



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL

Tesi Doctoral:

**IMPACTE D'UNA CONSULTA DE SUPORT A
L'INGRÉS PER INSUFICIÈNCIA CARDÍACA**

Cristina Pacho Pacho

- 2019 -

Directors: **Dr. Josep Lupón Rosés**

Dr. Jordi Tor Aguilera

Tutor: **Dr. Jordi Tor Aguilera**



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Medicina

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina

El Dr. Josep Lupón Rosés, Cap de Secció del Servei de Cardiologia i Coordinador de la Unitat d'Insuficiència Cardíaca de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, i Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona; i el Dr. Jordi Tor Aguilera, Cap precedent del Servei de Medicina Interna i Catedràtic del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFIQUEN: Que Cristina Pacho Pacho, Llicenciada en Medicina, ha realitzat sota la seva Direcció la Tesi titulada "IMPACTE D'UNA CONSULTA DE SUPORT A L'INGRÉS PER INSUFICIÈNCIA CARDÍACA", per tal d'optar al Grau de Doctora i que l'esmentada tesi compleix tots els requisits necessaris para a la seva defensa davant del Tribunal corresponent.

Badalona, 11 de juny de 2019

Dr. Josep Lupón Rosés

Badalona, 11 de juny de 2019

Dr. Jordi Tor Aguilera

Als meus pares,
font inesgotable d'entrega, saviesa i amor.

AGRAÏMENTS

L'elaboració d'aquesta tesi només ha estat possible gràcies a la contribució de moltes persones amb qui em sento molt privilegiada de poder comptar. En primer lloc, he d'expressar el meu agraïment als meus directors de tesi: el Dr. Lupón, qui m'ha transmès un coneixement i experiència fascinants però també una dedicació, generositat, paciència i entusiasme sense límits; també al Dr. Tor, persona qui m'ha exemplificat l'equilibri perfecte entre l'assistència, la recerca i la docència i a qui he d'agrair molt la seva confiança.

Sense dubte, aquesta tesi és el reflex del treball en equip que es duu a la Unitat d'Insuficiència Cardíaca. Allà he trobat a la Dra. Domingo, envers qui tinc gran admiració i enorme gratitud per tota la seva impagable ajuda en el dia a dia, que ha anat lligada a la de l'equip mèdic amb qui més he compartit: la Dra. Núñez, la Dra. de Antonio, el Dr. Santesmases, el Dr. Moliner i la Dra. Santiago. Tinc un agraïment particular per la Beatriz González i també per la Roser Cabanes, Carmen Rivas, Violeta Díaz i Patricia Velayos, perquè són un equip d'infermeria "Rolls Royce". Moltíssimes gràcies també al Dr. Cediell, per compartir esplèndidament el seu temps i coneixements d'estadística; a la Dra. Zamora, per ensenyar-me i cuidar-me amb generositat; i per descomptat, al Dr. Bayés, per la seva genialitat en saber fer realitat les grans idees. Tinc molt present també a l'equip de laboratori de bioquímica, especialment a la Dra. Pastor i el Dr. Barallat, per la seva disponibilitat i accessibilitat.

Per descomptat, tampoc hauria estat possible l'elaboració d'aquest treball sense la contribució dels meus caps i companys del Servei de Medicina Interna. He de donar

un agraïment efusiu al Dr. Urrutia, a qui dec estar avui aquí, i a la Dra. Tural per ajudar-me sempre amb una mirada innovadora. Tinc en un lloc especial a tots els meus companys dels qui quotidianament tant aprenc: el Dr. Martí, el Dr. Muga, el Dr. Romeu, el Dr. Fuster, el Dr. Santesmases, la Dra. Núñez, la Dra. Zuluaga, el Dr. López, la Dra. Soldevila, la Dra. López i la Dra. Sigüenza.

No puc oblidar-me dels residents de Medicina Interna ja que no podria imaginar-me el dia a dia sense ells; com tampoc dels meus companys d'Urgències, per les moltes hores compartides.

Guardo un sentiment profund i entranyable de gratitud pels companys, tutors, mestres i professors que han contribuït al meu desenvolupament professional tant durant la meva etapa d'estudiant a l'Hospital Clínic, com durant la meva residència al Servei de Medicina Interna de l'Hospital de Sant Pau. Gràcies per tot el que m'han ensenyat, inspirat, corregit i aconsellat.

I finalment, un reconeixement envers els pacients. Desitjo que ells continuïn essent el motor del meu dia a dia a l'hospital durant molts anys més.

ÍNDEX

ABREVIATURES	11
RESUM	13
ABSTRACT	15
1. INTRODUCCIÓ	17
1.1. LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA EN EL PACIENT PLURIPATOLÒGIC ANCIÀ	19
1.2. LA REHOSPITALITZACIÓ PER INSUFICIÈNCIA CARDÍACA	31
1.3. TRANSICIONS EN INSUFICIÈNCIA CARDÍACA	39
2. JUSTIFICACIÓ I PLANTEJAMENT	49
3. HIPÒTESI DE L'ESTUDI	53
4. OBJECTIUS	57
5. ARTICLES AMB RESOLUCIÓ FAVORABLE DE LA COMISSIÓ ACADÈMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORAT DE MEDICINA	61
5.1.1 <u>ARTICLE 1</u> : Una consulta específica a l'alta (STOP-HF-Clinic) redueix els reingressos a 30 dies en pacients ancians i fràgils amb insuficiència cardíaca.	63
5.2.1. <u>ARTICLE 2</u> : Biomarcadors predictius de mort i rehospitalització en pacients comòrbids i fràgils amb insuficiència cardíaca.	75
6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS	89
7. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS	95
8. ASPECTES ÈTICS I LIMITACIONS	109
9. CONCLUSIONS	113
10. APLICABILITAT CLÍNICA I LÍNIES DE FUTUR	117
11. BIBLIOGRAFIA	121
12. ANNEXES	145

ABREVIATURES

ATTRwt: Amiloïdosi per transtiretina wild-type

AUC: Àrea sota la corba

CA125: Antigen del càncer 125.

CatSalut: Servei Català de la Salut.

CORE-HF: Yale Center for Outcome Research and Evaluation-Heart Failure

DAI: Desfibril·lador automàtic implantable

Gammagrafia ^{99m}Tc-DPD: Gammagrafia cardíaca amb ^{99m}Tc-àcid 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílic.

FEVE: Fracció d'ejecció del ventricle esquerre

IC: Insuficiència cardíaca

ICFEmr: Insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció “mid-range” o moderadament deprimida.

ICFEp: Insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció preservada

ICFER: Insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció reduïda.

IDI: Integrated Discrimination Improvement. Índex de milloria de la discriminació

MPOC: Malaltia pulmonar obstructiva crònica

NRI: Net Reclassification Improvement. Índex de milloria de la reclassificació

NT-proBNP: pro pèptid natriurètic cerebral N-terminal.

NYHA: New York Heart Association

Ràtio E/e': Ratio entre la velocitat primerenca d'aflux mitral i la velocitat diastòlica primerenca anular mitral.

sST2: Soluble Interleukin-1 receptor-like 1. També conegut com IL1RL1.

cTnI: Troponina I cardíaca

STOP-HF Clinic: **ST**ructured **Out**patient **H**eart **F**ailure **C**linic. Consulta de Suport a l'Ingrés per Insuficiència Cardíaca.

RESUM

La insuficiència cardíaca s'associa a taxes molt elevades de reingrés durant els 30 dies posteriors a l'alta hospitalària. Les estratègies dissenyades per disminuir els reingressos mostren generalment resultats modestos, sobretot en pacients ancians i fràgils amb predomini d'una fracció d'ejecció preservada. A més, en aquesta població la predicció del risc de reingrés i mort és especialment difícil i existeix poca informació sobre dades pronòstiques amb l'ús de biomarcadors. Amb la finalitat de disminuir els reingressos i realitzar una avaluació pronòstica de risc, es va dissenyar una Consulta de Suport a l'Ingrés per Insuficiència (STOP-HF-Clinic).

Aquest estudi prospectiu va reclutar de manera consecutiva a pacients donats d'alta per insuficiència cardíaca, fonamentalment de les plantes de Medicina Interna i Geriatria. La intervenció va consistir en una visita precoç durant els 7 dies posteriors a l'alta i incloïa l'aplicació de múltiples mesures mèdiques, educatives, diagnòstiques, terapèutiques i transicionals. En van obtenir mostres de sang per analitzar biomarcadors, incloent els nivells circulants d'ST2, NT-proBNP, CA125 i TnI-us. Els pacients van ser visitats de manera successiva i amb la freqüència necessària, durant un seguiment de 30 dies.

Es van incloure 518 pacients consecutius amb una edat mitjana de 82 anys i un percentatge del dones del 57,1%. El risc calculat de reingrés (CORE-HF) va ser del 26,5%. El percentatge de reingrés per qualsevol causa als 30 dies va ser del 13,9% (reducció del 47,5% del risc relatiu) i el percentatge de reingrés per insuficiència cardíaca va ser del 7,5%. La intervenció va aconseguir una reducció significativa del

percentatge de reingressos a 30 dies dins de l'àrea de referència de la STOP-HF-Clinic en el període posterior a la intervenció (2014-2015) comparat amb el període previ (2012-2013), fonamentalment a expenses de la disminució de reingressos per insuficiència cardíaca, segons les dades del CatSalut. L'objectiu combinat (mort o reingrés per insuficiència cardíaca) va estar present en el 8,6% dels pacients als 30 dies i en el 38,5% a l'any. En un anàlisi multivariable, l'ST2 va ser l'únic biomarcador predictiu a 30 dies, mentre que a 1 any, tant l'ST2 com el NT-proBNP van resultar significatius. Afegint l'ST2 i l'NT-proBNP a un model predictiu clínic, es va incrementar de manera significativa la seva capacitat de discriminació (l'AUC va augmentar de 0,70 a 0,75 a 30 dies ($p = 0,02$) i de 0,71 a 0,74 a 1 any ($p < 0,05$). Per la mort per qualsevol causa a 1 any, l'ST2 i el CA125 van romandre predictors independents en l'anàlisi multivariable. Afegint l'ST2 i el CA125 a un model predictiu clínic, novament va incrementar-se la discriminació (AUC de 0,74 a 0,78 ($p = 0,03$)). Pel que fa als reingressos per insuficiència cardíaca, l'ST2 va ser l'únic biomarcador predictiu en els anàlisis multivariables tant a 30 dies com a un any.

En conclusió, l'STOP-HF-Clinic és una intervenció valuosa per reduir la càrrega global de reingressos en la població pluripatològica i d'edat avançada amb insuficiència cardíaca. En aquesta població comòrbida amb predomini d'insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció preservada, l'ST2 com a marcador subrogat d'inflamació i fibrosi, va superar l'NT-proBNP per la predicció del risc de mort per qualsevol causa o reingrés per insuficiència cardíaca.

ABSTRACT

Heart failure is associated with a high rate of readmissions within 30 days postdischarge. Strategies designed to lower readmission rates generally show modest results, especially in elderly and frail patients with mainly preserved ejection fraction. Moreover, assessing death and readmission risks is difficult in this high-risk population, and prognostic data including biomarkers are scarce. In order to reduce readmission rates and to assess risk, we developed a STructured multidisciplinary outpatient clinic for Old and frail Postdischarge patients hospitalized for heart failure (STOP-HF-Clinic).

This prospective all-comers study enrolled consecutive patients discharged mainly from internal medicine or geriatric wards after heart failure hospitalization. The intervention involved an early visit within 7 days, with several medical, educational, diagnostic, therapeutic and transitional actions. Blood samples were obtained to analyze biomarkers, including circulating levels of ST2, NT-proBNP, CA125, and hs-TnI. Patients were followed in successive visits as frequently as needed, during a 30-day follow up.

518 consecutive patients were included with an average age of 82 years-old, 57,1% were women. The CORE-HF 30-day readmission risk was 26,5%. The observed all-cause 30-day readmission rate was 13,9% (47,5% relative risk reduction) and the observed heart failure-related 30-day readmission rate was 7,5%. The 30-day readmission rate was significantly reduced in the STOP-HF-Clinic Referral Area after the intervention (2014-2015 period) compared with pre-intervention period (2012-

2013) mainly driven by fewer heart failure-related readmissions. The composite endpoint (death or heart failure readmission) occurred in 8,6% patients at 30 days and in 38,5% at 1 year. In multivariable analysis, ST2 was the only predictive biomarker at 30 days; at 1 year, both ST2 and NT-proBNP remained significant. The addition of ST2 and NT-proBNP into a clinical predictive model increased the AUC from 0,70 to 0,75 at 30 days ($p = 0,02$) and from 0,71 to 0,74 at 1 year ($p < 0,05$). For all-cause death at 1 year, ST2 and CA125 remained independent predictors in multivariable analysis. The addition of ST2 and CA125 into a clinical predictive model increased the AUC from 0,74 to 0,78 ($p = 0,03$). For HF-related hospitalizations, ST2 was the only predictive biomarker in multivariable analyses, both at 30 days and at 1 year.

