m.).<sup>1-8</sup> Moreover, a smaller secondary peak in the late afternoon (between 18:00 p.m. and 23:59 p.m.) was also described,<sup>1,2,6</sup> suggesting a bimodal peak of events. The morning peak of heart events has been attributed to the accentuation of the activity of the sympathetic nervous system after awakening. In contrast, the reasons for a second late evening peak are less obvious and may reflect a different process.

**Table 1**  
Clinical Characteristics of Study Patients Compared by Vital Status

	Studied population (n=1196)	Survivors (n=778; 65%)	Nonsurvivors (n=418; 35%)	P-value
<b>Sex, male</b>	738 (62)	467 (60)	271 (65)	.103
<b>Age, years</b>	69 (13)	67 (14)	72 (10)	<.0001
<b>NYHA functional class</b>				
I-II	868 (73)	610 (79)	258 (63)	<.0001
III-IV	319 (27)	166 (21)	153 (37)	<.0001
<b>Etiology of HF</b>				
Ischemic	397 (33)	246 (32)	151 (36)	.105
Nonischemic	796 (67)	531 (68)	265 (61)	.105
Idiopathic	165 (14)	122 (16)	43 (10)	.011
Valvular	306 (26)	180 (23)	126 (30)	.007
Others	325 (27)	229 (29)	96 (24)	.018
<b>Smoking history</b>	588 (49)	385 (49)	203 (49)	.959
<b>Hypertension</b>	728 (61)	466 (60)	262 (63)	.253
<b>Diabetes</b>	380 (32)	236 (30)	144 (35)	.110
<b>Dyslipidemia</b>	456 (38)	314 (40)	142 (34)	.043
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	28 (5)	28 (5)	27 (5)	<.0001
<b>Heart rhythm</b>				
Sinus rhythm	667 (56)	477 (62)	190 (46)	<.0001
Atrial fibrillation/flutter	426 (36)	251 (32)	175 (42)	<.001
Pacemaker	101 (8)	49 (6)	52 (12)	<.001
<b>Implantable cardioverter defibrillator</b>	102 (9)	72 (9)	30 (7)	.226
<b>Framingham risk score, mean (SD)</b>	1.6 (1.3)	1.4 (1.2)	2.0 (1.4)	<.0001
<b>Follow-up, mean (SD), months</b>	29 (21)	35 (22)	17 (15)	<.0001
<b>Echocardiographic parameters</b>				
LVEF, mean (SD), %	44 (18)	46 (18)	42 (18)	<.001
LAD, mean (SD), mm	49 (10)	48 (9)	51 (11)	<.0001
LVEDD, mean (SD), mm	57 (11)	56 (10)	58 (11)	.056
<b>Blood chemistry</b>				
MDRD, mean (SD), mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	61 (22)	64 (23)	55 (21)	<.0001
NT-proBNP, ng/L	1522 [482-3564]	1385 [444-2973]	1962 [592-5477]	<.0001
Hb, mean (SD), g/L	128 (20)	130 (19)	124 (20)	<.0001
Troponin T, µg/L	0.010 [0.010-0.028]	0.010 [0.010-0.020]	0.018 [0.010-0.050]	<.0001
Na, mean (SD), mmol/L	139 (4)	140 (4)	138 (4)	<.0001
Urates, mean (SD), mmol/L	438 (140)	415 (132)	482 (144)	<.0001
<b>Pharmacological treatment</b>				
ACE inhibitors	540 (45)	363 (47)	177 (43)	.173
ARB	236 (20)	182 (24)	54 (13)	<.0001
Beta-blocker	580 (49)	439 (57)	141 (34)	<.0001
Mineralocorticoid receptor antagonist	411 (35)	228 (29)	183 (44)	<.0001
Digoxin	333 (28)	183 (24)	150 (36)	<.0001
Nitrates	375 (31)	204 (26)	171 (41)	<.0001
Hydralazine	107 (9)	47 (6)	60 (15)	<.0001
Antithrombotic therapy	344 (29)	234 (30)	110 (27)	.186
Oral anticoagulants	548 (46)	338 (44)	210 (51)	.020
Antiarrhythmics	245 (21)	148 (19)	97 (24)	.080
Calcium antagonists	91 (8)	68 (9)	23 (6)	.046
Statins	528 (44)	379 (49)	149 (36)	<.0001
Antidiabetic agents	308 (26)	194 (25)	114 (28)	.354
Loop diuretics	946 (79)	573 (74)	373 (90)	<.0001
Thiazides	224 (19)	117 (15)	107 (26)	<.0001
Allopurinol	195 (17)	116 (15)	79 (19)	.058

ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; BMI, body mass index; Hb, hemoglobin; HF, heart failure; LAD, left atrial diameter; LVEDD, left ventricular end diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; MDRD, estimated glomerular fraction rate using Modification of Diet in Renal Disease formula; NT-proBNP, amino-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SD, standard deviation. Data are expressed as No. (%), mean (standard deviation) or median [interquartile range].

The P value refers to the comparison of the two groups of patients (survivors and nonsurvivors) by applying Fisher's exact test for categorical variables and Student t test for continuous variables.

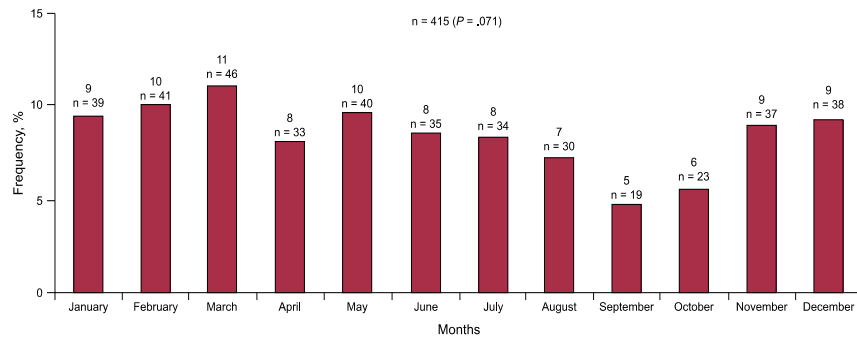


Figure 3. Monthly frequency distribution of death in chronic heart failure patients.

Since the sympathetic nervous system is characteristically activated in HF, causing chronic neurohormonal stimulation,<sup>22</sup> we expected to find a more uniform distribution of the circadian pattern of mortality. In this syndrome, the constant neurohormonal activation could be responsible for the disappearance of the morning peak of mortality described in the general population. Furthermore, it is possible that HF therapies, which generally create a neurohormonal blockade, and beta-blockers blunt the increased neurohormonal activity and other catecholamine-related changes that take place in the early morning hours.

**Weekly Rhythm of Mortality**

The prevalence of cardiovascular events on Mondays, compared to the rest of the week, is attributed to the shift from a period of nonscheduled to scheduled activity.<sup>12</sup> The onset of acute myocardial infarction peaks on Monday, primarily in the working population,<sup>13</sup> supports the hypothesis that external triggering factors may play a role in the acute causation of this disease, probably also stimulating sympathetic nervous system activity. Furthermore, when analyzing the weekly pattern of sudden death, the increase in mortality on Mondays is even more pronounced in patients ≤65 years than in older, apparently retired patients.<sup>14</sup> In our HF population, however, we did not see a weekly peak of events in the two age groups (under and over 65 years), which may support the hypothesis that permanent sympathetic activation and the specific treatment of these patients causes the disappearance

of event peaks, normalizing their distribution. The employment situation of our patients was not recorded, but most patients were of retirement age and we must take into account that patients with severe HF are not usually active. However, we cannot draw definitive conclusions.

**Seasonal Rhythm of Mortality**

We found a significant seasonal variation with a maximum incidence of mortality in winter. This distribution is similar to the

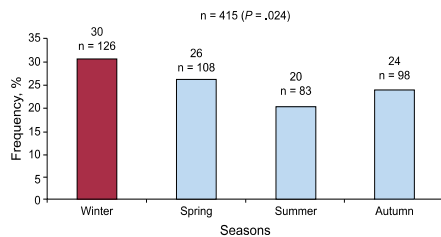


Figure 4. Seasonal frequency distribution of death in chronic heart failure patients.

