



# **Condiciones geriátricas y mortalidad en personas mayores de la comunidad con Insuficiencia Cardíaca: el Cardiovascular Health Study.**

***Geriatric conditions and mortality in older community-dwellers with CHF: The  
Cardiovascular Health Study.***

Línea de investigación: “***Síndromes geriàtriques, fragilitat i discapacitat: aspectes epidemiològics i clínics***”. Programa de doctorado de Medicina regulado por el RD 1393/2007.

***Director de la Tesis: Dr. Marco Inzitari.***

***Tutor de la Tesis: Dr. Ramón Miralles Basseda***

Tesis doctoral presentada por **Thaïs Roig González** para optar al grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Septiembre 2015

El Director de la tesis:

Dr. Marco Inzitari, Director Assistencial de Docència i Recerca del Parc Sanitari Pere Virgili y profesor asociado de la UAB (Universitat Autònoma de Barcelona),

Certifica:

Que la Doctoranda, Thaïs Roig González, ha realizado íntegramente bajo mi dirección, la Tesis Doctoral: “Condiciones geriátricas y mortalidad en personas mayores de la comunidad con Insuficiencia Cardíaca: El Cardiovascular Health Study” para optar al grado de Doctor y está en condiciones de ser leída.



A ti, mamá, por todo tu cariño, tus consejos, tu apoyo incondicional y nuestra  
complicidad que tanto echo de menos.

Siempre hay un momento del día en que vuelves a mi lado.

A mis cuquis, Ethan y Kilian, por ser los soles de mi vida y mi mayor alegría.

# AGRADECIMIENTOS

La elaboración de una tesis es difícil, sobre todo porque se realiza a lo largo de una etapa de tu vida en la que experimentas un crecimiento a nivel profesional, pero tu vida sigue y no se detiene, estando expuesta a múltiples acontecimientos que condicionan tus proyectos y metas. Por desgracia, los acontecimientos adversos y las tragedias de la vida pueden incluso convivir en este período de tu vida. Durante estos años, mi vida ha experimentado grandes cambios y, cómo es de caprichoso el destino, uno ha sido la peor experiencia de mi vida y el otro el que ha inundado mi vida de felicidad.

Además de las situaciones personales, un tesis doctoral nos presenta retos y dificultades, nuevas ideas, métodos a seguir y dificultades en el proyecto. Pero poco a poco, con la ayuda constante y paciente de mi director, el Dr. Marco Inzitari, esta tesis se ha abierto camino hasta este momento. Muchas gracias. Estos proyectos complejos, finalmente, cuando se completan, son los que más satisfacción dan.

También me gustaría agradecer a mi tutor, el Dr. Miralles, su colaboración y soporte.

A Marta Roqué, por su dedicación, paciencia y explicaciones a la hora de elaborar los análisis. A los coautores del trabajo Anne Newman, Alice Arnold, Tony Wildson, Calvin Hirsch, Erika Enright, Mauro di Bari, que han permitido el acceso a los datos y confección de la base de datos y que han aportado ideas y correcciones a lo largo del proceso de realización de esta tesis. A Joan Armengol y Álex Cardona por su ayuda en el diseño de la tapa.

A mi familia y amigos por estar ahí.

Muchas gracias a todos.

A ti, Ivan, por estar a mi lado y por tu apoyo.

A mis padres por sus cuidados, educación, sus consejos y su cariño.



# Índice

INTRODUCCIÓN.....	10
Epidemiología de la insuficiencia cardíaca .....	10
Prevalencia.....	10
Incidencia .....	12
Hospitalizaciones.....	13
Mortalidad.....	15
Aspectos clínicos de la insuficiencia cardíaca .....	17
Clasificación .....	17
Presentación clínica .....	17
Tratamiento .....	18
La insuficiencia cardíaca en la persona mayor .....	20
Presentación y evidencia científica en personas mayores .....	20
Pronóstico en personas mayores: rol de la valoración geriátrica .....	21
Justificación del trabajo.....	31
OBJETIVOS E HIPÓTESIS .....	33
Objetivos .....	33
Hipótesis .....	33
MATERIAL Y MÉTODOS .....	34
El Cardiovascular Health Study (CHS).....	34
Diseño y objetivos del CHS .....	34
Población y recogida de datos en el CHS .....	35
Diagnóstico de insuficiencia cardíaca en el CHS .....	36
Recogida y clasificación de los eventos cardiovasculares y de las muertes .....	36

Publicaciones sobre insuficiencia cardíaca en el CHS .....	37
Diseño del presente estudio.....	39
Selección de la muestra.....	39
Variables recogidas.....	41
Variables demográficas .....	41
Variables clínicas.....	42
Variables geriátricas .....	43
Variable de resultado.....	44
Análisis estadístico.....	45
Logística y procedimiento interno del Cardiovascular Health Study .....	46
RESULTADOS .....	49
Descripción de la muestra.....	49
Resultados relativos a la asociación con la mortalidad global .....	50
Resultados relativos a la asociación con la mortalidad cardiovascular .....	51
Sinopsis de resultados principales .....	52
Tablas .....	54
Resultados para mortalidad global como variable dependiente .....	54
Resultados para mortalidad cardiovascular como variable dependiente.....	61
DISCUSIÓN.....	68
Consistencia de los resultados con la evidencia disponible.....	68
El papel del deterioro cognitivo .....	73
El papel de la capacidad funcional física / actividad física .....	75
Limitaciones y fortalezas del estudio.....	78
Posibles implicaciones prácticas y para futuros estudios.....	79
CONCLUSIONES .....	81
BIBLIOGRAFÍA.....	82

ABREVIACIONES .....	90
ANEXOS.....	94
Propuesta aprobada por el P&P (Proposals & Publications) Committee del Cardiovascular Health Study.....	95
Otras publicaciones de la doctoranda relevantes para el presente trabajo.....	103

# INTRODUCCIÓN

## Epidemiología de la insuficiencia cardíaca

### Prevalencia

La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología frecuente en las personas mayores y un problema real para nuestro sistema de salud, siendo la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años. En los países desarrollados, aproximadamente un 2% de la población adulta padece IC; la prevalencia aumenta exponencialmente con la edad, siendo inferior al 1% antes de los 50 años y posteriormente duplicándose con cada década hasta superar el 8% entre los mayores de 75 años (1).

Hay muchas causas de IC y éstas varían en diferentes partes del mundo. Al menos la mitad de los pacientes con IC tienen una fracción de eyección (FE) deprimida. La enfermedad arterial coronaria es la causa de aproximadamente dos tercios de los casos de IC sistólica, aunque la hipertensión y la diabetes son factores que contribuyen en muchos casos también. Antes de 1990, la era moderna del tratamiento, el 60-70% de los pacientes moría dentro de los primeros 5 años desde el diagnóstico y la admisión en el hospital con síntomas de empeoramiento era frecuente y recurrente, lo que llevaba a una “epidemia” de hospitalización por IC, en muchos países. El tratamiento ha mejorado los resultados, con una reducción relativa de la hospitalización y una disminución significativa en la mortalidad (2), pero esto ha contribuido a incrementar la prevalencia.

Se estima que, en España, la prevalencia de IC sea alrededor de un 5%, aunque este dato, como también los de ingresos hospitalarios y mortalidad, se basa en estudios mayoritariamente regionales, ya que los estudios poblacionales y registros de calidad son escasos. Además, la mayoría de los estudios están basados en población atendida en centros hospitalarios y esto podría producir sesgos, ya que podrían representar sólo los pacientes más sintomáticos (3). El elevado número de casos de IC en España está determinado fundamentalmente por el envejecimiento progresivo de la población. También los avances en el mejor control de la

hipertensión y de la cardiopatía isquémica, que condicionan principalmente su etiología, podrían haber contribuido a mejorar su pronóstico, que no es mejor que el de algunas neoplasias (4) y, en consecuencia, la supervivencia.

En España los datos de prevalencia de IC se basan en estudios como PRICE (Prevalencia de Insuficiencia Cardíaca en España) o EPISERVE (Insuficiencia cardíaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas). Los datos del estudio PRICE proceden de 15 centros pertenecientes a 9 comunidades autónomas, seleccionados sin un criterio de aleatorización preestablecido. En estos centros, se seleccionaron los pacientes que reunían características apropiadas y aceptaron participar voluntariamente. El protocolo preveía utilizar los criterios de Framingham, valorados a nivel ambulatorio, para establecer la sospecha de IC, y confirmar el diagnóstico por cardiólogos, tras el hallazgo de alguna anomalía ecocardiográfica, orgánica o funcional significativa. Aplicando esos criterios, la prevalencia de IC fue del 6,8%, similar en ambos sexos. Por edades, la prevalencia fue del 1,3% entre los 45 y los 54 años, del 5,5% entre los 55 y los 64, del 8% entre los 65 y los 75 y del 16,1% entre los mayores de 75 (5). En el estudio EPISERVE participaron 507 investigadores, homogéneamente distribuidos por toda España (con excepción de La Rioja), que atendían a pacientes en consultas ambulatorias de atención primaria, cardiología y medicina interna. Se definió la IC según los criterios de Framingham y la prevalencia encontrada fue del 4,7% (6). Otros estudios de ámbito regional en nuestro país han mostrado cifras similares (7).

Relativamente a otros países occidentales, el estudio Framingham, en la década de los '80, encontró una prevalencia de IC ajustada por edad de 24/1.000 en hombres y 25/1.000 en mujeres (8). En otro estudio realizado en Estados Unidos y publicado en 2003 (encuesta transversal de 2.042 residentes seleccionados al azar del Condado de Olmsted, Minnesota, de 45 años de edad o más, a partir de junio de 1997 hasta septiembre de 2000), la prevalencia total de IC fue del 2,2%, con un aumento significativo desde el 0,7% a los 45-54 años hasta el 8,4% de los mayores de 75 años (9).

En conjunto, los estudios españoles muestran cifras totales de prevalencia de la IC superiores (aproximadamente el doble) a las descritas en otros países occidentales. Aunque para algunos autores esta diferencia podría ser real y se debería a la disparidad de las poblaciones estudiadas, es probable que la discordancia de cifras se deba a las peculiaridades metodológicas de los distintos trabajos. Tal y como hemos comentado, los estudios españoles sobre prevalencia de IC son escasos y la participación de centros y pacientes según criterios de conveniencia o voluntariedad podría haber producido un sesgo «positivo» de selección; otra limitación es representada por los estudios que basan la estimación de prevalencia sobre registros codificados según la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9 o CIE-10), sabiendo que su validez depende de una correcta codificación, ya que no aplican un protocolo o algoritmo “ad hoc” (posible variabilidad interinstitucional y falta de fiabilidad de los diagnósticos de IC). Para conocer nuestra realidad de modo fiable, se hace necesaria la realización de trabajos de base poblacional con diseño apropiado y criterios actuales de diagnóstico de IC. Independientemente de las cifras discordantes en cuanto a prevalencia en nuestro país, en comparación con otros países, el impacto sanitario es relevante, motivo por el que es necesario seguir realizando estudios de prevalencia, tratamiento y factores de riesgo, para establecer estrategias que permitan actuar sobre su prevención y manejo clínico (3).

## **Incidencia**

En España tenemos datos de incidencia de IC entre el año 2000 y 2007, que resultó de 2,96/1.000 personas-año en 2000 y 3,90/1.000 personas-año en 2007 (estudio poblacional prospectivo con participantes de  $\geq 14$  años con diagnóstico reciente de IC, según criterios de Framingham) (10). Estas cifras son muy similares a las descritas en el estudio de Framingham, efectuado en Estados Unidos en los años ochenta, en que la incidencia entre los pacientes de 45 años o más era de 4,7/1.000 personas-año en las mujeres y 7,2/1.000 personas-año en el caso de los hombres.

En estudios europeos más recientes, como el de Rotterdam, publicado en 2004, un estudio prospectivo de cohortes realizado con la colaboración de habitantes  $\geq 55$  años de Ommoord, Rotterdam, en los Países Bajos (11), se describió una incidencia de IC creciente con la edad, que pasaba de 1,4/1.000 personas-año a los 50-59

años, a 3,1/1.000 personas-año a los 60-64 años, a 5,4/1.000 personas-año a los 65-69 años, a 11,7/1.000 personas-año a los 70-74 años y a > 17,0/1.000 personas-año a los 75 y más años. Hasta los 75 años, la incidencia de IC era mayor entre los varones; a partir de esa edad, la incidencia era similar en ambos sexos, e incluso superior entre las mujeres con edades extremas (> 85 años).

## **Hospitalizaciones**

En la historia natural de la IC son habituales las descompensaciones, que habitualmente requieren hospitalización y tienden a seguir un patrón bimodal, con picos de mayor frecuencia tras el diagnóstico (el 30% de las rehospitalizaciones en IC) y en la fase final de la enfermedad (el 50% de las rehospitalizaciones). En España, como en otros países industrializados, la IC es la primera causa de hospitalización de los mayores de 65 años (12). Desde 2003, el Instituto Nacional de Estadística recoge los datos de hospitalización con el diagnóstico principal de IC. En el período 2003-2011, el número de ingresos por IC de personas de más de 65 años aumentó en un 26%, en un período en que la población de más de 65 años creció un 13%. Dicho de otro modo, el incremento de ingresos por IC entre la población anciana duplicó el ritmo de crecimiento de esa población (3).

En cuanto a las características clínicas basales, los pacientes que ingresan por descompensaciones de IC comparten, lógicamente, muchas de ellas con los pacientes ambulatorios. Sin embargo, suelen ser pacientes más ancianos (un 70% tiene más de 70 años), con mayor número de comorbilidades (62% con otras enfermedades previas como la insuficiencia renal, arteriopatía periférica, neoplasias, enfermedad cerebrovascular u otras enfermedades neurológicas) y clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) más avanzada que los pacientes ambulatorios (clase NYHA III-IV en un 60% de los pacientes) (13).

En los Estados Unidos (EE.UU.) la IC también es la condición más común de ingreso hospitalario en las personas de más de 65 años, seguida de la neumonía, el cáncer o la enfermedad cerebrovascular. De los pacientes con primer diagnóstico de IC en el ámbito ambulatorio en el condado de Olmsted, 74% fueron hospitalizados en una media de 1,7 años (14). En los EE.UU., hubo más de 1,1 millones de altas

hospitalarias de pacientes con un diagnóstico principal de IC en 2006, de 2,4 hasta 3,6 millones con IC como diagnóstico primario o secundario (14).

Los factores precipitantes más frecuentes de descompensación, que a menudo requieren de hospitalización, según un estudio español de Formiga et al (15), fueron las infecciones, más frecuentemente respiratorias (en el 29% de los casos), las arritmias (22%), la anemia (16%) y la falta de cumplimiento terapéutico (12%). Sobre muchos de estos factores podemos actuar con un seguimiento apropiado de los pacientes en unidades específicas y de manejo multidisciplinar, inclusive a nivel ambulatorio, como los Hospitales de Día, que pretenden disminuir la tasa de reingresos (16). Alternativas más recientes, en Cataluña, son las Unidades de Subagudos, unidades ubicadas en centros de atención intermedia y dedicadas a personas mayores con patologías crónicas y con frecuentes descompensaciones, que tienen una alta prevalencia de IC como diagnóstico principal de ingreso, tal y como hemos descrito en un trabajo reciente (17).

Otros autores han estudiado las diferencias según el sexo, en la presentación y las características de los pacientes con IC aguda (18), en pacientes atendidos en los servicios de urgencias de 10 hospitales terciarios españoles. Las mujeres (n=501; 53%), con respecto a los varones, presentaron una mayor edad (media [Desviación Estándar] de 79 [9] frente a 75 [10] años respectivamente), más prevalencia de hipertensión (el 83,4 frente al 74,9%), de valvulopatía (el 23,1 frente al 17,8%) y de obesidad (el 21,9 frente al 15,6%) y menor prevalencia de cardiopatía isquémica (el 26,5 frente al 43,3%) y tabaquismo (el 4,4 frente al 18,7%). En cuanto al tratamiento ambulatorio, las mujeres fueron tratadas menos frecuentemente con betabloqueantes (el 19,6 frente al 30,2%) y antiagregantes (el 34,1 frente al 41,3%). El tratamiento en urgencias fue similar en ambos grupos, excepto que las mujeres recibieron más frecuentemente digoxina (el 25,7 frente al 17,4%). Las mujeres ingresaron menos en cardiología (el 8,0 frente al 13,8%).

Así mismo, en el estudio EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency) (19), se intentó analizar el papel del ecocardiograma y los resultados en un seguimiento a corto término de pacientes que ingresaron por un episodio de IC, participando un total de 9 hospitales e incluyéndose consecutivamente todos los

pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca aguda (N=977) durante 2 meses. Se recogieron datos sobre el perfil clínico y la evolución a corto plazo (mortalidad intrahospitalaria y mortalidad y reconsulta a los 30 días). Se recogieron datos de eventuales ecocardiografías previas y la cuantificación de la fracción de eyección (FE) ventricular izquierda, en caso de existir (<45% Vs superior). El ecocardiograma estaba disponible en el 54,9%, siendo mayoritario el grupo con FE deprimida (57,4%). Los pacientes que no tenían una ecocardiografía eran mayores y con menos antecedentes patológicos. Los pacientes con función sistólica deprimida eran más frecuentemente varones, jóvenes, fumadores activos, con enfermedad isquémica del corazón y tenían signos de insuficiencia cardíaca izquierda (ortopnea y disnea paroxística nocturna). Con menor frecuencia, eran hipertensos, con enfermedad cardíaca valvular, con fibrilación auricular crónica y la presión arterial sistólica en el servicio de urgencias fue menor. La mortalidad intrahospitalaria fue del 5,3%, la mortalidad a los 30 días 8.9% y la reconsulta a los 30 días del 27,2%. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de estas variables de evolución en función de la existencia o no de una ecocardiografía o en el tipo de disfunción que se encuentra en ella.

## **Mortalidad**

En la Unión Europea, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, mientras que en España constituye la segunda causa después del cáncer. En nuestro país, la IC es la cuarta causa de muerte cardiovascular (detrás de la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y otras enfermedades del corazón) y motiva el 10% de los fallecimientos por causa circulatoria de los varones y el 16% de los de mujeres. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en nuestro medio la IC causó el 3% absoluto de las defunciones de varones y el 10% de las de mujeres en 2010 (3). La tasa bruta de mortalidad por IC en España ha sufrido un descenso notable en la última década: en 2000 fue de 46 casos/100.000 habitantes (28 varones y 56 mujeres) y pasó a ser de 35 casos/100.000 habitantes (25 varones y 45 mujeres) en 2010. Sin embargo, esta disminución de la mortalidad por IC debe tomarse con cautela. En España, las tasas de mortalidad se calculan a partir de datos de los registros de defunción basados en los certificados de defunción, siendo obligatorio definir en estos certificados una causa de muerte.

Lamentablemente, apenas se ha estudiado la validez de esta certificación y, por ello, no se pueden descartar diferencias temporales en la codificación diagnóstica que impidan una comparación adecuada. En las series de pacientes ambulatorios con IC, las tasas de mortalidad son inferiores y varían con las características basales. Así, en el estudio BADAPIC (BAse de DATos de Pacientes con IC) (20) la mortalidad fue del 6% tras un seguimiento de  $13 \pm 4$  meses, en su mayoría por causa cardiovascular (90% de los casos), cifra inferior a las de otros estudios españoles y europeos con mayor seguimiento, que típicamente reflejan tasas de mortalidad de un 20-30% (21). Esto puede deberse a que la población del BADAPIC tenía una media de edad inferior (66 años) y menor número de comorbilidades que las de otras series. Dos trabajos de publicación más reciente subrayan el mismo hecho: el estudio multicéntrico MUSIC (MUerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca) comunicó una mortalidad del 27% en 44 meses de seguimiento (22), mientras que la serie de Pons et al, en el hospital de Badalona, mostró una mortalidad mayor, del 37% a los 36 meses (23). En éste, los pacientes tenían una media de edad mayor (69 frente a 65 años), peor clase funcional y mayores porcentajes de comorbilidades (insuficiencia renal y diabetes mellitus) y de etiología isquémica. En los EE.UU., en una de cada ocho muertes consta la IC en el certificado de defunción, el 20% de los cuales tienen la IC como la principal causa de mortalidad. Basado en el Framingham Heart Study, la mortalidad a 30 días es de alrededor del 10%, la mortalidad a 1 año es del 20-30% y la mortalidad a 5 años es de 45-60%. Después de la hospitalización, el pronóstico empeora. A partir de un estudio de la comunidad en Worcester, Massachusetts, la mortalidad a los 5 años fue de más del 75% después de la primera hospitalización. En Europa hay estimaciones ligeramente más favorables, con mortalidad al año y 5 años del 11% y 41%, respectivamente (11); dichas diferencias probablemente sean debidas a la selección de los pacientes y las definiciones de IC que conducen a la inclusión de los casos más leves (14).

## **Aspectos clínicos de la insuficiencia cardíaca**

### **Clasificación**

En cuanto a los términos descriptivos que hacen referencia a la IC, son numerosos y se pueden utilizar varias expresiones complementarias, algunos de los ejemplos más relevantes serían: términos de “aguda” y “crónica” en referencia a cronología de la enfermedad, “sistólica” y “diástolica”, haciendo referencia a la clasificación basada en datos ecocardiográficos como la fracción de eyección (permitiéndonos orientar también hacia la etiología de la IC), “derecha” e “izquierda”, haciendo referencia a los síndromes asociados, que se presentan normalmente acompañados de congestión venosa sistémica o pulmonar y producen signos de hinchazón de tobillos o edema pulmonar. La causa más frecuente de insuficiencia ventricular derecha es un aumento de la presión arterial pulmonar debido a la insuficiencia del ventrículo izquierdo, que lleva a una mala perfusión de los riñones, retención de sal y agua y acumulación de fluidos en la circulación sistémica. También contamos con la clasificación de la NYHA, haciendo referencia a los síntomas relacionados con la capacidad funcional, o la clasificación según la ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association), teniendo en cuenta la anomalía estructural presente (miocardio, válvulas, pericardio). Vemos que muchas de las formas de clasificación de la IC se complementan entre sí, pudiéndose utilizar varios términos a la vez para definirla en cada ocasión. Otros ejemplos serían: “descompensada” o “estable”, “transitoria”, “recurrente o episódica” (24).

### **Presentación clínica**

Las causas más comunes que pueden determinar una alteración de la función cardíaca son el daño o pérdida de músculo cardíaco por isquemia, aumento de la resistencia vascular con hipertensión, o desarrollo de taquiarritmia, siendo la más frecuente la fibrilación auricular. La enfermedad coronaria es la que más frecuentemente causa IC (hasta en el 70% de pacientes), en cambio la causa valvular y las miocardiopatías suponen el 10% de los casos de IC.

En cuanto a la clínica, la intensidad de la misma predispondrá al paciente a buscar atención médica. Básicamente la disnea, la astenia y la fatiga son síntomas característicos, siendo especialmente difíciles de identificar en el paciente anciano, debido a la pérdida de funcionalidad por otras posibles causas o síntomas y por su importante comorbilidad asociada. Por este motivo hay un infradiagnóstico en numerosas ocasiones, pudiéndose atribuir los síntomas a la propia edad (25), sin olvidar también que en el paciente geriátrico es frecuente la presentación atípica de las enfermedades. De ahí radica la importancia de una anamnesis detallada y de exploración física y exploraciones complementarias pertinentes para establecer un diagnóstico. No obstante, no sólo es importante establecer un diagnóstico clínico, sino posteriormente disponer de información en cuanto al pronóstico de la enfermedad para una adecuada toma de decisiones, sobre todo en pacientes ancianos. De hecho, nuestro trabajo está motivado por la escasez de estudios que tienen en cuenta a esta población y que dificulta el manejo clínico en edades avanzadas (26).

## **Tratamiento**

No es objetivo del presente trabajo realizar un análisis exhaustivo en cuanto al tratamiento no farmacológico, farmacológico, o mediante intervencionismo cardíaco, detallados en las guías de práctica clínica. Sin embargo, consideramos relevante mencionar la importancia del cumplimiento terapéutico y del uso de los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs) y betabloqueantes en pacientes ancianos, éstos últimos cada vez más implantados en esta población, de acuerdo a las últimas evidencias. El tratamiento farmacológico constituye una parte importante del tratamiento con importante impacto significativo en los síntomas, capacidad funcional, calidad de vida, morbilidad y pronóstico. Actuaciones como el control de síntomas y del peso, la información sobre cuándo contactar con los profesionales de la salud, el cumplimiento terapéutico, la modificación de hábitos tóxicos y dietéticos y control de factores de riesgo cardiovascular, suponen medidas importantísimas en el control del paciente con IC (27). Sólo entre el 20-60% de los pacientes con IC cumplen el tratamiento (no farmacológico y farmacológico). En cambio, la baja adherencia muchas veces es debida a no entender las recomendaciones o no recordarlas, mejorando si se establece una relación cercana entre profesionales

sanitarios y pacientes (28). En cuanto al tratamiento farmacológico, destacar principalmente, como hemos apuntado previamente, la indicación de IECAs, Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII), en caso de intolerancia a IECAs, y betabloqueantes en pacientes con FE<40%, mejorando la supervivencia (24) (29). El estudio SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) (30) incluyó 2128 pacientes mayores de 70 años de los que el 36% tenía FE> 35%, reduciéndose la mortalidad por causa cardiovascular y los reingresos en pacientes que realizaban tratamiento betabloqueante con nebivolol. A destacar que el tratamiento farmacológico se centra en la presencia de sintomatología de IC y la FE. Sabemos que en pacientes con IC diastólica, extrapolamos las recomendaciones de la IC sistólica, y más en nuestros pacientes, en los que mayoritariamente no disponemos de datos ecocardiográficos.

## **La insuficiencia cardíaca en la persona mayor**

### **Presentación y evidencia científica en personas mayores**

Disponemos de guías clínicas en cuanto al diagnóstico y manejo de la IC avaladas por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y por la ACC/AHA en las que existe amplia información sobre el diagnóstico y tratamiento y últimas novedades en cuanto al manejo de la IC. Sin embargo, en ellas apenas se ven reflejadas recomendaciones en la población geriátrica, destinando poco menos de media página a las peculiaridades en la población anciana. Se hace referencia a que la IC con FE conservada es más frecuente en ancianos y mujeres, que la IC está infradiagnosticada, atribuyéndose falsamente en muchas ocasiones la clínica a la propia edad, las comorbilidades o al estado de salud; también se subraya el aumento de riesgo de interacciones farmacológicas debidas a la polifarmacia y la alta prevalencia de afectación de la función renal, motivo que obligará a monitorizar dosis de IECA, ARAll, espironolactona o digoxina, por ejemplo. La forma de presentación clínica de la IC se basa típicamente en la presentación de disnea, fatiga y edemas, aunque no debemos olvidar que, frecuentemente en la población geriátrica, la forma de presentación de las enfermedades puede ser atípica (apatía, agitación, insomnio), sobre todo si existe deterioro cognitivo. Como vemos, los principales síntomas de la clínica a menudo pueden atribuirse a la propia edad avanzada, por lo que deberemos ser rigurosos en la valoración y exploración de estos pacientes para no infradiagnosticar la IC y evitar descompensaciones graves de la enfermedad. Esta infrarrepresentación en las guías clínicas podría fundamentarse en la escasez de datos disponibles, ya que los pacientes de edad avanzada son a menudo excluidos de los ensayos clínicos, tanto farmacológicos como no farmacológicos (31), habitualmente por edad avanzada, presencia de comorbilidades, polifarmacia o esperanza de vida reducida. En este sentido, las guías de práctica clínica que aplicamos a la hora de tratar una persona mayor con IC se basan generalmente sobre estudios realizados en otras poblaciones. Sin embargo, para mejorar la atención y el manejo de esta población, es fundamental disponer de datos reales de las poblaciones que pretendamos atender, y que representan las más frecuentemente afectadas por IC. No debemos olvidar la

importancia de incluir pacientes ancianos con deterioro cognitivo, entre sus comorbilidades, en programas multidisciplinarios individualizados, si queremos mejorar la adherencia al tratamiento y reducir los reingresos (16) (2) (32). Se precisa de mayor evidencia sobre diferentes opciones de tratamiento en mayores, teniendo en cuenta los resultados relacionados con la supervivencia, el estado funcional y la calidad de vida. Calculadoras de riesgo y otras herramientas similares podrían ayudar a los clínicos en la toma de decisiones de acuerdo al perfil de pacientes y la multimorbilidad, siendo escasos los estudios al respecto. Mejorar la supervivencia y el pronóstico de acuerdo al perfil de pacientes y la multimorbilidad, sin olvidar la calidad de vida y la situación funcional que va deteriorándose poco a poco, son los objetivos en nuestra práctica clínica diaria. Así mismo, debemos tener en cuenta las preferencias del paciente, sus preocupaciones, indagar sobre el plan de tratamiento actual y el pronóstico en la toma de decisiones, así como las interacciones del tratamiento según la evidencia encontrada en estudios ya realizados (33).