In conclusion, the STOP-HF-Clinic is a valuable intervention for reducing the global burden of early readmissions among elder and vulnerable patients with heart failure. In such a comorbid and elderly population with heart failure with preserved ejection fraction, ST2 as a surrogate marker of inflammation and fibrosis outperformed NT-proBNP for predicting the risk of all-cause mortality or heart failure-related rehospitalization.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA EN EL PACIENT PLURIPATOLÒGIC ANCIÀ

1.1.1. Epidemiologia

La insuficiència cardíaca (IC) constitueix un gran i creixent problema de salut pública arreu del món, amb una elevada morbiditat, mortalitat i costos¹. Els estudis epidemiològics mostren com al llarg dels anys s'ha incrementat l'edat mitjana al diagnòstic d'IC, que actualment arriba als 80 anys², constituït els pacients amb edats iguals o superiors a 65 anys, el 80% de la població amb IC.³ L'increment de la supervivència global assolit per pacients amb IC² i de la seva qualitat de vida són menys evidents en la població anciana,⁴ existint una forta associació entre l'edat i l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars, essent un factor de mal pronòstic de reingrés i mort.⁵ La presència d'IC s'associa a un 50% de reducció de l'esperança de vida en aquells pacients amb edat ≥ 75 anys⁶ i en octogenaris, la mortalitat als 5 anys del primer ingrés per IC arriba a assolir un 81%.⁷

1.1.2. Mecanismes patofisiològics i ICFEp

Els pacients ancians que ingressen per IC mostren un perfil clínic i fenotípic diferent als pacients més joves ja que presenten una prevalença més gran del sexe femení i una predisposició a patir IC amb fracció d'ejecció preservada⁸ (ICFEp). Aquest fet es veu recolzat pels mecanismes patofisiològics subjacents en l'envelliment, entre els que destaca la pèrdua de funció dels miòcits a partir de la necrosis programada i l'apoptosi junt amb una disminució de la capacitat de regeneració i reparació cel·lular,⁹ que es veu compensada amb una hipertròfia secundària de les cèl·lules restants.¹⁰ El miocardi senescent veu alterat el metabolisme de la seva matriu extracel·lular generant un increment de contingut col·lagen que predisposa al desenvolupament de

la fibrosi miocardiàica,¹¹ que paral·lelament és promoguda per diferents mecanismes relacionats amb la regulació del sistema renina-angiotensina, aldosterona, l'activitat inflamatòria i l'estrès oxidatiu.¹² (Figura 1).

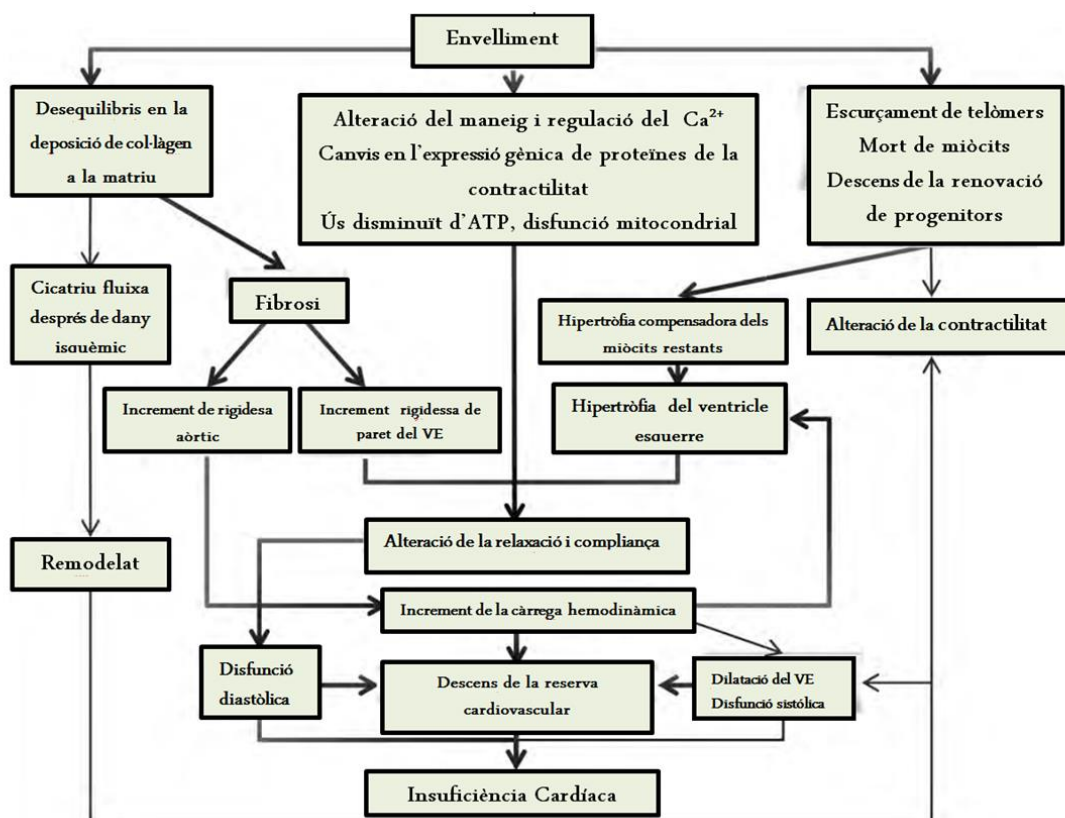


Figura 1. Mecanismes patofisiològics que podrien predisposar al desenvolupament de disfunció diastòlica i insuficiència cardíaca en cors amb un envelliment saludable.

Font: Adaptat de Lazzarini V et al. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15,717–72.

Al llarg de les últimes dècades s'ha reconegut el paper primordial de la ICfEp en l'etiologia de la IC a l'ancià.^{13,14} La població amb ICfEp està presentant increments anuals de la seva prevalença de l'1% respecte la població amb insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció reduïda¹⁵(ICfEr) i els pacients hospitalitzats amb ICfEp solen ser entre 4 i 8 anys més grans que el ICfEr.¹⁶ La ICfEp en la població anciana

emergeix com un model on l'estat proinflamatori derivat del propi procés d'envelliment,^{17,18} sumat al generat per les comorbiditats cardiovasculars i no cardiovasculars coexistents, condueixen a un estat d'inflamació sistèmica i subseqüent fibrosi donant lloc a diversos fenotips i presentacions clíniques.^{19,20}(Figura 2). Entre els possibles mecanismes implicats a nivell cel·lular, també es postula quin és el paper de la disfunció mitocondrial en la fisiopatologia de la ICFEp. Es descriuen alteracions metabòliques i energètiques coexistents en el múscul cardíac i en el múscul esquelètic amb un paper contribuent en la disminució de l'ús d'oxigen i l'aparició de simptomatologia clínica.²¹



Figura 2: Múltiples causes contribuents a la síndrome d'ICFEp.
Font: Adaptat de *Shah et al. Heart Fail Clin. 2014 Jul;10(3):407-18.*

Entre les dones ancianes de la comunitat, la ICFEp comprèn pràcticament el 90% dels casos incidents d'IC²² a la vegada que el sexe femení s'associa amb un increment de risc dues vegades superior per patir ICFEp versus ICFe.²³ Aquest fet podria explicar-se per la incidència més gran d'infart de miocardi en el sexe masculí amb la

conseqüent presència de ICFEr,²⁴ sense poder menystenir el paper que juga la hipertròfia ventricular esquerra concèntrica pròpia de la resposta a la hipertensió arterial sistèmica en dones, a diferència de la hipertròfia excèntrica que apareix en el sexe masculí.²⁵

Com a mostra de la complexitat i variabilitat que envolten els mecanismes fisiopatològics i les expressions clíniques d' aquesta síndrome, en els últims anys s'ha afegit l'estudi del paper de l'amiloïdosi cardíaca senil en la IC de l'ancià. Es descriu la presència de material amiloide en el miocardi en un 25% de les necròpsies de pacients amb edat igual o superior als 85 anys,²⁶ sense conèixer encara completament les seves implicacions clíniques i pronòstiques. Gràcies a tècniques accessibles que permeten el seu diagnòstic, com ara la gammagrafia amb ^{99m}Tc-DPD, sabem que al voltant del 13% pacients amb edat superior a 60 anys que ingressen per ICFEp presenten amiloïdosi per transtiretina wild-type (ATTRwt).²⁷ Aquest fet obre camí per millorar el maneig dels pacients i desenvolupar teràpies específiques per retardar o estabilitzar el dipòsit i modificar el curs de la malaltia.²⁸

4.1.3. Comorbiditats i fragilitat

L'aparició d'IC s'associa inevitablement amb una elevada comorbiditat.^{29,30}(Figura 3) Com a grup, el pacient ancià amb IC presenta una elevada incidència de comorbiditats complexes^{16,29} tant cardiovasculars com no cardiovasculars. Entre les comorbiditats cardiovasculars, destaca l'elevada prevalença de fibril·lació auricular, estretament vinculada a la ICFEp, resultant un factor advers d'esdeveniments cardiovasculars.³¹ També es troba present la malaltia coronària arterial, de la qual alguns estudis epidemiològics observen menor prevalença que en grups de població jove,³² estimant-

se prevalences aproximades del 40-50% entre la població amb ICfEp³³ i que també està associada a un risc incrementat de mort cardiovascular.³⁴ Entre les comorbiditats no cardiovasculars destaca el paper del sobrepès, la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), l'anèmia, la diabetis mellitus, la insuficiència renal i els canvis musculoesquelètics que condueixen a la sarcopènia. Aquestes comorbiditats sovint coexisteixen amb manifestacions clíniques (com la dispnea o la intolerància a l'activitat física) que poden imitar els símptomes i els signes de la IC i actuar com a veritables confusors per al diagnòstic,³⁵ fet que encara té més rellevància en aquells pacients amb ICfEp, on el diagnòstic de certesa resulta més desafiant i cedeix espai a altres estratègies diagnòstiques, com ara l'ús de biomarcadors.

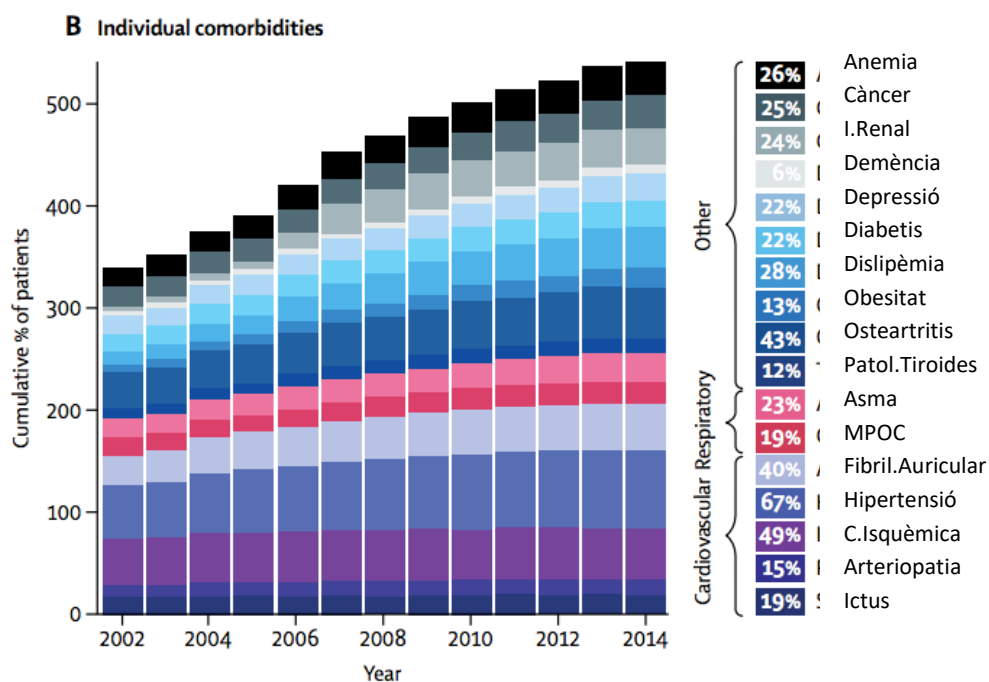


Figura 3: Percentatge acumulat de pacients afectats per comorbiditats individuals entre els pacients diagnosticats d'insuficiència cardíaca incident entre 2002 i 2014.
Font: Adaptat de Conrad N et al. *Lancet* 2018; 391: 572-80.

Més enllà de les comorbiditats, la presència d'algunes característiques freqüents als ancians -com ara les síndromes geriàtriques- i l'existència de fragilitat, poden

condicionar el curs de la malaltia. Entre les síndromes geriàtriques més prevalents, destaca la relació bidireccional entre IC i discapacitat física. Si bé l'activitat física té un paper protector en el risc d'IC,³⁶ cal considerar que al voltant del 57% dels pacients amb IC i edats ≥ 60 anys tenen alteracions de la mobilitat i un 11% es troben discapacitats per les activitats bàsiques de la vida diària.³⁷ També existeix una relació de risc amb l'estat nutricional, ja que fins el 50% dels pacients amb IC podrien estar desnutrits i el 15% en situació de caquèxia. La caquèxia cardíaca, caracteritzada pel desgast muscular, la inflamació, la resistència a la insulina i l'anorèxia és un factor de risc independent per mortalitat cardiovascular i no cardiovascular.^{38,39}

Paral·lelament, s'objectiva que la prevalença de deteriorament cognitiu en la població amb IC és més elevada que en la població general d'edat similar, identificant-se en una població de pacients septuagenaris amb IC un 24% de pacients amb deteriorament cognitiu lleu i un 15% de demència.⁴⁰ Aquest fet es relaciona amb possibles mecanismes fisiopatològics comuns. Diversos estudis recents han demostrat la formació d'estructures semblants a cabdells i plaques i dipòsits fibril·lars al miocardi de pacients amb miocardiopatia hipertròfica i miocardiopatia dilatada idiopàtica⁴¹ i d'altra banda, s'ha postulat que l'estat inflamatori sistèmic present en els pacients amb IC també podria contribuir a l'aparició de deteriorament cognitiu.⁴² La coexistència de deteriorament cognitiu i IC també podria justificar-se per un descens del flux de perfusió cerebral i de la coexistència de factors de dany endotelial com la hipertensió arterial o l'aterosclerosi; per una major incidència d'embolisme cerebral amb fibril·lació auricular; per canvis per hipoperfusió crònica per baix cabdal cardíac com a la malaltia coronària i a la patologia valvular.⁴³ Tots aquests factors poden resultar en un risc incrementat de desenvolupament de demència tipus Alzheimer⁴³ però també de causa vascular. El pronòstic en aquests pacients no només es veu influït

per una menor capacitat d'autocura i per una major complexitat en l'elecció de fàrmacs pel maneig de la IC, sinó també per l'aparició de trastorns de la conducta com ara el delírium (descriu en un 17% dels ingressos no programats per IC)⁴⁴ o de trastorns de l'ànim com l'ansietat i la depressió. La patologia depressiva està descrita en un 30% dels pacients amb IC⁴⁵ i s'associa a pitjor capacitat d'autocura i risc més elevat d'efectes secundaris derivats de l'ús d'antidepressius,⁴⁶ essent tot plegat, causa d'un pobre pronòstic.^{47,48}

Precisament la presència de fragilitat es veu definida com un estat fisiològic de vulnerabilitat als factors d'estrès que resulta de la disminució de les reserves fisiològiques o de la desregulació de múltiples sistemes fisiològics.⁴⁹ Aquesta representa -de manera independent a l'edat- l'existència de dèficits en les diferents esferes: cognitiva, funcional, física, psicològica, nutricional i social⁵⁰(Figura 4) i pot donar lloc a un fenotip caracteritzable i mesurable a través de diferents instruments de valoració.

