



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**

**TESIS DOCTORAL:
SÍNTOMAS Y CALIDAD DE VIDA EN
INSUFICIENCIA CARDÍACA: IMPORTANCIA
PRONÓSTICA Y ESTRATEGIAS PARA SU
VALORACIÓN.**

Doctorando:

Daniele Luiso

Director de la tesis:

Núria Farré López

Tutor de la tesis:

Mercedes Cladellas Capdevila

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Barcelona, 2022

Agradecimientos

Esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin el apoyo de varias personas a las que el autor quiere mostrar su agradecimiento.

En primer lugar, a mi directora y a mi tutora de tesis, las doctoras Núria Farré López y Mercedes Cladellas Capdevila. Gracias por introducirme en el mundo de la investigación clínica y por guiarme con paciencia en la realización de este trabajo.

A los compañeros del Hospital del Mar, por haberme enseñado todo lo que necesito saber cómo cardiólogo. Entre ellos, un especial agradecimiento a mis mentores, los doctores Lluís Recasens Gràcia y Ramón Serrat Serradell.

A Lisa, mi compañera de vida, esta tesis no hubiera sido realidad sin tu amor incondicional. A mis padres y a mis hermanos, por el apoyo constante recibido durante mi formación profesional.

A todos, muchas gracias.

Listado de abreviaciones

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina-II.

ARM: antagonista del receptor de mineralcorticoides.

ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina.

CSHA: escala de fragilidad clínica del Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento (*Canadian Study of Health and Aging*).

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

DAI: desfibrilador automático implantable.

EMG: electromiografía de superficie.

EPOC: enfermedad pulmonar crónica obstructiva.

FC: frecuencia cardíaca.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FGRe: filtrado glomerular renal estimado.

FR: frecuencia respiratoria.

GDS-SF: *Geriatric Depression Scale-Short Form*.

IC: insuficiencia cardíaca.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

IV: intravenoso.

KCCQ: cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*).

KCCQ-12: cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City de 12 ítems (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12*).

MLHFQ: *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*.

MNA-SF: *Mini-Nutritional Assessment*-forma abreviada.

NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal (*N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*).

NYHA: *New York Heart Association*.

PAD: presión arterial diastólica.

PAS: presión arterial sistólica.

REDCap: *Research Electronic Data Capture*.

SPMSQ: *Short Portable Mental Status Questionnaire*.

TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (*Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion*).

TAVI: implante transcatéter de válvula aórtica (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*).

TRC: terapia de resincronización cardíaca.

Índice

<i>Resumen</i>	9
<i>Summary</i>	11
1. Introducción	14
1.1. Magnitud del problema	14
1.2. Valoración de los síntomas	14
1.3. Síntomas y calidad de vida	17
1.4. Hospitalizaciones, calidad de vida y pronóstico	21
2. Justificación	25
3. Hipótesis	27
4. Objetivos	29
5. Métodos	31
5.1. Valoración de los síntomas	31
5.2. Calidad de vida y pronóstico.....	36
5.3. Tratamiento intravenoso ambulatorio de las descompensaciones	39
6. Resultados	44
6.1. Valoración de los síntomas	44
6.2. Calidad de vida y pronóstico.....	50
6.3. Tratamiento intravenoso ambulatorio de las descompensaciones	63

7. <i>Discusión</i>	70
7.1. Valoración de los síntomas	70
7.2. Calidad de vida y pronóstico	74
7.3. Tratamiento intravenoso ambulatorio de las descompensaciones	77
8. <i>Conclusiones</i>	82
9. <i>Líneas de futuro</i>	85
10. <i>Bibliografía</i>	88
11. <i>Anexos</i>	105
11.1. Publicación 1	105
11.2. Publicación 2	118

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es uno de los mayores problemas de salud pública de las sociedades occidentales y, pese a los avances diagnósticos y terapéuticos, sigue representando un reto sanitario, organizativo y económico. La valoración de los síntomas y de la calidad de vida en IC, así como su relación con el pronóstico, es limitada. El objetivo de esta tesis doctoral es el estudio de estrategias para optimizar la valoración de los síntomas y evaluar el pronóstico de la calidad de vida en IC.

La presente tesis doctoral se compone de tres estudios publicados:

- El primer proyecto analiza una nueva manera de evaluar la disnea en pacientes con IC aguda. El estudio ha sido publicado en: **Luiso D**, Villanueva JA, Belarte-Tornero LC, Fort A, Blázquez-Bermejo Z, Ruiz S, Farré R, Rigau J, Martí-Almor J, Farré N. *Surface respiratory electromyography and dyspnea in acute heart failure patients*. PLoS One. 2020 Apr 29;15(4):e0232225. doi: 10.1371/journal.pone.0232225. Revista del cuartil 2 (26/72), factor de impacto 3,24.
- El segundo proyecto analiza la calidad de vida en una población de edad avanzada con IC y su relación con el pronóstico. El estudio ha sido publicado en: **Luiso D**, Herrero-Torres M, Badosa N, Roqueta C, Ruiz-Bustillo S, Belarte-Tornero LC, Valdivielso-Moré S, Morales RO, Vázquez O, Farré N. *Quality of life in older patients after a heart failure hospitalization. Results from the SENECOR study*. J Clin Med. 2022 May 27; 11(11):3035. doi: 10.3390/jcm11113035. Revista del cuartil 1 (39/167), factor de impacto 4,24.

- El tercer proyecto estudia la efectividad y la seguridad de una estrategia de tratamiento diurético endovenoso ambulatorio para tratar las descompensaciones de IC. El estudio ha sido publicado en: Fort A, **Luiso D**, Blázquez-Bermejo Z, Calvo-Fernández A, Martínez-Medina F, García-Ribas C, Belarte-Tornero LC, Ruiz-Bustillo S, Verdú-Rotellar JM, Cladellas M, Comín-Colet J, Martí-Almor J, Farré N. *Ambulatory intravenous treatment of decompensated heart failure: An effective, safe and cost-effective approach*. REC CardioClinics. 2021 Jan;56(1):7–13. doi: 10.1016/j.rccl.2020.05.009. Ha tenido además una editorial: Barrio Rodríguez A, Toranzo Nieto I, Sánchez Fernández PL. Replanteando el abordaje de las descompensaciones de insuficiencia cardiaca: ¿es la hospitalización la vía que favorece a nuestros pacientes? REC CardioClinics. 2021 Jan;56(1):1-3. doi: 10.1016/j.rccl.2020.08.002.

Los resultados de esta tesis aportan un mejor conocimiento en la valoración de la disnea, uno de los principales síntomas en la IC, aportan información sobre el valor pronóstico de la calidad de vida en pacientes de edad avanzada con IC y muestran los beneficios del manejo ambulatorio de las descompensaciones de IC.

Summary

Heart failure (HF) is one of the biggest public health problems in Western societies and, despite diagnostic and therapeutic advances, it continues to represent a health, organizational and economic challenge. The assessment of symptoms and quality of life in HF, as well as their relationship with prognosis, is limited. The objective of this doctoral thesis is to study strategies to optimize the assessment of symptoms and evaluate the prognosis of quality of life in HF.

This doctoral thesis consists of three published studies:

- The first project analyzes a new way of evaluating dyspnea in patients with acute HF. The study has been published in: **Luiso D**, Villanueva JA, Belarte-Tornero LC, Fort A, Blázquez-Bermejo Z, Ruiz S, Farré R, Rigau J, Martí-Almor J, Farré N. Surface respiratory electromyography and dyspnea in acute heart failure patients. PLoS One. 2020 Apr 29;15(4):e0232225. doi: 10.1371/journal.pone.0232225. Journal of Quartile 2 (26/72), impact factor 3.24.
- The second project analyzes the quality of life in an elderly population with HF and its relationship with prognosis. The study has been published in: **Luiso D**, Herrero-Torres M, Badosa N, Roqueta C, Ruiz-Bustillo S, Belarte-Tornero LC, Valdivielso-Moré S, Morales RO, Vázquez O, Farré N. Quality of life in older patients after a heart failure hospitalization. Results from the SENECOR study. J Clin Med. 2022 May 27; 11(11):3035. doi: 10.3390/jcm11113035. Journal of Quartile 1 (39/167), impact factor 4.24.
- The third project studies the effectiveness and safety of an outpatient intravenous diuretic treatment strategy to treat HF decompensations. The study has been

published in: Fort A, **Luiso D**, Blázquez-Bermejo Z, Calvo-Fernández A, Martínez-Medina F, García-Ribas C, Belarte-Tornero LC, Ruiz-Bustillo S, Verdú-Rotellar JM, Cladellas M, Comín-Colet J, Martí-Almor J, Farré N. Ambulatory intravenous treatment of decompensated heart failure: An effective, safe and cost-effective approach. REC CardioClinics. 2021 Jan;56(1):7–13. doi: 10.1016/j.rccl.2020.05.009. It has also had an editorial: Barrio Rodríguez A, Toranzo Nieto I, Sánchez Fernández PL. Replanteando el abordaje de las descompensaciones de insuficiencia cardiaca: ¿es la hospitalización la vía que favorece a nuestros pacientes? REC CardioClinics. 2021 Jan;56(1):1-3. doi: 10.1016/j.rccl.2020.08.002.

The results of this thesis provide a better understanding of the assessment of dyspnea, one of the main symptoms in HF, provide information on the prognostic value of quality of life in elderly patients with HF, and show the benefits of outpatient management of HF decompensations.

1. Introducción

1.1. Magnitud del problema

La insuficiencia cardíaca (IC) es la vía final de la mayoría de las enfermedades cardíacas. Se trata de una patología crónica que afecta aproximadamente al 1-2% de la población (1) y su prevalencia está aumentando en los últimos años debido al envejecimiento de la población y a los avances terapéuticos (2). Además, la prevalencia real probablemente es superior debido a la existencia de casos no diagnosticados, mayoritariamente en pacientes de edad avanzada (3).

Pese a las espectaculares mejoras en las últimas décadas en el manejo farmacológico y no farmacológico (4), la mortalidad y la morbilidad asociadas a esta condición persisten inaceptablemente elevadas. En nuestro medio, la mortalidad global al año en una serie de 88.195 pacientes con IC fue del 14,3%, aumentando al 23,7% en caso de descompensación reciente con necesidad de hospitalización; por otro lado, un tercio de los pacientes requirió hospitalización por cualquier causa a lo largo de un año de seguimiento (1). Cabe reseñar que la mortalidad global a los 5 años reportada en la literatura es aproximadamente del 50%, una cifra parecida a la de muchas neoplasias malignas (5,6).

1.2. Valoración de los síntomas

La IC es un síndrome clínico definido por la presencia de signos y síntomas característicos. Las principales sociedades de Cardiología requieren la presencia de síntomas determinados para el diagnóstico de IC (4,7), y la escala utilizada con mayor frecuencia para caracterizar la gravedad de la IC es la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), la cual

se basa en la relación entre los síntomas y el esfuerzo (8). Por esta razón, es de especial utilidad en la valoración de los pacientes con IC la anamnesis, un pilar de la historia clínica que representa una herramienta económica y probada en el tiempo para lograr una diagnosis apropiada de esta patología. Se ha descrito una amplia variedad de síntomas en IC, con diferentes sensibilidades y especificidades (9), y que en general pueden estar relacionados con la congestión (ej. disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna) o con el bajo gasto (ej. astenia) (*Tabla 1*).

Tabla 1. Síntomas de la insuficiencia cardíaca.

Típicos	Menos típicos
Disnea	Tos nocturna
Ortopnea	Sibilancias
Disnea paroxística nocturna	Sensación de hinchazón
Tolerancia disminuida al ejercicio	Pérdida de apetito
Fatiga, cansancio, más tiempo para recuperarse del ejercicio	Confusión (especialmente en ancianos)
Hinchazón de tobillos	Depresión
	Palpitaciones
	Mareo
	Síncope
	Bendopnea

Adaptado de McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.

Los síntomas de IC son muy prevalentes (80-100% de los pacientes con IC) (10,11) y se asocian claramente con una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (12–15). Pese al impacto negativo sobre la CVRS, la evidencia sobre el papel pronóstico de los síntomas en IC es escasa y se basa fundamentalmente en registros de pacientes que ingresan en el hospital por IC descompensada (16–18).

La disnea se atribuye al aumento de las presiones de llenado en las cavidades izquierdas y es el síntoma más común en la IC descompensada (90% de los pacientes, con una prevalencia de disnea en reposo del 50%) (16,17). Como tal, la mejoría de la disnea se ha empleado con frecuencia como objetivo de efectividad en los estudios clínicos (19). Sin embargo, la valoración de la disnea en IC tiene varias limitaciones que cabe reseñar (19,20). En primer lugar, no existe una escala de disnea que esté validada en pacientes con IC (21) y el uso de diferentes cuestionarios de disnea no se ha estandarizado en los estudios. Además, investigaciones previas muestran que puede ser difícil capturar un cambio significativo en la disnea con las escalas actuales disponibles, lo cual es consistente con el hallazgo de que los cuestionarios de disnea no son intercambiables (22,23). Por otro lado, cabe señalar que las escalas de disnea más utilizadas en la IC no tienen en cuenta los aspectos psicológicos de la disnea ni su calidad sensorial (24). Como resultado de las limitaciones de las escalas de disnea en la IC, muchos estudios centrados en la mejoría de la disnea como objetivo de efectividad han producido resultados contradictorios (20,21). Cabe destacar que aparte de las escalas de disnea (que reflejan la sensación subjetiva del paciente), no existen variables fisiológicas medibles que proporcionen una evaluación objetiva de la disnea en pacientes con IC aguda. Por lo tanto, mejorar las herramientas que tenemos para capturar mejor la sensación de disnea que experimentan los pacientes con IC aguda podría dar como resultado una mejor caracterización del curso clínico y del tratamiento del paciente.

Dado que la IC aguda se asocia con una marcada disfunción respiratoria causada por la debilidad del diafragma (25), la evaluación de la actividad funcional de los músculos respiratorios podría proporcionar información útil sobre el grado de severidad de la disnea en pacientes con IC. Se ha demostrado con técnicas experimentales que los pacientes con IC tienen valores anormalmente bajos de presión inspiratoria máxima y contractilidad diafragmática alterada, y que estas alteraciones del diafragma se correlacionan con la percepción de disnea y se asocian con un peor pronóstico (26–28).

La electromiografía de superficie (EMG) es una técnica no invasiva y de amplio uso en la práctica clínica. Se trata de una herramienta que permite estudiar la actividad muscular voluntaria e involuntaria a través de la detección con electrodos de superficie y el análisis del electromiograma, es decir, del potencial eléctrico producido durante las contracciones musculares (29). El concepto de que la EMG de los músculos respiratorios se correlaciona con la intensidad de la disnea ya ha sido probado en pacientes sin IC pero que también presentan la disnea como síntoma predominante: ventilación mecánica (30,31) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (32,33). En consecuencia, es plausible esperar que se puedan observar resultados similares en pacientes con IC. Sin embargo, se desconoce si la EMG de los músculos respiratorios se correlaciona con la disnea en pacientes con IC aguda.

1.3. Síntomas y calidad de vida

Los síntomas y la CVRS en IC están estrechamente relacionados. Los síntomas de IC explican por si solos el 56% de la variación de la CVRS (12). Además, se ha reportado que los síntomas de IC y los síntomas depresivos tienen una relación dosis-dependiente con la

CVRS (14). Por otro lado, los síntomas de IC, entre los cuales se encuentra la disnea, también han demostrado ser predictores de una peor CVRS, tanto a corto como a largo plazo (15,34). El gran peso de los síntomas en determinar negativamente la CVRS puede explicar porque, para muchos pacientes con IC, una buena CVRS es tan o más valiosa que una supervivencia más prolongada (35,36). De hecho, un estudio previo mostró que el 61% de los enfermos prefería una mejor CVRS a una supervivencia más prolongada (37).

La CVRS está disminuida en los pacientes sintomáticos con IC (NYHA ≥ 2) y su deterioro aumenta al empeorar la clase funcional (38), siendo comparable en clases funcionales avanzadas al de los pacientes con cáncer (39). Por otro lado, cabe reseñar que una CVRS disminuida en IC se asocia de manera significativa con un riesgo aumentado de hospitalización y mortalidad (*hazard ratio* 1,02-7,3) (40,41). Por esta razón, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (4) establecen que los objetivos principales del tratamiento de los pacientes con IC son: mejorar la calidad de vida, reducir la mortalidad y reducir las hospitalizaciones. De estos objetivos, el que se ha utilizado clásicamente en los ensayos clínicos para evaluar la efectividad de nuevos tratamientos en IC es la reducción de la mortalidad. La mortalidad, por un lado, presenta la ventaja de que se trata de un evento fuerte y fácil de medir, por otro lado tiene un importante inconveniente: al ser la manifestación final de la enfermedad, no representa ni el curso clínico hasta el desenlace fatal ni tampoco la evolución de la mayoría de los pacientes que finalmente no fallecen (42). Así pues, teniendo en cuenta que la IC es una enfermedad crónica y progresiva con sintomatología florida y mucha repercusión sobre el funcionalismo, un objetivo de efectividad ideal tendría que reflejar tanto los síntomas como la percepción subjetiva del paciente sobre su estado de salud (42-45). En este sentido, la valoración de la CVRS como objetivo de efectividad en IC es de crucial importancia ya que proporciona información clínica muy valiosa, tanto en los pacientes

que sobreviven como en los que finalmente fallecen. Además de correlacionarse bien tanto con la gravedad de la enfermedad como con la mortalidad, la valoración de la CRVS en IC permitir realizar evaluaciones de coste-efectividad a la hora de implementar nuevas opciones terapéuticas (46,47).

La CVRS es un concepto multidimensional que incluye cuatro dominios fundamentales: síntomas, función física, aspectos psicológicos y sociales (**Figura 1**). Su naturaleza multidimensional permite tener una perspectiva muy completa del paciente, que en IC se traduce en la demostrada correlación entre la CVRS y el curso clínico de la enfermedad (40,41). El deterioro de la CVRS en IC se refleja sobre todo en la dimensión funcional, repercutiéndose especialmente en los dominios que informan sobre la movilidad y las actividades de la vida diaria (48).

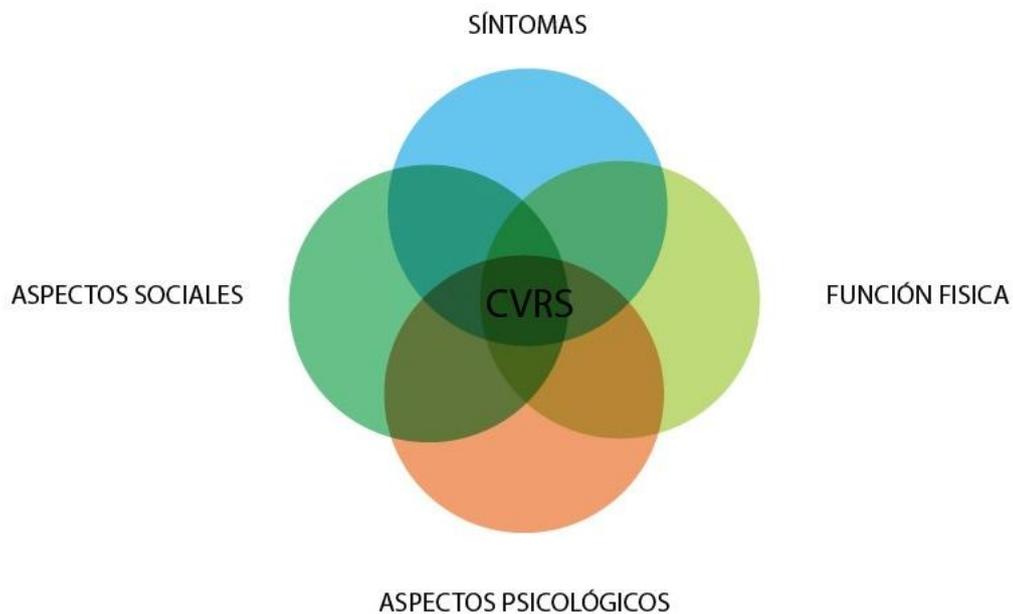


Figura 1. Naturaleza multidimensional de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

La medición de la CVRS es fácil y económica ya que se realiza a través de cuestionarios, que pueden ser genéricos o específicos de la enfermedad. La ventaja de los cuestionarios

genéricos es que permiten comparar la CVRS entre diferentes patologías. En cambio, los específicos tienen mayor capacidad de detectar de manera fina el impacto de la enfermedad sobre la CVRS. Los cuestionarios específicos de la IC más utilizados son: el cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, KCCQ) (49), el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) (50), el *Quality of Life Questionnaire for Severe Heart Failure* (51), el *Chronic Heart Failure Questionnaire* (52), el *Chronic Heart Failure Assessment Tool* (53) y el *Left Ventricular Dysfunction Questionnaire* (54). Entre ellos, el KCCQ es una herramienta muy apreciada para valorar la CVRS en los pacientes con IC, tanto en la investigación como en la práctica clínica. El KCCQ ha sido validado en IC tanto con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida como en FEVI preservada (47,55). Además, ha demostrado ser reproducible y sensible a cambios importantes en el estado de salud relacionado con la IC (49,55–57).

La mayoría de los datos reportados en la literatura sobre la CVRS en IC procede de estudios que incluyen pacientes de edad no avanzada y con FEVI reducida (47,58–63). La información sobre la CVRS en la población mayor con IC es escasa. Describir la CVRS y su correlación con el pronóstico en estos pacientes podría proporcionar información clínica muy valiosa ya que la mejoría de la CVRS en la edad avanzada podría incluso tener un valor más elevado que la reducción de la mortalidad, tanto para los mismos pacientes como para los profesionales de la salud (64).

1.4. Hospitalizaciones, calidad de vida y pronóstico

La historia natural de la IC se caracteriza por episodios de descompensación frecuentes que a menudo requieren hospitalización. Tras el diagnóstico inicial, los pacientes con IC se hospitalizan por cualquier causa en media una vez cada año (65). El impacto de una hospitalización reciente es desfavorable. De hecho, aunque la incidencia de hospitalización por IC al año en la población general es del 9%, puede llegar al 48% en pacientes con una hospitalización por IC previa el año anterior (1,66). Por otro lado, las hospitalizaciones por IC conducen a un empeoramiento gradual del curso clínico del paciente (*Figura 2*), con un impacto desfavorable sobre la mortalidad (67,68). Finalmente, las hospitalizaciones por IC tienen un efecto negativo también sobre la CVRS (69). Es más, la relación entre CVRS y hospitalizaciones es bidireccional, ya que, por el contrario, una CVRS disminuida ha demostrado ser un fuerte predictor de hospitalización por IC (40,41).

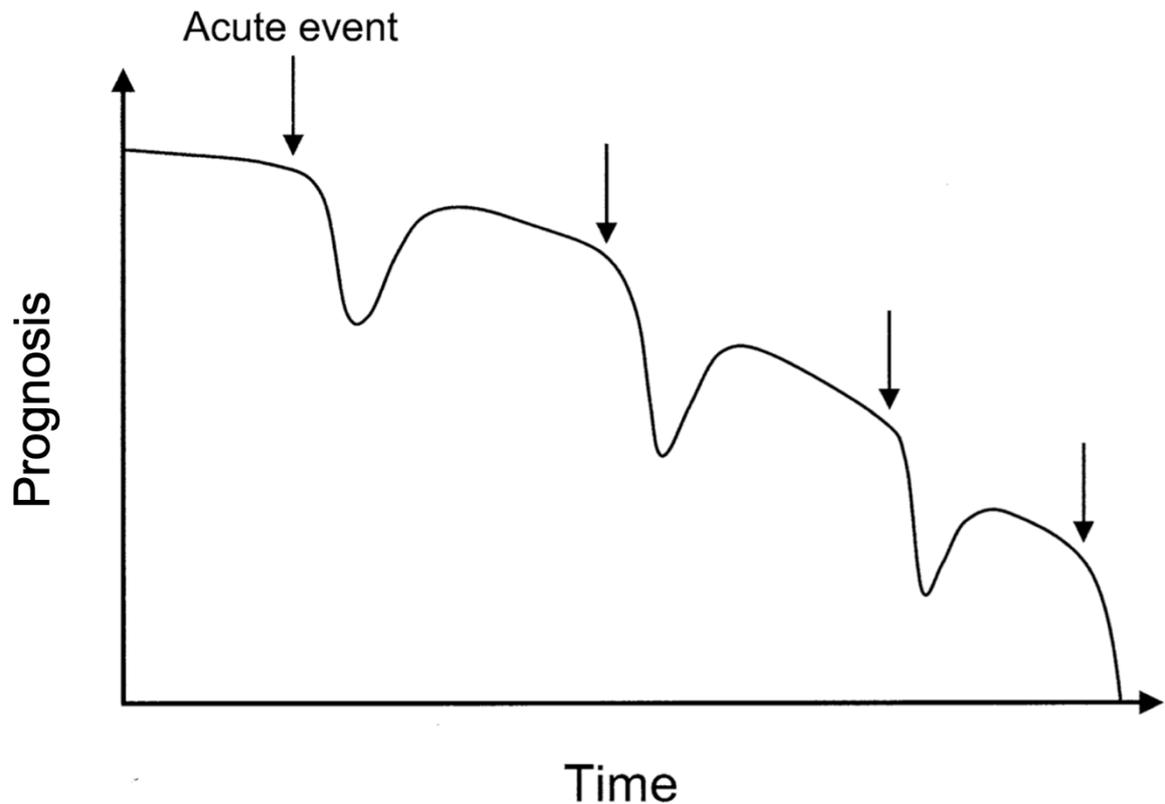


Figura 2. La insuficiencia cardíaca como una enfermedad crónica progresiva con empeoramientos agudos en contexto de las descompensaciones. Adaptado de Gheorghiade M et al. Pathophysiologic Targets in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol.* 2005 Sep;96(6):11–7.

A parte del impacto sobre el pronóstico y la CVRS del paciente, el efecto de la reagudización de la enfermedad es muy negativo también desde el punto de vista económico. La IC consume alrededor de un 2% del presupuesto sanitario en los países desarrollados y la mayoría del gasto es debida a la hospitalización (70,71). Debido al aumento de la población, a su envejecimiento y al aumento de las comorbilidades, se estima que el número absoluto de hospitalizaciones por IC aumente en el futuro, probablemente hasta un 50% en los próximos 25 años (72,73). Así pues, a largo plazo es esperable un aumento del gasto sanitario asociado a la IC (2).

En un trabajo de Farré et al. se analizó durante el año 2013 el uso de recursos de todos los enfermos con diagnóstico de IC en Cataluña (74). Se gastaron durante un año un total de 5.360.000 euros en 88.195 pacientes, equivalentes al 7,1% de todo el presupuesto sanitario.

El coste principal fue asociado a la hospitalización (39%) y un mayor gasto por paciente/año se asoció a un peor pronóstico al año. La edad no avanzada, el número de comorbilidades y la hospitalización reciente por IC o por cualquier causa se identificaron como predictores independientes de mayor uso de recursos.

Debido a los efectos deletéreos, tanto sobre el curso clínico y la CVRS del paciente como a nivel económico, es de fundamental importancia el desarrollo de estrategias para reducir las hospitalizaciones. Los programas multidisciplinarios de atención integral a la enfermedad han demostrado ser útiles para disminuir la hospitalización por IC (75). Uno de los pilares de estos programas es el régimen flexible de diuréticos, que se fundamenta en el empoderamiento del paciente para fomentar el autocuidado. Se basa en la identificación adecuada de los signos y síntomas de descompensación, y del consiguiente aumento del tratamiento con diuréticos orales si fuera necesario. El fracaso de este abordaje suele conllevar una consulta en Urgencias y/o un ingreso hospitalario. Sin embargo, estrategias terapéuticas complementarias como la administración de tratamiento diurético intravenoso (IV) ambulatorio pueden permitir la estabilización clínica y, en consecuencia, evitar la hospitalización, con los beneficios que ello conlleva tanto para el paciente como para el sistema sanitario. Hay información relativamente escasa sobre el uso de este abordaje y la limitada evidencia disponible se basa principalmente en pacientes de edad intermedia con pocas comorbilidades y FEVI reducida (76–80).

2. Justificación

La dimensión epidemiológica de la IC, su complejidad clínica, el impacto en la calidad de vida de los pacientes y la carga que representa para un sistema sanitario con recursos finitos (74), hacen de este síndrome uno de los mayores retos sanitarios, organizativos y económicos.

Esta tesis doctoral pretende colmar las siguientes lagunas en el conocimiento:

1. la valoración de la disnea en IC es compleja. La EMG de superficie se ha relacionado con la disnea en patologías respiratorias (30–33) Sin embargo, se desconoce si la EMG de los músculos respiratorios se correlaciona con la disnea en pacientes con IC aguda.
2. la mayoría de los datos reportados en la literatura sobre CVRS en IC procede de estudios que incluyen pacientes de edad no avanzada y con FEVI reducida (47,58–63). La información sobre la CVRS en IC en la edad avanzada es escasa.
3. hay relativamente poca información sobre el uso del tratamiento diurético IV ambulatorio en la IC descompensada, y la limitada evidencia disponible se basa principalmente en pacientes de edad intermedia, con pocas comorbilidades y con FEVI reducida (76–80).