### **Pronóstico en personas mayores: rol de la valoración geriátrica**

La IC representa el trastorno por excelencia del envejecimiento cardiovascular, lo que refleja la convergencia de los cambios relacionados con la edad en el sistema cardiovascular y otros órganos y sistemas, por un lado, y el aumento de la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en la edad avanzada por el otro. Tal y como se ha comentado, la prevalencia y la incidencia de IC aumentan progresivamente con la edad, imponiendo una enorme carga para la sociedad con respecto a mortalidad, morbilidad y costes de salud asociados, y, pese a los importantes avances en el tratamiento, el pronóstico sigue siendo pobre. Como la población envejece, se prevé que el número de personas mayores con IC aumentará progresivamente (34). Padecer IC ya constituye un predictor de menor supervivencia, respecto a población sana (35), como también de discapacidad (36). En la misma dirección, el tener mayor comorbilidad asociada en pacientes que ya padecen IC comporta un aumento del riesgo de mortalidad. Sin embargo, pocos son los estudios que analizan la importancia pronóstica de las condiciones geriátricas en la IC. La valoración geriátrica integral (VGI) constituye una importante herramienta diagnóstica útil en el día a día del geriatra que permite facilitar el abordaje del paciente geriátrico. La VGI es un proceso diagnóstico

dinámico y estructurado que permite detectar y cuantificar los problemas, necesidades y capacidades del anciano en las esferas clínica, funcional, mental y social para elaborar, basado en ellos, un listado de problemas con objetivo de realizar una estrategia interdisciplinar de intervención, tratamiento y seguimiento con el fin de lograr mayor grado de independencia, calidad de vida y de optimizar los recursos. Diferentes publicaciones recientes se han concentrado sobre el análisis de variables geriátricas como posibles factores pronósticos independientes de mortalidad en personas de 65 o más años. Con el objetivo de tener una visión exhaustiva de los principales trabajos que analizan posibles factores pronósticos de mortalidad en personas con IC, hemos realizado una búsqueda bibliográfica y hemos analizado algunos indicadores predeterminados de los trabajos encontrados. Para realizar la búsqueda, hemos utilizado el Pubmed con las siguientes palabras clave y operadores booleanos: “Mortality” AND “Heart failure” AND “Geriatric assessment”. También hemos incluido otros artículos seleccionados a partir de la bibliografía de los trabajos seleccionados a través de la búsqueda, o que ya teníamos en nuestra base de datos y que cumplían los criterios de inclusión. En la tabla a continuación (Tabla 1), presentamos los aspectos más relevantes de los trabajos seleccionados. Los 16 trabajos finalmente seleccionados y revisados por cumplir los criterios predefinidos (incluir personas mayores con IC, analizando el rol de variables geriátricas en asociación con la mortalidad), son en su mayoría realizados en otros países. Destaca, inicialmente, la escasez de estudios realizados en la comunidad: sólo 4 publicaciones se centraban en una muestra de población y, en un caso, en realidad, ésta era seleccionada a nivel de una consulta externa especializada como la de una Unidad de IC, mientras en otro, de Baldasseroni et al (37), la única variable considerada por los autores como parte de la valoración geriátrica era el índice de masa corporal (IMC). En general, los datos disponibles de valoración geriátrica fueron limitados; por ejemplo, en algunos casos era disponible únicamente una valoración nutricional. La mayoría de los otros contaban con una valoración funcional. En muchos de los trabajos revisados, una peor situación previa y el deterioro cognitivo emergen como factores de riesgo independientes para mortalidad.

Entre los trabajos más relevantes, el de Chaudhry et al (38) incluyó beneficiarios del Medicare que precisaron un ingreso por IC, resultando una cohorte de 62330 pacientes; pacientes de traslados interhospitalarios, sin documentación de IC al ingreso, pacientes en los que no se pudiese verificar su estado vital, estados confusionales agudos-delirium quedaron excluidos. Los autores realizaron un seguimiento para valorar la mortalidad a corto y largo plazo (30 días y 5 años respectivamente). El trabajo concluye que tanto la demencia como la discapacidad en la movilidad (necesidad de uso de bastón, caminador o de otra persona) constituyen factores de riesgo independientes de mortalidad a corto (30 días) y largo plazo (5 años) en pacientes con IC (hospitalizados por ello). En el trabajo de Dodson et al (39), con 282 pacientes incluidos, el hecho de no detectarse o documentarse deterioro cognitivo se asoció a mayor mortalidad a los 6 meses y a más reingresos, respecto a los pacientes sin deterioro cognitivo. En nuestro entorno, Formiga et al (40) también demostraron que una mejor situación funcional previa se asociaba a una mortalidad reducida a los 3 meses, aunque no con menos reingresos por IC. Más en detalle, se analizaron 1431 pacientes de 75 años o más, introducidos prospectivamente en un registro español de IC (RICA), valorando la relación entre el I. Barthel previo y la mortalidad a los 3 meses. Los análisis multivariantes según modelos de Cox, encontraron que una mejor situación funcional previa (reflejada por el índice de Barthel) se correlacionaba con una reducción de todas las causas de mortalidad a los 3 meses después del alta [Hazard Ratio (HR)=0.981, IC95%=0,975-0,986,  $p < 0,001$ ]. Otras variables asociadas de forma independiente con la mortalidad de 3 meses fueron el sexo masculino, menor índice de masa corporal, una menor presión arterial sistólica, el diagnóstico de la diabetes y la enfermedad renal crónica, una peor clase de la NYHA y no recibir tratamiento con betabloqueantes.

**Tabla 1.** Tabla de revisión bibliográfica (los trabajos están presentados en orden cronológico inverso, a partir de los más recientes)

1er autor, revista, año	Transversal/longitudinal, prospectivo/reprospectivo	Multicéntrico o en único centro	Hospitalario o Ambulatorio (comunidad)	Población (edad y criterios de inclusión relevantes)	N	Seguimiento	Variables geriátricas examinadas	Variables de resultado (outcome)	Principales resultados (variables asociadas con mortalidad)	Principales resultados (variables asociadas con otros outcomes)
Vidán MT, Clin Cardiol 2014 (41)	Longitudinal prospectivo	único centro	Hospitalario	≥70 años, hospitalizados por IC; excluidos pacientes con alta dependencia y deterioro cognitivo	450	1 año tras el ingreso hospitalario	-Estado funcional (dependencia en ABVDs) -Movilidad -Marcha y equilibrio (SPPB) -Cognición (MMSE, Test Reloj) -Ánimo (GDS Yesavage) -Déficit sensorial -Criterios fragilidad según el CHS	Mortalidad, reingresos, evolución funcional, calidad de vida y uso de recursos sociales a los 1,3,6,12 meses	Pendientes (publicación exclusiva del diseño, hasta la fecha)	Pendientes
Rodríguez-Pascual C, Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2014 (42)	Longitudinal prospectivo	único centro	Hospitalario	≥75 años, hospitalizados por IC en UGA; excluidos pacientes con alta probabilidad de fallecer en 4 semanas por causa no cardiovascular e ingresos <24 h o con falta de datos relevantes para el estudio	487	2 años tras el alta	Puntuación en escala de valoración geriátrica integral (CGA scale) (rango 0-10), basada en dependencia funcional en actividades diarias, comorbilidad, movilidad limitada, deterioro cognitivo, uso previo de medicación	Mortalidad a los 2 años	Una peor puntuación global en la escala CGA como la puntuación de los sub-componentes (dependencia funcional, movilidad, comorbilidad, deterioro cognitivo, polifarmacia) mostraron una asociación con la mortalidad	--

Formiga F, Int J Cardiol 2014 (40)	Longitudinal prospectivo	Multicéntrico (Registro Nacional Español de IC; RICA)	Hospitalario	≥75 a hospitalizados por IC (como diagnóstico principal); excluidos pacientes fallecidos durante ingreso	1431	3 meses	-Discapacidad (I.Barthel previo al ingreso) -Cognición (Short Portable Mental Status questionnaire (SPMSQ Pfeiffer)) - Comorbilidad (I.Charlson)	Mortalidad por cualquier causa a los 3 meses del alta	Discapacidad previa al ingreso se asociaba con la mortalidad. Otras variables asociadas con mortalidad incluían sexo masculino, factores de riesgo vascular, clase funcional NYHA, ausencia de b-bloqueantes	--
Roig T, Rev Esp Geriatr Gerontol, 2013 (4)	Longitudinal prospectivo	único centro	Hospitalario	≥75 a ingresados por IC en UGA; excluidos pacientes fallecidos durante ingreso	101	1 año	-Discapacidad (I.Barthel previo, al ingreso y al alta, I.Lawton) - Comorbilidad (I.Charlson) - albúmina - sdes.geriátricos previos e incidentes -Cognición (SPMSQ Pfeiffer)	Mortalidad por cualquier causa al año	Peor situación funcional previa asociada con mayor mortalidad	Peor situación funcional previa asociada con más reingresos a los 6 meses
McNallan SM, Am Heart J 2013 (43)	Longitudinal prospectivo	--	Comunidad	IC diagnosticada mediante criterios de Framingham (edad media 71±14 años)	223	Promedio de 2,4 años	-Fragilidad definida de acuerdo a fenotipo biológico CHS -Fragilidad definida por Índice de Fragilidad basado en 32 ítems (valoración en diferentes AVDs, comorbilidad, etc)	-Mortalidad global y cardiovascular	- Índice de fragilidad y fenotipo biológico de fragilidad ambos predicen la mortalidad	--

Sergento L, J Nutr Health Aging 2013 (44)	Longitudinal Prospectivo	--	Comunidad	<65 años con IC sistólica estable, con clase funcional NYHA II-III y tratamiento optimizado.  excluidos pacientes hospitalizados recientemente (<3 meses)	50	1 año	-Valoración nutricional con Mini Nutritional Assessment (MNA)entero y Short Form	-Mortalidad hospitalarios -Calidad de vida	-MNA-Short Form asociado a mayor mortalidad	MNA- Short Form asociado a más ingresos (así como proBNP, escala de calidad de vida y clase NYHA III)
Yoshiharu Kinugasa, MD, Circ J 2013 (45)	Longitudinal prospectivo	único centro	Hospitalario	Pacientes con IC y FE preservada $\geq 40\%$ (edad media $77 \pm 11$ años);  excluidos pacientes con IC de etiología valvular severa, congénita, bloqueo completo AV, enf. pericardio, HTP primaria, embolia pulmonar, infarto agudo miocárdico; y con cáncer, cirrosis, diálisis o falta de datos	152	2 años tras el alta	GNRI (índice de riesgo nutricional geriátrico)	Mortalidad cardiovascular/no cardiovascular (CV/no CV), dependencia funcional y reingresos	Riesgo nutricional moderado/grave predictor de mayor mortalidad (CV y no CV); Otras variables relacionadas con mayor mortalidad: edad avanzada, ingreso previo por IC, valores elevados de BUN y BNP	- Riesgo nutricional moderado/grave predictor de mayor dependencia -No diferencias en cuanto a reingresos
Rodríguez-Pascual C, Am Heart J 2012 (46)	Longitudinal prospectivo	único centro	Hospitalario	$\geq 75$ años, ingresados por IC en UGA;  excluidos pacientes con alta probabilidad de fallecer en 4 semanas por causa no cardiovascular y los que fallecían o eran dados de alta a las 24 h del ingreso	581	Ingreso hospitalario (período de inclusión 3 años)	Puntuación en escala de valoración geriátrica integral (CGA scale) (rango 0-10), basada en dependencia funcional en actividades diarias, comorbilidad, movilidad limitada, deterioro cognitivo, uso previo de medicación	Mortalidad hospitalaria	Mayor puntuación en escala CGA y alteraciones en movilidad y función cognitiva previas al ingreso asociadas a mayor mortalidad hospitalaria. Otras variables asociadas: NYHA III/IV, edema pulmonar, i. renal	--

Delgado Parada E, Arch Gerontol Geriatr 2012 (47)	Longitudinal prospectivo	único centro	Hospitalario	≥70 años, ingresados por IC (diagnóstico de ingreso) en UGA, sin requerir ingreso en cuidados intensivos.  excluidos pacientes con enfermedades terminales	94	1 año	-Valoración funcional (I. Barthel y Lawton) - Cognición (SPMSQ Pfeiffer) - Institucionalización previa - Comorbilidad (I.Charlson)	Mortalidad al año del alta y deterioro funcional en actividades básicas e instrumentales.	Mayor dependencia funcional previa al ingreso asociada con mayor mortalidad	Mayor dependencia funcional previa al ingreso asociada con funcional al año.
Baldasseroni S, J Cardiovasc Med , 2011 (37)	Longitudinal prospectivo	Multicéntrico	Comunidad (Registro Italiano IN-CHF)	Pacientes con diagnóstico de IC según la <i>European Society of Cardiology</i> (edad media 63±12 a)	4670	1 año	Índice de Masa Corporal (IMC)	-Mortalidad al año -Reingresos	- Na≤ 135mEq/l predictor independiente de mortalidad al año; pacientes con hiponatremia leve-moderada presentaron un mayor riesgo de muerte (que los pacientes con valores normales) - IMC como variable continua tiene un papel protector en la mortalidad al año	Hiponatremia asociada a mayor riesgo de hospitalización
Blondé-Cynober F, Arch Gerontol Geriatr 2011 (48)	Longitudinal prospectivo	único centro	Hospitalario	>65 años ingresados con sospecha de IC (confirmada en el 41% de la muestra, HF group)	64	6 meses	GNRI (índice de riesgo nutricional geriátrico)	-mortalidad a los 2 y 6 meses -eventos cardiovasculares a 2 y 6 meses	-valor de BNP no predictor de mortalidad ni a los 2, ni 6m.	-BNP predictor de eventos CV -valor de BNP sin correlación con GNRI

Vigder C, IMAJ, 2010 (49)	Longitudinal retrospectivo	único centro	Hospitalario	≥80 años, diagnosticados de IC (IC crónica estable o exacerbación aguda) hospitalizados	96	1 año	-Valoración funcional (dependencia o no en AVBDs) -Fragilidad (leve ayuda para AVBDs) -Peso, IMC -Comorbilidad (presencia de anemia, HTA, IR, DM, ictus/AIT, EPOC, enf.vascular periférica)	Mortalidad al año	- Mayor IMC tiene efecto protector protege - Niveles de urea elevados asociados con más riesgo	--
Chiarantini D, J Card Fail 2010 (50)	Longitudinal prospectivo	Multicéntrico	Hospitalario	≥65a ingresados por IC descompensada;  exclusión por deterioro cognitivo grave, expectativa de vida <3meses a causa de enfermedades no cardíacas, vivir fuera del área de recogida, fallecer en el hospital o datos incompletos	157	Promedio de 444 días	-Valoración geriátrica integral (estado funcional, NYHA, cognición (MMSE), ánimo (GDS Yesavage) comorbilidad (escala Cumulative Illness Rating Scale, CIRS), marcha y equilibrio (SPPB)	Mortalidad durante el seguimiento	-SPPB y comorbilidad grave predictores de supervivencia -otras variables asociadas a aumento de mortalidad: peor clase funcional de la NYHA, baja fracción de eyección.	--
Pilotto A, Circ Heart Fail 2010 (51)	Longitudinal prospectivo	Único centro	Hospitalario	≥65a con diagnóstico de IC con valoración geriátrica integral completa realizada durante el ingreso	376	1 mes	- Multidimensional Prognostic Index (MPI) basado en: estado funcional (AVDs), cognitivo (SPMSQ), nutricional (MNA), riesgo UPPs (Exton-Smith Scale), comorbilidad (Cumulative Illness Rating Scale Index-CIRS), soporte social, fármacos.	Mortalidad	Peor MPI asociado con mayor mortalidad	--

Chaudry SI, J Am Coll Cardiol 2010 (38)	Longitudinal prospectivo	Multicéntrico	Hospitalario (basado sobre datos administrativos de Medicare)	≥65a hospitalizados por IC; excluidos pacientes de traslados interhospitalarios, pacientes sin documentación de IC al ingreso, pacientes sin que se pudiese verificar su estado vital, con delirium	62330	5 años	-Discapacidad en movilidad (necesidad de uso de bastón, caminador o de otra persona) -Demencia	- Mortalidad 30 días - Mortalidad 5 años	- Asociados con mortalidad a los 30 días: demencia y discapacidad en movilidad (más creatinina, cáncer entre otras) - Asociados a mortalidad a 5 años: demencia, discapacidad en movilidad (más creatinina, cáncer, IC previa, estenosis aórtica)	--
Lupón J, Rev Esp Cardiol 2008 (52)	Longitudinal prospectivo	único centro	Comunidad (selección a nivel de Unidad de Insuficiencia cardíaca)	Incluidos todos los pacientes derivados a la Unidad de IC de cualquier etiología; no criterios de exclusión	620	1 año	-Fragilidad (Barthel <90, OARS <10 en mujeres y <6 en hombres, Pfeiffer >3± según nivel educativo, respuesta positiva para depresión en GDS, falta de soporte) -Síntomas depresivos	-Mortalidad al año - Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	Fragilidad asociada con mortalidad	Sin asociación en análisis multivariante

Legenda: ABVDs: actividades básicas de la vida diaria; AIT: accidente isquémico transitorio; AVDs: actividades de la vida diaria; BNP: Brain Natriuretic Peptide; BUN: Blood Urea Nitrogen; CGA: Comprehensive Geriatric Assesment; CIRS: escala Cumulative Illness Rating Scale; criterios de fragilidad CHS incluían 3 o más entre fuerza de prensión débil, agotamiento físico, lentitud, baja actividad y pérdida de peso en un año involuntaria; CV: CardioVascular; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; escala OARS: Older Americans Resource and Services Group; GDS: Geriatric Depression Scale; GNRI: índice de riesgo nutricional geriátrico; HTA: hipertensión; IR: Insuficiencia renal; MMSE: Mini Mental State Examination; MNA: Mini Nutritional Assessment; MPI: Multidimensional Prognostic Index; proBNP: propéptido natriurético cerebral; SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire; SPPB: Short Physical Performance Battery; UGA: Unidad de Geriátria de Agudos; UPPs: úlceras por presión.

La idea de un posible rol de variables geriátricas en la predicción de diferentes resultados de salud, incluida la mortalidad, en personas mayores, no es de exclusiva aplicación en la IC. En general, en personas mayores afectas por enfermedades crónicas, se hipotiza que los factores que contribuyen a una evolución negativa sean múltiples (tanto un deterioro de diferentes órganos y sistemas a la vez, como otros aspectos sociales o ambientales). Encontrar intervenciones efectivas para prevenir o retrasar la discapacidad en las personas mayores es una prioridad de salud pública. La mayor probabilidad de beneficiarse de este tipo de intervenciones serían las personas frágiles que aún no son dependientes y las personas con discapacidad leve que están en alto riesgo de progresión, siendo este tipo de paciente frágil a menudo excluido de la investigación, así como los pacientes con alta comorbilidad (53). Por este motivo, indicadores geriátricos, como el estado funcional, podrían captar mejor la complejidad asociada al envejecimiento respecto a factores de riesgo clásicos, que estén implicados puramente en una relación sencilla y lineal de causa-efecto. Y estas variables geriátricas podrían ser útiles para “resumir” la complejidad a la hora de la toma de decisiones clínicas. En esta línea, diferentes autores, como Carey et al (54), han intentado validar índices pronósticos de mortalidad en población anciana, no únicamente afecta de IC, estableciendo como factores de riesgo independientes de mortalidad, por ejemplo, el sexo masculino, la edad, dependencia en uso de WC, en vestido, presencia de neoplasia, de IC y de enfermedad obstructiva crónica e insuficiencia renal, estableciendo unos puntos de cortes y puntuación, estratificando así a la población en cuanto a mayor o menor riesgo de mortalidad. Louise C. Walter et al (55) también se centraron en la creación de un índice pronóstico en pacientes de 70 años o mayores ingresados (no únicamente por IC) valorando las variables asociadas con la mortalidad al año y teniendo en cuenta condiciones geriátricas. Variables como el sexo masculino, la dependencia en AVDs, niveles más bajos de albúmina o la propia IC, daban mayor puntuación al índice pronóstico, condicionando así un aumento de riesgo de mortalidad al año. Estos estudios ponen de manifiesto que, a menudo, en las personas mayores con patologías crónicas, las variables geriátricas, como el estado funcional, permiten afinar en el pronóstico más allá de variables estrictamente clínicas. Afinar el pronóstico de las enfermedades

crónicas es clave, por ejemplo para mejorar e individualizar el tratamiento y para mejorar la información a pacientes y familias. Todos estos conceptos obviamente pueden ser trasladados a la IC que, tal y como hemos comentado, representa una enfermedad muy prevalente en las personas mayores y casi “paradigmática” de las enfermedades crónicas.

## **Justificación del trabajo**

Tal como hemos comentado, en muchos estudios, a menudo, las personas mayores son excluidas de la investigación sobre IC, sobre todo de estudios de intervención, siendo también los estudios observacionales escasos. Es fundamental que se sigan realizando estudios que incluyan pacientes mayores, porque representan un importante grupo de población, con alta comorbilidad, y frecuentemente excluidos de las guías de práctica clínica. Además, a menudo los estudios realizados en esta población no incluyen herramientas diagnósticas instrumentales, como por ejemplo el ecocardiograma, así que se acaba extrapolar los resultados obtenidos en otras poblaciones más jóvenes. En relación a los estudios observacionales, tal y como se puede interpretar de la revisión de la literatura que hemos presentado (Tabla 1), disponemos de pocos estudios realizados en personas mayores de la comunidad, siendo la mayoría de ámbito hospitalario y frecuentemente excluyendo pacientes de edad avanzada con pluripatología importante, deterioro cognitivo, etc. De ahí el motivo por el cual consideramos relevante realizar el presente estudio. También hemos subrayado la importancia de mejorar el pronóstico de las enfermedades crónicas en las personas mayores, en las cuales las causas y manifestaciones suelen ser complejas y multifactoriales, y ésto es fundamental para mejorar la toma de decisiones. En un estudio anterior, también incluido en la revisión (4), analizamos las variables geriátricas asociadas con la mortalidad al año en una muestra hospitalaria de un servicio geriátrico de agudos. En este caso, en cambio, nos pareció especialmente relevante, para avanzar en esta línea de investigación, focalizar en personas de la comunidad, dónde el conocimiento de la enfermedad puede ser menor respecto a ámbitos o entornos especializados, pero igualmente de gran relevancia a la hora de tomar decisiones. Además, la disponibilidad de

pruebas diagnósticas específicas, como el eco-Doppler cardíaco, es todavía menor, así que la valoración geriátrica integral puede tener más relevancia.

Por todos estos motivos hemos decidido centrar nuestro trabajo sobre los factores asociados a un incremento de mortalidad en personas mayores de la comunidad, con un interés particular para variables de la valoración geriátrica integral frente a variables cardiológicas clásicas. Tal y como comentaremos en los métodos, hemos tenido la oportunidad de utilizar datos de un estudio epidemiológico con características únicas para responder a las preguntas de este estudio, el Cardiovascular Health Study, pues se trata de un estudio realizado con población geriátrica y centrado sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular, que además nos ha dado la oportunidad de intercambiar impresiones sobre métodos y resultados con investigadores mundialmente reconocidos en epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.

# OBJETIVOS E HIPÓTESIS

## Objetivos

El objetivo de este trabajo es evaluar la asociación entre diferentes variables de la valoración geriátrica integral y distintas características cardiológicas clásicas con la mortalidad, global y cardiovascular, en una muestra de personas mayores de la comunidad con insuficiencia cardíaca.

## Hipótesis

- Nuestra hipótesis es que las variables de la valoración geriátrica integral se asocien con la mortalidad de forma independiente, con respecto a las características demográficas, a diferentes comorbilidades, a las variables cardiológicas clásicas y a otras covariadas, en la muestra de estudio.
- Hipotizamos también que esta asociación se mantenga independiente cuando se tenga en cuenta, como variable de confusión, la función cardíaca estimada con técnicas de eco-Doppler cardíaco.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## El Cardiovascular Health Study (CHS)

### Diseño y objetivos del CHS

Los datos de este trabajo se han obtenido de la base de datos del Cardiovascular Health Study (CHS), un estudio epidemiológico de los Estados Unidos específicamente centrado en factores de riesgo y enfermedad cardiovascular (ECV) en personas mayores de la comunidad. El estudio proporciona una oportunidad única para evaluar la asociación de la mortalidad con una amplia gama de variables de la valoración geriátrica integral, incluyendo el estado funcional y cognitivo, el rendimiento físico y la comorbilidad, junto con factores cardiovasculares convencionales. Por lo tanto, cuando nos planteamos los objetivos e hipótesis de la tesis, no propusimos una nueva recopilación de datos, sino que aprovechamos la oportunidad de acceder a estos datos, aunque a través de un procedimiento complejo y riguroso que detallamos en el último párrafo de esta sección, para explorar la asociación entre diferentes variables geriátricas, al lado de las cardiológicas clásicas, con la muerte, en personas con IC. La elección de utilizar estos datos para la tesis responde a diferentes consideraciones, concretamente de oportunidad y éticas: antes de todo, en nuestro entorno, y particularmente en el presente momento de crisis económica, plantear una recogida de datos “de nuevo”, que pueda alcanzar el tamaño de este estudio, en número de participantes y en extensión y calidad de valoración, sería impensable. Tal y como comentábamos, el CHS está específicamente centrado en envejecimiento y enfermedad y factores de riesgo cardiovascular, así que resulta muy adecuado para responder a nuestras preguntas. Desde el punto de vista ético, el utilizar datos ya recogidos para avanzar en el conocimiento con nuevas investigaciones, responde en parte a la exigencia de aprovechar ingentes recursos que se han gastado, aunque en otro País, y que han permitido sumar una mole de datos de tal magnitud que sus investigadores referentes nunca podrán llegar a explotar en todas sus facetas. Esta es también la filosofía gracias a la cual el CHS es un estudio “abierto”, que consiente a investigadores externos, con adecuadas garantías y que respeten

protocolos predefinidos, que explicaremos posteriormente, de utilizar estos datos.