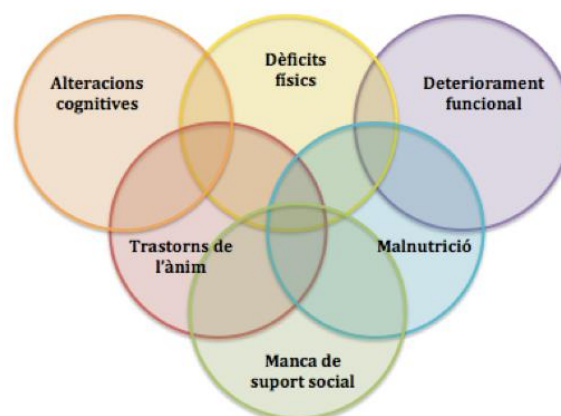


Figura 4. Dominis superponibles a la fragilitat.

Font: Adaptat de Vitale C et al. *Cardiac Failure Review*. 2018;4(2):104-106.

Aquestes eines inclouen una varietat de qüestionaris, escales, avaluacions del rendiment i criteris clínics.^{51,52} (Taula 1).

Fragilitat com a fenotip	Fragilitat com acúmulo de dèficit
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Criteris de Fried</i> <li style="padding-left: 20px;">Pèrdua de pes <li style="padding-left: 20px;">Manca d'energia <li style="padding-left: 20px;">Manca de força <li style="padding-left: 20px;">Lentitut <li style="padding-left: 20px;">Baix nivell d'activitat física - <i>SHARE-FI</i> <li style="padding-left: 20px;">Gana <li style="padding-left: 20px;">Activitat física <li style="padding-left: 20px;">Fatigabilitat <li style="padding-left: 20px;">Deambulació <li style="padding-left: 20px;">Força de prensió - <i>SPPB</i> - <i>Test Timed Get Up and Go</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Índex de fragilitat de Rockwood</i> - <i>Clinical Frailty Scale</i> - <i>Instrument FRAIL: Groningen Frailty indicator</i> - <i>PRISMA-7</i> - <i>ISAR (serveis d'urgències)</i> - <i>Tilburg Frailty Indicator (15 ítems, autoaplicat)</i> - <i>Edmonton Frail Scale (valoració geriàtrica integral)</i> - <i>MPI (valoració geriàtrica integral)</i>
<p>CES-D: <i>Center for Epidemiological Studies-Depression</i>; MPI: <i>Multidimensional Prognostic Index</i>; SPPB: <i>Short Physical Performance Battery</i>.</p>	

Taula 1: Instruments per a l'avaluació de la fragilitat més emprats en cardiologia, segons les dues aproximacions conceptuals principals.

Font: Traduït de *Diez-Villanueva P et al. Rev Esp Cardiol. 2019;72(1):63-71.*

Tot i les diferències entre els paràmetres subjectes a avaluació a les diferents escales, la mesura de la funció física i la capacitat de mobilització del pacient és l'aspecte comú més rellevant i intrínsecament més representatiu de l'estat de fragilitat.⁵¹ L'ús d'aquestes eines en pacients amb IC ens permet conèixer que fins el 76% del pacients ingressats amb IC amb edat ≥ 70 anys presenten un fenotip biològic de fragilitat^{53,54} definit per la pèrdua de pes, per una baixa activitat física amb enlentiment de la marxa, esgotament i pèrdua de força de prensió. No només els pacients amb IC presenten un risc incrementat de fragilitat, sinó que la seva presència es relaciona amb

un major risc de presentar IC de debut.⁵⁵ La fragilitat s'associa a un increment de dues vegades el risc de mortalitat i reingrés durant el primer any independentment de l'edat, la comorbiditat i dels factors de risc clàssics de la IC.⁵⁴ Aquestes implicacions pronòstiques, juntament amb el fet que la fragilitat és un estat dinàmic i potencialment reversible,⁵⁰ fan indispensable la seva detecció^{53,56} i valoració⁵⁷ per tal d'elaborar un pla terapèutic estructurat i global⁵¹ adequat a les necessitats del pacient. En aquest sentit, recentment han estat publicades les recomanacions de la Sociedad Española de Cardiologia per a la valoració de fragilitat en l'ancià amb cardiopatia.⁵²

1.1.4. Limitacions del maneig de la IC en els ancians

La presència de fragilitat i múltiples comorbiditats afecta de manera adversa el maneig de la IC al pacient ancià⁵⁸ i en molts casos també justifica un menor grau d'evidència científica pel que fa al maneig clínic i farmacològic específic en grups d'edat i comorbiditat avançada, especialment amb fracció d'ejecció preservada.

Malgrat que durant els últims anys han aparegut alguns assajos dirigits a comprovar l'efectivitat, tolerància i seguretat de diferents fàrmacs en la població anciana,⁵⁹⁻⁶³ tradicionalment la recerca en IC ha tendit a excloure els grups d'edat més avançada.¹² Explícitament, al voltant d'un 30% dels assajos en IC han inclòs limitacions per edat⁶² i la presència de comorbiditats –sovint considerades com factors confusors- ha estat un criteri d'exclusió pràcticament constant.⁶⁵ Més indirectament, altres circumstàncies com l'accessibilitat a l'entorn investigador o la capacitat de comprendre i signar un consentiment informat, preasumint una intolerància a la intervenció d'estudi,⁶⁶ han contribuït a generar un biaix de selecció que possiblement ha influenciat les guies i la pràctica clínica habitual.¹²

D'altra banda, la majoria d'assajos clínics només han contemplat l'estudi de la ICFEr⁶⁴ mentre que els assajos clínics més recents dirigits a ICFEp no han mostrat cap tractament farmacològic que contribueixi a una milloria del seu pronòstic, a l'espera dels resultats del PARAGON-HF previstos properament.⁶³ Per aquest motiu, les darreres guies de diagnòstic i tractament s'enfoquen en l'ús d'aquells fàrmacs que poden alleugerir els símptomes i millorar la qualitat de vida, així com el tractament de les comorbiditats.⁶⁷(Taula 2).

Recomanació	Classe	Nivell evidència
Detecció de les comorbiditats cardiovasculars i no cardiovasculars que , si estan presents, s'han de tractar sempre que hi hagi tractaments segurs i efectius per millorar els símptomes, el benestar i el pronòstic	I	C
Es recomanen els diürètics pels pacients congestionats amb ICFEp o ICFEmr per alleugerir els símptomes i signes.	I	B

Taula 2. Recomanacions sobre el tractament amb ICFEp.

Font: Traduït de *Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016; 37(27):2129–2200.*

L' abordatge farmacològic exitós a l'ancià contempla una visió global i integradora, en la que juga un paper fonamental la valoració geriàtrica integral. Aquest es basa en la ponderació de les comorbiditats amb especial atenció a les tenen el potencial de generar major discapacitat com a element vertebrador del tractament. En la població anciana comòrbida, l'objectiu terapèutic de la insuficiència cardíaca quedarà condicionat a la potencial contraindicació de determinats fàrmacs (per exemple l'ús d'IECAS o antialdosterònics en situació d'insuficiència renal moderada o greu o bé l'ús de betabloquejants en pacients amb hiperreactivitat bronquial) i la seva tolerància clínica o aparició d'efectes adversos (com ara l'aparició relativament freqüent d'hipotensió relativa simptomàtica, ortostatisme, incontinència urinària, restrenyiment i altres) que poden precipitar l'aparició de síndromes geriàtriques i la pèrdua

d'autonomia. La reavaluació permanent de la polifarmàcia i de les possibles interaccions farmacològiques ajudaran a minimitzar aquests efectes secundaris, la iatrogènia i els fenòmens d'escalada terapèutica inadequada, tot evitant la incorporació de nous fàrmacs per tractar símptomes o signes generats per l'ús altres fàrmacs. Sense lloc a dubtes, la valoració global del pacient i del seu pronòstic permetrà establir els objectius del tractament. En aquest grup de pacients, sovint l'objectiu terapèutic es centrarà en l'òptim control de símptomes més enllà de la supervivència, i en aquest sentit es fa plantejable la conciliació farmacològica amb retirada de les medicacions que no aportin aquest valor (com ara les estatines o els antiagregants en prevenció primària).⁶⁸ Tanmateix l'edat avançada en un altre escenari, com pot ser la ICFer, obre el debat clínic, científic, econòmic i ètic sobre la indicació beneficiosa de teràpies més avançades com els inotròpics o la implantació, recanvi o desactivació de dispositius com DAIs⁶⁹ (especialment en prevenció primària) o teràpies de resincronització cardíaca.⁷⁰ Per aquest motiu, una presa de decisions compartida sobre els objectius del tractament i la limitació de la futilitat diagnòstica i terapèutica, hauria de ser introduïda de manera precoç en tots els pacients d'edat avançada i formar part del contínuum assistencial.

En relació a l'abordatge no farmacològic de la malaltia, cal destacar l'efecte protector de l'activitat física moderada sobre la mortalitat i la qualitat de vida en cohorts d'ancians fràgils⁷¹ i amb IC evolucionada, fins i tot amb classes funcionals avançades.⁷² D'altra banda, és necessari considerar el benefici de la intervenció nutricional, que quan és aplicada als pacients amb caquèxia o risc de desnutrició pot millorar el pronòstic clínic, amb menor nombre de hospitalitzacions i cost mèdic, especialment en pacients ancians amb IC.⁷³

Finalment, un altre dels reptes que es presenten en la IC de l'ancià és l'abordatge dels malalts en situació de final de vida o amb IC terminal.⁷⁴(Taula 3). Existeixen dificultats derivades de la complexitat per definir el pronòstic vital, per adequar els tractaments a les necessitats i expectatives de pacients i familiars, i per fer-ho en el marc assistencial que permeti un abordatge òptim incloent l'atenció de les necessitats individuals. Aquest escenari, freqüent als hospitals terciaris d'aguts, pot conduir al maneig subòptim⁷⁵ que es veu esmenat gràcies al paper fonamental les cures pal·liatives. Hi ha molta evidència sobre el benefici del tractament pal·liatiu centrat en el pacient i l'entorn cuidador, optimitzant la seva qualitat de vida a través de la incorporació progressiva d'elements i fàrmacs que permeten alleugerir símptomes i optimitzar el benestar físic i emocional, tot millorant aspectes com l'autonomia o la comunicació. Malgrat les recomanacions que contempnen la integració de les cures pal·liatives en l'atenció dels pacients amb insuficiència cardíaca,⁶⁷ la seva implementació es veu limitada per una escassetat d'intervencions basades en l'evidència en la població amb IC i el coneixement sobre quan iniciar aquestes intervencions.⁷⁶

Criteris d'insuficiència cardíaca en fase terminal de la National Hospice Organization (NHO)
Classe funcional IV malgrat l'ús de tractament òptim
Fracció d'ejecció del ventricle esquerre < 20%
Presència d'altres factors de mal pronòstic: <ul style="list-style-type: none"> • Arítmies no controlables amb medicació • Antecedents de resuscitació cardiopulmonar • Antecedents de síncope • Història d'embòlies d'origen cardíac • Infecció pel virus de la immunodeficiència humana

Taula 3. Criteris d'insuficiència cardíaca en fase terminal de la National Hospice Organization (NHO).

Font: Adaptat de *Martínez-Selles M. et al. Rev Esp Cardiol. 2009;62(4):409-21.*

1.2. LA REHOSPITALITZACIÓ PER INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

La IC constitueix la primera causa de reingrés hospitalari en països desenvolupats⁵ - especialment entre els pacients amb edat igual o superior als 65 anys- i s'associa a una elevada despesa sanitària. La IC als Estats Units suma un cost anual estimat al voltant de 30,7 bilions de dòlars¹ amb dues tercers parts atribuïbles als ingressos relacionats amb la IC. A l'Estat espanyol s'estima que el cost mitjà per pacient varia entre 12.995 i 18.220 euros a l'any, xifra equiparable a altres malalties cròniques com la infecció pel Virus de la Immunodeficiència Humana o la Malaltia d'Alzheimer.⁷⁷ A Catalunya, el cost anual de la IC l'any 2013 va ser d'uns 500 milions d'euros, el que representa un 7,1% del pressupost total en salut, essent l'hospitalització el percentatge més elevat de la despesa (39% del total).⁷⁸

1.2.1. Tendències temporals de les rehospitalitzacions

La història natural de la malaltia descriu dos pics d'elevada incidència de rehospitalització: les setmanes després de l'alta i els dos mesos previs a la defunció,⁷⁹ amb algunes intercorrències entre els dos. Es descriu que entre el 20 i el 35% dels pacients presenten una nova rehospitalització durant els 30 dies següents a l'alta hospitalària,^{80,81} dels quals al voltant d'un 13,5% seran pacients multireingressadors amb 2 o més reingressos a 30 dies.^{82,83} A Catalunya les taxes de reingrés d'aquests pacients van ser entre el 14 i el 15% en el període 2005-2014 mentre que els reingressos a 90 i 180 dies van ser del 25% i del 30% respectivament.⁷⁸ Aquest fet s'atribueix a exacerbacions de la malaltia de base⁸⁴ però també a recurrències de patologia crònica i altres problemes mèdics.^{84,85} Entre el 50 i el 65% dels reingressos a 30 dies són deguts a diverses circumstàncies mèdiques, predominantment problemes respiratoris, infeccions i patologia renal^{82,83,86,87} (Figura 5) que tenen lloc durant el

període de transició que segueix a l'alta hospitalària, essent generalment la població amb edat més avançada i amb un predomini de la disfunció diastòlica la que presenta un major percentatge de reingressos per causa no cardiovascular.^{82,83}