**Table 2**  
Subgroup Analysis of the Circadian Pattern of Mortality

Time of day (6-h intervals)	no. (%)	P- value
<i>Global mortality</i>		
00.00-05.59	81 (28.6)	.091
06.00-11.59	69 (24.4)	
12.00-17.59	79 (27.9)	
18.00-23.59	54 (19.1)	
<i>Sudden death</i>		
00.00-05.59	13 (28.9)	.685
06.00-11.59	11 (24.4)	
12.00-17.59	13 (28.9)	
18.00-23.59	8 (17.8)	
<i>Progressive heart failure</i>		
00.00-05.59	33 (26.2)	.361
06.00-11.59	31 (24.6)	
12.00-17.59	38 (30.2)	
18.00-23.59	24 (19)	
<i>Cardiovascular death</i>		
00.00-05.59	53 (27.2)	.115
06.00-11.59	47 (24.1)	
12.00-17.59	59 (30.3)	
18.00-23.59	36 (18.5)	
<i>Noncardiovascular death</i>		
00.00-05.59	26 (30.2)	.653
06.00-11.59	22 (25.6)	
12.00-17.59	20 (23.3)	
18.00-23.59	18 (20.9)	

seasonal pattern of mortality previously described for cardiovascular events in the general population.<sup>14,23-25</sup> Moreover, when a HF population was studied, the same seasonal pattern of mortality has been reported.<sup>15-18</sup> Several physiological mechanisms may be involved in this seasonal variation.<sup>17</sup> First, hemodynamic stress and neurohumoral activation related to a decrease in the ambient temperature may exacerbate HF. Second, myocardial ischemia and arrhythmias induced by temperature decline could increase the risk of HF decompensation. Third, there may be a higher incidence of respiratory infections in winter that may exacerbate HF. Fourth, winter peaks of alcohol consumption may aggravate HF by depressing myocardial contractility and inducing atrial fibrillation.<sup>26,27</sup> Furthermore, it should be noted that the elderly are less able to regulate body temperature and are more susceptible to respiratory infections, which could make them more prone to decompensation than other age groups. To further assess the seasonal differences, we must recall that HF admissions tend to be lower in big urban hospitals during summer due to holiday stays in rural or shore localities; therefore, an analysis of in-hospital vs out-of-hospital death would be interesting for future studies.

#### Study Limitations

Our study has some limitations. First, this is a retrospective design; no autopsies were performed to establish the cause of death and there is insufficient power to reject the null hypothesis for all different modes of death. The time of death could be determined at 6-h intervals in 68% of the patients. Nevertheless, no significant differences in clinical characteristics of the patients with a known or unknown time of death were observed. Other nonrecorded variables, such as comorbidities or employment situation, may play a role in the reported results. Finally, we have to comment on the surprisingly low proportion of patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blocker and beta-blockers. The HF unit in which the studied population was attended is a specialized unit to which evolved HF patients are referred. Frequent explanations for not using these drugs were hypotension in patients with needs of high doses of diuretics or ischemic patients with needs of high doses of vasodilators, advanced renal failure, or hyperkalemia.

#### Clinical Implications

Despite these limitations, our findings may have important consequences in the clinical management of these patients. Stricter monitoring of these patients should be implemented in winter to detect and correct exacerbations at an early stage. Furthermore, encouraging vaccination may decrease the worsening of HF related to infections in winter.

#### CONCLUSIONS

In this large series, HF patients showed no increased peaks of circadian and day of the week mortality, in contrast to the pattern of cardiovascular events in the general population. This finding supports that important physiopathological changes occur in HF and may provide additional insight into the mechanism of death and possible means of prevention. Finally, a marked peak of mortality in winter has been described, suggesting that stricter monitoring of these patients during this time of the year may improve their prognosis.