3. Hipótesis

1. En pacientes con IC aguda, la EMG de superficie de los músculos respiratorios se correlaciona con la disnea medida mediante una escala utilizada de manera habitual.
2. En una cohorte de pacientes de edad avanzada con IC, la CVRS medida a través de un cuestionario específico de la enfermedad está alterada y su disminución se correlaciona de manera negativa con el pronóstico.
3. El tratamiento diurético IV ambulatorio en pacientes con IC descompensada es efectivo, seguro y coste-efectivo en una cohorte de pacientes de edad avanzada, comórbida y con FEVI predominantemente conservada.

4. Objetivos

El objetivo principal de esta tesis doctoral es evaluar la correlación entre la EMG de superficie de los músculos respiratorios medida con un polígrafo portátil y la severidad de la disnea medida a través de la escala Likert 5 en una cohorte de pacientes que consulta al Servicio de Urgencias por IC aguda.

Los objetivos secundarios de esta tesis doctoral son:

1. Evaluar la CVRS medida a través del cuestionario KCCQ-12 en una cohorte de pacientes de edad avanzada con hospitalización reciente por IC y estudiar la correlación entre la CVRS y el pronóstico a medio plazo.
2. Evaluar la efectividad, la seguridad y el coste hospitalario del tratamiento diurético IV ambulatorio para la descompensación de IC en una población no seleccionada de pacientes con IC seguida en la Unidad de IC de un hospital comunitario.

5. Métodos

5.1. Valoración de los síntomas

El primer trabajo de tesis es un estudio piloto prospectivo y descriptivo realizado en pacientes adultos (> 18 años) ingresados por IC aguda en el Servicio de Cardiología del Hospital del Mar entre agosto de 2017 y septiembre de 2018. El diagnóstico y tratamiento de la IC se estableció de acuerdo con las Guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (4) y la investigación se ajustó a los principios estipulados en la Declaración de Helsinki. Los pacientes fueron incluidos dentro de las primeras 24 horas de ingreso tras obtener su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio, que fue aprobado por el Comité Ético del Parc de Salut Mar (número 2017/7161/I). Se excluyeron pacientes con las siguientes condiciones: necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, necesidad de fármacos inotrópicos, portadores de marcapasos, presencia de otras causas de disnea aguda (ej. EPOC descompensada, neumonía), neoplasia metastásica activa o imposibilidad de dar consentimiento informado (ej. bajo nivel de conciencia, deterioro cognitivo moderado/severo o barrera idiomática importante).

Se recogieron datos demográficos y antropométricos. Se realizó una primera medición dentro de las 24 horas posteriores a la llegada al hospital. Se registraron los datos clínicos (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria espontánea, saturación de oxígeno, peso). Para realizar la medición de la EMG, se utilizó un polígrafo cardiorrespiratorio portátil (Sleep&Go, Sibelmed, España) que incluía las cánulas nasales para evaluar indirectamente la ventilación, la pulsioximetría y la EMG de superficie. Para medir la actividad de los músculos respiratorios principal (diafragma) y accesorio (escaleno y pectoral menor) se utilizaron 6 electrodos de superficie (Neuroline 715, Ambu,

Copenhagen), un par para cada músculo (**Figura 3**). Se colocó un electrodo de tierra (Neuroline Ground, Ambu, Copenhagen) en el brazo derecho. Todos los electrodos de superficie se colocaron en el lado derecho del paciente. El par de electrodos del escaleno se colocó en el triángulo posterior del cuello entre el músculo esternocleidomastoideo y la clavícula, el par de electrodos del pectoral menor se colocó en el segundo espacio intercostal, cerca del esternón, y el par de electrodos del diafragma se colocó en el séptimo u octavo espacio intercostal en la línea medioclavicular (**Figura 3**).

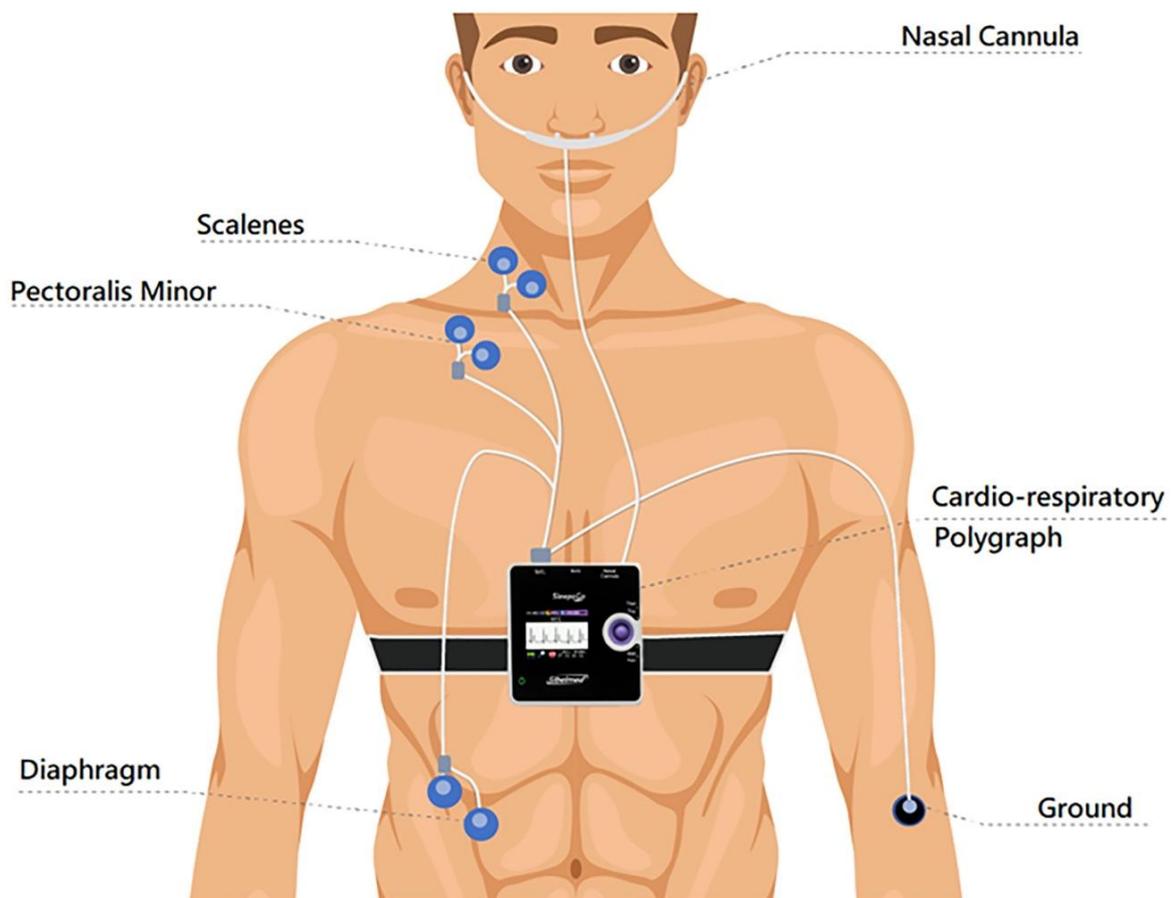


Figura 3. Diagrama de la configuración de medición en pacientes con insuficiencia cardíaca. La electromiografía de superficie (EMG) de los músculos respiratorios se evaluó mediante electrodos de superficie. Las señales EMG y el flujo respiratorio detectado indirectamente por las cánulas nasales fueron grabados por un polígrafo respiratorio portátil para el procesamiento posterior de los datos.

Una vez colocados los sensores, se permitió que el paciente se relajara y estabilizara su sensación respiratoria durante unos minutos en posición sentada o semiincorporada y se le preguntó sobre su sensación de disnea mediante el cuestionario convencional Likert 5 (puntuación 1 = sin dificultad para respirar, puntuación 2 = falta de aire leve, puntuación 3 = falta de aire moderada, puntuación 4 = falta de aire grave, puntuación 5 = falta de aire muy grave). A continuación, se instruyó al paciente para que no se moviera ni hablara, y se inició el registro de datos de los sensores. Después de 3 minutos de respiración espontánea, se le pidió al paciente que respirara con el máximo esfuerzo durante varios ciclos, posteriormente se detuvo el registro de datos y la medición finalizó una vez retirados del paciente los electrodos EMG. El mismo procedimiento de medición se repitió a lo largo del ingreso, en el día 2 y en el día 5 o en el día del alta, lo que ocurriera primero. Los médicos que realizaron las mediciones en los pacientes desconocían los datos de EMG, que se analizaron en un segundo tiempo después del alta del paciente. En primer lugar, las señales EMG descargadas del polígrafo (**Figura 4**) se procesaron para hallar y eliminar el complejo QRS. Con este fin, se detectó la posición de la onda R en el complejo QRS utilizando el algoritmo específico de Pan-Tompkins (81), y el componente del QRS se eliminó y se reemplazó por los valores promedio cercanos de la señal EMG. Posteriormente, la señal se rectificó para calcular la amplitud media de la señal EMG, que es la variable individual más utilizada para capturar la actividad de los músculos respiratorios en contextos parecidos (30,31). Tras ello, se calculó un índice EMG no normalizado para cuantificar la actividad de cada músculo respiratorio y el tiempo de medición a partir de la amplitud media de la señal de EMG. Este proceso se aplicó simultáneamente a las señales EMG registradas en los 3 músculos, durante períodos que incluyeron al menos 3 ciclos respiratorios, tanto durante la respiración espontánea como en el esfuerzo respiratorio máximo.

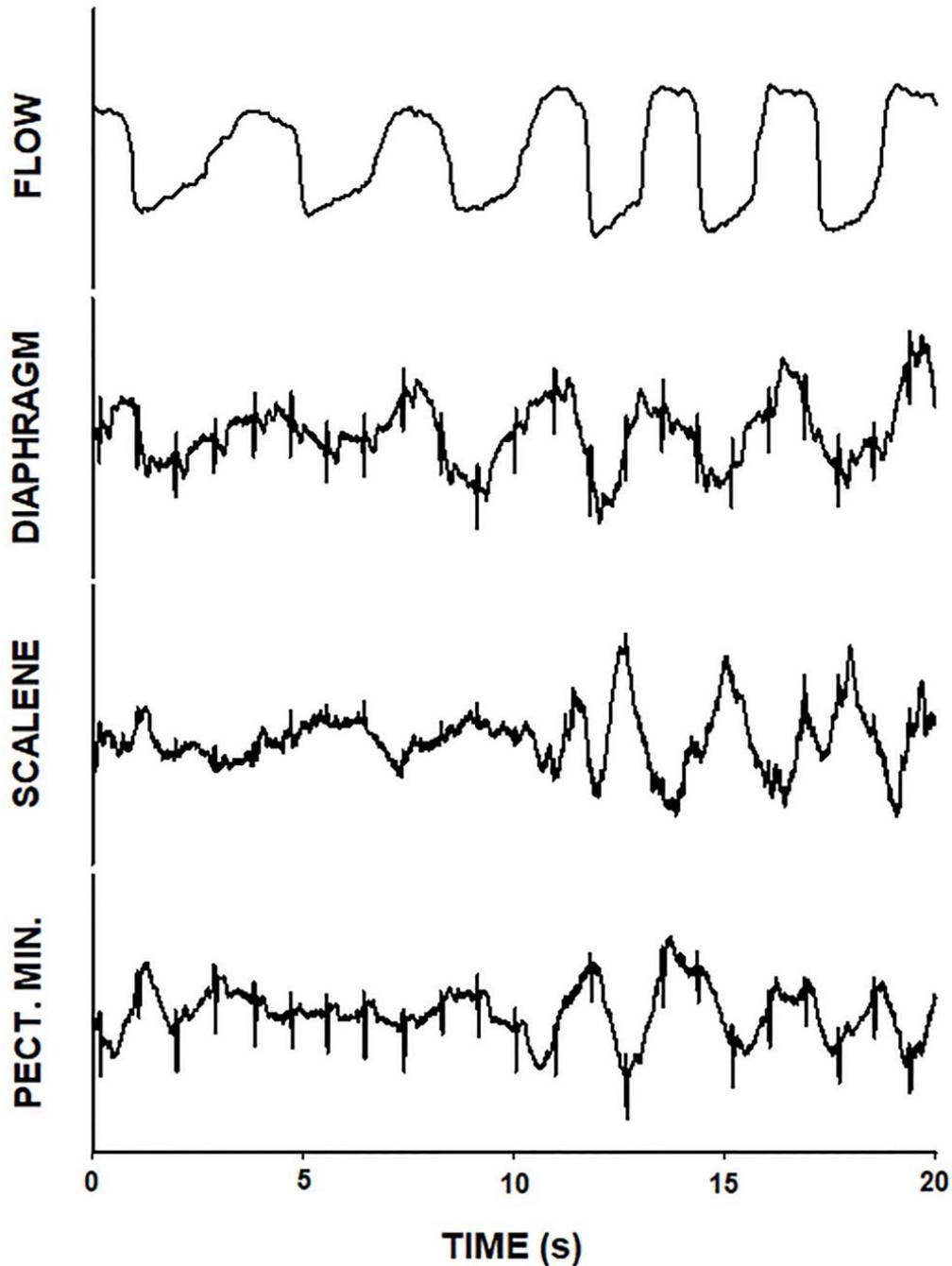


Figura 4. Ejemplo de las señales de electromiografía de superficie (EMG) grabadas por el polígrafo durante una maniobra de respiración estipulada por el protocolo del estudio. Flujo respiratorio y señales EMG de diafragma, escaleno y pectoral menor. Todas estas señales se miden en voltios en una escala arbitraria, ya que corresponden a una señal de flujo no calibrada detectada por las cánulas nasales y a las señales EMG de actividad muscular que tienen una amplitud que depende de la ganancia del amplificador. Los primeros ciclos corresponden a la respiración espontánea y los últimos (a partir de los 10 segundos aproximadamente) al esfuerzo respiratorio máximo. El aumento de la amplitud del flujo respiratorio se asoció con una mayor actividad de los músculos respiratorios.

Para limitar las principales fuentes de variabilidad en la amplitud media de las señales EMG - que se deben principalmente a diferencias en el lugar de colocación de los electrodos y en la impedancia eléctrica entre el músculo y el cable del electrodo – se definió un índice EMG normalizado intramedida. Con este fin, la amplitud media de la señal EMG durante la respiración espontánea se dividió por la amplitud media de la señal EMG durante el esfuerzo respiratorio máximo (82). Se esperaba que este índice fuera bajo en condiciones de respiración normales (baja actividad muscular en la respiración espontánea en comparación con una alta actividad muscular durante la respiración máxima) y aumentara a medida que los músculos respiratorios estuvieran comprometidos (ya sea por la alta actividad durante la respiración espontánea en comparación con la respiración máxima, o debido a la baja amplitud durante el esfuerzo máximo cuando los músculos se acercan a la fatiga). Por lo tanto, se esperaba un índice EMG normalizado más alto a medida que aumentaba la intensidad de la disnea.

Las variables categóricas se presentan en número absoluto y porcentaje y se analizaron con la prueba Chi-cuadrado. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana y percentiles 25-75% y se analizaron mediante la prueba de medidas repetidas ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis en caso de que la prueba de Shapiro-Wilk indicara que las variables no tenían una distribución normal. La relación entre las variables se midió mediante el coeficiente de correlación lineal. La evaluación de los cambios en la puntuación de disnea a lo largo de los días y en el índice EMG normalizado en función de la puntuación en disnea se llevó a cabo mediante la prueba de Kruskal Wallis y el análisis de tendencia ANOVA, respectivamente. El análisis estadístico se realizó con Stata/IC versión 15.1. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

5.2. Calidad de vida y pronóstico

El estudio SENECOR fue un ensayo clínico aleatorizado unicéntrico que comparó en pacientes mayores con una hospitalización reciente por IC los efectos de una intervención multidisciplinaria realizada por un geriatra y un cardiólogo (grupo intervención) con el manejo habitual realizado por un cardiólogo (grupo control). El objetivo de efectividad principal del ensayo fue la hospitalización por cualquier causa. La valoración de la calidad de vida fue un objetivo secundario pre-especificado del estudio SENECOR. El Comité Ético del Parc de Salut Mar aprobó el estudio (número 2017/7653/I) y todos los participantes firmaron el consentimiento informado por escrito. Los detalles del diseño del estudio y los resultados se han publicado (83) y el ensayo se registró en ClinicalTrials.gov (NCT03555318). En resumen, los pacientes mayores de 75 años hospitalizados por IC fueron aleatorizados entre julio 2018 y noviembre 2019 a un seguimiento clínico realizado por un cardiólogo (manejo habitual) o por un cardiólogo y un geriatra. Todos los casos fueron evaluados durante la hospitalización con la Escala de Fragilidad Clínica del Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento (*Canadian Study of Health and Aging*, CSHA) (84). La fragilidad se definió como un CSHA igual o superior a 4. El estado funcional se evaluó con el índice de Lawton (85) y Barthel (86) y el estado cognitivo con la versión española del cuestionario de Pfeiffer (*Short Portable Mental Status Questionnaire*, SPMSQ) (87). Se utilizó el cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City de 12 ítems (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12*, KCCQ-12) para evaluar la CVRS (88). La clase funcional se evaluó mediante la clasificación de la NYHA. En los pacientes aleatorizados al grupo de intervención, el geriatra valoró la esfera social con la escala de valoración sociofamiliar de Gijón abreviada y modificada (versión Barcelona) (89), la esfera emocional con la escala de depresión geriátrica Yesavage-forma abreviada

(*Geriatric Depression Scale-Short Form*, GDS-SF) (90), el estado nutricional con el *Mini-Nutritional Assessment*-forma abreviada (MNA-SF) (91) y la albúmina plasmática, y la presencia de síndromes geriátricos. Tras la valoración del geriatra y en función de las necesidades del paciente se realizaron hasta dieciocho intervenciones interdisciplinarias en cada área evaluada. El estudio demostró que la intervención multidisciplinar del cardiólogo y geriatra se asoció con una disminución de la hospitalización por cualquier causa al año de seguimiento (62,7% en el grupo de intervención vs 77,3% en el grupo control) (*hazard ratio* 0,67; intervalo de confianza al 95% 0,46-0,99; $p = 0,046$) (83). De los 150 pacientes incluidos en el estudio SENECOR, en el segundo trabajo de tesis doctoral sólo se incluyen a los que habían contestado al KCCQ-12 al inicio del estudio, quedando un tamaño de muestra de 141 pacientes (**Figura 5**).

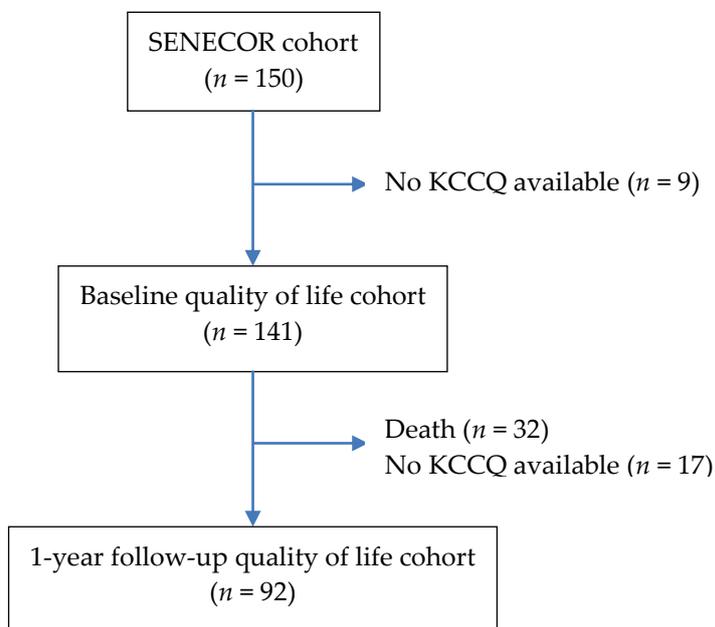


Figura 5. Diagrama de flujo del segundo trabajo de tesis.

El KCCQ-12 es la versión reducida (12 ítems) del KCCQ (23 ítems), un cuestionario autoadministrado específico de la IC que mide síntomas, limitaciones físicas y sociales y calidad de vida. La versión reducida ha demostrado ser más factible de implementar y conservar las propiedades psicométricas del KCCQ completo (88). Las puntuaciones de cada dominio se resumen en la puntuación global del KCCQ, cuyos valores oscilan entre 0 y 100; con puntuaciones más altas que indican un mejor estado de salud específico de la IC. Un aumento de más de 5 puntos se considera un cambio clínico significativo (56). Varios estudios han establecido un punto de corte del KCCQ-12 de 75 o más para identificar pacientes con CVRS de buena a excelente (92). Por lo tanto, en este trabajo la CVRS se consideró alterada si el KCCQ-12 estaba por debajo de 75. En el estudio SENECOR, el KCCQ-12 se midió durante la visita inicial y al año de seguimiento.

El objetivo principal del trabajo fue evaluar si una CVRS de buena a excelente se asoció con una menor mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento. Los objetivos secundarios fueron (1) evaluar si una CVRS de buena a excelente se asoció con una menor hospitalización por cualquier causa y menor hospitalización por IC al año de seguimiento, (2) evaluar el cambio en la puntuación KCCQ-12 al año de seguimiento.

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar y las variables categóricas como número y proporciones. Para evaluar las diferencias basales entre pacientes con KCCQ-12 por debajo y por encima de 75 se utilizaron la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba t de Student para variables continuas. Los datos de tiempo hasta el evento se evaluaron utilizando el estimador de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) de la hospitalización por IC ajustado por la CVRS medida por el KCCQ-12 se analizó utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Los modelos se ajustaron por posibles factores de confusión seleccionados entre las características de los pacientes que se asociaron significativamente con una mejor CVRS. Se incluyeron todas las variables con $p < 0,05$. Se decidió incluir la edad y el sexo por su conocido valor pronóstico. Los datos del estudio se recopilaron y gestionaron utilizando las herramientas electrónicas de recogida de datos *Research Electronic Data Capture* (REDCap) alojadas en el Parc de Salut Mar (93,94). REDCap es una plataforma segura de software basada en la web y diseñada para facilitar la recogida de datos para estudios de investigación, proporcionando (1) una interfaz intuitiva para la introducción de los datos validados; (2) base de datos con posibilidad de manipulación de la información; (3) procedimientos de exportación automatizados para descargar los datos de manera fluida a los paquetes estadísticos de uso habitual; y (4) procedimientos para la integración de datos y la interoperabilidad con fuentes externas.

5.3. Tratamiento intravenoso ambulatorio de las descompensaciones

El tercer trabajo que constituye esta tesis es un estudio retrospectivo unicéntrico realizado en el Hospital del Mar (Parc de Salut Mar) de Barcelona, España, un hospital universitario con 404 camas, sin programa de trasplante cardíaco ni de asistencia ventricular. Se incluyeron en el análisis todos los episodios consecutivos de descompensación de IC tratados con diuréticos IV en el Hospital de Día de IC desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2016. Se revisaron las historias clínicas para obtener información sobre las características y la medicación basales, así como el tratamiento administrado en el episodio agudo. Los pacientes se incluyeron en el análisis independientemente de su FEVI. Los únicos criterios de exclusión fueron la necesidad de ingreso hospitalario por la presencia de

signos de alarma (**Figura 6**) y la insuficiencia renal terminal en tratamiento renal sustitutivo.

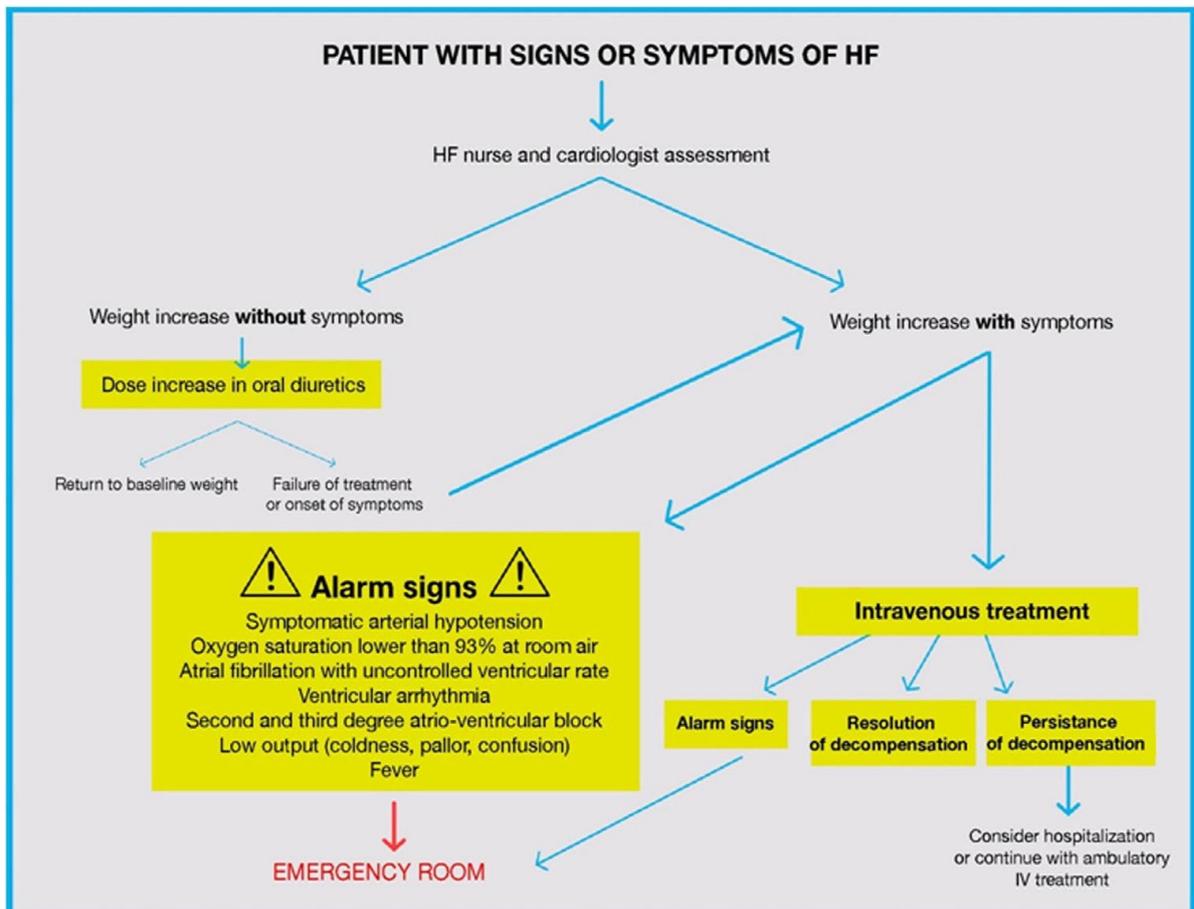


Figura 6. Algoritmo de tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) descompensada en el Hospital de Día de IC.

El Hospital de Día funciona los días laborables de 8 a 17 horas y dispone de 4 puntos de atención con acceso a oxigenoterapia, posibilidad de realizar analítica sanguínea y de administrar medicación IV. Una enfermera especializada en IC se ocupa de la atención a los enfermos con IC. Se recomienda a los pacientes en seguimiento en la Unidad de IC que contacten directamente con el Hospital de Día cada vez que noten más disnea, presenten edemas o aumenten de peso. El cardiólogo habitual y la enfermería gestora de casos también pueden derivar a los pacientes al Hospital de Día de IC para que sean valorados el

mismo día. A su llegada, cada descompensación es evaluada por un cardiólogo especialista en IC. El diagnóstico de IC descompensada se realiza en base a los criterios de signos y síntomas establecidos en las guías de práctica clínica (4). Los pacientes con signos de alarma son remitidos a Urgencias para ser manejados bajo observación clínica estrecha. En cuanto al resto de enfermos, el tratamiento se realiza siguiendo el algoritmo de descompensación de IC (**Figura 6**). El protocolo de tratamiento estándar tiene una duración de 3 días consecutivos, sin pernoctación en el hospital. Sin embargo, se puede acortar o ampliar según el criterio del cardiólogo tratante. Los signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca y peso corporal) se miden diariamente. Según el protocolo, la furosemida IV se administra cada día de tratamiento a dosis de 20 mg cada 30 min hasta una dosis total de 60 mg, con una duración aproximada de cada tratamiento de 2 horas. Dependiendo de la dosis de furosemida oral domiciliaria, el tratamiento con furosemida IV se puede duplicar (es decir, se puede administrar una dosis total diaria de hasta 120 mg de furosemida IV). A todos los pacientes se les administran también 25 mg de hidroclorotiazida oral y 25 mEq de potasio oral. Durante los días de tratamiento IV la furosemida oral domiciliaria habitual no se suspende. Los días 1 y 3 se realizan analíticas sanguíneas con función renal y electrolitos para ajustar la dosis de diurético y de potasio, si hiciera falta. La medición del péptido natriurético cerebral N-terminal (*N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*, NT-proBNP) queda a discreción del cardiólogo tratante, ya que por protocolo no está prevista su realización de rutina.