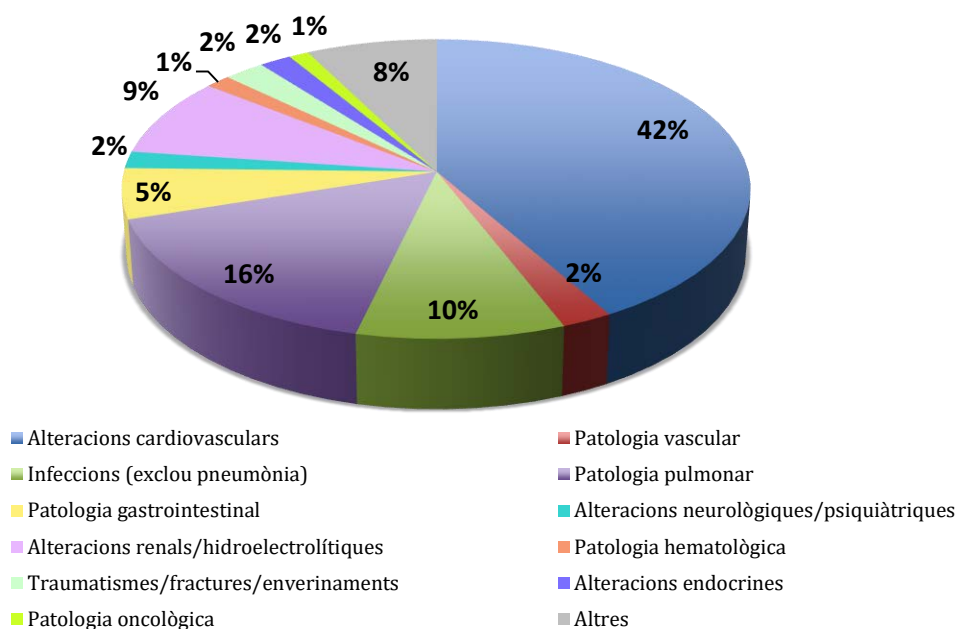


Figura 5. Causes de reingrés hospitalari a 30 dies en pacients amb insuficiència cardíaca amb disfunció diastòlica.

Font: Adaptat de Arora S et al. *Am J. Cardiol.* 2017;120(4):616-624.

L'anàlisi de les tendències temporals mostra que una quarta part dels reingressos té lloc durant els 7 primers dies després de l'alta hospitalària i la meitat d'ells s'assoleixen abans d'arribar als 15 dies.^{81,82} Aquest risc de reingrés tan elevat durant la post-alta immediata, va disminuint lentament al llarg del temps⁸⁴ i sembla que no és fins transcorreguts els 38 dies després de l'alta hospitalària que el risc disminueix un 50%.⁸⁸ D'aquesta manera es defineix un període transitori, d'elevat risc d'esdeveniments adversos i elevada vulnerabilitat que ha estat conegut com "síndrome post-hospitalària".⁸⁹ Malgrat que el risc de reingrés disminueix al llarg del

temps, aquest roman elevat durant al menys un any.⁸⁸ Globalment, al voltant d'un 67% dels pacients amb IC reingressen i fins un 35,8% moren durant aquest interval de temps.⁸⁸ També s'han descrit trajectòries de risc específiques per les diferents condicions mèdiques que condueixen al reingrés. D'aquesta manera s'identifiquen finestres de vulnerabilitat diferents segons la patologia que motiva la rehospitalització, el que podria traduir una recuperació a diferents nivells dels diversos sistemes fisiològics implicats en la malaltia.^{81,86} Per tots aquests motius, l'ingrés índex es un marcador significatiu de morbiditat i mortalitat que s'estén durant el període posterior. La rehospitalització precoç sovint està estretament lligada a la qualitat de les cures intrahospitalàries^{90,91} i malgrat poder ser afavorida per una estabilització clínica incompleta del pacient, també pot estar relacionada amb l'entorn social i dèficit d'assistència familiar, traduint una manca de coordinació a l'alta i la incapacitat de garantir un posterior seguiment de qualitat. En aquest respecte, resulta imprecís definir el percentatge de reingressos evitables ja que no existeix una mesura estandarditzada i els investigadors fan servir criteris diversos, existint gran variabilitat de xifres a la literatura científica. Tanmateix, fins el 75% de les rehospitalitzacions a 30 dies podrien ser considerades com evitables.⁹²

1.2.2. Factors pronòstics i models de risc

Poder predir els reingressos és important tant per identificar aquells individus en situació de risc com per poder equiparar paràmetres hospitalaris comparatius.⁸⁸ La literatura científica reflecteix l'esforç de diferents grups per elucidar els mecanismes responsables del reingrés, identificar factors de risc i establir models de predicció en base als quals condicionar el pronòstic, el maneig i la presa de decisions.⁹³ El punt d'inflexió sembla estar en dos models publicats l'any 2008 per Keenan et al.⁹⁴ i

Krumholz et.al.⁹⁵ fent servir la base de dades administrativa de la Medicare americana. Aquests van proporcionar una orientació sobre l'ús de predictors administratius i va ser aquest últim qui va establir la vigència del termini de 30 dies pel risc de reingrés propugnant que la identificació d'aquells individus amb risc més elevat de reingrés permetria reorganitzar els sistemes de salut i customitzar mesures preventives per evitar els reingressos.^{96,97} No obstant, gran part dels assajos disponibles reflexen aproximacions heterogènies amb algunes inconsistències en relació a les característiques de les poblacions estudiades, amb una capacitat discriminatòria modesta^{98,99} que no els fa aplicables a la població general.

Els models de risc incorporen variables estadísticament associades al pronòstic. Aquestes variables engloben dades demogràfiques i clíniques incloent comorbiditats, símptomes i signes vitals, dades de l'examen físic, determinacions de laboratori i altres exploracions complementàries, així com el nivell de resposta als tractaments.

Entre els factors sociodemogràfics associats al reingrés, trobem factors clàssics com l'edat avançada,¹⁰⁰ el sexe masculí, la raça negra^{98,101,102} i el nivell socioeconòmic advers.¹⁰³ També es relaciona el reingrés amb la presència de comorbiditats com la cardiopatia isquèmica, la MPOC, la diabetis, la insuficiència renal o la insuficiència hepàtica moderada o severa^{101,102,104,105} i altres condicions mèdiques com la ferropènia.¹⁰⁶ El pes de la comorbiditat en el reingrés queda reflectit en la forta associació que aquest té amb els índexs compostos com l'índex de Charlson.^{83,104} La via d'ingrés -urgent o emergent versus programat- o la durada prolongada de l'ingrés índex també s'han identificat com factors predictius.^{101,102} Fins i tot el destí a l'alta podria jugar un paper, presentant els pacients derivats a centre sociosanitari major risc de reingrés que aquells derivats a residència o domicili, si bé les característiques de

major edat i comorbiditat d'aquest grup podrien justificar aquests resultats.¹⁰² Molts dels models de predicció de risc elaborats inclouen dades de l'examen físic com les xifres de pressió arterial sistòlica, així com paràmetres analítics amb reconeguda associació estadística com les xifres d'urea, creatinina o hemoglobina tant al moment de l'ingrés com en el moment de l'alta.¹⁰⁷ Determinats paràmetres extrets d'exploracions com l'ecocardiografia també s'han considerat de valor pronòstic com ara la pressió elevada a l'aurícula dreta, les pressions d'ompliment del ventricle esquerre o una ratio E/e' elevada,¹⁰⁸ i de manera inconsistent, la FEVE. Per últim, alguns dels estudis apareguts durant els darrers anys incorporen l'ús de biomarcadors per tal de millorar la potència del model, entre els més freqüentment utilitzats trobem els pèptids natriurètics, la procalcitonina, l'ST2, la interleucina 6 o la troponina I.¹⁰⁹(Taula 4).

La identificació d'aquestes variables és important de cara a establir models pronòstics amb un rendiment acceptable que puguin ser aplicables de manera generalitzada a una població d'elevada edat i comorbiditat. Estudis previs han descrit diferents models predictius per hospitalització i mort en IC amb l'ús de dades clíniques o administratives prospectives o retrospectives.^{98,99,102} Alguns d'ells també sorgeixen d'anàlisis secundaris d'assajos clínics controlats i randomitzats, incorrent possiblement en un biaix de selecció més elevat.^{110,112}

Els dos avantatges fonamentals que té la construcció d'un model predictiu basat únicament en dades administratives són la relativa facilitat per l'obtenció de les dades i l'elevat tamany mostral que s'obté (com ara el cas de la cohort del Medicare dels pacients amb edats superiors a 65 anys) però compten amb un desavantatge que és el seu pobre poder predictiu.¹⁰⁷ Per aquest motiu, hi ha treballs que apunten la necessitat

de personalitzar les intervencions en base als diferents perfils de risc existent^{113,114} i es proposa la incorporació de variables centrades en el pacient –moltes d’elles recollides a través de qüestionaris-. Si bé l’addició d’aquests factors en el model de risc pot no millorar necessàriament el seu rendiment, sí que permet definir diferents clústers de pacients amb característiques sociodemogràfiques i clíniques que justifiquen diferents motius pel reingrés, classificant poblacions que es poden beneficiar d’una actuació específica i més dirigida a les característiques individuals. Els models basats en variables centrades en el pacient (com les comorbiditats, les dades demogràfiques i les variables clíniques) resulten més capaços de predir mortalitat que reingrés.^{115,117}

Una recent revisió sistemàtica posa de manifest que molts d’aquests estudis són limitats en quant al tamany de mostra i la caracterització de les seves cohorts d’estudi, sense poder analitzar de manera diferenciada els pacients amb ICFEp o ICFEr.¹⁰⁷ Tot i que s’assoleixen xifres de precisió predictiva molt variables, entre baixes i molt acceptables (estadístic C entre 0,59 i 0,84), molts d’ells presenten mètodes que són sensibles a les dades subjacents.

L’estratificació del risc pot ser refinada per l’ús de biomarcadors de diferents processos patofisiològics que els factors clínics no necessàriament reflexen.¹¹⁴ L’ús de biomarcadors -tant individual com en combinació- han mostrat aportar un fort valor predictiu quan s’afegeixen a un model clínic, resultant d’un important interès pronòstic.^{118,120} Tanmateix, existeixen escasses dades sobre el paper dels biomarcadors en la població anciana.

Donades totes aquestes limitacions en quant a la precisió i adequació de la predicció del risc, a data d’avui encara existeix la necessitat de d’explorar mètodes més

complexes, que puguin combinar diferents tipus de predictors utilitzant els mètodes estadístics adients.

Biomarker	30-Day death or heart failure rehospitalization		P-value
	No (n = 1460)	Yes (n = 193)	
Albumin, g/dL	3.9 (3.6–4.2)	3.8 (3.6–4.2)	0.065
ALT, U/L	21 (15–30)	21 (14–30)	0.542
Angiogenin, ng/ml	2275.8 (1557.9–3483)	2089.1 (1494.2–3070.7)	0.063
AST, U/L	24 (18–32)	24 (19–31.5)	0.683
Bicarbonate, mEq/L	24.6 ± 3.8	24.4 ± 4.3	0.55
BNP, pg/ml	228 (126–419)	299 (178–543)	<0.001
BUN, mg/dL	32 (23–43)	39 (27–55)	<0.001
Chloride, mEq/L	100 (97–103)	98 (95–102)	<0.001
Creatinine, mg/dL	1.4 (1.1–1.8)	1.6 (1.3–2.1)	<0.001
CRP, ng/mL	11 582.8 (5513.2–23 608.7)	13 537.2 (7527.2–25 424.5)	0.062
cTnI pg/mL	12.3 (6.6–24.1)	15.7 (8.4–31.3)	0.007
D-dimer, ng/mL	179.5 (90.6–366.2)	196.3 (90.6–438.8)	0.189
ESAM, ng/mL	62 (55.8–69.3)	62.2 (57.1–70)	0.563
ET-1, pg/mL	5.2 (3.9–7.0)	6.3 (4.8–9.0)	<0.001
Galectin-3, ng/mL	35.7 (27.2–46.9)	38.2 (28.4–56.9)	0.01
GDF-15, ng/mL	3.8 (2.7–5.8)	4.6 (2.9–6.3)	<0.001
Glucose, mg/dL	115 (95–151)	126 (96.5–169)	0.047
Haemoglobin, g/dL	12.7 ± 2.0	12.3 ± 2.0	0.005
IL-6, pg/mL	9.2 (5.4–16.3)	11.1 (7.2–17.2)	0.031
LTBR, ng/ml	0.4 (0.3–0.6)	0.4 (0.3–0.6)	0.028
Mesothelin, ng/mL	86.4 (73.2–99.5)	87 (75.7–101.6)	0.254
Myeloperoxidase, ng/mL	32.1 (16.8–62.6)	24.8 (15.2–53.1)	0.015
Neuropilin, ng/mL	10.6 (6.8–15)	12.2 (8.1–16)	0.022
NGAL, ng/mL	91.2 (58.6–155.8)	98.6 (59.1–171.9)	0.297
NT-proCNP, ng/mL	0.04 (0.03–0.06)	0.05 (0.03–0.08)	0.009
Osteopontin, ng/mL	113.8 (80.7–167)	115.3 (84.4–173)	0.354
Procalcitonin, ng/ml	0.02 (0.01–0.04)	0.03 (0.01–0.08)	<0.001
Pentraxin-3, ng/mL	3.3 (2.2–5)	3.4 (2.5–5.3)	0.18
Periostin, ng/mL	4.2 (2.4–6.8)	5.3 (3–8.4)	0.001
PIGR, ng/mL	369.5 (243.4–640.8)	419.7 (303–757.4)	0.002
Platelet count, × 10 ⁹ /L	231 (184.8–287)	215 (169.8–266)	0.044
Potassium, mmol/L	4.5 ± 0.6	4.4 ± 0.6	0.072
proADM, ng/mL	2.0 (1.1–3.3)	2.4 (1.3–4.3)	0.003
PSAP-B, ng/mL	33.3 (24.1–47.3)	38.4 (28.4–51.8)	0.003
RAGE, ng/mL	4 (2.7–5.5)	4.5 (3.2–6.3)	<0.001
RBC count, × 10 ⁹ /L	4.4 ± 0.7	4.2 ± 0.7	0.006
Sodium, mmol/L	139 (136–141)	137 (134–140)	<0.001
sST-2, ng/mL	0.9 (0.9–2.7)	1.4 (0.9–4.9)	<0.001
Syndecan-1, ng/ml	8.1 (6.8–9.8)	8.7 (7.3–10.5)	0.004
TNF-R1a, ng/mL	3.1 (2.1–4.5)	3.6 (2.3–5.1)	0.008
Total cholesterol, mg/dL	156 (129–189)	137 (110–165)	<0.001
Troy, pg/mL	0.1 (0.1–0.1)	0.1 (0.1–0.2)	0.01
Uric acid, mg/dL	8.7 (7–10.4)	9.2 (7.6–11)	0.004
VEGFR, ng/mL	0.3 (0.2–0.4)	0.3 (0.2–0.5)	0.003
WAP-4c, ng/mL	23.6 (11.7–44.5)	31.3 (17.3–58.4)	<0.001
WBC count, × 10 ⁹ /L	7.1 (5.9–8.6)	7.1 (5.7–8.9)	0.941

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; BNP, B-type natriuretic peptide; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein; cTnI, cardiac-specific troponin I; ESAM, endothelial cell-selective adhesion molecule; ET-1, endothelin-1; GDF-15, growth differentiation factor 15; IL-6, interleukin-6; LTBR, lymphotoxin beta receptor; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NT-proCNP, N-terminal pro C-type natriuretic peptide; PIGR, polymeric immunoglobulin receptor; proADM, pro-adrenomedullin; PSAP-B, prosaposin B; RAGE, receptor for advanced glycation endproducts; RBC, red blood cell; sST-2, soluble ST-2; TNF-R1a, tumour necrosis factor receptor 1a; VEGFR-1, vascular endothelial growth factor receptor 1; WAP-4c, whey acidic protein four-disulphide core domain protein HE4; WBC, white blood cell.