## **Población y recogida de datos en el CHS**

El CHS fue financiado por el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) de los Estados Unidos en 1987, para determinar los factores de riesgo para el desarrollo y la progresión de la ECV en adultos mayores. El estudio reclutó a 5.888 adultos de 65 años o más en cuatro comunidades de Estados Unidos: Condado de Forsyth, Carolina del Norte; Condado de Sacramento, California; Condado de Washington, Maryland; Pittsburgh, Pensilvania. La población del centro de Pittsburgh fue totalmente urbana y los otros tres centros de campo reclutado una mezcla de poblaciones urbanas y rurales (56). En junio de 1990, cuatro centros completaron el reclutamiento de 5.201 participantes. Entre noviembre de 1992 y junio de 1993, una muestra adicional de 687 afroamericanos fue reclutada utilizando métodos similares, después de la encuesta de referencia inicial, para garantizar la representatividad étnica de la población de los Estados Unidos. Los participantes elegibles se tomaron de la aseguradora pública *Medicare* en cada área, incluyendo personas de 65 años o más, no institucionalizadas, que se esperaba se mantuvieran en la zona los siguientes tres años y fueran capaces de dar su consentimiento informado (57); se excluyeron pacientes que realizasen uso de silla de ruedas en el hogar al inicio del estudio o estuvieran recibiendo tratamiento por cáncer o en programas de cuidados paliativos. También fueron excluidos aquellos pacientes que no podían comunicarse con el entrevistador. Los exámenes permitían la evaluación de los factores de riesgo de ECV en los adultos mayores, particularmente en los grupos anteriormente subrepresentados en los estudios epidemiológicos, como los muy ancianos, pues no había límite superior de edad y se garantizaba representación de todas las clases de edad.

Los exámenes iniciales (baseline) consistieron en una entrevista y una extensa exploración física para identificar la presencia y la gravedad de los factores de riesgo y la presencia de ECV. Se incluyeron variables tales como los factores de riesgo tradicionales a nivel cardiovascular, variables epidemiológicas, geriátricas e instrumentales (como electrocardiograma, eco-Doppler cardíaco y vascular en diferentes distritos). Los principales outcomes del CHS fueron las

ECV incidentes como angina de pecho, infarto de miocardio (IM), IC, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT), claudicación intermitente y la mortalidad.

Para el seguimiento de la cohorte, los participantes fueron vistos cada año por 10 años, y se estableció contacto por teléfono a intervalos de 6 meses para recopilar información sobre las hospitalizaciones y posibles eventos cardiovasculares. Una vez terminaron las visitas clínicas, los participantes fueron contactados por teléfono para cerciorarse de las hospitalizaciones y el estado de salud hasta 20 años después del inicio del estudio, siendo uno de los principales outcomes la mortalidad. Todas las diferentes encuestas del estudio CHS fueron previamente autorizadas por las juntas de revisión institucional y los Comités de Ética de las Universidades e Instituciones competentes.

### **Diagnóstico de insuficiencia cardíaca en el CHS**

Los criterios diagnósticos para IC en el CHS se basaban en que el participante tuviera diagnóstico de insuficiencia cardíaca realizado por un médico y estuviese bajo tratamiento médico para IC (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, digital,...). La presencia de edema pulmonar y cardiomegalia en la radiografía de tórax o evidencia de disfunción ventricular izquierda por ecocardiografía o ventriculografía se utilizaron para apoyar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Todos los posibles casos de insuficiencia cardíaca fueron valorados por expertos que revisaron todos los datos pertinentes de los registros médicos, siguiendo la metodología que describimos en el párrafo siguiente, que se aplica a todos los nuevos diagnósticos y eventos cardiovasculares detectados durante el estudio (58) (59).

### **Recogida y clasificación de los eventos cardiovasculares y de las muertes**

Las muertes, así como los eventos vasculares, fueron comprobadas en los centros de campo mediante revisión de bases de datos (Social Security Death Index), datos de *Medicare*, información de familiares y otros medios, estando todo el personal que recopilaba dichos datos entrenados para ello. También el estudio disponía de una conexión directa con la mayoría de hospitales de las áreas de interés, como con consultas médicas o registros de hogares de ancianos, y podía acceder a certificados de defunción y autopsias y además se

realizaban entrevistas narrativas con familiares que proporcionaban circunstancias de la muerte, especialmente cuando se había verificado fuera del hospital. Todas las muertes se clasificaron a nivel local y fueron adjudicadas de manera centralizada por un grupo de médicos que representaban cada centro de campo. Un médico “adjudicador” local revisó toda la documentación de apoyo de la causa subyacente de la muerte, incluidos códigos de anteriores hospitalizaciones, diagnósticos y resultados de pruebas para todos los eventos mórbidos durante el estudio, que fueron resumidos para proporcionar información histórica que podía conducir a la causa subyacente de muerte. Relativamente a la IC, el CHS no clasifica ninguna muerte como debida a una causa subyacente de “insuficiencia cardíaca congestiva”, sino que se centra en la etiología de la insuficiencia cardíaca, que se considera un mecanismo de muerte en lugar de una causa subyacente (60). Los protocolos del CHS requerían una recogida intensiva de datos de eventos incidentes y mortalidad, sobre todo de los eventos cardiovasculares. Para cada condición cardiovascular, la información aportada por cada paciente fue confirmada mediante exámenes de referencia, revisión de las historias clínicas o encuestas a los médicos tratantes.

Los potenciales procesos incidentes, hospitalizaciones o altas y la mortalidad, fueron clasificados según la International Classification Diseases (ICD) (o Clasificación Internacional de Enfermedades-CIE). Todo este trabajo fue coordinado, para los cuatro centros, a nivel del centro de Pittsburgh, y está reflejado en diferentes publicaciones que han representado una guía muy útil para estudios sucesivos (61) (62).

### **Publicaciones sobre insuficiencia cardíaca en el CHS**

Hasta la fecha, más de 1.000 artículos del CHS han sido publicados y muchos más están en proceso. Específicamente sobre IC, se han abordado diferentes aspectos como los predictores de la IC en ancianos (destacando, en esta muestra, edad, sexo masculino, enfermedad coronaria, cifras de tensión arterial sistólica y de proteína C-reactiva elevadas, entre otros) (59), las diferencias entre subtipos (función sistólica preservada o no, etc...), la asociación con aspectos del síndrome metabólico, el uso de la medicación en pacientes con IC y hasta los biomarcadores asociados. Es interesante mencionar un trabajo en

el cual Bowling et al (63) encontraron que el deterioro en la capacidad de realizar las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) representaba un factor de riesgo independiente para IC incidente, y, paralelamente, de mortalidad por cualquier causa, en personas mayores sin IC. Esto podría ser debido a que la disfunción en AIVD exprese una disfunción cardiovascular pre-clínica, o bien sea un marcador de otras comorbilidades o refleje una discapacidad inicial que determine unos cambios de hábitos que, a la vez, podrían contribuir a desarrollar IC. Chan JD et al, en cambio, han estudiado aspectos cardiológicos clásicos, como es el caso del uso de betabloqueantes (64), que se encuentra asociado a una disminución del riesgo de muerte por cualquier causa. También se han evaluado aspectos geriátricos en relación a la IC. Carbone et al (65) han valorado, en 5613 participantes del CHS, con una media de seguimiento de 11,5 años, el riesgo de fracturas de fémur comparando personas con IC y sin IC. Los autores han concluido que las personas con IC tenían más riesgo de fractura de fémur, posiblemente por compartir factores de riesgo, y que tanto para hombres como mujeres, tener una fractura de fémur aumentaba el riesgo de morir en pacientes con IC, frente a los pacientes con IC pero sin fractura. Otros ejemplos son los trabajos de Chaudry et al (66) (58) que analizan posibles factores predictores de hospitalización y deterioro funcional teniendo en cuenta variables geriátricas como posibles factores de riesgo. En uno de ellos se concluye (58) que la diabetes mellitus, una clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA), la insuficiencia renal crónica (IRC), una marcha lenta, una FE deprimida, la depresión y la debilidad muscular emergen como factores de riesgo independientes de ingreso hospitalario en pacientes con IC. En el otro (66), la suma de variables geriátricas alteradas (debilidad muscular, deterioro de la capacidad física, del estado cognitivo, del estado psicológico, de la vista y del oído) se asoció de forma más contundente con la discapacidad posterior en actividades básicas de la vida diaria que el número de enfermedades crónicas y también estaba asociado con la discapacidad en la movilidad (presentar "muchísima dificultad" o imposibilidad para subir 10 escaleras o caminar media milla).

Algunos de los autores de estos trabajos han apuntado la necesidad de realizar más estudios debido a la escasez de datos en ancianos con IC (67) (68). Mathew ST et al (69) alertan nuevamente que la mayoría de los ensayos clínicos han estudiado los pacientes más jóvenes con IC sistólica predominantemente, dejando muchas dudas respecto a la terapia apropiada para la IC en personas de edad avanzada, ya que los casos con fracción normal o disminuida suelen ser frecuentes.

## **Diseño del presente estudio**

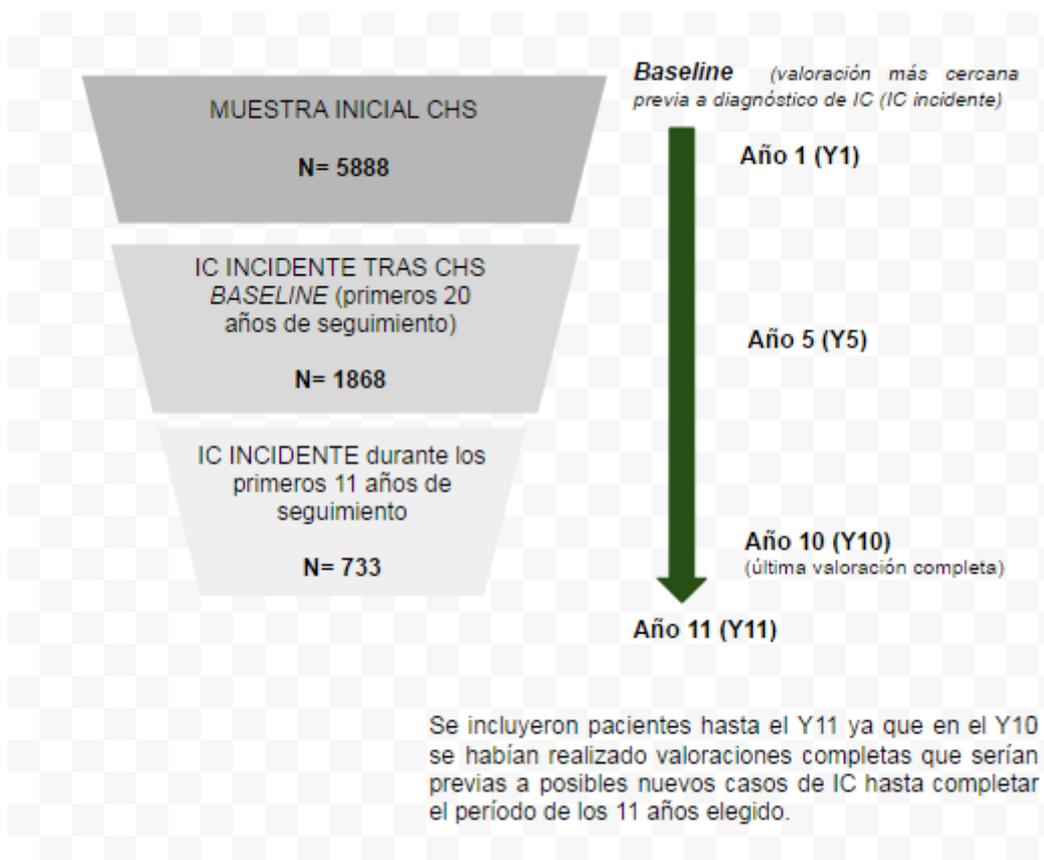
En relación a los objetivos del presente trabajo, y para confirmar las hipótesis clínicas planteadas, diseñamos un estudio de cohorte prospectivo, que analiza la supervivencia a 5 años en pacientes diagnosticados de IC, o, en otras palabras, con IC incidente durante los primeros 11 años del estudio.

## **Selección de la muestra**

De la muestra inicial de 5888 participantes en el CHS, 1868 desarrollaron IC durante los primeros 20 años de seguimiento. De éstos, se seleccionaron 733 participantes que tuvieron IC incidente durante los primeros 11 años de seguimiento (entre las evaluaciones denominadas Y1 y Y11, del año 1 al 11, respectivamente). Se descartaron los participantes con IC ya diagnosticada en la evaluación basal, pues consideramos que desconocer el tiempo de evolución exacto podría tener un efecto sobre la mortalidad que no podríamos tener en cuenta en los análisis. Por otro lado, en los pacientes con IC prevalente ya al momento basal, la valoración completa no reflejaría el momento del diagnóstico, por ejemplo a nivel cognitivo y funcional, y no podríamos aproximar los datos de la evaluación basal a una condición que a lo mejor ya llevaba años de evolución, así que esto dejaría una importante heterogeneidad entre los participantes. En cambio, seleccionar solamente las IC incidentes permitía homogeneizar la población y tener en cuenta el tiempo de evolución para el análisis de supervivencia.

De las 1868 personas con IC incidente seleccionamos la submuestra evaluada entre el basal y el año 11 del estudio, pues de estas personas podíamos disponer de una evaluación completa (demográfica, clínica, geriátrica, etc.) anual (después del año 10 no se realizaron evaluaciones completas sistemáticas anuales). En la Figura 1, se ilustra la selección de los 733 participantes incluidos a partir de la muestra inicial de 5888 personas del CHS.

Figura 1.

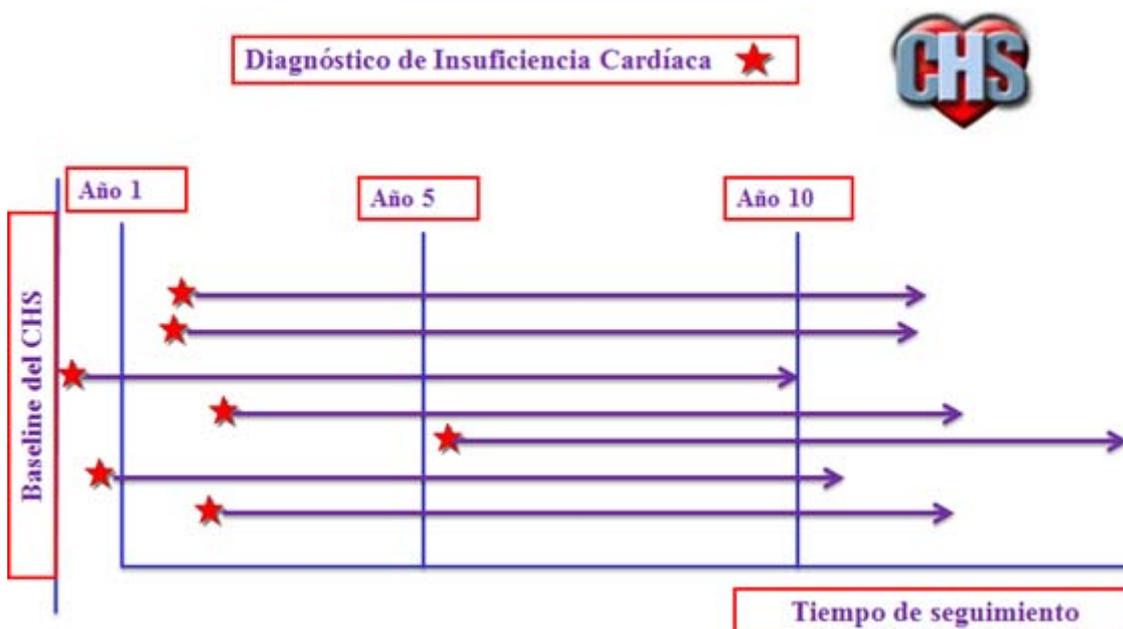


Entonces, el momento del diagnóstico de IC se consideró como “baseline” para nuestro análisis, para cada participante. Así mismo, para cada participante de los 733 seleccionados consideramos la evaluación más cercana realizada dentro de los 365 días anteriores al diagnóstico de IC (que, según explicado, podía “caer” entre dos evaluaciones anuales, pues se reconstruía una fecha exacta de diagnóstico) como evaluación basal. Consideramos la evaluación anterior para que el cuadro general fuera lo menos posible influenciado por la atención médica recibida en relación al diagnóstico de la IC. Sólo para la

recogida de datos sobre tratamiento médico tuvimos en cuenta la primera evaluación post-diagnóstico de IC (pues anteriormente al diagnóstico no hubiera llevado tratamiento específico).

En la Figura 2 se ilustra esquemáticamente el concepto de IC incidente en relación al tiempo de seguimiento del estudio.

Figura 2.



## VARIABLES RECOGIDAS

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Las *variables demográficas* recogidas fueron edad, sexo, raza, estado civil, años de educación (college o grado, que correpondería con nuestros estudios universitarios). Se registró la fecha de diagnóstico de IC y la fecha de la visita previa más próxima al diagnóstico.

## Variables clínicas

Las *variables clínicas* recogidas incluyeron:

-índice de masa corporal (IMC) (pudiéndose calcular a través del peso y talla, en aquellos pacientes en que no estaba recogida); utilizamos, para el análisis, la variable en categórica (bajo peso o normal vs sobrepeso u obesidad; bajo peso: <18,5; peso normal: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29.9; obesidad: >30).

-factores de riesgo cardiovascular: historia de tabaquismo, hipertensión, valores de presión arterial sistólica y diastólica (promedio de las tres medidas durante la visita), diabetes, colesterol elevado.

-enfermedades cardiovasculares prevalentes: angina, IM, enfermedad coronaria (variable que suma las dos condiciones anteriores), claudicación intermitente, ictus o AIT.

-otra comorbilidad: anemia (diagnóstico en base a los criterios de la OMS-Organización Mundial de la Salud), asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Parkinson, demencia (enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, principalmente).

-etiología de la IC: en el CHS se clasificó como de etiología prevalente coronaria Vs otras etiologías (valvulopatías, arritmias,...).

-tratamiento médico: prescripción de IECAs y/o betabloqueantes.

-presencia de alteraciones en el ECG (electrocardiograma), que incluyeron la hipertrofia ventricular izquierda como variable separada o la variable presencia/ausencia de anormalidades mayores y menores en ECG:

- menores: ondas Q o QS menores, ondas R altas, menores alteraciones del ST-T aisladas, elevación del ST, bloqueo de rama derecha incompleto, RR1, intervalo QT largo, PR corto, desviación del eje hacia la derecha.
- mayores: defectos ventriculares de conducción, anomalías de ondas Q o QS, Q menor o QS con anomalías de la onda ST -T, la hipertrofia ventricular izquierda, cambios de la onda ST -T aislados, la fibrilación auricular o bloqueo auriculoventricular de primer grado.

-datos ecocardiográficos (fracción de eyección; FE  $\geq$ 45%/<45% en echocolor-Doppler cardíaco), aunque sólo en una submuestra de pacientes.

## **Variables geriátricas**

Las *variables geriátricas* recogidas incluyeron estado funcional, cognitivo y movilidad y actividad física.

El estado funcional se valoró mediante las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, incluyéndose en el CHS las siguientes 12 actividades para valorarlo: caminar, salir de la cama, comer, asearse, vestirse, bañarse, realizar tareas sencillas y/o pesadas del hogar, realizar la compra, preparar la comida, tomar la medicación y usar el teléfono.

El estado cognitivo se valoró mediante el MS3, variedad del Mini Mental State Examination (MMSE) originario, por su brevedad y la facilidad de administración que amplía el rango de calificaciones del MMSE tradicional de 0-30 a 0-100. Analizamos dicha variable como continua y también categórica mediante tertiles ( $\leq 86$ , 86.01-93.84,  $> 93.84$ ). En la versión australiana del test se utiliza como punto de corte de referencia para deterioro cognitivo una puntuación  $< 79$  (70).

El estado de ánimo se valoró mediante la escala CES-D score (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), siendo el rango de dicha escala de 20 ítems de 0 a 60; el valor  $\geq 16$  indicador de la presencia de síntomas depresivos.

La movilidad y actividad física fueron valoradas mediante las variables:

- tiempo para recorrer 4,572 metros (15 pies): se trata de una de las variables que permite conocer la velocidad de la marcha, contabilizando los segundos para recorrer 15 pies a paso habitual; pudimos transformarla en una variable categórica mediante el uso de tertiles, para el análisis (1:  $\leq 5$  segundos, 2: 6 seg., 3:  $\geq 8$  seg.)
- capacidad funcional física/actividad física ("manzanas recorridas la semana anterior" a la evaluación o "blocks walked last week"): se preguntó a los participantes: "Durante la última semana, ¿cuántas manzanas de la ciudad caminó?"; una manzana (o *block*) de la ciudad, corresponde, en el oeste de EUA, a 80,5 m aproximadamente. Caminar se considera un indicador adecuado de

la actividad física en los adultos mayores, porque representa la actividad física más frecuentemente realizada por los adultos mayores de todos los estratos sociodemográficos en los Estados Unidos (71).

Se valoraron el déficit visual y el auditivo. El déficit visual se definió como la incapacidad para ver lo suficientemente bien como para conducir, ver la televisión o reconocer a alguien en una habitación con o sin gafas; el déficit auditivo se definió como la incapacidad para oír lo suficientemente bien como para usar el teléfono, escuchar la radio, o mantener una conversación en una habitación llena de gente, con o sin un audífono. Los déficits visuales y auditivos fueron evaluados a través del auto-reporte del participante (66).

### **Variable de resultado**

Inicialmente planteamos considerar la mortalidad a 1, 5 y 10 años como medidas de resultado, pero finalmente desestimamos utilizar la mortalidad a 1 y 10 años debido a la escasa mortalidad al año del inicio del seguimiento en una muestra de pacientes inicialmente “sanos” de la comunidad, por un lado, y, por el contrario, la elevada mortalidad a los 10 años. Consideramos que conocer los factores de riesgo de mortalidad a los 5 años en una población de personas mayores constituye una información muy útil, por ejemplo para profesionales que operen en ámbito comunitarios o de atención primaria, y este tiempo representa un plazo muy adecuado para posibles intervenciones a plantearse tanto en el sentido de la prevención como de actuaciones reactivas.

Utilizamos tanto la mortalidad por cualquier causa como la mortalidad cardiovascular a los 5 años. Se definió mortalidad cardiovascular mediante el registro de enfermedad aterosclerótica en diferentes distritos, básicamente coronario, y enfermedad cerebrovascular, principalmente. Los procedimientos de asignación de la causa de muerte, cuando posible, fue similar y paralelo al de recopilación de las muertes y atribución de los eventos cardiovasculares que ya hemos comentado.

## **Análisis estadístico**

Inicialmente realizamos un análisis ajustado sólo por edad y sexo de las diferentes variables recogidas y la mortalidad: utilizamos, concretamente, modelos multivariantes de regresión de Cox teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el evento, en este caso la mortalidad (tiempo desde el diagnóstico de IC hasta la muerte, dentro de 5 años de seguimiento). No presentamos análisis univariados pues, de acuerdo con los coautores, consideramos que, dado que la evolución de la IC tiene una expresión diferencial ligada al envejecimiento y en relación al sexo (en cuanto a incidencia, comorbilidades, progresión, etc.), las asociaciones que hubiéramos encontrado en análisis univariados puros siempre se hubieran podido atribuir a un potencial efecto de confusión de, al menos, estas dos variables, así que optamos para ajustar los análisis desde el principio. Como paso siguiente, realizamos un análisis multivariado ajustado por todos los posibles factores de confusión. Las variables consideradas para este análisis multivariado fueron las significativas al nivel de 0,05 en los modelos ajustados sólo por edad y sexo, así como algunas variables consideradas de relevancia clínica, independientemente de su importancia en el análisis preliminar. El modelo final se obtuvo por un proceso de selección por etapas de las variables al nivel de 0.05. Las variables de confusión fueron exploradas y eliminadas del modelo si necesario.

Los análisis fueron realizados tanto utilizando la mortalidad global (por cualquier causa) como la mortalidad cardiovascular como variables dependientes, con el objetivo de conocer si los predictores cardiovasculares clásicos, por ejemplo, tuvieron mayor impacto respecto a las variables geriátricas en los participantes muertos específicamente por causas cardiovasculares, o bien también en éstos las variables geriátricas pudieran ser útiles. Al valorar los resultados en cuanto a mortalidad, quisimos explorar si pudiese influenciar la etiología de la IC (básicamente presencia de enfermedad coronaria o no), por lo que realizamos nuevamente un análisis multivariado estratificando por etiología de la enfermedad (según la clasificación realizada

por el CHS), y valorar su posible relación con la mortalidad global y cardiovascular, pensando en que podría haber diferencias entre personas con enfermedad coronaria o sin.

Realizamos, también, un subanálisis, introduciendo, en los modelos multivariados, la fracción de eyección (FE), que estaba disponible en sólo 388 personas de nuestra muestra que disponían de ecocardiograma.

Los modelos de Cox son técnicas estadísticas para explorar la relación entre la supervivencia y diferentes variables explicatorias. La regresión de Cox (proportional hazards model) es, en muchos aspectos, similar a la regresión logística, sin embargo tiene en cuenta el tiempo en que el evento ha tardado en producirse. El parámetro de asociación que se obtiene en una regresión logística es la OR (Odds Ratio), en cambio en la regresión de Cox es la HR, que expresa la probabilidad de presentar el evento en función del tiempo, siendo el tiempo diferente en cada individuo (produciéndose en cada persona el evento en diferentes momentos de tiempo).

## **Logística y procedimiento interno del Cardiovascular Health Study**

Tal y como hemos comentado, el CHS abre el uso de sus datos a los investigadores que tengan preguntas que se puedan responder a través de ellos, que sean “apadrinados” por un investigador sénior del estudio y que presenten un plan de análisis novedoso y de calidad. Gracias a las aportaciones del Dr. Marco Inzitari (Director de esta tesis) se pudo establecer contacto con los colaboradores del CHS, siendo el *sponsor* principal la Dra. Anne Newman, geriatra y Directora del Departamento de Epidemiología de la Universidad de Pittsburgh, PA (Pennsylvania) e una de las investigadoras principales del CHS.

Una vez realizado un primer contacto con el CHS, el procedimiento que yo misma, como doctoranda, tuve que seguir para obtener los datos, en acuerdo con la normativa del CHS, fue el siguiente:

- Enviar una propuesta de estudio (comprehensiva de antecedentes, justificación, objetivo e hipótesis, y de un plan de análisis estadístico inicial) que fue revisada y posteriormente aprobada por el Comité de Propuestas y Presentaciones (*Publications & Presentations Committee*, o *P&P Committee*) del CHS.
- Al ser nuevo investigador del CHS, se requería enviar revisado y firmado el documento de Información para nuevos colaboradores del CHS (*Information for new CHS collaborators*), para el acceso a los datos.
- Por normativa interna del estudio, los investigadores externos pueden disponer solamente de los datos estrictos necesarios a responder a su pregunta de investigación y no de toda la base de datos. Se requirió pues de completar el formulario de Solicitud de datos (*Data Request Form*) en el cual van detalladas una a una las variables requeridas, indicando el nombre de la variable según el código asignado en el estudio, la descripción de la variable y el año o los años de estudio en el cual o los cuales se recogió y que se pretenden utilizar para el análisis. Esta tarea es extremadamente delicada, pues los técnicos del estudio siguen estrictamente las indicaciones de este formulario para confeccionar la base de datos a entregar al investigador, sin aportar algún tipo de supervisión, y esto requirió familiarizarme con el estudio y sus variables, estudiando y conociendo en profundidad los documentos internos disponibles en la parte protegida del sitio web.
- Finalmente, se requirió el acuerdo completo de Distribución de Datos y Materiales (*Data and Materials Distribution Agreement* o DMDA), que aclara las normas éticas para la gestión y protección de los datos. Este paso y la posterior entrega de la base de datos requirió previamente la aprobación del Comitè d'Ètica per la Experimentació Animal i Humana de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), siendo éste un requisito indispensable para la cesión de los datos.
- Al final de este proceso el Centro de Coordinación del CHS, situado en Seattle, WA (Washington), elaboró una base de datos específica incluyendo sólo los participantes seleccionados e incluyendo las variables necesarias y los años de recogida que propusimos. La base de datos fue enviada a nuestro centro, el Parc Sanitari Pere Virgili de Barcelona. Realizamos los análisis a nivel local, presentando los resultados y el proyecto a los coinvestigadores, propuestos en parte por nosotros mismos ya en la primera propuesta presentada, y en parte asignados por el mismo Centro de Coordinación del CHS por su afinidad con el tema escogido y su particular experiencia (como en el caso del Dr. Calvin Hirsh de la Universidad de California-Davis, UCDAVIS) así que pudieran aportar y enriquecer el trabajo.

