





Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**Análisis de la historia natural de la insuficiencia
cardíaca en una cohorte de pacientes que
consultan en un servicio de urgencias hospitalario
por un primer episodio de insuficiencia cardíaca
aguda**

TESIS DOCTORAL

Ana García Sarasola

DIRECTORES

Aitor Alquézar Arbé

Òscar Miró Andreu

TUTOR

Salvador Benito Valés

Barcelona, 2021

AGRADECIMIENTOS

Dedico esta tesis a los pacientes que han hecho posible este trabajo y a todos aquellos que me acompañan en el amor por la ciencia y por las personas.

Agradezco a todos los investigadores que han participado en este proyecto y a mis directores por su gran labor. Aitor muchas gracias por tu experiencia, esfuerzo y constancia, gracias por haberme ofrecido esta oportunidad. Òscar, gracias por alentarme y por guiarme compartiendo conmigo tu trayectoria y espíritu investigador. A mi tutor Salvador Benito por confiar en mí y a Mireia Puig y todo el servicio de urgencias por haberme acogido y apoyado en este proyecto. A las “capitanas” de la Hospitalización a Domicilio, Laia Villegas, Anna Torres y a todo el equipo, por su comprensión en este periodo y por la fuerza transmitida en los años compaginando trabajo y doctorado.

Mis incondicionales de “la quinta”, con vosotras empezó todo. Marta Castellà gracias por tu ayuda, siempre rápida y resolutiva y por esas miles de carcajadas juntas; Irene y tus abrazos reparadores; Isa con tu paciencia infinita; y Pao, gracias por esas largas horas ayudándome a comprender e incluso a divertirme con el loco mundo de la estadística y la informática. Mi Karu, cuantas risas y cuantos lloros, sin tu cariño y tu alegría esta aventura hubiese sido mucho más difícil.

Muchísimas gracias a mi familia. Al equipo de las “chicas científicas” por su esfuerzo, con mi madre y su generosidad, siempre a mi lado, e Imma con su optimismo y su energía. No podría haber dejado mi tesoro en mejores manos. Gracias papá por tus reconfortantes consejos y tu ayuda esencial ahora y siempre. Y como no, Jordi, mi gratitud por tu comprensión y tolerancia. Blanki, mi hermana, a pesar de nuestros mundos diferentes y de los kilómetros que nos separan, hemos vivido juntas estas carreras de fondo, la tuya y la mía. No podría haber tenido mejor “liebre”. A los García Guijarro por sentirnos tan cerca con vuestra comprensión, cariño y apoyo.

Javi, mi compañero de vida, gracias por la paciencia, el soporte, el esfuerzo adicional en la logística familiar y por cuidarme cuando más lo he necesitado. Seguimos sumando retos juntos. Y por último, Olivia, mi luz. Llegaste y nos iluminaste en la oscuridad de la pandemia, y tu sonrisa, tu inocencia y tu amor han seguido alumbrando este esfuerzo final. Gracias cariño por tu paciencia.

ABREVIACIONES

ACC/AHA: *American College of Cardiology/ American Heart Association*

ADHERE: *Acute Decompensated Heart Failure National Registry*

ADHERE-EM: *Acute Decompensated Heart Failure National Registry Emergency Module*

AHEAD: *Acute Heart Failure Database*

ALARM-HF: *Acute Heart Failure Global Registry of Standard Treatment.*

ATTEND: *Acute decompensated heart failure syndromes registry*

DM: diabetes mellitus

EAHFE: *Epidemiology Acute Heart Failure Emergency*

EAP: edema agudo de pulmón

EHFS-II: *EuroHeart Failure Survey*

EHMRG: *Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade*

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESC-HF-LT: *European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry*

FA: fibrilación auricular

FC: frecuencia cardiaca

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FINN-AKVA: *Finnish Acute Heart Failure Study*

GC: gasto cardiaco

HEARTS: *Heart function Assessment Registry Trial in Saudi Arabia*

HFA/ESC: *Heart Failure Association/European Society of Cardiology*

HTA: hipertensión arterial

IC: insuficiencia cardiaca

ICA: insuficiencia cardiaca aguda

ICAD: insuficiencia cardiaca aguda descompensada

ICAN: insuficiencia cardiaca aguda *de novo*

ICA-SEMES: Grupo de trabajo de Insuficiencia Cardiaca Aguda de la Sociedad Española de urgencias y Emergencias

ICFep: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

ICFER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

IN-HF: *Italian Network on Heart Failure*

Kor-AHF: *Korean Acute Heart Failure*

MEESSI-AHF: *Multiple Estimation of risk based on the Emergency department Spanish Score In patients with AHF*

NT-pro-BNP: *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*

NYHA: *New York Heart Association*

OFICA: *Observatoire Français de l'Insuffisance Cardiaque Aigue*

OHFRS: *Ottawa Heart Failure Risk Scale*

OPTIMIZE-HF: *Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*

RICA: Registro nacional de Insuficiencia Cardíaca

SCA: síndrome coronario agudo

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SEC: Sociedad Española de Cardiología

SEMES: Sociedad Española de Urgencias y Emergencias

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

STRATIFY: Improving Heart Failure Risk Stratification in the Emergency Department

SUH: Servicio de Urgencias Hospitalario

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Definición universal de insuficiencia cardiaca (IC)	17
Figura 2 Perfil clínico de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda según la presencia o ausencia de congestión o hipoperfusión	19
Figura 3 Diferentes respuestas del volumen sistólico ante un incremento de la precarga dependiendo de la curva de función ventricular	21
Figura 4 Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en estudios poblacionales de todo el mundo, en porcentaje, por región	26
Figura 5 Patrón trifásico de riesgo de reingreso a lo largo de la vida tras la hospitalización por insuficiencia cardiaca	29
Figura 6 Contribución de los eventos agudos a la progresión de la insuficiencia cardiaca	30
Figura 7 Algoritmo para el abordaje de la insuficiencia cardiaca aguda en los primeros 30-60 minutos de asistencia	35
Figura 8 Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda según el perfil clínico durante la fase inicial	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación funcional de la <i>New York Heart Association</i> basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física	18
Tabla 2 Variables incluidas en la escala de riesgo MEESI con la puntuación para el cálculo del resultado final en el modelo completo y la <i>Odds Ratio</i> para la mortalidad a 30 días de cada subgrupo de pacientes	33
Tabla 3 Registros de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda	37
Tabla 4 Registros de pacientes con primer episodio de insuficiencia cardiaca aguda y seguimiento a corto plazo	39
Tabla 5 Registros de pacientes con primer episodio de insuficiencia cardiaca aguda y seguimiento a largo plazo	42

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	9
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. INSUFICIENCIA CARDIACA: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	14
1.1.1. Definición	14
1.1.2. Clasificación	15
1.1.2.1. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	15
1.1.2.2. Gravedad de los síntomas	16
1.1.2.3. Presentación inicial	17
1.1.2.4. Evolución temporal	17
1.2. FISIOPATOLOGÍA	18
1.2.1. Relación presión-volumen del ventrículo izquierdo	18
1.2.1.1. Disfunción sistólica	18
1.2.1.2. Disfunción diastólica	20
1.2.2. Remodelado cardiaco	20
1.2.2.1. Cambios estructurales y funcionales	20
1.2.2.2. Cambios moleculares y celulares	21
1.2.2.3. Factores que influyen en el remodelado cardiaco	22
1.2.3. Otros factores	22
1.3. EPIDEMIOLOGÍA, HISTORIA NATURAL Y MODELOS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO	24
1.3.1. Epidemiología	24
1.3.2. Historia natural	26
1.3.3. Modelos de estratificación de riesgo	29
1.4. GUÍAS CLÍNICAS Y DOCUMENTOS DE CONSENSO	32
1.5. REGISTROS DE INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA	35
1.5.1. Registros de insuficiencia cardiaca aguda de novo con seguimiento a corto plazo	35
1.5.2. Registros de insuficiencia cardiaca aguda de novo con seguimiento a largo plazo	38

1.5.3. Registros de insuficiencia cardiaca aguda en urgencias	40
1.5.3.1. ADHERE-EM	40
1.5.3.2. Cohorte canadiense	40
1.5.3.3. ATTEND	41
1.6. PAPEL DE LOS SERVICIOS DE URGENCIAS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA	42
1.6.1. Registro EAHFE	42
1.7. RESUMEN DE LA INTRODUCCIÓN	45
2. HIPÓTESIS	46
3. OBJETIVOS	48
3.1. Objetivo principal	49
3.2. Objetivos secundarios	49
3.2.1. Objetivo secundario 1	49
3.2.2. Objetivo secundario 2	49
3.2.3. Objetivo secundario 3	49
4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	50
4.1. ARTÍCULO 1	51
4.2. ARTÍCULO 2	66
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	82
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS	86
7. CONCLUSIONES	96
8. LÍNEAS DE FUTURO	98
9. BIBLIOGRAFÍA	100
10. ANEXOS	116
10.1. ANEXO 1	117

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca (IC) supone un importante problema de salud con una prevalencia mundial entre el 1% y 2% y una tasa de mortalidad hospitalaria durante un episodio de insuficiencia cardiaca aguda (ICA) del 4-13%. Se ha descrito un periodo denominado fase vulnerable que incluye los primeros 2-3 meses tras el alta, en este tiempo los pacientes presentan un riesgo mayor de eventos adversos como muerte o reingreso. Tras un primer episodio de ICA, la evolución de la IC se caracteriza por múltiples descompensaciones agudas en las que a menudo participa un servicio hospitalario diferente. Estas hospitalizaciones por ICA condicionan el pronóstico de los pacientes con IC. Sin embargo, existen pocos registros con periodos de seguimiento prolongados de pacientes con ICA, y la mayoría son de pacientes reclutados durante un ingreso hospitalario y no identifican a pacientes con un primer episodio.

Los objetivos de esta tesis son tres. En primer lugar, describir las características clínicas y valorar el pronóstico de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) por un primer episodio de ICA (ICAN) respecto a los que consultan por ICA descompensada (ICAD). En segundo lugar, identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad intrahospitalaria durante el primer episodio de ICA y los factores asociados al reingreso o fallecimiento durante la fase vulnerable. En tercer lugar, evaluar la historia natural de los pacientes tras un primer episodio de ICA atendidos en los SUH con un periodo de seguimiento prolongado. Para responder a estos objetivos se han realizado tres publicaciones.

El primer trabajo concluye que los pacientes con ICAN presentaron una comorbilidad menor, mejor estado basal, datos de menor gravedad durante el episodio y menor tasa de ingreso hospitalario. Estos pacientes ingresaron más frecuentemente en los servicios de cardiología o en unidades de cuidados intensivos respecto a los pacientes con ICAD que lo hicieron en unidades de corta estancia. La mortalidad cruda intrahospitalaria, a los 30 días, a los 12 meses y la reconsulta a los 30 días fue menor en los pacientes con ICAN, pero en el análisis ajustado sólo la reconsulta a 30 días fue inferior en estos pacientes.

En el segundo trabajo se identificaron cuatro factores de riesgo asociados a la mortalidad intrahospitalaria que fueron la demencia, la neoplasia, la dependencia

funcional en las actividades básicas de la vida diaria y la gravedad del episodio. Los factores de riesgo asociados al reingreso y la muerte durante la fase vulnerable fueron la hipertensión, la enfermedad renal crónica, la cardiopatía valvular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), presentar una clase funcional basal III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y la gravedad del episodio índice.

En el tercer trabajo, se analizó una cohorte de pacientes tras un primer episodio de ICA con una media de seguimiento de 2,4 años por paciente. Se obtuvieron 3 hallazgos importantes. En primer lugar, los pacientes dados de alta con vida tras primer episodio de ICA tuvieron una mediana de supervivencia de 3,9 años. En segundo lugar, se observó que en las hospitalizaciones por ICA participan varios servicios hospitalarios, y estos pacientes ingresan en tres áreas de hospitalización predominantes (Unidad de Corta Estancia, Cardiología y Medicina Interna, que atienden entre el 20% y el 30% de los ingresos cada una). No obstante, < 50% de los reingresos posteriores por ICA tuvo lugar en el mismo servicio del primer ingreso y se observó un aumento significativo de las hospitalizaciones en el servicio de Medicina Interna a lo largo de la historia natural de la IC. En tercer lugar, casi un tercio de los pacientes presentó una enfermedad no controlada durante el año siguiente al primer episodio de ICA. Este subgrupo de pacientes requirió al menos tres consultas por ICA en el SUH (independientemente de si el paciente fue finalmente hospitalizado o no), o necesitaron 2 ingresos por ICA (independientemente de si fue a través del Servicio de Urgencias o no) o fallecieron. El mal control de la enfermedad se asoció con la edad avanzada, la presión arterial sistólica baja y la anemia en el primer episodio.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a major health problem with a worldwide prevalence that ranges from 1% to 2%. Its in-hospital mortality rates during an episode of acute heart failure (AHF) are between 4 to 13%. A period referred to as the vulnerable phase has been described, which includes the first 2-3 months after discharge where patients are at increased risk of adverse events such as death or readmission. After the first episode, HF course is characterised by multiple acute decompensations often involving different hospital departments. These AHF hospitalizations determine the prognosis of HF patients. However, there are few registries of patients with AHF with long-term follow-up, and most of them include patients during a hospital admission and do not identify patients with a first episode.

The objectives of this thesis are threefold. First, to describe the clinical characteristics and assess the prognosis of patients admitted to the hospital emergency department (ED) with a first episode of AHF (FEAH) as compared to those with decompensated AHF (DAHF). Second, to identify risk factors associated with in-hospital mortality within the first episode of AHF and those associated with rehospitalization or death during the vulnerable phase. Thirdly, to evaluate the natural history of HF patients after a first episode of AHF admitted to the ED with a long-term follow-up period. This thesis presents the three studies published to address each of these objectives.

The first study concluded that patients with FEAHF had lower comorbidity, better baseline status, reduced severity during the episode, and a lower admission rate. These patients were admitted more frequently to cardiology departments or intensive care units than patients with DAHF who were admitted to short-stay units. The crude in-hospital, 30-day and 12-month mortality, and 30-day readmission were lower in patients with FEAHF, but in the adjusted analysis only 30-day readmission was lower in these patients.

The second study identified four risk factors associated with in-hospital mortality: dementia, neoplasia, functional dependence in basic activities of daily life, and severity of the episode. Risk factors associated with rehospitalization and death within the vulnerable phase were hypertension, chronic kidney disease, valvular heart disease,

chronic obstructive pulmonary disease, NYHA baseline functional class III-IV, and severity of the index episode.

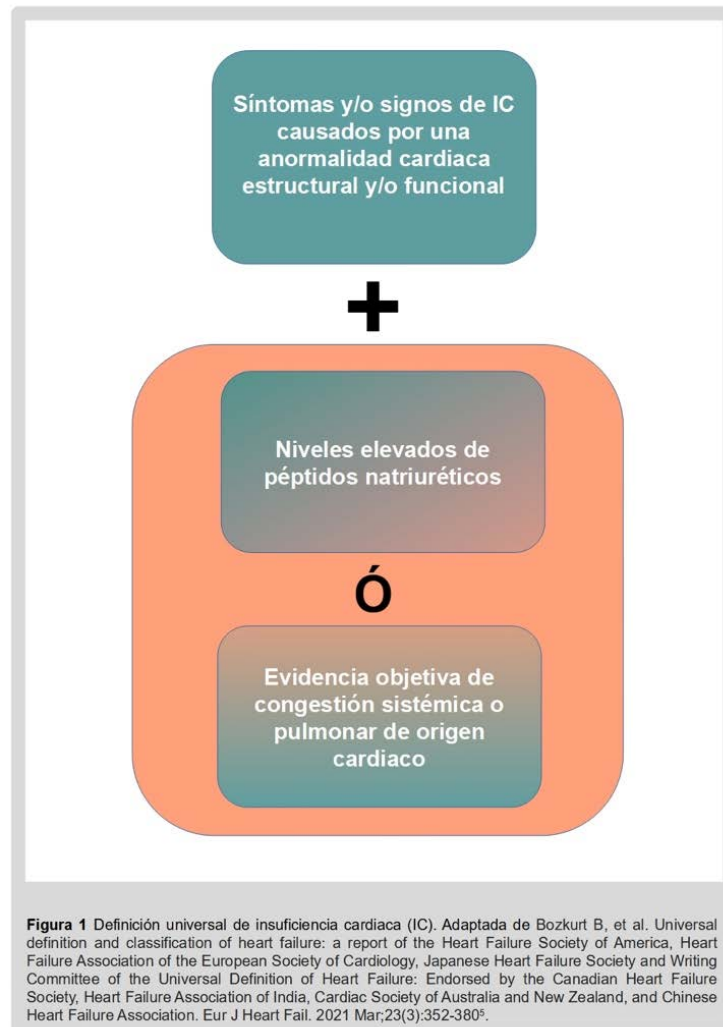
The third study analyzed a cohort of patients after a first episode of AHF with a mean follow-up of 2.4 years per patient. Three main findings were reported. First, patients discharged after a first episode of AHF had a median survival of 3.9 years. Second, several departments are involved in FEAHF and these patients are admitted to three main departments (short-stay unit, cardiology, and internal medicine, which care from 20% and 30% of admissions each). Nonetheless, <50% of subsequent rehospitalizations due to AHF took place in the same department as the first admission, and a significant increase in hospitalizations in the internal medicine department was noted along the natural history of HF. Third, nearly one third of patients had uncontrolled disease during the year following the FEAHF. This subgroup of patients required at least 3 visits due to AHF to the ED (regardless of whether the patient was eventually hospitalized or not) or required two admissions due to AHF (regardless of whether through the emergency department or not) or passed away. Poor disease control was associated with advanced age, low systolic blood pressure, and anemia in the FEAHF.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INSUFICIENCIA CARDIACA: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

1.1.1. Definición

La insuficiencia cardiaca (IC) ha presentado numerosas definiciones, muchas de ellas solo resaltan algunas de las características de este síndrome. Hasta finales del siglo pasado la IC se definía como el estado de cualquier enfermedad cardiaca en la que, a pesar de un llenado ventricular adecuado, el gasto cardiaco (GC) estaba disminuido o el corazón era incapaz de bombear la sangre a una velocidad adecuada para satisfacer las necesidades de los tejidos¹. Esta definición tiene limitaciones y es poco práctica, un estudio de pacientes con IC avanzada en espera de la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda, mostró que solo un 25% de estos pacientes tenían un GC insuficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo². La definición de IC utilizada en las actuales guías de la *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*³ y la *Heart Failure Association/European Society of Cardiology (HFA/ESC)*⁴ abarca un conjunto de signos y síntomas de IC como la disnea, la retención de líquidos/edema, la fatiga, la intolerancia a la actividad y la limitación al ejercicio; y requieren alguna forma de cardiopatía estructural o funcional. La definición de la HFA/ESC de 2016⁴ exige además la presencia de una reducción del GC o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o durante el esfuerzo. Sin embargo, esta definición es difícil de aplicar porque medir de forma fiable el GC o las presiones de llenado es un procedimiento complejo. En 2020 se publicó la definición universal de IC en un documento avalado por la *Heart Failure Society of America*, la *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA/ESC)* y la *Japanese Heart Failure Society*⁵ (**Figura 1**). Esta definición incluye la determinación de péptidos natriuréticos. Estos biomarcadores son una medida objetiva que disminuye la variabilidad del diagnóstico.



1.1.2. Clasificación

Existen numerosas clasificaciones de IC basadas en diferentes criterios.

1.1.2.1. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Es la clasificación de IC más empleada, se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Los pacientes pueden dividirse así en tres categorías principales:

- IC con FEVI preservada (ICFEP) requiere una FEVI $\geq 50\%$. En este tipo de IC la anomalía principal reside en la diástole, pero también puede haber anomalías en la función sistólica, la aurícula izquierda, la vascularización pulmonar, el ventrículo derecho (VD), las arterias coronarias y el miocardio⁶. A menudo se presenta con un remodelado

concéntrico del ventrículo izquierdo (VI) o hipertrofia, pero en ocasiones la geometría ventricular puede ser normal⁷.

- IC con FEVI reducida (ICF_{Er}) implica una FEVI <40% . Se caracteriza por anomalías significativas en la función sistólica, puede presentar una dilatación cameral progresiva y remodelado excéntrico³.

- IC con FEVI en rango medio incluye a los pacientes con una FEVI 41-49%. Este tercer grupo comparte características tanto de la ICF_{Er} como de la ICF_{Ep}.

De forma adicional se ha descrito la IC con FEVI mejorada, comporta una FEVI basal ≤40% que ha presentado una recuperación (aumento ≥10 puntos y una segunda medición de la FEVI >40%).

Cabe subrayar que esta clasificación de la IC según la FEVI no se basa en la etiología o la fisiopatología y pacientes con la misma FEVI pueden tener un pronóstico diferente.

1.1.2.2. Gravedad de los síntomas

Otra clasificación muy utilizada es la clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) y se basa en la repercusión clínica de los síntomas de IC que presenta el paciente (**Tabla 1**).

Tabla 1 Clasificación funcional de la *New York Heart Association* basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física

Clase I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones
Clase II	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo, pero una actividad menor que la ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase IV	Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin sentir molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar

Adaptada de Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200⁴.

1.1.2.3. Presentación inicial

Existe también una clasificación según el perfil clínico a su presentación: IC aguda descompensada (ICAD), shock cardiogénico, edema agudo de pulmón (EAP), IC derecha, IC hipertensiva y la IC en contexto de los síndromes coronarios agudos (SCA)⁴. También existe una clasificación basada en las cifras de presión arterial sistólica en la presentación inicial a la llegada a urgencias⁸ y la más reciente basada en la existencia de signos clínicos de congestión o hipoperfusión (**Figura 2**)⁴.

	CONGESTIÓN (-)	CONGESTIÓN (+)
HIPOPERFUSIÓN (-)	CALIENTE-SECO	CALIENTE-HÚMEDO
HIPOPERFUSIÓN (+)	FRÍO-SECO	FRÍO-HÚMEDO

Figura 2 Perfil clínico de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda según la presencia o ausencia de congestión o hipoperfusión. Adaptada de Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200⁴.

1.1.2.4. Evolución temporal

Respecto a la evolución temporal, la IC puede clasificarse como IC crónica o como IC aguda (ICA). La ICA consiste en la aparición rápida o el empeoramiento de los síntomas o signos de IC y suele precisar una atención urgente⁴. Puede clasificarse en dos categorías, ICA de nueva aparición o *de novo* (ICAN), que se presenta en pacientes con una primera descompensación de IC y en los que puede aparecer de forma aguda o subaguda, e ICAD, que corresponde a la exacerbación de síntomas en pacientes con episodio previo de ICA y puede cursar de forma lenta o rápida⁴.

1.2. FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico la IC es un síndrome clínico causado por el deterioro del llenado ventricular o de la eyección, lo que provoca la incapacidad del corazón para proporcionar una perfusión adecuada a los tejidos y mantener las presiones normales de llenado cardiaco³. Esto se asocia a cambios estructurales, funcionales y neurohormonales que pueden tener efectos inicialmente compensatorios para mantener la función cardiaca pero posteriormente pueden resultar nocivos.

1.2.1. Relación presión-volumen del ventrículo izquierdo

Los factores principales que regulan la función del VI son tres. La precarga, definida como el grado de estiramiento máximo o tensión de las fibras miocárdicas antes del inicio de la contracción ventricular, determinada por la longitud media de los sarcómeros al final de la diástole. La contractilidad miocárdica que es la fuerza generada para cualquier volumen telediastólico, y la poscarga que corresponde a la presión que el ventrículo debe sobrepasar para expulsar la sangre, determinada por la impedancia aórtica y la tensión de la pared⁹.

El mecanismo de Frank-Starling explica la interacción entre estos factores y establece que el corazón tiene la capacidad intrínseca de adaptarse a volúmenes crecientes de sangre entrante^{10,11}. Esto significa que el aumento de la precarga conlleva una mayor fuerza de contracción y un mayor volumen sistólico expulsado.

La función cardiaca depende también de los mecanismos fisiológicos diastólicos para proporcionar un llenado adecuado del VI. La presión diastólica del VI está determinada por el volumen de sangre en el ventrículo, la distensibilidad del ventrículo y el grado de presión externa aplicada sobre el VI por el pericardio y el VD.

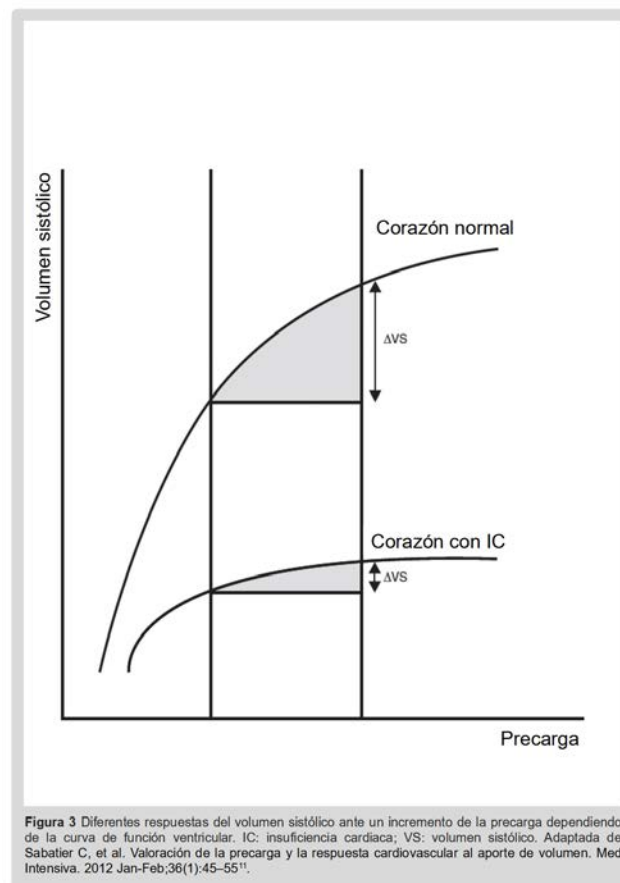
Por tanto, los dos tipos principales de disfunción ventricular que conducen a la IC son la disfunción sistólica y la disfunción diastólica, aunque estas alteraciones a menudo pueden coexistir.

1.2.1.1. Disfunción sistólica

La disfunción sistólica implica una disminución de la contractilidad miocárdica que ocasiona un volumen sistólico reducido y un volumen telediastólico aumentado. Estos

cambios hemodinámicos desencadenan mecanismos compensatorios como la activación neurohormonal. El estímulo de la actividad simpática ayuda a restablecer el GC al incrementar la frecuencia cardíaca (FC) y al aumentar la retención renal de sal y agua. Con esto se consigue incrementar el volumen telediastólico y a través del mecanismo de Frank-Starling también el volumen sistólico¹¹.

