



ORIGINAL

Evolución del perfil clínico y pronóstico de pacientes con alta hospitalaria por insuficiencia cardíaca en las dos primeras décadas del siglo XXI. El Registro INCA-Ex



Daniel Fernández-Bergés^{a,b,*}, Reyes González-Fernández^{b,c},
Francisco Javier Félix-Redondo^{a,b,d}, José Arevalo Lorigo^e, Lorena Yeguas Rosa^b,
Miriam Hernández-González^{a,b}, Alessia Rubini^{a,b}, Miguel Galán Montejano^f,
María Carmen Gamero^g y Luis Lozano Mera^{a,h}

^a Unidad de Investigación, Área de Salud Don Benito-Villanueva, Servicio Extremeño de Salud, Villanueva de la Serena, Badajoz, España

^b Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), Badajoz, España

^c Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^d Centro de Salud Villanueva Norte, Villanueva de la Serena, Badajoz, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^f Departamento de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Don Benito-Villanueva, Don Benito, Badajoz, España

^g Centro Saúde Moura (ULSBA), Moura, Alentejo, Portugal

^h Centro de Salud Mérida Urbano I, Mérida, Badajoz, España

Recibido el 19 de noviembre de 2021; aceptado el 22 de marzo de 2022

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia
cardíaca;
Readmisión
del paciente;
Mortalidad

Resumen

Objetivo: Estudiar la evolución del perfil clínico de una población dada de alta con diagnóstico principal de insuficiencia cardíaca (IC) en las dos primeras décadas del siglo y las variables predictoras de mortalidad y reingreso en el primer año de alta.

Diseño: Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal.

Emplazamiento: Área de salud Don Benito-Villanueva de la Serena, Badajoz, España.

Participantes: Todos los pacientes dados de alta con diagnóstico principal de IC entre 2000 y 2019 en un complejo hospitalario general.

Mediciones principales: Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas, y se realizó un seguimiento de un año; la variable resultado fue un compuesto de mortalidad y/o reingreso.

Resultados: Se incluyeron 4.107 altas, edad media 77,1 (DE 10,5) años, 53,1% de mujeres. El número de ingresos, la edad, los antecedentes de neoplasias, los ictus, la insuficiencia renal y la anemia fueron en aumento, así como los reingresos (p de tendencias $<0,001$), mientras

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniel.fernandezb@salud-juntaex.es (D. Fernández-Bergés).

permaneció constante la mortalidad. Fueron variables predictoras de reingreso y/o muerte HR (IC 95%): edad (por año) 1,04 (1,03-1,04), diabetes: 1,11 (1,01-1,24), IC previa 1,41 (1,28-1,57), variable compuesta infarto, ictus y/o arteriopatía periférica 1,24 (1,11-1,38), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 1,29 (1,15-1,44), neoplasia 1,33 (1,16-1,53), anemia 1,63 (1,41-1,86), insuficiencia renal 1,42 (1,26-1,60).

Conclusiones: En los últimos 20 años se han incrementado los ingresos de pacientes por IC, su edad y la comorbilidad. Fueron variables predictoras de mortalidad y/o reingreso la edad, la diabetes, la enfermedad cardiovascular previa, las neoplasias, la EPOC, la insuficiencia renal y la anemia; sin embargo, la mortalidad al año se mantuvo constante.

© 2022 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Heart failure;
Patient readmission;
Mortality

Clinical and prognostic profile evolution of patients discharged from hospital due to heart failure in the first two decades of the 21st century. The INCA-Ex Registry

Abstract

Aim: To study the evolution of the clinical profile of a population discharged with a main diagnosis of heart failure (HF) in the first two decades of the century and the predictive variables of mortality and readmission in the first year of discharge.

Design: Observational, retrospective, longitudinal study.

Site: Don Benito Villanueva de la Serena Badajoz health area.

Participants: All patients discharged with a main diagnosis of HF between 2000 and 2019 in a general hospital complex were included.

Main measurements: Sociodemographic and clinical variables were collected, and a one-year follow-up; the result variable was a composite of mortality and/or readmission.

Results: A total of 4107 discharges were included, mean age 77.1 (SD ± 10.5) years, 53.1% women. The number of admissions, age, history of neoplasms, stroke, kidney failure, and anemia increased, as did readmissions (*P* for trends < .001), while mortality remained constant. Predictive variables for readmission and/or death were HR (95%CI): age (per year) 1.04 (1.03-1.04), diabetes: 1.11 (1.01-1.24), previous HF 1.41 (1.28-1.57), composite variable myocardial infarction, stroke and/or peripheral artery disease 1.24 (1.11-1.38), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 1.29 (1.15-1.44), neoplasia 1.33 (1.16-1.53), anemia 1.63 (1.41-1.86), chronic kidney failure 1.42 (1.26-1.60).

Conclusions: In the last 20 years, admissions for heart failure, patient age, and comorbidity have increased. Predictive variables for mortality and/or readmission were age, diabetes, previous cardiovascular disease, neoplasms, COPD, kidney failure, and anemia; however, mortality at one year remained constant.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una epidemia global que afecta cada vez más a la población mayor; está asociada a múltiples comorbilidades y deteriora, de forma importante, la calidad de vida de las personas que la padecen^{1,2}. Además, los costes sanitarios, y los no sanitarios³, relacionados con los cuidados, suponen ya un importante esfuerzo para el sistema sanitario público, con el agravante de que las estimaciones son que tanto su incidencia como su prevalencia continuarán en aumento.