Compartimos en diferentes fases el análisis de resultados y los datos contenidos en este trabajo con los coautores. Cabe destacar que, paralelamente a la preparación de esta tesis, se está trabajando en la preparación del manuscrito original para enviar a una revista internacional.

He podido liderar en primera persona todo este proceso, cosa que me ha permitido conocer de primera mano los rígidos procesos que rigen la metodología y la producción científica de este tipo de estudios y que velan por una producción científica de calidad y el respeto de las normas éticas.

# RESULTADOS

## Descripción de la muestra

Durante el período de seguimiento, 733 participantes del Cardiovascular Health Study fueron diagnosticados por primera vez de IC, incluyéndose en el presente trabajo. De ellos, 694 (94,67%) murieron durante los 20 años de seguimiento y, de éstos, 393 (53,6%) durante los primeros 5 años de seguimiento.

La mayoría de los participantes con IC tenían entre 75 y 85 años de edad (52,9%), 49,9% de ellos eran mujeres, el 87,6% eran caucásicos y 63,9% estaban casados. La mayoría de los pacientes tenían bajo peso o un peso normal (65,5%) y habían fumado en algún momento de su vida (55,5%). En su mayoría eran totalmente independientes en las actividades básicas (72,8%) y una mitad también en las actividades instrumentales de la vida diaria (51,5%). Cabe recordar que los participantes del CHS eran, al inicio del estudio, relativamente sanos y con buena función, pues vivían en casa y podían desplazarse para someterse a las complejas evaluaciones del estudio. Sin embargo, la evaluación basal de nuestro estudio no coincide con el basal del CHS, pues nosotros contabilizamos a partir del diagnóstico de IC, que en algunos casos podía ser hasta el 11º año de estudio. A pesar de ello, vemos que, hasta el diagnóstico de IC, muchos participantes se habían mantenido con relativa buena función global.

La descripción de variables demográficas, clínicas, factores de riesgo, variables de evaluación geriátrica, variables cardiológicas, comorbilidad y tratamiento en la muestra entera se puede encontrar en la tabla 2a, 2b y 3, en la segunda columna des de la izquierda (indicada como "Total, N=733").

## **Resultados relativos a la asociación con la mortalidad global**

Cuando analizamos la asociación de diferentes condiciones y la mortalidad en modelos ajustados por sexo y edad (Tablas 2a, 2b y 3), vemos que una mayor edad, antecedente de tabaquismo, peor función cognitiva ( $MS3 \leq 86$ ), una marcha más lenta (tiempo para recorrer 4,57 metros  $\geq 8$  segundos), mayor puntuación en la escala de depresión CES-D y menor capacidad funcional física (evaluada a través de la medida autorreferida de “manzanas recorridas la semana anterior”), se asocian con mayor mortalidad; en cambio, ser mujer, estar casado, ser totalmente independiente para actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y tomar betabloqueantes, se asocian a una menor mortalidad.

En los modelos multivariantes de regresión de Cox para la mortalidad global (Tabla 4), ajustados por diferentes posibles factores de confusión, una mayor edad (50% de incremento del riesgo a los 75 años y 300% a los 85, respecto a tener <75 años), el sexo masculino (riesgo doblado respecto a las mujeres), antecedente de haber fumado, presentar anomalías mayores en el ECG y peor función cognitiva (50% de incremento del riesgo para el tertil medio y 80% por el inferior, respecto a una cognición preservada), aumentan el riesgo de muerte de forma estadísticamente significativa. En cambio, una mejor capacidad funcional física/ actividad física, medida por las manzanas recorridas la semana anterior, parece tener un papel protector (reducción del riesgo de un 1% por cada manzana recorrida), siendo congruente pensar que a mayor actividad física se disminuya el riesgo de muerte.

Al incorporar el papel del ecocardiograma en los modelos multivariantes de regresión de Cox (realizados únicamente con los 388 participantes que disponían de un eco-Doppler cardíaco), observamos que el hecho de tener o no una fracción de eyección preservada ( $FE \geq 45\%$ ) no resulta predictor de la mortalidad global a los 5 años; en cambio, siguen teniendo un papel importante, como predictores, la edad, el sexo masculino, el haber fumado, una peor puntuación en el MS3 test, que aumentan el riesgo de muerte a los 5

años, y, por el contrario, tomar betabloqueantes, estar casado y una mejor capacidad funcional física tienen un papel protector (Tabla 5).

Así mismo, analizamos qué variables resultaban predictoras de mortalidad según la etiología de la IC (enfermedad coronaria, N=393, o no, N=327, 13 missing) (tablas 6a y 6b). Observamos que en el subgrupo de enfermedad coronaria se mantienen, como predictores de mortalidad, la edad, el sexo masculino, las anormalidades mayores presentes en el ECG, una peor puntuación en el MS3 test y aparece la claudicación prevalente como comorbilidad asociada; por otro lado resultan protectoras el uso de betabloqueantes, estar casado y una mejor capacidad funcional física (tabla 6a); en cambio en el subgrupo de etiología no coronaria (6b), únicamente la edad más avanzada predice la mortalidad global a los 5 años.

## **Resultados relativos a la asociación con la mortalidad cardiovascular**

Cuando analizamos la asociación de las diferentes variables independientes con la mortalidad cardiovascular, en modelos ajustados solo por edad y sexo, vemos que una edad más avanzada, el antecedente de haber fumado, dependencia en por lo menos una actividad instrumental de la vida diaria, tomar IECAs, tener signos de hipertrofia ventricular izquierda y anormalidades mayores en el ECG, tener patologías prevalentes como la claudicación intermitente y el infarto de miocardio, así como también cifras de TA sistólica más elevadas, peor función cognitiva y peor capacidad funcional física, incrementan el riesgo de muerte. En cambio, ser mujer, se asocia a menor mortalidad (tablas 7a, 7b y 8; modelos ajustados por sexo y edad).

En los modelos multivariantes de regresión de Cox para la mortalidad cardiovascular (Tabla 9), ajustados por diferentes posibles factores de confusión, una mayor edad, el sexo masculino, presentar anormalidades mayores en el ECG, peor función cognitiva (puntuación en el test MS3) y presentar enfermedades prevalentes como el ictus, la claudicación intermitente y el infarto de miocardio, aumentan el riesgo de mortalidad de forma

estadísticamente significativa. En cambio, una mejor capacidad funcional física parece tener un papel protector similar, como impacto, al modelo de mortalidad global; también la prescripción de betabloqueantes demuestra un efecto protector sobre la mortalidad cardiovascular, que en cambio no resultaba estadísticamente significativo en el modelo de mortalidad global.

Al incorporar el papel del ecocardiograma en los modelos multivariantes de regresión de Cox de la mortalidad cardiovascular (N=388), observamos que una fracción de eyección reducida (FE <45%) podría suponer un aumento de riesgo de mortalidad, si la comparamos con una FE preservada (incremento del 80%). Sin embargo, siguen resultando predictores independientes la edad, el sexo masculino (tener más de 84 años multiplica el riesgo por tres), presentar anomalías mayores en el ECG, una peor función cognitiva (una puntuación en el MS3 test  $\leq 86$  más que dobla el riesgo), la prevalencia de ictus, infarto de miocardio y claudicación; por el contrario, una mejor capacidad funcional física tiene un papel protector también frente a la mortalidad cardiovascular (tabla 10).

Así mismo, analizamos qué variables resultaban predictoras de mortalidad según la etiología (enfermedad coronaria o no) de la IC (tablas 11a y 11b), observando que en el subgrupo de enfermedad coronaria se mantenían como predictores de mortalidad, el sexo masculino, una peor puntuación en el MS3 test y apareciendo la claudicación prevalente como comorbilidad asociada, y resultando protectoras el uso de betabloqueantes y una mejor capacidad funcional física (Tabla 11a); en cambio en el subgrupo de etiología no coronaria (Tabla 11b), únicamente la edad más avanzada y presentar anomalías mayores en el ECG, resultaron predictores de mortalidad cardiovascular a los 5 años.

## **Sinopsis de resultados principales**

En resumen, en los modelos multivariantes de regresión de Cox, ajustado por diferentes posibles factores de confusión, una edad más avanzada, el sexo masculino, tener anomalías mayores en el ECG y el deterioro cognitivo se

asociaron con una mayor mortalidad (global y cardiovascular) a los 5 años (Tablas 4 y 9). Por otro lado, una mejor capacidad funcional física / mayor actividad física (evaluada a través del "proxy" autorreferido de "manzanas recorridas la semana anterior a la evaluación") resultó protectora frente a la mortalidad tanto global como cardiovascular de forma significativa. A mencionar también que la prescripción de betabloqueantes parecía tener un efecto protector, pero únicamente frente a la mortalidad cardiovascular, así como que la presencia de determinadas comorbilidades prevalentes que aumentaban el riesgo de mortalidad específicamente cardiovascular.

Cuando se incluyen en los modelos multivariantes de regresión de Cox datos del ecocardiograma como la fracción de eyección vemos que en ninguno de los modelos se asoció de forma significativa con un aumento de mortalidad global (tabla 5), pero sí el tener una fracción de eyección reducida incrementaba el riesgo de muerte cardiovascular (Tabla 10). De todas formas, la asociación de las variables geriátricas con la mortalidad, tanto global como cardiovascular, no se modificaba. Después de la estratificación para la enfermedad coronaria como un posible factor etiológico, los modelos (Tablas 6 y 11) muestran que la mayoría de variables asociadas significativamente con la mortalidad en la muestra entera se asociaban con la mortalidad global y cardiovascular solo en el grupo con enfermedad coronaria como supuesta causa de IC; en cambio, sólo la edad (y las anomalías del ECG en el modelo con mortalidad cardiovascular como variable dependiente) se asociaba con la mortalidad en los participantes con IC no explicada por enfermedad coronaria subyacente.

## Tablas

### Resultados para mortalidad global como variable dependiente

**Tabla 2a.** Asociación entre variables categóricas y mortalidad global. Modelos de riesgo proporcionales de Cox, ajustados por sexo y edad.

	Total (N=733)	Mortalidad global a los 5 años		
		Sí (N=393)	No (N=340)	p
Edad por categorías				
<75 años	206 (28,1%)	74 (18,8%)	132 (38,8%)	<0,001
75-85 años	388 (52,9%)	212 (53,9%)	176 (51,8%)	
≥85 años	139 (19,0%)	107 (27,2%)	32 (9,4%)	
Sexo femenino	366 (49,9%)	177 (45%)	189 (55,6%)	0,001
Raza caucásica	642 (87,6%)	347 (88,3%)	295 (80,8%)	0,476
Estado civil: casado	468 (63,9%)	235 (59,8%)	233 (68,7%)	0,010
IMC por categorías				
Bajo peso y normal	366 (65,5%)	197 (70,1%)	169 (60,8%)	0,279
Sobrepeso y obesidad	193 (34,5%)	84 (29,9%)	109 (39,2%)	
Educación superior (college/graduado)	242 (33,0%)	131 (33,3%)	111 (32,6%)	0,978
Historia de tabaquismo	407 (55,5%)	233 (59,3%)	174 (51,2%)	0,003
Discapacidad en ABVDs				
0 (independencia plena)	462 (72,8%)	227 (67,4%)	235 (78,9%)	0,024
1 (cualquier alteración)	173 (27,2%)	110 (32,6%)	63 (21,1%)	
Discapacidad en AIVDs				
0 (independencia plena)	334 (51,5%)	153 (44,0%)	181 (60,1%)	<0,001
1 (cualquier alteración)	315 (48,5%)	195 (56,0%)	120 (39,9%)	

Los datos son presentados como N(%).

Leyenda. ABVD: Actividades básicas de la vida diaria; AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria

**Tabla 2b.** Asociación entre variables categóricas y mortalidad global. Modelos de riesgo proporcionales de Cox ajustados por sexo y edad.

	Total (N=733)	Mortalidad global a los 5 años		
		Sí (N=393)	No (N=340)	p
Prescripción de IECAs	209 (39,6%)	99 (37,1%)	110 (42,1%)	0,799
Prescripción de betabloqueantes	72 (13,6%)	26 (9,7%)	46 (17,6%)	0,028
ECG hipertrofia ventricular izquierda	82 (14,3%)	51 (16,9%)	31 (11,4%)	0,068
Anormalidades mayores en ECG	380 (66,2%)	216 (71,8%)	164 (60,1%)	0,052
Cognición (MS3), tertiles				
≤86	214 (35,5%)	141 (44,2%)	73 (25,8%)	0,006
86,01-93,84	188 (31,2%)	93 (29,2%)	95 (33,6%)	
>93,84	200 (33,2%)	85 (26,6%)	115 (40,6%)	
Tiempo para recorrer 4,57 metros				
≤5 segundos	239 (42,2%)	100 (35,0%)	139 (49,6%)	<0,001
6-7 segundos	196 (34,1%)	96 (33,6%)	97 (34,6%)	
≥8 segundos	134 (23,7%)	90 (31,5%)	44 (15,7%)	
Ictus prevalente	108 (14,7%)	71 (18,1%)	37 (10,9%)	0,114
Angina prevalente	412 (56,2%)	222 (56,5%)	190 (55,9%)	0,171
Claudicación prevalente	89 (12,1%)	63 (16,0%)	26 (7,6%)	0,495
AIT prevalente	52 (7,1%)	32 (8,1%)	20 (5,9%)	0,237
Infarto Miocardio prevalente	287 (39,2%)	157 (39,9%)	130 (38,2%)	0,345
Enfermedad coronaria prevalente	438 (59,8%)	237 (60,3%)	201 (59,1%)	0,224

Los datos son presentados como N(%).

Leyenda. IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; AIT: Ataque Isquémico Transitorio

**Tabla 3.** Asociación entre variables continuas y mortalidad global. Modelos de riesgo proporcionales de Cox ajustados por sexo y edad.

	Total (N=733)	Mortalidad global a los 5 años		
		Sí (N=393)	No (N=340)	p
Tensión Arterial diastólica (TAd)	69,03 ± 13,09	68,48±12,03	69,64±14,18	0,918
Tensión Arterial Sistólica (TAs)	140,45 ±22,80	140,93±22,83	139,91±22,79	0,441
Cognición (puntuación MS3)	87,15±11,96	84,58±13,90	90,06±8,42	<0,001
Escala de Depresión (CES-D)	6,41±5,30	7,06±5,22	5,68±5,30	0,001
Capac. func. física / act. física (manzanas recorridas / semana)	20,93±40,84	15,42±29,14	27,49±50,69	0,001

Los datos son presentados como promedio±desviación estándar

Leyenda. MS3: Modified Mini-Mental State (3MS); CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression scale

**Tabla 4.** Asociación entre variables basales y mortalidad global. Modelo multivariante de regresión de Cox, ajustado por diferentes factores de confusión.

	Mortalidad global a los 5 años		
	HR	95% IC	p
Edad por categorías. Ref.: <75 años			
75-85 años	1,49	1,05-2,013	<0,001
≥ 85 años	3,27	2,13-5,02	0,028
Sexo masculino	1,99	1,45-2,72	<0,001
Haber fumado	1,43	1,06-1,94	0,019
Anormalidades mayores en ECG	1,38	1,02-1,87	0,037
Claudicación prevalente	1,80	0,81-1,84	0,345
Capac. func. física / act. física (manzanas recorridas / semana)	0,99	0,99-1,00	0,001
Cognición (MS3). Ref.: tertil superior			
≤86	1,77	1,25-2,52	0,001
86,01-93,84	1,49	1,03-2,16	0,037

Variables en el modelo inicial: Edad por categorías, sexo, IMC, haber fumado, discapacidad en ABVD y AIVD, prescripción de algún betabloqueante, anomalías mayores en ECG, ECG hipertrofia ventricular izquierda, ictus prevalente, claudicación prevalente, cognición (puntuación MS3), movilidad.

Leyenda. MS3: Modified Mini-Mental State (3MS)

**Tabla 5.** Asociación entre variables basales y mortalidad global. Modelo multivariante de regresión de Cox, ajustado por diferentes factores de confusión y que incluye la fracción de eyección.

	Mortalidad global a los 5 años			
	HR	95% IC		p
Edad por categorías. Ref.: <75 años				
75-85 años	1,497	1,047	2,139	0,027
≥ 85 años	3,192	2,071	4,920	<0,001
Sexo masculino	1,999	1,452	2,753	<0,001
Estar casado	0,642	0,471	0,874	0,005
Haber fumado	1,452	1,070	1,970	0,017
Prescripción de algún betabloqueante	0,621	0,390	0,990	0,045
Anormalidades mayores en ECG	1,351	0,980	1,863	0,067
Cognición (MS3). Ref.: tertil superior				
≤86	1,723	1,210	2,453	0,003
86,01-93,84	1,459	1,003	2,123	0,048
Capac. func. física / act. física (manzanas recorridas / semana)	0,991	0,986	0,996	0,001
ECG Hipertrofia ventricular izquierda	1,050	0,704	1,565	0,810
Ictus prevalente	1,691	1,185	2,414	0,004
Claudicación prevalente	1,790	1,256	2,551	0,001
FE reducida (< 45%)	1,171	0,774	1,772	0,454

Variables en el modelo inicial: Edad por categorías, sexo, estado civil: casado, IMC, haber fumado, discapacidad en ABVD y AIVD, prescripción de algún betabloqueante, anomalías mayores en ECG, ECG hipertrofia ventricular izquierda, cognición (puntuación MS3), movilidad, datos de ecocardiograma-FE, ictus prevalente, claudicación prevalente.

Leyenda. MS3: Modified Mini-Mental State (3MS); FE: Fracción de Eyección

**Tablas 6 a y b.** Asociación entre variables basales y mortalidad global. Modelo multivariante de regresión de Cox, ajustado por diferentes factores de confusión y estratificando mediante información de la etiología (enfermedad coronaria o no).

**Tabla 6a.** Subgrupo con enfermedad coronaria (N=393, 205 fallecidos a los 5 años (52.2%).

	Mortalidad global a los 5 años			
	HR	95% IC		p
Edad por categorías. Ref.: <75 años				
75-85 años	1,807	1,154	2,828	0,010
≥ 85 años	2,720	1,505	4,914	0,001
Sexo masculino	2,139	1,377	3,325	0,001
Estar casado	0,667	0,440	1,012	0,057
Haber fumado	1,499	0,987	2,278	0,058
Prescripción de algún betabloqueante	0,379	0,197	0,729	0,004
Anormalidades mayores en ECG	1,691	1,098	2,605	0,017
Claudicación prevalente	2,281	1,495	3,479	<0,001
Cognición (MS3). Ref.: tertil superior				
≤86	2,743	1,708	4,405	<0,001
86,01-93,84	1,767	1,074	2,905	0,025
Capac. func. física / act. física (manzanas recorridas / semana)	0,992	0,986	0,998	0,006

Leyenda. MS3: Modified Mini-Mental State (3MS)

**Tabla 6b.** Subgrupo con enfermedad no coronaria (N=327, 44.6%; 177 fallecidos a los 5 años (54.1%).

	Mortalidad global a los 5 años			
	HR	95% IC		p
Edad por categorías. Ref.: <75 años				
75-85 años	1,928	1,250	2,974	0,003
≥ 85 años	4,302	2,738	6,759	<0,001

## Resultados para mortalidad cardiovascular como variable dependiente

**Tabla 7a.** Asociación entre variables categóricas y mortalidad cardiovascular. Modelos de riesgo proporcionales de Cox ajustados por sexo y edad.

	Total (N=733)	Mortalidad cardiovascular a los 5 años		
		Sí (N= 200)	No (N=533)	p
Edad por categorías				
<75 años	206 (28,1%)	46 (22,8%)	160 (30,1%)	0,003
75-85 años	388 (52,9%)	112 (55,4%)	276 (52,0%)	
≥85 años	139 (19,0%)	44 (21,8%)	95 (17,9%)	
Sexo femenino	366 (49,9%)	88 (43,6%)	278 (52,4%)	0,008
Raza caucásica	642 (87,6%)	180 (89,1%)	462 (87,0%)	0,926
Estado civil: casado	468 (63,9%)	133 (65,8%)	335 (63,2%)	0,743
IMC por categorías				
Bajo peso y normal	366 (65,5%)	104 (71,7%)	262 (63,3%)	0,136
Sobrepeso y obesidad	193 (34,5%)	41 (28,3%)	152 (36,7%)	
Educación superior (college/graduado)	242 (33,0%)	66 (32,7%)	176 (33,1%)	0,838
Haber fumado	407 (55,5%)	123 (60,9%)	284 (53,5%)	0,025
Discapacidad en ABVDs				
0 (independencia plena)	462 (72,8%)	125 (72,3%)	337 (72,9%)	0,612
1 (cualquier alteración)	173 (27,2%)	48 (27,7%)	125 (27,1%)	
Discapacidad en AIVD				
0 (independencia plena)	334 (51,5%)	82 (45,8%)	252 (53,6%)	0,016
1 (cualquier alteración)	315 (48,5%)	97 (54,2%)	218 (46,4%)	

Los datos son presentados como N(%).

Leyenda. ABVD: Actividades básicas de la vida diaria; AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria

**Tabla 7b.** Asociación entre variables categóricas y mortalidad cardiovascular. Modelos de riesgo proporcionales de Cox ajustados por sexo y edad.

	Total (N=733)	Mortalidad cardiovascular a los 5 años		
		Sí (N= 200)	No (N=533)	p
Prescripción de IECAs	209 (39,6%)	67 (48,6%)	142 (36,4%)	0,013
Prescripción de betabloqueantes	72 (13,6%)	15 (10,9%)	57 (14,6%)	0,213
ECG hipertrofia ventricular izquierda	82 (14,3%)	30 (19,7%)	52 (12,4%)	0,018
Anormalidades mayores en ECG	380 (66,2%)	118 (77,6%)	262 (62,1%)	0,004
Cognición (MS3), tertiles				
≤86	214 (35,5%)	69 (42,3%)	145 (33,0%)	0,032
86,01-93,84	188 (31,2%)	53 (32,5%)	135 (30,8%)	
>93,84	200 (33,2%)	41 (25,2%)	159 (36,2%)	
Tiempo para recorrer 4,57 metros				
≤5 segundos	239 (42,2%)	58 (39,5%)	181 (43,2%)	0,137
6-7 segundos	196 (34,1%)	50 (34,0%)	143 (34,1%)	
≥8 segundos	134 (23,7%)	39 (26,5%)	95 (22,7%)	
Ictus prevalente	108 (14,7%)	36 (17,8%)	72 (13,6%)	0,059
Angina prevalente	412 (56,2%)	123 (60,9%)	289 (54,4%)	0,28
Claudicación prevalente	89 (12,1%)	39 (19,3%)	50 (9,4%)	<0,001
AIT prevalente	52 (7,1%)	17 (8,4%)	35 (6,6%)	0,295
Infarto Miocardio prevalente	287 (39,2%)	94 (46,5%)	193 (36,3%)	0,033
Enfermedad coronaria prevalente	438 (59,8%)	129 (63,9%)	309 (58,2%)	0,333

Los datos son presentados como N(%).

Leyenda. IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; AIT: Ataque Isquémico Transitorio

**Tabla 8.** Asociación entre variables continuas y mortalidad cardiovascular. Modelos de riesgo proporcionales de Cox ajustados por sexo y edad.

	Muestra (N=733)	Mortalidad cardiovascular a los 5 años		
		Sí (N= 200)	No (N=533)	p
Tensión Arterial diastólica (TAd)	69,03 ± 13,09	68,43±12,48	69,25±13,32	0,770
Tensión Arterial sistólica (TAs)	140,45 ±22,80	143,63±22,86	139,27±22,69	0,027
Cognición (puntuación MS3)	87,15±11,96	85,71±11,50	87,69±12,10	0,039
Escala de Depresión (CES-D)	6,41±5,30	6,45±4,75	6,40±5,51	0,347
Capac. func. física / act. física (manzanas recorridas / semana)	20,93±40,84	17,04±30,33	22,35±44,01	0,023

Leyenda. MS3: Modified Mini-Mental State (3MS); CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression scale

**Tabla 9.** Asociación entre variables basales y mortalidad cardiovascular. Modelo multivariante de regresión de Cox, ajustado por diferentes factores de confusión.

	Mortalidad Cardiovascular a los 5 años		
	HR	95% IC	p
Edad por categorías. Ref.: <75 años			
75-85 años	1,45	0,89 – 2,38	0,345
≥ 85 años	3,14	1,73 – 5,67	<0,001
Sexo masculino	1,96	1,31 – 2,95	0,001
Prescripción de algún betabloqueante	0,48	0,25 – 0,94	0,032
Anormalidades mayores en ECG	1,82	1,17 – 2,83	0,008
Cognición (MS3). Ref.: tertil superior			
≤86	2,30	1,40 - 3,79	0,001
86,01-93,84	1,55	0,92 – 2,62	0,087
Capac. func. física / act. física (manzanas recorridas / semana)	0,99	0,98 – 0,997	0,006
Ictus prevalente	1,77	1,11 – 2,82	0,015
Claudicación prevalente	2,11	1,33 -3,35	0,001
Infarto miocardio prevalente	1,69	1,12 – 2,56	0,012

VARIABLES EN EL MODELO INICIAL: Edad por categorías, sexo, IMC, haber fumado, discapacidad en ABVD y AIVD, problemas sensoriales, prescripción de algún betabloqueante, prescripción de algún IACE, anomalías mayores en ECG, ECG hipertrofia ventricular izquierda, ictus prevalente, claudicación prevalente, infarto de miocardio prevalente, AIT prevalente.

Leyenda. MS3: Modified Mini-Mental State (3MS)

**Tabla 10.** Asociación entre variables basales y mortalidad global. Modelo multivariante de regresión de Cox, ajustado por diferentes factores de confusión y que incluye la fracción de eyección.

	Mortalidad Cardiovascular a los 5 años			
	HR	95 % IC		p
Edad por categorías. Ref.: <75 años				
75-85 años	1,444	0,882	2,363	0,144
≥ 85 años	3,049	1,675	5,551	<0,001
Sexo masculino	1,923	1,268	2,917	0,002
Prescripción de algún betabloqueante	0,524	0,267	1,029	0,060
Anormalidades mayores en ECG	1,684	1,061	2,670	0,027
Cognición (MS3). Ref.: tercil superior				
≤86	2,285	1,379	3,787	0,001
86.01-93.84	1,548	0,911	2,629	0,106
Capac. func. física / act. física (manzanas recorridas / semana)	0,989	0,981	0,997	0,007
Ictus prevalente	1,828	1,148	2,909	0,011
Claudicación prevalente	2,044	1,285	3,250	0,003
Infarto miocardio prevalente	1,715	1,127	2,607	0,012
ECG Hipertrofia ventricular izquierda	1,090	0,653	1,820	0,740
FE reducida (< 45%)	1,855	1,059	3,249	0,031

Variables en el modelo inicial: Edad por categorías, sexo, IMC, haber fumado, discapacidad en ABVD y AIVD, problemas sensoriales, prescripción de algún betabloqueante, prescripción de algún IACE, anomalidades mayores en ECG, Cognición- puntuación MS3, movilidad, ECG hipertrofia ventricular izquierda, etiología CHF, ictus prevalente, claudicación prevalente, infarto de miocardio prevalente, AIT prevalente.