Taula 4. Discharge biomarker levels by 30-day death or heart failure rehospitalization status.
Font: Demissei BG et al. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):728-738.

1.3. TRANSICIONS EN INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

La necessitat de prevenir reingressos evitables ha tingut un impacte important en diferents sistemes sanitaris que ha comportat canvis en la gestió sanitària, com en el cas del centres de Medicaid i Medicare Services als Estats Units, que han promogut des de l'any 2012 un programa de reducció de reingressos (HRRP) que penalitza aquells hospitals que presenten taxes de reingrés superiors a les estandarditzades a partir d'un model de risc¹²¹ i que segueix vigent a dia d'avui. Es considera que un elevat percentatge dels reingressos evitables podrien estar relacionats amb un dèficit en la transició de les cures, definides per aquelles accions que promouen la coordinació i la continuïtat de cures en el moment que els pacients són transferits entre nivells assistencials o proveïdors.¹²² Així, fins el 83% dels pacients podrien presentar barreres en aquesta continuïtat, 46% d'elles degudes a la manca de comprensió i compliment de les mesures no farmacològiques, un 35% per problemes relacionats amb el cuidador i aproximadament un altre 34% per dificultats per adaptar-se als canvis.¹²³ En aquest context, durant els darrers anys s'han publicat múltiples treballs i revisions sistemàtiques en les que es demostra com la planificació de serveis a l'alta millora el pronòstic clínic en comparació amb l'estàndard de cures habitual.¹²⁴⁻¹²⁸

1.3.1 Transició de cures integrades en el sistema de salut

L'any 2018 el percentatge d'individus a Espanya amb edats superiors a 65 anys ha assolit el 19,2%, xifra que arriba a un 25,2% en la projecció de l'any 2033.¹²⁹ L'envelliment de la població associat a un increment de l'esperança de vida (actualment 80,4 anys per homes i 85,8 anys per dones)¹²⁹ ha contribuït a que els sistemes de salut s'enfrontin al repte d'adaptar-se a aquests canvis demogràfics i

epidemiològics, donant resposta a les necessitats d'usuaris, cuidadors, professionals i gestors sanitaris, el que s'ha traduït, en el nostre entorn, en un canvi de paradigma en el model d'atenció de les malalties cròniques.

Tradicionalment la organització dels sistemes seguia enfocada en l'atenció dels episodis aguts i la hospitalització convencional,¹³⁰ mentre que durant els últims anys s'han desenvolupat models multidisciplinaris que contemplen l'assistència integral al pacient des del diagnòstic i fase d'hospitalització fins l'alta a domicili, amb especial èmfasi en la transició i el seguiment posterior.^{126,128,131,132} La IC, com a patologia crònica que pateix aguditzacions, també s'ha fet ressò de la necessitat de desenvolupar models d'atenció integral centrats en el pacient que assegurin l'atenció longitudinal durant tot el procés i facilitin les transicions entre nivells assistencials. Una tercera part dels pacients amb IC debuten amb un ingrés hospitalari.¹³² L'episodi agut de la malaltia segueix actuant com un cimbell que permet enfocar l'atenció en l'avaluació detallada del pacient. L'hospitalització en aquest moment apareix com una oportunitat de resoldre un procés agut amb diversos graus de complexitat i aprofundir en l'estudi de la seva etiologia. Això permetria no només individualitzar el tractament i els objectius terapèutics sinó també estructurar el seguiment posterior. De manera propera al nostre entorn assistencial, Comín et.al van desenvolupar un model d'atenció integral al pacient amb IC de base territorial partint de la elaboració d'un document de consens entre l'hospital, l'atenció primària i l'atenció socio sanitària, que constitueix una ruta assistencial.¹²⁸ Aquesta via clínica permeté sistematitzar de manera individualitzada les diferents intervencions i facilitar el flux de pacients a través dels diferents proveïdors, segons els objectius i necessitats avaluades en la ruta assistencial. En aquest tipus de models, els elements definitoris de la transició són la coordinació de la intervenció hospitalària, la intervenció

intrahospitalària sistemàtica pels membres d'un programa multidisciplinari d'IC, la planificació de l'alta i la transició al domicili basats en una fluïda comunicació interprofessional. Aquesta etapa ve seguida d'una visita precoç després de l'alta i d'un posterior seguiment estructurat a través de la inclusió dels pacients en programes de maneig hospitalari o extra hospitalari. Aquest model també contempla les transicions en cas d'agudització, les necessitats d'assistència avançada en cas de progressió de la malaltia i el procés cap les fases del final de la vida.

1.3.2. Aspectes clau de les transicions

Un dels aspectes clau en la transició de cures és el temps d'intervenció després de l'alta hospitalària. Malgrat que no hi ha un consens definit sobre el temps que compren aquest període transicional,¹³³ s'ha identificat que el període de major vulnerabilitat pel reingrés són els dies que segueixen immediatament l'alta hospitalària.^{82,83} S'estableix una clara relació entre la demora del seguiment clínic i la probabilitat de patir una nova rehospitalització.¹²² Donat que aquesta pot estar influenciada per la severitat de la malaltia, aquesta relació ha estat ajustada per les característiques dels pacients identificant-se que el seguiment abans dels 7 dies de l'alta s'associa de manera significativa a un percentatge menor de reingressos.^{122,134,135} Quan a més de ser precoç, el seguiment és estructurat -a través de la programació abans de l'alta hospitalària i entregada per escrit- s'ha identificat un impacte positiu en els reingressos,¹³⁶ per la qual cosa constitueix una de les principals recomanacions actuals.¹³¹

Un altre dels aspectes a contemplar és la importància d'identificar els cuidadors o les persones de les que s'espera un rol de suport i acompanyament al pacient, en moltes

ocasions no de manera formal, sinó des de l'entorn familiar. L'absència d'un cuidador identificable fa menys factible la inclusió del pacient en un programa de transició després de l'alta, mentre que un bon suport social s'associa a una millor adherència farmacològica, a una perpetuació en les habilitats d'autocura i a una millor capacitat per manegar l'empitjorament dels símptomes.¹³¹ Tanmateix el rol del cuidador, especialment del cuidador informal, no sempre està ben establert i fins i tot entre els pacients amb IC que conviuen amb la seva parella, només un 49% d'aquestes serien capaces d'administrar un suport d'alt nivell.¹³⁷ En aquest sentit, les demandes d'atenció i monitorització a un pacient complex amb determinades pautes flexibles de medicació, potencial agudització de símptomes, alteracions de la son, ingressos hospitalaris, etc. poden superar la seva capacitat per fer-ne front.

Un matís que sovint es pondera en l'organització d'una intervenció de transició és quin hauria de ser el professional responsable de la intervenció i en quin entorn assistencial hauria de ser portada a terme. El paper de la infermeria és freqüentment assenyalat com el model a seguir en la coordinació o les tasques d'educació i potenciació de l'autocura dels pacients, especialment portat a terme per infermeres de pràctica avançada en IC.^{138,139} En altres ocasions, el disseny de la intervenció atorga als diferents especialistes, generalment cardíologs, però també geriatres o metges de família un paper director en la organització i atenció directe dels pacients. Aquests estudis són heterogenis i no comparables però alguns d'ells ens indiquen que l'obtenció de resultats satisfactoris és independent del facultatiu responsable de l'assistència del pacient.¹²² Al respecte, les intervencions identificades com més efectives són aquelles que impliquen un major nombre de persones en l'atenció al pacient, obtenint-se un gran benefici amb l'abordatge multidisciplinari.¹⁴⁰

1.3.3. Tipus de intervencions:

Clàssicament, s'han reconegut una sèrie d'actuacions en el moment de l'alta que poden tenir un impacte positiu sobre el reingrés.¹⁴⁰ (Taula 5). Els estudis que han avaluat aquestes intervencions han identificat que aquelles que resulten més efectives són les que impliquen un major nombre de persones en l'atenció, les que potencien la capacitat d'autocura del pacient i aquelles que estan constituïdes per més d'un component o acció.¹⁴⁰ En aquest sentit, s'ha identificat que la magnitud de l'efecte beneficiós de qualsevol intervenció transicional està directament relacionada amb el nombre d'estratègies efectuades. Així, s'objectiva una reducció significativa dels reingressos a 30 dies a partir de la implementació de 6 estratègies.¹⁰⁴

Tot i que els estudis descrits són heterogenis pel que fa al disseny, intervenció, tamany i tipus de mostra poblacional, amb la finalitat de poder ser comparats entre ells i avaluats per diferents metanàlisis, la literatura científica descriu les següents intervencions:

Programes educatius.¹⁴¹⁻¹⁴⁵ Fan referència a intervencions exclusivament centrades en l'educació i entrenament dels pacients amb l'objectiu de potenciar l'autocura. Faciliten la comprensió de la malaltia i el reconeixement dels símptomes i signes de descompensació, incidint en la importància de la dieta i els estils de vida així com el compliment farmacològic. Moltes d'aquestes intervencions són portades a terme de manera prèvia o en el moment de l'alta hospitalària per diferent tipus de personal, generalment d'infermeria, i diversos mètodes: interactiu, vídeo educatiu, entrevista, etc. Aquest tipus d'intervenció implica l'autonomia del pacient, per tant, globalment no inclouen els pacients amb dependència funcional, deteriorament cognitiu moderat

o sever o bé que es troben institucionalitzats. En les sèries descrites, els pacients reben un seguiment entre 1 i 6 mesos, i generalment es tracta d'individus amb ICFEr o no coneguda, essent l'evidència científica baixa o insuficient a favor de la implantació d'aquest tipus de programes exclusivament educatius. També es troba un nivell d'evidència insuficient per aquells programes que inclouen l'estimulació cognitiva en pacients que presenten deteriorament cognitiu lleu.

Telemonitorització:¹⁴⁶⁻¹⁵⁴ Inclouen totes aquelles intervencions que fan servir l'ús de dades fisiològiques per assolir un control a distància. Generalment es centren en l'obtenció de variables hemodinàmiques (freqüència cardíaca, tensió arterial, saturació d'oxigen, freqüència respiratòria o pes) o bé electrocardiogràfiques, que són transmeses de manera digital o electrònica a un centre receptor i que pot acompanyar-se o no de visites sanitàries no presencials per via remota o videoconferència. La freqüència amb que s'estableix el contacte i/o la pressa de constants és diversa, des de diverses vegades al dia fins a quinzenalment, mensualment o a demanda. Aquest tipus de dissenys inclouen seguiments entre 3 i 12 mesos en pacients habitualment amb ICFEr o ICFEmr o no coneguda. L'evidència en la seva eficàcia per prevenir reingressos a 30 dies s'ha mostrat insuficient i amb absència de benefici per al reingrés i la mortalitat entre els 3 i els 6 mesos.