Sin embargo, esta relación no es lineal, a medida que progresa la IC, una vez alcanzado un valor concreto de precarga, incrementos posteriores no consiguen aumentar el volumen sistólico. La representación gráfica de este fenómeno se denomina curva de Frank-Starling (**Figura 3**)¹¹.



La hipertrofia del VI forma parte de la respuesta adaptativa a la disfunción sistólica, ya que disminuye la presión de la pared y la poscarga. Sin embargo, la disminución de la distensibilidad debida a la hipertrofia y la fibrosis puede producir una alteración de la función diastólica en muchos pacientes con IC avanzada¹².

1.2.1.2 Disfunción diastólica

En la disfunción diastólica existe una disminución de la distensibilidad del VI que ocasiona un aumento de la presión diastólica del VI, de la AI y de las venas pulmonares.

La relajación miocárdica está alterada por lo que la fase de llenado ventricular rápido inicial se reduce y el papel de la contracción auricular al llenado ventricular es más importante. Por este motivo los pacientes con disfunción diastólica son más sensibles que los individuos sanos a la pérdida de la contracción auricular como sucede en la fibrilación auricular (FA) o en la taquicardia. En estas situaciones el aumento de la FC acorta la duración de la diástole y dificulta el llenado ventricular dependiente de la contracción auricular¹³.

1.2.2 Remodelado cardiaco

El remodelado cardiaco se define como el cambio en la estructura del corazón secundario a cambios hemodinámicos, activación neurohormonal o lesión cardiaca entre otros factores. Esto da lugar a cambios moleculares, celulares e intersticiales⁹. El remodelado cardiaco puede ser fisiológico, cuando los cambios estructurales tienen un efecto compensatorio que ayuda a mantener la función cardiaca normal, o patológico, cuando tras una sobrecarga de presión o de volumen mantenida o tras una lesión cardiaca, el remodelado pasa de ser un proceso adaptativo a ser perjudicial^{9,14}. Se desconoce en qué momento ocurre esta transición ni cómo podría identificarse en los pacientes, pero es probable que el remodelado persistente contribuya a la progresión de la IC.

1.2.2.1. Cambios estructurales y funcionales

Las principales características del remodelado cardiaco son los cambios en la masa y el volumen del VI. Los tres patrones generales de remodelado son la hipertrofia concéntrica del VI (en respuesta a la sobrecarga de presión), la hipertrofia excéntrica del VI (en respuesta a la sobrecarga de volumen), o la hipertrofia mixta concéntrica/excéntrica^{9,14}.

-Hipertrofia concéntrica: se caracteriza por un aumento del grosor de la pared ventricular sin dilatación de la cavidad.

-Hipertrofia excéntrica: se caracteriza por un aumento de la masa y del volumen de la cámara. El grosor de la pared puede ser normal, estar aumentado o disminuido y puede dividirse a su vez en tres subtipos diferentes según el origen⁹:

- Hipertrofia excéntrica por estímulo fisiológico. Se presenta en deportistas como mecanismo adaptativo.
- Hipertrofia excéntrica tras una sobrecarga patológica de volumen. Con el tiempo, se produce un adelgazamiento de la pared y la geometría del corazón adopta una forma más esférica, lo que se asocia a una disminución de la FEVI.
- Hipertrofia excéntrica por miocardiopatía dilatada. Se presenta tras una lesión del miocardio por agentes tóxicos, metabólicos o infecciosos. El deterioro de la función cardiaca es más rápido que en cualquier otra forma.

-Remodelado combinado concéntrico y excéntrico del VI. Puede ocurrir tras un infarto de miocardio.

1.2.2.2. Cambios moleculares y celulares

El remodelado estructural se asocia a menudo con eventos moleculares que implican cambios en la expresión o la actividad de las proteínas que participan en la función miocárdica¹⁵. Además se asocia a una serie de cambios celulares que afectan principalmente a los cardiomiocitos y a los fibroblastos intersticiales. La sobrecarga de presión o volumen produce una disminución en el número de cardiomiocitos, esto ocasiona una hipertrofia de aquellos que sobreviven como un proceso adaptativo para mantener el volumen sistólico. Sin embargo, si la sobrecarga persiste en el tiempo, la pérdida de cardiomiocitos ocurre de forma difusa lo que produce una disfunción progresiva del VI. Por otro lado, el remodelado cardiaco se acompaña de una acumulación progresiva de fibras de colágeno intersticial sintetizadas por los fibroblastos y que unen los cardiomiocitos¹⁶. Debido a esta fibrosis intersticial, la densidad capilar también disminuye, lo que ocasiona un descenso de aporte de oxígeno a los tejidos y los consecuentes cambios estructurales por la hipoxia⁹. Además no solo cambia la cantidad de colágeno, sino también su calidad, con un cambio de

colágeno insoluble a soluble que conduce a una reducción de la reticulación. Todas estas alteraciones disminuyen la contractilidad y la distensibilidad miocárdica¹⁶.

1.2.2.3. Factores que influyen en el remodelado cardiaco

La evolución del remodelado cardiaco está influida por la gravedad del proceso causante del mismo, los mecanismos de compensación que se desencadenan para la adaptación, la eficacia del tratamiento y las reacciones adversas al mismo. Los factores más importantes que participan en el remodelado cardiaco son la carga hemodinámica del VI, la presión arterial y la activación neurohormonal, que es el primer mecanismo que se activa en respuesta al deterioro de la función cardiaca. Los principales sistemas neurohormonales implicados en la respuesta a la IC son el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y los péptidos natriuréticos⁹. La activación neurohormonal forma parte de los mecanismos adaptativos iniciales en la IC mediante la vasoconstricción y redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales, y mediante el aumento de la FC y la contractilidad miocárdica que da lugar a un incremento del flujo sanguíneo. Sin embargo, la persistencia de estos mecanismos conlleva efectos deletéreos. El aumento de la FC y de la poscarga del VI puede acelerar el deterioro de la función miocárdica y pueden provocar una isquemia coronaria¹⁷. Además, se produce un incremento en la presión diastólica que se transmite a las aurículas y por tanto a la circulación venosa pulmonar y sistémica, lo que puede ocasionar el desarrollo de congestión pulmonar y periférica.

1.2.3. Otros factores

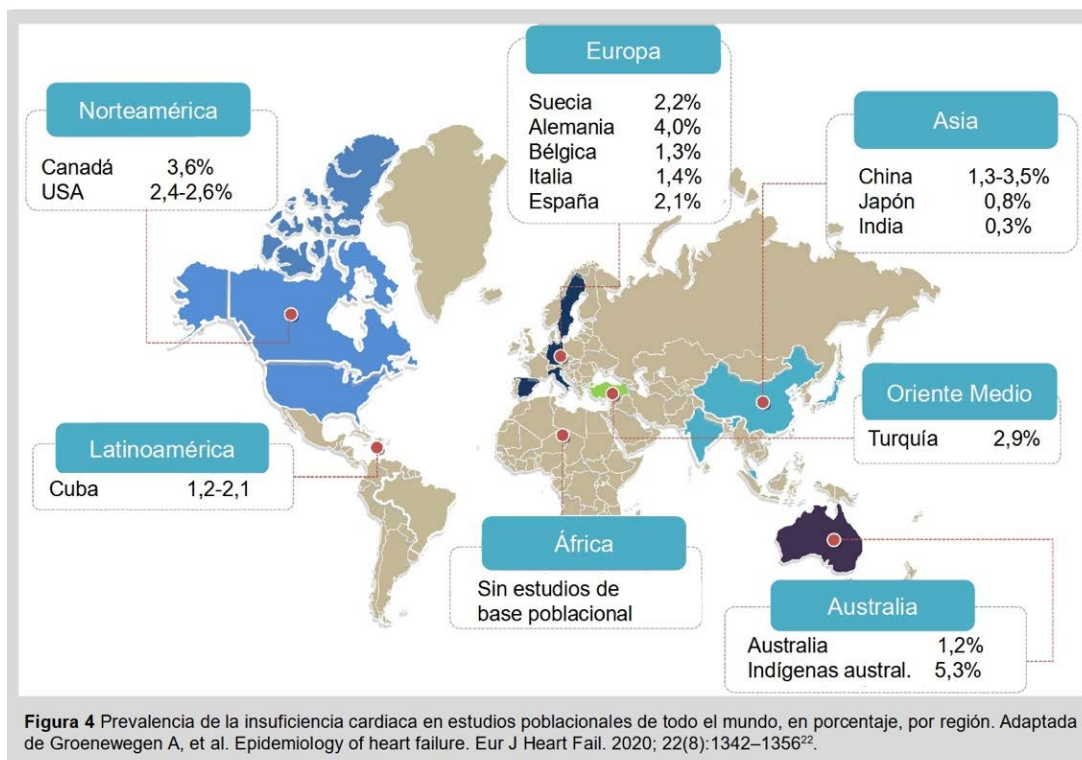
Más allá de los mecanismos de remodelado cardiaco comentados, existen otros factores implicados en la fisiopatología de la ICA. En primer lugar existe una disfunción endotelial generalizada que puede ocasionar hipoperfusión miocárdica, aumento de la rigidez vascular, vasoconstricción sistémica y pulmonar que conllevan un aumento de la sobrecarga del VI y VD. La gravedad de la disfunción endotelial se asocia a síntomas de IC más graves, peor capacidad de ejercicio y peor pronóstico¹⁸. En segundo lugar, el desarrollo de hipertensión pulmonar y la disfunción del VD pueden producirse en fases evolutivas avanzadas. El VD difiere del VI en algunas características, su pared es más fina, la proporción de alfa miosina en las miofibrillas es diferente, y la respuesta ante el

estímulo adrenérgico y la irrigación coronaria son distintas. Todo ello le confiere una gran capacidad adaptativa y tiene un papel regulador importante¹⁹. En tercer lugar, el desarrollo de insuficiencia renal es un factor de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos en los pacientes con IC crónica²⁰. En los episodios de ICA el empeoramiento de la función renal durante la hospitalización es un factor de mal pronóstico²¹.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA, HISTORIA NATURAL Y MODELOS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

1.3.1. Epidemiología

La IC constituye un importante problema de salud debido a su elevada prevalencia y a la gran mortalidad y morbilidad asociadas. La prevalencia mundial de la IC se sitúa aproximadamente en el 1-2% de la población adulta en países desarrollados^{22,23} y es >10% en las personas ≥ 70 años²³. Ha aumentado casi un 25% desde el año 2002 y se prevé que continúe aumentando debido a diversos factores²⁴. En primer lugar, dado el envejecimiento de la población; en segundo lugar, como consecuencia de la mejoría en el tratamiento y en la supervivencia de los pacientes con patologías cardíacas y, en tercer lugar, debido al aumento de la prevalencia de factores de riesgo de la IC como la hipertensión arterial (HTA) y la FA. Se estima que el 3% de la población adulta de *EE. UU.* tendrá IC en el 2030²⁵. Una revisión reciente muestra la prevalencia de la IC a escala mundial²² (**Figura 4**).



El número de países que participan en ensayos clínicos relacionados con la IC ha aumentado en los últimos años^{26,27} y se han realizado registros internacionales de IC que han permitido apreciar mejor las diferencias geográficas en las poblaciones con IC^{28,29,30}. Sin embargo, los datos epidemiológicos de los países fuera de Europa, *EE. UU.* y Canadá son escasos, especialmente en los países con ingresos medios y bajos, a pesar de que se estima que soportan el 80% de la carga de enfermedades cardiovasculares³¹. La situación socioeconómica de una población es un factor de riesgo reconocido para las enfermedades cardiovasculares por lo que las diferencias en la prevalencia de la IC entre países podrían atribuirse a los determinantes socioeconómicos además de la ubicación geográfica o la etnia^{32,33}. Esto podría deberse a que las personas con carencias socioeconómicas pueden tener hábitos de vida menos saludables como sedentarismo, mala alimentación, tabaquismo y falta de adherencia al tratamiento³⁴. Sin embargo, la prevalencia en determinados países podría subestimarse ya que el acceso a los recursos sanitarios es menor en los pacientes con carencias socioeconómicas, incluso en países con sistemas sanitarios universales. Además se ve influenciado por el coste individual que supone la atención médica al paciente en función del sistema de salud al que pertenece³⁵.

Tras el diagnóstico inicial, el paciente con IC ingresa en el hospital aproximadamente una vez al año³⁶. La IC es la primera causa de hospitalización en pacientes ≥ 65 años en el mundo occidental³⁷ y se considera que el número absoluto de ingresos hospitalarios por IC aumente en un 50% en los próximos 25 años, debido al crecimiento y al envejecimiento de la población³⁸.

Las tasas de mortalidad de la IC varían en las publicaciones disponibles en función del diseño, el entorno en el que se realiza el estudio, los criterios utilizados para definir la IC así como la edad, comorbilidades y la FEVI de los pacientes. Por ejemplo, las tasas de mortalidad de los estudios observacionales son más altas que las tasas observadas en los ensayos clínicos, que incluyen pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades³⁹. Por este motivo se publicó recientemente una revisión sistemática de 60 estudios con 1,5 millones de pacientes con IC crónica que estimó que la supervivencia a 1, 2, 5 y 10 años era del 87%, 73%, 57% y 35%, respectivamente⁴⁰.

Entre los registros de *EE. UU.*^{41,42} y europeos⁴³⁻⁴⁶ más importantes la mortalidad intrahospitalaria de la ICA oscila entre un 4% y un 7%. Las tasas de mortalidad al año

de la hospitalización varían entre un 36% en el registro de ADHERE⁴¹ de EE. UU., y un 23,6% en el europeo ESC-HF-LT Pylot ⁴⁶.

La causa de la muerte no siempre está relacionada con la IC. En un estudio publicado en 2011 se observó que el 66% de los pacientes del *Framingham Heart Study* fallecidos entre el año 1974 y el 2004 lo hizo por causas cardiovasculares⁴⁷. Sin embargo, la proporción de muertes cardiovasculares parece estar disminuyendo. Los datos del ensayo EVEREST en 2010 mostraron que la causa de la muerte estaba directamente relacionada con la IC en el 41% de los casos y un estudio español observó que las muertes no cardiovasculares representaron casi un 70% en 2018 respecto al 17,4% en 2002, debido principalmente al aumento de los fallecimientos por neoplasias ^{48,49}.

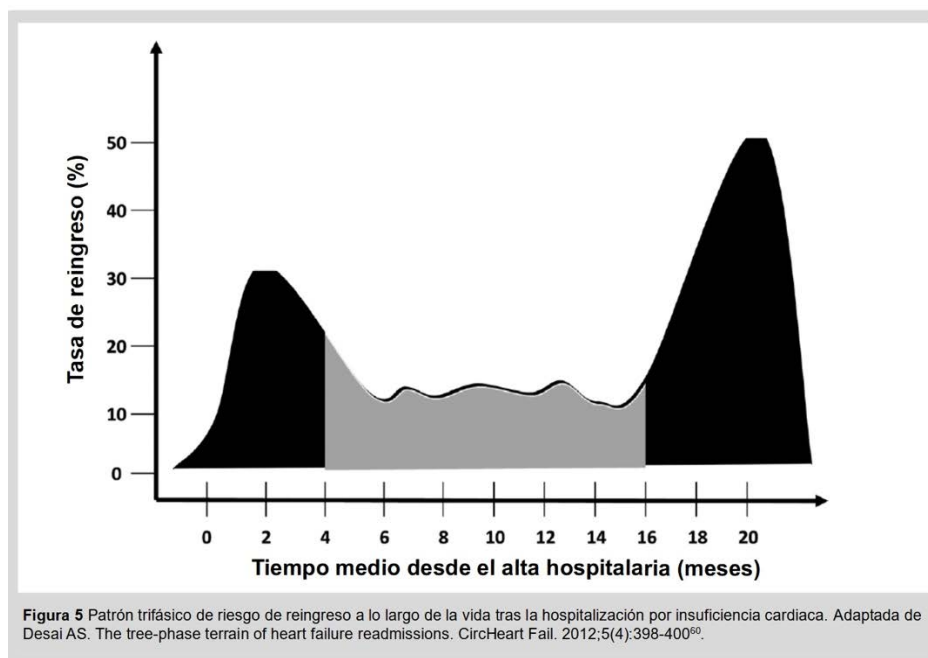
La tasa de reingreso hospitalario tras el alta por IC es alta. Se estima que el 20% de los pacientes volverá a ingresar en ese mismo año y más del 80% lo hará a lo largo de 5 años^{50,51}. Los reingresos se deben a menudo a problemas no relacionados con IC, lo que refleja la elevada comorbilidad de estos pacientes. Se estima que sólo un 35% de los reingresos a los 30 días se deben a la IC y aproximadamente la mitad son por causas cardiovasculares⁵².

En España la prevalencia de IC en un estudio poblacional publicado en 2019 fue de 1,89% y la tasa de incidencia de 2,78 /1000 personas/año⁵³. La ICA constituye la cuarta causa de hospitalización en personas ≥ 65 años y la segunda en mayores de 85 años⁵⁴. La mortalidad al año oscila entre un 23% en registros de pacientes hospitalizados y un 29% en pacientes reclutados en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) y representa la 5ª causa de muerte global en 2018 según el Instituto Nacional de Estadística, lo que supone el 4,4% de todas las defunciones ⁵⁴⁻⁵⁶.

1.3.2. Historia natural

La IC constituye el síndrome final de diferentes enfermedades cardíacas y en muchos casos permanece sin diagnosticar hasta el desarrollo del primer episodio de descompensación. La historia natural de la IC se caracteriza por múltiples descompensaciones agudas y un deterioro progresivo de la función cardíaca, lo que condiciona repetidas consultas a urgencias y hospitalizaciones en fases evolucionadas de la enfermedad⁵⁷.

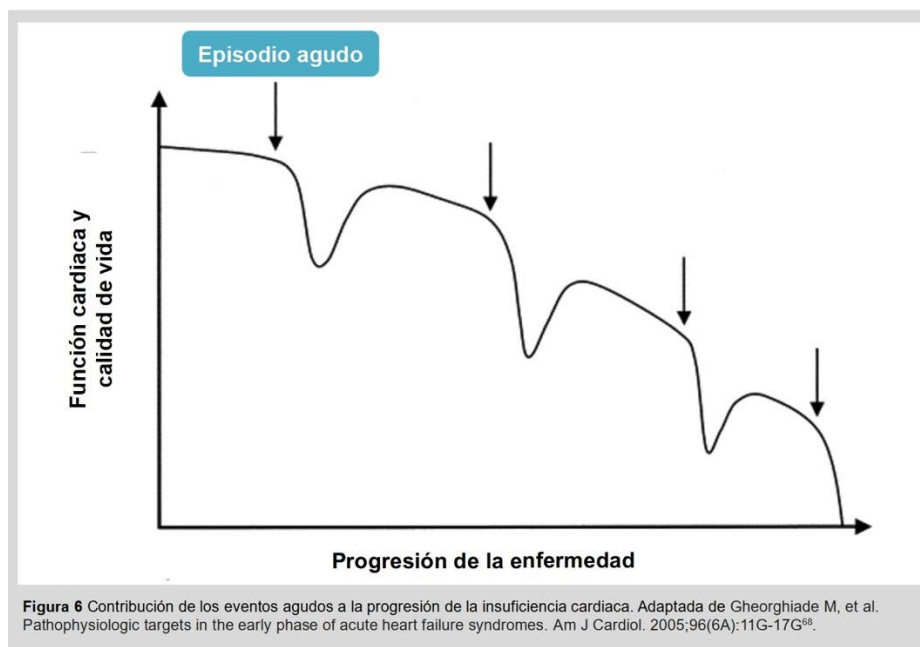
La hospitalización es un evento con valor pronóstico. En un estudio realizado en Reino Unido con 2,1 millones de pacientes, se observó que la mortalidad a los 5 años de los pacientes con IC de reciente diagnóstico y sin ingreso hospitalario fue de 56% frente a una mortalidad del 78% en los pacientes que habían requerido ingreso hospitalario⁵⁸. Se ha demostrado que tras una primera hospitalización por IC el riesgo de reingreso sigue un patrón trifásico, con un pico temprano y otro tardío separados por una larga fase de meseta de baja incidencia. Chun et al.⁵⁹ describieron estas tres fases de riesgo de reingreso en base al análisis de una cohorte de 8.543 pacientes con un primer ingreso por ICA seguidos durante 10 años. Se observó que aproximadamente el 30% de todos los reingresos se producían en los dos primeros meses tras el alta hospitalaria y el 50% en los dos meses anteriores al fallecimiento, con tasas de ingreso más bajas del 15%-20% durante el periodo intermedio, denominado fase de meseta (**Figura 5**)⁶⁰. La duración de esta fase es variable y puede durar varios años. La proporción de hospitalizaciones atribuidas a causas cardiovasculares y no cardiovasculares fue similar en casi todos los momentos⁵⁹.



El periodo posterior al alta tras un ingreso reciente se asocia por tanto a un momento de vulnerabilidad para una amplia gama de efectos adversos y se denomina fase

vulnerable. Abarca los 60-90 días tras el alta, el reingreso por IC se produce en el 15-30% de los casos y la mortalidad en este periodo es del 7-11%^{48,56,59,61-66}.

Por otro lado, se ha definido el término ingresador frecuente que incluye a pacientes con ≥ 2 ingresos por ICA en el primer año tras el primer ingreso⁶⁷. Este grupo constituye el 25% de los pacientes que ingresan por ICA, presentan características diferentes y presentan mayor mortalidad por todas las causas en el seguimiento a largo plazo⁶⁷. Se ha postulado que cada hospitalización se asocia a un deterioro de la función cardiaca que no se restablecerá completamente a pesar de superar el episodio⁶⁸. A medida que disminuye la capacidad de recuperación, los episodios de ICA pueden tener una duración mayor y estar separados por intervalos más cortos de tiempo⁶⁹. Esto comporta un deterioro progresivo de la función cardiaca y de la calidad de vida del paciente (**Figura 6**)⁶⁸. La identificación del perfil del paciente es crucial para diseñar estrategias que permitan optimizar el seguimiento, el tratamiento, mejorar la calidad de vida, evitar los reingresos y disminuir la mortalidad⁷⁰. No obstante, existen pocos estudios que analicen la historia natural de los pacientes tras un primer episodio de ICA.



Al igual que en otras enfermedades crónicas, el abordaje de la IC es multidisciplinar, por lo que los ingresos y reingresos por ICA pueden ser en diferentes servicios como

Cardiología, Medicina Interna o Geriátrica y es frecuente el traspaso entre especialidades en los diferentes ingresos⁵⁷. Además, un 24% de las consultas por ICA en los SUH no precisan ingreso⁵⁶.

Un estudio canadiense publicado en 2013 analizó el pronóstico de los pacientes con ICA dados de alta desde el SUH respecto a los pacientes que ingresaron⁷¹. Se observó que los pacientes dados de alta desde los SUH presentaron mayor tasa de muerte y reconsulta a los 30 y 90 días del alta respecto a los pacientes que ingresaron tras su visita en el SUH. Otro estudio, también canadiense, publicado en 2010 mostró mayor mortalidad y reconsulta a largo plazo en los pacientes dados de alta desde el SUH⁷². Estos resultados sugieren que la correcta estratificación del riesgo podría mejorar el resultado clínico, la asignación de recursos, y evitar el alta inapropiada de los pacientes de alto riesgo así como el sobretratamiento de los sujetos de bajo riesgo.

1.3.3. Modelos de estratificación de riesgo

Es necesario disponer de métodos prácticos para estratificar el riesgo de los pacientes que consultan por ICA ya que las actuaciones a realizar serán diferentes según el perfil del paciente. La mayoría de estudios se centran en la identificación del paciente de alto riesgo para poder ofrecerle un seguimiento y tratamiento apropiado. Pero también es importante disponer de herramientas contrastadas en los SUH, y así identificar al paciente de bajo riesgo que podría ser dado de alta de forma segura desde los SUH. Se han desarrollado y validado modelos que permiten estratificar el riesgo de muerte en función de las características del propio paciente, los signos vitales y los hallazgos de laboratorio en el momento del ingreso⁷³, por ejemplo, la herramienta *Classification and Regression Tree Analysis* (CART) del *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE)⁷⁴, las descritas con el registro *Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure* (OPTIMIZE-HF)^{42,75}, la elaborada por la AHA⁷⁶ o la descrita por Salah et al.⁷⁷.

Las herramientas diseñadas con el registro OPTIMIZE-HF y las elaboradas por la AHA y por Salah et al. se generaron a partir de registros de pacientes hospitalizados, sin incluir pacientes valorados en el SUH que no ingresaron. Además al estar validadas en estos pacientes, es plausible que no identifiquen con precisión aquellos pacientes con

bajo riesgo de complicaciones en el seguimiento y que podrían ser susceptibles de recibir el alta desde los SUH de forma segura.

La herramienta CART fue evaluada y validada en el ámbito de los SUH con el registro *Acute Decompensated Heart Failure National Registry Emergency Module (ADHERE-EM)*⁷⁸. Además existen 3 escalas diseñadas para ser utilizadas en los SUH: 2 en Canadá, la *Ottawa Heart Failure Risk Scale (OHFRS)* y la *Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade (EHMRG)*^{79,80} y 1 en EE. UU. denominada *Improving Heart Failure Risk Stratification in the Emergency Department (STRATIFY scale)*⁸¹.

Con la intención de aportar herramientas que faciliten la estratificación del riesgo en los SUH, el grupo de trabajo de Insuficiencia Cardíaca Aguda de la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias (grupo ICA-SEMES) desarrolló una herramienta de cálculo de riesgo, la *MEESSI-AHF (Multiple Estimation of risk based on the Emergency department Spanish Score In patients with AHF)*⁸². Esta escala incluye 13 variables predictoras de muerte a los 30 días de la consulta inicial en el SUH (**Tabla 2**)⁸³. Estas variables son fáciles de obtener en la práctica asistencial y corresponden a factores pronósticos ya conocidos^{41,79-81,84-87}. Además se creó una calculadora online para el cálculo del riesgo individualizado (<http://MEESSI-AHF.risk.score-calculator-ica-semes.portalsemes.org>)⁸². Esta escala de riesgo estratifica a los pacientes en 4 categorías clínicas: grupo de riesgo bajo, riesgo intermedio (estos 2 grupos podrían ser dados de alta segura desde los SUH) alto y muy alto. La MEESSI-AHF es particularmente útil en los pacientes con un riesgo muy alto de muerte a los 30 días y en los pacientes con bajo riesgo. En los de muy alto riesgo ayuda a que la atención se centre en garantizar que tanto el paciente como los familiares conozcan la gravedad de la situación, y así el paciente reciba si está indicado un tratamiento precoz y agresivo. En un paciente con bajo riesgo, la atención se centrará en realizar el tratamiento oportuno de manera que se consiga un alta temprana del SUH. De esta manera se evitará exponer al paciente a riesgos derivados de la hospitalización como la infección nosocomial o el síndrome confusional⁸².