#### FUNDING

This work has received financial support from *Instituto de Salud Carlos III*, REDINSCOR (*Red de investigación clínica y básica en insuficiencia cardiaca*) RD06/0003/0015 and RETICS (*Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud*): *Red Cardiovascular* (RD12/0042/0047), *Ministerio de Economía y Competitividad* (Juan de la Cierva, JCI-2012-14025), and *TerCel* (*Red de Terapia Celular*) (RD12/0019/0029).

#### CONFLICTS OF INTEREST

None declared.

#### REFERENCES

- Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al.; the MILLIS Study Group. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1315-22.
- Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, Dittrich H, Henning H, Engler R, et al. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80:267-75.
- Pepine CJ. Circadian variations in myocardial ischemia: Implications for management. *JAMA*. 1991;265:386-90.
- Levine RL, Pepe PE, Fromm Jr RE, Curka PA, Clark PA. Prospective evidence of a circadian rhythm for out-of-hospital cardiac arrests. *JAMA*. 1992;267:2935-7.
- Willich SN. Epidemiologic studies demonstrating increased morning incidence of sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1990;66:15G-7G.
- Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Toller GH, Aylmer G, Klangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*. 1987;75:131-8.
- Capucci A, Calcagnini G, Mattel E, Triventi M, Bartolini P, Biancalana G, et al. Daily distribution of atrial arrhythmic episodes in sick sinus syndrome patients: implications for atrial arrhythmia monitoring. *Eurpace*. 2012;14:1117-24.
- López Messa JB, Garmendia Leiza JR, Aguilar García MD, Andrés de Llano JM, Alberola López C, Ardura Fernández J. Factores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:850-8.
- Moser DK, Stevenson WG, Woo MA, Stevenson LW. Timing of sudden death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:963-7.
- Carson PA, O'Connor CM, Miller AB, Anderson S, Belkin R, Neuberger GW, et al. Circadian rhythm and sudden death in heart failure: Results from prospective randomized amlodipine survival trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:541-6.
- Aronow WS, Ahn C. Circadian variation of death from congestive heart failure after prior myocardial infarction in patients > 60 years of age. *Am J Cardiol*. 2003;92:1354-5.
- Friedman EH. Morning and Monday: critical periods for the onset of AMI. *Eur Heart J*. 1994;15:1727.
- Willich SN, Löwel H, Lewis M, Hörmann A, Arntz HR, Keil U. Weekly variation of acute myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population. *Circulation*. 1994;90:87-93.
- Arntz H, Willich SN, Schreiber C, Brüggemann T, Stern R, Schultheiss H. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. population-based analysis of 24061 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2000;21:315-20.
- Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y, Gibelin P. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation*. 1999;100:280-6.
- Martínez-Sellés M, García Robles JAG, Prieto L, Serrano JA, Muñoz R, Frades E, et al. Annual rates of admission and seasonal variations in hospitalizations for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:779-86.
- Stewart S, McIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure in a cold climate: Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:760-6.
- Inglis SC, Clark RA, Shakib S, Wong DT, Molaee P, Wilkinson D, et al. Hot summers and heart failure: Seasonal variations in morbidity and mortality in Australian heart failure patients (1994-2005). *Eur J Heart Fail*. 2008;10:540-9.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
- Richman PP. Human experimentation. Code of Ethics of The World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J*. 1964;2:177.
- Narang R, Cleland JG, Erhardt L, Ball SG, Coats AJS, Cowley AJ, et al. Mode of death in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1996;17:1390-403.
- Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: Clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:375-85.



23. Ornato JP, Peberdy MA, Chandra NC, Bush DE. Seasonal pattern of acute myocardial infarction in the national registry of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1684–8.
24. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1226–33.
25. González Hernández E, Cabadés O'Callaghan A, Cebrián Doménech J, López Merino V, Sanjuán Mañez R, Echánove Errazti I, et al. Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo de miocardio. El estudio PRIMVAC. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:12–9.
26. Kupari M, Koskinen P. Seasonal variation in occurrence of acute atrial fibrillation and relation to air temperature and sale of alcohol. *Am J Cardiol.* 1990;66:1519–20.
27. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Salto A, Helanza Y, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:427–36.