La variable principal de efectividad fue la necesidad de hospitalización a los 30 días secundaria al fracaso del tratamiento IV ambulatorio. Las variables principales de seguridad fueron: presencia de diselectrolitemia grave con requerimiento de tratamiento IV con potasio (potasio sérico < 3 mmol/L), hipotensión sintomática o insuficiencia renal aguda, definida como un aumento de creatinina sérica absoluto > 0,3 mg/dL o relativo \geq

25%. La IC con FEVI preservada se definió como $FEVI \geq 50\%$. La anemia se definió como hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 mg/dL en mujeres. La enfermedad renal crónica se definió como un $FGRe < 60$ mL/min/1,73m².

El objetivo secundario del trabajo fue analizar el coste asociado con este manejo. Dado que cada paciente tiene número de identificación único vinculado a toda la atención médica recibida en el hospital, se pudo calcular el coste directo de cada episodio de IC aguda atendido en el Hospital de Día. Este coste se comparó con el coste medio de una visita a Urgencias por IC descompensada de menos de 12 horas de duración en 2016 y con el coste medio de una hospitalización corta (3 días de duración) por IC en 2016. Para este análisis, la IC se definió con el código 428.xx, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena revisión, Modificación Clínica (ICD-9-CM).

La investigación se ajustó a los principios estipulados en la Declaración de Helsinki. El Comité Ético del Parc de Salut Mar aprobó el protocolo de investigación (número 2017/7535/I). En cuanto al análisis estadístico, las variables categóricas se presentan en número absoluto y porcentaje y se analizaron con el Chi-cuadrado. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana y percentiles 25-75%. La comparación de variables cuantitativas entre grupos se analizó mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según la distribución de los datos. La comparación de variables cuantitativas intragrupo se realizó con la prueba de la t de Student para datos apareados o la prueba de Wilcoxon, según correspondiera. La mortalidad global entre los pacientes que pudieron evitar la hospitalización y los pacientes que finalmente ingresaron se comparó con la prueba de log-rank. El análisis estadístico se realizó con STATA versión 22.0.0.0.

6. Resultados

6.1. Valoración de los síntomas

El estudio se realizó en 25 pacientes (44% mujeres) que, en media, tenían 79 años y presentaban una FEVI media del 46%, con FEVI preservada (FEVI > 50%) en el 45% de ellos. En la **Tabla 2** se describen los principales datos antropométricos y clínicos de los pacientes.

Tabla 2: Características basales clínicas y demográficas de la población de pacientes con insuficiencia cardíaca objeto del primer trabajo de tesis.

Variables	Valor
<i>n</i>	25
Mujeres	11 (44)
Edad, años	79 ± 10
Fumador activo	3 (12)
Insuficiencia cardíaca en los últimos 12 meses	8 (32)
Insuficiencia cardíaca en los últimos 30 días	4 (29)
Fracción de eyección (FEVI), %	46 ± 14
FEVI deprimida (FEVI < 50%)	12 (55)
Fibrilación auricular	16 (64)
Enfermedad arterial coronaria	10 (40)
Valvulopatía moderada-severa	14 (56)
Enfermedad renal crónica	18 (75)
Anemia	14 (58)
Medicación	
Betabloqueante	21 (84)
IECA / ARA-II / ARM	12 (48)
Dosis de furosemida oral, mg	80 ± 40
Hidroclorotiazida	4 (16)

Los datos se expresan como n (%) o como media ± desviación estándar. La anemia se definió como hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 mg/dL en mujeres. La enfermedad renal crónica se definió como un filtrado glomerular renal estimado (FGR_e) < 60 mL/min/1,73m². ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina-II; ARM: antagonista del receptor de mineralcorticoides; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

La primera, segunda y tercera EMG se realizaron a las 18 ± 5 horas, 43 ± 7 horas y 112 ± 22 horas del ingreso en Urgencias, respectivamente. La **Tabla 3** muestra la evolución de los parámetros clínicos y analíticos a lo largo de todo el periodo de medición. Como era de esperar de los pacientes tratados con éxito por un episodio agudo de IC, se observó una disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria y, en el día 5, solo un tercio de los pacientes necesitaban oxigenoterapia. La función renal se mantuvo estable y hubo un ligero aumento de sodio en sangre, lo que refleja una buena respuesta al tratamiento y una disminución de la sobrecarga de volumen. Aunque no se midió en todos los pacientes, el NT-proBNP disminuyó en más del 30%, lo que refleja una buena respuesta al tratamiento y un mejor pronóstico. De manera consistente, la puntuación de disnea disminuyó a lo largo de los tres días medidos: de una mediana de 2 (1-3) en el día 1 a una mediana de 1 (1-2) en el día 5 ($p = 0,021$). Cabe destacar que la frecuencia respiratoria no mostró una relación significativa con la puntuación de disnea ($p = 0,401$).

Tabla 3: Cambios en las variables clínicas y analíticas a lo largo de las mediciones en la población de pacientes con insuficiencia cardíaca estudiada en el primer trabajo de tesis.

Variables	Primera medición	Segunda medición	Tercera medición	<i>p</i>
Constantes				
PAS, mmHg	119 ± 17	122 ± 22	117 ± 21	0,636
PAD, mmHg	65 ± 12	62 ± 14	64 ± 15	0,916
Frecuencia cardíaca, lpm	81 ± 17	75 ± 14	72 ± 11	0,005
FR, rpm	25 ± 6	20 ± 7	18 ± 5	< 0,001
Taquipnea (FR > 25 rpm)	10 (40)	4 (17)	4 (17)	0,089
Saturación de oxígeno, %	95 ± 3	95 ± 2	95 ± 3	0,903
Oxigenoterapia	20 (80)	15 (60)	8 (32)	< 0,001
Analítica sanguínea				
Creatinina, mg/dL	1,27 ± 0,41	1,25 ± 0,38	1,25 ± 0,38	0,900
Urea, mg/dL	66 ± 31	75 ± 31	71 ± 24	0,255
FGR _e , mL/min/1,73m ²	53 ± 20	53 ± 19	53 ± 19	0,677
Sodio, mEq/L	139,9 ± 3,0	141,0 ± 3,6	141,4 ± 3,6	0,039
Potasio, mEq/L	4,14 ± 0,48	3,75 ± 0,39	4,13 ± 0,39	0,981
NT-proBNP, pg/mL *	7396 (3367-15066)	3853 (1616-8423)	3333 (1534-5038)	0,002

Los datos se expresan como n (%), media ± desviación estándar o mediana (percentil 25-75%). FGR_e: filtrado glomerular renal estimado; FR: frecuencia respiratoria; NT-proBNP: pro péptido natriurético cerebral N-terminal (*N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*); PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

* NT-proBNP solo se midió en 14 pacientes el día 2 y en 21 pacientes el día 5.

Del total de 75 medidas posibles por músculo (25 pacientes x 3 días/paciente), se obtuvieron resultados EMG fiables en 66 casos (88%) para diafragma y pectoral menor y en 55 casos (73%) en escaleno. La actividad del escaleno (pero no del pectoral menor) medida con EMG de superficie se correlacionó significativamente con la del diafragma ($r = 0,53$; $p < 0,001$). No se halló una correlación significativa entre la frecuencia respiratoria y el índice EMG del diafragma. La actividad del escaleno y particularmente del diafragma (pero no del pectoral menor) medida por el índice EMG mostró una relación directa significativa con la escala clínica de disnea. De hecho, los coeficientes de correlación entre Likert 5 y EMG de escaleno y diafragma fueron 0,45 ($p = 0,002$; $F = 9,15$) y 0,48 ($p < 0,001$; $F = 14,07$), respectivamente. Como se ilustra en la **Figura 7**, cuanto mayor fue el índice de disnea, mayor fue el índice EMG ($p < 0,001$ y $p = 0,003$ respectivamente). Por otro lado, el músculo pectoral menor no mostró una relación significativa con la escala clínica de disnea.

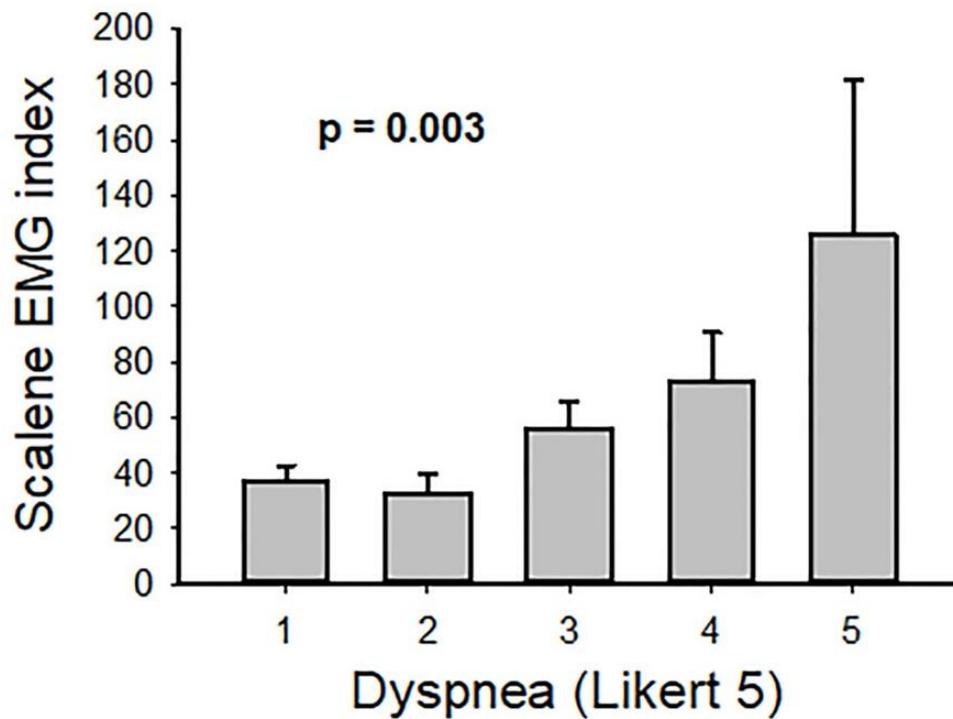
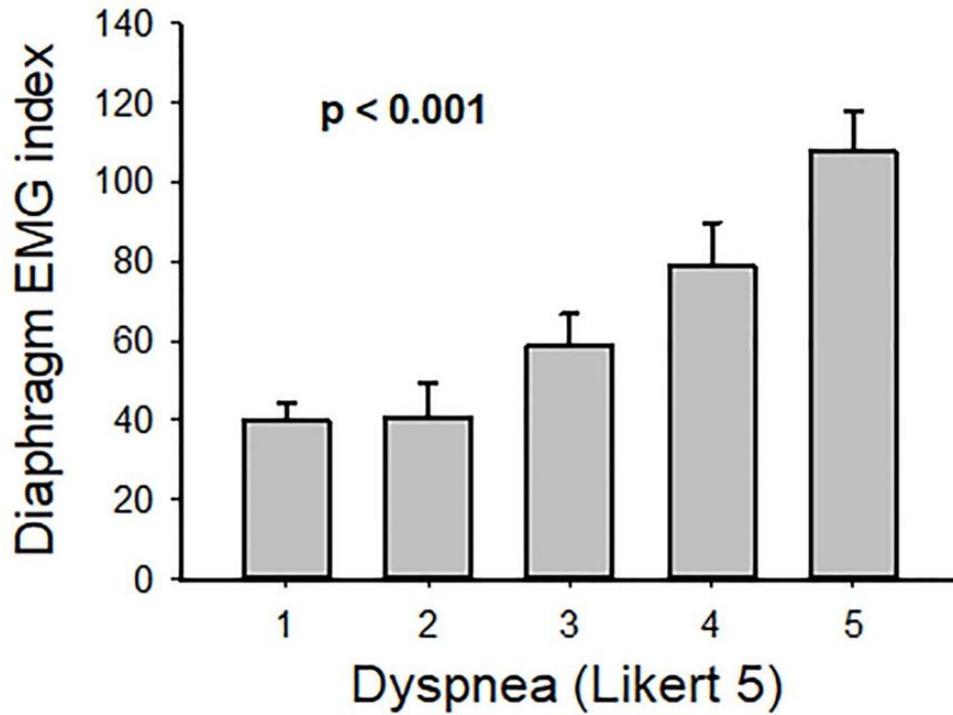


Figura 7. Índice de electromiografía de superficie (EMG) normalizado en diafragma y escaleno en función de la disnea (escala Likert 5). Los índices EMG aumentaron con la gravedad de la disnea. En las ordenadas se representan los índices EMG normalizados de las mediciones efectuadas (todos los pacientes, todos los días) según los valores de la escala de disnea que se representan en las abscisas. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

6.2. Calidad de vida y pronóstico

De los 150 pacientes aleatorizados en el estudio SENECOR, un total de 141 pacientes contestaron al KCCQ-12 al inicio del estudio y se incluyeron en el análisis. El diagrama de flujo del estudio se muestra en la *Figura 5*.

La CVRS estaba alterada en casi la mitad de la cohorte. Solo 2 pacientes (1,4%) tenían una CVRS de muy mala a mala (KCCQ-12 0-24), 30 pacientes (21,3%) de mala a regular (KCCQ-12 25-49) y 40 pacientes (28,4%) de regular a buena (KCCQ-12 50-74). Una CVRS de buena a excelente (KCCQ 75-100) estaba presente en el 48,9 % de los pacientes en la visita inicial. Las mujeres constituían el 50% de la población, la edad media fue de 82,2 años y dos tercios de los pacientes presentaban IC con FEVI conservada. Las comorbilidades fueron muy prevalentes. Las características basales no fueron diferentes entre los pacientes con CVRS alterada y no alterada (*Tabla 4*).

Tabla 4: Características basales clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el segundo trabajo de tesis.

	KCCQ < 75 (n = 72)	KCCQ 75-100 (n = 69)	p
Edad (años)	81,7 ± 4,8	82,3 ± 4,7	0,43
Mujeres	37 (51,4)	34 (49,3)	0,80
Hipertensión	63 (90)	62 (89,9)	0,98
Diabetes mellitus	31 (44,3)	28 (41,2)	0,71
Dislipemia	47 (66,2)	41 (59,4)	0,41
Accidente cerebrovascular	9 (13,4)	10 (15,4)	0,75
Enfermedad renal crónica	54 (75)	44 (63,8)	0,15
Anemia	42 (58,3)	39 (56,5)	0,83
Vasculopatía periférica	9 (12,7)	14 (20,6)	0,21

Enfermedad renal crónica	28 (38,9)	18 (26,1)	0,11
Cáncer	16 (22,5)	19 (27,9)	0,43
Infarto del miocardio	18 (25)	11 (15,9)	0,18
Intervencionismo coronario percutáneo	14 (19,4)	10 (14,5)	0,43
TAVI o Mitraclip	1 (1,4)	2 (2,9)	0,48
Cirugía cardíaca:			
Revascularización coronaria	2 (2,8)	3 (4,3)	
Recambio valvular	4 (5,6)	6 (8,7)	0,60
Revascularización coronaria y recambio valvular	3 (4,2)	2 (2,8)	
Fibrilación auricular o flutter	54 (75)	43 (62,3)	0,10
Valvulopatía moderada-severa	22 (31,4)	22 (32,8)	0,86
Dispositivo:			
Marcapasos	12 (16,7)	10 (14,5)	0,52
TRC o DAI	1 (1,4)	4 (5,7)	
Historia previa de IC	43 (59,7)	38 (55,1)	0,58
Duración de IC*:			
< 3 meses	12 (27,9)	3 (7,9)	
3-6 meses	1 (2,3)	3 (7,9)	
6-12 meses	4 (9,3)	5 (13,2)	0,18
1-5 años	17 (39,5)	15 (39,5)	
> 5 años	9 (20,9)	11 (28,9)	
Hospitalización por IC el año previo*	19 (45,2)	12 (32,4)	0,25
Categorías de IC:			
- ICFEp (FEVI \geq 50%)	48 (66,7)	46 (66,7)	
- ICFEI (FEVI 40-49%)	9 (12,5)	6 (8,7)	0,70
- ICFEr (FEVI < 40%)	15 (20,8)	17 (24,6)	

Parámetros ecocardiográficos:

FEVI (%)	52,1 ± 13,6	52,7 ± 15,2	0,79
Índice de masa ventricular izquierda (g/m ²), n = 134	120,2 ± 30,7	134,2 ± 36,7	0,018
TAPSE (mm), n = 126	17,5 ± 4,3	17,3 ± 3,6	0,72
Ventrículo derecho (mm), n = 88	28,9 ± 6,7	29,7 ± 7,3	0,56

Etiología de la IC:

Isquémica	10 (14,1)	12 (17,4)	
Hipertensiva	11 (15,5)	12 (17,4)	
Miocardiopatía dilatada	4 (5,6)	6 (8,7)	0,16
Enfermedad valvular moderada-severa	21 (29,6)	17 (24,6)	
Otra / desconocida	25 (35,2)	22 (31,9)	

Medicación al alta:

IECA / ARA-II / ARNI	35 (49,3)	39 (57,4)	0,34
ARM	9 (12,7)	12 (17,6)	0,41
Betabloqueante	52 (73,2)	49 (72,1)	0,87
Diurético	68 (95,8)	67 (98,5)	0,62
Anticoagulación	53 (74,6)	46 (67,6)	0,36
Antiagregación	12 (16,9)	14 (20,6)	0,58
Antidiabético oral	24 (34,3)	20 (29,4)	0,54
Insulina	14 (19,7)	10 (14,7)	0,43
Inhibidor de la bomba de protones	48 (67,6)	46 (67,6)	1,00
Estatina	50 (70,4)	37 (54,4)	0,051
Calcio antagonista	25 (36,2)	17 (25)	0,15
Nitrato	16 (22,5)	10 (14,7)	0,24
Hidralazina	10 (14,1)	7 (10,3)	0,50
Amiodarona	16 (22,9)	8 (11,8)	0,09

Digoxina	3 (4,3)	1 (1,5)	0,62
Suplemento de vitamina D	25 (35,2)	20 (29,4)	0,47
Hierro oral	19 (26,8)	19 (27,9)	0,88
Benzodiazepina	16 (22,5)	14 (20,6)	0,78
Antidepresivo	20 (28,2)	16 (23,5)	0,53
Broncodilatador	27 (38)	20 (29,4)	0,28

Los datos se expresan como número (porcentaje) o media \pm desviación estándar. ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina-II; ARM: antagonista del receptor de mineralcorticoides; ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina; DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICFElr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (*Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion*); TAVI: implante transcáteter de válvula aórtica; TRC: terapia de resincronización cardíaca. * Solo para pacientes con historia previa de IC.

Las únicas diferencias estadísticamente significativas fueron una clase funcional NYHA más baja y un NT-proBNP y un índice de masa ventricular izquierda sorprendentemente más altos en el grupo con mejor CVRS. Estos pacientes también tenían un índice de Barthel más alto y una Escala de Fragilidad Clínica más baja (*Tabla 5*).

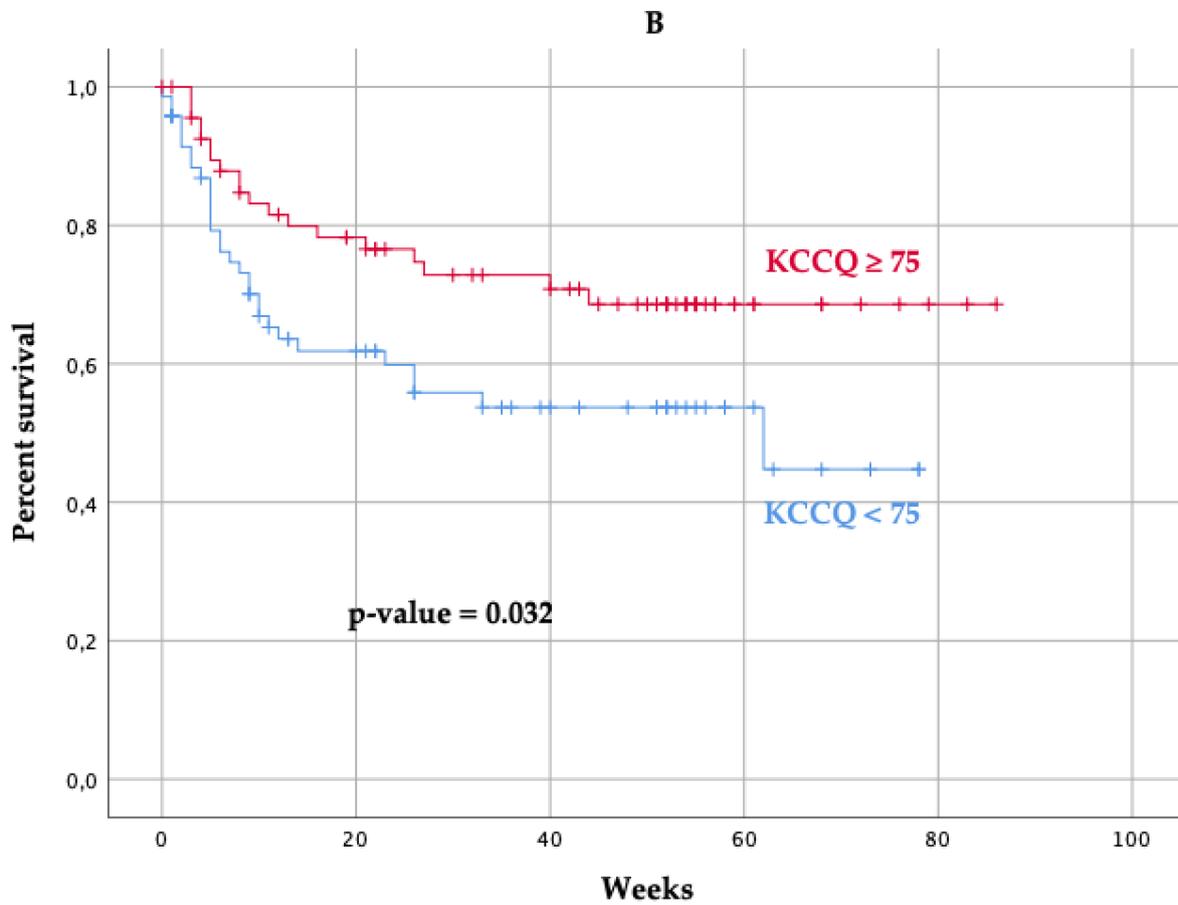
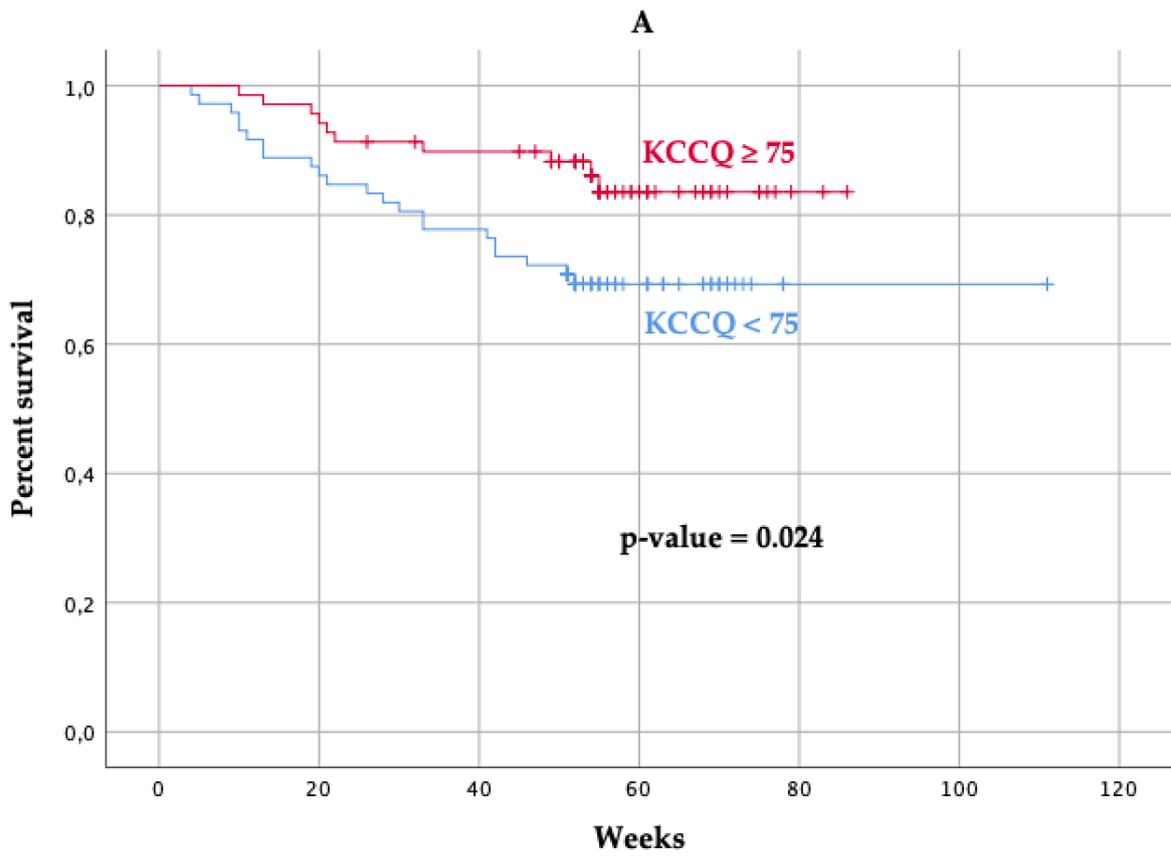
Tabla 5: Características en la hospitalización y en la primera visita de los pacientes incluidos en el segundo trabajo de tesis.

	KCCQ < 75 (n = 72)	KCCQ 75-100 (n = 69)	p
NT-proBNP al alta, pg/mL	1977,5 (950,5-3917,0)	2774,5 (1767,0-6191,5)	0,018
Troponina T ultrasensible (TnT-us) al alta, ng/L	37,5 (26,6-65,1)	43,7 (30,5-70,2)	0,26
FGRe (mL/min) al alta	46,4 ± 19,9	47,3 ± 20,4	0,81
Fragilidad (Escala de Fragilidad Clínica) ≥ 4	44 (61,1)	27 (40,3)	0,014
Escala de Fragilidad Clínica	4,2 ± 1,4	3,7 ± 1,1	0,02
Índice de Barthel	81,8 ± 19,7	90,4 ± 12,3	0,002
Actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel):			
Independiente (100)	17 (23,6)	25 (36,2)	
Mínimamente dependiente (61-99)	45 (62,5)	41 (59,4)	0,07
Parcial / totalmente dependiente (0-60)	10 (13,9)	3 (4,3)	
Actividad instrumental de la vida diaria (índice de Lawton)	4,6 ± 2,3	5,3 ± 1,9	0,054
Cuestionario abreviado del estado mental de Pfeiffer	1 (1-3)	1 (0-2)	0,08

Clase funcional NYHA	2,5 ± 0,6	2 ± 0,4	< 0,001
Intervención geriatra y cardiólogo	31 (43,1)	40 (58)	0,08
KCCQ-12 basal	53 ± 15,9	88,3 ± 7,8	< 0,001

Los datos se expresan como número (porcentaje), media ± desviación estándar o mediana (percentil 25-75%). FGR: filtrado glomerular renal estimado; KCCQ-12: cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City-12 (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12*); NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal (*N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*); NYHA: *New York Heart Association*.

La mortalidad por cualquier causa al año fue del 22,7 % y fue significativamente mayor en el grupo con peor CVRS (30,6 % frente a 14,5 %; *hazard ratio* 0,28; intervalo de confianza al 95 % 0,10-0,78; $p = 0,014$). En el grupo con mejor CVRS, la hospitalización por cualquier causa fue menor y hubo una tendencia hacia una menor hospitalización por IC (**Figura 8**) (**Tabla 6**).