Tabla 2 Variables incluidas en la escala de riesgo MEESI con la puntuación para el cálculo del resultado final en el modelo completo y la *Odds Ratio* para la mortalidad a 30 días de cada subgrupo de pacientes.

VARIABLES	Coefficientes	OR
Edad (años)		
≥ 75 años	0	1
50-74	0,420	1,52
25-49	0,848	2,34
<25	1,383	3,99
Presión arterial sistólica (mmHg)		
140-154	0,421	1,52
125-139	0,722	2,06
110-124	0,943	2,56
95-109	0,923	2,52
<95	1,108	3,03
Edad (años)		
<75	0	1
75-79	0,462	1,59
80-84	0,554	1,74
85-89	0,544	1,72
≥90	0,963	2,62
NT-proBNP (pg/mL)		
< 8000	0	1
8000-15 999	0,495	1,64
16 000-23 999	0,714	2,04
≥24 000	0,951	2,59
Potasio (mEq/L)		
<3,5	0,390	1,48
3,5-4,9	0	1
5-5,5	0,303	1,35
>5,5	0,736	2,09
Valor de troponinas >p99		
Negativo	0	1
Positivo	0,557	1,75
Clase funcional de la NYHA a la llegada al SUH		
I-II-III	0	1
IV	0,491	1,63
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)		
<25	0	1
25-29	0,297	1,35
≥30	0,523	1,69
Síntomas de bajo GC *		
No	0	1
Sí	0,390	1,48
Saturación de oxígeno (%)		
95-100	0	1
90-94	0,171	1,19
86-89	0,296	1,34
≤85%	0,512	1,67
Episodio asociado con SCA**		
No	0	1
Sí	0,704	2,02
Hipertrofia en ECG***		
No	0	1
Sí	0,464	1,59
Creatinina (mg/dL)		
<1,5	0	1
1,5-2,4	0,241	1,27
≥2,5	0,376	1,46

ECG: electrocardiograma; GC: gasto cardiaco; NT-proBNP: *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*; NYHA: New York Heart Association; OR: *odds ratio*; SCA: síndrome coronario agudo; SUH: servicio de urgencias hospitalario.

Para calcular la puntuación MEESI de un paciente concreto, hay que sumar los 13 coeficientes más el coeficiente de interceptación, que es de 5,399.

*Se define por confusión, debilidad, frialdad periférica y otros signos: mala perfusión periférica, anuria u oliguria.

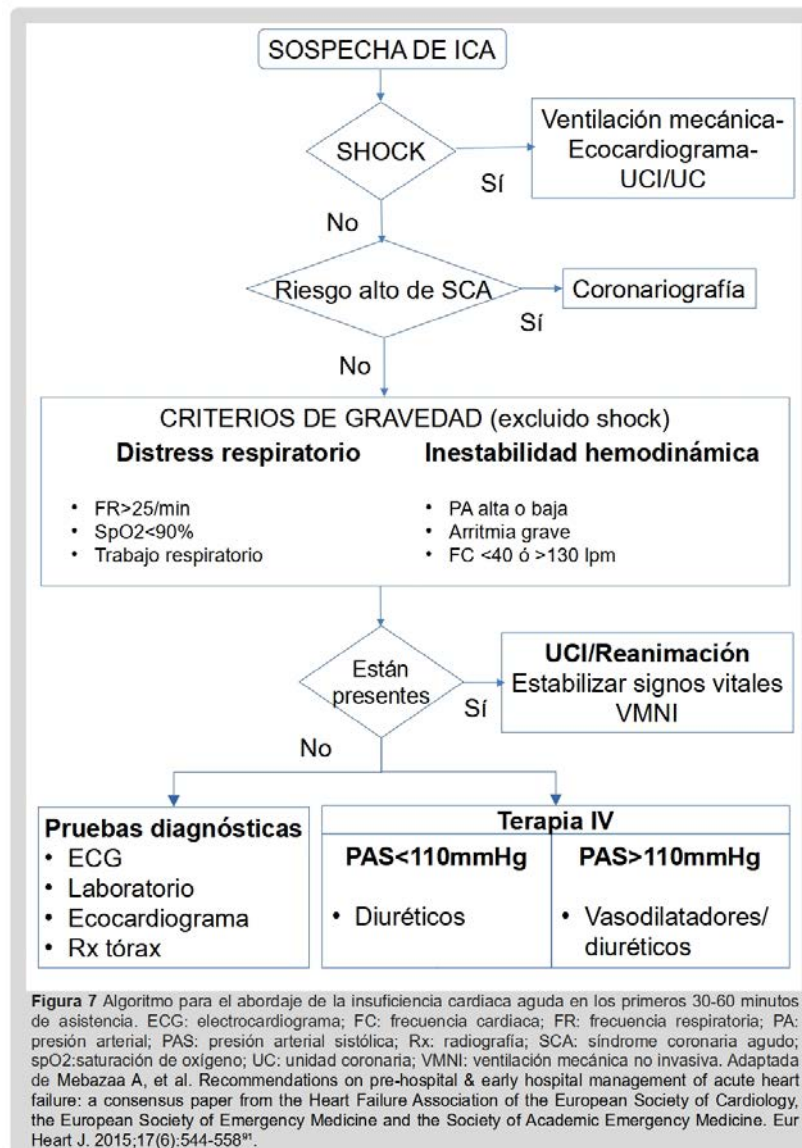
**Se define por la presencia de al menos 2 de los 3 criterios siguientes: dolor torácico, anomalías en el ECG y troponinas positivas.

***Definido por el índice de Sokolow-Lyon.

Adaptada de Miró Ò, et al. The Usefulness of the MEESI Score for Risk Stratification of Patients With Acute Heart Failure at the Emergency Department. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(3):198–207²³.

1.4. GUÍAS CLÍNICAS Y DOCUMENTOS DE CONSENSO

En 1995 la ACC/AHA publicó en *EE. UU.* la primera guía sobre IC⁸⁸. Esta guía incluía recomendaciones para casos de IC con disfunción sistólica del VI dado que, en ese momento, la mayoría de los pacientes con IC presentaban esta alteración y los avances terapéuticos estaban orientados a ese trastorno. Respecto a la ICA se centró en el tratamiento inicial del paciente pero no en la prevención de hospitalizaciones ni en mejorar la supervivencia. En 2004 el *International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes* organizó el primer congreso sobre ICA. De este encuentro surgió un documento de consenso en el que contribuyeron profesionales de los SUH⁸⁹. En los años siguientes se redactaron actualizaciones de las guías de IC, sin embargo, en ellas no se especificaba el tratamiento inicial de la ICA ni en el ámbito extrahospitalario ni durante las primeras horas tras la llegada al SUH. En 2011 el grupo ICA-SEMES realizó el primer documento de consenso en España sobre ICA. Su objetivo principal fue hacer recomendaciones prácticas en la asistencia inicial de la ICA en los SUH⁹⁰. En las guías de la ESC del año 2012 apareció por primera vez un apartado específico sobre ICA⁸. Excepto en pacientes con ICA en contexto de SCA o taquiarritmia, sólo una de las recomendaciones terapéuticas presentaba un nivel A. Estas guías incluyen los péptidos natriuréticos en el diagnóstico de la IC. En 2013 las guías americanas asignaron también un apartado específico a la ICA, al igual que en las guías europeas, solo una recomendación tuvo un nivel A³. En 2015 se publicó un documento de consenso sobre ICA, realizado con el aval de la ESC, la *European Society of Emergency Medicine* y la *Society of Academic Emergency Medicine*. Este documento fue el primer consenso sobre las recomendaciones en el tratamiento prehospitalario y hospitalario precoz de los pacientes con ICA (**Figura 7**)⁹¹. En España la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias (SEMES) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC) redactaron en 2015 por primera vez un documento de consenso⁹². El objetivo principal fue aportar una serie de recomendaciones para que los profesionales sanitarios puedan actuar de manera uniforme y mejorar la asistencia de los pacientes con ICA en todos los procesos de atención: prehospitalario, en los SUH, durante el ingreso y en el seguimiento posterior al alta hospitalaria.



En 2016 la SEC, la SEMI, la SEMES y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC) redactaron un documento de consenso para el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica y se recomendó determinar el péptido natriurético tipo B en todos los pacientes que acuden a un SUH por disnea y se sospeche IC de nueva aparición⁹³. En los pacientes con IC diagnosticada previamente solo se recomienda su determinación si su resultado ayuda a la toma de decisiones clínicas o terapéuticas. Las últimas guías de IC de la ESC publicadas en el año 2016⁴ subrayan la importancia de la forma de presentación de la ICA, plantean un algoritmo de evaluación diagnóstica y terapéutica (**Figura 8**) y realizan recomendaciones sobre dónde ingresar a un paciente según su situación clínica (sin diferenciar entre

especialidades). La mayoría de recomendaciones terapéuticas son de nivel B y C. En este documento aparecen algunas consideraciones específicas para pacientes con ICAN (determinar péptidos natriuréticos, función tiroidea, ferritina, hemoglobina glicosilada y perfil lipídico, realizar ecocardiografía preferente a pie de cama, iniciar fármacos modificadores de la enfermedad tras estabilizar al paciente con IC de novo y FEVlr).

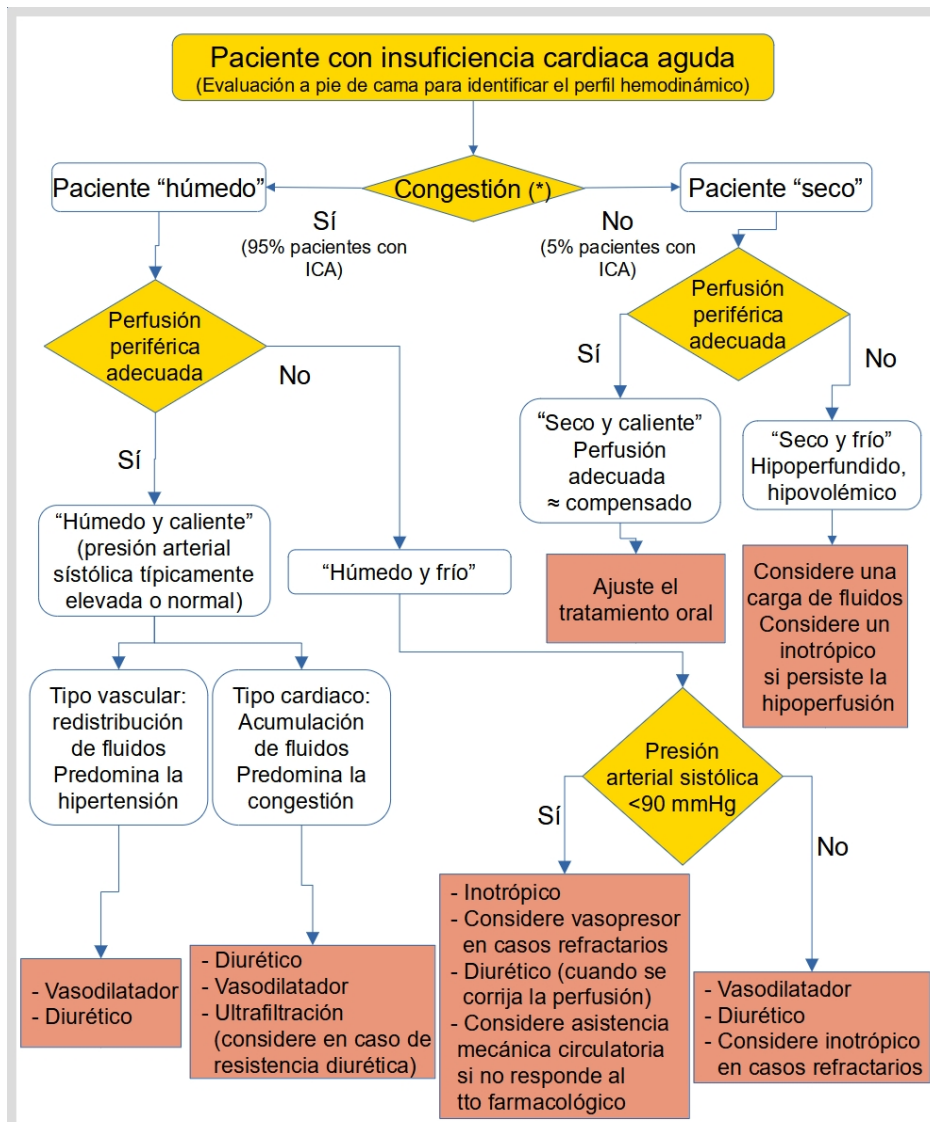


Figura 8 Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda según el perfil clínico durante la fase inicial.
 *Síntomas o signos de congestión: ortopnea, disnea paroxística nocturna, dificultad al respirar, estertores bibasales, respuesta normal de la presión arterial a la maniobra de Valsalva (izquierda); síntomas de edema intestinal, distensión venosa yugular, reflujo hepatoyugular, hepatomegalia, ascitis y edema periférico (derecho).
 Adaptada de Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200*.

1.5. REGISTROS DE INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Para mejorar el conocimiento sobre ICA se han realizado diversos registros. En Europa existen registros con pacientes internacionales como el *EuroHeart Failure survey programme*⁴³ y el *European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT)*⁴⁶ con más de 10.000 pacientes, y otros de carácter nacional como el *Acute Heart Failure Database (AHEAD)*⁹⁴ realizado en la República Checa y el *Observatoire Français de l'Insuffisance Cardiaque Aigue (OFICA)*⁹⁵ en Francia. En *EE. UU.* cabe citar el registro *ADHERE*⁴¹ con 185.000 pacientes y el registro *OPTIMIZE*⁴² con casi 50.000. Existen otros registros con un número de pacientes inferior pero con un seguimiento más prolongado⁹⁶⁻⁹⁹ (**Tabla 3**).

Tabla 3 Registros de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda

	The EuroHeart Failure survey programme Cleland et al. (43)	ESC-HF-LT Crespo Leiro et al.(46)	AHEAD Spínar et al. (94)	OFICA Logeart et al.(95)	ADHERE Adams et al. (41)	OPTIMIZE -HF Abraham et al.(42)	ESC-HF PILOT Maggioni et al. (96)	HFSIS Barsheshet et al. (97)	Huynh et al. (98)	Goldberg et al. (99)
TERRITORIO	Europa 24 países	21 países europeos	Republica Checa	Francia	EEUU	EEUU	Europa 12 países	Israel	Washington	Worcester (EEUU)
PACIENTES	10.700	12.440	4.153	1.658	185.000	48.600	5.118	2.314	282	2.445
ÁMBITO	Hosp.	Hosp. y ambul.	Hosp.	Hosp.	Hosp.	Hosp.	Hosp. y ambul.	Hosp.	Hosp.	Hosp.
RECLUTAMIENTO	2000-2001	2011-2013	2006-2009	1 día (12.03.2009)	2001-2006	2003-2004	2009-2010	2003	1990-1994	2000
SEGUIMIENTO	Ingreso	1 año	3 años	Ingreso	Ingreso	90 días	1 año	4 años	14 años	5 años

Ambul.: Ambulatorio; Hosp.: Hospitalizado. Elaboración propia

Todos estos registros incluyen pacientes con ICA en estadios evolutivos diferentes. La heterogeneidad de estos registros que incluyen pacientes con un primer episodio y pacientes con estadios avanzados y descompensaciones previas, puede dificultar la interpretación de los resultados^{100,101}. Sin embargo, existen estudios que describen las características de pacientes con un primer episodio de ICA y otros que comparan las características de estos pacientes con los que presentan una ICAD.

1.5.1. Registros de ICAN con seguimiento a corto plazo

Entre los registros que incluyen pacientes con ICAN y realizan un seguimiento a corto plazo cabe citar el registro francés de Tuppin et al.¹⁰² y el registro español realizado por el Hospital Universitari de Bellvitge¹⁰³. En ambos se reclutan pacientes con un primer

ingreso por ICA. El primero incluyó casi 70.000 pacientes con una edad media de 78 años y el segundo casi 4.000 con una edad media de 76 años. En ambos registros la HTA y la diabetes mellitus (DM) eran las comorbilidades más prevalentes. La mortalidad intrahospitalaria fue mayor en el registro francés (6,4% frente a 5,8% del registro español) probablemente debido a que los pacientes tenían formas de presentación más graves que conllevaron un ingreso en una unidad coronaria en el 19,5% de los casos.

Existen también registros de pacientes con ICAN que describen las diferencias con los pacientes con ICAD. Entre estos registros destacan por su magnitud y complejidad, el realizado por Butt et al.¹⁰⁴ en Dinamarca con más de 17.000 pacientes, el estudio internacional *Acute Heart Failure Global Registry of Standard Treatment (ALARM-HF)*¹⁰⁵ con casi 5.000 pacientes, el *EuroHeart Failure Survey (EHFS-II)*¹⁰⁶ con 3.580 pacientes de 30 países europeos, el registro italiano publicado por Tavazzi et al.¹⁰⁷ y el Registro nacional de Insuficiencia Cardíaca (RICA) español¹⁰⁸ ambos con más de 2.000 pacientes. Todos ellos reclutaron pacientes en salas de cardiología y unidades de cuidados intensivos (UCI) excepto el registro RICA que lo hizo en salas de medicina interna y el registro danés que reclutó a los pacientes con independencia del servicio donde ingresaban. Sólo en el registro español y el de Butt et al. la edad media de los pacientes fue ≥ 75 años. En los 5 trabajos los pacientes con ICAN eran más jóvenes y con menos comorbilidades que los pacientes con ICAD. La mortalidad intrahospitalaria global osciló entre el 6,5-7,5%, excepto en el registro ALARM que fue del 12%. Estos pacientes fueron reclutados en plantas de cardiología y UCI, en un 37% el factor desencadenante del episodio fue un SCA lo que sugiere que eran pacientes más graves. En todos los registros, excepto el RICA y el registro danés, los pacientes con ICAN presentaron una mayor mortalidad intrahospitalaria que los pacientes con ICAD dado que presentaban formas más graves de ICA asociadas a SCA y con más prevalencia de shock cardiogénico. La mortalidad a los 3 meses y 6 meses, registrada en los trabajos del grupo RICA y de Tavazzi et al., fue mayor en el grupo ICAD. **(Tabla 4).**

Tabla 4 Registros de pacientes con primer episodio de insuficiencia cardiaca aguda y seguimiento a corto plazo

	Tuppin et al. (102)	Masip et al. (103)	Butt et al.(104)	ALARM-HF Follath et al. (105)	EHFS-II Nieminem et al. (106)	Tavazzi et al.(107)	RICA Franco et al. (108)
Año reclutamiento	2009	2010-2014	2013-2015	2006-2007	2004-2005	2004	2008-2016
Territorio	Francia	Cataluña	Dinamarca	Internacional (9 países)	Europa (30 países)	Italia	España
Ámbito	Hosp.	Hosp.	Hosp.	Hosp. Cardio./ UCI	Hosp. Cardio./ UCI	Hosp. Cardio.	Hosp. MI
Seguimiento	30 días	Durante el episodio	Hasta reconsulta, fallecimiento o fin de estudio	Durante el episodio	Durante el episodio	6 meses	3 meses
Pacientes (n)	69.958	3868	17.176	4.953	3.580	2.807	2190
ICA	ICAN	ICAN	ICAN vs ICAD	ICAN vs ICAD	ICAN vs ICAD	ICAN vs ICAD	ICAN vs ICAD
Edad media	77	76	75 vs 76 (NS)	66-70	70 vs 69 (p<0,01)	73 vs 72	78 vs 79 (p=0,004)
Comorbilidades							
HTA	16,3%	63,1%	38,3% vs 43,2% (p<0,0001)	66,3% vs 72,4% (p<0,0001)	59,3% vs 64,3% (p<0,01)	64,9% vs 66,2%	80% vs 88% (p<0,0001)
DLP	-	35,8%	-	-	-	-	-
FA	4,9%	36,8%	37,0% vs 43,4% (p<0,0001)	13,4% vs 30,6% (p<0,0001)	25,4% vs 46,5% (p<0,001)	17,8% vs 24%	41% vs 61% (p<0,0001)
CI	15%	25,3%	27,9% vs 39,3% (p<0,0001)	25,4% vs 33,7% (p<0,0001)	39,4% vs 62,0% (p<0,001)	27,2% vs 43,8%	-
Desencadenante							
Infección	-	-	-	12,1% vs 18,7% (p<0,0001)	15% vs 19,2% (p<0,01)	-	-
FA	-	-	-	19,1% vs 31,3% (p<0,0001)	32,2% vs 32,5% (NS)	-	-
SCA	-	-	-	48,6% vs 30,2% (p<0,0001)	42,3% vs 23,1% (p<0,001)	-	-
Mortalidad							
Hospitalaria	6,4%	5,8%	6,4 vs 6,9 (NS)	14,2% vs 10,8% (p<0,0001)	8,1% vs 5,8% (p<0,001)	7,5% vs 7,1%	-
1-6 meses (30 días)	4,4%	-	-	-	-	8,4% vs 16%	-
1 año	-	-	-	-	-	-	-
Reingresos							
1 mes	18%	-	-	-	-	-	-
3 meses	-	-	-	-	-	-	5,2 % vs 13% (p<0,0001)
6 meses	-	-	-	-	-	34,1 vs 41%	-

CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; DLP: Dislipemia; FA: fibrilación auricular; Hosp: hospitalizado; Hosp.Cardio: hospitalizado en cardiología; HTA: hipertensión arterial; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; ICAN: Insuficiencia cardiaca aguda de novo; ICAD: Insuficiencia cardiaca aguda descompensada; NS: no significativo; SCA: síndrome coronario agudo; UCI: unidad de cuidados intensivos. Elaboración propia

1.5.2. Registros de ICAN con seguimiento a largo plazo

Existen pocos registros de pacientes con ICAN y seguimiento a largo plazo, entre ellos cabe citar un estudio retrospectivo realizado en Minnesota que incluyó 1.077 pacientes diagnosticados de ICA (ambulatoriamente o durante la hospitalización) entre 1987 y 2006, y a los que se realizó un seguimiento de casi 5 años desde el diagnóstico. La edad media de los pacientes fue de 77 años y las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA y la DM³⁶. Sus resultados concluyeron que las hospitalizaciones son frecuentes tras el diagnóstico de IC, y que se producen casi una vez al año, con un aumento en los meses previos a la muerte (sobre todo el último mes). La mayoría de las hospitalizaciones se debieron a causas no cardiovasculares (62%), las más comunes de etiología respiratoria. A pesar de que la ICA fue el motivo principal de sólo el 16,5% de los reingresos, estas se concentraron en un grupo de pacientes (32% del total de pacientes) que presentaron ingresos repetidos por IC. Los factores de riesgo independientes para la hospitalización por todas las causas fueron el sexo masculino, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la DM, la anemia y la disfunción renal; para la hospitalización por IC fueron la DM y la enfermedad renal crónica.

Entre los registros de pacientes con ICAN y un seguimiento prolongado destacan 5 en los que se compara con los pacientes ICAD: el italiano *Italian Network on Heart Failure (IN-HF)*¹⁰⁹ y el español realizado por Franco et al.⁵⁵ con 1 año de seguimiento, el *Korean Acute Heart Failure (Kor-AHF)*¹¹⁰ con 2 años de seguimiento y el *Heart function assessment registry trial in Saudi Arabia (HEARTS)*¹¹¹ y el finlandés *Finnish Acute Heart Failure Study (FINN-AKVA)*¹¹² con 3 y 5 años de seguimiento respectivamente.

En estos registros los pacientes con ICAN eran más jóvenes y con menos comorbilidades. El factor precipitante más frecuente del episodio en el grupo de ICAN fue el SCA en los pacientes del FINN-AKVA y HEARTS y la FA en el registro español. La mortalidad intrahospitalaria fue de 6-7% en todos los registros excepto en el registro coreano que fue del 4,8%, no se observaron diferencias entre el grupo de pacientes con ICAN e ICAD en los registros en los que la información estaba disponible (FINN-AKVA, HEART y IN-HF). Sin embargo, en todos se observó que la mortalidad tras el alta (a los 30 días, 3 meses, 1 año, 2 años, 3 años y 5 años según los registros) fue mayor en el grupo de pacientes con ICAD. En el registro FINN-AKVA el antecedente de IC era un factor independiente de mortalidad a los 5 años y en el estudio IN-HF se objetivó un

aumento constante de la mortalidad tras el alta, 1% (ICAN) y un 2% (ICAD) mensual. En este último registro las muertes cardiovasculares representaron el 73,1% del total de muertes anuales (de las cuales el 58% estaba relacionado con la IC) pero en el registro de Franco et al. sólo un 10% a los 12 meses fue de origen cardiovascular. El grupo de pacientes con ICAN presentó menos reingresos al año (33% frente al 45%) en el registro español y en el italiano (22% frente al 37%) y en solo un 8% el motivo de reingreso fue la IC en este último registro. (Tabla 5)

Tabla 5 Registros de pacientes con primer episodio de insuficiencia cardiaca aguda y seguimiento a largo plazo

	Dunlay et al.(36)	IN-HF Tavazzi et al.(109)	RICA Franco et al. (55)	Kor-AHF Hong Choi et al.(110)	HEARTS AlHabib et al (111)	FINN-AKVA Lassus et al. (112)
Año reclutamiento	1987-2006	2007-2009	2008-2016	2011-2014	2009-2010	2004
Territorio	Minnesota	Italia	España	Corea	Arabia Saudi	Finlandia
Ámbito	-Hosp. -Ambul.	-Hosp. Cardio. -Ambul.	Hosp. MI	Hosp.	Hosp Cardio/ UCI	Hosp.
Seguimiento	4,7 años	1 año	1 año	2 años	3 años	5 años
Pacientes (n)	1.077	1855	3.550	5414	2.610	620
ICA	ICAN	ICAN vs ICAD	ICAN vs ICAD	ICAN vs ICAD	ICAN vs ICAD	ICAN vs ICAD
Edad media	77	72 vs 72 (NS)	79 vs 80 (<0,05)	-	60 vs 62 (p<0,001)	73 vs 76 (p<0,001)
Comorbilidades						
HTA	74,6%	61% vs 56% (p<0,05)	82% vs 88% (p<0,001)	-	64,7% vs 73,9% (p<0,001)	52% vs 57% (NS)
DM	-	37% vs 43% (p<0,05)	49% vs 59% (p<0,001)	-	61,3% vs 65,7% (p<0,05)	26% vs 38% (p<0,05)
FA	-	30% vs 43% (p<0,0001)	52% vs 56% (p<0,05)	-	5,0% vs 21,7% (p<0,001)	14% vs 39% (p<0,001)
CI	20,1%	-	-	-	34,4% vs 64,0% (p<0,001)	40% vs 70% (p<0,001)
Desencadenante						
Infección	-	-	26% vs 33% (p<0,001)	-	18,2% vs 21,9% (p<0,05)	21% vs 26% (NS)
FA	-	-	31% vs 19% (p<0,001)	-	9,0% vs 11,9% (p<0,05)	34% vs 25% (p<0,05)
SCA	-	12,8%	7,9% vs 6,1% (p<0,05)	-	52,5% vs 29,6% (p<0,05)	40% vs 24% (p<0,0001)
Mortalidad						
Hospitalaria	-	6,9% vs 6,0% (NS)	-	3,9% vs 4,8% (NS)	6,2% vs 6,7% (NS)	7,2% vs 7,0% (NS)
1 mes	-	-	-	-	7,6% vs 8,4% (1 mes) (NS)	-
3 meses	-	-	5,7% vs 11% (3 meses) (p<0,001)	-	-	-
1 año	-	19,2%- 27,7% (p<0,0001)	15% vs 27% (p<0,001)	-	15,8% vs 21,6% (p<0,001)	-
2 años	-	-	-	27,6% vs 43,6% (p<0,05)	17,9% vs 6,8% (p<0,001)	-
3 años	-	-	-	-	18,5% vs 7,6% (p<0,001)	-
5 años	-	-	-	-	-	44,4% vs 75,6% (p<0,001)
Reingresos						
1 mes	-	-	-	-	-	-
3 meses	-	-	15% vs 23% (p<0,001)	-	-	-
1 año	-	22,1% vs 37,1% (p<0,0001)	33% vs 45% (p<0,001)	-	-	-

CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; Hosp: hospitalizado; Hosp.Cardio: hospitalizado en cardiología; HTA: hipertensión arterial; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; ICAN: Insuficiencia cardiaca aguda de novo; ICAD: Insuficiencia cardiaca aguda descompensada; NS: no significativo; SCA: síndrome coronario agudo; UCI: unidad de cuidados intensivos. Elaboración propia

1.5.3. Registros ICA realizados en servicios de urgencias

Todos los registros comentados en el apartado previo incluían pacientes ingresados en el hospital y en menor frecuencia pacientes ambulatorios que provenían de consultas de cardiología o unidades específicas de IC, por lo que las características de los grupos fueron diferentes en función de la procedencia de los datos. Además, no incluían pacientes con ICA atendidos en los SUH sin precisar ingreso¹¹³.