Para mejorar la comprensión de la evolución clínica de la enfermedad y las características locales de estas se requiere de la realización de registros del «mundo real»^{4,5}. Esto permitirá una adecuada implementación de la respuesta que se debe dar desde los diferentes ámbitos de atención a la salud⁶⁻⁸.

Los ensayos clínicos en muchos casos no recogen, sino parcialmente, la realidad de la población afectada, y estos sesgos dificultan una visión completa de la enfermedad y sus consecuencias⁹.

Son conocidos los frecuentes reingresos¹⁰ y la mortalidad hospitalaria de los pacientes con IC¹¹, siendo necesarios registros que ofrezcan información sobre su evolución con seguimientos prolongados¹². En las últimas décadas se han producido importantes cambios en la esperanza de vida¹³ de la población española; sin embargo, el envejecimiento y el aumento de comorbilidades que lleva asociada pueden variar esta tendencia y es preciso mantener actualizada esta información¹⁴.

Los objetivos de este estudio fueron describir la evolución de las características clínicas de una cohorte de pacientes con una primera hospitalización por IC durante las dos primeras décadas del siglo, así como determinar qué variables predicen mortalidad y reingreso en el primer año del alta.

Material y método

Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo de los ingresos hospitalarios procedentes de un área de salud. Se reclutaron todos los individuos con primer ingreso hospitalario con diagnóstico principal al alta de IC (código: 428 de la CIE-9 [periodo 2000-2015] y códigos I50.0, I50.1, I50.2, I50.4, I50.8 del CIE-10 [periodo 2016-2019]) ingresados consecutivamente en el Complejo hospitalario Don Benito-Villanueva, que incluye el Hospital Don Benito-Villanueva y, desde 2008, al Hospital Siberia Serena. Esta área de salud cuenta con una población de 141.337 habitantes.

Las fuentes de información fueron el Servicio de Codificación e Informática del Hospital Don Benito-Villanueva y la Subdirección de Sistemas de Información del Servicio Extremeño de Salud. La información se recogió del informe de alta y de la base de datos del laboratorio del área de salud.

Se obtuvieron datos de la mortalidad del Índice Nacional de Defunciones. Este estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del Hospital Universitario de Badajoz.

Variables

Se recogieron datos sociodemográficos, como fecha de nacimiento y sexo, antropométricos, antecedentes de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular, de otras comorbilidades y los tratamientos farmacológicos al alta.

Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia y tabaquismo se consideraron cuando constaban como antecedente en el informe de alta y/o se recibía medicación específica para el tratamiento del mismo.

Antecedentes de enfermedad cardiovascular: infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, ictus previo, IC previa sin ingreso hospitalario.

Comorbilidades: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), apnea del sueño, neoplasias e insuficiencia renal. Para este último diagnóstico se determinó el filtrado glomerular, mediante la fórmula de CKD-EPI, utilizándose como punto de corte menos de 60 ml/min/1,73 m². Se consideró anemia cuando el hombre tuvo menos de 13 g/l de hemoglobina y la mujer menos de 12 g/l.

Del informe del electrocardiograma se recogió el ritmo y la presencia de bloqueo de rama izquierda.

Del ecocardiograma se recogió, cuando se dispuso, la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) estratificada como preservada o reducida utilizando como punto de corte el valor mayor o menor e igual al 50%, respectivamente.

A partir de los datos de los pacientes reclutados se buscaron los reingresos hospitalarios por IC en el primer año de alta y la mortalidad por todas las causas en el seguimiento que se realizó hasta el 31 de diciembre de 2020.

La variable de resultados principal fue una compuesta de mortalidad por todas las causas o reingreso hospitalario, durante el primer año del alta. Otros análisis secundarios incluyeron el efecto de la medicación prescrita al alta sobre la mortalidad dentro de este primer año.

Para garantizar la calidad de los datos todos los investigadores que participaron en la búsqueda y en el registro de

la información fueron entrenados y acreditados en el centro coordinador del estudio.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan con la media y desviación estándar o con mediana y rango intercuartil, según la normalidad. Las variables categóricas se presentan como frecuencia absoluta y relativa. Se comparan las diferencias de estas entre los pacientes que seguían vivos y aquellos que habían fallecido mediante la prueba de chi-cuadrado.

Para la evaluación de predictores de reingreso y/o mortalidad dentro del año del alta se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox en el que se excluyen los pacientes que presentan una valvulopatía severa y los fallecidos en el hospital.

Las variables que se consideraron óptimas para ser introducidas en el modelo de Cox debían cumplir una de las siguientes condiciones: 1) Asociación no ajustada a la ocurrencia de muerte por cualquier causa y/o reingreso hospitalario por IC y valor de $p < 0,05$ (bajo este criterio se seleccionaron: edad, HTA, DM, filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1,73 m², IC previa sin ingreso hospitalario, anemia y una variable compuesta conformada por la presencia previa de infarto de miocardio, ictus y/o enfermedad arterial periférica. 2) Variables consideradas de importancia clínica (fibrilación auricular)¹⁵.

La discriminación del modelo se estimó por el estadístico C de Harrel, y la calibración, mediante la prueba de Gronnesby-Borgan.

También se construyó un segundo modelo de riesgos proporcionales de Cox utilizando como variable dependiente solamente la mortalidad durante el primer año tras el alta con la introducción de las mismas variables que el modelo anterior más aquellas medicaciones consideradas como indicación tipo 1 según su nivel de evidencia y que fueron prescritas en el informe de alta.