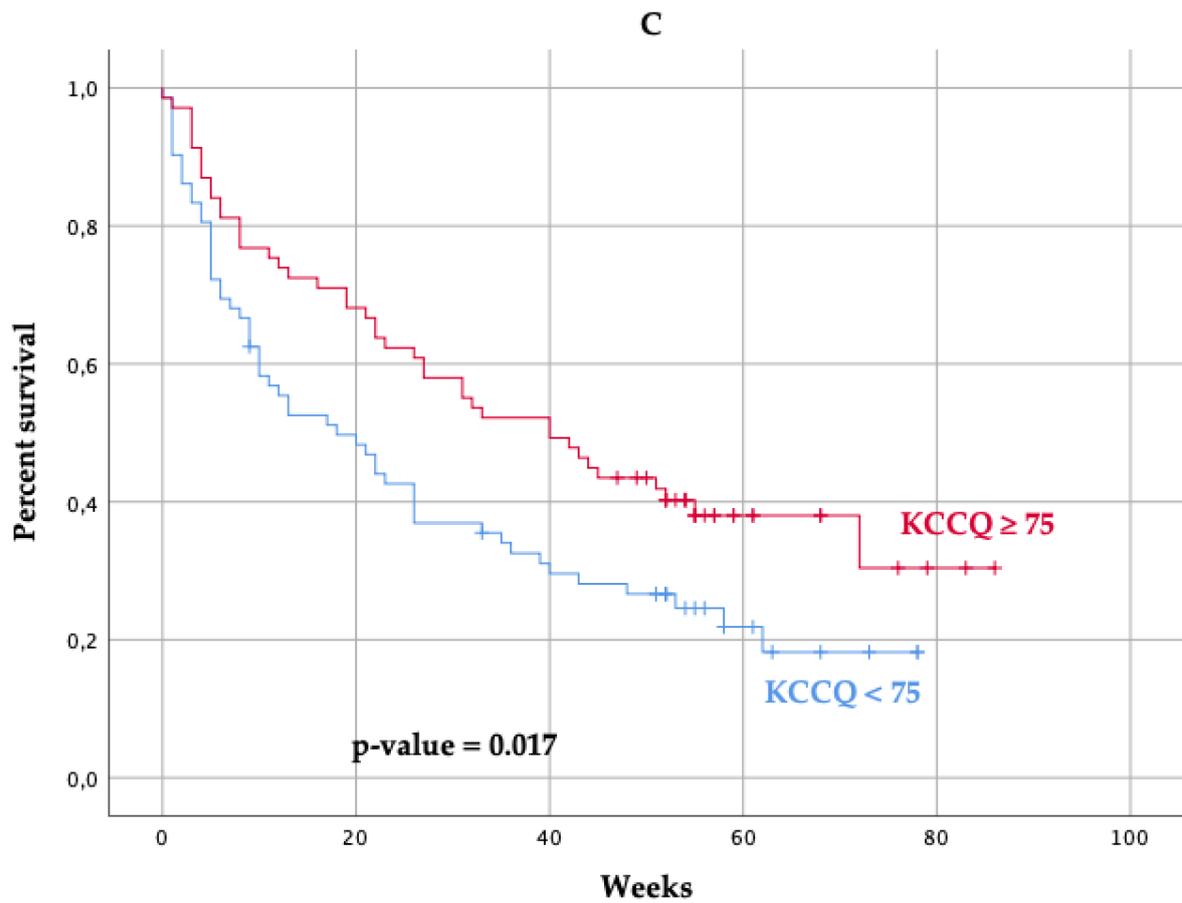


Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier no ajustadas del tercer trabajo de tesis: mortalidad por cualquier causa (panel A), hospitalización por insuficiencia cardíaca (panel B) y hospitalización por cualquier causa (panel C).

Tabla 6: Eventos clínicos del segundo trabajo de tesis a lo largo del seguimiento.

	KCCQ < 75 (n = 72)	KCCQ 75-100 (n = 69)	Hazard ratio, intervalo de confianza al 95%	p
Mortalidad por cualquier causa	22 (30,6)	10 (14,5)	0,28 (0,10-0,78)	0,014
Hospitalización por cualquier causa	55 (76,4)	43 (62,3)	0,56 (0,34-0,90)	0,017
Hospitalización por IC	30 (41,7)	19 (27,5)	0,51 (0,26-1,00)	0,051

Los datos se expresan como número (porcentaje). IC: insuficiencia cardiaca. El modelo se ajusta por edad, sexo femenino, índice de Barthel, Escala de Fragilidad Clínica, péptido natriurético cerebral N-terminal al alta, clase funcional de la *New York Heart Association* y cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City-12 75-100.

En pacientes con un KCCQ-12 medido al año, hubo un aumento estadísticamente significativo en la puntuación KCCQ-12. El KCCQ-12 pasó de $71,5 \pm 21,5$ a $83,1 \pm 20,8$, $p < 0,001$, y el 69,6 % de los pacientes tenían una CVRS de buena a excelente (**Figura 9**).

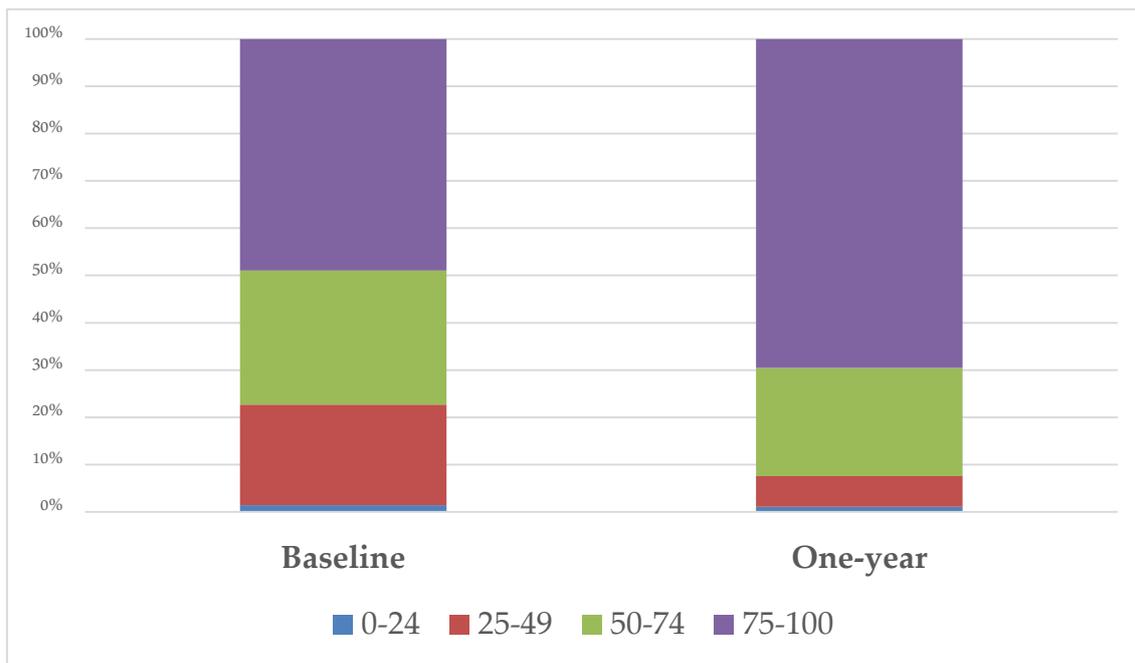


Figura 9: Cambios en la puntuación KCCQ-12 al año de seguimiento.

De los 72 pacientes con CVRS alterada al inicio del estudio, un total de 44 pacientes volvieron a contestar al KCCQ-12 tras 12 meses. De estos, 15 pacientes no mejoraron (KCCQ-12 <75) y 29 pacientes mejoraron (KCCQ-12 >75) a una CVRS de buena a excelente. Las características basales de los pacientes con una CVRS alterada al inicio del estudio que no mejoraron y que mejoraron a una CVRS de buena a excelente al año de seguimiento se resumen en la **Tabla 7, 8**. Se encontró una menor proporción de hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo con mejoría de la CVRS, aunque no se alcanzó significación estadística (62,1% vs 86,7%, $p = 0,09$).

Tabla 7: Características basales clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el segundo trabajo de tesis, según la mejora del cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City-12 (KCCQ-12) al año de seguimiento.

	Mejoría KCCQ-12 (<i>n</i> = 15)	No mejoría KCCQ-12 (<i>n</i> = 29)	<i>p</i>
Edad (años)	80,0 ± 4,4	81,9 ± 5,08	0,23
Mujeres	11 (73,3)	12 (41,4)	0,04
Hipertensión	14 (93,3)	25 (89,3)	1,00
Diabetes mellitus	8 (53,3)	14 (50)	0,84
Dislipemia	11 (73,3)	19 (65,5)	0,74
Accidente cerebrovascular	2 (13,3)	4 (14,8)	1,00
Enfermedad renal crónica	11 (73,3)	22 (75,9)	1,00
Anemia	9 (60)	14 (48,3)	0,46
Vasculopatía periférica	2 (14,3)	4 (13,8)	1,00
Enfermedad renal crónica	6 (40)	9 (31)	0,55
Cáncer	2 (13,3)	10 (34,5)	0,17
Infarto del miocardio	2 (13,3)	4 (13,8)	1,00
Intervencionismo coronario percutáneo	2 (13,3)	7 (24,1)	0,69
TAVI o Mitraclip	1 (7,1)	0 (0)	0,33
Cirugía cardíaca:	2 (13,3)	4 (13,8)	0,69
Fibrilación auricular o flutter	10 (66,7)	23 (79,3)	0,47
Valvulopatía moderada-severa	4 (28,6)	8 (27,6)	1,00
Dispositivo:			
Marcapasos	12 (16,7)	10 (14,5)	0,52
TRC o DAI	1 (1,4)	4 (5,7)	
Historia previa de IC	7 (46,7)	18 (62,1)	0,33
Hospitalización por IC el año	2 (28,6)	5 (29,4)	1,00

previo*

FEVI (%)	62,3 ± 3,9	49,3 ± 13,2	< 0,001
----------	------------	-------------	---------

Los datos se expresan como número (porcentaje) o media ± desviación estándar. DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; TAVI: implante transcatóter de válvula aórtica; TRC: terapia de resincronización cardíaca. * Solo para pacientes con historia previa de IC.

Tabla 8: Características en la hospitalización y en la primera visita de los pacientes incluidos en el segundo trabajo de tesis, según la mejora del KCCQ-12 al año de seguimiento.

	Mejoría KCCQ-12 (n = 15)	No mejoría KCCQ-12 (n = 29)	p
NT-proBNP al alta, pg/mL	1162 (606,6-3579,0)	1799,5 (801,9-3562,5)	0,44
Troponina T ultrasensible (TnT-us) al alta, ng/L	31,6 (22,9-44,5)	46,9 (22,4-73,0)	0,21
FGRe (mL/min) al alta	52,9 ± 23,2	46,0 ± 22,1	0,36
Fragilidad (Escala de Fragilidad Clínica) ≥ 4	12 (80,0)	16 (55,2)	0,11
Escala de Fragilidad Clínica	4,5 ± 1,4	3,9 ± 1,1	0,14
Índice de Barthel	76,2 ± 22,0	86,1 ± 15,3	0,09
Actividad instrumental de la vida diaria (índice de Lawton)	4,5 ± 2,3	4,6 ± 2,0	0,82
Cuestionario abreviado del estado mental de Pfeiffer	1 (1-2)	1 (1-3)	0,62
Clase funcional NYHA	2,7 ± 0,7	2,2 ± 0,6	0,053
Intervención geriatra y cardiólogo	8 (53,3)	15 (51,7)	0,92
KCCQ-12 basal	55,1 ± 15,3	52,6 ± 17,5	0,64

Los datos se expresan como número (porcentaje), media ± desviación estándar o mediana (percentil 25-75%). FGRe: filtrado glomerular renal estimado; KCCQ-12: cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City-12 (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12*); NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal (*N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*); NYHA: *New York Heart Association*.

6.3. Tratamiento intravenoso ambulatorio de las descompensaciones

Durante el año 2016 se trataron 192 episodios de descompensación de IC en 119 pacientes que acudieron al Hospital de Día de IC, lo que corresponde aproximadamente a cuatro episodios de descompensación por semana. La edad media de los pacientes fue de 75 ± 11 años (44% ≥ 80 años, rango 35-92) y la FEVI media fue de $52 \pm 15\%$. Las características basales, las comorbilidades y la medicación antes del tratamiento IV ambulatorio se describen en la **Tabla 9**. La población de estudio tenía un alto requerimiento basal de diurético: todos los pacientes estaban en tratamiento domiciliar con furosemida oral con una dosis promedio de 140 mg por día y el 21% también estaba con hidroclorotiazida.

Tabla 9: Características basales y tratamiento habitual de toda la población estudiada en el tercer trabajo y comparación según la efectividad del tratamiento diurético intravenoso ambulatorio.

Variables	Todos los pacientes	Éxito del tratamiento	Fracaso del tratamiento	<i>p</i>
<i>n</i>	119	155	37	
Mujeres	77 (65)	86 (55)	18 (49)	0,469
Edad, años	75 ± 11	75 ± 11	74 ± 12	0,578
Fracción de eyección (FEVI), %	52 ± 15	50 ± 16	46 ± 16	0,213
FEVI preservada	67 (56)	88 (57)	18 (49)	0,462
Fibrilación auricular	74 (62)	98 (63)	24 (65)	1,000
Enfermedad arterial coronaria	33 (28)	40 (26)	11 (30)	0,400
Valvulopatía moderada-severa	37 (31)	53 (34)	10 (27)	0,443
EPOC	44 (37)	46 (30)	15 (41)	0,239
Anemia	69 (59)	86 (57)	19 (53)	0,709
Enfermedad renal crónica	75 (63)	98 (64)	25 (68)	0,848
Medicación				
Betabloqueante	95 (80)	128 (83)	32 (86)	0,806
IECA / ARA-II	59 (50)	80 (52)	17 (46)	0,586
ARM	37 (31)	42 (27)	15 (41)	0,114
Dosis de furosemida oral, mg	140 ± 90	140 ± 90	140 ± 60	0,862
Hidroclorotiazida	21 (18)	31 (24)	12 (34)	0,277
Potasio oral	17 (14)	28 (21)	10 (31)	0,249

Los datos se expresan como n (%) o como media ± desviación estándar. ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina-II; ARM: antagonista del receptor de mineralcorticoides; EPOC: enfermedad pulmonar crónica obstructiva; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

La duración media de cada episodio de tratamiento con diurético IV ambulatorio fue de 3 ± 2 días. En el 18% de los episodios, la descompensación se resolvió con 1 día de tratamiento IV ambulatorio, mientras que el 82% de las descompensaciones requirieron tratamiento durante más de un día. No hubo diferencias significativas en las características basales entre estos dos grupos de pacientes (*Tabla 10*).

Tabla 10: Características basales y tratamiento habitual de la población estudiada en el tercer trabajo según la necesidad de más de un día de tratamiento intravenoso ambulatorio para manejar un episodio de insuficiencia cardíaca descompensada.

Variables	1 día de tratamiento	> 1 día de tratamiento	<i>p</i>
<i>n</i>	34	158	
Mujeres	21 (62)	83 (53)	0,349
Edad, años	74 ± 13	74 ± 11	0,979
Fracción de eyección (FEVI), %	50 ± 16	49 ± 16	0,829
FEVI preservada	19 (56)	87 (55)	1,000
Fibrilación auricular	21 (62)	101 (64)	0,846
Enfermedad arterial coronaria	11 (33)	40 (26)	0,390
Valvulopatía moderada-severa	12 (35)	51 (32)	0,841
EPOC	9 (26)	52 (33)	0,546
Anemia	20 (59)	85 (56)	0,849
Enfermedad renal crónica	21 (64)	102 (65)	0,843
Medicación			
Betabloqueante	29 (85)	131 (83)	1,000
IECA / ARA-II	19 (56)	78 (49)	0,572
ARM	8 (31)	49 (31)	0,258

Los datos se expresan como n (%) o como media ± desviación estándar. ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina-II; ARM: antagonista del receptor de mineralcorticoides; EPOC: enfermedad pulmonar crónica obstructiva; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

La dosis media de furosemida IV administrada en cada descompensación fue de 240 mg (80 mg/día de tratamiento), la de hidroclorotiazida 25 mg/día de tratamiento y la de potasio oral 20 mEq/día de tratamiento.

Se logró evitar la hospitalización en el 81% de los episodios (n = 155 descompensaciones), mientras que el 19% (n = 37 descompensaciones) requirió ingreso hospitalario para completar el tratamiento IV. No se identificaron diferencias significativas en las características basales entre estos 2 grupos de pacientes. Sin embargo, el 21% y el 30% de las descompensaciones que no requirieron una hospitalización inicial necesitaron un nuevo tratamiento IV ambulatorio debido a una nueva descompensación a los 30 y 60 días de seguimiento, respectivamente. En cuanto a la hospitalización después de un primer tratamiento IV ambulatorio exitoso, se necesitó en el 17% y el 20% de las descompensaciones dentro de los 30 y 60 días de seguimiento, respectivamente. La tasa de mortalidad fue del 4% a los 30 días (40% por IC), del 14% a los 6 meses (53% por IC) y del 26% al año (38% por IC). Durante un seguimiento mediano de 28 meses, el 43% de los pacientes fallecieron, con una mortalidad cardiovascular y por IC del 31% y el 21%, respectivamente. Hubo una tendencia (aunque no estadísticamente significativa) hacia una mortalidad global más baja a los 30 y 60 días en los pacientes que pudieron evitar la hospitalización frente a los que finalmente ingresaron (mortalidad a los 30 días, 4% vs 5,6%; mortalidad a 60 días, 6% vs 11,1%; $p = 0,52$).

El tratamiento IV ambulatorio fue seguro y tuvo una baja tasa de complicaciones que requirieron ingreso en Urgencias: 4% (7 episodios) por diselectrolitemia, < 1% (1 episodio) por hipotensión sintomática. No hubo episodios de insuficiencia renal aguda. La **Tabla 11** muestra los cambios en los signos vitales y los parámetros sanguíneos. Debido a que no todos los pacientes tenían valores documentados antes y después del tratamiento, solo se incluyen los pacientes con ambas medidas. Hubo una disminución estadísticamente

significativa en el peso (77 ± 15 frente a 75 ± 15 kg, $p < 0,001$) y NT-proBNP (3470 [1804-6869] frente a 3154 pg/mL [1620-4992], $p = 0,001$). aunque solo se midió el NT-proBNP en 21 episodios de descompensación. Además, hubo una disminución estadísticamente significativa pero clínicamente irrelevante de la función renal, los niveles de potasio y la presión arterial, que en ningún caso requirió cambios en el plan terapéutico.

Tabla 11: Cambios en los parámetros clínicos y analíticos antes y después el tratamiento intravenoso (IV) ambulatorio en las descompensaciones de insuficiencia cardíaca estudiadas en el tercer trabajo.

VARIABLES	<i>n</i>	Antes del tratamiento IV	Después del tratamiento IV	<i>p</i>
Creatinina, mg/dL	179	1,52 ± 1,18	1,60 ± 1,13	< 0,001
FGRe, mL/min/1,73m ²	179	52 ± 26	48 ± 25	< 0,001
Sodio, mEq/L	177	138,1 ± 3,5	137,4 ± 4,0	0,004
Potasio mEq/L	176	4,3 ± 0,7	4,1 ± 0,6	0,003
NT-proBNP, pg/mL	21	3470 [1804-6869]	3154 [1620-4992]	0,013
PAS, mmHg	183	125 ± 25	122 ± 22	0,003
PAD, mmHg	183	66 ± 12	63 ± 11	< 0,001
FC, lpm	181	75 ± 15	74 ± 16	0,508
Peso, kg	180	77 ± 15	75 ± 15	< 0,001

Los datos se expresan como n (%), media ± desviación estándar o mediana [percentil 25-75%]. FC: frecuencia cardíaca; FGRe: filtrado glomerular renal estimado; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal (*N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*); PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

El coste directo medio de un episodio de IC aguda atendido en el Hospital de Día (media 3 ± 2 días) fue de 295,75€. Una visita a Urgencias por IC de menos de 12 horas de duración tuvo un coste medio de 276,38€ y una hospitalización por IC de 3 días tuvo un coste medio de 1710,14€. Por lo tanto, el uso del Hospital de Día para tratar una descompensación de IC se asoció con un menor coste en comparación con el abordaje tradicional.

7. Discusión

7.1. Valoración de los síntomas

El primer trabajo realizado en el marco de esta tesis doctoral es el primer estudio en la literatura que analiza la relación entre la EMG de superficie y la disnea en pacientes con IC aguda. Este estudio piloto sugiere que la medición no invasiva de la actividad de los músculos respiratorios es factible en el entorno clínico de pacientes con IC aguda y que el aumento de la actividad del diafragma y el escaleno está significativamente asociado con la gravedad de la disnea medida por una escala clínica convencional.

La EMG de superficie tiene algunas limitaciones en comparación con la EMG invasiva, la cual utiliza electrodos de aguja que detectan directamente la señal en el tejido muscular. La amplitud de la señal EMG grabada depende, en primer lugar, de la calidad eléctrica de la unión del electrodo con la piel. En este contexto, cuando se repiten las mediciones en diferentes días con electrodos recién colocados en el mismo paciente podría haber variabilidad intrapaciente de la impedancia de esta interfaz que podría afectar a la amplitud de la señal EMG detectada. Por otro lado, la variabilidad interpaciente puede deberse a la ubicación de los electrodos en cada medición en posiciones ligeramente diferentes y también a la variación en la impedancia entre músculo y piel, por ejemplo, debido a la diferente cantidad de tejido adiposo subcutáneo. La variabilidad intra e interpaciente puede reducirse calculando un índice EMG que incluye una normalización intramedida utilizando la maniobra de esfuerzo respiratorio máximo. Otra limitación de la EMG de superficie es que, aunque los electrodos se colocan en zonas de la piel cercanas al músculo de interés para capturar principalmente los potenciales eléctricos de ese músculo, es posible que la señal esté contaminada por la actividad eléctrica de otros músculos. Sin embargo, estudios

recientes han proporcionado datos de validación al comparar la EMG respiratoria de superficie con la EMG invasiva del diafragma esofágico (95) y al usar la EMG de superficie para evaluar el esfuerzo inspiratorio (96). A pesar de sus limitaciones, la EMG de superficie es una técnica útil para usos clínicos dada su no invasividad.

La disnea se define como “una experiencia subjetiva de incomodidad respiratoria que consiste en sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad” (97) y es el síntoma más común en pacientes con IC aguda. Por lo tanto, el alivio de la disnea se ha utilizado con frecuencia como objetivo de efectividad en los estudios clínicos de IC (19,20), pero se deben considerar sus limitaciones (19,20). Por un lado, no existe una escala de disnea validada en pacientes con IC (21). Por otro lado, cabe destacar que el uso de las escalas de disnea en IC no está estandarizado entre estudios. Aunque se ha publicado una propuesta para estandarizar la medición de la disnea en este escenario (21), los estudios en IC aguda utilizan diferentes escalas en diferentes momentos y, con frecuencia, no se describe cómo se mide la disnea. Algunos estudios evalúan la disnea dentro de la primera hora tras la primera evaluación médica (98), mientras que otros incluyen pacientes dentro de las 48 horas posteriores a la hospitalización (99). La primera medición se realizó a las 18 ± 5 horas del ingreso en Urgencias, capturando así el peor escenario clínico posible. Curiosamente, la gravedad de la disnea hallada según la escala de disnea no fue grave (una mediana de 2 con la escala de Likert 5 - es decir, sensación de falta de aire leve), incluso en la fase más aguda. Sin embargo, la mayoría de los pacientes necesitaban oxigenoterapia y la frecuencia respiratoria fue elevada (**Tabla 3**). Estas características basales fueron similares a las de otros estudios en IC aguda (22). En estudios previos en IC aguda, al contrario de la disnea basal moderada y grave, solo la disnea basal muy grave se asoció con una mejoría de la disnea en la escala de Likert 5. Por el contrario, en la escala analógica visual la disnea basal se asoció con una mejoría de la disnea (22). Estos datos

demuestran que las escalas de disnea que se utilizan con mayor frecuencia no son intercambiables. Además, no todas las escalas tienen una diferencia mínima clínicamente importante establecida (100) y puede ser difícil capturar un cambio significativo en la disnea con las escalas actualmente disponibles (22,23). Finalmente, el malestar psicológico y emocional se ha asociado significativamente con la disnea en la IC (101,102) pero estos componentes o alteraciones de la calidad sensorial no suelen analizarse en las escalas más utilizadas para la evaluación de la disnea (24). En consecuencia, no sorprende que muchos estudios de fármacos para la IC, que tenían como objetivo de efectividad la mejoría de la disnea, no hayan podido demostrar una diferencia significativa entre el tratamiento estudiado y el placebo: los resultados neutros podrían estar sesgados por el uso de una herramienta subóptima para evaluar el objetivo de efectividad más que reflejar la falta real de efecto del medicamento. Así pues, debido a las carencias de las escalas de disnea habituales y a su naturaleza subjetiva, desde el punto de vista clínico sería útil disponer de un índice objetivo que aportara información adicional sobre la disnea.

Dado que la IC aguda se asocia con una marcada disfunción inspiratoria (25–28), en este trabajo se planteó la hipótesis de que la evaluación de la actividad de los músculos respiratorios podría proporcionar un índice útil asociado con la disnea en estos pacientes. Además del diafragma, que es el principal músculo inspiratorio, también se estudiaron los músculos respiratorios accesorios, ya que se reclutan en sujetos sanos en condiciones de esfuerzo espiratorio (103,104), así como en afecciones respiratorias que presentan disnea como síntoma principal. Por ejemplo, en pacientes con EPOC, una enfermedad frecuentemente asociada con disnea tanto en la fase estable como en la aguda, la EMG de superficie de los músculos respiratorios se ha correlacionado con la intensidad de la disnea y el pronóstico (32,33). El tratamiento con salmeterol-fluticasona en la EPOC severa no se asoció con cambios significativos en la hiperinsuflación o en la mecánica pulmonar,

aunque indujo una disminución significativa en la actividad del músculo inspiratorio paraesternal de la pared torácica (105), lo que sugiere que la EMG podría ser una medida sensible para monitorear la mejoría en los pacientes respiratorios. La EMG de superficie también se correlacionó con la disnea en pacientes con fibrosis quística durante el ejercicio (106). Otro ejemplo que muestra una relación entre la disnea y la actividad EMG de los músculos respiratorios es la ventilación mecánica. En este contexto, se describió una fuerte correlación entre la actividad EMG de la musculatura accesoria y la gravedad de la disnea en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva (106). También se ha demostrado que el nivel de actividad EMG del escaleno se correlacionó con la intensidad de la disnea en sujetos bajo ventilación mecánica no invasiva (31,107). Los resultados obtenidos en el presente estudio indican que la EMG de los músculos respiratorios se correlaciona con la disnea no solo en pacientes en los que la disnea es secundaria a una enfermedad respiratoria, sino también en la IC aguda. En particular, en la serie estudiada se observa una correlación entre los EMG del diafragma y del escaleno, los dos músculos respiratorios que mostraron una correlación significativa con la disnea (**Figura 7**). Curiosamente, la falta de correlación observada entre la frecuencia respiratoria y el EMG del diafragma es consistente con el hallazgo de que la frecuencia respiratoria no se correlaciona con la puntuación de disnea y con el hecho de que en estudios previos la frecuencia respiratoria no ha demostrado ser un buen índice para evaluar la disnea.

La disnea, una sensación subjetiva que experimentan los pacientes con IC aguda, está determinada por componentes tanto físicos como psicológicos que aún son poco conocidos. Aunque las alteraciones de la actividad respiratoria acompañan claramente a los episodios de disnea en los pacientes con IC, no se esperaba que la EMG de superficie de los músculos respiratorios proporcionara una evaluación completa de la disnea. Sin embargo, la correlación encontrada entre la escala Likert 5 y la actividad del diafragma

sugiere que la EMG de superficie podría tener un papel como herramienta objetiva para ayudar a evaluar mejor la disnea en la IC aguda. Cabe destacar que la medición de EMG de superficie es factible, ya que se obtuvieron un 88% de medidas técnicamente fiables.

Este estudio piloto es una prueba de concepto y tiene algunas limitaciones. En primer lugar, solo reclutó pacientes con disnea en el momento de la inclusión, pero muchos enfermos con IC aguda no refieren disnea en reposo, pero si con esfuerzos leves. Sin embargo, estos pacientes, que pueden representar hasta el 56% de los pacientes con IC aguda, en general también suelen excluirse de los ensayos clínicos (108), especialmente aquellos con mejoría de la disnea como objetivo de efectividad. En segundo lugar, debido al tamaño muestral pequeño no se intentó evaluar si los valores de EMG pueden asociarse con el pronóstico.

7.2. Calidad de vida y pronóstico

En el segundo trabajo que constituye esta tesis doctoral, en la cohorte analizada de pacientes mayores con una hospitalización reciente por IC, casi la mitad de tenían una CVRS medida por el cuestionario KCCQ-12 alterada. Sorprendentemente, las características basales no permitían identificar a los pacientes con peor CVRS, salvo los parámetros habitualmente asociados al envejecimiento como la fragilidad y el estado funcional medido por el índice de Barthel, el NT-proBNP y la clase funcional NYHA. Una CVRS de buena a excelente se asoció de manera significativa con una menor mortalidad y hospitalización por cualquier causa al año. En pacientes con CVRS medida al año, hubo una mejora significativa en la puntuación KCCQ-12.

Este estudio amplía los trabajos anteriores que describen la asociación entre la CVRS y los eventos clínicos. Ya se ha demostrado que el KCCQ proporciona información pronóstica independientemente de otros datos clínicos en pacientes con IC (47,58–63). Sin embargo, ninguno de estos estudios examinó la importancia pronóstica del KCCQ-12 en una cohorte prospectiva de edad avanzada con un ingreso reciente por IC. De hecho, la serie analizada en este trabajo se diferencia de las publicadas anteriormente en 2 aspectos relevantes que conviene señalar. En primer lugar, con una edad media de 82,2 años, la población estudiada fue más de 10 años mayor que la cohorte de mayor edad publicada hasta la fecha (109). En segundo lugar, el perfil de los pacientes es bastante diferente a lo publicado hasta el momento. De hecho, la prevalencia de IC con FEVI preservada fue mayor que en estudios previos (66,7%), probablemente en relación con la edad de la cohorte. Finalmente, la presencia de comorbilidades fue sustancial.