Leyenda. MS3: Modified Mini-Mental State (3MS)

**Tabla 11 a y b.** Asociación entre variables basales y mortalidad cardiovascular. Modelo multivariante de regresión de Cox, ajustado por diferentes factores de confusión y estratificando mediante información de la etiología (enfermedad coronaria o no).

**Tabla 11a.** Subgrupo con enfermedad coronaria (N=393, 205 fallecidos a los 5 años (52.2%))

	Mortalidad Cardiovascular a los 5 años			
	HR	95% IC		p
Sexo masculino	2,383	1,434	3,960	0,001
Prescripción de algún betabloqueante	0,416	0,179	0,968	0,042
Cognición (MS3). Ref.: tertil superior				
≤86	2,510	1,397	4,509	0,002
86,01-93,84	1,463	0,788	2,715	0,228
Capac. func. física / act. física (manzanas recorridas / semana)	0,991	0,984	0,999	0,030
Claudicación prevalente	2,271	1,323	3,896	0,003

Leyenda. MS3: Modified Mini-Mental State (3MS)

**Tabla 11b.** Subgrupo con enfermedad no coronaria (N=327, 44.6%; 177 fallecidos a los 5 años (54.1%))

	Mortalidad Cardiovascular a los 5 años			
	HR	95% IC		p
Edad por categorías. Ref.: <75 años				
75-85 años	1,439	0,720	2,879	0,303
≥ 85 años	3,419	1,627	7,186	0,001
Anormalidades mayores en ECG	2,434	1,316	4,504	0,005

# DISCUSIÓN

## **Consistencia de los resultados con la evidencia disponible.**

En nuestra cohorte de personas mayores residentes en la comunidad, concretamente en cuatro áreas de los Estados Unidos, dos condiciones geriátricas, como el deterioro cognitivo, detectado con una prueba de cribaje de función cognitiva global, y una capacidad funcional física / actividad física reducida, autorreferida por los participantes a través de una pregunta estándar y cuantificable, resultaron como factores de riesgo independientes de mortalidad a los 5 años de seguimiento, tanto para la mortalidad global como para la cardiovascular. En los mismos análisis multivariados, también la edad, el sexo masculino y la presencia de alteraciones mayores en el electrocardiograma se asociaron con una mayor mortalidad global y cardiovascular a los 5 años.

Al incluir en los modelos la fracción de eyección estimada a través de un eco-Doppler cardíaco, disponible en una submuestra del estudio, se confirmaron como variables asociadas con la mortalidad global y cardiovascular sustancialmente las mismas del modelo global, incluidas las dos de función cognitiva y de capacidad funcional física / actividad física. En cambio, tener una fracción de eyección reducida resultaba significativamente asociada exclusivamente con un mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares. En algunos modelos específicos, aunque no de forma constante, también emergían como posibles predictores el estado social (valorado a través de la variable de estado civil) y el tratamiento con betabloqueantes, ambos con un efecto protector respecto a la muerte. Resulta interesante notar, y, paralelamente, difícil de interpretar, como, estratificando por etiología de la IC (“enfermedad coronaria” Vs “no enfermedad coronaria”), las variables que resultaron predictores independientes en la muestra entera se confirmaron exclusivamente en el grupo de participantes con IC atribuible a enfermedad coronaria; en cambio, en el grupo restante, la única variable que predecía la mortalidad a 5 años fue la edad, y, limitadamente al modelo que incluía la

mortalidad cardiovascular como variable dependiente, las alteraciones electrocardiográficas.

Recordando nuestras hipótesis, postulamos que las variables de la valoración geriátrica integral se asociasen con la mortalidad de forma independiente con respecto a las características demográficas, a diferentes comorbilidades, a las variables cardiológicas clásicas y a otras covariadas, en la muestra de estudio, y que esta asociación se mantendría independiente también respecto a la función cardíaca estimada con técnicas de eco-Doppler cardíaco. Estos datos confirman que, en nuestra muestra, dos pilares de la valoración geriátrica integral, como el deterioro cognitivo y una capacidad funcional física / actividad física reducida, recurren como factores de riesgo independientes en todos los modelos analizados.

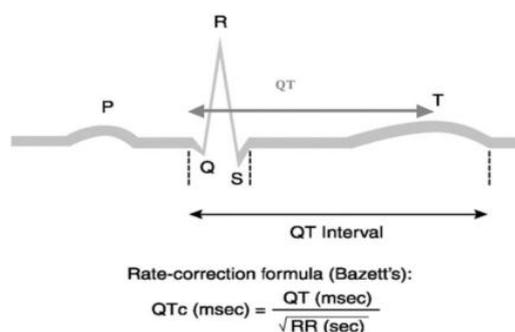
Otras investigaciones sugieren resultados coherentes con los que hemos presentado. Chaudry et al (38) muestran como factores predictores de mortalidad a corto y largo plazo (30 días y 5 años, respectivamente) en personas mayores con IC la presencia de demencia y la discapacidad en movilidad (necesidad de uso de bastón, caminador o de otra persona para deambular). En la misma línea, Rodríguez-Pascual et al (42) evidencian que el deterioro cognitivo y una mayor limitación para la movilidad, entre otras variables también geriátricas (limitación en otras AVDs, comorbilidad elevada, polifarmacia) resultaban predictores de mortalidad a los dos años del seguimiento. Concretamente, a estas dos variables (el deterioro cognitivo y la capacidad funcional física / actividad física reducida), que consideramos clave, hemos dedicado una sección específica para comparar con la evidencia disponible y especular alrededor de su posible rol.

Relativamente a las otras variables, que no se pueden considerar estrictamente características de la valoración geriátrica integral, destacamos el papel de edad y sexo como predictores independientes de muerte en nuestra muestra. Estos aspectos demográficos parecen fundamentales ya no sólo en el pronóstico, sino en el manejo de la enfermedad, y, por ejemplo, destacan trabajos en que se apunta un uso subóptimo de la terapia eficaz especialmente entre mujeres y ancianos (72). En general, los hombres tienen peor pronóstico que las mujeres

sin importar la edad (73). En un trabajo de Rodríguez et al se evidenció una relación en forma de U entre la edad y la mortalidad hospitalaria durante una hospitalización por IC, de tal manera que los adultos jóvenes tenían tasas de mortalidad similares a los adultos mayores (74).

Al lado de las variables geriátricas y demográficas, determinadas alteraciones en el ECG resultan también factores de riesgo independientes de mortalidad, en nuestra muestra, de manera bastante consistente. Estos resultados van en la línea de trabajos previos, como los de Zareba et al y Breidthardt et al (75) (76). En el trabajo de Zareba et al se concluye que, además de la fibrilación auricular (FA), algunas alteraciones de la repolarización, como la presencia de QTpc (pico de QT corregido)  $\leq 360$  ms se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de rehospitalización o muerte en pacientes con IC. El pico QT (QTpc) se mide desde el comienzo de la onda Q a la deflexión más alta o más baja de la onda T. A continuación, se corrige con la fórmula de Bazett (Figura 3). Como los pacientes con insuficiencia cardíaca a menudo tienen taquicardia y ondas T de baja amplitud, el pico de la onda T es más fácil de reconocer. El QTp representa más del 50% de la repolarización ventricular, siendo más sencillo de medir.

**Figura 3.**



En el trabajo de Breidthardt et al, en cambio, el intervalo QRS prolongado, pero no el intervalo prolongado QTc (Intervalo QT corregido), se asociaba con una mayor mortalidad a largo plazo en pacientes con IC aguda desestabilizada. Entre nuestros hallazgos, recordar que, en los análisis multivariados, la presencia de alteraciones mayores en el electrocardiograma se asoció con una mayor mortalidad global y cardiovascular a los 5 años. Estas alteraciones

incluían, según clasificación del propio CHS: defectos ventriculares de conducción, anomalías de ondas Q o QS, Q menor o QS con anomalías de la onda ST-T, la hipertrofia ventricular izquierda, cambios de la onda ST-T aislados, la fibrilación auricular o bloqueo auriculoventricular de primer grado.

Respecto al rol de la fracción de eyección como predictor de muerte en IC, Martínez- Sellés et al (77), en una muestra de adultos relativamente jóvenes, la utilizaron para la creación de un índice de riesgo de muerte en pacientes ingresados por IC: a partir de un análisis multivariable dónde encontraron que la edad, enfermedad renal previa, ictus previo, EPOC, FE y estenosis aórtica eran factores independientes de menor supervivencia, se creó una puntuación de riesgo de mortalidad usando estos predictores.

Finalmente, de las otras variables que demostraron una asociación con la mortalidad en nuestros modelos, aunque no tan consistente y repetida, el rol de los betabloqueantes, con efecto protector, confirmado en un estudio de Formiga et al, en el que se describe la ausencia de tratamiento con betabloqueantes como predictor de mortalidad a los 3 meses del alta, así como el sexo masculino (40). También el estar “casado” resultó protector en algunos de los modelos, pudiéndose explicar por el mayor soporte social y seguimiento de medidas higiénico-dietéticas y cumplimiento terapéutico, en la misma línea que otros trabajos (78) (79).

Otra de las variables asociada a la mortalidad en nuestra muestra (aunque no en todos los modelos) fue la claudicación intermitente, que probablemente representa un marcador de aterosclerosis sistémica (más generalizada, respeto a otros indicadores como por ejemplo la aterosclerosis carotídea o coronaria). Este resultado va en la misma línea que otros trabajos, por ejemplo en población general del CHS, como el de Inzitari et al, en el que personas mayores con enfermedad vascular subclínica (en diferentes localizaciones, incluyendo la arteriopatía periférica) tenían una menor supervivencia que otros con menos impacto de enfermedad vascular subclínica (80).

Un resultado impactante en el presente trabajo, respecto probablemente a lo esperado, es la ausencia, en el análisis multivariado, de asociación entre la mortalidad y variables geriátricas como el deterioro o dependencia en AVDs y

la velocidad de la marcha. Este resultado se podría explicar por ser los participantes relativamente autónomos en nuestra muestra (estudio de comunidad, con una muestra de edad no muy avanzada y inicialmente independientes) o por tener más peso otras variables como el deterioro cognitivo, medido de forma estandarizada y cuantitativa. Llama la atención que dichos resultados no coinciden con otros trabajos revisados como el trabajo previo que realizamos en pacientes hospitalizados por IC (4) en el que una mayor discapacidad previa (menor índice de Barthel previo) se asociaba con mayor riesgo de mortalidad al año en pacientes ingresados por IC; por otro lado, al meta-análisis de Studenski et al (81), con más de 34000 personas mayores de diferentes estudios epidemiológicos, aunque no específicamente con IC, demuestra una asociación entre mayor velocidad de la marcha y mayor supervivencia, y, referente a pacientes con IC, datos previos del mismo CHS, han destacado un papel de la velocidad de la marcha en la predicción de las hospitalizaciones (58). Paralelamente una reducción de la velocidad de la marcha parece ser un posible marcador fino de arteriosclerosis coronaria subclínica (82). Referente a la velocidad de la marcha, que se considera un marcador de fragilidad, es evidente que pueda estar influenciada por la alteración de múltiples sistemas, incluido el cardiovascular. De todas formas, cabe destacar que, tanto la velocidad de la marcha como la discapacidad, sobre todo en AIVDs, pero menos en ABVDs, resultan asociadas con la mortalidad en los modelos ajustados únicamente por edad y sexo, y esta asociación desaparece en los modelos con múltiples factores de confusión. Es posible que la introducción en el modelo de variables relacionadas, como el deterioro cognitivo o la capacidad funcional física / actividad física, acaben neutralizando la asociación de estas variables geriátricas con la mortalidad.

Queda difícil interpretar porqué, cuando se estratifica por etiología de la IC, las asociaciones principales sean confirmadas solo en el grupo de pacientes con IC de supuesta etiología coronaria, y, en cambio, en el otro grupo, dónde la etiología es supuestamente una miscelánea de causas, la edad sea el único predictor (a parte de las alteraciones en el ECG en el caso de la mortalidad cardiovascular). Una especulación podría ser que el grupo con etiología coronaria sea más homogéneo, al contrario del otro grupo, que podría sumar

tipos de IC con diferente impacto. Se podría pensar también que la enfermedad isquémica coronaria pueda estar relacionada con el desarrollo de diferentes alteraciones a nivel cognitivo (83) (84) y físico (82), que, en nuestra muestra, son las que acaban demostrando una asociación con la supervivencia.

## **El papel del deterioro cognitivo**

Valorando el papel del deterioro cognitivo como predictor, algunos trabajos previos ha descrito una alta prevalencia de déficits cognitivos leves entre los pacientes con IC sin trastornos cognitivos conocidos (85). Es intuitivo pensar que los pacientes con deterioro cognitivo pueden presentar peor cumplimiento terapéutico (86), por tener mayores dificultades en entender y cumplir el tratamiento o mantener unos hábitos adecuados respecto a la dieta, la actividad física, etc, siendo todo esto fundamental para evitar reagudizaciones en una patología crónica como la IC. Por otra parte, los pacientes con IC pueden tener mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y demencia, considerando posibles cambios cardiovasculares asociados (reducción del flujo sanguíneo cerebral, reducción del gasto cardíaco, alteraciones de la reactividad cerebrovascular y cambios en la presión arterial (87) (88). Según algunos autores, de hecho, la forma de demencia más prevalente en pacientes con IC es la vascular (89). A la vez, la demencia en si representa un factor de riesgo de muerte (90). En cualquier caso, es muy importante centrarnos en un buen seguimiento clínico pero asegurarnos al mismo tiempo del buen entendimiento de recomendaciones, a ser posible por el propio paciente y/o cuidador principal y detectar cuándo aparece el deterioro cognitivo. Recientemente se ha presentado un trabajo en el *Heart Failure 2015*, la reunión anual de la Heart Failure Association (HFA) de la European Society of Cardiology (ESC) (91), en el que también se apunta que la presencia de deterioro cognitivo predice de manera independiente peores resultados en una muestra de pacientes ancianos con IC, condicionado probablemente por una peor adherencia a la medicación.

Tal y como hemos comentado, el deterioro cognitivo en la IC podría estar relacionado con la hipoperfusión cerebral secundaria a la disfunción cardíaca.

Así mismo la inactividad física, que se correlaciona con una función cardíaca deprimida, podría contribuir al mismo deterioro cognitivo. En los adultos mayores con IC, una actividad física baja, que es frecuente en la IC, podría estar relacionada con una peor función cognitiva y un flujo sanguíneo cerebral reducido (peor perfusión cerebral) en los 12 meses siguientes, según un estudio (92). Estos hallazgos apuntan a la necesidad de nuevos trabajos y estudios prospectivos para evaluar, por ejemplo, si los programas de rehabilitación en la IC pueden promover mejores resultados neurocognitivos en esta población. En análisis exploratorios de otros trabajos (93) se sugiere que la mejora de la condición cardiovascular y el flujo sanguíneo cerebral podrían determinar mejoras cognitivas. En el mismo CHS se ha estudiado la relación entre la actividad física, el volumen de materia gris cerebral y el deterioro cognitivo (94), concluyéndose que un mayor nivel de actividad física, estimada con la misma medida que utilizamos en esta tesis, de “manzanas recorridas en una semana” (blocks walked/week), se asociaba con un mayor volumen de materia gris tras 9 años de seguimiento. Los investigadores intentaron también estimar qué nivel de actividad física sería necesaria para aumentar la materia gris y presentar menor deterioro cognitivo de forma significativa, concluyendo que, basado en estos datos observacionales, sería necesario caminar al menos 72 manzanas/semana. El mismo efecto de protección del deterioro cognitivo con una mayor actividad física, mediado por un mayor volumen de sustancia gris, se ha confirmado en algunos ensayos clínicos controlados piloto (95). Así mismo, otro estudio (96) sugiere que un menor índice cardíaco se asocia con el envejecimiento anormal del cerebro, incluyendo los volúmenes cerebrales más pequeños, el aumento de hiperintensidad de la materia blanca y una peor función cognitiva, e hipotiza que un bajo índice cardíaco determine un mayor riesgo para el desarrollo de la demencia y enfermedad de Alzheimer.

## **El papel de la capacidad funcional física / actividad física**

Tal como hemos comentado, la asociación entre menor capacidad funcional física / actividad física, expresada por una medida subjetiva, aunque estandarizada y validada, como la estimación de las manzanas recorridas en una semana (blocks walked/week), y la mortalidad, podría reflejar dos aspectos distintos: por un lado, está más que comprobado que una escasa actividad física, o, de otra manera, una vida más sedentaria, representa un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y además implica un peor pronóstico para su evolución (97) (98). Por otro lado, la misma variable (“manzanas/semana”), expresión de una menor capacidad funcional física, podría expresar un peor estado de salud global o directamente una IC más grave o con más impacto funcional; este aspecto tampoco sería sorprendente, pues una IC más grave incide sobre la capacidad de realizar actividades rutinarias, expresado en escalas de clasificación estándar, como la de la NYHA. O, aún más probable, las dos cosas representen un círculo vicioso, ya que la IC podría determinar una menor actividad física, que, a la vez, empeoraría todavía más la misma enfermedad y su pronóstico. Por este motivo, en toda la tesis, hablamos indistintamente de reducción de la capacidad funcional física y/o de la actividad física, pues esta variable, que ha resultado muy importante en nuestros análisis, dificulta separar los dos conceptos, que, por otro lado, están seguramente interconectados. El hecho que, ajustando los modelos por un parámetro de función cardíaca como la fracción de eyección, el rol de la actividad física no se modifique, podría llevar a especular que se trate más de un impacto debido a la falta de ejercicio y a una vida más sedentaria (primera explicación comentada) que no una peor capacidad funcional por la gravedad de la IC, aunque los datos ecocardiográficos estaban disponibles sólo en una submuestra y tampoco una fracción de eyección reducida Vs conservada refleja directamente la gravedad. El ejercicio físico, en pacientes con IC crónica estable, es una estrategia de tratamiento recomendado y ampliamente aceptado. Existe una buena base de evidencia científica de que el ejercicio, en la IC con fracción de eyección conservada y reducida, mejore la capacidad funcional, los síntomas de IC y la

calidad de vida, principalmente debido a una mejora de la hemodinámica, de la función endotelial, de la activación neurohumoral, de la estructura y de la función del músculo esquelético, así como a una disminución en los marcadores inflamatorios (99). El entrenamiento de resistencia de alta intensidad, además de un ejercicio aeróbico estándar, parece ser superior en la mejora del estado clínico de los pacientes con IC. La actividad física podría ser una importante diana terapéutica para mejorar el largo plazo pronóstico de los pacientes con IC a valorar en futuros trabajos (100).

Kraigher-Krainer et al observaron, en un estudio longitudinal de una muestra comunitaria de personas de edad avanzada (1142 personas con una edad media de 76 años) (101) que una menor actividad física estaba asociada con una mayor incidencia de IC. Esta asociación fue consistente tanto para la IC con FE preservada como reducida (punto de corte 45%) en los análisis ajustados por edad y sexo, aunque en los análisis multivariados, esta asociación se atenuó en el grupo con IC con FE reducida. Se apuntó que los factores de riesgo tradicionales para IC, como el IMC, podían ser causa de la inactividad física en la IC. Otra asociación observada entre la inactividad física y el mayor riesgo de IC en las personas mayores puede explicarse por la posible asociación de una disfunción cardíaca subclínica preexistente o no diagnosticada como causa de reducción de su nivel de actividad.

Existe literatura sobre el efecto beneficioso del ejercicio respecto al tiempo de supervivencia en pacientes con IC crónica debida a disfunción sistólica ventricular izquierda, resumida en un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados sobre la práctica de ejercicio en pacientes con IC congestiva crónica o disfunción ventricular izquierda (102). Fueron seleccionados nueve estudios prospectivos, variando el número de pacientes entre 27 y 181 (N total de 801, con 395 en el grupo de intervención y 406 en el grupo control). La duración del programa de entreno fue de ocho semanas en un ensayo pequeño (50 pacientes) hasta un año o más en los estudios más grandes; el seguimiento variaba entre 159 y 2284 días. Otros estudios sugieren que el ejercicio y muchas intervenciones farmacológicas son a menudo potencialmente similares en cuanto a sus beneficios para la muerte, la prevención secundaria de la enfermedad coronaria, la rehabilitación después

del accidente cerebrovascular, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la prevención de la diabetes (103). Tal y como hemos comentado anteriormente, la asociación independiente entre capacidad funcional física reducida / escasa actividad física y muerte podría condicionar parcialmente la ausencia de asociación entre la muerte y otras variables geriátricas, como la discapacidad en las actividades de la vida diaria y la velocidad de la marcha, que en nuestra muestra resultaba significativa en los análisis univariados, y que iría en la línea de trabajos anteriores (104). El haber realizado un análisis “*stepwise*” podría minimizar el riesgo de colinealidad (interferencia o “ruido” generado por variables que exploran un dominio parecido), pero este riesgo no se puede eliminar del todo.

## **Limitaciones y fortalezas del estudio**

Entre las limitaciones de nuestro estudio destacar que, a pesar de la valoración exhaustiva del CHS, algunas de las variables de interés, que hubiéramos podido incluir en los análisis, no se habían recogido anualmente, ya que en el diseño del estudio se estipulaba en algunas ocasiones su recogida cada 3 años, como por ejemplo en el caso de datos de laboratorio. Sin embargo, variables geriátricas como el estado funcional, estado cognitivo, síntomas depresivos o soporte social, como también muchas comorbilidades y otras variables cardiológicas, fueron recogidas anualmente.

Otra de las limitaciones, más bien a la hora de generalizar los resultados u obtener conclusiones útiles en nuestro entorno, sería que nos basamos en una muestra no española, lo que limita a la hora de extrapolar los resultados. Por el contrario, utilizar este tipo de datos nos aporta muchas fortalezas, como el poder acceder a una muestra representativa y de tamaño importante, así como el hecho de que también se han podido analizar resultados referidos a una submuestra relevante con IC incidente e, incluso, otra submuestra no despreciable de la que disponíamos de datos ecocardiográficos. De la misma forma, en el diseño longitudinal del estudio, el seguimiento, la calidad de los datos y el poder disponer de una valoración geriátrica completa, representan otros valores añadidos.

Una limitación ulterior podría ser representada por el cambio en el manejo de la enfermedad durante los años desde el inicio de la recogida de datos y el tiempo de seguimiento. Este aspecto podría tener un impacto y determinar cierta heterogeneidad en la evolución de los pacientes.

Tal y como hemos comentado, el estudio tiene numerosas fortalezas. En primer lugar, la dimensión de la muestra, representativa de una población de personas mayores, la evaluación extensiva a nivel multidimensional, incluidos aspectos geriátricos, el tiempo de seguimiento largo, la calidad en la determinación de los eventos incidentes, incluida la muerte, y su clasificación, y finalmente la presencia, en una submuestra, de datos de imagen.

## Posibles implicaciones prácticas y para futuros estudios

### Implicaciones prácticas:

1. Tal y como hemos comentado en los primeros párrafos de esta tesis, creemos que afinar la definición del pronóstico de la IC podría ayudar en la toma de decisiones, por ejemplo, en lo relativo al manejo (farmacológico y no farmacológico) y a la planificación avanzada de los pacientes. Este trabajo nos aporta datos relevantes, debido a la escasez de evidencia sobre pronóstico de la IC en personas mayores.
2. De acuerdo a nuestras hipótesis, y en la línea de lo que otros autores han hecho en relación a diferentes enfermedades crónicas (55), hemos confirmado que algunos aspectos de la valoración geriátrica integral, que en nuestro caso fueron la función cognitiva y la actividad física/capacidad funcional física, pueden ser indicadores pronósticos relevantes de mortalidad, al lado de variables demográficas y algunas cardiológicas. Así que se tendrían que incorporar en la valoración rutinaria de los pacientes mayores con IC. La valoración geriátrica integral es una importante herramienta diagnóstica y pronóstica que nos permite valorar una situación basal, definir una lista de problemas e intentar establecer planes terapéuticos para cada problema de cara a mejorar el estado de salud y calidad de vida de nuestros pacientes.
3. Especulando sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos, estos resultados no pueden no apoyar una recomendación ya más que establecida para pacientes con IC, que es la recomendación de realizar actividad física. La actividad física es una importante diana para mejorar el pronóstico de los pacientes con IC (75). El verdadero reto, en este momento, es como implementar programas de ejercicio efectivos para todos los pacientes y conseguir una adherencia adecuada, y en esta dirección se tienen que multiplicar nuestros esfuerzos.
4. Finalmente, a la luz de la multifactorialidad de las variables implicadas en el pronóstico de la IC, un enfoque multidisciplinario con el objetivo de reconocer y tratar las condiciones asociadas a la IC puede ser necesario para mejorar la calidad de la atención y también reducir los gastos.

Varios estudios han evaluado el efecto de una valoración geriátrica integral y gestión de calidad de la atención en pacientes con IC, lo que demuestra una mejora sustancial en los resultados del paciente y la administración del tratamiento farmacológico adecuado (80).

#### Implicaciones para futura investigación:

1. Como primer punto, es imprescindible seguir en la dirección de promocionar la inclusión de las personas mayores con IC tanto en estudios observacionales como de intervención (38).
2. Concretamente, para continuar en la idea de afinar el pronóstico en los pacientes con IC, un próximo paso podría ser la validación de un índice de mortalidad (pero también de discapacidad incidente y de otros eventos negativos, si posible) que agrupase los diferentes predictores cuantificando el riesgo.
3. Sería interesante seguir en la línea de explorar el rol de la inactividad física, cuantificada mediante escalas más específicas y “finas”, además de evaluar el impacto de la afectación de áreas y funciones cognitivas más específicas, como las funciones ejecutivas, que habitualmente están más directamente relacionadas con la patología vascular y cerebrovascular.
4. También sería de interés profundizar sobre el papel del deterioro cognitivo y de los hábitos sedentarios sobre la mortalidad en pacientes con IC, evaluando, más en detalle, los mecanismos asociados, a través por ejemplo de estudios longitudinales más tecnológicos (con medidas de daño vascular, neuroimagen, etc.).
5. En referencia al posible rol del ejercicio físico sería útil realizar ensayos clínicos sobre ejercicio y rehabilitación, bien diseñados, que incluyan personas mayores sin y con deterioro cognitivo. Dichos estudios podrían ser relevantes a la hora de evaluar posibles modificaciones de la historia natural y del pronóstico.

# CONCLUSIONES

En cuanto a las hipótesis iniciales planteadas en esta tesis, podemos concluir que diferentes dimensiones de una valoración geriátrica integral (concretamente la función cognitiva y la capacidad funcional física / actividad física), además e independientemente de datos demográficos, factores de riesgo, signos y comorbilidades cardiovasculares, adquieren relevancia como predictores tanto de la mortalidad global como cardiovascular en los 5 años siguientes al diagnóstico de IC.

Esperamos que estos resultados, sobre todo después de su publicación, puedan tener impacto a nivel práctico, reforzando conceptos como la importancia de la valoración geriátrica integral en las personas mayores con enfermedades crónicas o el rol fundamental del ejercicio físico como intervención, y también tengan una continuidad en proyectos de investigación sucesivos, nuestros y de otros, que confirmen y mejoren los avances realizados en el estudio de la IC en los ancianos.