En ambos casos se introdujeron en el modelo las interacciones significativas (sexo-HTA y sexo-anemia). Los intervalos de confianza de las hazard ratio (95%) se calcularon con remuestreo (*bootstrapping*) con 3.000 replicaciones, para asegurar la robustez de los predictores de mortalidad y/o reingreso.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS® v. 21 y STATA 15.1.

Resultados

La cohorte completa estuvo constituida por 4.959 pacientes (fig. 1). Se excluyeron 379 (7,6%) que presentaban una valvulopatía severa y 473 (9,5%) que fallecieron durante el ingreso, quedando 4.107 para su análisis. La edad media fue de 77,11 años (DE 10,5) (mediana 79 años, RI 72-84), 53,4% mujeres.

En la tabla 1 se describen las características de la población incluida y agrupada en períodos de 5 años. Destacamos de la misma el significativo aumento de los antecedentes de hipercolesterolemia, neoplasia, apnea del sueño, ictus previo, enfermedad arterial periférica, IC sin ingreso hospitalario previo, fibrilación auricular, tipología FEVI preservada, anemia, filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min. Disminuyó el porcentaje de pacientes con ante-

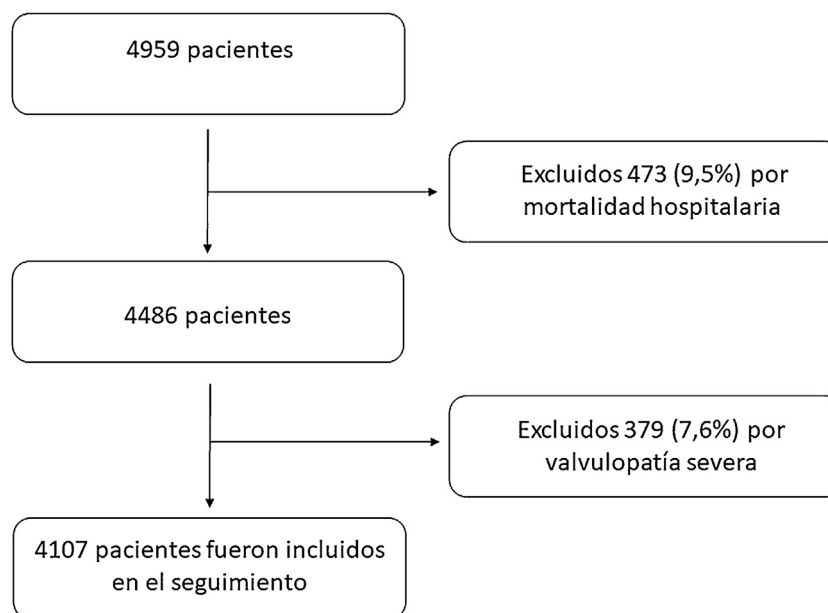


Figura 1 Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

cedentes de EPOC. La mortalidad al año se ha mantenido constante a lo largo de los 20 años ($p = 0,754$). Resaltamos el significativo ($p < 0,001$) incremento de los reingresos y de la variable compuesta por mortalidad y reingreso ($p < 0,001$).

También se aprecia el incremento de la edad en ambos sexos durante el periodo de estudio ($p < 0,001$).

En la [tabla 2](#) se muestra la evolución de la medicación al alta en los diferentes periodos. Resulta significativo el incremento de las medicaciones consideradas con evidencia 1A¹ (betabloqueantes, IECA, ARA II) ($p < 0,001$), y se destaca especialmente el aumento del uso de anticoagulantes en los pacientes con fibrilación auricular ($p < 0,001$). Los antialdosterónicos se muestran como la única medicación cuya prescripción se ha mantenido sin cambios importantes ($p = 0,323$).

En la [tabla 3](#) se presenta un modelo de regresión de Cox totalmente ajustado para determinar las variables independientes predictoras de mortalidad y/o reingreso dentro del año del alta, resultando: la edad, la DM, el antecedente de IC sin ingreso previo, los antecedentes de infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica, el padecer o haber padecido una neoplasia, la anemia y el tener un filtrado glomerular menor de 60 ml/min (estadístico c 0,692; Grønnesby-Borgan 0,322).

En la [tabla 4](#) se ofrece otro modelo de regresión de Cox exclusivamente para la mortalidad en el primer año de seguimiento (excluyendo mortalidad hospitalaria) añadiéndole al modelo anterior las medicaciones de acción cardiovascular prescritas al alta. En él se aprecia un descenso del riesgo asociado a la prescripción de anticoagulantes orales, estatinas y antagonistas de la enzima convertidora o ARA II (estadístico c 0,668; Grønnesby-Borgan 0,400).

En la [tabla 5](#) se muestra la comparación de una serie de registros del mundo real^{4,5}, resaltando las diferencias en edad, sexo y comorbilidades, que en todos los casos son menores tanto en los ensayos clínicos^{16,17} como los registros de las sociedades de cardiología¹⁸⁻²¹ internacionales.

Discusión

En este estudio se presentan los cambios producidos en el perfil sociodemográfico, clínico, pronóstico y terapéutico de los pacientes con un primer ingreso hospitalario por IC de la población residente en un área de salud a lo largo de 20 años. Destacamos el significativo aumento de la edad de ingreso, las comorbilidades, el porcentaje de reingresos hospitalarios y la prescripción al alta de medicamentos recomendados por las guías de práctica clínica¹. La mortalidad en el primer año tras el alta ha permanecido estable en este prolongado periodo de estudio.

En cuanto a las variables que incrementan significativamente la posibilidad de reingreso y/o mortalidad dentro del primer año encontramos la edad, la DM, el antecedente de infarto de miocardio, ictus y/o enfermedad arterial periférica, la IC previa sin ingreso hospitalario, la neoplasia, la EPOC, la anemia y el filtrado glomerular menor de 60 ml/min.