Se ha reportado que, en una cohorte de pacientes estables con IC, el cuestionario KCCQ no detectó cambios significativos en el seguimiento a medio plazo. Por el contrario, se observaron grandes cambios en una cohorte de pacientes que se recuperaban de un ingreso por IC descompensada (49). Dado que la valoración de la CVRS en el estudio SENECOR se realizó con una mediana (percentil 25-75%) de 6 (5-9) tras el alta por IC descompensada, los resultados de este trabajo están en línea con la evidencia previa. Curiosamente, los pacientes con una CVRS deteriorada al inicio del estudio que no mejoraron su CVRS al año de seguimiento tenían más probabilidades de ser mujeres. De manera consistente, en una serie previa de pacientes con IC y FEVI reducida, las mujeres tenían una CVRS significativamente peor que los hombres, aunque la CVRS se asoció de forma independiente con el pronóstico, de manera similar en hombres y mujeres (110). Por otro lado, los pacientes que no mejoraron la CVRS también tenían una FEVI basal más alta respecto a los pacientes que mejoraron. Este hallazgo podría explicarse por una mejora

potencial de la FEVI a lo largo del tiempo en el grupo con una FEVI basal más baja, la cual podría estar asociada con una mejora de la CVRS. Sin embargo, también podría reflejar las varias limitaciones que tiene la clasificación actual de la IC basada en los valores de la FEVI (111). Finalmente, en este estudio se encontró una tendencia hacia una menor proporción de hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo con mejoría de la CVRS. De todos modos, hay que considerar un posible sesgo de selección en este análisis debido a los pacientes que fallecieron o que no repitieron la evaluación de la CVRS al año de seguimiento.

Se necesitan mejores estrategias para ayudar a los médicos a redistribuir de manera eficiente los recursos sanitarios a los pacientes con IC de mayor riesgo. Los hallazgos de este estudio sugieren que la estratificación de riesgo no invasiva basada en la medición de la CVRS mediante el cuestionario KCCQ-12 puede proporcionar información pronóstica incluso en pacientes mayores con IC, lo que puede ser una ayuda importante para tomas de decisión posteriores al identificar candidatos en quienes una mayor atención puede reducir hospitalizaciones y prevenir las muertes. Cabe señalar que las características basales no permitieron identificar a los pacientes con peor CVRS, por lo que la CVRS se debería evaluar en todos los pacientes para identificar a los de alto riesgo.

Estos datos se deben interpretar con cautela ya que se trata de un estudio monocéntrico con un tamaño de muestra relativamente pequeño. Además, las mediciones de CVRS en este trabajo se administraron como parte de las visitas de seguimiento ambulatorio dentro de un ensayo clínico. En el marco de un ensayo clínico, la autopercepción de la CVRS puede aumentar independientemente de la intervención debido a múltiples factores (cuidados extra, manejo más intensivo, optimismo...) (112,113). Queda por establecer si las evaluaciones de la CVRS tendrían un valor pronóstico similar fuera de este entorno. Finalmente, aunque los resultados se ajustaron por múltiples factores demográficos y

clínicos del paciente, no se puede excluir de manera definitiva una posibilidad de confusión residual no medida.

7.3. Tratamiento intravenoso ambulatorio de las descompensaciones

Los resultados del tercer estudio que constituye esta tesis doctoral muestran que una estrategia de tratamiento diurético IV ambulatorio para pacientes con IC descompensada es efectiva y evita un ingreso hospitalario en el 81% de los episodios tratados, incluso en una cohorte de edad avanzada comórbida con FEVI predominantemente conservada. A pesar de la administración de diuréticos a dosis altas, la diselectrolitemia (4%) y la hipotensión sintomática (1%) fueron pocos frecuentes, lo que confirma que se trata de un abordaje seguro.

El diurético IV es la piedra angular del tratamiento de los pacientes ingresados por IC descompensada sin inestabilidad hemodinámica, y su monitorización requiere únicamente de control de diuresis, peso diario y analíticas sanguíneas (4). Por esta razón, y junto a la presión económica por reducir los ingresos hospitalarios, han surgido estrategias alternativas ambulatorias para el manejo de los pacientes con IC descompensada (114). Si bien estos programas han demostrado repetidamente y en varios entornos una reducción de los reingresos por IC, existen dudas razonables sobre su impacto en la mortalidad global a medio plazo (115). La administración ambulatoria de diuréticos IV es una de las opciones disponibles para el tratamiento de la IC descompensada y los resultados de este trabajo van en la misma dirección que la evidencia publicada previamente en este mismo contexto (76–80). Los pacientes recibían una dosis inicial alta de furosemida. Por lo tanto, y con el fin de evitar el conocido fenómeno de resistencia a diuréticos, el protocolo de tratamiento

contempla la coadministración sistemática de un diurético tiazídico. La dosis diaria de furosemida IV fue menor que en experiencias previas. Sin embargo, debido a los ciclos de tratamiento más largos en este estudio (el 80% de los pacientes realizaron más de 2 visitas al Hospital de Día durante cada descompensación en comparación con el 55% de trabajos previos), la dosis final media de furosemida IV (250 mg) fue consistente con la evidencia publicada previamente (76). Al igual que en estudios previos, se logró una reducción significativa del peso corporal y de los biomarcadores (NT-proBNP) (en los pacientes en los que se midió), traducándose en una respuesta diurética clínicamente relevante (76,77). También comparte con los trabajos previos un bajo porcentaje de tratamiento óptimo con IECA, ARA-II y ARM, que en este estudio podría estar justificado por la elevada presencia de enfermedad renal crónica y una menor prevalencia de disfunción ventricular izquierda.

La serie estudiada se diferencia de las publicadas anteriormente en 2 aspectos relevantes a destacar. En primer lugar, con 192 descompensaciones de IC tratadas es la más extensa publicada hasta la fecha (76–80). En segundo lugar, el perfil de los pacientes es bastante diferente a lo publicado hasta el momento. De hecho, mientras que en trabajos previos la edad oscilaba entre los 55 y los 71 años, en este estudio la población era más de 5 años mayor (75 años) de lo publicado hasta la fecha y más del 40% de los pacientes superaban los 80 años. Además, el número de mujeres casi se duplicó frente a estudios previos (15-40% frente a 65% en nuestro estudio) (76–80) y la prevalencia de IC con FEVI preservada fue marcadamente mayor que en trabajos previos, probablemente en relación al distinto perfil de pacientes de una Unidad de IC comunitaria. Finalmente, la presencia de comorbilidades fue sustancial. Es especialmente relevante la elevada presencia de enfermedad renal crónica (63% de los pacientes) porque podría complicar el tratamiento con diuréticos. Sin embargo, se vio que, aunque el abordaje estudiado se asoció con un pequeño aumento de la creatinina sérica, no alcanzó la definición de insuficiencia renal

aguda ni motivó cambio de tratamiento ni requirió hospitalización. Curiosamente, no se pudo identificar ninguna diferencia en las características basales que permitiera discriminar entre pacientes en los que el tratamiento sería exitoso de aquellos en los que fracasaría. Por lo tanto, los datos sugieren que es razonable probar el abordaje IV ambulatorio en todas las descompensaciones dado que la tasa de complicaciones fue baja. En conjunto, cabe destacar que el perfil de los pacientes atendidos en nuestro Hospital de Día es bastante consistente con los estudios epidemiológicos previos realizados a nivel poblacional, con una tasa de mortalidad al año similar a la de los pacientes con hospitalización reciente por IC (1). Es destacable que la causa de la muerte no siempre se debió a la IC u otras causas cardiovasculares. De forma similar a lo publicado previamente, el empeoramiento de la IC supuso el 21-53% de la mortalidad total, según el tiempo transcurrido desde la descompensación (116). Así pues, este estudio muestra que el tratamiento ambulatorio con diuréticos IV se puede administrar de manera segura y efectiva para tratar un amplio espectro de pacientes con IC descompensada.

Estudios previos han demostrado que la hospitalización es la principal causa de gasto económico en pacientes con IC (70,71,74). Por lo tanto, evitar la hospitalización tiene beneficios no solo para el paciente, sino también para el sistema de salud. Existe evidencia de que el tratamiento IV ambulatorio es un enfoque terapéutico rentable (80,117) y, en este estudio, también se confirma que el tratamiento IV ambulatorio se asocia con una disminución significativa en los costos directos de atención médica.

Estos datos se deben interpretar con cautela ya que se trata de un estudio unicéntrico y retrospectivo y, por lo tanto, no se pudieron obtener algunos datos. Además, el tamaño de la muestra es relativamente pequeño. Los cambios en NT-proBNP durante el tratamiento, a pesar de ser un marcador robusto de descongestión efectiva, solo se registraron en 21 descompensaciones, ya que no era un parámetro obligatorio por protocolo, sino que se

recogía a criterio del clínico tratante. Sin embargo, cabe señalar que, incluso en una muestra tan pequeña, las diferencias fueron estadísticamente significativas. Finalmente, el protocolo de tratamiento podía ajustarse a criterio del cardiólogo tratante. Si bien esto hace muy difícil garantizar una completa estandarización del tratamiento, dicha variabilidad refleja la práctica clínica habitual que se puede observar en diferentes niveles como el servicio de Urgencias o la planta de hospitalización.

8. Conclusiones

1. La medición no invasiva de la EMG de los músculos respiratorios es factible en el contexto de los pacientes con IC aguda. El índice EMG del diafragma, y en menor medida del escaleno, mostraron una relación directa significativa con la escala de disnea Likert 5.
2. Los resultados proporcionan una prueba de concepto de que el índice EMG de superficie podría usarse como un marcador de la gravedad de la disnea y emplearse como un criterio de valoración más objetivo en los ensayos de IC aguda en entornos clínicos, así como una herramienta potencial de monitorización en domicilio en pacientes con IC y alto riesgo de descompensación.
3. En pacientes mayores con un ingreso reciente por IC, la mitad tenía disminución de la CVRS medida con el KCCQ-12. Una CVRS de buena a excelente se asoció significativamente con una menor mortalidad y hospitalización por cualquier causa al año de seguimiento.
4. Los datos apoyan la evaluación de la CVRS en la IC incluso en la población mayor. El KCCQ-12 podría ser una herramienta atractiva y económica que podría implementarse en la práctica clínica para predecir el pronóstico de los pacientes de edad avanzada con IC.
5. Una estrategia de tratamiento diurético IV ambulatorio para pacientes con IC descompensada fue eficaz y evitó un ingreso hospitalario en el 81% de los episodios,

incluso en una cohorte anciana comórbida con FEVI predominantemente conservada y enfermedad renal crónica. A pesar de la administración de diuréticos a dosis altas, la presencia de diselectrolitemia (4%) e hipotensión sintomática (1%) fue poco frecuente, lo que confirma que la administración ambulatoria de diurético IV en IC aguda es un procedimiento seguro. Además, este tratamiento se asoció con una disminución del coste hospitalario.

9. Líneas de futuro

En el primer trabajo de tesis estudio, la disnea se evaluó mediante una de las escalas clínicas más habituales (Likert 5). Ya que las escalas de disnea no son intercambiables en IC aguda, los estudios futuros deberían de evaluar si la EMG de superficie de los músculos respiratorios también se relaciona con la disnea medida a través de otras escalas. En segundo lugar, se podría estudiar la correlación entre la gravedad de la disnea y el índice EMG del diafragma en IC a lo largo del tiempo, comparando con los cambios en el NT-proBNP y otros biomarcadores. Tal investigación podría permitir aclarar si el compromiso del diafragma en la IC es una mera consecuencia de la hipoperfusión y/o de la sobrecarga de volumen o si está mediado también por la sobreexpresión de las citocinas proinflamatorias relacionadas con la IC, lo cual contribuiría de manera independiente a la disnea. Esta información mecanicista ayudaría a identificar de manera óptima el fenotipo y el estado clínico de los pacientes con IC de cara a una posible aplicación clínica de la EMG de superficie para la evaluación de la disnea. Finalmente, pese a que en este trabajo se realizó una única vez, la medición del índice EMG podría repetirse secuencialmente en diferentes intervalos de tiempo para aumentar la solidez de la estimación y proporcionar un seguimiento temporal. En este sentido, podrían desarrollarse futuras aplicaciones clínicas para monitorizar la disnea en IC de forma automática en el domicilio del paciente (con potencial seguimiento telemétrico). De hecho, actualmente ya se encuentran disponibles grabadoras pequeñas, portátiles y relativamente económicos para monitorizar la apnea del sueño en domicilio con capacidad de medir la señal EMG de superficie, y se están desarrollando nuevos dispositivos EMG miniaturizados e inalámbricos (118–120).

En el segundo estudio, en una cohorte de edad avanzada la CVRS alterada medida a través de un cuestionario específico de la IC se relacionó de manera negativa con el pronóstico a medio plazo. Así pues, el KCCQ-12 podría ser una herramienta atractiva y económica que podría implementarse en la práctica clínica para predecir el pronóstico de los pacientes mayores con IC. En futuro, podría realizarse un ensayo clínico aleatorizado para establecer si la evaluación de la CVRS en la población de edad avanzada con IC con un cuestionario específico como el KCCQ-12 y la posterior identificación de pacientes de alto riesgo tributarios de un manejo más intensivo con intervenciones específicas puede disminuir los eventos clínicos a lo largo del seguimiento.

En el tercer trabajo de tesis, el tratamiento diurético ambulatorio IV en IC descompensada fue efectivo y seguro en una serie retrospectiva, además de asociarse con una disminución del coste hospitalario. Sin embargo, en futuro se deberá realizar un ensayo clínico prospectivo aleatorizado y controlado para corroborar los resultados obtenidos. Una validación prospectiva de este enfoque con posterior implementación generalizada de Hospitales de Día de IC capaces de administrar diurético IV ambulatorio a un subgrupo seleccionado de enfermos con IC descompensada podría, por un lado, reducir de manera significativa el coste relacionado con las hospitalizaciones (que representa la mayoría del gasto en IC), y, por otro, mejorar la atención a los pacientes, la CVRS y el pronóstico, ya que evitaría un número potencialmente elevado de hospitalizaciones que tienen un efecto deletéreo conocido sobre el curso clínico de la enfermedad.

10. Bibliografía

1. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. Lazzeri C, editor. PLoS One. 2017 Feb 24;12(2):e0172745.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States. *Circ Hear Fail*. 2013 May;6(3):606–19.
3. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jul;16(7):772–7.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
5. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Odén A, Rosengren A. Population Impact of Heart Failure and the Most Common Forms of Cancer. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Nov;3(6):573–80.
6. Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, Cushman WC, Massie BM, Einhorn PT, et al. Long-Term Follow-Up of Participants With Heart Failure in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Circulation*. 2011 Oct 25;124(17):1811–8.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on

- Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18).
8. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail*. 2001 Jun;7(2):176–82.
 9. Watson RDS. ABC of heart failure: Clinical features and complications. *BMJ*. 2000 Jan 22;320(7229):236–9.
 10. Janssen DJA, Spruit MA, Uszko-Lencer NH, Schols JMGA, Wouters EFM. Symptoms, Comorbidities, and Health Care in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Chronic Heart Failure. *J Palliat Med*. 2011 Jun;14(6):735–43.
 11. Albert N, Trochelman K, Li J, Lin S. Signs and Symptoms of Heart Failure: Are You Asking the Right Questions? *Am J Crit Care*. 2010 Sep 1;19(5):443–52.
 12. Heo S, Moser DK, Pressler SJ, Dunbar SB, Mudd-Martin G, Lennie TA. Psychometric Properties of the Symptom Status Questionnaire–Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2015 Mar;30(2):136–44.
 13. Hwang S-L, Liao W-C, Huang T-Y. Predictors of quality of life in patients with heart failure. *Japan J Nurs Sci*. 2014 Oct;11(4):290–8.
 14. Heo S, Moser DK, Pressler SJ, Dunbar SB, Kim J, Ounpraseuth S, et al. Dose-dependent relationship of physical and depressive symptoms with health-related quality of life in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2013 Oct 2;12(5):454–60.
 15. Heo S, Doering L V, Widener J, Moser DK. Predictors and effect of physical symptom status on health-related quality of life in patients with heart failure. *Am J Crit Care*. 2008 Mar;17(2):124–32.
 16. Yancy CW, Fonarow GC. Quality of care and outcomes in acute decompensated heart failure: The ADHERE registry. *Curr Heart Fail Rep*. 2004 Sep;1(3):121–8.
 17. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg

- BH, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug;50(8):768–77.
18. Hobbs F. European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF). *Eur Heart J.* 2000 Nov 15;21(22):1877–87.
 19. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JGF, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail.* 2013 Oct;15(10):1082–94.
 20. Greene SJ, Mentz RJ, Fiuzat M, Butler J, Solomon SD, Ambrosy AP, et al. Reassessing the Role of Surrogate End Points in Drug Development for Heart Failure. *Circulation.* 2018;138(10):1039–53.
 21. Pang PS, Cleland JGF, Teerlink JR, Collins SP, Lindsell CJ, Sopko G, et al. A proposal to standardize dyspnoea measurement in clinical trials of acute heart failure syndromes: the need for a uniform approach. *Eur Heart J.* 2008 Mar;29(6):816–24.
 22. Pang PS, Collins SP, Sauser K, Andrei A-C, Storrow AB, Hollander JE, et al. Assessment of dyspnea early in acute heart failure: patient characteristics and response differences between likert and visual analog scales. *Acad Emerg Med.* 2014 Jun;21(6):659–66.
 23. Smithline HA, Caglar S, Blank FSJ. Assessing validity by comparing transition and static measures of dyspnea in patients with acute decompensated heart failure. *Congest Heart Fail.* 16(5):202–7.
 24. Parshall MB, Carle AC, Ice U, Taylor R, Powers J. Validation of a three-factor measurement model of dyspnea in hospitalized adults with heart failure. *Heart Lung.* 41(1):44–56.

25. Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. *Heart Fail Rev.* 2017;22(2):191–207.
26. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation.* 1992 Sep;86(3):909–18.
27. Hughes PD, Polkey MI, Harrus ML, Coats AJ, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in chronic heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160(2):529–34.
28. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation.* 2001 May 1;103(17):2153–8.
29. De Luca CJ. The Use of Surface Electromyography in Biomechanics. *J Appl Biomech.* 1997 May;13(2):135–63.
30. Schmidt M, Kindler F, Gottfried SB, Raux M, Hug F, Similowski T, et al. Dyspnea and surface inspiratory electromyograms in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2013 Aug;39(8):1368–76.
31. Chiti L, Biondi G, Morelot-Panzini C, Raux M, Similowski T, Hug F. Scalene muscle activity during progressive inspiratory loading under pressure support ventilation in normal humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008 Dec 31;164(3):441–8.
32. Murphy PB, Kumar A, Reilly C, Jolley C, Waltersbacher S, Fedele F, et al. Neural respiratory drive as a physiological biomarker to monitor change during acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2011 Jul;66(7):602–8.
33. Suh E-S, Mandal S, Harding R, Ramsay M, Kamalanathan M, Henderson K, et al.

- Neural respiratory drive predicts clinical deterioration and safe discharge in exacerbations of COPD. *Thorax*. 2015 Dec;70(12):1123–30.
34. Heo S, Moser DK, Lennie TA, Fischer M, Kim J, Walsh MN, et al. Prediction of Heart Failure Symptoms and Health-Related Quality of Life at 12 Months From Baseline Modifiable Factors in Patients With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2020 Mar;35(2):116–25.
 35. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Hear Lung Transplant*. 2001 Sep;20(9):1016–24.
 36. MacIver J, Rao V, Delgado DH, Desai N, Ivanov J, Abbey S, et al. Choices: a Study of Preferences for End-of-life Treatments in Patients With Advanced Heart Failure. *J Hear Lung Transplant*. 2008 Sep;27(9):1002–7.
 37. Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik MLA, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *Eur J Heart Fail*. 2013 Oct;15(10):1113–21.
 38. Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, McMurray JJV, Lund LH, Ezekowitz JA, et al. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries. *Circulation*. 2021 Jun;143(22):2129–42.
 39. O’Leary N, Murphy NF, O’Loughlin C, Tiernan E, McDonald K. A comparative study of the palliative care needs of heart failure and cancer patients. *Eur J Heart Fail*. 2009 Apr;11(4):406–12.
 40. Kato N, Kinugawa K, Seki S, Shiga T, Hatano M, Yao A, et al. Quality of Life as an Independent Predictor for Cardiac Events and Death in Patients With Heart Failure. *Circ J*. 2011;75(7):1661–9.

41. Iqbal J, Francis L, Reid J, Murray S, Denvir M. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. *Eur J Heart Fail*. 2010 Sep;12(9):1002–8.
42. Anand IS, Florea VG, Fisher L. Surrogate end points in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 1;39(9):1414–21.
43. McMurray J. Heart failure: we need more trials in typical patients. *Eur Heart J*. 2000 May;21(9):699–700.
44. Cohn J, Cleland JGF, Lubsen J, Borer JS, Steg PG, Perelman M, et al. Unconventional end points in cardiovascular clinical trials: should we be moving away from morbidity and mortality? *J Card Fail*. 2009 Apr;15(3):199–205.
45. al-Kaade S, Hauptman PJ. Health-related quality of life measurement in heart failure: challenges for the new millennium. *J Card Fail*. 2001 Jun;7(2):194–201.
46. Sullivan MD, Levy WC, Russo JE, Crane B, Spertus JA. Summary health status measures in advanced heart failure: relationship to clinical variables and outcome. *J Card Fail*. 2007 Sep;13(7):560–8.
47. Heidenreich PA, Spertus JA, Jones PG, Weintraub WS, Rumsfeld JS, Rathore SS, et al. Health status identifies heart failure outpatients at risk for hospitalization or death. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 21;47(4):752–6.
48. Comín-Colet J, Garin O, Lupón J, Manito N, Crespo-Leiro MG, Gómez-Bueno M, et al. Validation of the Spanish version of the Kansas city cardiomyopathy questionnaire. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Jan;64(1):51–8.
49. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):1245–55.
50. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure

- questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol.* 1993 May 1;71(12):1106–7.
51. WIKLUND I, LINDVALL K, SWEDBERG K, ZUPKIS R V. Self-assessment of quality of life in severe heart failure: An instrument for clinical use. *Scand J Psychol.* 1987 Sep;28(3):220–5.
 52. Guyatt GH, Nogradi S, Halcrow S, Singer J, Sullivan MJJ, Fallen EL. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med.* 1989 Mar;4(2):101–7.
 53. Dunderdale K, Thompson DR, Beer SF, Furze G, Miles JNV. Development and Validation of a Patient-Centered Health-Related Quality-of-life Measure. *J Cardiovasc Nurs.* 2008 Jul;23(4):364–70.
 54. O’Leary CJ. The left ventricular dysfunction questionnaire (LVD-36): reliability, validity, and responsiveness. *Heart.* 2000 Jun 1;83(6):634–40.
 55. Joseph SM, Novak E, Arnold S V., Jones PG, Khattak H, Platts AE, et al. Comparable Performance of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Patients With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circ Hear Fail.* 2013 Nov;6(6):1139–46.
 56. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: A comparison of methods. *Am Heart J.* 2005 Oct;150(4):707–15.
 57. Hauptman PJ, Masoudi FA, Weintraub WS, Pina I, Jones PG, Spertus JA. Variability in the clinical status of patients with advanced heart failure. *J Card Fail.* 2004 Oct;10(5):397–402.
 58. Kosiborod M, Soto GE, Jones PG, Krumholz HM, Weintraub WS, Deedwania P, et al. Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events

- with serial health status assessments. *Circulation*. 2007 Apr 17;115(15):1975–81.
59. Luo N, Teng T-HK, Tay WT, Anand IS, Kraus WE, Liew HB, et al. Multinational and multiethnic variations in health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2017 Sep;191:75–81.
 60. Ambrosy AP, Hernandez AF, Armstrong PW, Butler J, Dunning A, Ezekowitz JA, et al. The clinical course of health status and association with outcomes in patients hospitalized for heart failure: insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar;18(3):306–13.
 61. Dunlay SM, Gheorghiade M, Reid KJ, Allen LA, Chan PS, Hauptman PJ, et al. Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2010 Apr;12(4):367–74.
 62. Ekman I, Chassany O, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J*. 2011 Oct;32(19):2395–404.
 63. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90–9.
 64. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Sep;20(9):1016–24.
 65. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J*. 2014 Jan 1;35(1):25–32.
 66. Farré N, Lupon J, Roig E, Gonzalez-Costello J, Vila J, Perez S, et al. Clinical

- characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open*. 2017 Dec 21;7(12):e018719.
67. Gheorghiade 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(6):11–7.
 68. Cotter G, Metra M, Davison BA, Senger S, Bourge RC, Cleland JGF, et al. Worsening heart failure, a critical event during hospital admission for acute heart failure: results from the VERITAS study. *Eur J Heart Fail*. 2014 Dec;16(12):1362–71.
 69. Albuquerque de Almeida F, Al MJ, Koymans R, Riistama J, Pauws S, Severens JL. Impact of hospitalisation on health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Dec 3;18(1):262.
 70. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñoz García J. Prevalence of Heart Failure in the Spanish General Population Aged Over 45 Years. The PRICE Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2008 Jan;61(10):1041–9.
 71. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJJV. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail*. 2002 Jun;4(3):361–71.
 72. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;03(01):7.
 73. Al-Mohammad A, Mant J, Laramée P, Swain S. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2010

Aug 25;341(aug25 2):c4130–c4130.

74. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail.* 2016 Sep;18(9):1132–40.
75. Comín-Colet J, Verdú-Rotellar JM, Vela E, Clèries M, Bustins M, Mendoza L, et al. Efficacy of an Integrated Hospital-primary Care Program for Heart Failure: A Population-based Analysis of 56 742 Patients. *Rev Española Cardiol (English Ed.* 2014 Apr;67(4):283–93.
76. Buckley LF, Carter DM, Matta L, Cheng JW, Stevens C, Belenkiy RM, et al. Intravenous Diuretic Therapy for the Management of Heart Failure and Volume Overload in a Multidisciplinary Outpatient Unit. *JACC Hear Fail.* 2016 Jan;4(1):1–8.
77. Ryder M, Murphy NF, McCaffrey D, O’Loughlin C, Ledwidge M, McDonald K. Outpatient intravenous diuretic therapy; potential for marked reduction in hospitalisations for acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008 Mar;10(3):267–72.
78. Hebert K, Dias A, Franco E, Tamariz L, Steen D, Arcement LM. Open Access to an Outpatient Intravenous Diuresis Program in a Systolic Heart Failure Disease Management Program. *Congest Hear Fail.* 2011 Nov;17(6):309–13.
79. Lazkani M, Ota KS. The role of outpatient intravenous diuretic therapy in a transitional care program for patients with heart failure: a case series. *J Clin Med Res.* 2012 Dec;4(6):434–8.
80. Makadia S, Simmons T, Augustine S, Kovell L, Harris C, Chibungu A, et al. The Diuresis Clinic: A New Paradigm for the Treatment of Mild Decompensated Heart

- Failure. *Am J Med.* 2015 May;128(5):527–31.
81. Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1985 Mar;32(3):230–6.
 82. Jolley CJ, Luo Y-M, Steier J, Reilly C, Seymour J, Lunt A, et al. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD. *Eur Respir J.* 2009 Feb;33(2):289–97.
 83. Herrero-Torrus M, Badosa N, Roqueta C, Ruiz-Bustillo S, Solé-González E, Belarte-Tornero LC, et al. Randomized Controlled Trial Comparing a Multidisciplinary Intervention by a Geriatrician and a Cardiologist to Usual Care after a Heart Failure Hospitalization in Older Patients: The SENECOR Study. *J Clin Med.* 2022 Mar 30;11(7):1932.
 84. Rockwood K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J.* 2005 Aug 30;173(5):489–95.
 85. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist.* 1969 Sep 1;9(3 Part 1):179–86.
 86. MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J.* 1965 Feb;14:61–5.
 87. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975 Oct;23(10):433–41.
 88. Spertus JA, Jones PG. Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015 Sep;8(5):469–76.
 89. GARCIA-CASELLES P, MIRALLES R, ARELLANO M, TORRES RM, AGUILERA A, PI-FIGUERAS M, et al. VALIDATION OF A MODIFIED VERSION OF THE GIJON'S SOCIAL-FAMILIAL EVALUATION SCALE

- (SFES): THE “BARCELONA SFES VERSION”, FOR PATIENTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT. *Arch Gerontol Geriatr.* 2004 Jan;38:201–6.
90. Martí D, Miralles R, Llorach I, García Palleiro P, Esperanza A, Guillem J, et al. Depressive mood disorders in an inpatient convalescence unit: Experience and validation of a 15-items spanish version of the Yesavage geriatric depression scale. *Rev esp geriatr gerontol (Ed impr).* 2000;35:7–14.
 91. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2001 Jun 1;56(6):M366–72.
 92. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold S V. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov;76(20):2379–90.
 93. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377–81.
 94. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O’Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019 Jul;95:103208.
 95. Lin L, Guan L, Wu W, Chen R. Correlation of surface respiratory electromyography with esophageal diaphragm electromyography. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;259:45–52.
 96. Bellani G, Bronco A, Arrigoni Marocco S, Pozzi M, Sala V, Eronia N, et al. Measurement of Diaphragmatic Electrical Activity by Surface Electromyography in

- Intubated Subjects and Its Relationship With Inspiratory Effort. *Respir Care*. 2018 Nov;63(11):1341–9.
97. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 15;185(4):435–52.
 98. Mebazaa A, Pang PS, Tavares M, Collins SP, Storrow AB, Laribi S, et al. The impact of early standard therapy on dyspnoea in patients with acute heart failure: the URGENT-dyspnoea study. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):832–41.
 99. Pang PS, Konstam MA, Krasa HB, Swedberg K, Zannad F, Blair JEA, et al. Effects of tolvaptan on dyspnoea relief from the EVEREST trials. *Eur Heart J*. 2009 Sep;30(18):2233–40.
 100. Pang PS, Lane KA, Tavares M, Storrow AB, Shen C, Peacock WF, et al. Is there a clinically meaningful difference in patient reported dyspnea in acute heart failure? An analysis from URGENT Dyspnea. *Heart Lung*. 46(4):300–7.
 101. Kupper N, Bonhof C, Westerhuis B, Widdershoven J, Denollet J. Determinants of Dyspnea in Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2016 Mar;22(3):201–9.
 102. Huang T-Y, Moser DK, Hsieh Y-S, Gau B-S, Chiang F-T, Hwang S-L. Moderating effect of psychosocial factors for dyspnea in Taiwanese and American heart failure patients. *J Nurs Res*. 2013 Mar;21(1):49–58.
 103. Hudson AL, Gandevia SC, Butler JE. The effect of lung volume on the co-ordinated recruitment of scalene and sternomastoid muscles in humans. *J Physiol*. 2007 Oct 1;584(Pt 1):261–70.
 104. Ramsook AH, Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Wilkie SS, Camp PG, Reid WD, et al. Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle electromyography

- and dyspnea during exercise in healthy men. *J Appl Physiol*. 2017 May 1;122(5):1267–75.
105. Easton PA, Hawes HG, Doig CJ, Johnson MW, Yokoba M, Wilde ER. Parasternal muscle activity decreases in severe COPD with salmeterol-fluticasone propionate. *Chest*. 2010 Mar;137(3):558–65.
 106. Reilly CC, Ward K, Jolley CJ, Lunt AC, Steier J, Elston C, et al. Neural respiratory drive, pulmonary mechanics and breathlessness in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011 Mar;66(3):240–6.
 107. Hug F, Raux M, Morelot-Panzini C, Similowski T. Surface EMG to assess and quantify upper airway dilators activity during non-invasive ventilation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011 Sep 15;178(2):341–5.
 108. Shoaib A, Waleed M, Khan S, Raza A, Zuhair M, Kassianides X, et al. Breathlessness at rest is not the dominant presentation of patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014 Dec;16(12):1283–91.
 109. Pokharel Y, Khariton Y, Tang Y, Nassif ME, Chan PS, Arnold S V., et al. Association of Serial Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Assessments With Death and Hospitalization in Patients With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2017 Dec 1;2(12):1315.
 110. Ravera A, Santema BT, Sama IE, Meyer S, Lombardi CM, Carubelli V, et al. Quality of life in men and women with heart failure: association with outcome, and comparison between the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and the EuroQol 5 dimensions questionnaire. *Eur J Heart Fail*. 2021 Apr 4;23(4):567–77.
 111. Severino P, D’Amato A, Prosperi S, Dei Cas A, Mattioli AV, Cevese A, et al. Do the Current Guidelines for Heart Failure Diagnosis and Treatment Fit with Clinical Complexity? *J Clin Med*. 2022 Feb 6;11(3):857.