Existen pocos registros que incluyan pacientes con ICA atendidos en los SUH, entre ellos cabe citar el registro *Acute Decompensated Heart Failure National Registry Emergency Module* (ADHERE-EM) en EE. UU.⁷⁸ con 11.000 pacientes, el japonés *Acute decompensated heart failure syndromes registry* (ATTEND)¹¹⁴ con casi 5.000 pacientes y el *Canadian Cohort Study*⁸⁰ con 12.500 pacientes. Estos registros incluyeron a los pacientes en el SUH (alta o ingreso) pero presentaron un periodo de seguimiento muy escaso, no se describieron diferencias entre los datos de alta del SUH y los que ingresan y tampoco se clasificó a los pacientes en pacientes con ICAN e ICAD.

1.5.3.1. ADHERE-EM

El registro ADHERE-EM se creó desde un conjunto de datos más amplio del registro ADHERE⁴¹. Incluyó pacientes visitados por ICA en SUH de EE. UU. La edad media de los pacientes fue de 73 años, cerca del 80% presentaba HTA y más de la mitad de los hombres presentaba una FEVI>40%. A su llegada al SUH cerca del 60% tenía edemas y crepitantes a la exploración física con una presión arterial sistólica >140mmHg y signos de congestión en la radiografía de tórax. No hubo diferencias de género en los procedimientos hospitalarios ni en la mortalidad hospitalaria (3% en hombres y 2,8% en mujeres).

1.5.3.2. Cohorte canadiense

El objetivo de este estudio fue desarrollar y validar el modelo de riesgo EHMRG para predecir la mortalidad aguda en pacientes que acuden a SUH con IC y guiar la toma de decisiones clínicas. Se realizó un seguimiento de 7 días tras la consulta. La edad media fue de 75 años, más de la mitad de pacientes presentaba HTA y enfermedad coronaria, el 30% se fue de alta del SUH y la mortalidad a los 7 días fue del 1,8%.

1.5.3.3. ATTEND

Este registro japonés incluyó 4.842 pacientes que consultaron por ICA en 52 SUH y se evaluaron las características basales de los pacientes, la presentación clínica inicial, y su tratamiento durante la estancia hospitalaria. No comparó los pacientes dados de alta con los pacientes ingresados. La edad media fue de 73 años y la HTA fue el factor de riesgo más común. El factor precipitante del episodio más prevalente fue la cardiopatía isquémica, el 60% presentaba EAP y el 70% edemas en extremidades a su llegada al SUH y la mayoría presentaba presión arterial sistólica >140 mmHg. La mortalidad hospitalaria fue del 6,4%, con una estancia media muy prolongada (21 días).

1.6. PAPEL DE LOS SERVICIOS DE URGENCIAS EN LA ICA

Los SUH tienen un papel importante en la evaluación de la ICA, alrededor del 90% de los pacientes con ICA acude a los mismos^{56,115,116}. La ICA constituye en España la cuarta causa de hospitalización en mayores de 65 años, pero un 23,9 % de los pacientes con ICA recibe el alta desde los SUH sin precisar ingreso^{56,57}. En los SUH consultan pacientes de todas las edades y con diferentes formas de presentación y gravedad, por lo que aportan una visión muy próxima a la realidad de la ICA. Los SUH constituyen además un lugar fundamental en la asistencia de estos pacientes ya que son el lugar donde se debe identificar de forma rápida las presentaciones graves de ICA para poder realizar un diagnóstico inmediato y un tratamiento apropiado que determina el pronóstico del paciente. Además, una correcta estratificación del riesgo puede ayudar a seleccionar un subgrupo de pacientes que podrían ser dados de alta desde los SUH sin requerir ingreso hospitalario, lo que podría reducir el coste económico¹¹⁷.

En 2006 se creó el grupo de trabajo ICA-SEMES con los objetivos de fomentar la investigación clínica en ICA desde la perspectiva de los SUH, colaborar en red con otros grupos de investigación nacionales e internacionales y fomentar la formación continuada en materia de ICA.

1.6.1. Registro EAHFE

En 2007 se inició el registro EAHFE (*Epidemiology Acute Heart Failure Emergency*). Se trata de un registro multicéntrico prospectivo que recoge datos basales, asistenciales, analíticos, terapéuticos y pronósticos de pacientes con ICA atendidos en los SUH durante determinados periodos. De esta manera es posible conocer las características de la demanda asistencial generada por esta patología, monitorizar el uso de tratamientos para la fase aguda de la descompensación y crear protocolos de actuación específicos. Es un estudio descriptivo transversal que incluyó en una primera fase a todos los pacientes atendidos por ICA en los SUH de 10 hospitales españoles durante 1 mes. El diagnóstico de ICA se realizó a partir de los criterios de Framingham, basados en la presencia de síntomas (disnea, ortopnea o disnea paroxística nocturna), en la presencia de signos de IC (presión venosa yugular aumentada, hepatomegalia, edemas periféricos, taquicardia en reposo, presencia de tercer ruido en la auscultación cardiaca o presencia de crepitantes en la auscultación pulmonar) y los hallazgos

radiológicos de congestión pulmonar. Siempre que fue posible se confirmó el diagnóstico con la determinación de péptidos natriuréticos y mediante ecocardiografía. Los criterios utilizados para la inclusión de los pacientes fueron los definidos por las guías vigentes de la ESC y el único criterio de exclusión fue que el cuadro de ICA fuese secundario a un SCACEST. Una vez realizado el diagnóstico de ICA se recogieron variables que incluyeron datos demográficos, variables referentes al episodio de ICA (síntomas y signos presentados en el episodio), datos sobre el grado de afectación cardiaca, una recopilación de pruebas complementarias, el tipo de tratamiento que realizaban previamente a la consulta en el SUH, datos sobre el tratamiento administrado en el SUH en el momento agudo y datos sobre el destino final del paciente. Además se realizaron dos llamadas de seguimiento para conocer la evolución de los pacientes, la primera entre el primer y el tercer mes de la consulta inicial a al SUH y otra al cabo de un año para conocer la evolución de los pacientes.

El registro EAHFE 1 fue el primer estudio realizado en España que incluyó pacientes con ICA atendidos en los SUH. Además la inclusión fue consecutiva, sin limitación de edad incluyendo todas las formas de presentación de la ICA (a excepción de la secundaria a un SCACEST). Las dos conclusiones más relevantes de este primer registro fueron que alrededor del 30% de los pacientes que consultaban por ICA en los SUH era dado de alta de estas unidades, y por otro lado, se objetivó que era necesario mejorar el tratamiento del episodio agudo por lo que se promovió la creación de protocolos específicos de actuación en ICA⁹⁰.

A partir de aquí y con la misma sistemática de recogida de datos, se han incluido pacientes en diferentes periodos de reclutamiento.

- EAHFE 1: 10 SUH, 948 pacientes, inclusión durante 1 mes del 15 de abril al 15 de mayo de 2007.
- EAHFE 2: 20 SUH, 1483 pacientes, inclusión durante 1 mes del 1 al 30 de junio de 2009.
- EAHFE 3: 25 SUH, 3414 pacientes, inclusión durante 2 meses del 7 de noviembre de 2011 al 7 de enero de 2012.
- EAHFE 4: 27 SUH, 3233 pacientes, inclusión durante 2 meses del 1 de enero al 28 de febrero de 2014.

- EAHFE 5: 30 SUH, 4715 pacientes, inclusión durante 2 meses del 1 de febrero al 31 de marzo de 2016.
- EAHFE 6: 33 SUH, 4579 pacientes, inclusión durante 2 meses del 1 de enero al 28 de febrero de 2018.

En el momento actual el registro EAHFE incluye más de 18.000 pacientes y ha generado numerosas publicaciones en revistas médicas indexadas.

1.7. RESUMEN DE LA INTRODUCCIÓN

La ICA constituye en España la cuarta causa de hospitalización en mayores de 65 años con tasas de cerca de 30% de mortalidad al año y 40% de reingreso. Sin embargo, existen pocos estudios que analicen la historia natural de los pacientes diagnosticados de un primer episodio de ICA y la mayoría de estos trabajos incluyen pacientes con ICA en estadios evolutivos de la enfermedad diferentes. Además, los registros previos solo incluyen pacientes ingresados en salas de hospitalización. Los SUH constituyen un buen escenario para el estudio epidemiológico de la ICA ya que consultan pacientes con perfiles clínicos diferentes. Esta serie de pacientes representa de forma más fidedigna el universo de pacientes con ICA que los registros con inclusión en salas de hospitalización o en unidades especializadas. Por otro lado, existen pocos registros con periodos de seguimiento prolongados tras una primera consulta en el SUH por ICA que permitan valorar la evolución a lo largo plazo.

Todo esto sugiere que un enfoque longitudinal podría proporcionar una perspectiva real de la historia natural de la IC, y permitiría analizar la evolución tras un primer episodio de ICA en una cohorte homogénea de pacientes y con un periodo de seguimiento prolongado.

2. HIPÓTESIS

Es posible describir las características clínicas y la evolución de la ICA a partir de una cohorte de pacientes diagnosticados en su primer episodio de ICA en los SUH españoles. Así mismo es posible identificar factores asociados a los eventos clínicos adversos en términos de reconsulta en el SUH, reingreso y mortalidad.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la historia natural de los pacientes tras un primer episodio de ICA atendidos en los SUH y así identificar los factores asociados a la reconsulta en el SUH, el reingreso hospitalario y la mortalidad.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

3.2.1. Objetivo secundario 1. Comparar las características clínicas y el pronóstico en términos de supervivencia y reconsulta de los pacientes atendidos en los SUH por un primer episodio de ICA respecto a los pacientes que consultan por ICAD.

3.2.2. Objetivo secundario 2. Identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad intrahospitalaria, el reingreso y la supervivencia durante el periodo temprano posterior al alta (fase vulnerable) tras un primer episodio de ICA.

3.2.3. Objetivo secundario 3. Describir la evolución de los pacientes tras un primer episodio de ICA atendidos en los SUH con un periodo de seguimiento prolongado. El seguimiento se centra en la frecuencia de las visitas al SUH y las hospitalizaciones, los servicios donde ingresan los pacientes y los factores asociados con un mal control de la enfermedad.

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4.1. ARTÍCULO 1

Factors associated with in-hospital mortality and adverse outcomes during the vulnerable post-discharge phase after the first episode of acute heart failure: results of the NOVICA-2 study

Rizzi MA, **Sarasola AG**, Arbé AA, Mateo SH, Gil V, Llorens P, Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Puente PH, Escoda R, Espinosa B, Roset À, Torres-Gárate R, Torres-Murillo J, Mecina AB, López-Díez MP, Pérez JMÁ, Tost J, Salvo E, López-Grima ML, Gil C, Mir M, Rutzinska F, Chioncel O, Miró Ò; ICA-SEMES Research Group.

Clin Res Cardiol. 2020 Sep 21. doi: 10.1007/s00392-020-01710-0. Epub ahead of print.
Erratum in: Clin Res Cardiol. 2020 Dec 23

Factor de impacto 2019: 5,268

Posición 24/138, primer cuartil, en la categoría "*Cardiac and Cardiovascular Systems*"

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01710-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01710-0)

DOI: [10.1007/s00392-020-01772-0](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01772-0)

4.2. ARTÍCULO 2

Departments involved during the first episode of acute heart failure and analysis of emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort

Miró Ò, **García Sarasola A**, Fuenzalida C, Calderón S, Jacob J, Aguirre A, Wu DM, Rizzi MA, Malchair P, Haro A, Herrera S, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero Puente P, Bueno H, Domínguez Rodríguez A, Müller CE, Mebazaa A, Chioncel O, Alquézar Arbé A; ICA-SEMES Research Group.

Eur J Heart Fail. 2019 Oct;21(10):1231-1244. doi: 10.1002/ejhf.1567. Epub 2019 Aug 7.
Erratum in: Eur J Heart Fail. 2020 Nov;22(11):2172.

Factor impacto: 11,627

Posición 9/138, primer cuartil, en la categoría "*Cardiac and Cardiovascular Systems*"

Departments involved during the first episode of acute heart failure and analysis of emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort

Òscar Miró^{1,2,*†}, Ana García Sarasola^{3†}, Carolina Fuenzalida¹, Sofía Calderón¹, Javier Jacob⁴, Alfons Aguirre⁵, Da M. Wu^{1,6}, Miguel A. Rizzi³, Pierre Malchair⁴, Antonio Haro⁴, Sergio Herrera², Víctor Gil¹, Francisco J. Martín-Sánchez^{7,8}, Pere Llorens⁹, Pablo Herrero Puente¹⁰, Héctor Bueno^{8,11}, Alberto Domínguez Rodríguez¹², Christian E. Müller^{2,13}, Alexandre Mebazaa^{2,14}, Ovidiu Chioncel¹⁵, and Aitor Alquézar³, on behalf of the ICA-SEMES Research Group[‡]

¹Emergency Department, Hospital Clinic, 'Emergencies: Processes and Pathologies' Research Group, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ²The GREAT (Global REsearch in Acute cardiovascular conditions Team) Network; ³Emergency Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁴Emergency Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ⁵Emergency Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ⁶San Juan Bautista School of Medicine, San Juan de Puerto Rico, Puerto Rico; ⁷Emergency Department, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ⁸Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain; ⁹Emergency Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain; ¹⁰Emergency Department, Home Hospitalization and Short Stay Unit, Hospital General de Alicante, Alicante, Spain; ¹¹Cardiology Department, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, Spain; ¹²Cardiology Department, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain; ¹³Cardiology Department, University Hospital of Basel, Basel, Switzerland; ¹⁴Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Saint Louis Lariboisière University Hospital, Université Paris Diderot, Paris, France; and ¹⁵Emergency Institute for Cardiovascular Diseases, Prof. C. C. Iliescu, University of Medicine Carol Davila, Bucharest, Romania

Received 17 April 2019; revised 2 June 2019; accepted 30 June 2019

Objectives

We investigated the natural history of patients after a first episode of acute heart failure (FEAHF) requiring emergency department (ED) consultation, focusing on: the frequency of ED visits and hospitalisations, departments admitting patients during the first and subsequent hospitalisations, and factors associated with difficult disease control.

Methods and results

We included consecutive patients diagnosed with FEAHF (either with or without previous heart failure diagnosis) in four EDs during 5 months in three different time periods (2009, 2011, 2014). Diagnosis was adjudicated by local principal investigators. The clinical characteristics of the index event were prospectively recorded, and all post-discharge ED visits and hospitalisations [related/unrelated to acute heart failure (AHF)], as well as departments involved in subsequent hospitalisations were retrospectively ascertained. 'Uncontrolled disease' during the first year after FEAHF was considered if patients were attended at ED (≥ 3 times) or hospitalised (≥ 2 times) for AHF or died. Overall, 505 patients with FEAHF were included and followed for a mean of 2.4 years. In-hospital mortality was 7.5%. Among 467 patients discharged alive, 288 died [median survival 3.9 years, 95% confidence interval (CI) 3.5–4.4], 421 (90%) revisited the ED (2342 ED visits; 42.4% requiring hospitalisation, 34.0% AHF-related) and 357

*Corresponding author: Emergency Department, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain. Tel: +34 93 2279833, Fax: +34 93 2275693, Email: omiro@clinic.cat

† These authors have contributed equally to this study.

‡ Listed in Appendix.

(77%) were hospitalised (1054 hospitalisations; 94.1% through ED, 51.4% AHF-related). AHF-related hospitalisations were mainly in internal medicine (28.0%), short-stay unit (26.3%), cardiology (20.8%), and geriatrics (14.1%). Only 47.4% of AHF-related hospitalisations were in the same department as the FEAHF, and internal medicine involvement significantly increased with subsequent hospitalisations ($P = 0.01$). Uncontrolled disease was observed in 31% of patients, which was independently related to age > 80 years [odds ratio (OR) 1.80, 95% CI 1.17–2.77], systolic blood pressure < 110 mmHg at ED arrival (OR 2.61, 95% CI 1.26–5.38) and anaemia (OR 2.39, 95% CI 1.51–3.78).

Conclusion

In the present aged cohort of AHF patients from Barcelona, Spain, the natural history after FEAHF showed different patterns of hospital department involvement. Advanced age, low systolic blood pressure and anaemia were factors related to uncontrolled disease during the year after debut.

Keywords

Heart failure • De novo acute heart failure • Hospitalisation • Rehospitalisation • Emergency department • Mortality

Introduction

Heart failure (HF) constitutes the common final syndrome for several cardiac diseases. The natural history of HF is characterised by multiple acute decompensations and a progressive decline in heart function finally causing patient death. In many cases, HF remains undiagnosed until the development of the first episode of decompensation. Indeed, episodes of acute HF (AHF) are inevitable in the natural history of HF, and they are associated with a high in-hospital mortality (between 5–10% depending on the series) and occur shortly after patient discharge (within the following 90 days in 5–15%).^{1–3} A generic post-hospital syndrome has been defined highlighting that recently hospitalised patients are not only recovering from their acute illness, but they also experience a transient period of generalised risk for a wide range of adverse health events.⁴ In the specific case of AHF, the causes of rehospitalisation within 30 days are only related to HF in 16–37% of cases.^{5–7}

However, there is a lack of studies analysing the natural history of patients after having been diagnosed with a first episode of AHF (FEAHF), which, in most cases, also implies the uncovering of a previously undiagnosed HF [*de novo* AHF (DNAHF)]. Some aspects have made it difficult to obtain reliable data from previous registries. First, most registries include AHF patients in a different evolutionary state of the disease, mixing patients with a first episode with patients with advanced disease and multiple previous decompensations.^{1–3,8} This heterogeneity biases interpretations, especially when analysing outcomes, even after further statistical adjustments. Remarkably, this mixture of AHF patients has been proposed to be a relevant confounding factor in clinical trials.⁹ Second, although specific comparisons have been performed between DNAHF and acutely decompensated HF,^{10–13} and there are even registries exclusively including DNAHF patients,^{14,15} they only include hospitalised patients, sometimes from a single hospital department. This imposes the bias of hospitalisation and disregards the subset of AHF patients that are seen at the emergency department (ED, where most of these patients are first seen) and are directly discharged home without hospitalisation (between one sixth and one third, depending on the country).¹⁶ And third, there are no registries with lengthy patient follow-up periods, as

all the previously published DNAHF series consist of descriptive cross-sectional analysis of patient characteristics and outcomes exclusively corresponding to such a first AHF episode. Information of the subsequent AHF episodes is also important since, although involvement of the same hospital department in every patient hospitalisation would be advisable, patient transfer among specialities sometimes occurs. As in other long-lasting syndromes, this is because the approach to a HF patient is multidisciplinary by definition, and some healthcare providers and medical specialties participate in patient management.^{17,18} Therefore, only a longitudinal approach can provide a real outlook on the natural history of HF and uncover the real interrelations between specialties involved in AHF patient management.

All the above considerations prompted us to design the present study. The main objective was to evaluate the natural history of HF patients after debuting with a FEAHF, in a homogenous cohort of patients with a prolonged follow-up period especially focused on: (i) frequency of ED visits and hospitalisations, related and unrelated to AHF; (ii) factors associated with hospitalisation during FEAHF; (iii) main departments responsible for AHF-related patient admissions during debut and follow-up; and (iv) factors associated with difficult patient control following discharge after a DNAHF episode.

Methods

Setting

The NOVICA-3 (apococate from the Spanish 'De novo Insuficiencia Cardíaca Aguda'; in English: 'de novo AHF') study was designed as an exploratory study including patients diagnosed with FEAHF in four EDs located in Barcelona (Catalonia, Spain) during the recruitment phases 2 (2009), 3 (2011) and 4 (2014) of the Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments (EAHFE) Registry.^{2,19,20} The EAHFE Registry does not include any planned intervention, and the management of patients is entirely based on the attending ED physician decisions according to the prevailing guidelines. All patients with FEAHF included in the NOVICA-3 were initially identified using the Framingham clinical criteria²¹ and were finally included if they fulfilled the diagnostic criteria proposed by the European Society of Cardiology in 2016.²² For patients with a clinical diagnosis of AHF but without confirmatory natriuretic peptide determination or echocardiographic

study during the first AHF index episode, we accepted the diagnosis of AHF if compatible natriuretic peptide values or echocardiography was recorded during the next month of follow-up. The adjudication of the final diagnosis of AHF was performed by the emergency physician that acted as the principal investigator of each participating ED (O.M., J.J., A.A., A.A.).

The four tertiary university hospitals participating in the NOVICA-3 study (Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital Clínic, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, and Hospital del Mar) are located in adjacent healthcare areas of Barcelona (Catalonia, Spain) and provide health coverage to 2.2 million out of the 3.1 million inhabitants of the metropolitan area of Barcelona. With this strategy, we aimed to obtain a homogeneous population from a continuous geographical territory served by neighbouring hospitals, as patients from urban zones with more than one hospital sometimes ask for emergency care from different hospitals. In addition, all four hospitals share the same electronic system for medical record registry (HC3, 'Història Clínica Compartida de Catalunya'), which is supported by the public health provider (Catalonian Department of Health) which can be accessed online by the medical professionals involved in patient care.

The usual practice after FEAHF diagnosis in the four EDs includes patient admission of the more severe forms of decompensation. The department selected for patient admission depends on a conundrum of factors including (but not limited to) patient age and co-morbidities, severity of the episode, availability of beds and previous patient-hospital relationship; nonetheless, cardiology, internal medicine, geriatrics and short-stay units are the most frequently involved. The short-stay units have a stipulated maximum patient stay of 72 h (which is fulfilled by around 85% of admissions) and are run by emergency physicians. Patients with the mildest AHF forms and an adequate social and familiar environment are frequently referred from the ED to primary care during the following 7–14 days to complete the study. Primary care physicians order complementary explorations and, sometimes, perform further referral to a specialist, usually the cardiologist, and then the follow-up is made in conjunction. Subsequent hospitalisations for AHF, if needed, tend to be in the same department as the previous admission, however, this is quite flexible as consultation among specialists is the rule, irrespective of to which ward the patient is assigned.

Ethics

The EAHFE Registries 2, 3 and 4 protocols were approved by a central Ethics Committee at the Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, Spain) with the reference numbers 49/2010, 69/2011, and 166/13. Due to the non-interventional design of the registry, Spanish legislation allows central Ethics Committee approval, accompanied by notification to the local Ethics Committees. All participating patients gave informed consent to be included in the registry and to be contacted for follow-up. The NOVICA-3 study was carried out in strict compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. The authors designed the study, gathered, and analysed the data, vouch for the data and analysis, wrote the paper, and decided to publish.

Design and variables recorded

The NOVICA-3 study was designed to explore the natural history of AHF patients who had presented to the ED of one of the four hospitals involved in the study with the first episode of decompensation. A patient was considered to have FEAHF if there was no previous ED

visit or hospitalisation due to AHF; otherwise, patients with a previous diagnosis of HF who had never suffered a decompensation requiring ED visit or hospitalisation were also included. The NOVICA-3 study was performed between June 2016 and September 2017 and was especially focused on the episodes of ED revisits and hospitalisations following the first episode: patients were followed from the index event (FEAHF) until death or the end of follow-up, which was set at the time of review of the patient's medical records. It consisted in individual revision of all the medical records of each patient in the four participating hospitals and also in any hospital of Catalonia (Spain), as the HC3 has access to all the medical records produced in any of the 58 Catalanian public hospitals.

Thirty-five independent variables were recorded, including demographic data (2), co-morbidities (13), baseline status (3), triggers of the AHF episode (6), vitals (3) and blood analytical results (6) at ED arrival and severity of the AHF index episode (2) (see online supplementary Table S1 for definitions). The two variables assessing the severity of the FEAHF consisted in: (i) calculation of the MEESSI risk score for every patient, as this risk score has recently been reported to accurately estimate the risk of death during the following 30 days in patients diagnosed with AHF in the ED,^{19,23} and (ii) determination of the need for hospitalisation during the index episode. In addition, AHF-related treatments provided after FEAHF discharge were recorded: renin-angiotensin system inhibitors (RASi), bet-blockers, mineralo-corticosteroid receptor blockers (MCRB), loop and thiazide diuretics and digoxin.

Outcomes

The following outcomes were recorded in every patient: (i) all ED revisits, and if the revisit was or was not related to an AHF episode, (ii) all patient hospitalisations (irrespective of whether it was elective or urgent), and if the hospitalisation was or was not related to an AHF episode, and the hospitalisation department involved, and (iii) the vital status of the patient at the end of the study (alive or dead).