Consideramos nuestro estudio representativo de nuestra región dada la inclusión consecutiva de pacientes con diagnóstico principal de alta de IC durante 20 años. La comparación con otros registros españoles o internacionales muestra que nuestra población es similar a aquellos registros llamados del «mundo real»^{4,5}, donde la edad de la población es más avanzada, el sexo femenino representa al menos el 50% del total y las comorbilidades son más frecuentes.

Es conocido el sesgo de los ensayos clínicos donde la edad de inclusión es cercana a una década menor y la mujer no está adecuadamente representada^{16,17}. Pero también debe hacerse notar que los registros procedentes exclusivamente de servicios cardiológicos¹⁸⁻²¹ en ocasiones tienen sesgos de inclusión caracterizando a una población, al igual que en los ensayos clínicos: más joven, con prevalencia clara del sexo masculino y con función ventricular deprimida. Esto nos aleja del mundo real, al que debemos ajustarnos si pretendemos adecuar recursos para mejorar las prestaciones

Tabla 1 Características generales de los pacientes y estratificados en periodos de 5 años

Variables	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019	p ^a
Edad media (DE)	74,3 (10,3)	76,3 (10,1)	78,0 (10,2)	79,1 (10,7)	0,001
Edad hombres (DE)	71,9 (10,8)	74,1 (11,0)	75,6 (11,0)	76,2 (12,0)	0,001
Edad mujeres (DE)	76,5 (9,25)	78,1 (8,8)	80,0 (9,1)	81,7 (8,5)	0,001
Número de pacientes (%)	904 (22,0)	970 (23,6)	1.006 (24,6)	1.227 (29,8)	0,001
Mujer, n (%)	474 (52,4)	528 (54,4)	557 (55,4)	634 (51,7)	0,284
HTA, n (%)	816 (90,3)	916 (94,4)	841 (83,6)	1.060 (86,4)	0,001
DM, n (%)	433 (47,9)	440 (45,4)	438 (43,5)	556 (45,3)	0,298
Hipercolesterolemia, n (%)	242 (26,8)	375 (38,7)	570 (56,7)	765 (62,3)	0,001
Fumador, n (%)	76 (8,4)	62 (6,4)	54 (5,4)	86 (7,0)	0,001
EPOC, n (%)	296 (32,7)	256 (26,4)	230 (22,9)	243 (19,8)	0,001
Apnea sueño, n (%)	10 (1,1)	22 (2,3)	63 (6,3)	172 (14,0)	0,001
Ictus previo, n (%)	108 (11,9)	103 (10,6)	100 (9,9)	193 (15,7)	0,001
Neoplasias, n (%)	71 (7,9)	102 (10,5)	135 (13,4)	215 (17,5)	0,001
EAPer, n (%)	31 (3,4)	28 (2,9)	48 (4,8)	109 (8,9)	0,001
IMp, n (%)	150 (16,5)	105 (10,8)	95 (9,4)	185 (15,1)	0,001
VCECV, n (%)	252 (27,9)	220 (22,7)	208 (20,7)	409 (33,3)	0,001
ICp, n (%)	128 (14,2)	175 (18,0)	423 (42,0)	620 (50,5)	0,001
FA, n (%)	364 (40,3)	429 (44,2)	486 (48,3)	712 (58,0)	0,001
BCRI, n (%)	99 (11,0)	85 (8,8)	83 (8,3)	136 (11,1)	0,056
FEVI, r/p % ^b	(47,5/52,5)	(30,3/69,4)	(30,6/69,4)	(27,5/72)	0,001
FEVI, media (%.) ^b	49,1(14,4)	54,2 (14,3)	53,4(13,7)	52,7(12,4)	0,001
Anemia, n (%)	389 (46,5)	367 (37,8)	583 (58,0)	704 (57,4)	0,001
CKD EPI < 60 ml/min, n (%)	500 (55,3)	581 (59,9)	649 (64,5)	779 (63,5)	0,150
Reingresos 1 año, n (%)	145 (16,0)	179 (18,5)	205 (20,4)	548 (44,7)	0,001
Muerte al año, n (%)	239 (26,4)	268 (27,6)	262 (26,0)	338 (27,5)	0,754
VCRMA, n (%)	332 (36,7)	377 (38,9)	388 (38,6)	658 (53,6)	0,001

Anemia: punto de corte hombre, 13 gramos; mujer, 12 gramos; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CKD EPI < 60: filtrado glomerular según fórmula CKD EPI ml/min/1,73 m²; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EAPer: enfermedad arterial periférica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; ICp: insuficiencia cardíaca previa; IMp: infarto de miocardio previo; r/p: reducida/preservada; VCECV: variable compuesta de infarto de miocardio previo, ictus previo y/o enfermedad arterial periférica; VCRMA: variable compuesta reingreso y/o mortalidad dentro del año del alta.

^a Valor de p para la tendencia; prueba de chi-cuadrado de tendencia lineal.