ETIQUETA	ACTIVITAT OBSERVADA
Planificació de l'alta	Pensar, organitzar i formalitzar un enfocament per preparar-se per a l'alta hospitalària.
Gestió de casos	Coordinació logística de la cura i / o recursos no específicament centrats en l'autocura.
Seguiment telefònic	Ús d'un telèfon o videotelèfon per a la comunicació iniciada pel proveïdor després de l'alta hospitalària.
Telemonitorització	Ús de tecnologia remota dissenyada per transmetre mesures objectives de l'estat de salut del pacient.
Educació pacient	Educació dirigida al pacient relacionada amb els fonaments del diagnòstic i/o tractament, però no centrada en promocionar l'autocura.
Autocura	Educació dirigida al pacient o entrenament enfocat directament a millorar la capacitat del pacient per gestionar-se de manera autònoma i detectar necessitats d'atenció.
Intervenció farmacològica	Conciliació de medicaments o educació especial per millorar la comprensió o adherència als tractaments; portada a terme per un farmacèutic o altres professionals.
Visites a domicili	Visita física per part del proveïdor al lloc de residència del pacient
Seguiment programat	Programació d'una visita de seguiment abans de l'alta hospitalària
Instruccions individualitzades a l'alta	Aplicació d'instruccions en un format o amb uns materials específics en el moment de l'alta hospitalària.
Continuïtat assistencial del proveïdor	Augment de la presència dels proveïdors fins la transició a domicili (bé participació de l'atenció primària en l'atenció hospitalària o seguiment estratègic del proveïdor hospitalari després de l'alta o bé proveïdor "de connexió")
Seguiment puntual	Visita de seguiment posterior a l'alta hospitalària
Comunicació oportuna de l'equip d'AP	Compromís de comunicació amb l'equip d'atenció primària.
Disponibilitat de línia telefònica	Presència d'una línia oberta per a la comunicació iniciada pel pacient .
Intervenció rehabilitadora	Presència d'un component de rehabilitació dirigit als pacients que té com a objectiu millorar estat funcional.
Racionalització de serveis	Realitzar una racionalització general dels serveis prestats, sovint amb l'assignació d'un responsable del pacient.
Fomentar l'ús	Augmentar l'ús o la qualitat dels serveis disponibles actualment, però infrautilitzats en comparació amb la situació de control
Altres	Altres situacions especials (educació per a cuidadors, etc)

Taula 5. Classificació d'activitats descrites a la literatura dirigides a la prevenció de reingressos.
Font: Adaptat de *Leppin AL et al. JAMA Intern Med . 2014; 174:1095-107.*

Suport telefònic:^{145,153-161} Comprèn la monitorització, educació o seguiment a través de senzilles trucades telefòniques en un format estructurat després de l'alta hospitalària. Incorpora una varietat de formats com les trucades planificades amb un objectiu específic, qüestionaris estructurats o l'ús de programes informàtics per a la presa de decisions. La majoria d'estudis disponibles inclouen pacients amb edats al voltant dels 65 i 70 anys amb ICFEr o ICFEmr amb seguiments entre 1 i 12 mesos. Mentre que l'evidència científica disponible és insuficient per assegurar el seu benefici per reduir reingressos a 30 dies, s'ha objectivat l'absència de benefici per al reingrés per qualsevol causa a partir dels 3-6 mesos, i tot i que hi ha resultats que recolzen la seva eficàcia prevenint reingressos específics per IC, les dades disponibles sobre la reducció de mortalitat també són antagòniques.

Programes de visites a domicili:^{143,162-170} El seguiment a través de visites a domicili és portat a terme per personal sanitari, generalment infermers però també farmacèutics amb l'objectiu de educar, reforçar les instruccions per l'autocura, realitzar un examen físic o administrar altres cures, com la conciliació farmacològica o la fisioteràpia. Aquestes intervencions a domicili es porten a terme per diferents proveïdors assistencials (atenció primària, hospitalària, domiciliària, etc) i moltes d'elles contempnen el paper de la infermeria gestora de casos, en la que la pròpia infermeria combina estratègies d'educació i seguiment al domicili, en alguns casos amb la participació d'altres professionals sanitaris. La literatura recull intervencions d'aquest estil entre els 30 dies i els- 24 mesos després de l'alta hospitalària en poblacions discretament més envellides –al voltant dels 75 anys- amb ICFEp o ICFEr, mostrant un benefici en el reingrés i mort per qualsevol causa.

Unitats d'IC:¹⁷¹⁻¹⁸² Contempla l'abordatge ambulatori en una consulta externa amb un paper rellevant de les infermeres especialitzades en IC i sovint amb un enfocament multidisciplinari que inclou la participació de cardiòlegs, geriatres, psicòlegs, dietistes, fisioterapeutes i habitualment ofereix un contacte telefònic no estructurat a través d'una línia de contacte. Es tracta del tipus de dispositiu que permet realitzar un seguiment més perllongat, ja que es troben estudis descrits de seguiment de fins a 36 mesos¹⁸³ en els que s'inclouen pacients amb edats al voltant dels 75 anys, en la seva majoria amb ICFEr. Aquestes unitats presenten evidència de benefici sobre la mortalitat i la reducció de reingressos per qualsevol causa, existint també experiències positives en pacients d'edats molt avançades - 85 anys- amb FE 58%, seguits en un entorn multidisciplinari liderat per geriatres.¹⁸⁴

Intervencions farmacològiques:¹⁸⁵⁻¹⁸⁹ Inclouen el paper del farmacèutic en la conciliació de fàrmacs, educació al pacient i optimització de les medicacions durant períodes habitualment entre 6 i 12 mesos. Algunes d'aquestes intervencions contemplen visites a domicili pels farmacèutics i/o un paper educacional. Si bé aquestes actuacions demostren una clara reducció en els errors de la medicació, una milloria de la prescripció basada en les guies i una millor adherència, hi ha resultats discordants amb una manca d'evidència pel que fa a la mortalitat i el reingrés per IC.

La implantació de qualsevol de les actuacions descrites ha de ser contextualitzada a l'entorn sanitari, per tal d'equilibrar la intensitat i la duració d'aquestes. D'aquesta manera les intervencions poder ser estratificades en tres grups segons el seu nivell d'intensitat: baix, moderats o alts.¹⁹⁰ Les intervencions d'elevada intensitat podrien resultar més efectives per la reducció del risc de reingrés independentment de la

duració del seguiment; les de moderada intensitat precisarien d'una implementació més llarga –almenys sis mesos- mentre que la majoria d'intervencions de baixa intensitat no mostrarien un clar benefici, essent la durada mínima recomanada de la intervenció 30 dies.

En base a aquesta evidència, tant la Societat Europea de Cardiologia com la American Heart Association, han fet èmfasi en les seves guies de pràctica clínica i documents de consens,^{66,123} en la necessitat de potenciar el seguiment precoç sistemàtic i estructurat dels pacients després de l'alta, especialment entre la població de més edat i major risc, desenvolupant estratègies que contemplin l'educació i la conciliació farmacològica. Les recomanacions suggereixen la necessitat d'un abordatge multidisciplinari i integrat, de manera que s'afavoreixi la comunicació entre els diferents proveïdors encarregats de l'assistència sanitària als pacients.

2. JUSTIFICACIÓ I PLANTEJAMENT

La IC està associada a un elevat cost sanitari, social i econòmic, essent l'ingrés hospitalari la part que genera despeses més importants. Paral·lelament, la pròpia història natural de la IC com a patologia crònica, dibuixa una línia d'estabilitat que es veu interrompuda per descompensacions agudes que -amb el pas del temps- poden tornar-se més freqüents, requerint l'hospitalització per assolir un bon control clínic. Aquest fet sovint constitueix un punt de tall biogràfic en els pacients d'edat avançada i en els seus cuidadors, tant per les conseqüències associades a l'ingrés en termes de pèrdua de capacitat i funció, com per la fragmentació que pateixen en la seva continuïtat assistencial. Assumim que al voltant d'un 25% dels pacients del nostre entorn presenten un reingrés a 30 dies i que un percentatge d'aquests és evitable amb mesures que garanteixin el contínuum assistencial, l'optimització i conciliació farmacològica, l'educació sanitària i l'abordatge precoç dels problemes de salut que presentin durant el temps de transició de la IC aguda a la crònica.

En el nostre entorn hospitalari, la Unitat d'IC funciona des de fa pràcticament 20 anys amb un enfoc multidisciplinari que l'ha fet referent en l'atenció als pacients amb IC. La disponibilitat d'una unitat d'aquestes característiques permet que els pacients amb IC puguin rebre un tractament optimitzat des del punt de vista de les guies actuals i un seguiment estricte i estructurat en col·laboració amb altres especialitats que hi participen: Medicina Interna, Medicina Familiar i Comunitària, Geriatria, Nefrologia, Endocrinologia, Medicina Física i Rehabilitació, Nutrició i Dietètica, Psiquiatria i Treball Social. El perfil històric dels pacients atesos a la Unitat d'IC inclou pacients d'elevat risc i comorbiditat cardiovascular, amb una gran prevalença de cardiopatia isquèmica i fracció d'ejecció reduïda, que freqüentment són atesos al propi Servei de Cardiologia durant la seva hospitalització. Des dels seus inicis, la Unitat d'IC va

demostrar una reducció dels ingressos hospitalaris¹⁹¹ en aquest perfil de pacients. No obstant això, la nostra realitat assistencial actual és que gran part de la població reingressadora està constituïda per pacients d'edat molt avançada, gran comorbiditat i fragilitat, generalment amb ICFEp que són predominantment atesos al Servei de Medicina Interna i a la Unitat de Geriatria d'Aguts. Tot i que la literatura descriu múltiples mesures encaminades a disminuir l'impacte sanitari, social i econòmic del reingrés per IC, aquesta població de pacients fràgils es troba infrarepresentada en els diferents estudis per la qual cosa els seus resultats no són extrapolables. La necessitat d'aconseguir una milloria en les taxes de reingrés hospitalari per IC en aquest subgrup justifica la implementació d'estratègies que puguin ser viables en el nostre àmbit assistencial, sota l'evidència científica de l'abordatge multidisciplinari i en el nostre cas, amb l'experiència i recursos facilitats per la Unitat d'IC hospitalària. Amb un plantejament pragmàtic neix la posada en marxa d'una Consulta al Suport a l'Ingrés per Insuficiència Cardíaca, emmarcada en el sí de la Unitat d'IC, amb el seu segell de multidisciplinarietat i portada a terme per metges especialistes en Medicina Interna i Medicina Familiar i Comunitària amb un paper rellevant de la infermeria especialitzada en IC.

El projecte va ser assistencialment concebut per poder garantir el seguiment precoç a la consulta de tots aquells pacients donats d'alta amb el diagnòstic d'IC. La seva implantació va ser a nivell hospitalari i oberta a tots els serveis implicats en l'atenció d'aquests pacients, especialment al servei de Medicina Interna i la Unitat de Geriatria d'Aguts.

3. HIPÒTESI DE L'ESTUDI

Hipòtesi:

El seguiment precoç i estructurat durant 30 dies dels pacients que són donats d'alta hospitalària per insuficiència cardíaca en una consulta externa específica, pot reduir el percentatge de reingressos al mes.

4. OBJECTIUS

Objectiu principal

Reduir les taxes d'ingrés hospitalari a 30 dies amb la posada en marxa d'una Consulta de Suport a l'Ingrés per Insuficiència Cardíaca.

Objectius secundaris

- Analitzar l'impacte de la intervenció respecte al reingrés als 30 dies de l'hospital, tot comparant-lo amb els indicadors disponibles del CatSalut.
- Elaborar un model de predicció de risc clínic per predir esdeveniments adversos (reingrés i mort) a un mes i a un any en la població d'estudi, tot avaluant la utilitat d'un panell de biomarcadors.

**5. ARTICLES AMB RESOLUCIÓ FAVORABLE
DE LA COMISSIÓ ACADÈMICA DEL
PROGRAMA DE DOCTORAT DE MEDICINA**

5.1.1 ARTICLE 1: Una consulta específica a l'alta (STOP-HF-Clinic) redueix els reingressos a 30 dies en pacients ancians i fràgils amb insuficiència cardíaca.

Pacho C, Domingo M, Núñez R, Lupón J, Moliner P, de Antonio M, González B, Santesmases J, Vela E, Tor J, Bayés-Genis A. *Early Postdischarge STOP-HF-Clinic Reduces 30-day Readmissions in Old and Frail Patients With Heart Failure*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017 Aug;70(8):631-638. Impact Factor: 5,166.

Original article

Early Postdischarge STOP-HF-Clinic Reduces 30-day Readmissions in Old and Frail Patients With Heart Failure



Cristina Pacho,^{a,b} Mar Domingo,^c Raquel Núñez,^a Josep Lupón,^{b,c,d} Pedro Moliner,^c Marta de Antonio,^{b,c} Beatriz González,^c Javier Santesmases,^{a,c} Emili Vela,^e Jordi Tor,^{a,b} and Antoni Bayes-Genis^{b,c,d,*}

^a Servei de Medicina Interna y Unitat de Geriatria d'Aguts, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

^b Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Servei de Cardiologia-Unitat d'IC, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

^d CIBER-CV (CB16/11/00403), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^e Divisió d'Anàlisi de la Demanda i l'Activitat, Servei Català de la Salut, Barcelona, Spain

Article history:

Received 31 October 2016

Accepted 21 December 2016

Available online 16 February 2017

Keywords:

Heart failure

Rehospitalizations

Elderly

Transitional care

Multidisciplinary

ABSTRACT

Introduction and objectives: Heart failure (HF) is associated with a high rate of readmissions within 30 days postdischarge. Strategies to lower readmission rates generally show modest results. To reduce readmission rates, we developed a structured multidisciplinary outpatient clinic for Old and frail Postdischarge patients hospitalized for HF (STOP-HF-Clinic).

Methods: This prospective all-comers study enrolled patients discharged from internal medicine or geriatric wards after HF hospitalization. The intervention involved a face-to-face early visit (within 7 days), HF nurse education, treatment titration, and intravenous medication when needed. Thirty-day readmission risk was calculated using the CORE-HF risk score. We also studied the impact of 30-day readmission burden on regional health care by comparing the readmission rate in the STOP-HF-Clinic Referral Area (~250 000 people) with that of the rest of the Catalan Health Service (CatSalut) (~7.5 million people) during the pre-STOP-HF-Clinic (2012–2013) and post-STOP-HF-Clinic (2014–2015) time periods.

Results: From February 2014 to June 2016, 518 consecutive patients were included (age, 82 years; Barthel score, 70; Charlson index, 5.6, CORE-HF 30-day readmission risk, 26.5%). The observed all-cause 30-day readmission rate was 13.9% (47.5% relative risk reduction) and the observed HF-related 30-day readmission rate was 7.5%. The CatSalut registry included 65 131 index HF admissions, with 9267 all-cause and 6686 HF-related 30-day readmissions. The 30-day readmission rate was significantly reduced in the STOP-HF-Clinic Referral Area in 2014–2015 compared with 2012–2013 ($P < .001$), mainly driven by fewer HF-related readmissions.