En relación a mi evolución personal en el campo de la investigación, la realización de esta tesis ha contribuido a consolidar mi formación investigadora y a fomentar mi autonomía, además de representar un avance para todo el grupo investigador del Parc Sanitari Pere Virgili – UAB y consolidar unas relaciones científicas internacionales de gran interés.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137–46.
2. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
3. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66:649–56.
4. Roig T, Márquez MÁ, Hernández E, Pineda I, Sabartés O, Miralles R, et al. [Geriatric assessment and factors associated with mortality in elderly patients with heart failure admitted to an acute geriatric unit]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48:254–8.
5. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041–9.
6. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Bertoméu Martínez V, Conthe Gutiérrez P, de Santiago Nocito A, Zsolt Fradera I. Heart failure in outpatients: comorbidities and management by different specialists. The EPISERVE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:611–9.
7. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Lambert JLR, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the North of Spain). *Am J Cardiol*. 2001;87:1417–9.
8. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:6A – 13A.
9. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194–202.
10. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. *Int J Cardiol*. 2011;151:40–5.
11. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure - The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25:1614–9.
12. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. [Epidemiology of heart failure]. *Rev española Cardiol*. 2004;57:163–70.
13. Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Baseline characteristics and determinants of outcome in a patient

- population admitted for heart failure to a general hospital. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:571–8.
14. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:30–41.
  15. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol*. 2007;120:237–41.
  16. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, Laramée A, McMurray JJ V, Naylor MD, et al. What works in chronic care management: The case of heart failure. *Health Aff*. 2009;28:179–89.
  17. Inzitari M, Gual N, Roig T, Colprim D, Pérez-Bocanegra C, San-José A, et al. Geriatric Screening Tools to Select Older Adults Susceptible for Direct Transfer From the Emergency Department to Subacute Intermediate-Care Hospitalization. *J Am Med Dir Assoc*. 2015.
  18. Riesgo A, Herrero P, Llorens P, Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Bragulat E, et al. Influence of patient's sex in the form of presentation and the management of acute heart failure in Spanish emergency rooms. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:671–7.
  19. Jacob Rodríguez J, Herrero Puente P, Martín Sánchez FJ, Llorens P, Miró O, Perelló R. EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency) study: analysis of the patients with echocardiography performed prior to an emergency visit due to an episode of acute heart failure. *Rev Clin Esp*. 211:329–37.
  20. Anguita Sánchez M. Clinical characteristics, treatment and short-term morbidity and mortality of patients with heart failure followed in heart failure clinics. Results of the BADAPIC Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1159–69.
  21. De Giuli F, Khaw KT, Cowie MR, Sutton GC, Ferrari R, Poole-Wilson PA. Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:295–302.
  22. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC Risk score: A simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30:1088–96.
  23. 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.
  24. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ V, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Hear Fail J Work Gr Hear Fail Eur Soc Cardiol*. 2008;10:933–89.

25. Nessler J, Skrzypek A. Chronic heart failure in the elderly: A current medical problem. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008. p. 572–80.
26. Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, Heidenreich PA, Jaenicke C, Stough WG, et al. End-of-life care in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2014;20:121–34.
27. Belmin J, Chauvelier S, Friocourt P. Prevention of coronary heart disease and heart failure in the elderly. *Rev Prat*. 2009;59:1389–95.
28. Evangelista LS, Dracup K. A closer look at compliance research in heart failure patients in the last decade. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000;15:97–103.
29. Galinier M. Heart failure in elderly patients. *Rev Prat*. 2009;59:1360–4.
30. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European heart journal*. 2005.
31. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med*. 2011;171:550–6.
32. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines: Developed in collaboration with t. *Circulation*. 2009. p. 1977–2016.
33. Ickowicz E. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: An approach for clinicians: American Geriatrics Society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012.
34. Thomas S, Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. *Heart Fail Clin*. 2007;3:381–7.
35. Chapman M, Le B, Gorelik A, Schwarz J. Prognostic factors in the elderly: a profile and outcomes study of a community palliative care service. *Intern Med J*. 2012;42:1046–9.
36. Rich MW. Heart failure in the oldest patients: the impact of comorbid conditions. *Am J Geriatr Cardiol*. 14:134–41.
37. Baldasseroni S, Urso R, Orso F, Bianchini BP, Carbonieri E, Cirò A, et al. Relation between serum sodium levels and prognosis in outpatients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Med*. 2011 Oct;12:723–31.
38. Chaudhry SI, Wang Y, Gill TM, Krumholz HM. Geriatric Conditions and Subsequent Mortality in Older Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:309–16.
39. Dodson JA, Truong TTN, Towle VR, Kerins G, Chaudhry SI. Cognitive impairment in older adults with heart failure: Prevalence, documentation, and impact on outcomes. *Am J Med*. 2013;126:120–6.

40. Formiga F, Chivite D, Conde A, Ruiz-Laiglesia F, Franco ÁG, Bocanegra CP, et al. Basal functional status predicts three-month mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients - The prospective RICA study. *Int J Cardiol.* 2014;172:127–31.
41. Vidán MT, Sánchez E, Fernández-Avilés F, Serra-Rexach JA, Ortiz J, Bueno H. FRAIL-HF, a Study to Evaluate the Clinical Complexity of Heart Failure in Nondependent Older Patients: Rationale, Methods and Baseline Characteristics. *Clin Cardiol.* 2014 Dec;37:725–32.
42. Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galan E, Vilches-Moraga A, Ferrero-Martinez AI, Torrente-Carballido M, Rodríguez-Artalejo F. Comprehensive geriatric assessment and 2-year mortality in elderly patients hospitalized for heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7:251–8.
43. McNallan SM, Chamberlain AM, Gerber Y, Singh M, Kane RL, Weston SA, et al. Measuring frailty in heart failure: A community perspective. *American Heart Journal.* 2013. p. 768–74.
44. Sargento L, Satendra M, Almeida I, Sousa C, Gomes S, Salazar F, et al. Nutritional status of geriatric outpatients with systolic heart failure and its prognostic value regarding death or hospitalization, biomarkers and quality of life. *J Nutr Heal Aging.* 2013;17:300–4.
45. Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, Hirai M, Yamada K, Yanagihara K, et al. Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Functional Dependency and Mortality in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ J.* 2013;77:705–11.
46. Rodríguez-Pascual C, Vilches-Moraga A, Paredes-Galán E, Ferrero-Marinez AI, Torrente-Carballido M, Rodríguez-Artalejo F. Comprehensive geriatric assessment and hospital mortality among older adults with decompensated heart failure. *Am Heart J.* 2012;164:756–62.
47. Delgado Parada E, Suárez García FM, López Gaona V, Gutiérrez Vara S, Solano Jaurrieta JJ. Mortality and functional evolution at one year after hospital admission due to heart failure (HF) in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012 Jan;54:261–5.
48. Blondé-Cynober F, Morineau G, Estrugo B, Fillie E, Aussel C, Vincent J-P. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations in very elderly heart disease patients: Specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal dysfunction, and nutritional status. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011 Jan;52:106–10.
49. Vigder C, Ben Israel Y, Meisel SR, Kaykov E, Gottlieb S, Shotan A. Management and 1 year outcome of oldest-old hospitalized heart failure patients: a subacute geriatric hospital survey. *Isr Med Assoc J.* 2010;12:483–8.
50. Chiarantini D, Volpato S, Sioulis F, Bartalucci F, Del Bianco L, Mangani I, et al. Lower Extremity Performance Measures Predict Long-Term Prognosis in Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Card Fail.* 2010 May;16:390–5.
51. Pilotto A, Addante F, Franceschi M, Leandro G, Rengo G, D'Ambrosio P, et al. Multidimensional Prognostic Index Based on a Comprehensive

- Geriatric Assessment Predicts Short-Term Mortality in Older Patients With Heart Failure. *Circ Hear Fail*. 2010 Jan 1;3:14–20.
52. Lupón J, González B, Santa Eugenia S, Altimir S, Urrutia A, Más D, et al. Implicación pronóstica de la fragilidad y los síntomas depresivos en una población ambulatoria con insuficiencia cardiaca. *Rev Española Cardiol [Internet]*. 2008 Aug;61:835–42.
  53. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB, Walston JD. Designing Randomized, Controlled Trials Aimed at Preventing or Delaying Functional Decline and Disability in Frail, Older Persons: A Consensus Report. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:625–34.
  54. Carey EC, Covinsky KE, Lui L-Y, Eng C, Sands LP, Walter LC. Prediction of mortality in community-living frail elderly people with long-term care needs. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:68–75.
  55. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA*. 2001;285:2987–94.
  56. CHS [Internet]. Available from: <https://chs-nhlbi.org/CHSOVERVIEW>
  57. Tell GS, Fried LP, Hermanson B, Manolio TA, Newman AB, Borhani NO. Recruitment of adults 65 years and older as participants in the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol*. 1993;3:358–66.
  58. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, Whitson H, Newman AB, Krumholz HM, et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: Findings from the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:635–42.
  59. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1628–37.
  60. Ives DG, Samuel P, Psaty BM, Kuller LH. Agreement between nosologist and cardiovascular health study review of deaths: Implications of coding differences. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:133–9.
  61. Ives DG, Fitzpatrick AL, Bild DE, Psaty BM, Kuller LH, Crowley PM, et al. Surveillance and ascertainment of cardiovascular events. The Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol*. 1995;5:278–85.
  62. Psaty BM, Kuller LH, Bild D, Burke GL, Kittner SJ, Mittelmark M, et al. Methods of assessing prevalent cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol*. 1995;5:270–7.
  63. Bowling CB, Fonarow GC, Patel K, Zhang Y, Feller MA, Sui X, et al. Impairment of activities of daily living and incident heart failure in community-dwelling older adults. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:581–7.
  64. Chan JD, Rea TD, Smith NL, Siscovick D, Heckbert SR, Lumley T, et al. Association of beta-blocker use with mortality among patients with congestive heart failure in the Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J*. 2005;150:464–70.

65. Carbone L, Buzková P, Fink HA, Lee JS, Chen Z, Ahmed A, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2010;31:77–84.
66. Chaudhry SI, McAvay G, Ning Y, Allore HG, Newman AB, Gill TM. Geriatric impairments and disability: The cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1686–92.
67. Dodson JA, Chaudhry SI. Geriatric Conditions in Heart Failure. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2012. p. 404–10.
68. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study*. *Am J Cardiol*. 2001;87:413–9.
69. Mathew ST, Gottdiener JS, Kitzman D, Aurigemma G. Congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol*. 13:61–8.
70. 3MS test [Internet]. Available from: [http://www.dementia-assessment.com.au/cognitive/3ms\\_improved.pdf](http://www.dementia-assessment.com.au/cognitive/3ms_improved.pdf)
71. Talkowski JB, Brach JS, Studenski S, Newman AB. Impact of health perception, balance perception, fall history, balance performance, and gait speed on walking activity in older adults. *Phys Ther*. 2008;88:1474–81.
72. Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure. The relative importance of age, sex, and medical therapy. Clinical Quality Improvement Network Investigators. *Arch Intern Med*. 156:1669–73.
73. Conde-Martel A, Arkuch ME, Formiga F, Manzano-Espinosa L, Aramburu-Bodas O, González-Franco Á, et al. Gender related differences in clinical profile and outcome of patients with heart failure. Results of the RICA Registry. *Rev Clin Esp*. 2015.
74. Rodriguez F, Wang Y, Johnson CE, Foody JM. National patterns of heart failure hospitalizations and mortality by sex and age. *J Card Fail*. 2013;19:542–9.
75. Zareba KM, Shenkman HJ, Bisognano JD. Predictive Value of Admission Electrocardiography in Patients With Heart Failure. *Congest Hear Fail*. 2008;14:173–9.
76. Breidthardt T, Christ M, Matti M, Schrafl D, Laule K, Noveanu M, et al. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart*. 2007;93:1093–7.
77. Martínez-Sellés M, Martínez E, Cortés M, Prieto R, Gallego L, Fernández-Avilés F. Determinants of long-term survival in patients hospitalized for heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11:164–9.
78. Williams BR, Zhang Y, Sawyer P, Mujib M, Jones LG, Feller MA, et al. Intrinsic association of widowhood with mortality in community-dwelling older women and men: Findings from a prospective propensity-matched population study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2011;66:1360–8.

79. Chung ML, Lennie TA, Riegel B, Wu J-R, Dekker RL, Moser DK. Marital status as an independent predictor of event-free survival of patients with heart failure. *Am J Crit Care*. 2009;18:562–70.
80. Inzitari M, Arnold AM, Patel K V., Mercer LD, Karlamangla A, Ding J, et al. Subclinical vascular disease burden and risk for death and cardiovascular events in older community dwellers. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2011;66:986–93.
81. Studenski S. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA* 2011 Jan 5;305:50.
82. Inzitari M, Naydeck BL, Newman AB. Coronary artery calcium and physical function in older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:1112–8.
83. Haratz S, Weinstein G, Molshazki N, Beeri MS, Ravona-Springer R, Marzeliak O, et al. Impaired Cerebral Hemodynamics and Cognitive Performance in Patients with Atherothrombotic Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015.
84. Santiago C, Herrmann N, Swardfager W, Saleem M, Oh PI, Black SE, et al. White Matter Microstructural Integrity Is Associated with Executive Function and Processing Speed in Older Adults with Coronary Artery Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2015;23:754–63.
85. Nordlund A, Berggren J, Holmström A, Fu M, Wallin A. Frequent Mild Cognitive Deficits in Several Functional Domains in Elderly Patients With Heart Failure Without Known Cognitive Disorders. *J Card Fail*. 2015.
86. Rattinger GB, Dutcher SK, Chhabra PT, Franey CS, Simoni-Wastila L, Gottlieb SS, et al. The effect of dementia on medication use and adherence among medicare beneficiaries with chronic heart failure. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;10:69–80.
87. Dardiotis E, Giamouzis G, Mastrogiannis D, Vogiatzi C, Skoularigis J, Triposkiadis F, et al. Cognitive impairment in heart failure. *Cardiology Research and Practice*. 2012.
88. Almeida OP, Garrido GJ, Etherton-Beer C, Lautenschlager NT, Arnolda L, Alfonso H, et al. Brain and mood changes over 2 years in healthy controls and adults with heart failure and ischaemic heart disease. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:850–8.
89. Cermakova P, Lund LH, Fereshtehnejad S-M, Johnell K, Winblad B, Dahlström U, et al. Heart failure and dementia: survival in relation to types of heart failure and different dementia disorders. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2015 Jun;17:612–9.
90. Perna L, Wahl H-W, Mons U, Saum K-U, Holleczeck B, Brenner H. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. *Age Ageing*. 2015;44:445–51.
91. Cognitive impairment predicts worse outcome in heart failure [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Last-5-years/Cognitive-impairment-predicts-worse-outcome-in-heart-failure>

92. Alosco ML, Spitznagel MB, Cohen R, Raz N, Sweet LH, Josephson R, et al. Decreased physical activity predicts cognitive dysfunction and reduced cerebral blood flow in heart failure. *J Neurol Sci.* 2014;339:169–75.
93. Stanek KM, Gunstad J, Spitznagel MB, Waechter D, Hughes JW, Luyster F, et al. Improvements in cognitive function following cardiac rehabilitation for older adults with cardiovascular disease. *The International journal of neuroscience.* 2011.
94. Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Newman AB, et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology.* 2010;75:1415–22.
95. Rosano C, Venkatraman VK, Guralnik J, Newman AB, Glynn NW, Launer L, et al. Psychomotor Speed and Functional Brain MRI 2 Years After Completing a Physical Activity Treatment. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2010 Jun 1;65:639–47.
96. Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, Seshadri S, O'Donnell CJ, Manning WJ, et al. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Circulation [Internet].* 2015;131:1333–9.
97. Borrell LN. The effects of smoking and physical inactivity on advancing mortality in U.S. adults. *Ann Epidemiol.* 2014;24:484–7.
98. Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century: Elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet.* 2014;384:45–52.
99. Edelmann F, Grabs V, Halle M. [Exercise training in heart failure]. *Internist (Berl).* 2014;55:669–75.
100. Miura Y, Fukumoto Y, Miura T, Shimada K, Asakura M, Kadokami T, et al. Impact of Physical Activity on Cardiovascular Events in Patients With Chronic Heart Failure - A Multicenter Prospective Cohort Study. *Circ J.* 2013;77:2963–72.
101. Kraigher-Krainer E, Lyass A, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, Levy D, et al. Association of physical activity and heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the elderly: The Framingham Heart Study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:742–6.
102. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJS. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ.* 2004;328:189.
103. Naci H, Ioannidis JP a. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *BMJ.* 2013;347(October):f5577.
104. Lo AX, Donnelly JP, McGwin G, Bittner V, Ahmed A, Brown CJ. Impact of gait speed and instrumental activities of daily living on all-cause mortality in adults ≥65 years with heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115:797–801.

# ABREVIACIONES

ABVDs: Actividades Básicas de la Vida Diaria

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

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

AIVDs: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

ARAI: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II

AVDs: Actividades de la Vida Diaria

BNP: Brain Natriuretic Peptide (péptido natriurético cerebral)

BUN: Blood Urea Nitrogen (nitrógeno ureico en sangre)

CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

CGA: Comprehensive Geriatric Assesment

CHS: Cardiovascular Health Study

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades (International Classification Diseases-ICD diagnostic codes)

CIRS: escala Cumulative Illness Rating Scale

CV: CardioVascular

DE: Desviación Estándar

DM: Diabetes Mellitus

DMDA: Data and Materials Distribution Agreement (Acuerdo Distribución de Datos y Materiales)

ECG: electrocardiograma

ECV: Enfermedad CardioVascular

EE.UU: Estados Unidos

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ESC: European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología)

Escala OARS: Older Americans Resource and Services Group

Estudio BADAPIC: BAse de DATos de Pacientes con IC

Estudio EAHFE: Epidemiology Acute Heart Failure Emergency

Estudio multicéntrico MUSIC: *MUerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca*

Estudio PRICE: PRevalencia de Insuficiencia Cardíaca en España

Estudio SENIORS: Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure

FA: Fibrilación Auricular

FE: Fracción de Eyección

GDS: Geriatric Depression Scale

GNRI: índice de riesgo nutricional geriátrico

HFA: Heart Failure Association

HR: Hazard Ratio

HTA: hipertensión

IC: Insuficiencia Cardíaca

IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IM: Infarto de Miocardio

IMC: Índice de Masa Corporal

IR: Insuficiencia Renal

IRC: Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

MMSE: Mini Mental State Examination

MNA: Mini Nutritional Assessment

MPI: Multidimensional Prognostic Index

MS3: Modified Mini-Mental State (3MS) Test

NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)

NYHA: New York Heart Association

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

P&P Committee: Proposals & Publications Committee del CHS

PA: estado de Pennsylvania

QTc: Intervalo QT corregido

QTpc: corrected QT peak (pico de QT corregido)

RICA: registro nacional de IC

SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire

SPPB: Short Physical Performance Battery

TAd: Media de Tensión Arterial diastólica

TAs: Media de Tensión Arterial sistólica

U.S.: United States

UAB: Universitat Autònoma de Barcelona

UC DAVIS: Universidad de California Davis

UGA: Unidad de Geriátrica de Agudos

UPPs: úlceras por presión

VGI: Valoración Geriátrica Integral

WA: estado de Washington

Y1: Year 1 (año 1 de seguimiento)

Y11: año 11

# ANEXOS

**Propuesta aprobada por el P&P (Proposals & Publications) Committee del Cardiovascular Health Study**

## CHS MANUSCRIPT PROPOSAL FORM

---

Please review CHS P&P Committee protocol at [www.chs-nhlbi.org](http://www.chs-nhlbi.org) before completing this form. Send completed form to: Erika Enright, P&P Coordinator ([eenright@u.washington.edu](mailto:eenright@u.washington.edu)).

### Part I: Basic Information and Checklist of Key Components

1. Date of submission: **30/04/2012**
2. Proposal Title: **Geriatric conditions and mortality in older community-dwellers with CHF: the Cardiovascular Health Study**
3. Writing Chair Name and Contact information: **Dr. Thaïs Roig, Pere Virgili Hospital and Universitat Autònoma de Barcelona, C/ Esteve Terrades 30, 08023 Barcelona, Spain. Tel: (0034)932594000, email: troig@perevirgili.catsalut.net**
4. CHS Sponsor Name (*If this is your first CHS proposal, please include a brief letter of introduction from your Sponsor; new authors are limited to one first submission, please*): **Dr. Anne Newman, University of Pittsburgh, PA**
5. Co-author names and email addresses (*the Steering Committee may nominate additional authors if special expertise for interpreting CHS data is needed*):
  - **Dr. Marco Inzitari (Parc Sanitari Pere Virgili and Universitat Autònoma de Barcelona)**
  - **Dr. Sarwat Chaudry (Yale University School of Medicine, New Haven, CT)**
  - **Dr. Anne Newman (Dept. of Epidemiology, University of Pittsburgh, PA)**
  - **Dr. Alice Arnold (CHS Coordinating Center, Seattle, WA)**
  - **Prof. Mauro di Bari (University of Florence, Florence, Italy)**
6. Have all co-authors reviewed and approved this document? (required): **YES**
7. Does this proposal derive from a CHS Working Group? (if yes, please name group): **NO**
8. Please confirm that you have reviewed the internal CHS website for potential areas of overlap. If you see a paper(s) that may overlap, please list along with any plans for addressing this:

We have been reviewing the internal CHS website, and found two proposals which explore related aspects, but are substantially different from the present one. Moreover we have as a coauthor in our proposal Dr Sarwat Chaudhry. Dr. Chaudhry is the first author of one the mentioned proposals (**A674**), and served as a coauthor in the other one (**S300**). Here follow the reference and main differences of the other proposals, compared to ours:

**S300** proposal by Dr. Murad focuses on comorbidities as potential predictors of mortality in CHF, but does not evaluate the role of geriatric syndromes or physical performance as associated to mortality in CHF participants.

**A 674** by Dr Chaudhry (also coauthor in our proposal) looks at geriatric conditions as predictors of disability, but not mortality, in new onset CHF participants.

9. Type of study (Main, Ancillary, Meta-analysis/Pooled): **MAIN**
- a. (if applicable): Title and PI of ancillary study or consortium:
10. Type of data/primary analysis (Events, Longitudinal or Cross-sectional): **LONGITUDINAL, EVENTS (MORTALITY)**
11. Who/what group will do the analysis (if local)? **Local, Dr. Inzitari / Dr. Roig will perform the analysis**
12. Funding: Do you plan to request any Coordinating Center services in conjunction with this paper? **YES**
- a. If no, how do you plan to obtain CHS Data?
- b. If yes, please check all services that apply:
- Sample Selection
- Dataset preparation (*If you already have some data, please specify variables needed in Part 2*)
- Central analysis by a CC statistician
- Verification of analyses (*required only if private company involvement with analyses*)
- Arranged consultation
- c. If yes to above, please check one:
- I have funding (please indicate source):
- I am applying for funding (*Note: additional form required if CC budget involved – see CHS Ancillary Study Proposal Form*).
- I am a new CHS Collaborator. (*The CC will waive the first data set preparation fee unless the data request is unusually complex, or funded by an ancillary study.*) *Could this be true for Dr Roig? She did not worked with CHs data before. We actually have little internal funding from our institution, but very little...*
- This proposal originates from a CHS Working Group (*Limited analytical support is available for Working Group papers.*)
13. Keywords: (Please see suggested keyword list on CHS website. If you answer yes to question #13a, below, please include “genetic factors” as one of the keywords): **heart failure, mortality, older adults, aging, functional status**

14. Genetic Information:

- a. Do you propose use of data from a participant's DNA? **NO**
- b. If yes, for a primary aim of CHS? (includes heart, vascular disease or dementia):
- c. If yes, please confirm that you will use our variable "gencons" to exclude participants who did not give consent for use of their DNA, whether for primary or for secondary aims:

15. Conflict of Interest:

- a. Do you or any member of your Writing Group intend to patent any process, aspect or outcome of these analyses? (requires author-funded verification; author-funded central analysis may also apply): **NO**
- b. Are these analyses to involve a for-profit corporation? (if yes, requires same as above) **NO**
- c. If yes to above, said involvement will include: (please check one):
  - i.  An unrestricted educational or research grant
  - ii.  Assistance with hypotheses and/or analyses (requires verification by the Coordinating Center)

16. Distributed manuscript review: All Writing Chairs are encouraged to participate in the distributed P&P review of penultimate draft manuscripts (1-3 times per year.) Please describe your area of expertise (eg, genetics, diabetes, statistical methods, etc): **clinical geriatrics, geriatric cardiology, acute geriatric units, comprehensive geriatric assessment, post-acute care**

**PART II: Description (*This section must be limited to 3 pages. Please do not include special characters if possible*).**

**1. Introduction [Rationale and background]:**

Heart Failure (HF) has an increasing prevalence in older adults, mainly due to the aging of the population and to the improvements in treatment of acute cardiovascular diseases. This prevalence increase is associated with age, and is responsible for a relevant utilization of healthcare resources utilization and high costs. Different traditional prognostic factors for mortality in HF patients include a reduced left ventricular ejection fraction, symptoms such as dyspnoea for mild to moderate activities, treatment-resistant cardiac arrhythmias, high serum levels of BNP, hyponatremia and associated renal failure or anemia<sup>1,2,3</sup>. Some authors have suggested that, also in HF patients, variables included in the comprehensive geriatric assessment, such as functional status, cognitive impairment or comorbidity or malnutrition, might acquire an equivalent relevance compared to conventional risk factors for mortality. A better knowledge of factors associated with mortality in the older a population might help to refine risk stratification of HF patients and to plan adequate interventions, whereas available treatments can potentially extend survival over time.

The Cardiovascular Health Study (CHS) is a multicenter epidemiologic study started in 1989 in the USA, with a 18-years follow-up. This study provides a unique opportunity of evaluating the association of mortality with a wide range of variables from the comprehensive geriatric assessment, including functional and cognitive status, physical performance and comorbidity, together with conventional cardiac factors such as reduced left ventricular ejection fraction.

We are not proposing a new data collection, but we submitted an analysis plan to explore the association of different clinical and functional variables with mortality (1 and 5 years, and long term) in CHS, performing a survival analysis. We are sponsored by Dr. Anne Newman, chair of the Department of Epidemiology of the University of Pittsburgh, PA, and senior investigator of the CHS. After the approval of the analysis plan by the study board, the Coordinating Center of the CHS will built a specific database including the required variables, and will send it along to our center, the Hospital Socio-Sanitari Pere Virgili in Barcelona. We will performed the analyses locally, and then we will resubmit the results and the draft to the study board again.

---

1 Kosiborod M, et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med.* 2003;114:112–119.

2 Smith GL, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail.* 2003;9:13–25

3 Fonarow GC, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293:572–580

## 2. Research Hypothesis [Note: if this is paper #1 of an analysis-only ancillary study, please briefly describe all future planned papers/hypotheses]:

### Aims and hypotheses

#### Aim

To evaluate if geriatric syndromes are associated with mortality, short-term (1-year), middle-term (5-years) or long term (over the available follow-up) in older community-dwellers with CHF, independent of other possible potentially associated variables (both cardiovascular and non-cardiovascular variables), and to estimate the adjusted relative risk (hazard ratio) of death associated with each geriatric syndrome.