^b Pacientes incluidos: 2.891; pacientes con datos faltantes: 1.216

Tabla 2 Medicación al alta (sin valvulopatías severas y excluidos muertos en hospital)

Variables n/%	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019	p ^a
Antiagregantes	479 (53,0)	477 (49,2)	473 (47,0)	406 (33,1)	0,001
Diuréticos	836 (92,5)	866 (89,3)	991 (98,5)	1162 (94,7)	0,001
Antialdosterónicos	225 (24,9)	243 (25,1)	253 (25,1)	328 (26,7)	0,323
Digoxina	377 (41,7)	305 (31,4)	237 (23,6)	170 (13,9)	0,001
Betabloqueantes	128 (14,2)	303 (31,2)	524 (52,1)	770 (62,8)	0,001
IECA	580 (64,2)	491 (50,6)	391 (38,9)	403 (32,8)	0,001
ARA II	50 (5,5)	199 (20,5)	401 (39,9)	463 (37,7)	0,001
Sacubitril	—	—	—	42 (3,4)	—
VCIAS	621 (68,7)	681 (70,2)	782 (77,7)	882 (71,9)	0,001
Estatinas	106 (11,7)	263 (27,1)	526 (52,3)	703 (57,3)	0,001
NTG	200 (22,1)	145 (14,9)	185 (18,4)	167 (13,6)	0,001
NACO-ACO en FA	105 (28,8)	198 (46,1)	332 (68,3)	600 (84,3)	0,001
ACO NP	130 (14,4)	242 (24,9)	382 (38,0)	642 (52,3)	0,001

ACO NP: número de pacientes que recibieron dicumarínicos o nuevos anticoagulantes orales; ARAII: antagonistas receptores angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; NACO-ACO en FA: pacientes en fibrilación auricular que recibían nuevos anticoagulantes orales o dicumarínicos; NTG: nitroglicerina; VCIAS: variable que agrupa pacientes que recibían al menos un IECA, ARA II o sacubitril.

^a Valor de p para la tendencia lineal.

Tabla 3 Modelo de riesgos proporcionales de Cox variable dependiente compuesta mortalidad y/o reingreso dentro del primer año (excluye mortalidad hospitalaria)

	HR	IC	p
Edad ingreso por año	1,042	1,035-1,049	0,001
Sexo hombre	1,337	0,936-1,907	0,109
HTA	0,910	0,700-1,183	0,778
DM	1,119	1,010-1,240	0,031
IC previa	1,419	1,282-1,570	0,001
FA	1,052	0,951-1,164	0,322
VCECV	1,244	1,114-1,389	0,001
EPOC	1,293	1,154-1,449	0,001
Neoplasia	1,336	1,160-1,538	0,001
Anemia	1,623	1,413-1,864	0,001
CKD EPI < 60 ml/min	1,422	1,260-1,605	0,001

CKD EPI < 60: filtrado glomerular según fórmula CKD EPI ml/min/1,73 m²; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IC previa: insuficiencia cardíaca como antecedente sin ingreso previo; VCECV: variable compuesta de infarto de miocardio previo, ictus previo y/o enfermedad arterial periférica.

Tabla 4 Modelo de riesgos proporcionales de Cox variable dependiente mortalidad dentro del primer año (excluye mortalidad hospitalaria)

	HR	IC	p
Edad ingreso	1,050	1,041-1,059	0,001
Sexo (ref. mujer)	1,475	0,952-2,284	0,081
HTA	0,989	0,696-1,406	0,955
DM	1,057	0,924-1,210	0,415
ICc previa	1,287	1,122-1,477	0,001
FA	1,141	0,965-1,350	0,120
VCECV	1,206	1,038-1,400	0,014
EPOC	1,189	1,022-1,384	0,025
Neoplasia	1,200	0,998-1,444	0,052
Anemia 13 g	1,694	1,417-2,026	0,001
CKD EPI < 60	1,480	1,262-1,736	0,001
ACO	0,666	0,560-0,793	0,001
Diuréticos	1,002	0,748-1,343	0,985
Antialdosterónicos	1,034	0,885-1,207	0,673
Digoxina	0,946	0,795-1,126	0,534
Betabloqueantes	0,879	0,764-1,010	0,070
Estatinas	0,802	0,693-0,928	0,003
VCIAS	0,755	0,653-0,874	0,001

ACO: anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular; CKD EPI < 60: filtrado glomerular según fórmula CKD EPI ml/min/1,73 m²; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; ICc previa: insuficiencia cardíaca como antecedente sin ingreso previo; VCECV: variable compuesta de infarto de miocardio previo, ictus previo y/o enfermedad arterial periférica; VCIAS: variable compuesta por la suma de inhibidores de la enzima convertidora, antagonista receptor de angiotensina y sacubitril.

sanitarias que se ofrecen a la totalidad de la población con IC.

Los registros del mundo real^{4,5} son aquellos que incluyen toda la población ingresada en hospitales, lo que incrementa su prevalencia, la edad y las comorbilidades, derivado de la inclusión de los pacientes ingresados en los servicios de medicina interna. Es de esperar que el reciente consenso entre las sociedades científicas de las especialidades involucradas en su atención²² mejore los registros y veamos la inclusión de la totalidad de los pacientes atendidos a nivel hospitalario.

Las comorbilidades en el paciente con IC son muy prevalentes y ensombrecen su pronóstico¹⁹. Destacamos entre ellas las neoplasias, la DM, la anemia y la insuficiencia renal crónica, estas tres últimas ya mencionadas en el *European Heart Failure Pilot Survey*¹⁹.