Conclusions: The STOP-HF-Clinic, an approach that could be promptly implemented elsewhere, is a valuable intervention for reducing the global burden of early readmissions among elder and vulnerable patients with HF.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Una consulta específica al alta (STOP-HF-Clinic) reduce los reingresos a 30 días de los pacientes ancianos y frágiles con insuficiencia cardíaca

RESUMEN

Introducción y objetivos: La insuficiencia cardíaca (IC) se asocia a una alta tasa de reingreso en los 30 días posteriores al alta. Las estrategias para reducir los reingresos han mostrado, en general, resultados moderados. Hemos desarrollado una consulta multidisciplinaria estructurada ambulatoria para pacientes ancianos y frágiles tras el alta de un ingreso por IC (STOP-HF-Clinic), con el objetivo de reducir estas tasas de reingreso.

Métodos: Estudio prospectivo que incluye a todos los pacientes dados de alta de medicina interna o geriatría tras una hospitalización por IC. Intervención: visita presencial temprana (antes de 7 días), educación sobre IC por enfermería, titulación del tratamiento y administración de medicamentos intravenosos cuando fuera necesario. El riesgo de reingreso a 30 días se calculó utilizando la puntuación de riesgo CORE-HF. También se estudió el impacto de la carga de reingresos a 30 días en la atención sanitaria regional comparando la tasa de reingresos en el área de referencia de la STOP-HF-Clinic

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca

Rehospitalizaciones

Ancianos

Cuidados transicionales

Multidisciplinariedad

SEE RELATED CONTENT:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.03.007>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:624–625.

* Corresponding author: Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain.
E-mail address: abayesgenis@gmail.com (A. Bayes-Genis).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.01.003>

1885-5857/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

(~250.000 personas) con la del resto del *Servei Català de la Salut* (CatSalut) (~7,5 millones de personas) durante 2 periodos de tiempo, antes de la *STOP-HF-Clinic* (2012–2013) y después (2014–2015).

Resultados: De febrero de 2014 a junio de 2016, se incluyó a 518 pacientes consecutivos (media de edad, 82 años; índice de Barthel, 70; índice de Charlson, 5,6; riesgo a 30 días de reingreso según la puntuación CORE-HF, 26,5%). La tasa de reingreso a 30 días por todas las causas observadas fue del 13,9% (reducción del riesgo relativo, el 47,5%), y la tasa de reingreso por IC a 30 días observada fue del 7,5%. El registro del CatSalut incluyó 65.131 ingresos índice por IC, con 9.267 reingresos a 30 días por todas las causas y 6.686 por IC. La tasa de reingresos a 30 días se redujo significativamente en el área de referencia de la *STOP-HF-Clinic* en 2014–2015 en comparación con 2012–2013 ($p < 0,001$), a expensas principalmente de la reducción de los reingresos por IC.

Conclusiones: La *STOP-HF-Clinic*, iniciativa que podría aplicarse sin demora en otros lugares, es una valiosa intervención para reducir la carga total de reingresos prematuros de los pacientes con IC mayores y frágiles.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abbreviations

CatSalut: Catalan Health Service
 HF: heart failure
 NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

INTRODUCTION

Heart failure (HF) is the leading cause of hospital readmission in developed countries.¹ It is a particular concern for patients ≥ 65 years of age, who comprise approximately 80% of the population with HF.² The total annual cost of HF in the US is estimated to be \$30.7 billion, with about two-thirds attributable to HF-related hospitalizations.³

Rates of rehospitalization within 30 days of discharge can reach 20%–30%.⁴ Early rehospitalization is attributed to underlying disease exacerbation⁵ and several other medical derangements.⁶ Up to 65% of 30-day readmissions are for diverse medical circumstances⁷ that often occur early in the hospital-to-home transition.⁸ Early postdischarge readmissions are strongly linked to the quality of inpatient care.^{9,10} Although they may be partly due to incomplete patient stabilization, they are frequently caused by poor discharge coordination and failure to ensure good quality postdischarge care. Indeed, up to 75% of such cases are considered to be preventable.¹¹

Several interventions have been proposed and tested for reducing the social and economic burdens of early readmissions.^{12,13} However, previously tested interventions show only modest ability to reduce all-cause or unplanned 30-day postdischarge readmissions among patients hospitalized for HF, with absolute reductions of around 2%–3% (relative reductions of 10%–18%).^{12,14} Moreover, some studies exclude HF patients admitted to noncardiology wards, although these patients are usually elderly, frail, and have several comorbidities, and thus show the highest readmission rates.¹⁵

In the present study, we evaluated a Structured multidisciplinary outpatient clinic for Old and frail postdischarge patients hospitalized for HF (the “STOP-HF-Clinic”), which was established with the aim of reducing 30-day readmission rates and facilitating transition to primary care. We assessed the efficacy of this STOP-HF intervention in terms of the enrolled patients’ 30-day readmission rates compared with their readmission risk calculated using the CORE-HF risk score. As a secondary objective, we examined the impact of the STOP-HF-Clinic intervention within the official

readmission data registry of the Catalan Health Service (CatSalut), which provides medical care to 7.5 million people in Catalonia, Spain.

METHODS

Study Population

This prospective single-center study was designed to include the most vulnerable patients admitted for acutely decompensated HF. We performed an all-comers, consecutive study of HF patients discharged from internal medicine and geriatric wards with a primary hospital diagnosis of HF according to the Framingham HF Criteria.¹⁶ Our study did not include patients discharged from the cardiology ward ($n = 106$ during the study time period), who were generally younger (64 ± 12 years), male (76%), of ischemic etiology (51%), and with reduced left ventricular ejection fraction ($30 \pm 9\%$). Such patients received standard follow-up care by HF specialists.

At their first study visit, patients’ 30-day readmission risk was calculated using the Yale Center for Outcome Research and Evaluation score (CORE-HF).¹⁷ This calculator estimates risk using 20 demographic, clinical, and hemodynamic variables and is based on medical record chart models developed to allow the Centers for Medicare and Medicaid Services to validate publicly reported readmission measures.¹⁸ At the first study visit, we also obtained the Charlson comorbidity index and Barthel functional score and clinical, demographic, and treatment data. All participants provided written informed consent, and the study was approved by the local ethics committee. All study procedures were in accordance with the ethical standards outlined in the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013.¹⁹

STOP-HF-Clinic Intervention

Seven different interventions were applied in the STOP-HF-Clinic: *a*) within 7 days after discharge, an early postdischarge visit was scheduled for patients at a specialized HF faculty including a HF nurse and one or more clinic staff, such as a general practitioner, internist, geriatrician, or cardiologist; *b*) participants were examined for residual congestion and other reversible potentially decompensating conditions; *c*) a baseline blood sample was taken to test biomarker levels, including N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), hemoglobin, and the estimated glomerular filtration rate; *d*) HF nurses performed a face-to-face educational intervention with both the patient and the caregiver. Advice was personalized and supported by an educational booklet

and a telephone hotline number; e) a minimum of 3 visits were planned for drug adjustment during the 30-day period, with as many extra visits as required. Based on the first evaluation and treatment upon discharge, drug titration was individualized according to clinical guidelines. Diuretics were adjusted based on the patient's congestive state; f) intravenous treatments, such as furosemide, ferric carboxymaltose, and red blood cell transfusions, were administered as necessary; g) after 30 days, patients were transitioned to their general practitioner and/or specialist for an early follow-up via e-notification, and a written medical report and drug prescription information were uploaded to the electronic medical record.

The primary endpoints were all-cause and HF-related 30-day hospital readmissions among patients who attended the STOP-HF-Clinic. Outpatient medical visits and hospital admissions were reviewed using the electronic medical records.

Catalan Health Service Registry

To evaluate the efficacy of the STOP-HF intervention in a real-world setting, we designed a population-based natural experiment including all patients admitted with HF in Catalonia, Spain, between 2012 and 2015. The STOP-HF-Clinic was conducted in the referral area for ~250 000 inhabitants in the north Barcelona Metro Area (referred to as the STOP-HF Referral Area). CatSalut provides medical care to 7.5 million people in Catalonia, Spain.

Our analysis included all patients with HF who were consecutively admitted to any Catalan hospital and discharged alive between January 2012 and December 2015. We analyzed all-cause 30-day readmissions, which were classified as either HF-related (due to HF recurrence) or non-HF-related (readmission with a primary diagnosis of chronic disease not involving the circulatory system and with no external cause or due to a complication of the index admission). For the index admission and successive clinically related readmissions, we considered only unplanned acute admissions lasting longer than 24 hours. The International Classification of Diseases-9-CM codes used for hospital admissions for HF were 398.91, 402.x1, 404.x1, 404.x3, 428.0, 428.1, 428.2x, 428.3x, and 428.4x. For the diagnosis of both HF and clinically related readmissions, we used the criteria recommended in the Chronic Condition Indicator of the Agency for Healthcare Research and Quality.²⁰ The registry has an automatic data validation system, and an external audit is carried out periodically to ensure data quality and accuracy.

As a secondary endpoint, we evaluated the population-based impact on all-cause and HF-related 30-day readmissions of patients within the STOP-HF Referral Area before the program started (2012–2013) and after exposure to the STOP-HF-Clinic (2014–2015). The control group comprised all patients in the rest of the CatSalut area.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation or as median and [interquartile range, Q1–Q3], depending on data distribution (assessed by normal Q-Q plots). Categorical variables are expressed as number (percentage). Comparative analyses between variables were performed using the chi-square test, *t* test, or Mann-Whitney U test, depending on the variable type (dichotomous or continuous) and distribution type. Multivariable logistic regression analyses were performed to determine the variables associated with all-cause and HF-related 30-day readmissions. The model included variables determined to be significant in univariable analysis or considered potentially clinically relevant, such as age, sex, HF etiology, Barthel score, Charlson index, length of index hospital stay, CORE-HF risk prediction, and Framingham score

and NT-proBNP at first visit. A conditional backward stepwise method was used to avoid over-adjustments. For NT-proBNP, we used its logarithmic function and a 1-standard deviation increase for odds ratio (OR) calculations. Actuarial HF readmission curves were obtained for the CatSalut area during the 2 studied periods and were compared with those of the STOP-HF Referral area using the Wilcoxon-Gehan test. Statistical analyses were performed using SPSS 15 (SPSS Inc, Chicago, IL, United States). *P* values of $< .05$ from 2-sided tests were considered to indicate statistical significance.

RESULTS

A total of 518 patients attended the STOP-HF-Clinic from February 2014 to June 2016. These patients' demographic and clinical characteristics are shown in Table 1. The mean patient age was 82.3 ± 8.3 years, 25% were ≥ 88 years old, and 57.1% were women. Common comorbidities included diabetes, anemia, and renal failure. Hemoglobin levels were < 10 g/dL in 55 patients (10.6%) and < 9 g/dL in 13 patients (2.5%). The median time from discharge to first STOP-HF-Clinic visit was 5 days (Q1–Q3, 3–6 days), and the mean number of visits per patient within 30 days was 3.1 ± 1.2 .

The need for intravenous therapy and adjustment of HF treatment in the 30-day STOP-HF-Clinic are displayed in Table 2. One-third of patients required at least one infusion of 40 mg intravenous furosemide. Infusions of intravenous furosemide were required once by 104 patients, twice by 39 patients, 3 times by 21 patients, 4 times by 11 patients, 5 times by 4 patients, and 6 times by 3 patients. One-sixth of patients required intravenous ferric carboxymaltose 1 g, with up to 93 infusions needed. Twenty-one patients required red blood cell transfusion. Oral HF treatments were routinely initiated or adjusted in the STOP-HF-Clinic, with some patients requiring substantial dose uptitration. Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers were discontinued in 10.5% of patients due to renal worsening or hypotension. Those who continued treatment had a mean angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker dose increase of 15% after the 30-day follow-up. During the 30-day follow-up period, 12 patients (2.3%) died. At the end of the intervention, 54% of patients were transitioned to their general practitioner and 30% to a primary care specialist and 16% continued follow-up with hospital HF specialists.

The predicted CORE-HF all-cause 30-day readmission risk was $26.5\% \pm 5.3\%$, with 29.5% of patients having a CORE-HF risk of $\geq 30\%$. The observed all-cause 30-day readmission rate was 13.9% ($n = 72$), and the observed HF-related 30-day readmission rate was 7.5% ($n = 39$). Overall, the STOP-HF-Clinic intervention achieved a 47.5% relative reduction in all-cause 30-day readmission risk and an absolute reduction of 12.6% compared with the predicted CORE-HF readmission risk score.

Multivariable logistic regression analysis revealed that all-cause 30-day readmission was independently associated with age (OR, 1.04; 95% confidence interval [95%CI], 1.00–1.08; $P = .03$), Charlson index (OR, 1.19; 95%CI, 1.06–1.34; $P = .005$), length of index hospital stay (OR, 1.03; 95%CI, 1.00–1.06; $P = .03$), and NT-proBNP (OR, 1.34; 95%CI, 1.01–1.78; $P = .045$). On the other hand, HF-related 30-day readmission was independently associated with only the Charlson index (OR, 1.22; 95%CI, 1.05–1.41; $P = .008$) and NT-proBNP (OR, 1.43; 95%CI, 1.00–2.05; $P = .05$).