112. Bekelman DB, Plomondon ME, Carey EP, Sullivan MD, Nelson KM, Hattler B, et al. Primary Results of the Patient-Centered Disease Management (PCDM) for Heart Failure Study. *JAMA Intern Med.* 2015 May 1;175(5):725.
113. Lewis EF. Are Hospitalizations for Heart Failure the Great Equalizer? *JACC Hear Fail.* 2015 Jul;3(7):539–41.
114. 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 Jan 15;61(2):121–6.
115. Gupta A, Allen LA, Bhatt DL, Cox M, DeVore AD, Heidenreich PA, et al. Association of the Hospital Readmissions Reduction Program Implementation With Readmission and Mortality Outcomes in Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2018;3(1):44–53.
116. Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, Shah SJ, Senni M, Gheorghiade M, et al. Mode of Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Feb 7;69(5):556–69.
117. Buckley LF, Seoane-Vazquez E, Cheng JWM, Aldemerdash A, Cooper IM, Matta L, et al. Comparison of Ambulatory, High-Dose, Intravenous Diuretic Therapy to Standard Hospitalization and Diuretic Therapy for Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2016 Nov 1;118(9):1350–5.
118. Walters TJ, Kaschinske KA, Strath SJ, Swartz AM, Keenan KG. Validation of a portable EMG device to assess muscle activity during free-living situations. *J Electromyogr Kinesiol.* 2013 Oct;23(5):1012–9.
119. Torres R, López-Isaza S, Mejía-Mejía E, Paniagua V, González V. Low-power system for the acquisition of the respiratory signal of neonates using diaphragmatic

- electromyography. *Med Devices (Auckl)*. 2017;10:47–52.
120. Estrada L, Torres A, Sarlabous L, Jane R. Evaluating respiratory muscle activity using a wireless sensor platform. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. 2016 Aug;2016:5769–72.

11. Anexos

11.1. Publicación 1

Luiso D, Villanueva JA, Belarte-Tornero LC, Fort A, Blázquez-Bermejo Z, Ruiz S, Farré R, Rigau J, Martí-Almor J, Farré N. *Surface respiratory electromyography and dyspnea in acute heart failure patients*. PLoS One. 2020 Apr 29;15(4):e0232225. doi: 10.1371/journal.pone.0232225. Revista del cuartil 2 (26/72), factor de impacto 3,24.

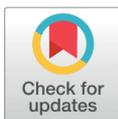
RESEARCH ARTICLE

Surface respiratory electromyography and dyspnea in acute heart failure patients

Daniele Luiso^{1,2}, Jair A. Villanueva³, Laia C. Belarte-Tornero¹, Aleix Fort¹, Zorba Blázquez-Bermejo¹, Sonia Ruiz^{1,4}, Ramon Farré^{3,5,6}, Jordi Rigau^{3,7}, Julio Martí-Almor^{1,2,4}, Núria Farré^{1,2,4*}

1 Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, **2** Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **3** Unit of Biophysics and Bioengineering, School of Medicine and Health Sciences, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, **4** Heart Diseases Biomedical Research Group (GREC), IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain, **5** CIBER of Respiratory Diseases (CIBERES), Madrid, Spain, **6** Institute for Biomedical Research August Pi Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain, **7** Research, Development, and Innovation Department, Sibel SAU, Barcelona, Spain

* NFarreLopez@parcdesalutmar.cat



OPEN ACCESS

Citation: Luiso D, Villanueva JA, Belarte-Tornero LC, Fort A, Blázquez-Bermejo Z, Ruiz S, et al. (2020) Surface respiratory electromyography and dyspnea in acute heart failure patients. PLoS ONE 15(4): e0232225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232225>

Editor: Nizam Uddin Ahamed, University of Pittsburgh, UNITED STATES

Received: January 25, 2020

Accepted: April 9, 2020

Published: April 29, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232225>

Copyright: © 2020 Luiso et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript.

Funding: This work was supported by Sibel S.A.U. The funder provided support in the form of salaries

Abstract

Introduction and Objectives: Dyspnea is the most common symptom among hospitalized patients with heart failure (HF) but besides dyspnea questionnaires (which reflect the subjective patient sensation and are not fully validated in HF) there are no measurable physiological variables providing objective assessment of dyspnea in a setting of acute HF patients. Studies performed in respiratory patients suggest that the measurement of electromyographic (EMG) activity of the respiratory muscles with surface electrodes correlates well with dyspnea. Our aim was to test the hypothesis that respiratory muscles EMG activity is a potential marker of dyspnea severity in acute HF patients. **Methods:** Prospective and descriptive pilot study carried out in 25 adult patients admitted for acute HF. Measurements were carried out with a cardio-respiratory portable polygraph including EMG surface electrodes for measuring the activity of main (diaphragm) and accessory (scalene and pectoralis minor) respiratory muscles. Dyspnea sensation was assessed by means of the Likert 5 questionnaire. Data were recorded during 3 min of spontaneous breathing and after breathing at maximum effort for several cycles for normalizing data. An index to quantify the activity of each respiratory muscle was computed. This assessment was carried out within the first 24 h of admission, and at day 2 and 5. **Results:** Dyspnea score decreased along the three measured days. Diaphragm and scalene EMG index showed a positive and significant direct relationship with dyspnea score ($p < 0.001$ and $p = 0.003$ respectively) whereas pectoralis minor muscle did not. **Conclusion:** In our pilot study, diaphragm and scalene EMG activity was associated with increasing severity of dyspnea. Surface respiratory EMG could be a useful objective tool to improve assessment of dyspnea in acute HF patients.

for authors [JR] and research materials, but did not have any additional role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The specific roles of this author are articulated in the 'author contributions' section.

Competing interests: I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests: Jordi Rigau is employed by Sibel S.A.U. Additionally, Sibel S.A.U. kindly lent the cardio-respiratory polygraph for the study. This commercial affiliation does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials. There are no patents, products in development or marketed products associated with this research to declare.

Introduction

Dyspnea is the most common symptom in patients with acute heart failure (HF) and, as such, relief of breathlessness has been frequently employed as an end-point in clinical studies [1]. However, using dyspnea as an outcome variable has several limitations [1,2]. Indeed, there is no validated dyspnea scale in patients with HF [3] and the use of different dyspnea questionnaires has not been standardized across studies. Moreover, previous research shows that it may be difficult to capture a meaningful change in dyspnea with the current scales available, which is consistent with the finding that dyspnea questionnaires are not interchangeable [4,5]. Furthermore, it is worth noting that the most frequently used dyspnea scales in HF do not take into account the psychological aspects of dyspnea or its sensory quality [6]. As a result of the limitations of dyspnea indices in HF, many studies focusing on dyspnea relief as end-point have produced conflicting results [2,3]. It is noteworthy that besides dyspnea questionnaires (which reflect the subjective patient sensation), there are no measurable physiological variables providing objective assessment of dyspnea in a setting of acute HF patients. Therefore, improving the tools we have to better capture the breathlessness sensation experienced by patients with acute HF would result in better characterizing patient progress and treatment.

Given that acute HF is associated with marked breathing dysfunction caused by diaphragm weakness [7], assessing the functional activity of respiratory muscles might provide useful information on the degree of dyspnea severity in HF patients. Indeed, it was early reported that HF patients had abnormally low values of maximum inspiratory pressure and impaired diaphragm contractibility and that these diaphragm alterations correlated with dyspnea perception and were associated with worse overall prognosis [8–10]. The concept that surface electromyography (EMG) of respiratory muscles correlates with the intensity of dyspnea has been already proved in patients with no HF but also presenting dyspnea as predominant symptom: mechanical ventilation [11,12] and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [13,14]. Accordingly, it is plausible to expect that similar results could be observed in HF patients. However, whether respiratory muscles EMG is correlated with dyspnea in acute HF patients is unknown. Thus, the aim of this study was to test the hypothesis that, in a clinical setting of acute HF, surface EMG of the patient's respiratory muscles correlates with the dyspnea scores conventionally assessed by using a clinical scale, potentially providing a non-invasive objective index helping to monitor patient breathlessness.

Methods

Patients

This prospective and descriptive pilot study was carried out in adult patients (>18 year old) admitted for acute HF at the Cardiology Department of the Hospital del Mar between August 2017 and September 2018. HF diagnosis and treatment was established according to the ESC HF Guidelines [15] and the investigation conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Patients were included within the first 24 hours of admission and after obtaining their written informed consent to participate in the study, which was approved by the Hospital del Mar Ethical Committee (number 2017/7161/I). Patients with the following conditions were excluded: need for invasive or non-invasive mechanical ventilation, need for inotropic drugs, pacemaker-dependent, presence of other causes of acute dyspnea (e.g. decompensated COPD, pneumonia), metastatic active neoplasm or impossibility to give informed consent (e.g. low level of consciousness, moderate/severe cognitive impairment, and important language barrier).

Protocol

Demographic and anthropometric data were collected. A first measurement was carried out within 24 h after hospital arrival. Clinical data (blood pressure, heart rate, spontaneous breath rate, oxygen saturation, weight) were recorded. To perform the EMG measurement, the patient was instrumented with a cardiorespiratory portable polygraph (Sleep&Go, Sibelmel, Spain) including nasal prongs to indirectly assess ventilation, pulse oximetry and surface EMG. To measure the activity of the main (diaphragm) and accessory (scalene and pectoralis minor) respiratory muscles we used 6 surface electrodes (Neuroline 715, Ambu, Copenhagen), a pair for each muscle (Fig 1). A ground electrode (Neuroline Ground, Ambu, Copenhagen) was placed on the right arm. All surface electrodes were placed on the patient's right side. The scalene electrode pair was placed in the posterior triangle of the neck between the sternocleidomastoid muscle and the clavicle, the pectoralis minor electrode pair was placed in the second intercostal space, close to the sternum and the diaphragm electrode pair was placed in the seventh or eighth intercostal space at the mid-clavicular line (Fig 1). After the sensors were in

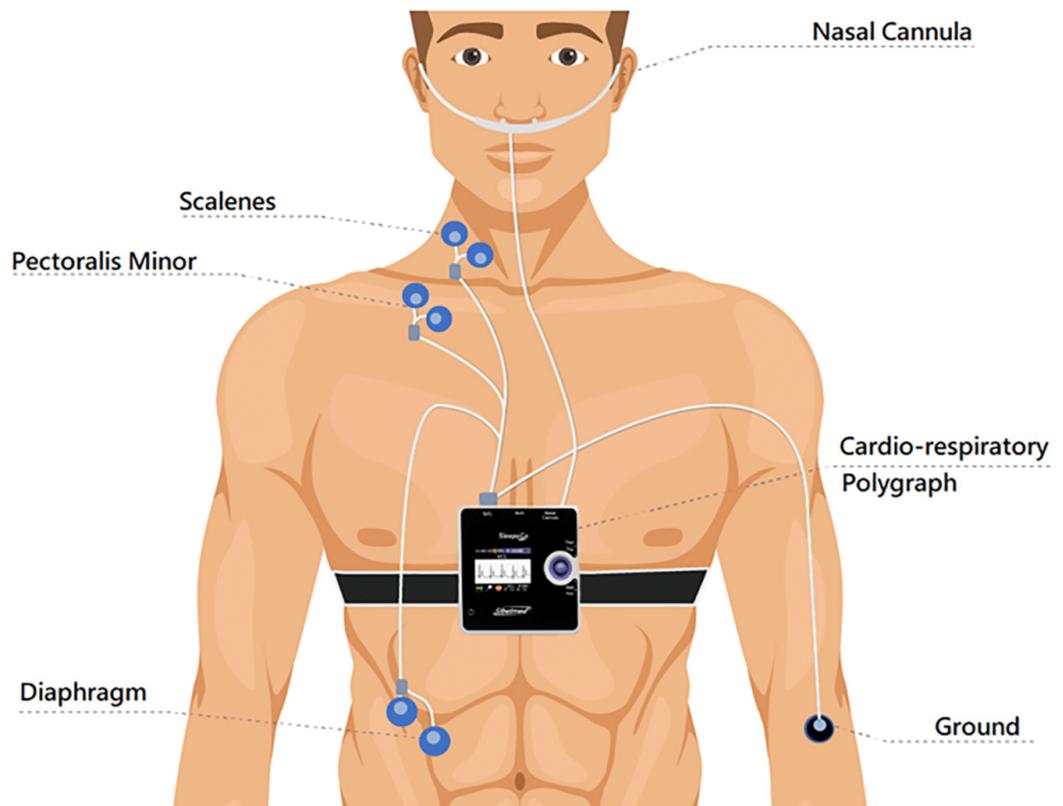


Fig 1. Diagram of the measurement setting in heart failure patients. Noninvasive electromyography (EMG) of respiratory muscles was assessed by surface electrodes. EMG signals and breathing flow indirectly sensed by a nasal cannula were recorded by a portable respiratory polygraph for subsequent data processing.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232225.g001>

place, the patient was allowed to relax and stabilize his/her breathing sensation for a few minutes in sitting or semi-recumbent posture and was asked about his/her dyspnea sensation by means of the conventional Likert 5 questionnaire (score 1 = not at all short of breath, score 2 = mildly short of breath, score 3 = moderately short of breath, score 4 = severely short of breath, score 5 = worst possible short of breath). Then, the patient was instructed not to move or talk, and sensors data recording was started. After 3 min of spontaneous breathing the patient was asked to breathe at maximum effort for several cycles, data recording was subsequently stopped, and the measurement finished after the patient was freed from the EMG electrodes. The same measurement procedure was repeated along hospital admission at day 2 and day 5 or the day of discharge, whichever came first.

EMG data processing

The clinicians performing the measurements on patients were blinded to the EMG data, which were analyzed offline following patient discharge. The EMG signals downloaded from the polygraph (Fig 2) were first processed to detect and remove the QRS complex. To this end, the position of the R peak in the QRS complex was detected by using the specialized Pan-

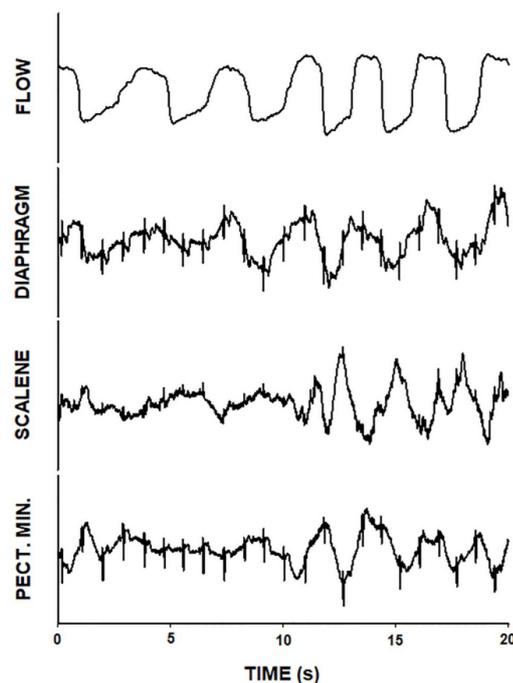


Fig 2. Example of the EMG signals from the polygraph recorder during a normalizing breathing maneuver. Breathing flow and EMG of diaphragm, scalene and pectoralis minor. All these signals are measured in Volts in arbitrary scale since they correspond to an uncalibrated flow signal sensed by nasal prongs and to the muscle activity EMG signals with an amplitude that depends on the amplifier gain. The first cycles correspond to spontaneous breathing and the last ones (starting at time 10 s approx.) correspond to maximum effort breathing. Increase in flow amplitude was associated with augmented respiratory muscles activity.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232225.g002>

Tompkins algorithm [16], and the QRS component was removed and replaced by the vicinity moving average values of the signal. Subsequently, the signal was rectified to compute the mean amplitude of the EMG signal which is the most commonly used single variable to capture respiratory muscles activity in similar settings [11, 12]. Then, an index to quantify the activity of each respiratory muscle and measurement time was computed from the amplitude of the EMG data. This process was simultaneously applied to the EMG signals recorded in the 3 muscles, for periods including at least 3 breathing cycles during both spontaneous breathing and maximal breathing effort. To limit the major sources of variability in the amplitude of EMG signals -which is mainly caused by differences in the exact place of electrode position and in the electrical impedance between the muscle and the electrode wire- we defined an intra-measurement normalized index. To this end, the mean amplitude of EMG signal during spontaneous breathing was divided by the mean amplitude of EMG signal during maximal breathing effort [17]. This index was expected to be low under normal breathing conditions (low muscle activity in spontaneous breathing as compared with high muscle activity during maximum breathing) and increase as breathing muscles were compromised (either because high activity during spontaneous breathing as compared with maximal breathing, or because low amplitude during maximal effort when muscles approach fatigue). Hence, a higher EMG index was expected as dyspnea intensity increased.

Statistical analysis

Categorical variables are presented in absolute number and percentage and were analyzed with the Chi-Squared test. Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation or median and 25–75% percentiles and were analyzed using ANOVA repeated measurements test, or Kruskal-Wallis test in case that the Shapiro-Wilk test indicated that variables were not normally distributed. Relationship between variables was measured by the coefficient of linear correlation. Assessment of changes in dyspnea score along days and muscle activity index as a function of score in dyspnea was carried out by Kruskal Wallis test and ANOVA trend analysis, respectively. Statistical analysis was performed with Stata/IC version 15.1. Statistical significance was considered for $p < 0.05$.

Results

The study was carried out on 25 patients (44% women) who, on average, were 79 years old and presented a mean ejection fraction of 46%, with preserved ejection fraction (EF $>50\%$) in 45% of them. Table 1 describes the main anthropometric and clinical patient data.

The first, second and third EMG measurements were carried out at 18 ± 5 h, 43 ± 7 h and 112 ± 22 h after admission into the Emergency Department, respectively. Table 2 shows the evolution of clinical and analytical parameters along the whole measurement period. As expected from patients successfully treated for an acute HF episode, we observed a decrease in respiratory and heart rate and, at day 5, only one third of patients needed oxygen supplementation. Renal function was stable and there was a slight increase in blood sodium, reflecting good response to treatment and decrease in volume overload. Although not measured in all patients, NT-proBNP decreased by more than 30% reflecting good response to therapy and improved prognosis. Consistently, dyspnea score decreased along the three measured days: from a median 2 (1–3) in day 1 to a median 1 (1–2) in day 5 ($p = 0.021$). Noteworthy, respiratory rate did not show a significant relationship with dyspnea score ($p = 0.401$).

Out of the total 75 possible measurements per muscle (25 patients \times 3 days/patient), reliable EMG results were obtained in 66 cases (88%) for diaphragm and pectoralis minor and in 55 cases (73%) in scalene. The activity of the scalene (but not of the pectoralis minor) as measured

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of heart failure patients.

Variables	Value
N	25
Women	11 (44)
Age, years	79 ± 10
Active smoker	3 (12)
Heart failure within 12 months	8 (32)
Heart failure within 30 days	4 (29)
Ejection fraction, %	46 ± 14
Reduced LVEF (LVEF <50%)	12 (55)
Atrial fibrillation	16 (64)
Coronary artery disease	10 (40)
Moderate to severe valve heart disease	14 (56)
Chronic kidney disease	18 (75)
Anemia	14 (58)
Medication	
Beta-blocker	21 (84)
ACE inhibitor-ARB/MRA/ARNI	12 (48)
Mean oral furosemide dose, mg	80 ± 40
Hydrochlorothiazide	4 (16)

Data are n (%) or mean ± standard deviation. Anemia was defined as a hemoglobin < 13 g/dL in men and < 12 mg/dL in women. Chronic kidney disease was defined as an estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 60 mL/min/1.73m². ACE = Angiotensin Converting Enzyme; ARB = Angiotensin Receptor Blocker; MRA = Mineralocorticoid Receptor Antagonist; ARNI = Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232225.t001>

Table 2. Changes in clinical and analytical parameters along measurements.

Variables	First measurement	Second measurement	Third measurement	p
Routine observations				
SBP, mmHg	119 ± 17	122 ± 22	117 ± 21	0.636
DBP, mmHg	65 ± 12	62 ± 14	64 ± 15	0.916
Heart rate, bpm	81 ± 17	75 ± 14	72 ± 11	0.005
Respiratory rate (RR), bpm	25 ± 6	20 ± 7	18 ± 5	<0.001
Tachypnea (RR >25 bpm)	10 (40)	4 (17)	4 (17)	0.089
Oxygen saturation, %	95 ± 3	95 ± 2	95 ± 3	0.903
Oxygen therapy	20 (80)	15 (60)	8 (32)	<0.001
Blood parameters				
Creatinine, mg/dL	1.27 ± 0.41	1.25 ± 0.38	1.25 ± 0.38	0.900
Urea, mg/dL	66 ± 31	75 ± 31	71 ± 24	0.255
eGFR, mL/min/1.73m ²	53 ± 20	53 ± 19	53 ± 19	0.677
Sodium, mEq/L	139.9 ± 3.0	141.0 ± 3.6	141.4 ± 3.6	0.039
Potassium, mEq/L	4.14 ± 0.48	3.75 ± 0.39	4.13 ± 0.39	0.981
NT-proBNP, pg/mL*	7396 (3367–15066)	3853 (1616–8423)	3333 (1534–5038)	0.002

Data are n (%), mean ± standard deviation or median (interquartile range). SBP = Systolic Blood Pressure; DBP = Diastolic Blood Pressure; eGFR = estimated Glomerular Filtration Rate.

* NT-proBNP was only measured in 12 patients at Day 2 and 19 patients at Day 5.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232225.t002>

by surface EMG was significantly correlated with that of the diaphragm ($r = 0.53$; $p < 0.001$). No significant correlation was observed between the breathing frequency and the diaphragm EMG activity index. The scalene and particularly the diaphragm (but not the pectoralis minor) activity measured by the EMG index showed a significant direct relationship with the clinical dyspnea index. Indeed, the coefficients of correlation between Likert 5 and scalene and diaphragm EMG were 0.45 ($p = 0.002$; $F = 9.15$) and 0.48 ($p < 0.001$; $F = 14.07$), respectively. As illustrated by Fig 3, the higher the dyspnea index the higher EMG index ($p < 0.001$ and

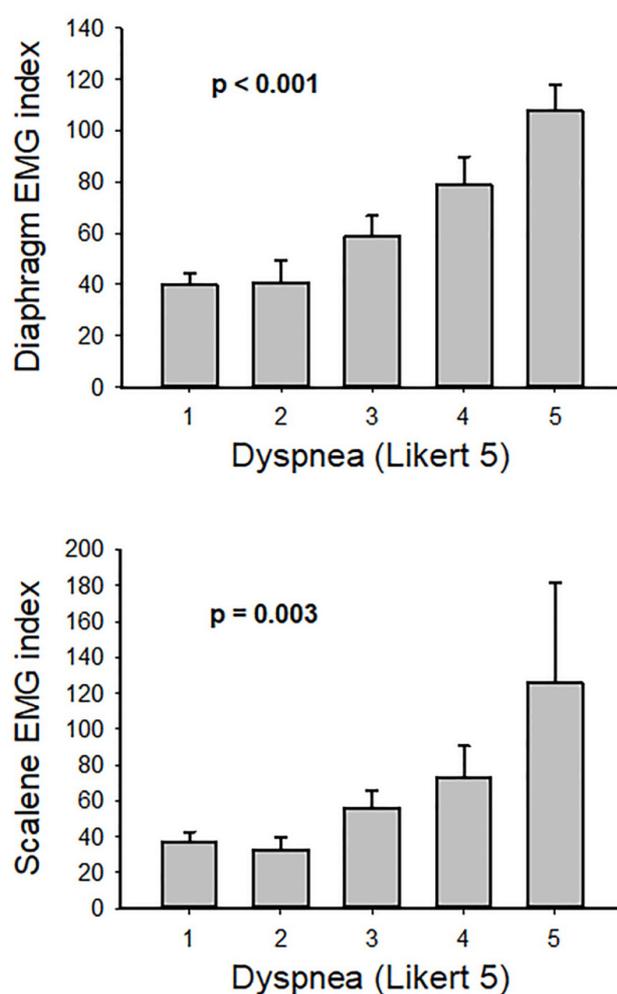


Fig 3. Diaphragm and scalene EMG activity index as a function of dyspnea (Likert 5 scale). EMG indices increased with dyspnea severity. Data are EMG index for measurements (all patients, all days) with a given dyspnea index value. Data are mean \pm SE. See text for more details.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232225.g003>

$p = 0.003$ respectively). By contrast, the pectoralis minor muscle did not show a significant relationship with the clinical dyspnea scale.

Discussion

To the best of our knowledge this is the first study that has analyzed the relationship between surface respiratory electromyography (EMG) and dyspnea in acute HF patients. This pilot study strongly suggests that non-invasively measuring the activity of respiratory muscles is feasible in the clinical setting of acute HF patients and that increased activity of diaphragm and scalene is significantly associated with the severity of dyspnea measured by a conventional clinical questionnaire.

Surface EMG has some limitations as compared with invasive EMG based on needle electrodes directly sensing the muscle tissue. One limitation is that EMG signal amplitude depends on the electrical quality of the electrode attachment on the skin. Intra-patient variability in this interface impedance affects the EMG amplitude when repeating measurements in different days with newly placed electrodes in a given patient. Inter-patient variability may result from positioning the electrodes at slightly different positions and also by variation in the impedance from the muscle to the skin, for instance because of different amount of subcutaneous fat tissue. This type of intra- and inter-variability can be reduced by computing an EMG index including an intra-measurement normalization from maximal breathing maneuvers. Another limitation of surface EMG is that although the electrodes are placed on skin zones close to the muscle of interest to mainly capture the electric potentials from that muscle, some signal contamination by electrical activity from other muscles is possible, specifically regarding respiratory muscles. However, recent studies have provided validation data by comparing surface respiratory EMG with esophageal diaphragm EMG [18] and by using surface EMG to assess inspiratory effort [19]. Notwithstanding its limitations, surface EMG is a useful technique for clinical purposes given its non-invasiveness.