# Anexos





**Hoja de información al paciente y consentimiento informado para participar en el “Análisis epidemiológico de una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca seguidos en la Unidad Insuficiencia Cardíaca de nuestro hospital”**

Sr/sra.:

.....

Declaro haber sido informado/a por el Dr..... del Servicio de ..... del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo que:

- El estudio para el que se solicita mi colaboración tiene como objetivo la investigación médica para mejorar el conocimiento y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares especialmente la insuficiencia cardíaca.
- Aceptar o rechazar la participación en el estudio no supondrá ningún cambio en la atención clínica que he de recibir.
- Los investigadores responsables garantizan la confidencialidad de mis datos personales y médicos.
- Dicho estudio no supone ningún beneficio adicional ni tampoco un riesgo para mi salud, dado que solamente se revisarán datos de mi historial médico.
- En cualquier momento puedo revocar mi consentimiento para su uso.

He comprendido las explicaciones que he recibido y he podido formular todas las preguntas que me han parecido pertinentes, a las que he recibido explicaciones comprensibles.

Por ello, autorizo a los investigadores responsables para la utilización de mis datos demográficos, médicos y analíticos obtenidos en el presente estudio con fines de investigación con la firma del presente consentimiento informado.

Firmado en Barcelona, ..... de ..... del.....

El /La paciente:

El facultativo responsable:

DNI.....

Nº colegiado .....



**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre del paciente:

D.N.I.:

Doy mi consentimiento para participar en la Red Nacional de Insuficiencia Cardíaca (REDINSOR) subvencionada por el Ministerio de Sanidad a través de la Red de Grupos de Investigación cooperativa (RD06/0003) en la que está incluida el hospital donde recibo tratamiento.

He sido informado/a de que se trata de un **estudio de seguimiento** en pacientes con insuficiencia cardíaca consistente en la realización de visitas clínicas periódicas para vigilar mi evolución clínica y controlar el tratamiento. Me han explicado claramente que **este estudio no conlleva ningún medicamento especial de tipo experimental**. Por el contrario, los medicamentos y tratamientos que me van a proporcionar, son los que se usan de forma habitual para los pacientes con Insuficiencia Cardíaca.

He sido informado/a que el resultado del estudio puede proporcionar nuevos indicadores de riesgo que permitirán predecir el pronóstico de esta enfermedad; de esta manera, si el pronóstico fuera desfavorable, se podrían tomar las medidas oportunas.

Además de las visitas médicas, se realizarán una serie de exploraciones complementarias que son habituales en el control de la Insuficiencia Cardíaca: electrocardiogramas, ecocardiogramas y análisis de sangre. También he sido informado/a, que pueden incluir estudios genéticos o nuevas técnicas analíticas que permitan establecer un mejor diagnóstico y/o pronóstico de estas enfermedades.

Tanto el hospital como los profesionales que me atienden, se comprometen a que los resultados de las analíticas (incluido el estudio genético) serán utilizados **exclusivamente** con finalidades sanitarias, para mi asistencia y para investigación científica. En todo momento se guardará una **confidencialidad estricta** respecto a mi persona. En las etiquetas de muestras sanguíneas, sólo figurará un código numérico. De esta manera, mis datos de identificación personal como nombre, dirección, número de teléfono o de la seguridad social **no se asociarán** a la muestra. Sólo los profesionales que me atienden tendrán acceso directo a los registros médicos completos del estudio.

He sido informado/a que todos los tratamientos y exploraciones a que será sometido son habituales en el control y seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca y que no entrañan ningún riesgo adicional para mi persona.

He sido informado/a sobre la posibilidad de ser contactado por teléfono por el personal sanitario perteneciente a REDINSOR para un mejor seguimiento y control de mi enfermedad.

He sido informado/a de que en cualquier momento puedo retirarme del estudio sin que ello pueda incidir negativamente en la asistencia médica que mi enfermedad requiere.

He comprendido las explicaciones que he recibido y he podido formular las preguntas que he creído oportunas, habiendo recibido respuestas a las mismas que he comprendido.

Firmado:  
Paciente o representante legal

Firmado:  
El médico investigador en representación del Hospital de:

D.N.I.:

Nombre:

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