#### Hypothesis

Geriatric syndromes are independently associated with mortality in older adults with CHF living in the community

## 3. Data [Variables to be used, sample inclusions/exclusions]:

**Study design:** cohort study

**Baseline:** CHS Y7, participants with CHF (N=548 at Y7). Reason: availability of echocardiography data at Y7.

### Baseline variables of interest

- Demographics (age, sex, race)
- Education
- Social support (marital status)
- Echocardiography variables: left ventricular ejection fraction.
- Left ventricular hypertrophy at EKG
- Dominant etiology of HF: at least, CAD vs. non-CAD
- Time of CHF diagnosis (if prevalent at CHS beginning or incident at some point until Y7): this would help to take into account duration of the disease for survival analyses. [At least, among prevalent cases at Y7, it would be important to identify prevalent CHF at study entry, Vs incident until Y7]
- CV risk factors (smoking, BP, diabetes, high cholesterol, BMI)
- Chronic diseases (or main comorbidities), including a history of:
  - Hypertension
  - CAD
  - Atrial fibrillation
  - Valvular heart disease
  - Stroke or TIA
  - COPD
  - Asthma
  - Chronic kidney disease / Cystatin C
  - Anemia
  - Thyroid disease
  - Parkinson disease
  - Disease count (total number of comorbidities)

- Geriatric assessment variables
  - Cognitive impairment (MMSE, Digit Symbol Substitution Test)
  - Slow gait and other physical function tests if available (standing balance, chair stand, grip-strength)
  - Grip Strength
  - Depressive Symptoms (CES-D score)
  - Functional status (Basic and Instrumental Activities of Daily Living)
  - Vision
  - Hearing
- Physical activity
- Medications: specific CHF meds if available (beta-blockers, ACE-inhibitors)
- Blood data (sodium levels and inflammatory markers is available)

**Outcome variable:** CHS-adjudicated all-cause mortality and cardiovascular deaths over time (to the last available follow-up). We would look at 1-y, 5-y and long term mortality as separate outcomes.

#### **4. Brief analysis plan and methods:**

##### **Statistical analysis**

Survival analysis with Cox-proportional hazard models, using baseline variables (geriatric conditions, conventional risk factors and confounders) as “exposure”, and mortality as an outcome. AUC statistics (ROC curves) will be used to evaluate the contribution of geriatric condition to prediction of mortality, in models including traditional cardiovascular factors.

**5. Summary/conclusion:** Geriatric conditions might be associated with short and long term mortality in older community-dwellers with CHF, independent of other conventional cardiac and medical risk factors. Our analysis might reinforce the need of exploring geriatric conditions in older adults with HF, to possibly improve healthcare decision-making.

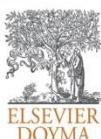
**6. References:** Included in the background page.

All the information, which will be sent along in a tabular format (Excel or SPSS database) will be treated confidentially by the researchers. The database will not include the names of participants. In the same line, there will be no personal identification of participants in every written report of the data. The results will be only used for scientific purposes. The data will be managed only by the

study investigators. And will not be transferred to other people, either outside or inside the hospital.

***The data will be stored in a secure server inside the hospital, protected by a personal password which will be changed periodically. The folder containing the data will only allow the access of the study investigators.***

**Otras publicaciones de la doctoranda relevantes para el presente trabajo**



ORIGINAL/Sección clínica

## Valoración geriátrica y factores asociados a mortalidad en ancianos con insuficiencia cardíaca ingresados en una unidad de geriatría de agudos

Thaïs Roig<sup>a,\*</sup>, Miguel Ángel Márquez<sup>b</sup>, Esmeralda Hernández<sup>b</sup>, Ingrid Pineda<sup>b</sup>, Olga Sabartés<sup>b</sup>, Ramón Miralles<sup>b</sup> y Marco Inzitari<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Geriatría, Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Geriatría, Parc de Salut Mar, Hospital de la Esperanza, Centro Fórum, Hospital del Mar, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:  
Recibido el 11 de mayo de 2013  
Aceptado el 19 de julio de 2013  
On-line el 5 de octubre de 2013

Palabras clave:  
Insuficiencia cardíaca  
Mortalidad  
Anciano  
Valoración geriátrica integral

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La insuficiencia cardíaca es muy prevalente y con elevada mortalidad, sobre todo en ancianos. Predecir su curso e identificar pacientes en fase avanzada es difícil. El presente trabajo pretende identificar variables incluidas en la valoración geriátrica integral y otras variables clínicas que se asocien a un incremento de riesgo de muerte al año en ancianos ingresados por insuficiencia cardíaca. **Material y métodos:** Estudio prospectivo de 101 pacientes (edad media, 85,9 ± 6,3 años, 81% mujeres) que ingresaron durante el año 2006 en una unidad de geriatría de agudos con diagnóstico principal de insuficiencia cardíaca. Se registraron: datos demográficos, cardiopatía predisponente, factor precipitante de la descompensación, comorbilidad, número de fármacos al alta y tratamiento específico de la insuficiencia cardíaca, estancia media, reingresos, mortalidad al año del alta. La valoración geriátrica evaluaba: discapacidad en actividades básicas diarias (índice de Barthel) e instrumentales (índice de Lawton), función cognitiva (test de Pfeiffer), comorbilidad (índice de Charlson) y síndromes geriátricos. **Resultados:** En un modelo multivariante de regresión logística, los factores relacionados con la mortalidad fueron: mayor discapacidad previa (menor índice de Barthel previo) (OR [IC 95%]=1,03 [1,01-1,06]; p=0,040) y mayor número de reingresos (OR [IC 95%]=3,53 [1,19-10,44]; p=0,023). El sexo femenino resultó protector (OR [IC 95%]=0,15 [0,04-0,59]; p=0,007). **Conclusiones:** La discapacidad en actividades diarias y los reingresos se asociaban con mayor riesgo de muerte al año, y el sexo femenino resultó protector. Si fueran confirmados en otros estudios, estos datos podrían reforzar la necesidad de realizar una valoración geriátrica integral sistemática en ancianos con esta patología.

© 2013 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Geriatric assessment and factors associated with mortality in elderly patients with heart failure admitted to an acute geriatric unit

#### ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Heart failure (HF) is very prevalent in older adults, and is associated with a high mortality. The prediction of the outcome of HF and the identification of patients in advanced stages is difficult. The present work aims at identifying variables of the geriatric assessment and other clinical variables associated with an increased risk of death at one year in older adults with HF. **Material and methods:** Prospective study of 101 patients (mean age, 85.9 ± 6.3 years, 81% women) admitted during 2006 to an Acute Geriatric Unit, with principal diagnosis of HF. We recorded: demographic data, predisposing heart disease, main trigger of exacerbation, comorbidity, number of prescriptions at discharge and specific treatment of HF, average length-of-stay, readmissions, and mortality at one year after discharge. Geriatric assessment included: disability in basic (Barthel index) and instrumental (Lawton index) activities of daily living, cognitive function (Pfeiffer test), comorbidity (Charlson index), and geriatric syndromes.

Keywords:  
Heart failure  
Mortality  
Elderly  
Geriatric assessment

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: troig@pervirgili.catsalut.net (T. Roig).

**Results:** In a multivariable logistic regression model, previous disability (lower Barthel index) (OR [95%CI] = 1.03 [1.01-1.06];  $P = .040$ ) and higher number of re-admissions (OR [95%CI] = 3.53 [1.19-10.44];  $P = .023$ ) were associated with 1-year mortality. Female sex had a protective effect (OR [95%CI] = 0.15 [0.04-0.59];  $P = .007$ ).

**Conclusions:** Disability in the basic activities of daily living and re-admissions were associated with increased 1-year mortality in older adults, whereas female sex was protective. If confirmed in further studies, these data could reinforce the need for a systematic comprehensive geriatric assessment in older adults with HF.

© 2013 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC), debido al envejecimiento de la población y a los avances en el manejo de las enfermedades cardiovasculares, tiene una elevada prevalencia, que se incrementa con la edad (6,8% en mayores de 45 años y 16% en mayores de 75 años)<sup>1</sup>. Esta enfermedad se asocia a un mayor riesgo de discapacidad y deterioro en la calidad de la vida y con un elevado uso de recursos sanitarios, siendo la segunda causa de ingresos hospitalarios en España y la primera en mayores de 65 años<sup>2</sup>. Además, constituye la tercera causa de muerte de origen cardiovascular<sup>1</sup>. La supervivencia a 5 años es del 50%<sup>3</sup>, comparable con algunas neoplasias, y se reduce en los ancianos con enfermedad avanzada y en asociación con otras enfermedades graves.

Conocer las variables relacionadas con un incremento de mortalidad en pacientes ancianos con IC es importante para planificar posibles tratamientos e intervenciones, sobre todo porque actualmente se dispone de tratamientos que inciden en la supervivencia, y para optimizar las decisiones terapéuticas. Se han identificado diferentes indicadores pronósticos, como fracción de eyección reducida, clase funcional III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA), arritmias sintomáticas resistentes al tratamiento, ausencia de factor desencadenante de la descompensación, elevados niveles de péptido cerebral natriurético (BNP), hiponatremia, insuficiencia renal y anemia<sup>4-5</sup>. Factores asociados con el envejecimiento, evaluados característicamente en la valoración geriátrica integral, como la comorbilidad, el deterioro cognitivo, la dependencia en las actividades de la vida diaria, la desnutrición y los déficits sensoriales, podrían condicionar el pronóstico y adquirir un significado pronóstico igual o superior a los factores propiamente cardiológicos anteriormente mencionados, y aunque han sido poco estudiados, algunos trabajos<sup>6,7</sup> ya destacan la importancia y el valor pronóstico de algunas de estas variables geriátricas.

Este estudio pretende analizar las variables asociadas con la mortalidad al año en pacientes ancianos con IC ingresados en una unidad de geriatría de agudos y, en particular evaluar si parámetros de la valoración geriátrica integral pueden ser factores de riesgo independientes de mortalidad respecto a variables clínicas y cardiológicas clásicas.

## Material y métodos

### Diseño

Estudio longitudinal de cohortes.

### Población

Incluimos 101 pacientes, ingresados de forma consecutiva, en la unidad de geriatría de agudos del Hospital del Mar de Barcelona durante un año con diagnóstico principal de IC (criterios de Framingham<sup>8</sup>), con un rango de edad de los pacientes ingresados de 70 a 101 años y excluyendo los pacientes que fallecieron durante el ingreso.

## Outcome

Mortalidad al año que se recogió mediante seguimiento telefónico al año del episodio (ingreso por IC).

### Variables de interés

Al ingreso recogimos edad y sexo, número de ingresos, hospitalizaciones y estancias en urgencias en los 6 meses previos, causa predisponente de IC (cardiopatía estructural de base) y causa precipitante de la descompensación actual, parámetros analíticos (urea, creatinina, albúmina, colesterol, sodio, hemoglobina), enfermedades asociadas (limitación crónica al flujo aéreo, diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia renal crónica, ictus, hepatopatía, enfermedad de Parkinson, neoplasia) y gravedad de la comorbilidad (índice de Charlson, rango 0-37, menor-mayor comorbilidad)<sup>9</sup>. La valoración geriátrica integral incluía también: presencia de síndromes geriátricos previos y de aparición reciente (presencia/ausencia con criterio clínico); situación funcional previa al ingreso, al ingreso y al alta, valorada con el índice de Barthel (rango 0-100, dependencia total-independencia en actividades básicas de la vida diaria) y de Lawton (rango 0-8, dependencia total-independencia en actividades instrumentales de la vida diaria)<sup>10,11</sup>, la función cognitiva (*Short Mental Portable Questionnaire of Pfeiffer*, rango 0-10 errores, ausencia-máximo deterioro cognitivo)<sup>12</sup>. Al alta recogimos el número de fármacos, la presencia de tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y/o betabloqueantes y la estancia media. En una entrevista telefónica evaluamos reingresos o visitas a urgencias en los 6 meses postalta y la supervivencia al año tras el alta.

### Análisis estadístico

Evaluamos la asociación entre las diferentes variables basales y la mortalidad al año mediante análisis bivariado (Chi-cuadrado, con corrección de Yates si era necesario, para variables binarias, y T-test para continuas). Las variables que demostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) fueron incluidas en un modelo multivariante de regresión logística. Para descartar una expresión diferencial de diferentes características en función de la edad, analizamos la interacción de estas variables (comorbilidad, creatinina, albúmina, hemoglobina, fármacos) con la misma edad. Utilizamos el programa SPSS (versión 15.0).

## Resultados

Los 101 participantes (edad media  $\pm$  DE = 85,9  $\pm$  6,3 años, 81% mujeres), presentaban una IC con etiología mayoritaria atribuible a la hipertensión arterial (78,2%) y con una infección como causa precipitante de la descompensación (48,5%). Antes de la descompensación, presentaban dependencia moderada en las actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel promedio  $\pm$  DE = 52,3  $\pm$  29,5) e importante en instrumentales (Lawton = 1,2  $\pm$  2,2). Al ingreso, la función cognitiva resultó

**Tabla 1**  
Análisis descriptivo y univariante (variables demográficas y cardiológicas)

Variables	Total (n=101)	Mortalidad al año		p
		No (n=58)	Sí (n=43)	
<b>Edad</b>	85,98 ± 6,30	85,53 ± 5,91	85,58 ± 6,82	0,412
<b>Mujer</b>	82 (81,2%)	53 (91,4%)	29 (67,4%)	0,002
<b>Estancia media (días)</b>	11,10 ± 7,68	10,88 ± 7,53	11,40 ± 7,97	0,740
<b>Número de ingresos previos</b>	0,63 ± 0,86	0,66 ± 0,93	0,61 ± 0,76	0,771
<b>Número de reingresos en 6 meses</b>	0,62 ± 0,81	0,48 ± 0,71	0,81 ± 0,91	0,042
<b>Cardiopatía de base</b>				
Hipertensiva	79 (78,22%)	27 (46,55%)	20 (46,51%)	0,997
Isquémica	6 (5,94%)	3 (5,17%)	1 (2,33%)	0,468
Valvulopatía	2 (1,98%)	2 (3,45%)	0	0,219
Desconocida	14 (13,84%)	6 (10,34%)	8 (18,60%)	0,235
<b>Causa predisponente</b>				
Isquémica	3 (2,97%)	2 (3,45%)	1 (2,33%)	0,742
Arritmias	23 (22,77%)	10 (17,24%)	13 (30,23%)	0,124
Anemia	6 (5,94%)	3 (5,17%)	3 (6,98%)	0,705
Infección	49 (48,51%)	33 (56,90%)	16 (37,21%)	0,050
Crisis hipertensiva	3 (2,97%)	2 (3,45%)	1 (2,33%)	0,742
Otras	17 (16,83%)	8 (13,79%)	9 (20,93%)	0,343
<b>Parámetros analíticos</b>				
Urea (mg/dl)	70,01 ± 35,95	65,48 ± 27,82	76,12 ± 44,27	0,142
Creatinina (mg/dl)	1,27 ± 0,49	1,25 ± 0,51	1,30 ± 0,46	0,601
Albúmina (g/dl)	3,34 ± 0,43	3,41 ± 0,36	3,24 ± 0,50	0,048
Colesterol (g/dl)	154,30 ± 42,14	156,35 ± 37,79	151,52 ± 47,75	0,576
Sodio (mmol/l)	141,18 ± 3,89	141,14 ± 3,82	141,26 ± 4,06	0,876
Hemoglobina (g/dl)	11,44 ± 1,85	11,44 ± 1,86	11,45 ± 1,87	0,978
<b>Comorbilidad</b>				
Limitación crónica al flujo aéreo	23 (22,77%)	12 (20,69%)	11 (25,58%)	0,562
Diabetes mellitus	36 (35,64%)	21 (36,21%)	15 (34,88%)	0,891
Hipertensión	63 (62,38%)	36 (62,07%)	27 (62,79%)	0,941
Insuficiencia renal crónica	20 (19,80%)	11 (18,97%)	9 (20,93%)	0,807
Ictus	16 (15,84%)	6 (10,34%)	10 (23,26%)	0,079
Hepatopatía	1 (0,99%)	1 (1,72%)	0	0,387
Enfermedad de Parkinson	2 (1,98%)	2 (3,45%)	0	0,219
Neoplasia	10 (9,90%)	4 (6,90%)	6 (13,95%)	0,240
<b>Fármacos</b>				
IECA	62 (61,39%)	38 (65,52%)	23 (53,49%)	0,316
Betabloqueadores	7 (6,93%)	5 (8,62%)	2 (4,65%)	0,443
Número de fármacos al alta	8,78 ± 3,57	9,21 ± 3,76	8,21 ± 3,25	0,166

Los valores se expresan como n (%) para las variables dicotómicas, o como media ± DE para las continuas.

moderadamente alterada (Pfeiffer = 4,28 ± 3,48). En el análisis bivariado (tablas 1 y 2), las variables asociadas de forma estadísticamente significativa con una mayor mortalidad al año fueron mayor discapacidad previa, al ingreso y al alta, mayor comorbilidad (índice de Charlson), la presencia de inmovilidad previa al ingreso, un peor estado nutricional (albúmina sérica baja) y la presencia de reingresos en los 6 meses siguientes al alta. El sexo femenino resultaba protector. En el análisis multivariante los factores que se mantuvieron asociados de forma independiente con un incremento de mortalidad al año fueron una peor situación funcional previa (incremento del 3% por cada punto perdido del índice de Barthel) y un mayor número de reingresos en los 6 meses postalta por nueva descompensación de IC (riesgo incrementado por 3). El sexo femenino resultó protector (tabla 3). Las variables de interacción con la edad analizadas resultaron todas negativas.

## Discusión

En nuestro estudio, una peor situación funcional previa al ingreso y los reingresos hospitalarios posteriores al alta fueron asociados de forma independiente con la mortalidad al año; en cambio, el sexo femenino fue un factor protector.

Pocos estudios han explorado la asociación entre variables de la valoración geriátrica y la mortalidad en pacientes con IC. Según un estudio realizado con asegurados por Medicare en Estados Unidos,

en una muestra de 62.330 pacientes hospitalizados por IC, condiciones geriátricas como el deterioro de la movilidad y del estado cognitivo y funcional, juntamente con variables médicas como la insuficiencia renal o el cáncer, estaban relacionadas con la mortalidad a corto y a largo plazo<sup>6,13</sup>. Nuestros resultados coinciden en la importancia del estado funcional como factor predictivo de la mortalidad y la importancia de la valoración geriátrica integral, que también han sugerido otros autores<sup>13,14</sup>.

Sin embargo, en nuestro trabajo el deterioro cognitivo no se asoció de forma estadísticamente significativa con la mortalidad, con la posible limitación de que el test de Pfeiffer es un test de cribado, con baja especificidad y que no discrimina respecto a cuadros como el síndrome confusional, frecuente durante un ingreso por un proceso agudo. Por otro lado, dada la edad muy avanzada de la muestra, el deterioro cognitivo fue muy prevalente en ambos grupos. Otros estudios confirman la asociación entre sexo masculino y mortalidad<sup>15-18</sup>, hecho que podría estar en relación con el aumento de mortalidad en varones por cardiopatía isquémica, estando está relacionada con la aparición de IC. Sobre los reingresos como factor relacionado con la mortalidad se podría especular que reflejan una patología más grave, aunque el análisis multivariado pueda haber controlado este aspecto. Aunque estudios recientes hayan evidenciado otras posibles variables predictivas, como la malnutrición, estas asociaciones no se han confirmado en nuestra muestra<sup>19</sup>.

Por otro lado, ni las variables cardiológicas clásicas (como la disfunción del ventrículo izquierdo o la clase funcional de la NYHA, con

**Tabla 2**  
Análisis descriptivo y univariante (variables geriátricas)

Variables	Total (n=101)	Mortalidad al año		P
		No (n=58)	Sí (n=43)	
Índice Barthel previo	52,32 ± 29,55	61,19 ± 26,48	40,35 ± 29,53	< 0,001
Índice Barthel alta	32,50 ± 24,27	39,64 ± 24,23	22,86 ± 20,97	< 0,001
Índice Lawton previo	1,22 ± 2,16	1,93 ± 2,51	0,24 ± 0,89	< 0,001
Test de Pfeiffer	4,28 ± 3,48	3,91 ± 3,59	4,83 ± 3,29	0,218
Índice de Charlson	2,62 ± 1,42	2,38 ± 1,31	2,95 ± 1,51	0,044
<b>Síndromes geriátricos previos</b>				
Inmovilidad	19 (18,81%)	7 (12,07%)	12 (27,91%)	0,044
Úlceras por presión	9 (8,91%)	5 (8,62%)	4 (9,30%)	0,905
Incontinencia	62 (61,39%)	32 (55,17%)	30 (69,77%)	0,136
Trastorno de la marcha	58 (57,43%)	34 (58,62%)	24 (55,81%)	0,778
Caídas	16 (15,84%)	9 (15,52%)	7 (16,28%)	0,092
Poli-farmacía	72 (71,29%)	42 (72,41%)	30 (69,77%)	0,771
Estreñimiento	34 (33,66%)	19 (32,76%)	15 (34,88%)	0,823
Déficit sensorial	44 (43,56%)	26 (44,83%)	18 (41,86%)	0,766
Malnutrición	36 (35,64%)	18 (31,03%)	18 (41,86%)	0,261
Depresión	21 (20,79%)	13 (22,41%)	8 (18,60%)	0,641
Demencia	36 (35,64%)	18 (31,03%)	18 (41,86%)	0,261
Trastorno del sueño	11 (10,89%)	7 (12,07%)	4 (9,30%)	0,659
<b>Síndromes geriátricos nuevos durante el ingreso</b>				
Inmovilidad	16 (15,84%)	7 (12,07%)	9 (20,93%)	0,228
Úlceras por presión	5 (4,95%)	3 (5,17%)	2 (4,65%)	0,905
Incontinencia	3 (2,97%)	2 (3,45%)	1 (2,33%)	0,742
Trastorno de la marcha	3 (2,97%)	2 (3,45%)	1 (2,33%)	0,742
Caídas	0	0	0	-
Poli-farmacía	16 (15,84%)	11 (18,97%)	5 (11,63%)	0,318
Estreñimiento	2 (1,98%)	2 (3,45%)	0	-
Déficit sensorial	0	0	0	-
Malnutrición	1 (0,99%)	1 (1,72%)	0	-
Depresión	0	0	0	-
Demencia	1 (0,99%)	1 (1,72%)	0	-
Trastorno del sueño	4 (3,96%)	3 (5,17%)	1 (2,33%)	0,468

Los valores se expresan como n (%) para las variables dicotómicas, o como media ± DE para las continuas.

la limitación de que estas no fueron recogidas sistemáticamente en nuestra muestra), ni las variables de laboratorio analizadas (creatinina, sodio, urea...), se asociaron con la mortalidad en nuestra muestra, posiblemente por su asociación con la mortalidad a corto plazo comparada con la analizada en nuestra muestra, que fue al año del episodio. Finalmente, en relación con la edad, es posible que nuestra muestra, captada en una unidad de geriatría de agudos, fuese relativamente homogénea para revelar diferencias en relación a la mortalidad.

Entre las limitaciones, destacar la falta de una evaluación cardiológica extensa, ya que muy pocos pacientes en nuestro estudio tenían datos de ecocardiografía o determinación de BNP, así como clasificación de la NYHA, y también la falta de datos sobre causa y fecha de la muerte, hecho que podría haber contribuido a incluir fallecimientos no directamente relacionados con la IC y sí, en cambio, con otras condiciones o problemas geriátricos. Como otra limitación, podríamos señalar que en cuanto a la prescripción de fármacos como los IECA o betabloqueadores (tratamiento óptimo de la IC), los pacientes que fallecieron los tomaban en menor frecuencia, y en cuanto a los betabloqueadores, se prescribieron con

muy poca frecuencia (solo el 6,93% de los pacientes), hecho que podría explicar que no se encontrara relación estadísticamente significativa con la mortalidad. Como fortalezas, el nuestro se puede considerar un estudio «real world», que refleja las evaluaciones habitualmente realizadas en un servicio hospitalario no específicamente de cardiología. A favor de los hallazgos del presente estudio está el hecho de que las variables recogidas son simples, de bajo coste y se realizan comúnmente en la práctica clínica geriátrica, y que el estudio contaba con una valoración multidimensional suficientemente extensa. Los datos, aunque recogidos mayoritariamente con una finalidad asistencial, están bien cumplimentados y registrados en la base de datos y son relativamente homogéneos, debido a que la muestra se ha recogido en una misma unidad especializada, así como el resultado de las variables analíticas, todas del mismo laboratorio.

### Conclusiones

Los resultados del estudio parecen indicar que componentes de una valoración integral como la situación funcional pueden discriminar individuos con mayor riesgo de muerte al año y podrían orientar en el manejo de personas mayores con IC y facilitar la toma de decisiones. Además, la utilidad de estos resultados podría resultar aún mayor si se considera que el estado funcional (nivel de independencia) podría ser susceptible de mejora con programas de valoración e intervención geriátrica. Parece, entonces, necesario que llevemos a cabo ensayos clínicos que nos ayuden a determinar si las mejoras en el estado funcional tras una valoración e intervención geriátrica consiguen influir en el pronóstico del paciente anciano con IC. Como consideración más general, parece oportuno y recomendado estudiar más a fondo la evolución de la IC en pacientes geriátricos ya que, a pesar de la afectación principal en personas

**Tabla 3**  
Análisis multivariante de factores asociados con la mortalidad al año en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca (regresión logística)

Variable	OR (IC 95%)	P
Edad	1,04 (0,96-1,13)	0,327
Mujer	0,15 (0,039-0,59)	0,007
Reingresos < 6 meses	3,53 (1,19-10,44)	0,023
Albumina	0,62 (0,19-2,08)	0,442
Índice de Barthel previo	1,03 (1,001-1,06)	0,040
Índice de Lawton	0,71 (0,41-1,21)	0,210
Índice de Charlson	0,88 (0,59-1,32)	0,538
Inmovilidad previa	1,29 (0,24-6,78)	0,764

mayores en las cuales coexisten muchas condiciones complejas, la mayoría de estudios y de guías de práctica clínica sobre IC no incorporan de rutina a esta población ni la valoración geriátrica.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Anguita SM, Crespo Leiro MG, de Teresa GE, Jimenez NM, Alonso-Pulpon L, Muniz GJ. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041–9.
2. Martín FJ, Herrero P, Llorens SP, Gil V. Epidemiology of heart failure in Spain: Toward a more global perspective. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:334–5.
3. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*. 2003;24:1710–8.
4. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1780–6.
5. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1527–60.
6. Chaudhry SI, Wang Y, Gill TM, Krumholz HM. Geriatric conditions and subsequent mortality in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:309–16.
7. Delgado Parada E, Suárez García FM, Miñana Climent JC, Medina García A, López Gaona V, Gutiérrez Vara S, et al. Risk factors associated with functional impairment at discharge and at three months after discharge in elderly individuals hospitalized for heart failure. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:66–72.
8. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285:1441–6.
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
10. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179–86.
11. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61–5, 61–65.
12. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23:433–41.
13. Formiga F, Chivite D, Sole A, Manito N, Ramon JM, Pujol R. Functional outcomes of elderly patients after the first hospital admission for decompensated heart failure (HF). A prospective study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;43:175–85.
14. Rodríguez-Pascual C, Vilches-Moraga A, Paredes-Galan E, Ferrero-Marinez AI, Torrente-Carballido M, Rodríguez-Artalejo F. Comprehensive geriatric assessment and hospital mortality among older adults with decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2012;164:756–62.
15. Barnes S, Gott M, Payne S, Parker C, Seamark D, Gariballa S, et al. Predicting mortality among a general practice-based sample of older people with heart failure. *Chronic Illn*. 2008;4:5–12.
16. Carey EC, Covinsky KE, Lui LY, Eng C, Sands LP, Walter LC. Prediction of mortality in community-living frail elderly people with long-term care needs. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:68–75.
17. Mazza A, Tikhonoff V, Casiglia E, Pessina AC. Predictors of congestive heart failure mortality in elderly people from the general population. *Int Heart J*. 2005;46:419–31.
18. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA*. 2001;285:2987–94.
19. Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Anguita-Sánchez MP, Castillo-Domínguez JC, García-Fuertes D, Crespin-Crespin M, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in hospitalized patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:752–8.