Dyspnea is defined as “a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity” [20] and is the most common symptom in patients with acute HF. Thus, dyspnea relief has been frequently used as an end-point in clinical studies [1], but limitations should be considered [1,2]. On the one hand, there is not a validated dyspnea scale in patients with HF [3]. A consensus group recommended the use of the same instrument at baseline and repeatedly thereafter over just asking the patient whether symptoms have changed or not [3]. On the other hand, a limitation of the use of the dyspnea scales in HF is the lack of standardization across studies. Although a proposal to standardize dyspnea measurement in acute HF has been published [3], studies in acute HF use different scales at different time points and how dyspnea was measured is frequently not described. Some studies assess dyspnea as early as within 1 hour of first medical evaluation [21] whereas others could include patients within 48 hours of hospitalization [22]. Our first measurement was carried out at 18 ± 5 h from admission into the Emergency Department, therefore capturing the worst possible clinical scenario. Interestingly, the severity of dyspnea according to the dyspnea scale was not severe (a median of 2 with Likert 5 scale (i.e. mildly short of breath) even in the most acute phase. However, all patients were in need of oxygen therapy and respiratory rate was high (Table 2). These baseline characteristics were similar to other studies in acute HF [4]. In previous reports, only very severely baseline dyspnea was associated with dyspnea improvement by 5-point Likert Scale whereas moderately and severe dyspnea were not. In contrast, baseline dyspnea was associated with dyspnea improvement by Visual Analog Scale [4]. These data show that the most frequently used dyspnea scales are not interchangeable. Furthermore, not all scales have an established minimal clinically important difference

[23] and it may be difficult to capture a meaningful change in dyspnea with the current scales available [4,5]. Finally, psychological and emotional distress has been significantly associated with dyspnea in HF [24,25] but these components or alterations of sensorial quality are usually not assessed in the most commonly scales used for dyspnea assessment [6]. Accordingly, it is not surprising that many HF drug studies that have dyspnea relief as end points have failed to show a difference between the active drug and placebo. Whether they reflect a real lack of effect of the medication tested or the use of a suboptimal tool to assess the endpoint is unclear. Given the shortcomings of common dyspnea scales and their subjective nature, from a clinical point of view it would be useful to have an objective index that would bring additional information about dyspnea.

Since acute HF is associated with marked inspiratory dysfunction [7–10], we hypothesized that assessing the activity of respiratory muscles could provide a useful index associated with dyspnea in these patients. In addition to the diaphragm, which is the main inspiratory muscle, we also focused on accessory respiratory muscles since they are recruited in healthy subjects under conditions more strenuous than spontaneous breathing at rest [26,27] as well as in patients with respiratory diseases presenting dyspnea as a prominent symptom. For example, in patients with COPD, a disease frequently associated with dyspnea both in the stable and acute phase, surface inspiratory electromyograms (EMG) of respiratory muscles have been correlated with the intensity of dyspnea and prognosis [13,14]. Even when treatment with salmeterol-fluticasone in severe COPD was not associated with significant change in hyperinflation or pulmonary mechanics, this treatment induced a significant decrease in activity of the chest wall parasternal inspiratory muscle [28], suggesting that EMG could be a sensitive measure to monitor improvement in these respiratory patients. Surface EMG also correlated with breathlessness in patients with cystic fibrosis during exercise [29]. Another example showing a relationship between dyspnea and respiratory muscles activity is mechanical ventilation. In this setting, a strong correlation between accessory respiratory EMG activity and the severity of dyspnea was described in patients subjected to invasive pressure support ventilation [11]. It has also been reported that scalene EMG activity level was correlated with dyspnea intensity in subjects under non-invasive mechanical ventilation [12,30]. The results obtained in the present study indicate that respiratory muscles EMG correlate with dyspnea not only in patients in whom breathlessness is induced by a respiratory system disease, but also in acute HF, a situation where the main cause of dyspnea is not a respiratory disorder. In particular, in our HF patients we observed a correlation between diaphragm and scalene EMGs, the two respiratory muscles that showed significant correlation with dyspnea (Fig 3). Interestingly, the lack of correlation observed between respiratory frequency and diaphragm EMG is consistent with our finding that breathing frequency did not depend on dyspnea score and with the fact that the breathing rate has not been previously reported as a good index to assess dyspnea.

Dyspnea, a subjective sensation experienced by patients with acute HF, is determined by both physical and psychological components which are still poorly understood. Although alteration of breathing activity is clearly accompanying the dyspneic events in HF patients, we did not expect that surface EMG of respiratory muscles provided a full assessment of dyspnea. However, the correlation we found between Likert 5 scale and diaphragm activity suggests that surface EMG could play a role as an objective tool helping to better assess dyspnea in acute HF. Interestingly, the measurement of surface EMG provided a feasible parameter with up to 88% technically correct measures overall. Notwithstanding the fact that we carried out single measurements, estimation of the EMG index could be carried out repeatedly and sequentially at different time intervals to both increase estimation robustness and provide time course monitoring. In this connection, future clinical applications could be developed for automatically monitoring patient's dyspnea, in particular at the patient's home (with potential

telemetric follow-up). In fact, small, portable and relatively cheap recorders including surface EMG are currently available for home monitoring sleep apnea, and new miniaturized and wireless EMG devices are being developed [31–33].

This proof of concept pilot study has some limitations. It only included patients with breathlessness at inclusion but many patients with acute HF are comfortable at rest but breathless on slight exertion. However, these patients, who can account for as much as 56% of acute HF patients, have usually also been excluded from clinical trials [34], especially those with dyspnea improvement as an end-point. Given our small sample size, we did not attempt to assess whether EMG values can be associated with prognosis. Moreover, dyspnea was assessed by one of the most common clinical questionnaires (Likert 5). As it has been described that other usual clinical indices (such as Visual Analog Scale) are not interchangeable to assess acute HF, future studies should assess whether surface respiratory EMG captures dyspnea as compared with other clinical indices of dyspnea. The results from this pilot study also suggest to further investigating the correlation between dyspnea severity and diaphragm EMG index over time adjusting for the change in NT-pro BNP and other biomarkers. Such a mechanistic research would allow to unravel the physiological signal captured by the EMG index and to ascertain whether diaphragm involvement in HF failure is a mere consequence of hypoperfusion and/or volume overload or is mediated by HF-related proinflammatory cytokines upregulation thereby independently contributing to dyspnea in these patients. This mechanistic information would help to optimally target the patient phenotype and clinical status for potential clinical application of surface EMG to assess dyspnea in HF.

Conclusions

Non-invasive measurement of respiratory muscles EMG is feasible in the setting of acute HF patients. Diaphragm, and less strongly scalene, EMG index showed a significant direct relationship with Likert 5 dyspnea scale. The results in this study provide a proof of concept that surface EMG index could be used as a marker of breathlessness severity and employed as a more objective end-point in acute HF trials in clinical settings as well as a potential home monitoring tool in HF patients at risk. However, more research and future clinical trials are required to substantiate the novel results obtained in this pilot study.

Author Contributions

Conceptualization: Ramon Farré, Núria Farré.

Formal analysis: Daniele Luiso, Jair A. Villanueva, Ramon Farré, Jordi Rigau, Núria Farré.

Funding acquisition: Ramon Farré, Núria Farré.

Investigation: Daniele Luiso, Jair A. Villanueva, Laia C. Belarte-Tornero, Aleix Fort, Zorba Blázquez-Bermejo, Sonia Ruiz, Julio Martí-Almor.

Methodology: Jordi Rigau, Núria Farré.

Project administration: Núria Farré.

Supervision: Núria Farré.

Writing – original draft: Daniele Luiso, Ramon Farré, Núria Farré.

Writing – review & editing: Daniele Luiso, Jair A. Villanueva, Laia C. Belarte-Tornero, Aleix Fort, Zorba Blázquez-Bermejo, Sonia Ruiz, Ramon Farré, Jordi Rigau, Julio Martí-Almor, Núria Farré.

References

1. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JGF, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 1082–94. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft095> PMID: 23787718
2. Greene SJ, Mentz RJ, Fiuzat M, Butler J, Solomon SD, Ambrosy AP, et al. Reassessing the Role of Surrogate End Points in Drug Development for Heart Failure. *Circulation*. 2018; 138: 1039–1053. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034668> PMID: 30354535
3. Pang PS, Cleland JGF, Teerlink JR, Collins SP, Lindsell CJ, Sopko G, et al. A proposal to standardize dyspnoea measurement in clinical trials of acute heart failure syndromes: the need for a uniform approach. *Eur Heart J*. 2008; 29: 816–24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn048> PMID: 18310669
4. Pang PS, Collins SP, Sauser K, Andrei A-C, Storrow AB, Hollander JE, et al. Assessment of dyspnea early in acute heart failure: patient characteristics and response differences between likert and visual analog scales. *Acad Emerg Med*. 2014; 21: 659–66. <https://doi.org/10.1111/acem.12390> PMID: 25039550
5. Smithline HA, Caglar S, Blank FSJ. Assessing Validity by Comparing Transition and Static Measures of Dyspnea in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Congest Hear Fail*. 2010; 16: 202–207. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2010.00152.x> PMID: 20887616
6. Parshall MB, Carle AC, Ice U, Taylor R, Powers J. Validation of a three-factor measurement model of dyspnea in hospitalized adults with heart failure. *Heart Lung*. 2012; 41: 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2011.05.003> PMID: 21794918
7. Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. *Heart Fail Rev*. 2017; 22: 191–207. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9549-4> PMID: 27000754
8. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992; 86: 909–18. <https://doi.org/10.1161/01.cir.86.3.909> PMID: 1516204
9. Hughes PD, Polkey MI, Harrus ML, Coats AJ, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in chronic heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 529–34. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9810081> PMID: 10430724
10. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, W, et al. Respiratory Muscle Dysfunction in Congestive Heart Failure. *Circulation*. 2001; 103: 2153–2158. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.17.2153> PMID: 11331255
11. Schmidt M, Kindler F, Gottfried SB, Raux M, Hug F, Similowski T, et al. Dyspnea and surface inspiratory electromyograms in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 1368–76. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2910-3> PMID: 23575612
12. Chiti L, Biondi G, Morelot-Panzini C, Raux M, Similowski T, Hug F. Scalene muscle activity during progressive inspiratory loading under pressure support ventilation in normal humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008; 164: 441–8. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.09.010> PMID: 18952011
13. Murphy PB, Kumar A, Reilly C, Jolley C, Walterspercher S, Fedele F, et al. Neural respiratory drive as a physiological biomarker to monitor change during acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011; 66: 602–8. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.151332> PMID: 21597112
14. Suh E-S, Mandal S, Harding R, Ramsay M, Kamalanathan M, Henderson K, et al. Neural respiratory drive predicts clinical deterioration and safe discharge in exacerbations of COPD. *Thorax*. 2015; 70: 1123–30. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207188> PMID: 26194996
15. 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. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 891–975. <https://doi.org/10.1002/ehf.592> PMID: 27207191
16. Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1985; 32: 230–6. <https://doi.org/10.1109/TBME.1985.325532> PMID: 3997178
17. Jolley CJ, Luo Y-M, Steier J, Reilly C, Seymour J, Lunt A, et al. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33: 289–97. <https://doi.org/10.1183/09031936.00093408> PMID: 18829678
18. Lin L, Guan L, Wu W, Chen R. Correlation of surface respiratory electromyography with esophageal diaphragm electromyography. *Respir Physiol Neurobiol*. Elsevier B.V.; 2019; 259: 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.07.004> PMID: 30041019
19. Bellani G, Bronco A, Arrigoni Marocco S, Pozzi M, Sala V, Eronia N, et al. Measurement of Diaphragmatic Electrical Activity by Surface Electromyography in Intubated Subjects and Its Relationship With Inspiratory Effort. *Respir Care*. 2018; 63: 1341–1349. <https://doi.org/10.4187/respcare.06176> PMID: 30389829

20. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 435–52. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST> PMID: 22336677
21. Mebazaa A, Pang PS, Tavares M, Collins SP, Storrow AB, Laribi S, et al. The impact of early standard therapy on dyspnoea in patients with acute heart failure: the URGENT-dyspnoea study. *Eur Heart J*. 2010; 31: 832–41. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp458> PMID: 19906690
22. Pang PS, Konstam MA, Krasa HB, Swedberg K, Zannad F, Blair JEA, et al. Effects of tolvaptan on dyspnoea relief from the EVEREST trials. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2233–40. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp253> PMID: 19561338
23. Pang PS, Lane KA, Tavares M, Storrow AB, Shen C, Peacock WF, et al. Is there a clinically meaningful difference in patient reported dyspnea in acute heart failure? An analysis from URGENT Dyspnea. *Heart Lung*. 2017; 46: 300–307. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2017.03.003> PMID: 28433323
24. Kupper N, Bonhof C, Westerhuis B, Widdershoven J, Denollet J. Determinants of Dyspnea in Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2016; 22: 201–9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.09.016> PMID: 26435096
25. Huang T-Y, Moser DK, Hsieh Y-S, Gau B-S, Chiang F-T, Hwang S-L. Moderating effect of psychosocial factors for dyspnea in Taiwanese and American heart failure patients. *J Nurs Res*. 2013; 21: 49–58. <https://doi.org/10.1097/jnr.0b013e3182828d77> PMID: 23407337
26. Hudson AL, Gandevia SC, Butler JE. The effect of lung volume on the co-ordinated recruitment of scalene and sternomastoid muscles in humans. *J Physiol*. 2007; 584: 261–70. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.137240> PMID: 17690147
27. Ramscook AH, Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Wilkie SS, Camp PG, Reid WD, et al. Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle electromyography and dyspnea during exercise in healthy men. *J Appl Physiol*. 2017; 122: 1267–1275. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00046.2017> PMID: 28255085
28. Easton PA, Hawes HG, Doig CJ, Johnson MW, Yokoba M, Wilde ER. Parasternal muscle activity decreases in severe COPD with salmeterol-fluticasone propionate. *Chest*. 2010; 137: 558–65. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0197> PMID: 19820074
29. Reilly CC, Ward K, Jolley CJ, Lunt AC, Steier J, Elston C, et al. Neural respiratory drive, pulmonary mechanics and breathlessness in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011; 66: 240–6. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.142646> PMID: 21285244
30. Hug F, Raux M, Morelot-Panzini C, Similowski T. Surface EMG to assess and quantify upper airway dilators activity during non-invasive ventilation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011; 178: 341–5. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.06.007> PMID: 21699998
31. Walters TJ, Kaschinske KA, Strath SJ, Swartz AM, Keenan KG. Validation of a portable EMG device to assess muscle activity during free-living situations. *J Electromyogr Kinesiol*. 2013; 23: 1012–9. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2013.06.004> PMID: 23830889
32. Torres R, López-Isaza S, Mejía-Mejía E, Paniagua V, González V. Low-power system for the acquisition of the respiratory signal of neonates using diaphragmatic electromyography. *Med Devices (Auckl)*. 2017; 10: 47–52. <https://doi.org/10.2147/MDER.S125425> PMID: 28260954
33. Estrada L, Torres A, Sarlabous L, Jane R. Evaluating respiratory muscle activity using a wireless sensor platform. *Conf Proc. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf. IEEE*; 2016; 2016: 5769–5772. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7592038> PMID: 28269565
34. Shoaib A, Waleed M, Khan S, Raza A, Zuhair M, Kassianides X, et al. Breathlessness at rest is not the dominant presentation of patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 1283–1291. <https://doi.org/10.1002/ejhf.153> PMID: 25452165

11.2. Publicación 2

Luiso D, Herrero-Torres M, Badosa N, Roqueta C, Ruiz-Bustillo S, Belarte-Tornero LC, Valdivielso-Moré S, Morales RO, Vázquez O, Farré N. *Quality of life in older patients after a heart failure hospitalization. Results from the SENECOR study*. J Clin Med. 2022 May 27; 11(11):3035. doi: 10.3390/jcm11113035. Revista del cuartil 1 (39/167), factor de impacto 4,24.

Article

Quality of Life in Older Patients after a Heart Failure Hospitalization: Results from the SENECOR Study

Daniele Luiso ^{1,2}, Marta Herrero-Torrus ³, Neus Badosa ^{1,4}, Cristina Roqueta ^{2,3}, Sonia Ruiz-Bustillo ^{1,4,5}, Laia C. Belarte-Tornero ^{1,4}, Sandra Valdivielso-Moré ^{1,4}, Ronald O. Morales ¹, Olga Vázquez ³ and Núria Farré ^{1,2,4,*}

- ¹ Heart Failure Unit, Cardiology Department, Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; d.luiso@gmail.com (D.L.); nbadosa@psmar.cat (N.B.); sruiz@psmar.cat (S.R.-B.); lbelarte@psmar.cat (L.C.B.-T.); svaldivielso@psmar.cat (S.V.-M.); romoralesmurillo@psmar.cat (R.O.M.)
² Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain; croqueta@psmar.cat
³ Geriatrics Department, Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; mherrero@psmar.cat (M.H.-T.); ovazquez@psmar.cat (O.V.)
⁴ Biomedical Research Group on Heart Disease, Hospital del Mar Medical Research Group (IMIM), 08003 Barcelona, Spain
⁵ Department of Medicine, Universidad Pompeu Fabra, 08002 Barcelona, Spain
* Correspondence: nfarrelopez@psmar.cat



Citation: Luiso, D.; Herrero-Torrus, M.; Badosa, N.; Roqueta, C.; Ruiz-Bustillo, S.; Belarte-Tornero, L.C.; Valdivielso-Moré, S.; Morales, R.O.; Vázquez, O.; Farré, N. Quality of Life in Older Patients after a Heart Failure Hospitalization: Results from the SENECOR Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3035. <https://doi.org/10.3390/jcm11113035>

Academic Editors: Claudio Montalto, Nuccia Morici, Aung Myat and Alberto Domínguez-Rodríguez

Received: 25 April 2022

Accepted: 26 May 2022

Published: 27 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Information about health-related quality of life (HRQoL) in heart failure (HF) in older adults is scarce. Methods: We aimed to describe the HRQoL of the SENECOR study cohort, a single-center, randomized trial comparing the effects of multidisciplinary intervention by a geriatrician and a cardiologist (intervention group) to that of a cardiologist alone (control group) in older patients with a recent HF hospitalization. Results: HRQoL was assessed by the short version of the disease-specific Kansas Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12) in 141 patients at baseline and was impaired (KCCQ-12 < 75) in almost half of the cohort. Women comprised 50% of the population, the mean age was 82.2 years, and two-thirds of patients had preserved ejection fraction. Comorbidities were highly prevalent. Patients with impaired HRQoL had a worse NYHA functional class, a lower NT-proBNP, a lower Barthel index, and a higher Clinical Frailty Scale. One-year all-cause mortality was 22.7%, significantly lower in the group with good-to-excellent HRQoL (14.5% vs. 30.6%; hazard ratio 0.28; 95% confidence interval 0.10–0.78; $p = 0.014$). In the group with better HRQoL, all-cause hospitalization was lower, and there was a trend towards lower HF hospitalization. Conclusions: The KCCQ-12 questionnaire can provide inexpensive prognostic information even in older patients with HF. (Funded by grant Primitivo de la Vega, Fundación MAPFRE. ClinicalTrials number, NCT03555318).

Keywords: quality of life; heart failure; older patients; prognosis

1. Introduction

Heart failure (HF) is one of Western society's major public health problems. The epidemiological dimension of HF, its clinical complexity, the impact on patients' quality of life, and the burden it represents for a health system with finite resources [1] make this syndrome one of the greatest health, organizational, and economic challenges of the present day.

The clinical practice guidelines of the European Society of Cardiology [2] establish that the main goals of the treatment of patients with HF are to improve quality of life, reduce mortality, and reduce hospitalizations. Classically, the efficacy endpoint used to evaluate new therapies in HF is to reduce mortality. On the one hand, mortality has the advantage that it is a strong and an easy-to-measure event. On the other hand, it has an important disadvantage: being the final manifestation of the disease, it does not represent

the clinical course until the fatal outcome, or the evolution of those patients who do not die [3]. Thus, considering that HF is a chronic and progressive disease with florid symptoms and significant repercussions on functionalism, an ideal efficacy endpoint should reflect both the symptoms and the patient's subjective perception of their health status [3–6]. In this way, assessing health-related quality of life (HRQoL) as an efficacy endpoint in HF is crucial. It provides precious information on both the patients who survive and those who die. It has been shown that HRQoL in HF correlates well with both disease severity and mortality and allows cost-effectiveness evaluations when implementing new therapeutic options [7,8]. The measurement of HRQoL is easy and inexpensive since it is carried out through questionnaires that can be generic or specific to the disease. HRQoL is a multidimensional concept that includes four fundamental aspects: physical, psychological, social, and functional status. The multidimensional nature of HRQoL allows for capturing a complete perspective of the patient. The impairment of HRQoL in HF is reflected, above all, in the functional dimension, with particular repercussions in the domains that inform about mobility and activities of daily living [9].

Information on HRQoL in HF in older adults is scarce. Most of the data reported in the literature on HRQoL in HF come from studies that include non-older patients and patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) [8,10–15]. Describing HRQoL and its correlation with prognosis in older people with HF could provide valuable clinical information, since the improvement in HRQoL in this population could have an even higher value than a reduction in mortality, both for patients and health professionals [16].

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

The SENECOR study was a single-center, randomized trial comparing the effects of multidisciplinary intervention by a geriatrician and a cardiologist (intervention group) to that of a cardiologist alone (control group) in older patients with a recent HF hospitalization. The primary endpoint for the trial was all-cause hospitalization. Quality-of-life assessment was a pre-specified secondary endpoint of the SENECOR study. The Ethics Committee approved the study (number 2017/7653/I) and all patients signed written informed consent forms. The details of the study design and results have been published [17] and the trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT03555318). Briefly, patients 75 years or older and hospitalized due to HF were randomized to a follow-up performed by a cardiologist (usual care) or by a cardiologist and a geriatrician. All patients were assessed with the Canadian Study of Health and Aging (CSHA) Clinical Frailty Scale during hospitalization [18]. Frailty was defined as a CSHA equal to or higher than 4. Functional status was assessed with the Lawton [19] and Barthel index [20] and cognitive status with the Spanish version of the Pfeiffer Questionnaire (Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)) [21]. The 12-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12) was used to assess HRQoL specifically related to HF [22]. The functional class was evaluated by the New York Heart Association (NYHA) classification. In patients randomized to the intervention group, the geriatrician assessed the social sphere with the Gijón socio-family assessment scale (abbreviated and modified) (Barcelona version) [23], the emotional sphere with the Geriatric Depression Scale Short Form (GDS-SF) Yesavage [24], nutritional status with the Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) [25] and plasma albumin, and the presence of geriatric syndromes. After the geriatrician assessment and depending on the patient's needs, up to eighteen interdisciplinary interventions were carried out in each area evaluated. The study showed that the multidisciplinary intervention by the cardiologist and geriatrician was associated with a decrease in all-cause hospitalization at one-year follow-up (62.7% in the intervention group and 77.3% in the control group) (hazard ratio 0.67; 95% confidence interval 0.46–0.99; $p = 0.046$) [17].

In the SENECOR study, the calculated sample size to detect a statistically significant difference between the two groups was 114 patients in the intervention group and 114 patients in the control group for 1 year [17]. However, patients with exclusion criteria or who

refused to participate were higher than expected, and the estimated patient goal was not reached. On the other hand, the number of events was much higher than anticipated. Of the 150 patients who were finally included in the SENECOR study, we only included in the present study patients who had answered the KCCQ-12 at baseline, leaving a sample size of 141 patients (Figure 1).

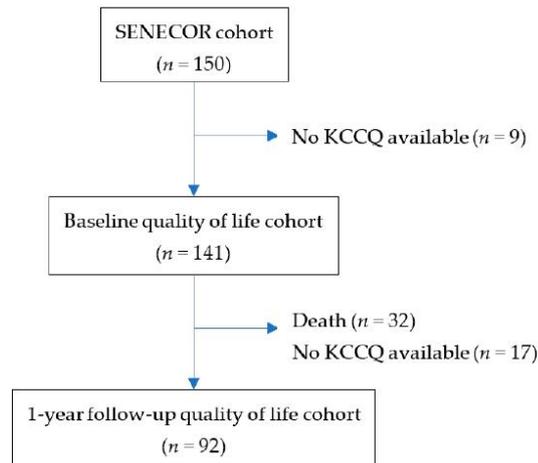


Figure 1. Flow diagram of the study.

2.2. Quality-of-Life Assessment

The KCCQ-12 is the short version (12-item) of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (23-item). This self-administered test measures symptoms, physical and social limitations, and quality of life in patients with HF. It has been validated in HF both with reduced and preserved ejection fractions [8,26]. Moreover, it has proven to be both reproducible and sensitive to important changes in HF health status [26–29]. The shorter version has shown to be more feasible to implement while preserving the psychometric properties of the full instrument [22]. Scores for each domain are summarized by the KCCQ summary score, which has values between 0 and 100, with higher scores indicating better HF-specific health status. An increase of fewer than 5 points is considered a small clinical change [28]. Several studies have established a KCCQ-12 cut-off point of 75 or higher to identify patients with good-to-excellent HRQoL [30]. Therefore, we considered HRQoL impaired if KCCQ-12 was below 75. In the SENECOR study, KCCQ-12 was measured during the baseline visit. At one-year follow-up, all the baseline assessments including KCCQ-12 were repeated in those who survived.

2.3. Study Outcome

The main aim was to evaluate whether a good-to-excellent HRQoL was associated with lower all-cause mortality at one-year follow-up.

The secondary objectives were to evaluate whether a good-to-excellent HRQoL was associated with lower all-cause hospitalization and HF hospitalization at one-year follow-up and evaluate the extent of change in the KCCQ-12 scores at one-year follow-up.

2.4. Statistical Analysis

Mean and standard deviation were used to describe continuous variables, and numbers and proportions to describe the categorical variables. The chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and the Student's t-test for continuous variables were used to assess the baseline differences between patients with KCCQ-12 below and over 75.

Time-to-event data were evaluated using Kaplan–Meier estimates and Cox proportional hazards models. The adjusted hazard ratio (HR) of HF hospitalization for HRQoL measured by the KCCQ-12 was analyzed using Cox proportional hazard models. The models were adjusted for potential confounders selected among patient characteristics that were significantly associated with a better HRQoL status. We included all variables with $p < 0.05$. We decided to include age and gender due to their known prognostic value.

Study data were collected and managed using REDCap electronic data capture tools hosted at Parc de Salut Mar [31,32]. REDCap (Research Electronic Data Capture) is a secure, web-based software platform designed to support data capture for research studies, providing (1) an intuitive interface for validated data capture; (2) audit trails for tracking data manipulation and export procedures; (3) automated export procedures for seamless data downloads to common statistical packages; and (4) procedures for data integration and interoperability with external sources.

3. Results

One hundred and fifty patients were randomized between 2 July 2018 and 15 November 2019. A total of 141 patients answered the KCCQ-12 at baseline and were included in the analysis. Figure 1 shows the flow diagram of the study.

HRQoL was impaired in almost half of the cohort. Only 2 patients (1.4%) had very-poor-to-poor HRQoL (KCCQ-12 0–24), 30 patients (21.3%) had poor-to-fair HRQoL (KCCQ-12 25–49), and 40 patients (28.4%) a fair-to-good HRQoL (KCCQ-12 50–74). A good-to-excellent HRQoL (KCCQ 75–100) was present in 48.9% of patients at the baseline visit. Women comprised 50% of the population, the mean age was 82.2 years, and two-thirds of patients had HF with a preserved ejection fraction. Comorbidities were highly prevalent. Baseline characteristics were not different between patients with impaired and non-impaired HRQoL (Table 1).

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of the patients included in the study.

	KCCQ < 75 (n = 72)	KCCQ 75–100 (n = 69)	p-Value
Age (years)	81.7 ± 4.8	82.3 ± 4.7	0.43
Female	37 (51.4)	34 (49.3)	0.80
Hypertension	63 (90)	62 (89.9)	0.98
Diabetes mellitus	31 (44.3)	28 (41.2)	0.71
Dyslipidemia	47 (66.2)	41 (59.4)	0.41
Stroke/TIA	9 (13.4)	10 (15.4)	0.75
Chronic kidney disease	54 (75)	44 (63.8)	0.15
Anemia	42 (58.3)	39 (56.5)	0.83
Peripheral vascular disease	9 (12.7)	14 (20.6)	0.21
Chronic lung disease	28 (38.9)	18 (26.1)	0.11
Cancer	16 (22.5)	19 (27.9)	0.43
Myocardial infarction	18 (25)	11 (15.9)	0.18
Coronary percutaneous intervention	14 (19.4)	10 (14.5)	0.43
TAVI or Mitraclip	1 (1.4)	2 (2.9)	0.48
Cardiac surgery:			
CABG	2 (2.8)	3 (4.3)	
Valve replacement	4 (5.6)	6 (8.7)	0.60
CABG and valve replacement	3 (4.2)	2 (2.8)	
Atrial fibrillation or flutter	54 (75)	43 (62.3)	0.10
Moderate-to-severe valve disease	22 (31.4)	22 (32.8)	0.86
Device therapy:			
Pacemaker	12 (16.7)	10 (14.5)	0.52
CRT or ICD	1 (1.4)	4 (5.7)	

Table 1. Cont.