Death and the number of ED visits and hospitalisations due to AHF episodes were used to detect patients with difficult control of signs and symptoms of HF, as we tried to find patient-related factors associated with the need for further ED care or hospitalisation for AHF during the early phase after FEAHF. With this purpose, and based on definition of frequent admitters by Go *et al.*,²⁴ the authors agreed with the definition of 'uncontrolled disease' for patients who consulted at least three times at an ED due to AHF (irrespective of whether the patient was finally hospitalised or not), needed hospitalisation due to AHF at least two times (irrespective of whether this was through the ED or not), or died within the year after FEAHF discharge. Accordingly, patients that died during the index episode (in-hospital mortality) were excluded from this specific analysis. Follow-up was performed by telephone contact during the first year and thereafter by consultation of both the on-site hospital electronic records and the online HC3 regional electronic system. Adjudication of events was made at an at-site level by two investigators, and in cases with discrepancy, the principal investigator discussed the case until final agreement was achieved.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range if not normally distributed, and discrete variables as absolute values and percentages. Comparison among groups was carried out using one-way ANOVA or the Mann-Whitney non-parametric test for continuous variables and the

chi-square test (for trend, when needed) for discrete variables. Survival tables were obtained, and Kaplan–Meier curves were plotted for the first post-discharge ED visit or hospitalisation (overall and related to AHF) and for all-cause death. The risk of having uncontrolled disease the year after index event discharge was expressed by odds ratios (OR) calculated by logistic regression, first unadjusted and then adjusted with a multivariate model that included all the variables showing a significant association ($P < 0.05$) in the univariate analysis. Missing values were replaced using the multiple imputation technique, generating five datasets with no missing values for the variables included in the final adjusted model. Further adjustment including the centre as a covariate was performed. Due to the exploratory nature of our investigation, a *pre-hoc* sample size calculation was not made. For some investigations, stratified analysis by left ventricular ejection fraction (LVEF) distinguishing HF with reduced, mid-range and preserved ejection fraction (HFrEF, HFmrEF, and HFpEF, respectively) was performed. Statistical significance was accepted if the 95% confidence interval (CI) of the OR excluded the value 1, or the P -value was < 0.05 .

Results

The NOVICA-3 study included 505 patients (Figure 1) with a mean age of 80 ± 10 years, and 51.8% were women. The most frequent co-morbidities were hypertension (81%), dyslipidaemia (46%), diabetes (38%) and atrial fibrillation (36%). A LVEF $\geq 50\%$ (HFpEF) was observed in 69%, while the remaining 31% had a LVEF $< 50\%$ (HFmrEF and HFrEF). The remaining clinical characteristics are presented in Table 1. Precipitants of the index episode were recognised in 70% of cases, the most frequent being infection (26% of cases). With respect to the severity of the acute episode, 59% were classified by the MEESI scale as low risk, 25% as intermediate risk, 11% as high risk, and 5% as very high risk.

Overall, 321 patients (64%) were hospitalised during the index episode, with a mean length of stay of 10.8 days (median 7, interquartile range 4–11), and these patients more frequently had diabetes mellitus, dementia and New York Heart Association (NYHA) class III–IV at baseline, a higher heart rate, higher potassium, troponin and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels, a higher MEESI risk category, and lower blood arterial oxygen saturation than patients discharged home after ED care (Table 1). The main departments where hospitalisation took place during DNAHF were: short-stay unit (30%), cardiology (22%), internal medicine (20%), and geriatrics (10%). Only 3% of cases required admission to intensive care (Figure 1). We observed that short-stay units hospitalised a higher proportion of patients with HFpEF than expected (80%, $P = 0.008$) and cardiology admitted a significantly lower proportion (55%, $P = 0.03$), while the remaining departments did not show any significant differences (internal medicine 60%, $P = 0.32$; geriatrics 77%, $P = 0.34$; intensive care 57%, $P = 0.61$; other departments 68%, $P = 0.83$). On considering the patients of the NOVICA cohort altogether, there were no differences in the treatments prescribed at discharge regardless of whether patients were discharged from the ED or after hospitalisation, but patients with HFrEF discharged after hospitalisation were more frequently discharged with MCRB and less frequently with thiazide diuretics (Figure 2). With respect to treatment with guideline-directed medical therapy of patients with HFrEF,

we found that 86% were discharged with RASI and 75% with beta-blockers, and only HFrEF patients discharged from cardiology had a significantly higher probability of being treated with beta-blockers (100% treated; $P = 0.005$) with no differences for the remaining treatments and places where the patient was managed during the FEAHF (Figure 2).

The follow-up of the whole cohort of 505 patients extended 1203 patient/year (2.4 years/patient), and the median and mean survival times were 3.78 (3.28–4.27) and 3.87 (3.56–4.17) years, respectively. Thirty-eight patients died during the index episode (in-hospital mortality 7.5%), and 466 out of the 467 remaining patients discharged alive were followed (283 after hospitalisation and 183 directly discharged from the ED without hospitalisation). During the mean follow-up time of 2.6 years/patient of these 466 patients discharged alive after the index event, there were 223 deaths (47.9%), and the median post-discharge survival time was 3.93 (3.47–4.39) years (Figures 1 and 3), with no differences between patients with LVEF below and above 50% ($P = 0.29$, Figure 3).

We registered 2342 ED visits (34% related to AHF episodes) in 425 out of the 466 patients (91.2%) surviving the index event, with a median time to the first post-discharge ED visit of 80 (55–102) days [434 (314–555) days to the first AHF-related ED visit]. The mean rate of ED visit was 2.01 per person-years. Hospitalisation was required in 42% of these ED revisits, and this was more frequent in AHF-related than in AHF-unrelated ED visits (66% vs. 30%; $P < 0.001$). On the other hand, 351 out of the 466 patients (75.3%) surviving the index event required 1054 hospitalisations [542 hospitalisations (51%) related to AHF]. A total of 992 of these hospitalisations (93.6%) were performed after ED consultation, while the remaining 62 came to hospital wards directly from walk-in centres with no previous ED consultation. The mean rate of hospitalisation was 0.87 per person-years. The median time to the first hospitalisation after FEAHF discharge was 285 (226–347) days [850 (569–1131) days to the first AHF-related hospitalisation] (Figures 1 and 3). While there were no differences between patients with a LVEF below and above 50% in the risk of all-cause ED revisit and hospitalisation, patients with HFpEF had a significantly higher risk of ED revisit due to AHF ($P = 0.04$) and nearly significantly higher for hospitalisation due to AHF ($P = 0.06$, Figure 3). Rehospitalisation was necessary in 214 patients at least once due to another episode of AHF, totalling 542 AHF-related hospitalisations [528 of which (97.4%) occurred after an ED visit; the remaining 14 (2.6%) came directly from walk-in centres and were not evaluated at the ED before hospitalisation]. The in-hospital mortality during the first rehospitalisation due to AHF was 9.3% (20 cases).

Of the 466 patients surviving DNAHF, 283 had been hospitalised during the index event. Of these, the departments involved in further hospitalisations due to new AHF episodes did not significantly change, with the exception of the internal medicine department, in which the proportion of patients admitted increased with the number of hospitalisations ($P = 0.01$) (Figure 4). When we specifically analysed the subgroup of 263 patients initially managed in one of the four main departments involved in the first AHF hospitalisation (short-stay unit, cardiology, internal medicine, and geriatrics), it was found that 47.4% of rehospitalisations took place in

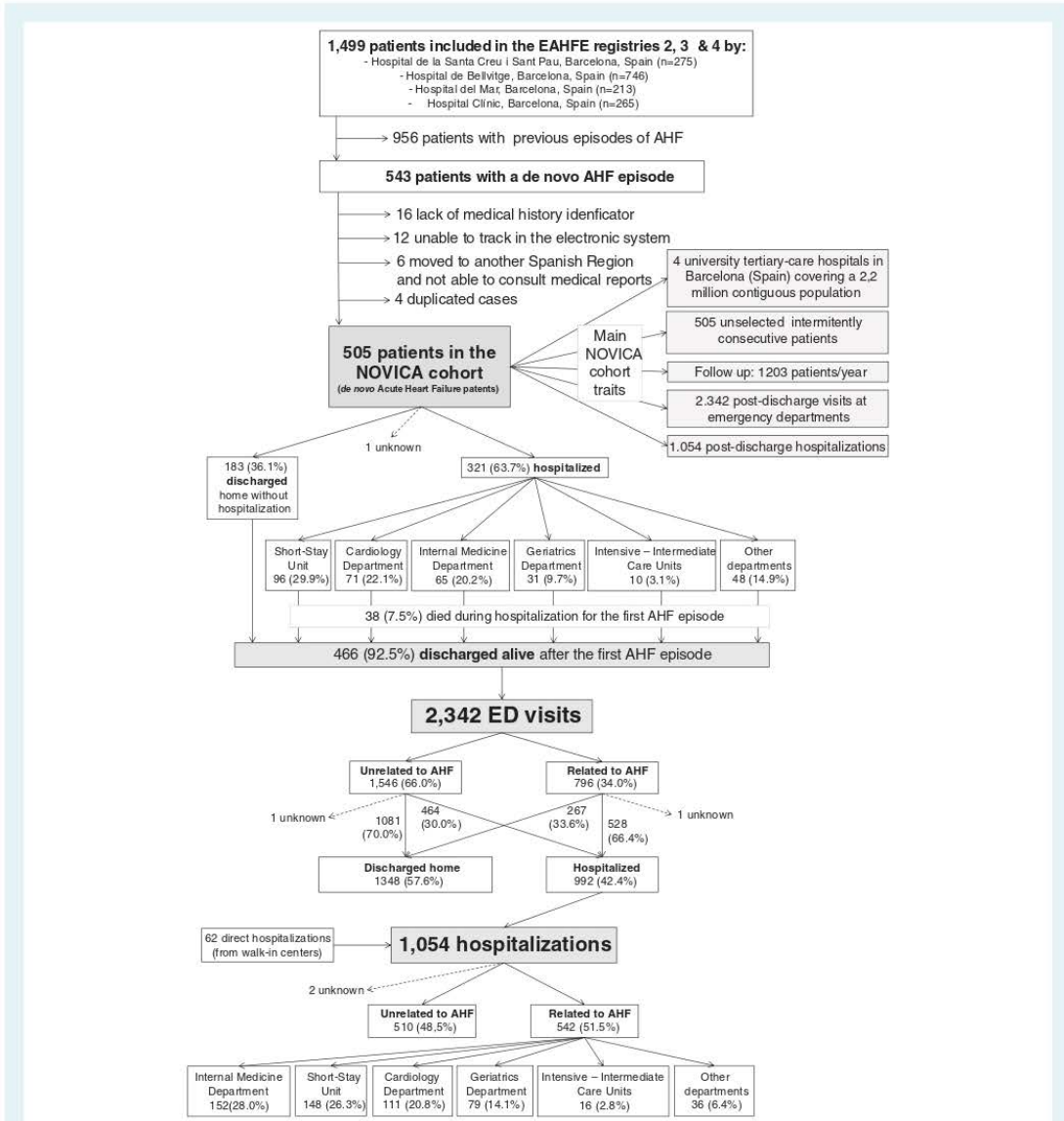


Figure 1 Patient inclusion flow chart for the NOVICA-3 cohort and distribution of patients along with the events registered after the first episode of acute heart failure (AHF). ED, emergency department.

the same department in which the patient had been hospitalised during the index event, with no statistically significant differences among the different departments (Figure 5). Similarly, there were no statistically significant changes in the percentage of hospitalisations carried out by the department responsible for the index admission as the number of hospitalisations progressively increased (Figure 5).

A total of 462 out of the 466 patients discharged alive after FEAHF were classified according to the definition of controlled/uncontrolled disease proposed by our group (in the remaining four cases the patient was alive but had been followed for < 1 year): 319 (69%) were classified as having controlled disease and 143 (31%) as uncontrolled disease. In the unadjusted analysis, 11 factors were associated with uncontrolled disease, but

Table 1 Characteristics of the 505 patients included in the NOVICA-3 cohort

	Total (n = 505)	Missing values	Discharged home (n = 183)	Hospitalised (n = 321)	P-value
Demographic data, n (%)					
Age (years) (grouped)		0 (0)			0.05*
< 60	26 (5.1)		8 (4.4)	18 (5.6)	
60–80	185 (38.6)		94 (51.4)	190 (59.2)	
> 80	284 (56.2)		81 (44.3)	113 (35.2)	
Female sex	261 (51.8)	1 (0.2)	92 (50.3)	189 (52.8)	0.58
Co-morbidities, n (%)					
Hypertension	407 (80.6)	0 (0)	148 (80.9)	258 (80.4)	0.89
Diabetes mellitus	193 (38.2)	0 (0)	56 (30.6)	137 (42.7)	0.007
Dyslipidaemia	234 (46.3)	0 (0)	90 (49.2)	143 (44.5)	0.32
Ischaemic heart disease	136 (26.9)	0 (0)	49 (26.8)	87 (27.1)	0.94
Chronic kidney failure (creatinine > 2 mg/mL)	115 (22.8)	0 (0)	46 (25.1)	69 (21.5)	0.35
Cerebrovascular disease	72 (14.3)	0 (0)	27 (14.8)	45 (14.0)	0.82
Atrial fibrillation	180 (35.6)	0 (0)	72 (39.3)	107 (33.3)	0.17
Peripheral artery disease	52 (10.3)	0 (0)	16 (8.7)	36 (11.2)	0.38
Heart valve disease	111 (22.0)	0 (0)	43 (23.5)	68 (21.2)	0.55
Chronic obstructive pulmonary disease	99 (19.6)	0 (0)	37 (20.2)	62 (19.3)	0.81
Dementia	46 (10.2)	54 (10.7)	10 (6.3)	36 (12.4)	0.04
Active neoplasia	79 (17.5)	54 (10.7)	33 (20.6)	46 (15.9)	0.20
Hepatic cirrhosis	9 (2.0)	54 (10.7)	5 (3.1)	4 (1.4)	0.20
Baseline status, n (%)					
Barthel index (points)		76 (15.0)			0.08
No or minimal dependence (Barthel index > 90 points)	250 (58.3)		95 (65.1)	155 (54.8)	
Mild to moderate dependence (Barthel index 90–50 points)	150 (35.0)		42 (28.8)	108 (38.2)	
Severe or total dependence (Barthel index < 50 points)	29 (6.8)		9 (6.2)	20 (7.1)	
NYHA class		41 (8.1)			0.01*
I	176 (37.9)		73 (44.2)	102 (34.2)	
II	240 (51.7)		80 (48.5)	160 (53.7)	
III	45 (9.3)		12 (7.3)	33 (11.1)	
IV	3 (0.6)		0 (0)	3 (1.0)	
Left ventricular ejection fraction		178 (35.2)			0.24 [‡]
< 40%	61 (18.7)		20 (17.4)	41 (19.3)	
40–49%	40 (12.2)		9 (7.8)	31 (14.6)	
≥ 50%	226 (69.1)		86 (74.8)	140 (66.0)	
Triggering factor for the current AHF episode, n (%)					
Infection	112 (25.7)	69 (13.7)	33 (20.9)	79 (28.5)	0.08
Rapid atrial fibrillation	81 (16.8)	69 (13.7)	35 (22.2)	46 (16.6)	0.15
Anaemia	26 (6.0)	69 (13.7)	8 (5.1)	18 (6.5)	0.54
Hypertensive emergency	37 (8.5)	69 (13.7)	7 (4.4)	30 (10.8)	0.02
Dietetic or therapeutic transgression	16 (3.7)	69 (13.7)	10 (6.3)	6 (2.2)	0.03
Acute coronary syndrome	15 (3.0)	12 (2.4)	2 (1.1)	13 (4.0)	0.08
Vitals at emergency department arrival, mean (SD)					
Systolic blood pressure (mmHg)	144 (26)	2 (0.4)	145 (24)	143 (28)	0.60
Heart rate (b.p.m.)	93 (26)	2 (0.4)	88 (25)	95 (27)	0.005
Room air oxygen saturation (%)	92.9 (5.7)	6 (1.2)	94.6 (3.3)	91.9 (6.5)	<0.001
Analytical data, mean (SD)					
Haemoglobin (g/L)	119 (22)	10 (2.0)	120 (19)	119 (23)	0.52
Creatinine (mg/dL)	1.29 (0.82)	8 (1.6)	1.30 (0.95)	1.28 (0.75)	0.84
Sodium (mmol/L)	138.2 (4.6)	9 (1.8)	138.6 (3.9)	137.9 (4.9)	0.12
Potassium (mmol/L)	4.33 (0.68)	39 (7.7)	4.24 (0.56)	4.38 (0.74)	0.03
Raised troponin	115 (57.8)	306 (60.6)	26 (46.4)	89 (62.2)	0.04
NT-proBNP (ng/mL), median (IQR)	3592 (1583–7260)	281 (55.6)	2435 (1150–4768)	4320 (1940–8977)	0.001 ^{***}

Table 1 Continued

	Total (n = 505)	Missing values	Discharged home (n = 183)	Hospitalised (n = 321)	P-value
Severity of the AHF episode, n (%)					
MEESSI risk category		148 (29.3)			<0.001*
Low risk	211 (59.1)		91 (77.8)	120 (50.0)	
Intermediate risk	89 (24.9)		20 (17.1)	69 (28.8)	
High risk	38 (10.6)		5 (4.3)	33 (13.8)	
Very high risk	19 (5.3)		1 (0.9)	18 (7.5)	
Need for hospitalisation	321 (63.7)	1 (0.2)	N/A	N/A	–

AHF, acute heart failure; IQR, interquartile range; N/A, not applicable; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SD, standard deviation.

*P-value was calculated using the chi-square test for linear trends.

†P-value was calculated using the Mann-Whitney test.

	Total N=466	Discharged from ED N=183 n (%)	Discharged after hospitalisation N=283 n (%)	P value
Renin-angiotensin system inhibitors	319 (68.6)	115 (65.3)	204 (70.6)	0.24
Patients with HFrEF (LVEF <40%)	49 (86.0)	18 (94.7)	31 (81.6)	0.18
Beta-blockers	234 (50.3)	82 (46.6)	152 (52.6)	0.21
Patients with HFrEF (LVEF <40%)	43 (75.4)	12 (63.2)	31 (81.6)	0.13
Mineral-corticosteroid receptor blockers	75 (16.1)	28 (15.9)	47 (16.3)	0.92
Patients with HFrEF (LVEF <40%)	23 (40.4)	4 (21.1)	19 (50.0)	0.04
Loop diuretic	278 (61.8)	115 (66.1)	163 (59.3)	0.15
Patients with HFrEF (LVEF <40%)	32 (57.1)	11 (57.9)	21 (56.8)	0.93
Thiazide diuretic	74 (16.4)	32 (18.4)	42 (15.2)	0.38
Patients with HFrEF (LVEF <40%)	12 (21.4)	8 (42.1)	4 (10.8)	0.007
Digoxin	49 (10.9)	23 (13.2)	26 (9.4)	0.21
Patients with HFrEF (LVEF <40%)	5 (8.9)	1 (5.3)	4 (10.8)	0.49

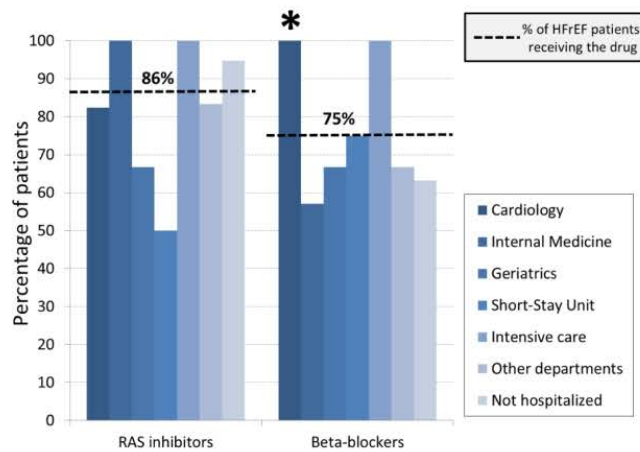


Figure 2 Analysis of heart failure-related treatments at discharge according to whether patients were discharged from the emergency department (ED) or after hospitalisation (upper panel), and sub-analysis of the goal-directed drugs at discharge for patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) according to the place from which the patient was discharged (lower panel). LVEF, left ventricular ejection fraction. *P < 0.05 for beta-blocker prescription after discharge from hospitalisation in cardiology department. The remaining comparisons were not statistically significant.

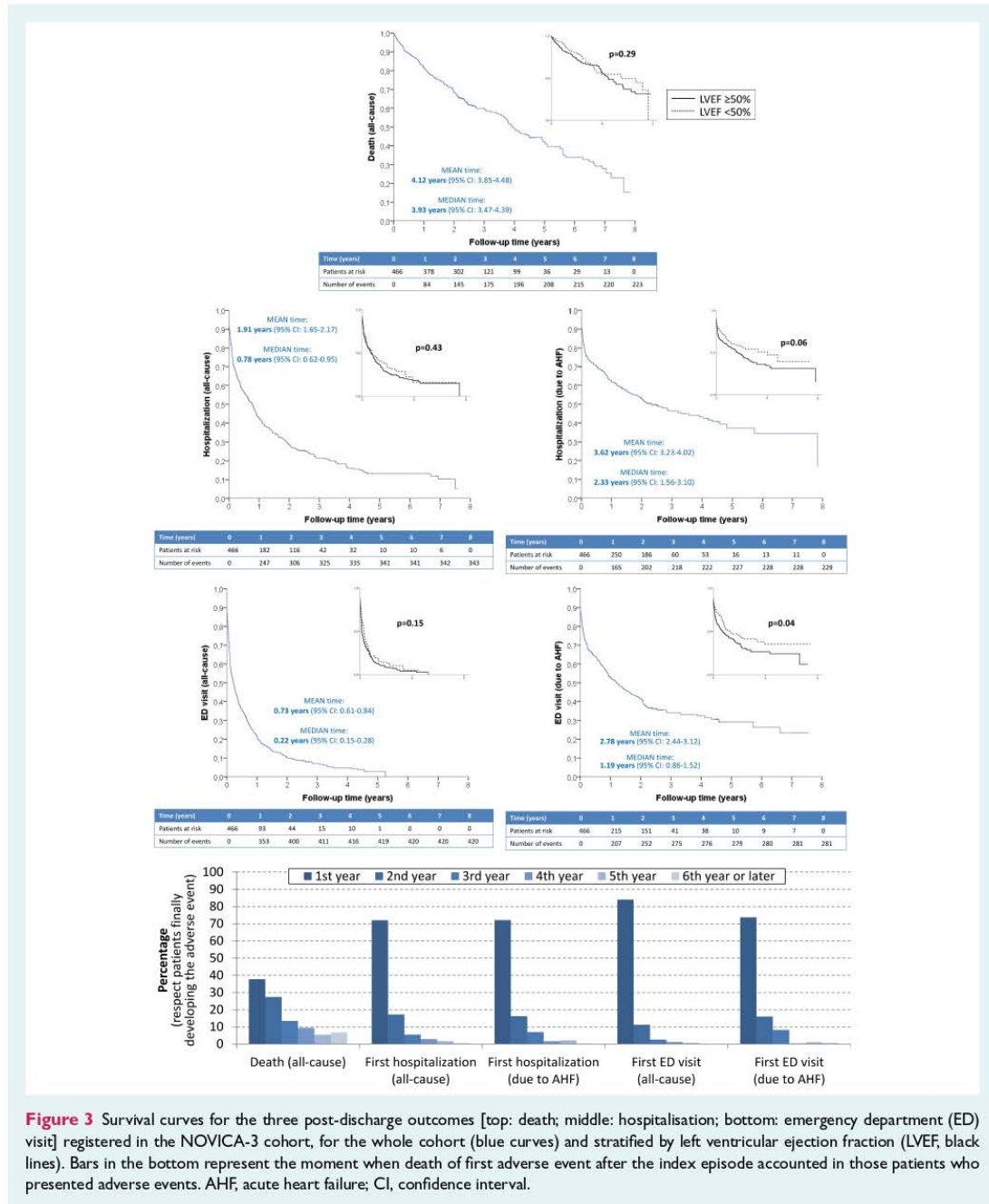
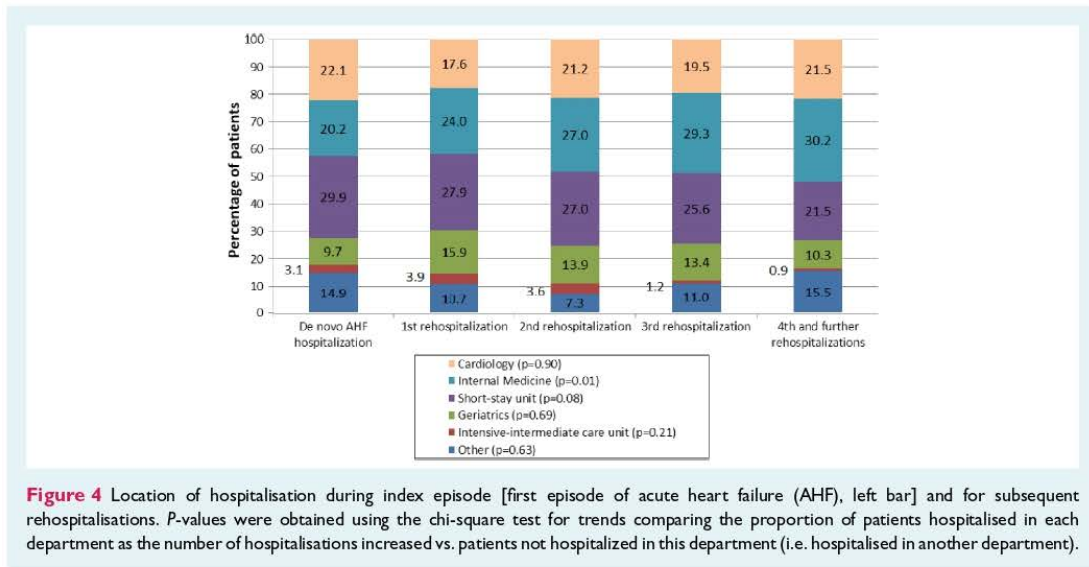


Figure 3 Survival curves for the three post-discharge outcomes [top: death; middle: hospitalisation; bottom: emergency department (ED) visit] registered in the NOVICa-3 cohort, for the whole cohort (blue curves) and stratified by left ventricular ejection fraction (LVEF, black lines). Bars in the bottom represent the moment when death of first adverse event after the index episode accounted in those patients who presented adverse events. AHF, acute heart failure; CI, confidence interval.



only three remained significant after adjustment: age > 80 years (OR 2.02, 95% CI 1.31–3.14), systolic blood pressure (SBP) < 100 mmHg at ED arrival (OR 2.61, 95% CI 1.26–5.38) and anaemia (defined as haemoglobin < 13 g/L in men and < 12 g/L in women; OR 2.39, 95% CI 1.51–3.78) (Table 2). Further adjustment for hospital (including the particular hospitals as a covariate in the multivariate final model) showed nearly identical results (Table 2).