En cuanto a las neoplasias, que no se informan o se excluyen de los registros de IC, consideramos de importancia su inclusión en los mismos, dado el incremento en la prevalencia de esta enfermedad en estos pacientes²³ y el mal pronóstico que confieren. Nuestros datos no permiten analizar esta información con profundidad por carecer de la

Tabla 5 Tabla comparativa entre nuestro estudio y diferentes registros nacionales, internacionales y ensayos clínicos recientes

Estudio	INCAex	Cataluña ⁴	ARNO ⁵	ESC-HF-LT Survey ¹⁷	ESC-HF-Pilot Survey ¹⁸	G-CHF Registry ²⁰	TSOC-HFrEF Registry ²¹	Paradigm ¹⁶	Emperor ¹⁷
n	4.959	88.195	41.413	4.449	3.226	7.254*	1.509	8.399	1.863
Período	2000-2019	2011-2012	2008-2012	2011-2013	—	2007-2016	2013-2015	2009-2012	2018-2019
Edad	77,6 (± 10,3)	77,4 (± 12)	77,9 (± 11)	69,3 (± 12,9)	66 ± 14	63,2	64,0 (± 15,8)	63,8	67,2 (± 10,8)
Mujeres	54,0	54,8	51,4	37,4	30,0	39,9	27,6	21,9	23,5
Diabetes	43,9	42,2	30,7	39,0	29,0	34,5	43,6	34,7	49,8
HTA	86,6	97,3	—	65,6	58,0	63,6	34,5	70,9	72,4
FG < 60 ml/min	63,1	29,5	4,3	25,3	41,0	—	31,5	—	48,0
EPOC	24,6	32,4	30,5	20,1	15,0	—	11,0	—	—
Anemia	46,5	33,4	—	—	29,0	—	34,9	—	—
FA	49,1	47,6	—	44,0	40,0	—	26,0	36,2	35,6
IM previo	12,9	15	—	53,8 (CI)	41,0 (CI)	—	24,9	43,4	52,8 (CI)
EA periférica	5,2	—	—	13,7	—	—	6,6	—	—
Ictus	12,5	18,3	—	12,5	11,0	—	9,1	8,5	—
Cáncer	12,9	21	4,6	—	—	—	2,7	—	—
Estancia hosp.	7 (RI 5)	—	12	—	—	—	2,7	—	—
Muerte hosp.	9,5	—	—	—	—	—	2,4	—	—
Muerte al año	26,4	23,7	—	23,6	—	—	—	—	—

EA periférica: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FG: filtrado glomerular; hosp: hospitalaria; HTA: hipertensión arterial; IM: infarto de miocardio.

* El registro G-CHF incluye 24.307 pacientes, pero solo 7.254 hospitalizados.

caracterización del proceso y su estadio de evolución; no obstante, su significativo aumento debe ponernos en alerta acerca de la necesidad del trabajo multidisciplinar en el paciente con esta comorbilidad, y más si tenemos en cuenta el efecto deletéreo que pueden tener ciertos fármacos neoplásicos sobre la función ventricular²⁴.

Destacamos el incremento de la fibrilación auricular, que continúa sin ser predictor independiente de nuevos eventos dentro del año, hecho que comunicamos en los primeros diez años de este registro en el estudio FIACA²⁵, aunque no tenemos explicación satisfactoria para este reiterado hallazgo en nuestra población. Lawson y Mamas¹⁵, en su editorial al referido estudio, discuten la falta de acuerdo en el significado pronóstico de esta arritmia debido probablemente a la necesidad de agrupar los pacientes según etiología y momento de aparición de la misma.

Nuestros hallazgos coinciden con otros investigadores en el incremento de pacientes con IC con FEVI conservada²⁶. No hacemos un análisis de este aspecto por no disponer con este dato en un número moderado de pacientes (29,6%). También, por considerar insuficiente en algunos casos el informe ecocardiográfico recogido de la historia clínica, sin una valoración por otro observador independiente que le dé más valor a un dato en el que la propia variación intraobservador se ha hecho notar²⁷. Asimismo, queremos destacar que la mortalidad según FEVI continúa en debate²⁸, mientras surgen nuevos fenotipos que sugieren un peor pronóstico en pacientes con FEVI por encima de los valores normales²⁹, y consensos que consideran como un desafío el diagnóstico de la IC con FEVI preservada³⁰.

La evolución de indicación de tratamiento sugerido por las guías clínicas es progresiva y significativa, muy en línea con el Registro ESC-EORP-HFA *Heart Failure Long-Term*³¹.

Valoramos muy positivamente el significativo aumento de anticoagulación del paciente con fibrilación auricular, dadas las dificultades que refieren diferentes profesionales para decidir este tratamiento en la población muy mayor³²: existen nuevas propuestas de atención para solventar estos inconvenientes^{33,34}.

Los reingresos se han incrementado significativamente en el último quinquenio. No sabemos por qué se ha producido este hecho, pero podría deberse al incremento de la edad, a las comorbilidades, a una estancia media por ingreso menor y/o a un seguimiento ineficiente del paciente. Los reingresos continúan siendo tema de preocupación y búsqueda de continuidad en la atención entre hospitales y atención primaria^{35,36}. Comienzan a extenderse propuestas de modelos asistenciales de seguimiento compartido para estos pacientes, y así lo recogen las recientes guías de la Sociedad Europea de Cardiología¹.

A pesar de los cambios hacia un mayor riesgo en las características de la población, ello no ha producido cambios en la mortalidad tras el alta, que se mantiene estable durante el primer año de seguimiento. Esto podría atribuirse al aumento de terapias de demostrada eficacia en el incremento de la supervivencia, quedando por definir el papel del incremento del uso de estatinas.

Toda esta información, que surge del mundo real a través de 20 años, muestra una enfermedad que está

incrementando su prevalencia y definiendo un perfil de paciente mayor y con mayor número de comorbilidades. Estos hallazgos refuerzan, a nuestro entender, la necesidad de equipos interdisciplinarios y la continuidad de tratamiento con atención primaria³⁷. Es probable que los intentos que se están llevando a cabo utilizando como nexo de unión, entre ambos niveles asistenciales, a la enfermería sean a los que debemos prestar más atención en el futuro inmediato³⁸.