	KCCQ < 75 (n = 72)	KCCQ 75–100 (n = 69)	p-Value
Previous history of HF	43 (59.7)	38 (55.1)	0.58
Duration of HF *:			
<3 months	12 (27.9)	3 (7.9)	
3–6 months	1 (2.3)	3 (7.9)	
6–12 months	4 (9.3)	5 (13.2)	0.18
1–5 years	17 (39.5)	15 (39.5)	
>5 years	9 (20.9)	11 (28.9)	
HF hospitalization the previous year *	19 (45.2)	12 (32.4)	0.25
HF categories:			
HFpEF (LVEF ≥ 50%)	48 (66.7)	46 (66.7)	
HFmrEF (LVEF 40–49%)	9 (12.5)	6 (8.7)	0.70
HFrEF (LVEF < 40%)	15 (20.8)	17 (24.6)	
Ecocardiographic parameters:			
LVEF (%)	52.1 ± 13.6	52.7 ± 15.2	0.79
Left ventricular mass index (g/m ²), n = 134	120.2 ± 30.7	134.2 ± 36.7	0.018
TAPSE (mm), n = 126	17.5 ± 4.3	17.3 ± 3.6	0.72
Right ventricle (mm), n = 88	28.9 ± 6.7	29.7 ± 7.3	0.56
Heart failure etiology			
Ischaemic	10 (14.1)	12 (17.4)	
Hypertensive	11 (15.5)	12 (17.4)	
Dilated cardiomyopathy	4 (5.6)	6 (8.7)	0.16
Valve heart disease	21 (29.6)	17 (24.6)	
Other/unknown	25 (35.2)	22 (31.9)	
Medications at discharge:			
ACEI/ARB-II/ARNI	35 (49.3)	39 (57.4)	0.34
MRA	9 (12.7)	12 (17.6)	0.41
Betablockers	52 (73.2)	49 (72.1)	0.87
Diuretics	68 (95.8)	67 (98.5)	0.62
Anticoagulation	53 (74.6)	46 (67.6)	0.36
Antiplatelet therapy	12 (16.9)	14 (20.6)	0.58
Oral antidiabetic drugs	24 (34.3)	20 (29.4)	0.54
Insulin	14 (19.7)	10 (14.7)	0.43
Proton-pump inhibitors	48 (67.6)	46 (67.6)	1.00
Statin	50 (70.4)	37 (54.4)	0.051
Calcium channel antagonists	25 (36.2)	17 (25.0)	0.15
Nitrates	16 (22.5)	10 (14.7)	0.24
Hydralazine	10 (14.1)	7 (10.3)	0.50
Amiodarone	16 (22.9)	8 (11.8)	0.09
Digoxin	3 (4.3)	1 (1.5)	0.62
Vitamin D supplements	25 (35.2)	20 (29.4)	0.47
Oral iron supplements	19 (26.8)	19 (27.9)	0.88
Benzodiazepines	16 (22.5)	14 (20.6)	0.78
Antidepressant drugs	20 (28.2)	16 (23.5)	0.53
Bronchodilators	27 (38.0)	20 (29.4)	0.28

Data are numbers (percentage) or mean ± standard deviation. ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB-II: angiotensin II receptor blockers; ARNI: angiotensin receptor and neprilysin inhibition; CABG: coronary artery bypass grafting; CRT: cardiac resynchronization therapy; HF: heart failure; HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; HFmrEF: heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; ICD: implantable cardioverter defibrillator; LVEF: left ventricular ejection fraction; MRA: mineralocorticoid receptor antagonists; TIA: transient ischemic attack; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; TAVI: transcatheter aortic valve implantation. * Only for patients with a previous history of HF.

The only statistically significant differences were a lower NYHA functional class and a surprisingly higher NT-proBNP and left ventricular mass index in the group with better HRQoL. These patients also had a higher Barthel index and a lower Clinical Frailty Scale (Table 2).

Table 2. Hospitalization and first appointment characteristics.

	KCCQ < 75 (n = 72)	KCCQ 75–100 (n = 69)	p-Value
NT-proBNP at discharge, pg/mL	1977.5 (950.5–3917.0)	2774.5 (1767.0–6191.5)	0.018
High-sensitivity T troponin (Hs-TnT) at discharge, ng/L	37.5 (26.6–65.1)	43.7 (30.5–70.2)	0.26
eGFR (mL/min) at discharge	46.4 ± 19.9	47.3 ± 20.4	0.81
Frailty (Clinical Frailty Scale) ≥ 4	44 (61.1)	27 (40.3)	0.014
Clinical Frailty Scale	4.2 ± 1.4	3.7 ± 1.1	0.02
Barthel index	81.8 ± 19.7	90.4 ± 12.3	0.002
Basic activities of daily living (Barthel index):			
Independent (100)	17 (23.6)	25 (36.2)	
Minimally dependent (61–99)	45 (62.5)	41 (59.4)	0.07
Partially to totally dependent (0–60)	10 (13.9)	3 (4.3)	
Instrumental activities of daily living (Lawton index)	4.6 ± 2.3	5.3 ± 1.9	0.054
Pfeiffer Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)	1 (1–3)	1 (0–2)	0.08
NYHA functional class	2.5 ± 0.6	2 ± 0.4	<0.001
Intervention geriatrician and cardiologist	31 (43.1)	40 (58)	0.08
KCCQ-12 at baseline	53 ± 15.9	88.3 ± 7.8	<0.001

Data are number (percentage), mean ± standard deviation, or median (interquartile range). eGFR: estimated glomerular filtration rate; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association; KCCQ-12: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12.

One-year all-cause mortality was 22.7% and was significantly lower in the group with good HRQoL (14.5% vs. 30.6%; hazard ratio 0.28; 95% confidence interval 0.10–0.78; *p* = 0.014). In the group with better HRQoL, all-cause hospitalization was lower, and there was a trend towards lower HF hospitalization (Figure 2) (Table 3).

Table 3. Primary and secondary outcomes during follow-up.

	KCCQ < 75 (n = 72)	KCCQ 75–100 (n = 69)	p-Value
All-cause mortality	22 (30.6)	10 (14.5)	0.014
All-cause hospitalization	55 (76.4)	43 (62.3)	0.017
HF hospitalization	30 (41.7)	19 (27.5)	0.051

Data are numbers (percentage). HF: heart failure. The model is adjusted for age, female sex, Barthel index, Clinical Frailty Scale, NT-proBNP value at discharge, New York Heart Association functional class, and Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire 75–100.

In patients with a KCCQ-12 measured at one year, there was a statistically significant increase in KCCQ-12. KCCQ-12 went from 71.5 ± 21.5 to 83.1 ± 20.8, *p* < 0.001, and 69.6% of patients had good-to-excellent HRQoL (Figure 3).

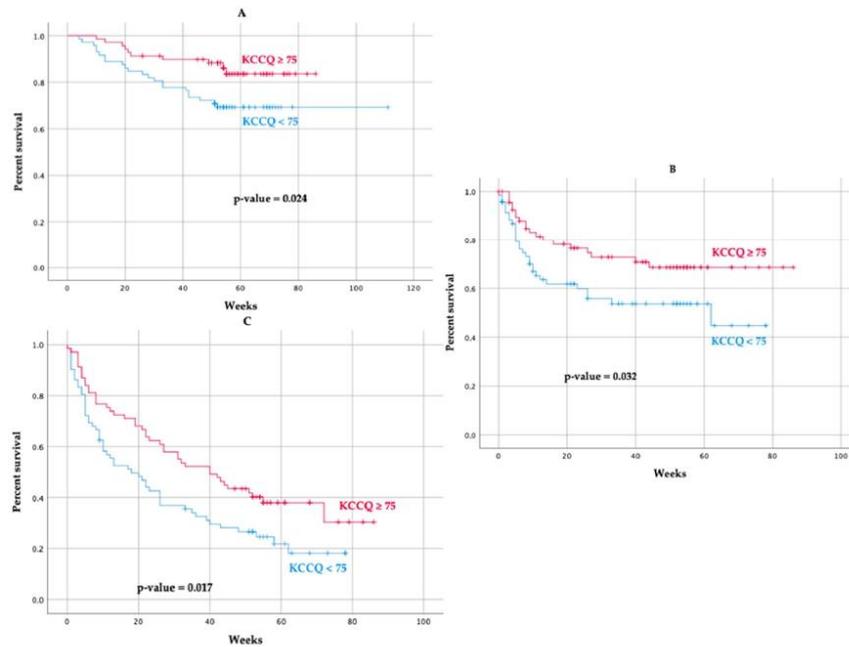


Figure 2. Unadjusted Kaplan–Meier for (A) all-cause death, (B) heart failure hospitalization, and (C) all-cause hospitalization.

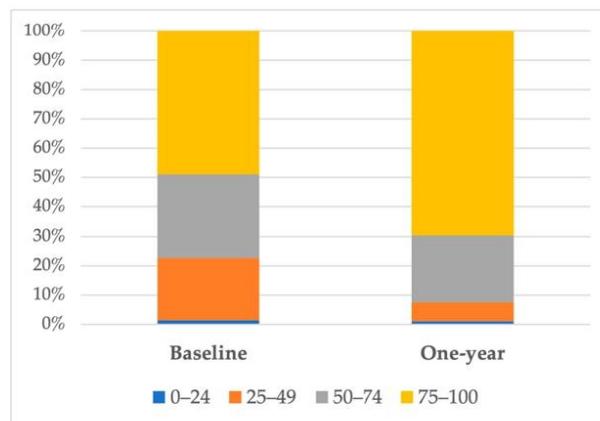


Figure 3. Change in KCCQ-12 at one-year follow-up.

Of the 72 patients with impaired HRQoL at baseline, 44 repeated the KCCQ-12 assessment at 12 months. Of those, 15 patients did not improve HRQoL (KCCQ-12 < 75) and 29 patients improved (KCCQ-12 > 75). Baseline characteristics of patients with impaired HRQoL at baseline who did not improve and who improved to a good-to-excellent HRQoL at one-year follow-up are summarized in Tables 4 and 5. A lower proportion of all-cause hospitalization was found in the group with HRQoL improvement, although statistical significance was not reached (62.1% vs. 86.7%, $p = 0.09$).

Table 4. Baseline clinical and demographic characteristics of the patients included in the study according to the improvement of KCCQ-12 at one-year follow-up.

	No KCCQ Improvement (n = 15)	KCCQ Improvement (n = 29)	p-Value
Age (years)	80.0 ± 4.4	81.9 ± 5.08	0.23
Female	11 (73.3)	12 (41.4)	0.04
Hypertension	14 (93.3)	25 (89.3)	1.00
Diabetes mellitus	8 (53.3)	14 (50)	0.84
Dyslipidemia	11 (73.3)	19 (65.5)	0.74
Stroke/TIA	2 (13.3)	4 (14.8)	1.00
Chronic kidney disease	11 (73.3)	22 (75.9)	1.00
Anemia	9 (60)	14 (48.3)	0.46
Peripheral vascular disease	2 (14.3)	4 (13.8)	1.00
Chronic lung disease	6 (40)	9 (31)	0.55
Cancer	2 (13.3)	10 (34.5)	0.17
Myocardial infarction	2 (13.3)	4 (13.8)	1.00
Coronary percutaneous intervention	2 (13.3)	7 (24.1)	0.69
TAVI or Mitraclip	1 (7.1)	0 (0)	0.33
Cardiac surgery:	2 (13.3)	4 (13.8)	0.69
Atrial fibrillation or flutter	10 (66.7)	23 (79.3)	0.47
Moderate to severe valve disease	4 (28.6)	8 (27.6)	1.00
Device therapy:			
Pacemaker	12 (16.7)	10 (14.5)	0.52
CRT or ICD	1 (1.4)	4 (5.7)	
Previous history of HF	7 (46.7)	18 (62.1)	0.33
HF hospitalization the previous year *	2 (28.6)	5 (29.4)	1.00
LVEF (%)	62.3 ± 3.9	49.3 ± 13.2	<0.001

Data are number (percentage) or mean ± standard deviation. HF: heart failure; LVEF: left ventricular ejection fraction; TIA: transient ischemic attack; TAVI: transcatheter aortic valve implantation. * Only for patients with a previous history of HF.

Table 5. Hospitalization and first appointment characteristics according to the improvement of KCCQ-12 at one-year follow-up.

	No KCCQ Improvement (n = 15)	KCCQ Improvement (n = 29)	p-Value
NT-proBNP at discharge, pg/mL	1162 (606.6–3579.0)	1799.5 (801.9–3562.5)	0.44
High-sensitivity T troponin (Hs-TnT) at discharge, ng/L	31.6 (22.9–44.5)	46.9 (22.4–73.0)	0.21
eGFR (mL/min) at discharge	52.9 ± 23.2	46.0 ± 22.1	0.36
Frailty (Clinical Frailty Scale) ≥ 4	12 (80.0)	16 (55.2)	0.11
Clinical Frailty Scale	4.5 ± 1.4	3.9 ± 1.1	0.14
Barthel index	76.2 ± 22.0	86.1 ± 15.3	0.09
Instrumental activities of daily living (Lawton index)	4.5 ± 2.3	4.6 ± 2.0	0.82
Pfeiffer Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)	1 (1–2)	1 (1–3)	0.62
NYHA functional class	2.7 ± 0.7	2.2 ± 0.6	0.053
Intervention geriatrician and cardiologist	8 (53.3)	15 (51.7)	0.92
KCCQ-12 at baseline	55.1 ± 15.3	52.6 ± 17.5	0.64

Data are number (percentage), mean ± standard deviation, or median (interquartile range). eGFR: estimated glomerular filtration rate; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association; KCCQ-12: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12.

4. Discussion

In our study involving older patients with a recent HF hospitalization, almost half of the patients had impaired HRQoL measured by the KCCQ-12 questionnaire. Surprisingly, baseline characteristics did not allow the identification of patients with worse HRQoL, except for parameters usually associated with aging, such as frailty and functional status measured by Barthel index, NYHA functional class, NT-proBNP, and left ventricular mass index. A good-to-excellent HRQoL was significantly associated with lower one-year all-cause mortality and hospitalization. In patients with HRQoL measured at one year, there was a significant improvement in the KCCQ-12 score.

This study extends prior works describing the association between HRQoL and clinical outcomes. It has already been shown that KCCQ provides prognostic information independent of other clinical data in patients with HF [8,10–15]. However, none of these studies examined the prognostic significance of KCCQ-12 in a prospective elderly cohort with a recent admission for HF. Indeed, our series differs from those previously published in two relevant aspects that should be noted. First, with a mean age of 82.2 years, our population was more than 10 years older than the oldest cohort published to date [33]. Second, the patients' profiles were rather different from what has been published so far. In fact, the prevalence of HF with a preserved ejection fraction was higher than in previous studies (66.7%), probably concerning the age of the population. Finally, the presence of comorbidities was substantial.

It has been reported that, among a cohort of stable patients with HF, no significant changes were detected by the KCCQ questionnaire at mid-term follow-up. In contrast, large changes were observed among a cohort of patients recovering from admission for decompensated HF [27]. Since the HRQoL assessment in the SENECOR study had a median (interquartile range) of 6 (5–9) after discharge from decompensated HF, our results are in line with previous evidence. Interestingly, patients with impaired HRQoL at baseline who did not have HRQoL improvement at one-year follow-up were more likely to be women. This is consistent with the previous finding that, in a cohort of patients with HF and reduced ejection fraction, women reported significantly worse HRQoL than men, although HRQoL was independently associated with outcome similarly in men and women [34]. On the other hand, patients who did not improve HRQoL also had a higher baseline LVEF than patients who improved. This could be explained by a potential improvement in LVEF over time in the group with a lower baseline LVEF, which could be associated with improvements in HRQoL. However, it could also reflect the several pitfalls that the actual classification of HF based on LVEF values has [35]. Moreover, in our study, a trend towards a lower proportion of all-cause hospitalization was found in the group with HRQoL improvement. Anyway, we must consider a possible selection bias in this analysis due to patients who died or did not repeat the HRQoL assessment at a one-year follow-up.

Better strategies are needed to help physicians efficiently target healthcare resources to HF patients at the highest risk. Our findings suggest that noninvasive risk stratification based on HRQoL measurement by the KCCQ-12 questionnaire can provide prognostic information even in older patients with HF, which could be an essential reference for subsequent treatment decisions when identifying candidates for disease management for whom increased care may reduce hospitalization and prevent death. Future studies are needed to establish whether the assessment of HRQoL in older HF patients with questionnaires such as KCCQ-12 can improve outcomes. It is worth noting that the baseline characteristics did not allow us to identify patients with worse HRQoL. Hence, HRQoL should be assessed in all patients to identify high-risk patients.

Limitations

Since this was a single-center study with a relatively small sample size, our data must be interpreted with caution. Moreover, HRQoL measurements in our study were administered as a part of routine outpatient follow-up visits within a clinical trial. In the setting of a clinical trial, the self-perception of HRQoL may increase regardless of the

intervention due to multiple factors (extra care, more intensive management, optimism, etc.) [36,37]. Whether HRQoL assessments will have similar prognostic value outside this setting remains to be established. Finally, although our results were adjusted for multiple demographic and clinical patient factors, a possibility of residual unmeasured confounding factors cannot be definitively excluded, and our findings need to be validated in a larger-cohort multicenter study.

5. Conclusions

In older patients with a recent hospital admission for HF, good-to-excellent HRQoL was significantly associated with lower one-year all-cause mortality and hospitalization. These data support the assessment of HRQoL in relation to HF in the older population.

Author Contributions: Conceptualization, N.F. and C.R.; methodology, D.L., N.F. and C.R.; validation, D.L., N.F. and C.R.; formal analysis, N.F. and D.L.; investigation, D.L., M.H.-T., N.F., S.R.-B., L.C.B.-T., S.V.-M. and R.O.M.; resources, N.F. and O.V.; data curation, D.L., M.H.-T., N.F., C.R. and N.B.; writing—original draft preparation, D.L.; writing—review and editing, D.L., N.F. and C.R.; supervision, N.F. and C.R.; project administration, N.B.; funding acquisition, N.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Fundación MAPFRE, grant Primitivo de la Vega.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Parc de Salut Mar (protocol code number 2017/7653/I, approved on 8 February 2018).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to ethical restrictions.

Acknowledgments: We are indebted to all patients and families who agreed to participate in the study, especially those who decided to continue in the middle of the pandemic.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

- Farré, N.; Vela, E.; Cléries, M.; Bustins, M.; Cainzos-Achirica, M.; Enjuanes, C.; Moliner, P.; Ruiz, S.; Verdú-Rotellar, J.M.; Comín-Colet, J. Medical Resource Use and Expenditure in Patients with Chronic Heart Failure: A Population-Based Analysis of 88 195 Patients. *Eur. J. Heart Fail.* **2016**, *18*, 1132–1140. [[CrossRef](#)]
- McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 3599–3726. [[CrossRef](#)]
- Anand, I.S.; Florea, V.G.; Fisher, L. Surrogate End Points in Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2002**, *39*, 1414–1421. [[CrossRef](#)]
- McMurray, J. Heart Failure: We Need More Trials in Typical Patients. *Eur. Heart J.* **2000**, *21*, 699–700. [[CrossRef](#)]
- Cohn, J.; Cleland, J.G.F.; Lubsen, J.; Borer, J.S.; Steg, P.G.; Perelman, M.; Zannad, F. Unconventional End Points in Cardiovascular Clinical Trials: Should We Be Moving Away from Morbidity and Mortality? *J. Card. Fail.* **2009**, *15*, 199–205. [[CrossRef](#)]
- Al-Kaade, S.; Hauptman, P.J. Health-Related Quality of Life Measurement in Heart Failure: Challenges for the New Millennium. *J. Card. Fail.* **2001**, *7*, 194–201. [[CrossRef](#)]
- Sullivan, M.D.; Levy, W.C.; Russo, J.E.; Crane, B.; Spertus, J.A. Summary Health Status Measures in Advanced Heart Failure: Relationship to Clinical Variables and Outcome. *J. Card. Fail.* **2007**, *13*, 560–568. [[CrossRef](#)]
- Heidenreich, P.A.; Spertus, J.A.; Jones, P.G.; Weintraub, W.S.; Rumsfeld, J.S.; Rathore, S.S.; Peterson, E.D.; Masoudi, F.A.; Krumholz, H.M.; Havranek, E.P.; et al. Health Status Identifies Heart Failure Outpatients at Risk for Hospitalization or Death. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *47*, 752–756. [[CrossRef](#)]
- Comín-Colet, J.; Garin, O.; Lupón, J.; Manito, N.; Crespo-Leiro, M.G.; Gómez-Bueno, M.; Ferrer, M.; Artigas, R.; Zapata, A.; Elosua, R.; et al. Validation of the Spanish Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Rev. Esp. Cardiol.* **2011**, *64*, 51–58. [[CrossRef](#)]
- Kosiborod, M.N.; Jhund, P.S.; Docherty, K.F.; Diez, M.; Petrie, M.C.; Verma, S.; Nicolau, J.C.; Merkely, B.; Kitakaze, M.; DeMets, D.L.; et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation* **2020**, *141*, 90–99. [[CrossRef](#)]

11. Kosiborod, M.; Soto, G.E.; Jones, P.G.; Krumholz, H.M.; Weintraub, W.S.; Deedwania, P.; Spertus, J.A. Identifying Heart Failure Patients at High Risk for Near-Term Cardiovascular Events with Serial Health Status Assessments. *Circulation* **2007**, *115*, 1975–1981. [[CrossRef](#)]
12. Luo, N.; Teng, T.-H.K.; Tay, W.T.; Anand, I.S.; Kraus, W.E.; Liew, H.B.; Ling, L.H.; O'Connor, C.M.; Piña, I.L.; Richards, A.M.; et al. Multinational and Multiethnic Variations in Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Heart Failure. *Am. Heart J.* **2017**, *191*, 75–81. [[CrossRef](#)]
13. Ambrosy, A.P.; Hernandez, A.F.; Armstrong, P.W.; Butler, J.; Dunning, A.; Ezekowitz, J.A.; Felker, G.M.; Greene, S.J.; Kaul, P.; McMurray, J.J.; et al. The Clinical Course of Health Status and Association with Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure: Insights from ASCEND-HF. *Eur. J. Heart Fail.* **2016**, *18*, 306–313. [[CrossRef](#)]
14. Dunlay, S.M.; Gheorghiu, M.; Reid, K.J.; Allen, L.A.; Chan, P.S.; Hauptman, P.J.; Zannad, F.; Maggioni, A.P.; Swedberg, K.; Konstam, M.A.; et al. Critical Elements of Clinical Follow-up after Hospital Discharge for Heart Failure: Insights from the EVEREST Trial. *Eur. J. Heart Fail.* **2010**, *12*, 367–374. [[CrossRef](#)]
15. Ekman, I.; Chassany, O.; Komajda, M.; Böhm, M.; Borer, J.S.; Ford, I.; Tavazzi, L.; Swedberg, K. Heart Rate Reduction with Ivabradine and Health Related Quality of Life in Patients with Chronic Heart Failure: Results from the SHIFT Study. *Eur. Heart J.* **2011**, *32*, 2395–2404. [[CrossRef](#)]
16. Lewis, E.F.; Johnson, P.A.; Johnson, W.; Collins, C.; Griffin, L.; Stevenson, L.W. Preferences for Quality of Life or Survival Expressed by Patients with Heart Failure. *J. Heart Lung Transplant.* **2001**, *20*, 1016–1024. [[CrossRef](#)]
17. Herrero-Torres, M.; Badosa, N.; Roqueta, C.; Ruiz-Bustillo, S.; Solé-González, E.; Belarte-Tornero, L.C.; Valdivielso-Moré, S.; Vázquez, O.; Farré, N. Randomized Controlled Trial Comparing a Multidisciplinary Intervention by a Geriatrician and a Cardiologist to Usual Care after a Heart Failure Hospitalization in Older Patients: The SENECOR Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 1932. [[CrossRef](#)]
18. Rockwood, K. A Global Clinical Measure of Fitness and Frailty in Elderly People. *Can. Med. Assoc. J.* **2005**, *173*, 489–495. [[CrossRef](#)]
19. Lawton, M.P.; Brody, E.M. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist* **1969**, *9*, 179–186. [[CrossRef](#)]
20. Mahoney, F.I.; Barthel, D.W. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md. State Med. J.* **1965**, *14*, 61–65.
21. Pfeiffer, E. A Short Portable Mental Status Questionnaire for the Assessment of Organic Brain Deficit in Elderly Patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* **1975**, *23*, 433–441. [[CrossRef](#)]
22. Spertus, J.A.; Jones, P.G. Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **2015**, *8*, 469–476. [[CrossRef](#)]
23. García-Caselles, P.; Miralles, R.; Arellano, M.; Torres, R.M.; Aguilera, A.; Pi-Figueras, M.; Cervera, A.M. Validation of A Modified Version of the Gijón's Social-Familial Evaluation Scale (Sfes): The "Barcelona Sfes Version", for Patients with Cognitive Impairment. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2004**, *38*, 201–206. [[CrossRef](#)]
24. Martí, D.; Miralles, R.; Llorach, I.; García Palleiro, P.; Esperanza, A.; Guillem, J.; Cervera, A.M. Depressive Mood Disorders in an Inpatient Convalescence Unit: Experience and Validation of a 15-Items Spanish Version of the Yesavage Geriatric Depression Scale. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **2000**, *35*, 7–14.
25. Rubenstein, L.Z.; Harker, J.O.; Salva, A.; Guigoz, Y.; Vellas, B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2001**, *56*, M366–M372. [[CrossRef](#)]
26. Joseph, S.M.; Novak, E.; Arnold, S.V.; Jones, P.G.; Khattak, H.; Platts, A.E.; Dávila-Román, V.G.; Mann, D.L.; Spertus, J.A. Comparable Performance of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Patients With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circ. Heart Fail.* **2013**, *6*, 1139–1146. [[CrossRef](#)]
27. Green, C.P.; Porter, C.B.; Bresnahan, D.R.; Spertus, J.A. Development and Evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: A New Health Status Measure for Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2000**, *35*, 1245–1255. [[CrossRef](#)]
28. Spertus, J.; Peterson, E.; Conard, M.W.; Heidenreich, P.A.; Krumholz, H.M.; Jones, P.; McCullough, P.A.; Pina, I.; Tooley, J.; Weintraub, W.S.; et al. Monitoring Clinical Changes in Patients with Heart Failure: A Comparison of Methods. *Am. Heart J.* **2005**, *150*, 707–715. [[CrossRef](#)]
29. Hauptman, P.J.; Masoudi, F.A.; Weintraub, W.S.; Pina, I.; Jones, P.G.; Spertus, J.A. Variability in the Clinical Status of Patients with Advanced Heart Failure. *J. Card. Fail.* **2004**, *10*, 397–402. [[CrossRef](#)]
30. Spertus, J.A.; Jones, P.G.; Sandhu, A.T.; Arnold, S.V. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *76*, 2379–2390. [[CrossRef](#)]
31. Harris, P.A.; Taylor, R.; Minor, B.L.; Elliott, V.; Fernandez, M.; O'Neal, L.; McLeod, L.; Delacqua, G.; Delacqua, F.; Kirby, J.; et al. The REDCap Consortium: Building an International Community of Software Platform Partners. *J. Biomed. Inform.* **2019**, *95*, 103208. [[CrossRef](#)]
32. Harris, P.A.; Taylor, R.; Thielke, R.; Payne, J.; Gonzalez, N.; Conde, J.G. Research Electronic Data Capture (REDCap)—A Metadata-Driven Methodology and Workflow Process for Providing Translational Research Informatics Support. *J. Biomed. Inform.* **2009**, *42*, 377–381. [[CrossRef](#)]
33. Pokharel, Y.; Khariton, Y.; Tang, Y.; Nassif, M.E.; Chan, P.S.; Arnold, S.V.; Jones, P.G.; Spertus, J.A. Association of Serial Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Assessments with Death and Hospitalization in Patients With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* **2017**, *2*, 1315. [[CrossRef](#)]

34. Ravera, A.; Santema, B.T.; Sama, I.E.; Meyer, S.; Lombardi, C.M.; Carubelli, V.; Ferreira, J.P.; Lang, C.C.; Dickstein, K.; Anker, S.D.; et al. Quality of Life in Men and Women with Heart Failure: Association with Outcome, and Comparison between the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and the EuroQol 5 Dimensions Questionnaire. *Eur. J. Heart Fail.* **2021**, *23*, 567–577. [[CrossRef](#)]
35. Severino, P.; D'Amato, A.; Prosperi, S.; Dei Cas, A.; Mattioli, A.V.; Cevese, A.; Novo, G.; Prat, M.; Pedrinelli, R.; Raddino, R.; et al. Do the Current Guidelines for Heart Failure Diagnosis and Treatment Fit with Clinical Complexity? *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 857. [[CrossRef](#)]
36. Bekelman, D.B.; Plomondon, M.E.; Carey, E.P.; Sullivan, M.D.; Nelson, K.M.; Hattler, B.; McBryde, C.F.; Lehmann, K.G.; Gianola, K.; Heidenreich, P.A.; et al. Primary Results of the Patient-Centered Disease Management (PCDM) for Heart Failure Study. *JAMA Intern. Med.* **2015**, *175*, 725. [[CrossRef](#)]
37. Lewis, E.F. Are Hospitalizations for Heart Failure the Great Equalizer? *JACC Heart Fail.* **2015**, *3*, 539–541. [[CrossRef](#)]