ELSEVIER

JAMDA

journal homepage: [www.jamda.com](http://www.jamda.com)

Original Study

## Geriatric Screening Tools to Select Older Adults Susceptible for Direct Transfer From the Emergency Department to Subacute Intermediate-Care Hospitalization

Marco Inzitari MD, PhD<sup>a,b,\*</sup>, Neus Gual MD<sup>a,b</sup>, Thaïs Roig MD<sup>a,b</sup>, Daniel Colprim MD<sup>a,b</sup>, Carmen Pérez-Bocanegra MD<sup>c</sup>, Antonio San-José MD<sup>b,c</sup>, Xavier Jimenez MD<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Subacute Care Unit, Intermediate Care Hospital Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona, Spain

<sup>b</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>c</sup>Department of Internal Medicine, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

### ABSTRACT

#### Keywords:

Comprehensive geriatric assessment  
intermediate care  
crisis management  
potentially avoidable hospitalizations  
emergency department  
skilled nursing facilities

**Objectives:** Early transfer to intermediate-care hospitals, low-tech but with geriatric expertise, represents an alternative to conventional acute hospitalization for selected older adults visiting emergency departments (EDs). We evaluated if simple screening tools predict discharge destination in patients included in this pathway.

**Design, Setting, and Participants:** Cohort study, including patients transferred from ED to the intermediate-care hospital Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona, during 14 months (2012–2013) for exacerbated chronic diseases.

**Measurements:** At admission, we collected demographics, comprehensive geriatric assessment, and 3 screening tools (Identification of Seniors at Risk [ISAR], SilverCode, and Walter indicator).

**Outcome:** Discharge destination different from usual living situation (combined death and transfer to acute hospitals or long-term nursing care) versus return to previous situation (home or nursing home).

**Results:** Of 265 patients (mean age  $\pm$  SD = 85.3  $\pm$  7.5, 69% women, 58% with acute respiratory infections, 38% with dementia), 80.8% returned to previous living situation after 14.1  $\pm$  6.5 days (mean  $\pm$  SD). In multivariable Cox proportional hazard models, ISAR >3 points (hazard ratio [HR] 2.06, 95% confidence interval [95% CI] 1.16–3.66) and >1 pressure ulcers (HR 2.09, 95% CI 1.11–3.93), but also continuous ISAR, and, in subanalyses, Walter indicator, increased the risk of negative outcomes. Using ROC curves, ISAR showed the best prediction among other variables, although predictive value was poor (AUC = 0.62 (0.53–0.71) for ISAR >3 and AUC = 0.65 (0.57–0.74) for continuous ISAR). ISAR and SilverCode showed fair prediction of acute hospital readmissions.

**Conclusions:** Among geriatric screening tools, ISAR was independently associated with discharge destination in older adults transferred from ED to intermediate care. Predictive validity was poor. Further research on selection of candidates for alternatives to conventional hospitalization is needed.

© 2015 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

Chronic diseases are prevalent in older adults, are associated with negative health outcomes and reduced quality of life, and represent a burden for health care systems, with high utilization of acute hospital beds.<sup>1,2</sup> Moreover, hospitalization of elderly patients in non-specialized environments might increase the risk of unfavorable health outcomes, such as delirium and death.<sup>3,4</sup>

Intermediate-care institutions, which in different health care systems might be identified, for instance, with community hospitals or skilled nursing facilities, have been proposed as alternatives to conventional acute hospitalizations for selected patients with flared-up chronic diseases.<sup>5,6</sup> The 2011–2015 Health Plan of the autonomous region of Catalonia, Spain, prioritizes the implementation of alternatives to conventional hospitalization for patients with multimorbidity,<sup>7</sup> mainly relying on an existing network of intermediate-care post-acute hospitals, which are traditionally dedicated to geriatric rehabilitation and palliative care. In these institutions, specific wards, named as “Subacute Care Units” (SCUs), have been reoriented to the care of older adults with reactivated chronic diseases or

The authors declare no conflicts of interest.

The study was performed using internal funding of Parc Sanitari Pere Virgili.

\* Address correspondence to Marco Inzitari, MD, PhD, c Esteve Terradas 30, 08023 Barcelona, Spain.

E-mail address: [minzitari@perevirgili.catsalut.net](mailto:minzitari@perevirgili.catsalut.net) (M. Inzitari).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.04.009>

1525-8610/© 2015 AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine.

minor acute events in the context of clinical-social complexity. These units are provided with low technology but with geriatric specialization of the staff and an adapted environment. Direct admission from emergency departments (EDs) has been promoted, to reduce unnecessary acute hospital admissions.<sup>8</sup> Because of the resources and characteristics of these units, direct admission requires an optimal selection of candidate patients.

The aim of our study was to evaluate if easy, quick, and inexpensive geriatric screening tools predict a discharge destination different from returning to the previous living situation for patients admitted to an SCU.

## Methods

### Design

This was a cohort study.

### Study Population and Setting

Patients consecutively transferred to the SCU of Parc Sanitari Pere Virgili from the ED of Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona, where they had been selected by a consulting geriatric team, during 14 months (February 2012–April 2013). Inclusion criteria for direct transfer to intermediate care were (1) exacerbated chronic comorbidities (eg, heart failure or chronic obstructive pulmonary disease) or “minor” acute events (ie, urinary tract or respiratory infections) superimposed to chronic diseases, (2) hemodynamic stability, (3) not needing complex diagnostic testing, (4) social situation and support allowing the return to the usual living place. Parc Sanitari Pere Virgili is a 350-bed facility that includes geriatric rehabilitation, palliative care, and long-term nursing care units, with available 24-hour geriatricians, expert nurses, physiotherapists, and social workers, plus X-ray and urgent laboratory testing. The hospital provides teaching for residents in geriatrics and medical students. Goals of the SCU include completing medical treatments and providing comprehensive geriatric assessment and individualized interdisciplinary geriatric care so as to prevent or manage complications of hospitalization in older adults (eg, immobilization, delirium, falls).

### Baseline Evaluation

We used data from the hospital's routine comprehensive geriatric assessment, which includes demographics (age, sex), marital status, clinical characteristics (main admission diagnosis, Charlson comorbidity index [best–worst score], prevalent pressure ulcers, Emina scale for risk of pressure ulcers [0–15, best–worst]), cognitive impairment (history of dementia, Pfeiffer Short Portable Mental Questionnaire [0–10, best–worst]), and disability in the basic activities of daily living (Barthel Index [0–100, dependency–autonomy]). At admission to our SCU, we administered 3 geriatric prognostic tools: (1) the Identification of Seniors at Risk (ISAR) scale, a simple 6-question test (score 0–6, best–worst) validated in the ED to predict adverse health outcomes after home discharge,<sup>9</sup> which takes into account function (premorbid and post-acute change), polypharmacy, cognitive and visual impairment, and recent hospitalizations; (2) the Silver Code (score 0–30, best–worst), validated in the ED to predict 1-year mortality,<sup>10</sup> which combines demographics, polypharmacy, comorbidities, and previous hospitalizations; and (3) the Walter indicator (score 0–20, best–worst) predicts 1-year mortality at hospital discharge<sup>11</sup> and combines demographics, clinical aspects (heart failure, cancer with or without metastases), and laboratory testing (albumin, creatinine). To improve the clinical meaningfulness and eventual practical use of the results, we used continuous score as well

as cutoffs to identify patients at risk, based on previous works for SilverCode (>11 points)<sup>12</sup> and Walter indicator (>6 points).<sup>11</sup> Top versus other 2 tertiles (>3 points), a cutoff already used in the literature,<sup>13</sup> was used for the ISAR. Data were collected by expert physicians or nurses working in the unit, which were selected, trained, and stable during the study period. Because these data were extracted from our usual health electronic records software, patients did not sign a specific ad hoc informed consent other than a general consent, which allows using their anonymous data for different clinical and study purposes. The study protocol was approved by the Committee for Ethics in Animal and Human Experimentation of the Universitat Autònoma de Barcelona.

### Outcome

According to the goals of these units, which promote a prompt management of the acute condition and a rapid discharge to previous living place, we selected the following variable as an outcome: discharge to the usual living situation (home or usual nursing home) versus a different discharge destination (death, return to the acute hospital, or transfer to long-term nursing care). In our system, long-term nursing care units represent an intensive nursing resource, belonging to the health care department, dedicated to managing health care conditions (skin wounds or other complex situations in chronic and disabled older adults) within a limited timeframe (<3 months). This resource is different from a nursing home, which belongs to the welfare and social system. In this sense, the outcome combined 3 health-related reasons of not returning home. Quality requirements of the Catalan health care administration set >70% of discharges to previous living situation.

### Statistical Analysis

To assess the association between baseline variables and the outcomes, we used  $\chi^2$  test (dichotomous variables) and *t* test (continuous variable). Variables showing a bivariate association with the outcome ( $P < .05$ ), and with clinical meaningfulness, were entered in a stepwise Cox proportional hazards model. We built different models including ISAR, Silver Code, and Walter as either continuous or dichotomous variables. Because the Walter indicator was calculated on only 84% ( $n = 223$ ) of the sample, because of limited availability of laboratory testing results, whereas the other scales on virtually 100% of the sample, we first excluded the Walter indicator from the multivariable analyses, including it in further analyses. To further explore the impact of social status on the outcome (particularly on discharge to long-term nursing care) we conducted analyses comparing baseline variables and the outcomes between married and not married participants. Finally, we ran receiving operator characteristic (ROC) curves to determine the prediction of the outcomes using the selected scales plus a number of other geriatric variables (disability in basic activities of daily living, dementia, and pressure ulcers) that might have a practical impact on discharge destination and were associated with the outcomes, at least in bivariate analyses. We first assessed the area under the curve (AUC) for continuous measures and then, in light of a potential clinical translation, for the specified dichotomous variables. Statistical analysis was performed using SPSS 19.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL).

### Results

We enrolled 265 patients (mean age  $\pm$  SD = 85.31  $\pm$  7.54 years, 69% women) with previous clinical and social complexity (37.8% had dementia, mean Charlson Index  $\pm$  SD was 2.36  $\pm$  1.58, 72% were not

**Table 1**  
Association Between Baseline Characteristics and Discharge Destination (Combined Death, ED, or Long-Term Care Versus Return to Previous Living Situation: Home or Nursing Home)

	Total, n = 265	Discharge Destination		P
		Previous Living Situation (Home, Nursing Home), n = 214	Others (Death, ED, Long-Term Care), n = 51	
Age	85.3 ± 7.5	85.3 ± 7.3	85.4 ± 8.3	.934
Female	183 (69.1)	150 (70.1)	33 (64.7)	.454
Married	72 (27.8)	58 (27.8)	14 (28.0)	.972
Diabetes mellitus	82 (31.3)	68 (31.9)	14 (28.6)	.648
Dementia	99 (37.8)	74 (34.7)	25 (51.0)	.034
Cognition, Pfeiffer Short Portable Mental Questionnaire*	3.5 ± 3.5	3.5 ± 3.4	3.7 ± 4.0	.665
Comorbidity, Charlson Index*	2.4 ± 1.6	2.41 ± 1.6	2.15 ± 1.3	.316
Previous function, Barthel Index*	52.3 ± 35.2	55.3 ± 34.2	41.0 ± 37.0	.011
Disabled, Barthel Index <60	118 (44.5)	85 (39.7)	33 (64.7)	.001
No. pressure ulcers	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.5	.006
At least one ulcer	44 (16.6)	29 (13.6)	15 (29.4)	.006
Risk of new ulcers, Emina*	6.4 ± 3.9	6.5 ± 3.8	6.2 ± 4.5	.738
Main admission diagnostic				
Respiratory infections	154 (58.3)	123 (57.7)	31 (60.8)	.936
Heart failure	56 (21.2)	47 (22.1)	9 (17.6)	.488
Urinary infections	29 (11.0)	24 (11.3)	5 (9.8)	.764
Other diagnoses	25 (9.5)	19 (8.9)	6 (11.8)	.533
Prognostic scales				
ISAR, total score*	3.1 ± 1.3	2.9 ± 1.3	3.7 ± 1.1	<.001
ISAR >3 points	111 (42.0)	80 (37.4)	31 (62.0)	.001
SilverCode, total score*	9.9 ± 4.8	9.9 ± 4.7	10.3 ± 5.1	.542
SilverCode >11 points	122 (46.2)	44 (20.6)	13 (26)	.400
Walter indicator, total*	4.8 ± 2.6	4.6 ± 2.6	5.7 ± 2.3	.011
Walter indicator >6 points	48 (21.5)	36 (19.8)	12 (29.3)	.182
Discharge destination				
Previous living situation	214 (80.8)			
Other intermediate-care resources (long-term care)	31 (11.7)			
Transfer to acute hospital	9 (3.4)			
Death	11 (4.2)			

Values are expressed as mean ± SD or n (%).

\*For all the showed assessment tools with continuous scores, higher scores indicate worse results but for Barthel Index (score ranges from 0 to 100, where 0 indicates total disability and 100 best possible function).

living with a spouse) and moderate-severe disability (mean previous Barthel Index ± SD = 52.3 ± 35.2), admitted for respiratory infections (58.3%), heart failure (21.2%), or urinary infections (11%) (Table 1). After a mean length of stay ± SD of 14.1 ± 6.5, 80.8% were discharged to the previous living situation, whereas 11.7% were transferred to long-term care, 3.4% returned to the ED, and 4.2% died. Not married participants (n = 187) were older (86.2 ± 7.5 versus 83.3 ± 6.8, P = .005), more disabled, and had a higher prevalence of women and of health care conditions (including dementia and pressure ulcers), compared with married participants. However, not married and married participants had comparable discharge destination (including discharge to long-term care, slightly but not significantly higher in married participants: 13.9% versus 11.2%, P = .505), although not married stayed longer in the SCU (2.2 days of mean difference, P = .016).

In Cox proportional hazard models (Table 2), each point increase of the ISAR questionnaire was associated with a more than 30% increased risk and each prevalent pressure ulcer with an almost doubled risk of a worse outcome. Also, ISAR >3 points (hazard ratio [HR] 2.06, 95% confidence interval [95% CI] 1.16–3.66) and having at least 1 pressure ulcer (HR 2.09, 95% CI 1.11–3.93) were associated with a twofold increased risk of discharge different from previous living situation.

When the Walter indicator was introduced in the different models, ISAR >3 points (HR 2.52, 95% CI 1.36–4.66) and the number of prevalent pressure ulcers (HR 3.00, 95% CI 1.51–5.94) remained independently associated with a higher risk of discharge destination different from usual situation, as well as the ISAR continuous scale (HR 1.35, 95% CI 1.03–1.76). In these models, only the Walter indicator as a continuous scale was independently associated with a worse outcome (HR 1.16, 95% CI 1.02–1.32), but not a dichotomous Walter indicator >6 points.

Using ROC curves (Table 3), only a few variables (ISAR, both as a continuous and a dichotomous variable, Barthel Index <60 and Walter indicator) predicted the outcome, although prediction was poor. ISAR continuous score showed the largest AUC (0.65 [0.57–0.74]). Looking at disaggregate outcomes, ISAR (0.72) and SilverCode (0.73) showed a fair prediction of discharge back to the acute hospital. Conversely, SilverCode better, but poorly, predicted mortality, whereas ISAR, pressure ulcers, and functional status (Barthel Index) predicted transfer to long-term care.

## Discussion

We assessed predictive validity of simple geriatric screening tools to identify candidates to be transferred from ED to SCU, intermediate-

**Table 2**  
Cox Proportional Hazard Models for the Association Between Baseline Variable and the Risk of a Discharge Destination (Death, Emergency Room, or Long-Term Care) Different From Return to Previous Living Situation (Home or Nursing Home)

	P	HR (95% CI)	95% CI Lower–Top
Model including continuous scales			
ISAR	.011	1.38	1.08–1.77
Pre-acute Barthel Index	.912	1.00	0.99–1.01
No. prevalent pressures ulcers	.057	1.85	0.98–3.49
Dementia	.243	1.42	0.79–2.57
Model including dichotomous variables			
ISAR >3 points	.014	2.06	1.16–3.66
Barthel Index <60	.506	1.26	0.64–2.49
At least 1 pressure ulcer	.022	2.09	1.11–3.93
Dementia	.133	1.58	0.87–2.86

**Table 3**  
ROC Curves

	Combined		Transfer to Acute Hospital		Death		Intermediate Long-Term Care	
	AUC	95% CI	AUC	95% CI	AUC	95% CI	AUC	95% CI
		Lower–Top		Lower–Top		Lower–Top		Lower–Top
<b>Continuous variables</b>								
ISAR	0.65	0.57–0.74	0.72	0.59–0.85	0.53	0.34–0.71	0.65	0.54–0.75
Pre-acute Barthel Index	0.37	0.28–0.47	0.41	0.25–0.57	0.38	0.18–0.57	0.38	0.26–0.51
N prevalent pressures ulcers	0.58	0.49–0.67	0.41	0.25–0.57	0.46	0.29–0.63	0.66	0.55–0.78
SilverCode	0.56	0.46–0.65	0.73	0.59–0.87	0.68	0.52–0.85	0.44	0.33–0.56
Walter indicator*	0.64	0.55–0.73	0.69	0.58–0.80	0.54	0.27–0.81	0.62	0.51–0.72
<b>Dichotomous variables</b>								
ISAR >3 points	0.62	0.53–0.71	0.68	0.52–0.85	0.54	0.36–0.72	0.60	0.49–0.71
Barthel Index <60	0.62	0.53–0.70	0.56	0.37–0.75	0.58	0.40–0.76	0.63	0.52–0.73
At least one pressure ulcer	0.57	0.48–0.67	0.41	0.25–0.58	0.47	0.29–0.64	0.65	0.54–0.77
Dementia	0.58	0.49–0.67	0.59	0.40–0.78	0.61	0.44–0.79	0.55	0.44–0.66
SilverCode >11	0.53	0.44–0.62	0.67	0.48–0.87	0.65	0.46–0.84	0.43	0.33–0.53
Walter indicator >6 points*	0.55	0.45–0.65	0.50	0.31–0.70	0.56	0.22–0.90	0.55	0.44–0.67

\*Walter indicator: introduced in a sensitivity analysis in a subsample (n = 223).

care geriatric specialized units, as a potential alternative to conventional acute hospitalization. Given the limited availability of diagnostic and intervention technology in the SCU, the selection of candidate patients is cardinal to avoid unexpected mortality and retransfers to the acute hospital, which would represent a burden for the patient and for the system. The prompt detection of problems requiring long-term care (eg, pressure ulcers) is also important to guarantee adequate resource utilization and the turnover of patients.

In our sample, the ISAR questionnaire, both as a continuous and a dichotomous variable, together with the presence of pressure ulcers, was associated with an increased risk of a discharge destination different from previous living situation (death, acute or long-term care transfer). Using ROC curves, ISAR and Walter screening tools showed the best prediction among the considered variables, although, according to generally accepted standards, prediction was only poor. Looking at disaggregate outcomes, ISAR and SilverCode were fair predictors of acute retransfers from intermediate care.

Our results are in line with previous research testing these same tools, although in different settings and circumstances. In a number of studies, the ISAR predicted adverse outcomes in the 3 to 6 months after discharge from the ED (including death, institutionalization, functional decline, worsening depressive symptoms, further visits to ED, rehospitalizations, use of hospital and community health care resources), but always with poor predictive validity (AUC 0.6–0.7).<sup>14–16</sup> Similarly, poor predictive values were observed when the ISAR was adapted to the acute setting.<sup>17</sup> In a large cohort of older Italians, ISAR and SilverCode tools showed poor-fair comparable predictive value for mortality and hospital admission.<sup>12</sup> On the other hand, ISAR remains a promising tool for the ED: in a systematic review comparing 15 scales, which incorporated functional related items, ISAR had the best predictive validity and psychometric properties.<sup>18</sup> Recently, the ISAR has been proposed as a screening tool for complex interventions to reduce functional decline after ED visits.<sup>19</sup> The Walter prognostic indicator, on the other hand, showed poor-fair predictive values for mortality in hospitalized older adults,<sup>20</sup> but had not been tested in the ED before. An additional difference of our study, compared with the quoted ones, all conducted in nonselected samples, could contribute to explain the poor predictive validity: the selection of patients by a geriatric expert team in the ED, performing a geriatric assessment, might have resulted in a relatively homogeneous sample, limiting the screening ability of the 3 tools. Further studies could compare candidate selection through a short geriatric screening tool with a complete comprehensive geriatric assessment.

Although lacking a satisfactory prediction of discharge destination after the intermediate-care process, the ISAR, in our sample, demonstrated a strong independent association with the outcome. This might be attributable to its ability to capture aspects of the comprehensive geriatric assessment (function, cognition, geriatric syndromes, and medications), which, both isolated<sup>21,22</sup> or combined,<sup>23</sup> represent risk factors for negative outcomes in the elderly.

A risk tool to be used in the ED should be quick, informative, reliable, and inexpensive. ISAR combines demographics with resource utilization and basic clinical elements, is short and quick, and might be assessed by virtually almost all trained professionals. SilverCode is based on demographics, diagnostics, and resource utilization, so that might be even automatically calculated from administrative records, but it does not incorporate aspects of geriatric assessment. Although in our study these tests were performed at admission in our intermediate-care unit, the easiness and previous validation reference studies suggest that translation to ED is feasible. On the other hand, the Walter indicator, which incorporates a broader clinical assessment, is more complex and expensive, mainly due to laboratory testing, which in fact reduced its availability in our sample.

Limitations are described as follows. First, the use of routine clinical data from our electronic records limits the availability of other potential variables and scales, and might reduce reliability and quality of data, although personnel were trained and stable. However, this aspect also highlights the strength of a real-world study, performed in real clinical conditions, and would facilitate potential translations of the results to the routine practice. Second, this pathway might be specific for our health care system, even if the identification of alternatives to conventional hospitalizations is a very actual concern in different systems, for demographic and epidemiologic reasons. As another limitation, the relatively small numbers of adverse events limit the speculation regarding prediction of disaggregate outcomes (ie, transfers back to the acute hospital). Larger studies are needed to address these aspects. Among other strengths, the large and homogeneous sample of older complex patients, and the availability of a real-world comprehensive geriatric assessment.

## Conclusion

To optimize care for older, chronic patients in the ED,<sup>24–26</sup> alternatives to conventional hospital admissions are gaining increasing interest. A range of different resources would allow providing the right care in the right place. In this scenario, selecting the appropriate candidates for every option is crucial. Our results suggest possible

tools to select older adults to be transferred from the ED to intermediate care, but larger, multicentric and possibly transnational studies are needed to confirm these results. Furthermore, we think that screening tools might also help, in future studies, to select candidate patients to be included in specific intervention studies based on innovative interventions and pathways.<sup>27</sup>

## References

- Melzer D, Tavakoly B, Winder RE, et al. Much more medicine for the oldest old: Trends in UK electronic clinical records. *Age Ageing* 2015;44:46–53.
- De Brauwler I, D'Hoore W, Swine C, et al. Changes in the clinical features of older patients admitted from the emergency department. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59:175–180.
- Han JH, Zimmerman EE, Cutler N, et al. Delirium in older emergency department patients: Recognition, risk factors, and psychomotor subtypes. *Acad Emerg Med* 2009;16:193–200.
- Hastings SN, Schmader KE, Sloane RJ, et al. Adverse health outcomes after discharge from the emergency department—incidence and risk factors in a veteran population. *J Gen Intern Med* 2007;22:1527–1531.
- Colprim D, Martin R, Parer M, et al. Direct admission to intermediate care for older adults with reactivated chronic diseases as an alternative to conventional hospitalization. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:300–302.
- Green J, Young J, Forster A, et al. Effects of locality based community hospital care on independence in older people needing rehabilitation: Randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:317–322.
- Pla de Salut de Catalunya 2011–2015, 2012. Available at: [http://salutweb.gencat.cat/web/contenut/home/destaquem/documents/plasalut\\_vfinal.pdf](http://salutweb.gencat.cat/web/contenut/home/destaquem/documents/plasalut_vfinal.pdf). Accessed March 12, 2014.
- Inzitari M, Espinosa Serralta L, Pérez MC, et al. Intermediate hospital care for subacute elderly patients as an alternative to prolonged acute hospitalization. *Gac Sanit* 2011;26:166–169. Spanish.
- McCusker J, Bellavance F, Cardin S, et al. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: The ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1229–1237.
- Di Bari M, Balzi D, Roberts AT, et al. Prognostic stratification of older persons based on simple administrative data: Development and validation of the “Silver Code,” to be used in emergency department triage. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:159–164.
- Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA* 2001;285:2987–2994.
- Di Bari M, Salvi F, Roberts AT, et al. Prognostic stratification of elderly patients in the emergency department: A comparison between the “Identification of Seniors at Risk” and the “Silver Code”. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:544–550.
- Singler K, Heppner HJ, Skutetzky A, et al. Predictive validity of the identification of seniors at risk screening tool in a German emergency department setting. *Gerontology* 2014;60:413–419.
- McCusker J, Bellavance F, Cardin S, et al. Prediction of hospital utilization among elderly patients during the 6 months after an emergency department visit. *Ann Emerg Med* 2000;36:438–445.
- Salvi F, Morichi V, Grilli A, et al. Predictive validity of the Identification of Seniors At Risk (ISAR) screening tool in elderly patients presenting to two Italian Emergency Departments. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:69–75.
- Dendukuri N, McCusker J, Belzile E. The identification of seniors at risk screening tool: Further evidence of concurrent and predictive validity. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:290–296.
- Edmans J, Bradshaw L, Gladman JRF, et al. The Identification of Seniors at Risk (ISAR) score to predict clinical outcomes and health service costs in older people discharged from UK acute medical units. *Age Ageing* 2013;42:747–753.
- Bissett M, Cusick A, Lannin NA. Functional assessments utilised in emergency departments: A systematic review. *Age Ageing* 2013;42:163–172.
- McCusker J, Verdon J, Tousignant P, et al. Rapid emergency department intervention for older people reduces risk of functional decline: Results of a multicenter randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1272–1281.
- Pérez MC, Villegas E, Guallar A, et al. Usefulness of a new index for mortality after hospitalization in adults older than 70 years. *Med Clin* 2006;127:492–493.
- Gray LC, Peel NM, Costa AP, et al. Profiles of older patients in the emergency department: Findings from the interRAI Multinational Emergency Department Study. *Ann Emerg Med* 2013;62:467–474.
- Costa AP, Hirdes JP, Heckman GA, et al. Geriatric syndromes predict post-discharge outcomes among older emergency department patients: Findings from the interRAI Multinational Emergency Department Study. *Acad Emerg Med* 2014;21:422–433.
- Graf CE, Zekry D, Giannelli S, et al. Efficiency and applicability of comprehensive geriatric assessment in the emergency department: A systematic review. *Aging Clin Exp Res* 2011;23:244–254.
- Hastings SN, Hefflin MT. A systematic review of interventions to improve outcomes for elders discharged from the emergency department. *Acad Emerg Med* 2005;12:978–986.
- Caplan GA, Williams AJ, Daly B, Abraham K. A randomized, controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department—the DEED II study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1417–1423.
- Fealy G, McCarron M, O'Neill D, et al. Effectiveness of gerontologically informed nursing assessment and referral interventions for older persons attending the emergency department: Systematic review. *J Adv Nurs* 2009;65:934–935.
- Asmus-Szepesi KJE, de Vreede PL, Flinterman LE, et al. Prognosis of hospitalised older people with different levels of functioning: A prospective cohort study. *Age Ageing* 2013;42:803–809.