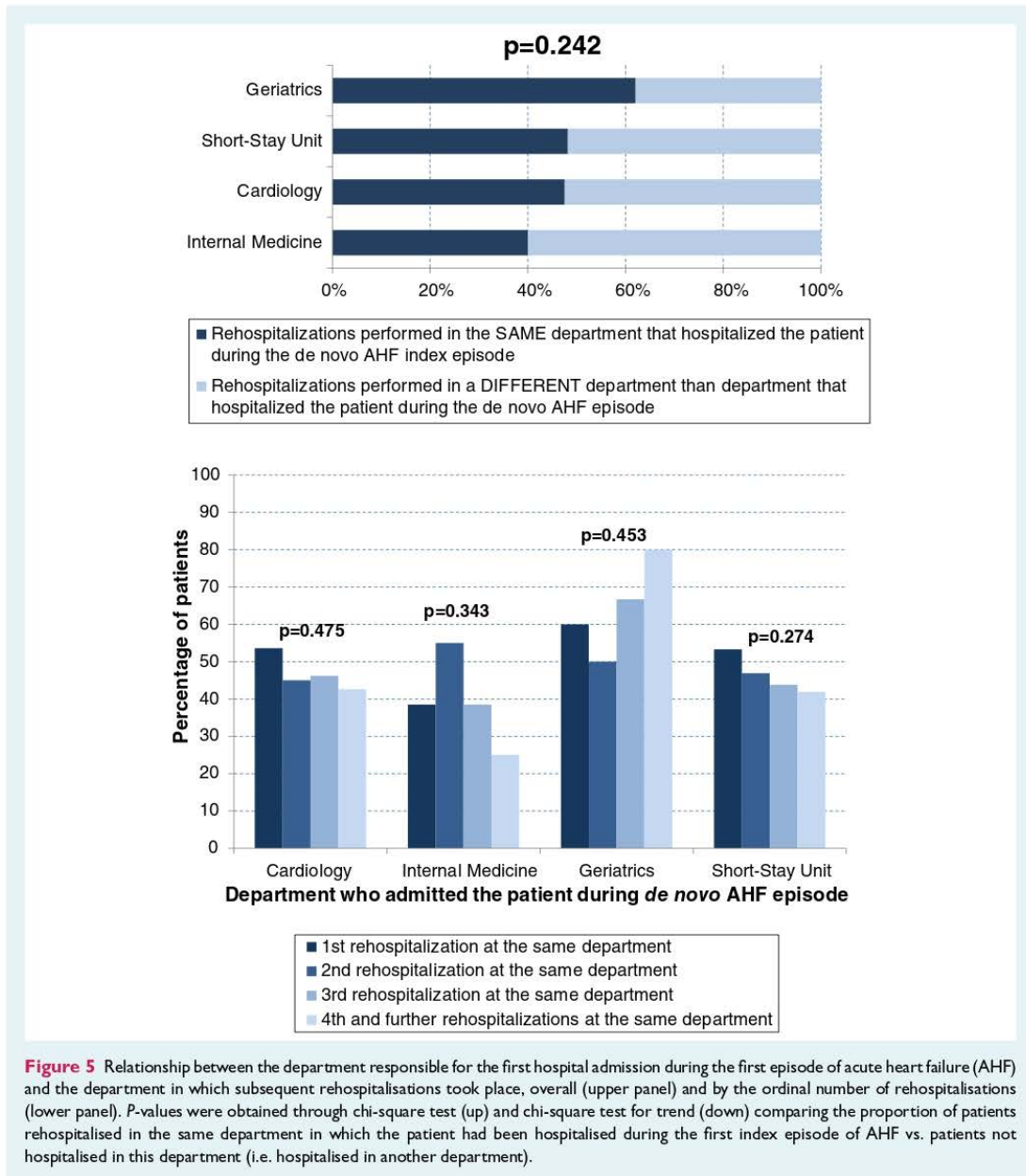
Discussion

The NOVIC-3 study is the first longitudinal analysis with a lengthy follow-up of a cohort of unselected patients after their debut with a FEAHF. The inclusion of patients at the ED allowed a wider picture of AHF syndromes to be depicted than that provided by other approaches based on hospitalised patients. Nonetheless, when interpreting our results, it should be taken into account that older patients with HFpEF are highly represented in the NOVIC-3 study. Three main findings should be highlighted. First, patients discharged alive after FEAHF had a median survival time of 3.9 years, with median times for first AHF-related ED visit and AHF-related hospitalisation of 434 and 850 days, respectively. Second, several departments are involved in FEAHF hospitalisations, and a similar proportion of patients are managed by the three departments most frequently involved (short-stay unit, cardiology and internal medicine, which care from 20% to 30% of admissions each). Nonetheless, < 50% of rehospitalisations due to subsequent AHF episodes took place in the same department in which the patients had first been hospitalised during the index event, and a significant increase in hospitalisations in the internal medicine department was noted along the natural history of HF. And third, in nearly one third of patients the management of HF was difficult during the year

following the FEAHF, being more frequently observed in patients with advanced age, low SBP and anaemia at the debut.

In patients with HF, hospitalisations due to AHF represent critical steps along the natural history whereby subsequent all-cause mortality risk following discharge has been reported to be three-fold higher than in patients with HF that have never been hospitalised.²⁵ In a community study, Dunlay *et al.*⁷ reported a median of three hospitalisations during a median follow-up period of 4.7 years after the first evidence of HF, with a mean rate of 0.87 hospitalisations per patient/year, 16.5% being due to AHF. In our series, the rate of hospitalisation was exactly the same (0.87 patient-years), although admissions due to AHF were three-fold higher (51%). On the other hand, we found that the overall 5-year all-cause mortality was 61.0%, and the post-discharge mortality after the index episode was 47.9% after a mean follow-up of 2.6 year/patients. Our findings are higher than previous long-term estimations in other series of DNAHF, with a 5-year mortality of 47.4%²⁶ and post-discharge mortality of 27.6% after a mean follow-up of 2.2 years/patient.¹² However, it should be taken into account that these data are from hospitalised patients, and that the mean age was more than 10 years younger than in our series. Additionally, the survival time after HF diagnosis in our series could be somewhat longer than the abovementioned data, as we included patients at FEAHF, and a proportion of our patients could have been previously diagnosed with HF at primary care or specialised ambulatory centres and they were not DNAHF patients as defined in most of the other studies. Therefore, comparisons between our results and those from other series have to be taken with caution.

Different departments were involved in the hospitalisations for AHF in our study. It is remarkable that distribution of hospitalisations among the different departments remained quite stable, with the only exception of internal medicine, which progressively



cared for a higher proportion of patients as the number of hospitalisations gradually increased. It is likely that the increased role of internal medicine hospitalisations observed with the evolution of HF were influenced by the advanced age of our population, the large number of co-morbidities, the significant degree of physical dependence and the high prevalence of HFpEF. In addition, the

type of AHF precipitant can influence department allocation. In our series, the most frequent precipitants were infection and rapid atrial fibrillation, which were identified in 26% and 17% of cases respectively, and are somewhat different from those observed in other registries (OPTIMIZE-HF: 15% and 13%; EHFS II: 15% and 32%).^{27,28} It was also of note that less than half of the patients

Table 2 Analysis of variables related to uncontrolled disease for the 466 patients discharged alive after the first episode of acute heart failure

	Uncontrolled disease (n = 143)	Controlled disease (n = 319)	P-value	Unadjusted OR (95% CI) for uncontrolled disease	Adjusted OR (95% CI) for uncontrolled disease	Adjusted OR (95% CI) for uncontrolled disease (controlled by centre)
Demographic data, n (%)						
Age > 80 years	95 (66.4)	157 (49.2)	0.001	2.04 (1.35–3.08)	2.02 (1.31–3.14)	2.04 (1.31–3.16)
Female	79 (49.0)	166 (52.2)	0.52	0.89 (0.59–1.30)	–	–
Co-morbidities, n (%)						
Hypertension	119 (83.2)	250 (78.4)	0.23	1.40 (0.82–2.29)	–	–
Diabetes mellitus	63 (44.1)	114 (35.7)	0.09	1.42 (0.95–2.12)	–	–
Dyslipidaemia	63 (44.1)	154 (48.3)	0.40	0.84 (0.57–1.25)	–	–
Ischaemic heart disease	49 (34.3)	73 (22.9)	0.011	1.76 (1.14–2.71)	1.32 (0.82–2.11)	1.32 (0.82–2.10)
Chronic kidney failure (creatinine > 2 mg/mL)	38 (26.6)	66 (20.7)	0.16	1.39 (0.88–2.20)	–	–
Cerebrovascular disease	30 (21.0)	39 (12.2)	0.016	1.91 (1.13–3.22)	1.49 (0.84–2.62)	1.49 (0.85–2.63)
Atrial fibrillation	61 (42.7)	106 (33.2)	0.05	1.49 (1.00–2.24)	–	–
Peripheral artery disease	19 (13.3)	27 (8.5)	0.11	1.66 (0.89–3.09)	–	–
Heart valve disease	37 (25.9)	64 (20.1)	0.16	1.39 (0.87–2.21)	–	–
Chronic obstructive pulmonary disease	21 (14.7)	67 (21.0)	0.11	0.65 (0.38–1.11)	–	–
Dementia	15 (11.4)	19 (6.8)	0.12	1.77 (0.87–3.60)	–	–
Active neoplasia	26 (19.7)	42 (14.9)	0.23	1.40 (0.81–2.39)	–	–
Hepatic cirrhosis	3 (2.3)	4 (1.4)	0.54	1.61 (0.35–7.30)	–	–
Baseline status, n (%)						
More than minimal dependence (mild to total, Barthel index ≤ 90 points)	61 (50.0)	91 (33.2)	0.002	2.01 (1.30–3.11)	1.37 (0.81–2.31)	1.37 (0.81–2.32)
NYHA class III–IV	20 (15.2)	21 (7.1)	0.011	2.33 (1.22–4.47)	1.81 (0.91–3.58)	1.80 (0.90–3.56)
Preserved left ventricular ejection fraction (≥ 50%)	82 (75.5)	144 (66.1)	0.09	0.58 (0.33–1.01)	–	–
Triggering factor for the current AHF episode, n (%)						
Infection	29 (23.0)	68 (24.9)	0.68	0.90 (0.55–1.48)	–	–
Rapid atrial fibrillation	20 (15.9)	55 (20.1)	0.31	0.75 (0.43–1.31)	–	–
Anaemia	11 (8.7)	13 (4.8)	0.13	1.91 (0.83–4.40)	–	–
Hypertensive emergency	8 (6.3)	28 (10.3)	0.21	0.59 (0.26–1.34)	–	–
Dietetic or therapeutic transgression	8 (6.3)	7 (2.6)	0.07	2.58 (0.91–7.27)	–	–
Acute coronary syndrome	6 (4.3)	7 (2.2)	0.24	1.95 (0.64–5.92)	–	–
Vitals at emergency department arrival, mean (SD)						
Systolic blood pressure < 110 mmHg	28 (15.8)	18 (5.5)	<0.001	3.31 (1.72–6.00)	2.61 (1.26–5.38)	2.60 (1.26–5.37)
Heart rate > 100 b.p.m.	60 (33.7)	108 (33.7)	0.91	1.02 (0.69–1.50)	–	–
Room air oxygen saturation < 90%	44 (24.9)	50 (15.5)	0.01	1.80 (1.14–2.84)	1.62 (0.90–2.92)	1.65 (0.91–2.99)
Analytical data, n (%)						
Anaemia (men < 13 g/L, women < 12 g/L)	124 (71.3)	155 (48.4)	<0.001	2.64 (1.78–3.92)	2.39 (1.51–3.78)	2.39 (1.51–3.79)
Creatinine > 1.3 mg/dL	60 (34.1)	95 (29.6)	0.30	1.23 (0.83–1.82)	–	–
Sodium < 135 mmol/L	36 (20.7)	48 (14.9)	0.10	1.49 (0.92–2.40)	–	–
Potassium > 5 mmol/L	26 (15.9)	31 (10.3)	0.08	1.64 (0.94–2.88)	–	–
Raised troponin	44 (69.8)	71 (52.2)	0.02	2.12 (1.12–4.00)	0.94 (0.46–1.91)	0.95 (0.46–1.97)
NT-proBNP > 5000 ng/mL	45 (51.1)	43 (31.6)	0.003	2.26 (1.30–3.93)	1.39 (0.66–2.92)	1.39 (0.67–2.89)

Table 2 Continued

	Uncontrolled disease (n = 143)	Controlled disease (n = 319)	P-value	Unadjusted OR (95% CI) for uncontrolled disease	Adjusted OR (95% CI) for uncontrolled disease	Adjusted OR (95% CI) for uncontrolled disease (controlled by centre)
Severity of the AHF episode, n (%)						
Increased risk (intermediate/high/very high) according to MEESI scale	49 (49.0)	68 (30.2)	0.001	2.22 (1.37–3.60)	1.57 (0.89–2.77)	1.58 (0.90–2.77)
Need for hospitalisation	93 (65.0)	194 (61.0)	0.41	1.19 (0.79–1.79)	–	–

AHF, acute heart failure; CI, confidence interval; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; OR, odds ratio; SD, standard deviation.

Bold numbers denote statistical significance ($P < 0.05$).

were rehospitalised in the same department in which they had been managed during the index episode. We did not investigate the reasons for this, as we did not assess if this could have been associated with adequate hand-over among specialists or what circumstances might have influenced this change in department. The effect of being controlled by the same specialty (although not by the same specialists, who would likely change from one admission to other) along all the natural history of the disease on patient outcomes has not specifically been explored previously. It is well accepted that transition of patients after decompensation plays a central role in obtaining the best results. A very recent meta-analysis of 41 randomised trials testing transitional care interventions demonstrated that the implementation of transitional plans at AHF patient discharge achieves a significant reduction of 8% and 29% in the risk of rehospitalisation and ED visits, respectively.²⁹ Accordingly, the effects of long-term management by the same medical team during subsequent hospitalisations on outcomes of patients with HF should be investigated in the future.

About one third of the patients included presented uncontrolled disease, which was defined as the presence of repeated ED visits (≥ 3) or hospitalisation (≥ 2) due to AHF or death during the year following discharge after the DNAHF episode. A very recent study by Go et al.²⁴ established the definition of frequent admitters as patients with AHF having ≥ 2 AHF-related hospitalisations/year, and demonstrated that this subset of patients had a longer length of hospital stay, higher economic costs and higher all-cause mortality during a 3-year follow-up period. In fact, Solomon et al.²⁵ reported that the risk of mortality is clearly higher during the first year after hospital discharge for the FEAHF. However, none of these studies explored the factors related to this profile of being more prone to having decompensations and adverse outcomes. In the NOVICA-3 study, patients with advanced age and with low SBP and anaemia during the DNAHF episode were at increased risk of having uncontrolled disease after debuting with AHF. Hypothetically, other factors could be associated with the lack of adequate disease control, although the exploratory nature of the present study precludes obtaining a more solid result. Remarkably, hospitalisation during the FEAHF was not associated with better control of the disease; it was only associated with

higher MCRB use and lower thiazide diuretic use in the subgroup of patients with HFrEF, and beta-blockers were more frequently prescribed at discharge only in those discharged from cardiology wards. In fact, as commented previously, if an actionable plan for transition and adequate follow-up is carried out, good results can be achieved in less severe decompensated patients managed by ambulatory care.²⁹

The NOVICA-3 has a number of limitations. First, this real-life cohort without intervention was attended by physicians following their usual local protocols who did not receive any specific instructions about the precise time for ED or hospital discharge and patient transition. Our approach allowed to confirm the situation in which the AHF syndrome is floating across the healthcare system, with the three departments most frequently involved (short-stay unit, cardiology and internal medicine, with a similar amount of admissions) and nearly 50% of rehospitalisations due to subsequent AHF episodes taking place in departments other than those in which the patients had first been admitted during FEAHF. However, our study does not allow analysis of patients sharing different clinical pathways, and the absence of this characterisation precludes any comparison with other populations and healthcare contexts. The high heterogeneity among studies simply confirms the absence of a basic platform for comparability and some pathophysiology and understandable definitions. In fact, local political, economic and organisational peculiarities are so influential in this matter that any report should be considered cautiously and any comparison made carefully. Second, although the patients were from a single city with a universal public healthcare system and the participating hospitals were located close to each other, national and international heterogeneity in organisational and transition processes is high and the time between rehospitalisations can differ (in fact, we could not confirm how far or close our ED revisit or rehospitalisation times were from those in other Spanish hospitals); therefore, our results should be confirmed in other cities and, especially, in other countries with different healthcare system models. Third, this is an observational study and causal relationships cannot be inferred. This especially applies to the investigation of factors related to uncontrolled disease. Patients with repeated ED revisits and hospitalisations were older and had greater dependency, and

probably included patients who were sicker and had social issues, which are general factors that make patients more vulnerable to complications and to use more resources, as the paper of Go *et al.*²⁴ demonstrates. Therefore, our results relating to age, SBP and anaemia with uncontrolled disease should be confirmed by studies specifically designed to test such relationships. On the other hand, we did not record information on primary care or cardiology outpatient visits after discharge from the ED or hospital, and the impact of the implication of these professionals in the management of patients after FEAHF on outcomes remains unknown. Fourth, our results were obtained in an elderly cohort with a dominant HFpEF phenotype; hence, these findings should not be erroneously extrapolated to the HFrEF phenotype formed by relatively younger patients. Fifth, it is possible that mild AHF exacerbations were entirely managed outside the hospital, with no ED visit or hospitalisation; therefore, we could have underestimated the number of decompensations along the natural history depicted in the NOVICA-3 study. And sixth, since there was no sample size calculation due to the exploratory nature of the study, a type-II error cannot be excluded in some of the estimations made; e.g. the trend for decreasing participation of short-stay units as subsequent AHF hospitalisations are needed, or the non-significant increase in the risk of uncontrolled disease related to NYHA class III–IV at baseline (+81%), low oxygen saturation (+62%) or increased risk of the MEESSI category (+57%) during the FEAHF could indeed be present and might have become statistically significant if a larger number of patients had been included.

In conclusion, the NOVICA-3 study has shown for the first time that the natural history of patients after FEAHF has different patterns of hospital department involvement, with increasing participation of internal medicine departments in hospitalisations. In addition, advanced age, SBP and anaemia seem to be related to the lack of adequate disease control during the year after debut, and a closer follow-up should be carried out in these subsets of patients in order to improve outcomes.

Supplementary Information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Table S1. Dictionary of the variables included in the present study.

Acknowledgements

We thank Alicia Díaz her professionalism in data management of the NOVICA cohort.

Funding

This study was partially supported by competitive grants from the Instituto de Salud Carlos III supported with funds from the Spanish Ministry of Health and FEDER (PI15/01019, PI15/00773, PI18/00393, PI18/00456), Catalonia Government (SGR 2009/1385, 2014/0313, 2017/1424), and the Fundació La Marató de TV3 (2015/2510). The ICA-Research Group has received unrestricted funding from Novartis and Orion Pharma. The design of the study,

patient inclusion, data analysis, discussion and final conclusions were exclusively carried out by the authors with no participation of the granters.

Conflict of interest: None declared.

Appendix

Investigators of the ICA-SEMES (Research Group on Acute Heart Failure of the Spanish Society of Emergency Medicine)

Marta Fuentes, Cristina Gil (Hospital Universitario de Salamanca), Héctor Alonso, Enrique Pérez-Llantada (Hospital Marqués de Valdecilla de Santander), Francisco Javier Martín-Sánchez, Guillermo Llopis García, Mar Suárez Cadenas (Hospital Clínico San Carlos de Madrid), Óscar Miró, Víctor Gil, Rosa Escoda, Carolina Xipell, Carolina Sánchez (Hospital Clinic de Barcelona), María José Pérez-Durá, Eva Salvo (Hospital Politécnico La Fe de Valencia), José Pavón (Hospital Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria), Antonio Noval (Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria), José Manuel Torres (Hospital Reina Sofía de Córdoba), María Luisa López-Grima, Amparo Valero, María Ángeles Juan (Hospital Dr. Peset de Valencia), Alfons Aguirre, María Àngels Pedragosa, Sílvia Mínguez Masó (Hospital del Mar de Barcelona), María Isabel Alonso, Francisco Ruiz (Hospital de Valme de Sevilla), José Miguel Franco (Hospital Miguel Servet de Zaragoza), Ana Belén Mecina (Hospital de Alcorcón de Madrid), Josep Tost, Marta Berenguer, Ruxandra Donea (ConsorciSanitari de Terrassa), Susana Sánchez Ramón, Virginia Carbajosa Rodríguez (Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid), Pascual Piñera, José Andrés Sánchez Nicolás (Hospital Reina Sofía de Murcia), Raquel Torres Garate (Hospital Severo Ochoa de Madrid), Aitor Alquézar-Arbé, Miguel Alberto Rizzi, Sergio Herrera (Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona), Javier Jacob, Alex Roset, Irene Cabello, Antonio Haro (Hospital Universitari de Bellvitge de Barcelona), Fernando Richard, José María Álvarez Pérez, María Pilar López Díez (Hospital Universitario de Burgos), Pablo Herrero Puente, Joaquín Vázquez Álvarez, Belén Prieto García, María García García, Marta Sánchez González (Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo), Pere Llorens, Patricia Javaloyes, Víctor Marquina, Inmaculada Jiménez, Néstor Hernández, Benjamín Brouzet, Begoña Espinosa (Hospital General de Alicante), Juan Antonio Andueza (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid), Rodolfo Romero (Hospital Universitario de Getafe de Madrid), Martín Ruiz, Roberto Calvache (Hospital de Henares de Madrid), María Teresa Lorca Serralta, Luis Ernesto Calderón Jave (Hospital del Tajo de Madrid), Beatriz Amores Arriaga, Beatriz Sierra Bergua (Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza), Enrique Martín Mojarro, Brigitte Silvana Alarcón Jiménez (Hospital Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona), Lisette Travería Bécquer, Guillermo Burillo (Hospital Universitario de Canarias de Tenerife), Lluís Llauger García, Gerard Corominas LaSalle. (Hospital Universitario de Vic de Barcelona), Carmen Agüera Urbano, Ana Belén García Soto, Elisa Delgado Padial (Hospital Costa del Sol de Marbella)

de Málaga), Ester Soy Ferrer (Hospital Josep Trueta de Girona), José Manuel Garrido (Hospital Virgen Macarena de Sevilla), Francisco Javier Lucas-Ibembón (Hospital General Universitario de Albacete), Rut Gaya (Hospital Juan XXIII de Tarragona), Carlos Bibiano, María Mir, Beatriz Rodríguez (Hospital Infanta Leonor de Madrid), José Luis Carballo (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense), Esther Rodríguez-Adrada, Belén Rodríguez Miranda (Hospital Rey Juan Carlos de Móstoles de Madrid).

References

- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, Ruschitzka F, Lopez-Fernandez S, Miani D, Filipatos G, Maggioni AP; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1242–1254.
- Llorens P, Javaloyes P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero-Puente P, Gil V, Garrido JM, Salvo E, Fuentes M, Alonso H, Richard F, Lucas FJ, Bueno H, Parissis J, Müller CE, Miró O; ICA-SEMES Research Group. Time trends in characteristics, clinical course, and outcomes of 13,791 patients with acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 2018;107:897–913.
- Gayat E, Arrigo M, Litnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, Spinar J, Müller C, Harjola VP, Lassus J, Miró O, Maggioni AP, Al-Habib KF, Choi DJ, Park JJ, Zhang Y, Zhang J, Januzzi Jr Jr, Kajimoto K, Cohen-Solal A, Mebazaa A; GREAT Network. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:345–354.
- Krumholz HM. Post-hospital syndrome. A condition of generalized risk. *N Engl J Med* 2013;368:100–102.
- Jenks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009;360:1418–1428.
- Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LJ, Barreto-Filho JA, Kim N, Bernheim SM, Suter LG, Drye EE, Krumholz HM. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA* 2013;309:355–363.
- Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Thernau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis. A community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695–1702.
- Ezekowitz JA, Bakal J, Kaul P, Westerhout CM, Armstrong PW. Acute heart failure in the emergency department: short and long-term outcomes of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:308–314.
- Greene SJ, Hernandez AF, Dunning A, Ambrosy AP, Armstrong PW, Butler J, Carbin LP, Coles A, Ezekowitz JA, Metra M, Starling RC, Teerlink JR, Voors AA, O'Connor CM, Mentz RJ. Hospitalization for recently diagnosed versus worsening chronic heart failure: from the ASCEND-HF trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3029–3039.
- Lassus JP, Siirila-Waris K, Nieminen MS, Tolonen J, Tarvasmäki T, Pehkurinen K, Melin J, Pulkki K, Harjola VP; FINN-AKVA Study Group. Long-term survival after hospitalization for acute heart failure – differences in prognosis of acutely decompensated chronic and new-onset acute heart failure. *Int J Cardiol* 2013;168:458–462.
- Senni M, Gavazzi A, Oliva F, Mortara A, Urso R, Pozzoli M, Metra M, Lucci D, Gonzini L, Cirrincione V, Montagna L, di Lenarda A, Maggioni AP, Tavazzi L; IN-HF Outcome Investigators. In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. *Int J Cardiol* 2014;173:163–169.
- Choi KH, Lee GY, Choi JO, Jeon ES, Lee HY, Cho HJ, Lee SE, Kim MS, Kim JJ, Hwang KK, Chae SC, Baik SH, Kang SM, Choi DJ, Yoo BS, Kim KH, Park HY, Cho MC, Oh BH. Outcomes of de novo and acute decompensated heart failure patients according to ejection fraction. *Heart* 2018;104:525–532.
- Franco J, Formiga F, Corbella X, Conde-Martel A, Llácer P, Álvarez Rocha P, Ormaechea Gorricho G, Satué J, Soler Rangel L, Manzano L, Montero-Pérez-Barquero M, Anarte L, Aramburu O, Arévalo-Lorido JC, Carrascosa S, Carrera M, Cepeda JM, Cerqueiro JM, Conde-Martel A, Dávila MF, Díez-Mangano J, Epelde F, Formiga F, Franco J, García-Escrivá D, González Franco A, Llácer P, López-Castellanos G, Manzano L, Montero-Pérez-Barquero M, Muela A, Pérez-Silvestre J, Quesada MA, Roca B, Ruiz-Ortega R, Satué JA, Soler-Rangel L, Trullàs JC. De novo acute heart failure: clinical features and one-year mortality in the Spanish nationwide Registry of Acute Heart Failure. *Med Clin (Barc)* 2019;152:127–134.
- Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillié Y, Alla F, Allemann H, Batters C, Drici MD, Hagege A, Jondeau G, Jourdain P, Leizorovicz A, Paccaud F. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:570–585.
- Masip J, Formiga F, Fernández-Castañer M, Fernández P, Comin-Cotet J, Corbella X. First hospital admission due to heart failure: in-hospital mortality and patient profile. *Rev Clin Esp* 2019;219:130–140.
- Miró O, Levy PD, Möckel M, Pang PS, Lambrinou E, Bueno H, Hollander JE, Harjola VP, Diercks DB, Gray AJ, DiSomma S, Papa AM, Collins SP. Disposition of emergency department patients diagnosed with acute heart failure: an international emergency medicine perspective. *Eur J Emerg Med* 2017;24:2–12.
- Formiga F, Chivite D. Acute heart failure: understanding the patient is essential. *Emergencias* 2018;30:145–146.
- Harjola P, Harjola VP. Can we do more for patients with acute heart failure before arrival at the hospital? *Emergencias* 2017;29:221–222.
- Miró O, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, Jacob J, Bueno H, Pocock SJ; ICA-SEMES Research Group. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency department: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017;167:698–705.
- Miró O, Llorens P, Escalada X, Herrero P, Jacob J, Gil V, Xipell C, Sánchez C, Aguiló S, Martín-Sánchez FJ; Grupo de Investigación ICA-SEMES. Prehospital emergency care of patients with acute heart failure in Spain: the SEMICA study (Emergency Medical Response Systems for Patients with Acute Heart Failure). *Emergencias* 2017;29:223–230.
- Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107–115.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, GM R, Raulo LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
- Wussler D, Kozhuharov N, Sabti Z, Walter J, Ströbel I, Scholl L, Miró O, Rossello X, Martín-Sánchez FJ, Pocock SJ, Nowak A, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Shrestha S, Strauch O, Flores D, Nestelberger T, Boeddinghaus J, Schumacher C, Goudev A, Pfister O, Breithardt T, Mueller C. External validation of the MEESSE Acute Heart Failure Risk Score: a cohort study. *Ann Intern Med* 2019. <https://doi.org/10.7326/M18-1967> [Epub ahead of print].
- Go YY, Sellmair R, Allen AC Jr, Sahlén A, Bulluck H, Sim D, Jauffeerally FR, MR MD, Lim ZY, Chai P, Loh SY, Yap J, CS L. Defining a 'frequent admitter' phenotype among patients with repeat heart failure admissions. *Eur J Heart Fail* 2019;21:311–318.
- Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Young JB, Michelson EL, Pfeffer MA; Candesaratan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1482–1487.
- Tolppanen H, Siirila-Waris K, Harjola VP, Marono D, Parenica J, Kreutzinger P, Nieminen T, Pavlusova M, Tarvasmäki T, Twerenbold R, Tolonen J, Miklik R, Nieminen MS, Spinar J, Mueller C, Lassus J. Ventricular conduction abnormalities as predictors of long-term survival in acute de novo and decompensated chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 2016;3:35–43.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiadu M, Greenberg BH, O'Connor CM, Pieper K, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008;168:847–854.
- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725–2736.
- Vedel I, Khanavov V. Transitional care for patients with congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2015;13:562–571.