En definitiva, creemos que son necesarios cambios en los modelos asistenciales en el seguimiento del paciente tras el alta por IC que permitan un mejor control clínico y favorezcan un mejor pronóstico.

Limitaciones y fortalezas

Este estudio presenta las limitaciones propias de un registro retrospectivo. La variabilidad entre los distintos codificadores de historias se intentó controlar mediante personal adecuadamente entrenado.

El moderado número de ecocardiogramas (70,4%) y la información que brindan las altas hospitalarias de los mismos nos hizo desestimar incluir en el análisis la función sistólica ventricular izquierda, así como la falta de determinación rutinaria del BNP o de datos de las capacidades físicas o cognitivas de los pacientes, que hubieran tenido interés diagnóstico y pronóstico.

El análisis de la mortalidad por todas las causas y no de causas específicas es otra limitación, aunque ya se ha hecho notar³⁹ que la mortalidad del paciente con IC es debida mayormente a causas cardiovasculares.

La variable tratamiento al alta sin conocimiento preciso de la «adherencia», aunque fuera como objetivo secundario, es otra limitación.

Las fortalezas más destacables son el número de pacientes consecutivos, el prolongado período de reclutamiento y la procedencia de los casos de una sola área de salud, por lo que estimamos que representan adecuadamente las características de la enfermedad en la población general. También, que el efecto de no incremento de la mortalidad por todas las causas, a lo largo de 20 años, debe ser importante al proceder de una población envejecida donde los riesgos por otras causas de muerte suelen ser muy elevados.

Conclusiones

En las primeras dos décadas del siglo XXI se han incrementado significativamente el número de primeros ingresos por IC, la edad de los pacientes, las comorbilidades y el número de reingresos. Las variables predictoras de mortalidad y/o reingreso han sido la edad, la DM, la presencia de enfermedad cardiovascular previa, las neoplasias, la EPOC, la anemia y el filtrado glomerular menor de 60 ml/min.

A pesar de afectar a una población cada vez de mayor riesgo, la mortalidad al año se ha mantenido constante, posiblemente por la optimización de la medicación indicada por las guías clínicas.

Lo conocido sobre el tema

- La insuficiencia cardíaca es una enfermedad muy prevalente.
- Se acompaña de múltiples comorbilidades y es causa de frecuentes reingresos.
- Debido al incremento de la esperanza de vida, se hace necesario conocer la evolución y los eventuales cambios de las características de los pacientes en un período prolongado de tiempo de observación. Ello podría llevar a replantearse cambios en la atención del paciente crónico teniendo en cuenta sus necesidades y realidades.

Qué aporta este estudio

- En las primeras décadas del siglo se han incrementado significativamente el número de primeros ingresos por IC, la edad de los pacientes, las comorbilidades y el número de reingresos.
- Las variables predictoras de mortalidad y/o reingreso han sido la edad, la DM, la presencia enfermedad cardiovascular previa, las neoplasias, la EPOC, la anemia y el filtrado glomerular menor de 60 ml/min.
- La mortalidad al año se ha mantenido constante. El incremento paralelo del uso de medicación indicada por las guías clínicas podría ser una de las principales causas de este hallazgo.

Financiación

Ayudas a Grupos de Investigación GR21015 de la Junta de Extremadura, cofinanciado por la Unión Europea (Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa»).

Autoría

Daniel Fernández-Bergés: concepción y diseño del estudio, interpretación de datos, borrador del artículo y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Reyes González-Fernández: revisión crítica del contenido intelectual y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Francisco Javier Félix-Redondo: interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual, aprobación definitiva de la versión que se presenta.

José Arévalo Lorido: interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual, aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Lorena Yeguas Rosa: adquisición de datos y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Miriam Hernández-González: adquisición de datos, análisis, interpretación de datos y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Alessia Rubini: adquisición de datos, análisis, interpretación de datos y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Miguel Galán Montejano: revisión crítica del contenido intelectual y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

María Carmen Gamero: adquisición de datos y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Luis Lozano Mera: concepción del estudio, análisis de datos y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;ehab368, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
2. Heart Failure and Cardiovascular Diseases [consultado 28 Jul 2021]. Disponible en: <https://ehheart.org/publications-and-papers/publications/1202:heart-failure-and-cardiovascular-diseases.html>.
3. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, et al. Costes sanitarios y no sanitarios de personas que padecen insuficiencia cardíaca crónica sintomática en España. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:643–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.12.016>.
4. Farre N, Vela E, Cleries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. *PLoS One*. 2017;12:e0172745, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0172745>.
5. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, Rossi E, Cinconze E, Baldasseroni S, et al. The real-world evidence of heart failure: Findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:402–10, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.471>.
6. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3:7–11, <http://dx.doi.org/10.15420/cfr.2016.25.2>.
7. Fonarow GC. Improving quality of care and outcomes for heart failure. Role of registries. *Circ J*. 2011;75:1783–90, <http://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-11-0582>.
8. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.053>.
9. Fanaroff AC, Califf RM, Harrington RA, Granger CB, McMurray JJV, Patel MR, et al. Randomized trials versus common sense and clinical observation: JACC review topic of the week. *JACC*. 2020;5:580–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.069>.
10. Fernández-Gasso L, Hernando-Arizaleta L, Palomar-Rodríguez JA, Abellán-Pérez MV, Pascual-Figal DA. Trends, causes and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure: 11-year population-based analysis with linked data. *Int J Cardiol*. 2017;248:46–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.094>.
11. Kimmoun A, Takagi K, Gall E, Ishiara S, Hammoum P, el Beze N, et al. Temporal trends in mortality and readmission after acute heart failure: A systematic review and meta-regression in the past four decades. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:420–31, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2103>.

12. Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, González Costello J, Bayés-Genís A, López-Fernández S, et al. Pronóstico al año en pacientes con insuficiencia cardíaca en España. Registro ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term. REC Cardioclinics. 2020;55:207–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2020.02.001>.
13. Leon DA. Trends in European life expectancy: A salutary view. Int J Epidemiol. 2011;40:271–7, <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyr061>.
14. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22:1342–56, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1858>.
15. Lawson CA, Mamas MA. Atrial fibrillation: A riddle wrapped in a mystery inside an enigma. Rev Esp Cardiol. 2018;71:139–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.06.009>.
16. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al., for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993–1004, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1409077>.
17. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al., for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383:1413–24, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2022190>.
18. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1 year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. 2016;18:613–25, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.566>.
19. Van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: An analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J Heart Fail. 2014;16:103–11, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.30>.
20. Joseph P, Dokainish H, McCreedy T, Budaj A, Roy A, Ertl G, et al., G-CHF Investigators. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. Am Heart J. 2020;227:56–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.002>.
21. Wang CC, Chang HY, Yin WH, Wu YW, Chu PH, Wu CC, et al. TSOC-HFrEF Registry: A registry of hospitalized patients with decompensated systolic heart failure: Description of population and management. Acta Cardiol Sin. 2016;32:400–11, <http://dx.doi.org/10.6515/acs20160704a>.
22. Delgado JF, Cepeda JM, Llorens P, Jacob J, Comín J, Montero M, et al., en representación de los grupos de trabajo SEC, SEMI y SEMES. Consensus on improving the comprehensive care of patients with acute heart failure. Rev Clin Esp. 2021;221:163–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rceng.2020.12.001>.
23. Bertero E, Caneppa M, Maack C, Ameri P. Linking heart failure to cancer background evidence and research perspectives. Circulation. 2018;138:735–42, <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.118.033603>.
24. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: Best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2536–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1096>.
25. Clavel-Ruipérez FG, Consuegra-Sánchez L, Félix-Redondo FJ, Lozano Mera L, Mellado-Delgado P, Martínez-Díaz JJ, et al. Mortality and atrial fibrillation in the FIACA study: Evidence of a differential effect according to admission diagnosis. Rev Esp Cardiol. 2018;71:155–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.03.026>.
26. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail. 2016;18:242–52, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.483>.
27. Donner DG, Kiriazis H, Du XJ, Marwick TH, McMullen JR. Improving the quality of preclinical research echocardiography: Observations, training, and guidelines for measurement. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018;315:H58–70, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00157.2018>.
28. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Fernández AF, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction. J Am Coll. 2017;70:2476–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.074>.
29. Wehner GJ, Jing L, Habberty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: Where does the nadir of risk lie? Eur Heart J. 2020;41:1249–57, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz550>.
30. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2020;22:391–412, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1741>.
31. Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, González Costello J, Bayés-Genís A, López-Fernández S, et al. Pronóstico al año en pacientes con insuficiencia cardíaca en España. Registro ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term. REC Cardioclinics. 2020;55:207–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2020.02.001>.
32. Lip GYH, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. 'Real-world' antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey. Am J Med. 2014;127:519–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.12.022>.
33. Bhat A, Khanna S, Chen HHL, Gupta A, Gan GCH, Dennis AR, et al. Integrated care in atrial fibrillation. A road map to the future. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2021, <http://dx.doi.org/10.1161/circoutcomes.120.007411>, 14e007411.
34. Murphy A, Banerjee A, Breithardt G, Camm AJ, Commerford P, Freedman B, et al. The world heart federation roadmap for nonvalvular atrial fibrillation. Global Heart. 2017;12:273–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2017.01.015>.
35. O'Connor CM. High heart failure readmission rates: Is it the health system's fault? JACC Heart Fail. 2017;5:393, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2017.03.011>.
36. Bergethon KE, Ju C, DeVore AD, Hardy NC, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Trends in 30-day readmission rates for patients hospitalized with heart failure: Findings from the get with the Guidelines-Heart Failure Registry. Circ Heart Fail. 2016;9:e002594, <http://dx.doi.org/10.1161/circheartfailure.115.002594>.
37. Comín-Colet J, Verdú-Rotellar JM, Vela E, Cleries M, Bustins M, Mendoza L, et al. Eficacia de un programa integrado hospital-atención primaria para la insuficiencia cardíaca: análisis poblacional sobre 56.742 pacientes. Rev Esp Cardiol. 2014;67:283–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2013.12.005>.
38. Oyangure J, García-Garrido L, Nebot-Margalet M, Latorre-García P, Torcal-Laguna J, Comín-Colet J, et al. No inferioridad de la titulación de enfermera de insuficiencia cardíaca en comparación con la de cardiólogo de insuficiencia cardíaca. Ensayo aleatorizado multicéntrico ETIFIC. Rev Esp Cardiol. 2021;74:533–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.032>.
39. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortality and cause of death in patients with heart failure: Findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. Rev Esp Cardiol. 2010;63:303–14, [http://dx.doi.org/10.1016/s1885-5857\(10\)70063-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1885-5857(10)70063-3).