Corrigendum to 'Departments involved during the first episode of acute heart failure and analysis of emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort' [Eur J Heart Fail 2019;21:1231–1244]

After publication of the article "Departments involved during the first episode of acute heart failure and analysis of emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort",¹ the authors would like to add the below acknowledgement as the regulations of the Autonomous University of Barcelona for the deposit of the doctoral thesis require that the name of the Department of Medicine of the UAB and the name of the Autonomous University of Barcelona appear in the original articles.

Acknowledgement

We would like to thank the Department of Medicine of the Autonomous University of Barcelona for its logistical and administrative support.

Reference

1. Miró Ó, García Sarasola A, Fuenzalida C, Calderón S, Jacob J, Aguirre A, Wu DM, Rizzi MA, Malchair P, Haro A, Herrera S, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero Puente P, Bueno H, Domínguez Rodríguez A, Müller CE, Mebazaa A, Chioncel O, Alquézar-Arbé A: ICA-SEMES Research Group. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1231–1244.

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Con el propósito de describir las características del primer episodio de ICA (ICAN) y el pronóstico de los pacientes que lo presentan en comparación con los pacientes con descompensación de ICA (ICAD), se analizaron 8.647 pacientes con ICA de las fases 1 a la 4 del registro EAHFE. Hubo 3.288 pacientes con ICAN (38%) y 5.359 con ICAD (62%). Los pacientes con ICAN presentaban menor prevalencia de comorbilidades, mejor situación basal y menor necesidad de hospitalización. La infección fue el factor desencadenante más habitual en todos los pacientes, pero la FA y el SCA fueron más frecuentes entre los pacientes con ICAN ($p < 0,05$). A pesar de presentar datos de menor gravedad del episodio agudo con menos uso de ventilación invasiva y fármacos endovenosos en perfusión continua ($p < 0,05$), los pacientes con ICAN ingresaron más frecuentemente en cardiología o UCI. El grupo de pacientes con ICAD lo hizo en unidades de corta estancia ($p < 0,001$). Respecto al desenlace del episodio índice fallecieron 227 (6,9%) pacientes con ICAN sin mostrar diferencias significativas con los pacientes con ICAD. La mortalidad cruda a los 30 días y a los 12 meses y la reconsulta a los 30 días fueron inferiores en los pacientes con ICAN, pero en el análisis ajustado por las diferencias en las características basales y características del episodio únicamente la reconsulta a los 30 días fue inferior en los pacientes con ICAN ($p < 0,001$).

Posteriormente se analizó una serie de 3.422 pacientes con ICAN del registro EAHFE para identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad intrahospitalaria de un primer episodio de ICA y a los resultados adversos durante el periodo vulnerable, definido como los 3 meses posteriores al alta. La edad media fue de 80 (11) años y 1.774 (52,1%) eran mujeres. Durante el primer episodio fallecieron 235 pacientes (mortalidad intrahospitalaria del 6,9%) y se asoció con la demencia [OR (*Odds Ratio*) = 2,25; IC (intervalo de confianza) 95% 1,62-3,14], la neoplasia activa (OR=1,97; IC 95% 1,41-2,76), la dependencia funcional (OR=1,58; IC 95% 1,02-2,43), el tratamiento crónico con betabloqueantes (OR=0,62; IC 95% 0,44-0,86) y la gravedad de la descompensación (OR=6,38; IC 95% 2,86-14,26 para los pacientes de alto/muy alto riesgo). El evento combinado de muerte por todas las causas o reingreso por ICA a los 90 días tras el alta se observó en 607 pacientes (19,3%) y se asoció de forma independiente con la hipertensión [HR (*hazard ratio*) = 1.40; IC 95% 1,11-1,76], la enfermedad renal crónica (HR=1,23; IC 95% 1,01-1,49), la cardiopatía valvular

(HR=1,24; IC 95% 1,01-1,51), la EPOC (HR=1,22; IC 95% 1,01-1,48), NYHA III-IV al inicio (HR=1,40; IC 95% 1,12-1,74) y la gravedad de la descompensación (HR=1,23; IC 95% 1,01-1,50; HR=1,64; IC 95% 1,20-2,25; para los pacientes de riesgo intermedio y alto/muy alto, respectivamente). Al considerar de manera individual cada resultado 546 (17,4%) pacientes requirieron reingreso a los 90 días tras el alta y 240 (7,6%) fallecieron durante los 90 días tras el alta. Los factores de riesgo asociados al reingreso a los 90 días tras el alta fueron la HTA, arteriopatía periférica, EPOC, NYHA III-IV, transgresión dietética o terapéutica como desencadenante de la ICA y gravedad del episodio; y los factores asociados a muerte a los 90 días fueron la enfermedad renal crónica, NYHA III-IV y la gravedad del episodio de ICAN.

Por último, con el objetivo de evaluar la historia natural de los pacientes tras un primer episodio de ICA se analizaron 505 pacientes del registro EAHFE con un seguimiento de 2,4 años/paciente. Durante el evento índice fallecieron 38 pacientes (mortalidad intrahospitalaria 7,5%). De los 466 pacientes dados de alta con vida, 223 (47,9%) fallecieron y la mediana de supervivencia tras el alta fue de 3,9 años (3,5-4,4). Un total de 425 pacientes (90%) consultó al SUH durante el seguimiento. Hubo 2.342 visitas a SUH de las cuales 796 (34%) fueron relacionadas con la ICA con una mediana de tiempo de 80 días (55-102) desde el alta hasta la primera reconsulta y una tasa media de visitas al SUH de 2,01 por persona-año. Requirieron hospitalización 992 (42%) de estas visitas, y dicha hospitalización fue más frecuente tras las consultas relacionadas con ICA que en las consultas por otros motivos (66% vs 30%; $p < 0.001$). Un total de 351 (75,3%) pacientes presentaron 1.054 hospitalizaciones, 992 (93,6%) a través del SUH y 62 (5,8%) desde otros circuitos de atención. De todas estas hospitalizaciones 542 (51%) se relacionaron con la ICA. La mediana de tiempo desde el alta del primer episodio hasta la primera hospitalización fue de 285 (226-347) días y la tasa de hospitalización fue de 0,87 por persona-año. Durante el evento índice 283 pacientes (60,7%) requirieron hospitalización y esta se produjo principalmente en la unidad de corta estancia, cardiología, medicina interna y geriatría. En los sucesivos reingresos sólo el 47,4% de las relacionadas con la ICA fueron en el mismo servicio que el primer episodio y la proporción de pacientes ingresados en medicina interna aumentó significativamente con el número de hospitalizaciones ($p = 0,01$). La enfermedad no controlada se observó en 143 (31%) pacientes. Once factores se asociaron con la

enfermedad no controlada, pero sólo tres mantuvieron la asociación en el análisis ajustado: edad > 80 años (OR=2,02; IC 95% 1,31-3,14), presión arterial sistólica < 100 mmHg a la llegada al SUH (OR =2,61; IC 95% 1,26 a 5,38) y la anemia (OR= 2,39; IC del 95% 1,51-3,78).

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Esta tesis describe y analiza la historia natural de los pacientes con un primer episodio de ICA a partir de una cohorte de pacientes atendidos en SUH españoles. Para ello se han realizado 3 trabajos: NOVICA-1, NOVICA-2 Y NOVICA-3.

El primer trabajo, el estudio NOVICA-1 (Anexo 1), es el primero en España que describe las características y la evolución de los pacientes que consultan en los SUH por ICA en función de si se trata de un primer episodio o una descompensación. Existen publicaciones similares pero se han realizado en un contexto de paciente ingresado en sala de hospitalización y muchos presentaron un número menor de pacientes incluidos^{55,100,105-112,114}. Para ello se realizó un análisis retrospectivo del registro EAHFE, se incluyeron todos los pacientes del EAHFE-1 (2007) al EAHFE-4 (2014) de los que se disponían datos sobre el primer episodio o la descompensación, 8.647 en total. Se les diferenció entre ICAN o ICAD, se consideró como ICAN la primera descompensación aguda de IC que requería atención urgente. Se recogieron variables demográficas, antecedentes personales, situación funcional basal, tratamiento previo crónico, desencadenante del episodio, signos vitales durante el episodio agudo, pruebas complementarias realizadas, tratamiento administrado en urgencias y desenlace del episodio. La variable resultado principal fue la mortalidad por cualquier causa durante el año siguiente a la consulta en urgencias. Como variables de resultado secundarias se analizó la mortalidad intrahospitalaria durante el evento índice, la mortalidad a los 30 días y a los 12 meses y la reconsulta en el SUH por ICA los 30 días siguientes al alta. Para comprobar esta información se contactó telefónicamente o se consultó en la historia clínica electrónica a los 30 días, a los 90 días y al año.

El perfil del paciente con ICA fue el de un paciente ≥ 75 años, con comorbilidad asociada. El grupo con ICAN tuvo menor comorbilidad, mejor situación funcional y recibió menos fármacos; estos resultados son similares a los presentados en la mayoría de los trabajos previos probablemente porque estos pacientes están en un momento evolutivo anterior en la historia natural de la enfermedad^{55,104-112}. A su llegada a urgencias los pacientes con ICAN mostraron cifras de presión arterial y FC mayores. Este resultado podría deberse a que los pacientes con ICAN no recibían tratamiento farmacológico previo. El resto de resultados sugieren que los pacientes con ICAD presentaban mayor gravedad ya que su saturación basal era inferior y precisaron con mayor frecuencia oxigenoterapia, ventilación invasiva y no invasiva, así como del uso

de fármacos en perfusión (diuréticos, inotropos y vasodilatadores). La infección fue el factor desencadenante más frecuente en los dos grupos seguido de la FA. Esta última fue más prevalente en los pacientes con ICAN debido posiblemente a que muchos pacientes con ICAD recibían tratamiento con fármacos frenadores de la FC. La isquemia coronaria también fue más frecuente en los pacientes con ICAN pero sólo ocurrió en un 5%.

Un total de 6.457 pacientes (74,7%) requirió ingreso. Un estudio realizado en *EE. UU.* cuyo objetivo fue describir las tasas de ingreso de los pacientes que consultaban en el SUH de 2006 a 2010, mostró que un 84% de las consultas requirió un ingreso hospitalario¹¹⁸. Otro trabajo realizado en Canadá con el objetivo de evaluar el pronóstico de los pacientes con ICA que fueron dados de alta desde un SUH observó que un 68% de los pacientes que consultaron en el SUH ingresó⁷². Estos resultados son similares a los de NOVICA-1. Los pacientes con ICAD ingresaron con mayor frecuencia lo que atribuimos a su mayor edad, comorbilidad y peor estado funcional. Sin embargo, en un trabajo realizado recientemente se observó que la relación entre la duración de la IC y las tasas de reingreso fueron independientes de la edad y las comorbilidades¹⁰⁴. Se consideró que esta relación se debe a una exposición prolongada a la activación neurohormonal y a un mayor remodelado cardiaco, lo que refleja el curso natural de la enfermedad. Medicina interna fue el servicio donde ingresaron la mayoría de los pacientes sin diferencias entre ambos grupos. El número de ingresos en cardiología y también en UCI fue superior en pacientes con ICAN a pesar de presentar una menor gravedad, debido posiblemente a la mayor frecuencia de isquemia coronaria como desencadenante del episodio. Además, es posible que en algunos pacientes con ICAD se realizase una adecuación del esfuerzo terapéutico y se limitase el ingreso en UCI.

Respecto a la mortalidad intrahospitalaria, registros previos mostraron mayor mortalidad en los pacientes con ICAN^{105-107,112}, sin embargo sólo el registro EHFS-II presentó diferencias estadísticamente significativas, con una mortalidad intrahospitalaria de 8,1% en los pacientes con ICAN respecto un 5,8% en los pacientes con ICAD ($p < 0,001$)¹⁰⁶. La mortalidad intrahospitalaria fue menor en el grupo de pacientes con ICAN pero la diferencia no alcanzó la significación estadística. En contraste con los pacientes del NOVICA 1, estos estudios mostraban una incidencia

global de IAM de cerca del 30% y siempre mayor en el grupo de ICAN, por lo que el exceso de mortalidad en este grupo podría estar relacionado con la causa desencadenante, isquemia coronaria, y no con la IC. Además, el registro EAHFE excluye pacientes con SCACEST en su presentación. La mayoría de trabajos publicados mostraron una mortalidad cruda al año más alta en los pacientes con ICAD^{55,104,109-112}. Sin embargo, en el modelo ajustado por las características basales y del episodio agudo la mortalidad por cualquier causa durante el año siguiente a la consulta en el SUH fue similar en los pacientes con ICAN e ICAD. Este hallazgo podría atribuirse a que el estudio incluyó a todos los pacientes que consultaron por ICA en urgencias independientemente de su gravedad, a diferencia del resto de trabajos que reclutaban pacientes ingresados en salas de hospitalización. Por último la reconsulta por ICA a los 30 días tras alta, cruda y ajustada fue menor en la ICAN, a diferencia de otros trabajos¹⁰⁰.

El primer episodio de ICA es un evento relevante en la historia natural de la IC, ya que suele representar el primer paso hacia el deterioro progresivo del paciente y el declive funcional¹¹⁹. A pesar de que la mayoría de los pacientes con ICA presentan una mejoría sintomática en respuesta al tratamiento recibido durante la hospitalización⁴⁸, se ha descrito un periodo denominado fase vulnerable que incluye los primeros 60-90 días posteriores al alta y en el que existe mayor riesgo de eventos adversos¹²⁰. En este periodo se han observado tasas de reingreso por IC entre el 15-30% de los casos, y una mortalidad entre el 7 y el 11%^{48,56,65,66}. La identificación de factores pronósticos durante el primer episodio de ICA podría ayudar a seleccionar grupos de pacientes tributarios de un plan de seguimiento específico^{57,113,121}. En este contexto se ha desarrollado el siguiente trabajo de esta tesis, el estudio NOVICA-2, cuyo objetivo fue identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad intrahospitalaria y a los eventos adversos durante la fase vulnerable tras el primer episodio de ICA. Se realizó un análisis de los pacientes con ICAN incluidos en los registros EAHFE 4 y 5, ya que los registros anteriores no disponían de información sobre el reingreso por ICA y el seguimiento del EAHFE-6 no se había completado en el momento de la realización del estudio. Se registraron variables demográficas, de comorbilidades, situación basal (mediante escala de NYHA e índice de Barthel), ecocardiograma previo, tratamiento crónico, factor desencadenante del episodio agudo y gravedad del episodio (mediante

el cálculo de la escala de riesgo MEESSI⁸² y según la necesidad de hospitalización durante el episodio). Las 2 variables de resultado principal fueron la mortalidad intrahospitalaria por todas las causas y la tasa de evento combinado de muerte por todas las causas o reingreso por ICA a los 90 días tras el alta. Estos dos elementos se consideraron individualmente como resultados secundarios.

El conjunto de pacientes con ICAN incluidos en esta serie, un total de 3.422, tenían una edad media de 80 (10) años, las principales comorbilidad eran la HTA (79%) seguida de la FA (38%) y la DM (37%) y un 72% presentaba una FEVI preservada. Estos datos son similares a registros llevados a cabo en SUH y en servicios de medicina interna, donde la HTA era la comorbilidad más prevalente (79% y 82% respectivamente) y más de la mitad de los pacientes en la serie de pacientes de medicina interna (72,3%) tenían una FEVI conservada^{55,78}. Sin embargo, estos resultados difieren de los estudios con pacientes hospitalizados en plantas de cardiología o UCI donde los pacientes eran más jóvenes con un predominio de pacientes <70 años, tenían más antecedentes de enfermedad coronaria (26%-40%) y el tipo de IC predominante fue ICFer^{105-107, 111}. La mortalidad intrahospitalaria fue del 6,9% igual que en el estudio NOVICA 1, la mortalidad en los 90 días posteriores al alta fue de 7,6% y el reingreso por ICA ocurrió en un 17,4%. Estos resultados son similares a los observados en el registro RICA en el que los pacientes con ICAN presentaron una mortalidad a los 90 días de 5,7% y la tasa de reingreso fue de 15%⁵⁵.

El estudio NOVICA-2 tiene dos hallazgos principales. En primer lugar se identificaron cuatro factores asociados a un aumento del riesgo de muerte durante el primer episodio: demencia, neoplasia, dependencia funcional en las actividades básicas de la vida diaria (definido como un Barthel basal ≤ 90) y la gravedad del episodio determinada en función de la escala MEESSI y en función de la necesidad de hospitalización; por otro lado, realizar tratamiento con betabloqueantes se asoció con una menor mortalidad intrahospitalaria. La demencia y la capacidad funcional para las actividades de la vida diaria se han propuesto como los factores pronósticos de supervivencia en pacientes ancianos en muchas enfermedades crónicas y múltiples estudios previos han destacado su importancia como factores de mal pronóstico a corto plazo en los pacientes ancianos que acuden al SUH con un episodio de ICA¹²²⁻¹²⁵.

Los resultados obtenidos apoyan la importancia de la valoración funcional y cognitiva del paciente en la evaluación clínica inicial en el SUH¹²⁶⁻¹²⁸.

En segundo lugar, se identificaron seis factores de riesgo para el evento combinado en la fase vulnerable: HTA, enfermedad renal crónica, cardiopatía valvular, EPOC, clase funcional III-IV de la NYHA y gravedad del episodio índice. Cabe subrayar que la demencia y la dependencia funcional no fueron factores de riesgo en la fase vulnerable. Este resultado se puede atribuir a que dada la organización del sistema sanitario local y las características clínicas de los pacientes con un peor estado funcional y cognitivo, algunas consultas pudieron realizarse en otros circuitos asistenciales como por ejemplo los centros de atención primaria o por parte de los facultativos de los propios centros sociosanitarios en los que podían estar ingresados estos pacientes. No obstante no se disponía de la información necesaria para confirmar esta hipótesis. La hospitalización durante el episodio de ICAN tampoco se relacionó con el pronóstico, lo que contrasta con las directrices de algunas publicaciones que recomiendan el ingreso de todos los pacientes en el primer episodio de ICA^{92,129}.

Tras un primer episodio de ICA la evolución de la IC se caracteriza por múltiples descompensaciones agudas y un deterioro progresivo de la función cardíaca. Estas hospitalizaciones por ICA condicionan el pronóstico de los pacientes con IC, ya que la mortalidad tras un ingreso es mayor que en los pacientes que nunca han sido hospitalizados^{58,101,130}. La información de estos episodios es importante así mismo porque a menudo participa un servicio hospitalario diferente en cada episodio y esto puede implicar diferencias en la atención del paciente. Sólo un enfoque longitudinal puede proporcionar una perspectiva real de la historia natural de la IC y descubrir las interrelaciones entre las especialidades implicadas en el tratamiento de los pacientes con ICA. El estudio NOVICA-3 es un estudio longitudinal con un seguimiento prolongado de una cohorte de pacientes tras una primera consulta en SUH por ICA. Su objetivo principal fue evaluar la historia natural de la IC después de un primer episodio centrado en analizar la frecuencia de consultas a urgencias y hospitalizaciones, los factores asociados con estas hospitalizaciones, los principales servicios responsables de los ingresos tanto en el debut como en los siguientes episodios y los factores asociados al difícil control de los pacientes tras el alta. Para ello se incluyeron 505

pacientes diagnosticados de un primer episodio de ICA (con o sin diagnóstico previo de IC) en cuatro SUH durante las fases de reclutamiento 2 (2009), 3 (2011) y 4 (2014) del Registro EAHFE. Se registraron 35 variables independientes, incluyendo datos demográfico, comorbilidades, estado basal, factores desencadenantes del episodio de ICA, constantes vitales y resultados analíticos a la llegada a urgencias y gravedad del episodio índice de ICA. Se registraron todas las visitas al SUH y las hospitalizaciones posteriores al alta, así como los servicios implicados en las hospitalizaciones posteriores. El seguimiento se realizó, al igual que en los anteriores trabajos, mediante contacto telefónico y con la consulta de los registros electrónicos del hospital y de la historia clínica compartida de Cataluña.

En este estudio se obtuvieron 3 hallazgos importantes. En primer lugar, los pacientes dados de alta con vida tras un primer episodio de ICA tuvieron una mediana de supervivencia de 3,9 (3,47-4,39) años, con una mediana de tiempo hasta la primera reconsulta a urgencias relacionada con la ICA de 434 días y hasta el primer reingreso relacionada con la ICA de 850 días. En segundo lugar, se observó que en las hospitalizaciones por ICA participaron varios servicios hospitalarios, y se produjeron en tres salas de hospitalización de forma predominante (unidad de corta estancia, cardiología y medicina interna, que atienden entre el 20% y el 30% de los ingresos cada uno). No obstante, <50% de los reingresos posteriores por ICA tuvieron lugar en el mismo servicio en el que los pacientes ingresaron por primera vez, y se observó un aumento significativo de las hospitalizaciones en el servicio de medicina interna a lo largo de la historia natural de la IC. En tercer lugar, en casi un tercio de los pacientes el control de la IC fue difícil durante el año siguiente al primer episodio. Esto se asoció con la edad, la hipotensión y la anemia en el episodio índice.

En el registro realizado en Minnesota reportaron una mediana de tres hospitalizaciones durante un período de seguimiento medio de 4,7 años tras el diagnóstico de IC, con una tasa media de 0,87 hospitalizaciones por paciente/año, de las cuales el 16,5% se debió a ICA³⁶. En el estudio NOVICA-3, la tasa de hospitalización fue exactamente la misma (0,87 hospitalizaciones por pacientes y año), aunque los ingresos debidos a ICA fueron muy superiores (51%). Por otro lado observamos que la mortalidad posterior al alta tras el primer episodio fue del 47,9% tras un seguimiento medio de 2,4 años/paciente y la mortalidad global a 5 años por todas las causas fue del

61%. Estos resultados son peores que muchas estimaciones previas de otras series de ICAN, con una mortalidad posterior al alta tras un seguimiento de 2 años de entorno al 18-28%^{110,111} y una mortalidad a 5 años entre 44% y 47%^{112,131}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos datos proceden de pacientes hospitalizados y más jóvenes (cerca de 10 años menos que en el estudio NOVICA-3). Además, el tiempo de supervivencia tras el diagnóstico de IC en el NOVICA-3 podría ser algo mayor que lo mencionado, ya que se han incluido pacientes con un primer episodio de ICA que no habían presentado visitas previas a urgencias ni hospitalizaciones por ICA pero podrían haber sido diagnosticados previamente de IC en atención primaria o en centros ambulatorios especializados, estos no son pacientes con un primer diagnóstico como se ha descrito a los pacientes con ICAN en otras publicaciones^{101,132}. Con anterioridad se ha observado que los pacientes con una presentación clínica que justifique la hospitalización presentan un aumento de la mortalidad a corto y largo plazo¹¹⁸. Además esta hospitalización se considera un acontecimiento crítico en el curso de la enfermedad ya que la mortalidad se triplica en comparación con la de los pacientes que nunca han sido hospitalizados¹³⁰.

Respecto al destino de los pacientes que ingresaron durante el primer episodio, hubo diferentes servicios implicados. La distribución de las hospitalizaciones posteriores entre los servicios se mantuvo bastante estable, a excepción de medicina interna, que ingresó a una mayor proporción de pacientes a medida que aumentaba el número de hospitalizaciones. Es probable que el mayor protagonismo de este servicio con la evolución de la IC esté influido por la edad avanzada de la muestra, la comorbilidad no cardíaca, el importante grado de dependencia física y la elevada prevalencia de la ICfEp. Además en el trabajo realizado, los precipitantes más frecuentes fueron la infección y la FA rápida, que se identificaron en el 26% y el 17% de los casos respectivamente. Este factor puede influir en el destino final de los pacientes, ya que en otros estudios realizados en plantas de cardiología o UCIs el factor precipitante más frecuente fue el SCA^{105-107,111}. Tras el primer episodio, menos de la mitad de los pacientes fueron reingresados en el mismo servicio en el que habían sido tratados durante el episodio índice. Un metanálisis que incluyó 41 ensayos clínicos demostró que la aplicación de planes de seguimiento al alta de los pacientes con ICA conseguía

una reducción significativa del 8% y del 29% en el riesgo de reingreso y de visitas a urgencias, respectivamente¹³³.

Un estudio reciente estableció la definición de ingresador frecuente como aquel paciente con ICA que tiene ≥ 2 hospitalizaciones al año relacionadas con la ICA, y demostró que este subconjunto de pacientes tenía una mayor duración de la estancia hospitalaria, mayores costes económicos y una mayor mortalidad por todas las causas durante un periodo de seguimiento de 3 años⁶⁷. Otro trabajo reportó además una mortalidad mayor durante el primer año tras el alta hospitalaria del primer episodio de ICA¹³⁰. Sin embargo, ninguno de estos estudios exploró los factores relacionados con este perfil de pacientes con mayor propensión a tener descompensaciones y resultados adversos. Con este propósito, y en base a la definición previa⁶⁷, se analizó un subgrupo de pacientes con enfermedad no controlada. Este subgrupo incluyó pacientes que durante el año posterior al primer episodio de ICA precisaron al menos tres consultas por ICA en el SUH (independientemente de si el paciente fue finalmente hospitalizado o no), o necesitaron 2 ingresos por ICA (independientemente de si fue a través del servicio de urgencias o no) o fallecieron. En el estudio NOVICA-3 alrededor de un tercio de los pacientes incluidos presentaron una enfermedad no controlada y los factores de riesgo asociados fueron la edad avanzada, PAS baja y anemia. La hospitalización durante el primer episodio de ICA no se asoció a un mejor control de la enfermedad; sólo se asoció a una mayor prescripción de betabloqueantes en el subgrupo de pacientes con ICFEr ingresados en cardiología. A diferencia de lo observado en un estudio previo en el que la hospitalización por ICA se relacionaba con cambios en el tratamiento según las guías clínicas¹³⁴ en el estudio NOVICA-3 no se encontraron más diferencias respecto al resto de tratamientos.

Los trabajos realizados presentan una serie de limitaciones. En primer lugar, el diagnóstico para la inclusión fue clínico y la ICA se definió utilizando los criterios de Framingham validados para la IC crónica. Sin embargo, también han mostrado una buena precisión diagnóstica para el diagnóstico de la ICA, con una especificidad similar para la IC sistólica y la diastólica (89%) y una mayor sensibilidad para la sistólica (97%) que para la diastólica (89%)^{135,136}. Además en el registro EAHFE se excluyen los pacientes que consultan por ICA en contexto de SCACEST, ya que se considera que esta entidad tiene unas características propias especiales no comparables con el resto de

presentaciones. En segundo lugar, existen limitaciones en referencia a las variables registradas. No se recogieron datos asistenciales correspondientes a la fase de atención urgente prehospitalaria, la cual podría influir en el pronóstico y puede ser diferente entre los pacientes con y sin antecedentes de IC^{137, 138}. Tampoco disponemos de las causas específicas de la muerte y por su diseño, el estudio no puede distinguir pacientes con una cardiopatía previa conocida de los pacientes sin cardiopatía previa. Así mismo, debido a la naturaleza observacional, no disponíamos de algunas de las variables de interés en todos los pacientes, como la FEVI o las cifras de la pro-hormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-pro-BNP), y tampoco se registró la fragilidad. No obstante, debe destacarse que los estudios presentados reflejan la práctica clínica habitual, y utilizan principalmente las variables disponibles para los médicos de urgencias en su proceso diario de toma de decisiones. En tercer lugar desconocemos el impacto del seguimiento en consultas externas de atención primaria o de cardiología tras el alta de urgencias o del hospital ya que no se registró esta información. Además es posible que las exacerbaciones leves de la ICA se trataran de manera ambulatoria fuera del hospital por lo que se puede haber subestimado el número de descompensaciones. En cuarto lugar, los resultados se obtuvieron en una cohorte de edad avanzada con un fenotipo dominante de ICFEp, por lo tanto, no deben extrapolarse al fenotipo de ICFEr. En quinto lugar, debido al carácter exploratorio no se calculó el tamaño de la muestra y no puede excluirse un error de tipo II en algunas de las estimaciones realizadas. El estudio NOVICA-3 presenta dos limitaciones propias. Los resultados obtenidos respecto a los ingresos sucesivos a lo largo de la historia de la ICA deberían confirmarse en otros entornos con modelos de sistema sanitario diferentes ya que existe gran heterogeneidad en los modelos organizativos. Por otro lado, el grupo de pacientes con una enfermedad no controlada presentaba mayor edad y mayor dependencia y posiblemente incluía pacientes con más comorbilidades y con problemas sociales, que son factores que hacen que los pacientes sean más vulnerables a las complicaciones⁶⁷. Por tanto los factores relacionados con la enfermedad no controlada (la edad, la PAS y la anemia) deberían ser confirmados por estudios específicamente diseñados para comprobar dichas relaciones.

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes que consultan en un SUH por ICAN muestran un perfil clínico diferente a los pacientes con ICAD. El grupo con ICAN tiene menor comorbilidad, mejor situación funcional, recibe menos fármacos y presentan signos de menor gravedad del episodio agudo. En los análisis ajustados, no hay diferencias entre los dos grupos en relación a mortalidad tanto a corto como a largo plazo. La reconsulta a los 30 días es menor en los pacientes con ICAN.
2. Los factores de riesgo asociados a la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes durante el primer episodio de ICA son la demencia, la neoplasia, la dependencia funcional en las actividades básicas de la vida diaria y la gravedad del episodio. Los factores de riesgo asociados al reingreso y la muerte durante la fase vulnerable posterior al alta son la hipertensión, la enfermedad renal crónica, la cardiopatía valvular, la EPOC, presentar una clase funcional III-IV de la NYHA y la gravedad del episodio índice.
3. Los pacientes dados de alta tras un primer episodio de ICA presentan una mediana de supervivencia de 3,9 años. La tasa media de visitas a urgencias es de 2,01 por persona-año y la de hospitalización de 0,87 por persona-año. Los ingresos por ICA se producen en una proporción similar en tres salas de hospitalización: unidad de corta estancia, cardiología y medicina interna. Sin embargo, menos del 50% de los reingresos por ICA tiene lugar en el mismo servicio que el primer episodio, y se observa un aumento significativo de las hospitalizaciones en el servicio de medicina interna a lo largo de la historia natural de la IC. Casi un tercio de los pacientes presentan un control difícil de la IC durante el año siguiente al primer episodio y los factores asociados son la edad avanzada, la presión arterial sistólica baja y la anemia en el debut.

8. LÍNEAS DE FUTURO

Tras los trabajos expuestos en esta tesis se abren nuevas líneas de investigación sobre la ICAN. Se prevé:

- Completar el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio NOVICA-3 en términos de reingresos y mortalidad con el objetivo de valorar la relación en el pronóstico de los ingresos y las consultas en los SUH.
- Analizar el impacto del tratamiento prescrito al alta del episodio agudo y las ecocardiografías de control realizadas durante el seguimiento.
- Analizar el efecto de ser controlado por una misma especialidad a lo largo de toda la historia natural de la enfermedad sobre los resultados de los pacientes.
- Realizar estudios de los subgrupos de pacientes con ICAN, pacientes con o sin cardiopatía previa.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP, Loogen F, Reale A. The definition of heart failure. *Eur Heart J.* 1983;4(7):455-458.
2. Adamo L, Nassif ME, Novak E, LaRue SJ, Mann DL. Prevalence of lactic acidemia in patients with advanced heart failure and depressed cardiac output. *Euro J Heart Fail.* 2017;19(8):1027–1033.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147–239.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.
5. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352–380.
6. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11(9): 507-515
7. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation.* 2011;123(18):2006–2013; discussion 2014.
8. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and

- Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787–847.
9. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol*. 2015;6(1):187–214.
 10. Hall JE, Guyton AC. *The Heart*. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. 11a ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011.103-115.
 11. Sabatier C, Monge I, Maynar J, Ochagavia A. Valoración de la precarga y la respuesta cardiovascular al aporte de volumen. *Med Intensiva*. 2012;36(1):45–55
 12. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nicki W, Pieske B, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation*. 1996; 94(4):683–689.
 13. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1097–1105.
 14. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006;367(9507):356–367.
 15. Ning XH, Zhang J, Liu J, Ye Y, Chen SH, From AHL, et al. Signaling and expression for mitochondrial membrane proteins during left ventricular remodeling and contractile failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(1):282–287.
 16. Sabbah HN, Sharov VG, Lesch M, Goldstein S. Progression of heart failure: A role for interstitial fibrosis. *Mol Cell Biochem*. 1995;147(1–2):29–34.
 17. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Tsutsui T, et al. Relationship between transcatheter extraction of aldosterone and left ventricular remodeling in patients with first acute myocardial infarction: extracting aldosterone through the heart promotes ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1375–82.
 18. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1778–86.

19. Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2008;36(1 Suppl.): S57-65.
20. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404–1413.
21. Llauger L, Jacob J, Moreno LA, Aguirre A, Martín-Mojarro E, Romero-Carretero JC, et al. Worsening renal function during an episode of acute heart failure and its relation to short – and long- term mortality: associated factors the Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments-Worsening Renal Function study. *Emergencias* 2020;32(5):332–339.
22. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(8):1342–1356.
23. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):242–52.
24. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572–80.
25. Farmakis D, Papingiotis G, Parissis J. Acute heart failure: Epidemiology and socioeconomic burden. *Contin Cardiol Educ*. 2017;3(3):88–92.
26. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993–1004
27. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiade M, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1332–1342.
28. Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, AlHabib KF, ElSayed A, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Heal*. 2017;5(7):e665–672.

29. Lam CSP, Teng THK, Tay WT, Anand I, Zhang S, Shimizu W, et al. Regional and ethnic differences among patients with heart failure in Asia: The Asian sudden cardiac death in heart failure registry. *Eur Heart J*. 2016;37(41):3141–3153.
30. Tromp J, Teng TH, Tay WT, Hung CL, Narasimhan C, Shimizu W, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in Asia. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(1):23–36.
31. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and vents in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371(9):818–827
32. Greene SJ, Hernandez AF, Sun JL, Butler J, Armstrong PW, Ezekowitz JA, et al. Relationship Between Enrolling Country Income Level and Patient Profile, Protocol Completion, and Trial End Points. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 ;11(10):e004783.
33. Potter EL, Hopper I, Sen J, Salim A, Marwick TH. Impact of socioeconomic status on incident heart failure and left ventricular dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(2):169–79.
34. Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, Blair IV, Cohen MS, Cruz-Flores S, et al. Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132(9):873-898.
35. Filc D, Davidovich N, Novack L, Balicer RD. Is socioeconomic status associated with utilization of health care services in a single-payer universal health care system? *Int J Equity Health*. 2014;13:115.
36. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis. A Community Perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1695–1702.
37. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492.
38. National Guideline Centre (UK). *Chronic Heart Failure in Adults: Diagnosis and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536075> (4 May 2020).

39. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med.* 2002; 162(5):1682-1688.
40. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306–1325.
41. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149(2):209–16.
42. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghide M, Greenberg BH, 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):347–356.
43. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24(5):442–463
44. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2725–36.
45. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010;12(10):1076–1084.
46. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613–625.
47. Lee DS, Gona P, Albano I, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D, et al. A systematic assessment of causes of death after heart failure onset in the community:

- impact of age at death, time period, and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Hear Fail.* 2011;4(1):36–43.
48. O'Connor CM, Miller AB, Blair JEA, Konstam MA, Wedge P, Bahit MC, et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J.* 2010;159(5):841-849.
49. Moliner P, Lupón J, de Antonio M, Domingo M, Santiago-Vacas E, Zamora E, et al. Trends in modes of death in heart failure over the last two decades: less sudden death but cancer deaths on the rise. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1259–1266.
50. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health.* 2019;4(8):e406–420.
51. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476–2486.
52. Patil S, Shah M, Patel B, Agarwal M, Ram P, Alla VM. Readmissions Among Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure Based on Income Quartiles. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(10):1939–1950.
53. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiología y tratamiento de la insuficiencia cardiaca en España: estudio PATHWAYS -HF. *Rev Española Cardiol [Intenet]* 2020, DOI:10.1016/j.recesp.2020.09.014.Epub ahead of print.
54. Instituto Nacional de Estadística. Altas hospitalarias por el diagnóstico principal. INE. Salud. (Consultado 20 enero 2021). Disponible en: <http://www.ine.es/>
55. Franco J, Formiga F, Corbella X, Conde-Martel A, Llacer P, Álvarez Rocha P, et al. De novo acute heart failure: Clinical features and one-year mortality in the Spanish nationwide Registry of Acute Heart Failure. *Med Clin (Barc).* 2019;152(4):127–134..
56. Llorens P, Escoda R, Miró Ò, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, et al.

- Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias*. 2015;27(1):11–22.
57. Formiga F, Chivite D. Acute heart failure: Understanding the patient is essential. *Emergencias*. 2018; 30(3):145-146
58. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Gho JMIH, Shah AD, Yu N, et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1119–1127.
59. Chun S, Tu J V., Wijeyesundera HC, Austin PC, Wang X, Levy D, et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Hear Fail*. 2012;5(4):414–421.
60. Desai AS. The three-phase terrain of heart failure readmissions. *Circ Hear Fail*. 2012;5(4):398–400.
61. Metra M, Gheorghiade M, Bonow RO, Dei Cas L. Postdischarge assessment after a heart failure hospitalization: the next step forward. *Circulation*. 2010;122(18):1782–1785.
62. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):391–403
63. Gheorghiade M, Pang PS, Ambrosy AP, Lan G, Schmidt P, Filippatos G, et al. A comprehensive, longitudinal description of the in-hospital and post-discharge clinical, laboratory, and neurohormonal course of patients with heart failure who die or are re-hospitalized within 90 days: Analysis from the EVEREST trial. *Heart Fail Rev*. 2012;17(3):485–509.
64. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: Predict or prevent? *Circulation*. 2012;126(4):501–506.
65. Krumholz HM. Post-Hospital Syndrome — An Acquired, Transient Condition of Generalized Risk. *N Engl J Med*. 2013;368(2):100–102.
66. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2015;68(3):245–

- 248.
67. Go YY, Sellmair R, Allen JC, Sahlén A, Bulluck H, Sim D, et al. Defining a 'frequent admitter' phenotype among patients with repeat heart failure admissions. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):311–318.
 68. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005 Sep;96(6A):11G–17G.
 69. Goodlin SJ. Palliative Care in Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):386-396.
 70. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LI, et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h411.
 71. Brar S, McAlister FA, Youngson E, Rowe BH. Do outcomes for patients with heart failure vary by emergency department volume? *Circ Hear Fail.* 2013;6(6):1147–1154.
 72. Lee DS, Schull MJ, Alter DA, Austin PC, Laupacis A, Chong A, et al. Early deaths in patients with heart failure discharged from the emergency department a population-based analysis. *Circ Hear Fail.* 2010;3(2):228–235.
 73. Passantino A. Predicting mortality in patients with acute heart failure: Role of risk scores. *World J Cardiol.* 2015; 7(12):902-911.
 74. Royston P, Altman DG, Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *JAMA.* 2005;293(20):2467–2468.
 75. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghide M, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2008;156(4):662–763.
 76. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, et al. 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(1):25–32.

77. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on Acute decompensated Heart Failure: ÉLAN-HF Score. *Heart*. 2014;100(2):115–25.
78. Diercks DB, Fonarow GC, Kirk JD, Emerman CL, Hollander JE, Weber JE, et al. Risk stratification in women enrolled in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Emergency Module (ADHERE-EM). *Acad Emerg Med*. 2008;15(2):151–158.
79. Stiell IG, Clement CM, Brison RJ, Rowe BH, Borgundvaag B, Aaron SD, et al. A risk scoring system to identify emergency department patients with heart failure at high risk for serious adverse events. *Acad Emerg Med*. 2013;20(1):17–26.
80. Lee DS, Stitt A, Austin PC, Stukel TA, Schull MJ, Chong A, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):767–775, W-261, W-262
81. Collins SP, Jenkins CA, Harrell FE, Liu D, Miller KF, Lindsell CJ, et al. Identification of Emergency Department Patients With Acute Heart Failure at Low Risk for 30-Day Adverse Events: The STRATIFY Decision Tool. *JACC Hear Fail*. 2015;3(10):737–747
82. Miro O, Rossello X, Gil V, Martin-Sanchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, et al. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency department: A Cohort Study . *Ann Intern Med*. 2017;167(10):698–705
83. Miró Ò, Rosselló X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero P, et al. The Usefulness of the MEESI Score for Risk Stratification of Patients With Acute Heart Failure at the Emergency Department. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(3):198–207.
84. Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Fernández-Fernández M, Jacob J, Llorens P, Miró Ò, et al. Differential clinical characteristics and outcome predictors of acute heart failure in elderly patients. *Int J Cardiol*. 2012;155(1):81–86.
85. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization

- inpatients with heart failure. *JACC Heart Failure*. 2014;2(5):429-436
86. Le corvoisier P, Bastuji-Garin S, Renaud B, Mahé I, Bergmann JF, Perchet H, et al. Functional status and co-morbidities are associated with in-hospital mortality among older patients with acute decompensated heart failure: A multicentre prospective cohort study. *Age Ageing*. 2015;44(2):225–231.
 87. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(5):501–509.
 88. Williams JF, Bristow MR, Fowler MB, Francis GS, Garson A, Gersh BJ, et al. Guidelines for the evaluation and management of heart failure: Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 1995; 92(9): 2764–2784.
 89. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958–3968.
 90. Llorens P, Miró Ò, Martín Sánchez FJ, Herrero Puente P, Jacob Rodríguez J, Gil V, et al. Guidelines for emergency management of acute heart failure: Consensus of the Acute Heart Failure Working Group of the Spanish Society of Emergency Medicine (ICA-SEMES) in 2011 | Manejo de la insuficiencia cardíaca aguda en los servicios de urgencias, emer. *Emergencias*. 2011;23(2):119-139.
 91. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur Heart J*. 2015 Jun; 17(6):544-58.
 92. Soriano PL, Lorite NM, Espinosa LM, Martín-Sánchez FJ, Colet JC, Formiga F, et al. Consensus on improving the care integrated of patients with acute heart failure | Consenso para la mejora de la atención integral a los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. *Emergencias*. 2015;27(4):245–266.
 93. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los

- péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clin Esp.* 2016;216(6):313–322.
94. Spinar J, Parenica J, Vitovec J, Widimsky P, Linhart A, Fedorco M, et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care.* 2011;15(6):R291.
 95. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, de Groote P, Jondeau G, et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(4):465–476.
 96. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808–817.
 97. Barsheshet A, Shotan A, Cohen E, Garty M, Goldenberg I, Sandach A, et al. Predictors of long-term (4-year) mortality in elderly and young patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):833–840.
 98. Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long-term Survival in Elderly Patients Hospitalized for Heart Failure: 14-year follow-up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1892–1898
 99. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term Survival After Heart Failure. *Arch Intern Med.* 2007;167:490–6.
 100. Greene SJ, Hernandez AF, Dunning A, Ambrosy AP, Armstrong PW, Butler J, et al. Hospitalization for Recently Diagnosed Versus Worsening Chronic Heart Failure: From the ASCEND-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(25):3029–3039.
 101. Vaduganathan M, Cunningham JW, Claggett BL, Causland FM, Barkoudah E, Finn P, et al. Worsening Heart Failure Episodes Outside a Hospital Setting in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. *JACC Hear Fail.* 2021;9(5):374–382.
 102. Tuppin P, Cuerq A, De Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(11):570–585.
 103. Masip J, Formiga F, Fernández-Castañer M, Fernández P, Comín-Colet J, Corbella X. Primera hospitalización por insuficiencia cardiaca: mortalidad hospitalaria y perfil del paciente. *Rev Clínica Española.* 2019;219(3):130–140.

104. Butt JH, Fosbøl EL, Gerds TA, Andersson C, McMurray JJV, Petrie MC, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(10):1777–1785.
105. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med.* 2011;37(4):619–626.
106. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2725–2736.
107. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J.* 2006;27(10):1207–1215.
108. Franco J, Formiga F, Chivite D, Manzano L, Carrera M, Ar?valo-Lorido JC, et al. New onset heart failure - Clinical characteristics and short-term mortality. A RICA (Spanish registry of acute heart failure) study. *Eur J Intern Med.* 2015;26(5):357–362.
109. Tavazzi L, Senni M, Metra M, Gorini M, Cacciatore G, Chinaglia A et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2013 May;6(3):473-81
110. Choi KH, Lee GY, Choi JO, Jeon ES, Lee HY, Cho HJ, et al. Outcomes of de novo and acute decompensated heart failure patients according to ejection fraction. *Heart.* 2018;104(6):525–532.
111. AlHabib KF, Kashour T, Elasar AA, Alfaleh H, Hersi A, Alshamiri M, et al. Long-Term Mortality Rates in Acute de Novo Versus Acute-on-Chronic Heart Failure: From the Heart Function Assessment Registry Trial in Saudi Arabia. *Angiology.* 2015;66(9):837–844.
112. Lassus JPE, Siirilä-Waris K, Nieminen MS, Tolonen J, Tarvasmäki T, Peuhkurinen K, et al. Long-term survival after hospitalization for acute heart failure - differences in prognosis of acutely decompensated chronic and new-onset acute

- heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):458–462
113. Miró Ò, Levy PD, Möckel M, Pang PS, Lambrinou E, Bueno H, et al. Disposition of emergency department patients diagnosed with acute heart failure: an international emergency medicine perspective. *Eur J Emerg Med.* 2017;24(1):2–12.
 114. Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, et al. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND registry). *Circ J.* 2013;77(4):944–951.
 115. Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, Levy PD, Anderson AS, Arslanian-Engoren C, et al. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation;* 2010;122(19):1975-1996.
 116. Santas E, Valero E, Mollar A, García-Blas S, Palau P, Miñana G, et al. Burden of Recurrent Hospitalizations Following an Admission for Acute Heart Failure: Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Rev Española Cardiol (English Ed [Internet].* 2017;70(4):239–246.
 117. Collins SP, Pang PS, Fonarow GC, Yancy CW, Bonow RO, Gheorghiade M. Is hospital admission for heart failure really necessary?: the role of the emergency department and observation unit in preventing hospitalization and rehospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(2):121–126.
 118. Storrow AB, Jenkins CA, Self WH, Alexander PT, Barrett TW, Han JH, et al. The burden of acute heart failure on U.S. emergency departments. *JACC Hear Fail.* 2014;2(3):269–277.
 119. Allen CJ, Guha K, Sharma R. How To Improve Time To Diagnosis In Acute Heart Failure — Clinical Signs And Chest X-Ray. *Card Fail Rev.* 2015;1(2):69-74.
 120. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):220–229.
 121. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1242–

- 1254.
122. Leto L, Feola M. Cognitive impairment in heart failure patients. *J Geriatric Cardiol.* 2014; 11(4):316-328.
 123. Miró Ò, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Pavón J, José Pérez-Durá M, et al. Short-term prognostic factors in elderly patients seen in emergency departments for acute heart failure. *Rev Española Cardiol (English Ed).* 2009;62(7):757–764.
 124. Martín-Sánchez FJ, Rodríguez-Adrada E, Vidán MT, Díez Villanueva P, Llopis García G, Castillo JG del, et al. Impacto de las variables geriátricas en la mortalidad a 30 días de los ancianos atendidos por insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias.* 2018;30(3):149–155.
 125. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2112–2119.
 126. Puig-Campmany M, Blázquez-Andion M, Ris-Romeu J. Aprender , desaprender y reaprender para asistir ancianos en urgencias : el secreto del cambio. *Emergencias.* 2020;32(2):122–130.
 127. Rizzi MA, Torres Bonafonte OH, López Sánchez G, Puig Campmany M, Benito S, Ruiz Hidalgo D. Delirium en pacientes atendidos por insuficiencia cardiaca descompensada en urgencias: Características clínicas y evolución. *Emergencias.* 2012;24(4):283–8.
 128. Martín-sánchez FJ, Esquivel PP, García GL, González J, Adrada ER, Espinosa B, et al. Resultados a 30 días en los pacientes mayores frágiles con insuficiencia cardiaca aguda dados de alta desde urgencias o sus unidades vinculadas que cumplen los criterios de alto riesgo del estudio DEED FRAIL-AHF. *Emergencias.* 2021;33(3):165–173..
 129. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer P, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):e1-194.
 130. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in

- patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482–1487.
131. Tolppanen H, Siirila-Waris K, Harjola VP, Marono D, Parenica J, Kreutzinger P, et al. Ventricular conduction abnormalities as predictors of long-term survival in acute de novo and decompensated chronic heart failure. *ESC Hear Fail*. 2016;3(1):35–43..
 132. Anderson K, Ross HJ, Austin PC, Fang J, Lee DS. Health Care Use Before First Heart Failure Hospitalization: Identifying Opportunities to Pre-emptively Diagnose Impending Decompensation. *JACC Hear Fail*. 2020;8(12):1024–1034
 133. Vedel I, Khanassov V. Transitional care for patients with congestive heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2015;13(6):562–571.
 134. Srivastava PK, DeVore AD, Hellkamp AS, Thomas L, Albert NM, Butler J, et al. Heart Failure Hospitalization and Guideline-Directed Prescribing Patterns Among Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients. *JACC Hear Fail*. 2021;9(1):28–38..
 135. Maestre A, Gil V, Gallego J, Aznar J, Mora A, Martín-Hidalgo A. Diagnostic accuracy of clinical criteria for identifying systolic and diastolic heart failure: Cross-sectional study. *J Eval Clin Pract*. 2009;15(1):55–61.
 136. Dodson JA, Chaudhry SI. Geriatric Conditions in Heart Failure. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2012;6(5)404-410.
 137. Miró Ò, Llorens P, Escalada X, Herrero P, Jacob J, Gil V, et al. Atención prehospitalaria a los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en España: estudio SEMICA. [Prehospital emergency care of patients with acute heart failure in Spain: the SEMICA study (Emergency Medical Response Systems for Patients with Acute Heart Failure)]. *Emergencias*. 2017;29(4):223–230.
 138. Harjola P, Harjola VP. ¿Podemos hacer más por los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en la fase prehospitalaria? [Can we do more for patients with acute heart failure before arrival at the hospital?]. *Emergencias*. 2017; 29(4): 221-222.

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1

NOVICA: características y evolución en los pacientes que presentan un primer episodio de insuficiencia cardiaca (de novo)

García Sarasola A, Alquézar Arbé A, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Llorens P, Rizzi M, Fuenzalida C, Calderón S, Miró Ò.

Rev Clin Esp. 2019 Dec;219(9):469-476. doi: 10.1016/j.rce.2019.04.006. Epub 2019 Jun 25.

Factor impacto 2019: 1,304

Posición 100/165, tercer cuartil, de la categoría "*Medicine, General and Internal*"

DOI: [10.1016/j.rce.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.04.006)

DOI: [10.1016/j.rce.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.04.006)

DOI: [10.1016/j.rce.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.04.006)

DOI: [10.1016/j.rce.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.04.006)

DOI: [10.1016/j.rce.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.04.006)

DOI: [10.1016/j.rce.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.04.006)

DOI: [10.1016/j.rce.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.04.006)

DOI: [10.1016/j.rce.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.04.006)