We next compared readmission rates within the STOP-HF Referral Area (~250 000 people) with readmission rates within the entire CatSalut registry (~7.5 million people) during 2 time periods: pre-STOP-HF (2012–2013) and post-STOP-HF (2014–2015) (table of the supplementary material). Within these 2 periods, 9267 all-cause and 6686 HF-related 30-day readmissions were documented after a total of 65 131 index HF-related

Table 1
Demographic and Clinical Characteristics

	Total cohort (n=518)	No readmission (n=446)	All-cause readmission (n = 72)	P
Age, y	82.3 ± 8.3	81.9 ± 8.7	84.2 ± 6.2	.04
Female sex	296 (57.1)	255 (57.2)	41 (56.9)	.97
Etiology				.96
Hypertensive	201 (38.8)	171 (38.3)	30 (41.7)	
Ischemic	143 (27.6)	124 (27.8)	19 (26.4)	
Valvular	75 (14.5)	64 (14.3)	11 (15.3)	
Other	93 (18.1)	82 (18.4)	11 (15.3)	
Referral ward				.26
Geriatric	248 (47.9)	206 (46.2)	42 (58.3)	
Internal medicine	202 (39.0)	179 (40.1)	23 (31.9)	
Other wards	68 (13.1)	19 (4.3)	3 (4.2)	
NHYA functional class				.96
I-II	203 (39.2)	175 (39.2)	28 (38.9)	
III-IV	315 (60.8)	271 (60.8)	44 (61.1)	
LVEF, % ^a	56.1 ± 13.9	55.9 ± 13.8	57.6 ± 14.2	.42
Framingham score ≥ 2	70 (13.5)	57 (12.8)	13 (18.1)	.22
NT-proBNP	2880 [1393-5848]	2730 [1340-5670]	3880 [2045-6840]	< .001
Diabetes	275 (53.1)	237 (53.1)	38 (52.8)	.23
Anemia ^b	348 (67.2)	298 (66.8)	50 (69.4)	.66
Renal insufficiency ^c	415 (80.1)	352 (78.9)	63 (87.5)	.09
Barthel score	70.5 ± 25	72.6 ± 24.6	63.8 ± 26.7	.01
Barthel score < 60	146 (28.2)	117 (26.3)	19 (40.3)	.01
Charlson index	5.6 ± 2.2	5.5 ± 2.1	6.4 ± 2.5	.001
Charlson index ≥ 6	251 (48.5)	208 (46.7)	43 (59.7)	.04
Index hospitalization stay, d	10 [7.0-15.0]	10 [7.0-14.0]	11.5 [7.0-19.8]	.04
STOP-HF first visit, d	5 (3-6)	5 (3-6)	5 (3-6)	.24
CORE-HF risk readmission	26.5 ± 5.3	26.4 ± 5.4	27.1 ± 4.6	.30
Treatments at first visit				
ACE inhibitor or ARB	305 (58.9)	275 (61.7)	30 (41.7)	.001
Beta-blockers	311 (60.0)	270 (60.5)	41 (56.9)	.56
MRA	122 (23.6)	110 (24.7)	12 (16.7)	.14
Loop diuretics	510 (98.5)	439 (98.4)	71 (98.6)	.91
Digoxin	102 (19.7)	89 (20.0)	13 (18.1)	.71
Ivabradine	19 (3.7)	18 (4.0)	1 (1.4)	.27
Hydralazine	153 (29.5)	118 (26.5)	35 (48.6)	< .001
Nitrates	188 (36.3)	156 (35.0)	32 (44.4)	.12

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blockers; CORE-HF, Yale Center for Outcome Research and Evaluation score; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; STOP-HF, structured multidisciplinary outpatient clinic for old and frail postdischarge patients hospitalized for heart failure.

Data are expressed as no. (%), mean ± standard deviation or median [interquartile range, Q1-Q3].

^a Available in 380 patients.

^b Hemoglobin of < 13 g/dL in men and < 12 g/dL in women.

^c Estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m².

admissions. **Figure 1** illustrates the decline in 30-day readmission rates observed in the STOP-HF Referral Area during the 2014-2015 time period compared with the 2012-2013 time period ($P < .001$), with no significant changes in the rest of the CatSalut area ($P = .11$). The all-cause 30-day readmission rates during the 2012-2013 period in the 2 studied populations are shown in **Table 3** ($P = .88$). On the other hand, during the 2014-2015 period, all-cause 30-day readmission rates were significantly lower in the STOP-HF Referral Area ($P < .001$), which was mainly driven by reduced HF-related readmissions.

Actuarial curves of probability after HF hospitalization within the CatSalut area and the STOP-HF Referral Area are shown in **Figure 2**. Compared with the rest of the CatSalut area, the STOP-HF Referral Area showed a significant decline in HF readmissions

during the 2014-2015 period, with the 2 curves following divergent paths after day 10.

DISCUSSION

The concept that “hospitalization begets further hospitalization” is certainly applicable to HF.²¹ Because many HF readmissions are considered preventable, novel strategies are needed to reduce rehospitalizations. We have developed a comprehensive patient-centered model: the STOP-HF-Clinic. Our present data show that implementation of the STOP-HF-Clinic intervention was associated with a significant ~50% reduction in all-cause 30-day readmission, mainly driven by reduced HF-related readmissions.

Table 2
Intravenous Treatment and Changes in Oral Heart Failure Drugs During STOP-HF-Clinic Follow-up

Intravenous treatment	Patients, no.	Infusions, no.
Furosemide, 40 mg	182	327
Ferric carboxymaltose, 1 g	86	93
Red blood cell transfusion	21	37
Oral HF drug adjustments	Initiated/discontinued, % ^a	Dose up titration, % ^b
ACE inhibitor/ARB	-10.5	+15.0
Beta-blockers	+4.7	+11.2
MRA	+29.8	+2.0
Loop diuretics	0.0	+35.5
Digoxin	+11.4	–
Ivabradine	+35.2	–
Hydralazine	+4.2	–
Nitrates	+9.0	–

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blockers; HF, heart failure; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; STOP-HF, structured multidisciplinary outpatient clinic for old and frail postdischarge patients hospitalized for heart failure.

^a Patient percentage that initiated a HF drug (positive %) or discontinued a drug (negative %).

^b Mean percent dose up titration during follow-up.

Moreover, the STOP-HF intervention profoundly impacted all-cause readmission rates in the STOP-HF Referral Area compared with the CatSalut registry.

Rather than focusing on only one aspect of patient care, the STOP-HF-Clinic integrated a number of interventions, including quality of medical management, early reassessment, health literacy, and care transition. Despite growing interest in remote monitoring of these patients to reduce readmissions, structured telephone support interventions and home telemonitoring have not shown greater ability to reduce 30-day all-cause or HF-related readmission rates.²² Recent reports from the BEAT-HF trial, which aimed to explicitly adapt the care transition approach in combination with remote telemonitoring, failed to demonstrate reduced all-cause 30-day and 180-day readmission rates.²³ On the

other hand, our face-to-face early intervention reduced both all-cause and HF-related 30-day readmissions in our population.

Compared with most prior studies, our present real-life, prospective, all-comers study enrolled patients who were older and more frail and vulnerable in terms of medical complexity (mean age, 82 years; Barthel score, 70; Charlson index, 6; preserved left ventricular ejection fraction and high NT-proBNP).^{24–31} Previous studies have commonly excluded patients with advanced renal insufficiency or severe cardiovascular disease²² but elderly individuals with prevalent renal dysfunction and prominent congestion are most prone to early readmissions.³² The prospect of an increasingly aging frail population increases the need for solutions suitable for this patient group. Such measures will likely require the cooperation of multidisciplinary teams, such as in the STOP-HF-Clinic, rather than a focus on any one aspect of patient care.

It appears that early follow-up within 7 days of discharge is critical for reducing readmissions.^{21,33,34} In the STOP-HF-Clinic, we offered systematic medical contact at a median of 5 days postdischarge. During this transitional period, ineffective communication, low health literacy, and adherence issues contribute to readmissions. However, intervention programs often fail to act during this time frame,³⁵ sometimes due to a lack of coordination with the medical provider, revealing a gap in transitional care. This period of postdischarge vulnerability has been described as “post-hospital syndrome”³⁶ and is related to factors such as age, cognitive impairment, frailty, and polypharmacy. The STOP-HF intervention likely acted to prevent ‘post-hospital syndrome’.

The STOP-HF-Clinic provided a quick therapeutic intervention to promote disease stability. Indeed, the reduced readmission rate was likely affected by the high number of intravenous infusions of both furosemide and ferric carboxymaltose. Although intravenous loop diuretics are the standard-of-care for inpatient management in acutely decompensated HF, here we extended intravenous furosemide infusion to the outpatient setting during the 30-day postdischarge period among patients with refractory HF and congestion. This is not a widespread practice, although it has shown benefits as part of transitional care in some case series, promoting symptom improvement and avoidance of emergency department transfers and readmissions.^{37–40} Moreover, the CONFIRM-HF trial showed that iron replacement with ferric carboxymaltose significantly reduced the risk of hospitalization due to worsening heart failure, regardless of functional class severity, and had particular benefits in patients with diabetes or renal impairment,⁴¹ such as in our cohort, which comprised over 50% diabetic patients and 80% patients with renal insufficiency.

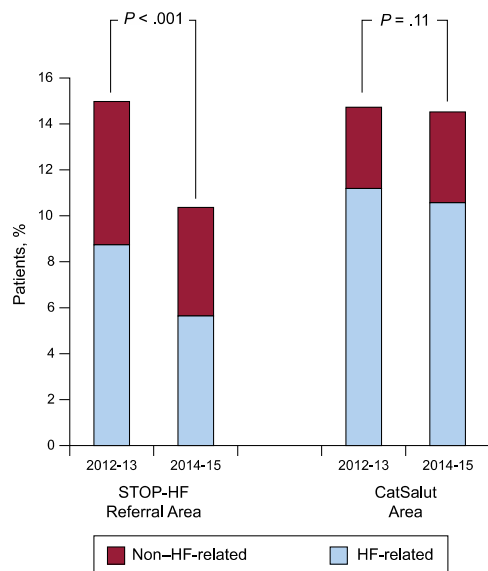


Figure 1. Thirty-day readmission rates with and without the STOP-HF intervention. Thirty-day readmission rates in the STOP-HF Referral Area vs the CatSalut area before STOP-HF (2012–2013) and with STOP-HF (2014–2015). CatSalut, Catalan Health Service; HF-related, heart failure recurrence; non-HF-related: chronic noncirculatory disease and readmissions due to a complication of the index admission; STOP-HF, structured multidisciplinary outpatient clinic for old and frail postdischarge patients hospitalized for heart failure.

Table 3
Catalan Health Service Population-based Data During the 2 Studied Periods

2012-2013 period			
	STOP-HF Referral Area	CatSalut	P
Total HF admissions, no.	1253	31 199	
All-cause 30-day readmissions, no. (%)	184 (14.7)	4533 (14.5)	.88
HF-related ^a	108 (8.6)	3335 (10.7)	.02
Non-HF-related ^b	76 (6.1)	1198 (3.8)	<.001
2014-2015 period			
	STOP-HF Referral Area	CatSalut	P
Total HF admissions, no.	1296	31 383	
All-cause 30-day readmissions, no. (%)	130 (10.0)	4420 (14.1)	<.001
HF-related ^a	71 (5.5)	3172 (10.1)	<.001
Non-HF-related ^b	59 (4.5)	1248 (4.0)	.30

CatSalut, Catalan Health Service; HF, heart failure; STOP-HF, structured multidisciplinary outpatient clinic for old and frail postdischarge patients hospitalized for heart failure.

^a Recurrence of heart failure.

^b Discharges with a primary diagnosis of chronic disease not involving the circulatory system and with no external cause, and readmissions due to a complication of the index admission.

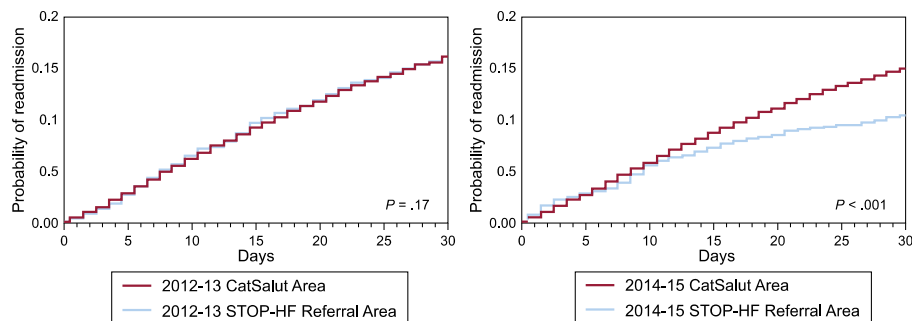


Figure 2. Actuarial curves of the probability of 30-day readmission with and without STOP-HF. Probabilities of 30-day readmission in the STOP-HF Referral Area vs the CatSalut area before STOP-HF (2012-2013) and with STOP-HF (2014-2015). P values reflect comparisons between study groups. CatSalut, Catalan Health Service; STOP-HF, structured multidisciplinary outpatient clinic for old and frail postdischarge patients hospitalized for heart failure.

It seems clear that transition care interventions can reduce readmissions. As Comín-Colet et al. noted in a recent review article,⁴² a paradigm shift in the management of chronic diseases has taken place in recent years. This new approach is based on the development of a multidisciplinary model that provides integrated care to patients with HF throughout the duration of the disease, ensuring a successful follow-up and transition of care to different health care settings depending on the progress of the condition. In our case, the STOP-HF Clinic is included in a specialized HF unit that fulfills the standards recommended by the Spanish Society of Cardiology.⁴³

Moreover, readmission risk assessment tools may help to appropriately target the delivery of these interventions to at-risk patients. Here, we predicted readmission risk using a validated risk score (the CORE-HF calculator). Although our cohort substantially differed from the population used to derive this score,¹⁸ we believe that the CORE-HF tool was appropriate given the high-risk population studied. However, it is notable that a reliable readmission predictive model for the current “real-life” population is not yet available.

Regarding our secondary endpoint, the present study was designed as a natural experiment rather than a conventional clinical trial. Our analysis included all patients within the STOP-HF Referral Area, regardless of their participation in the STOP-HF-Clinic. Their course was compared with that of a control group comprising the patients in the rest of the CatSalut area. This procedure minimized the characteristic selection bias of clinical

trials, whose patient profile is often distinct from that of the general population and more pragmatically reflects the efficacy of the intervention. Our data revealed that the STOP-HF intervention had remarkable benefits during the post-STOP-HF period (2014-2015) compared with the pre-STOP-HF period (2012-2013) in terms of indicators relevant to the health care system and the patients (all-cause and HF-related 30-day readmissions).

Limitations

Although the current data reveal an association between the initiative implemented in our area and the improvement in clinical outcomes compared with the rest of the CatSalut area, population-based natural studies have limited ability to establish causality. Nevertheless, the inclusion of all patients admitted to hospitals in Catalonia for HF during the study period enabled us to avoid the selection bias inherent to clinical trials and to improve the generalizability of the results. Another limitation was our inability to determine the most effective component of the STOP-HF-Clinic design. Thus, the results of the STOP-HF-Clinic must be analyzed as a whole. While there is certainly room for improvement in our interventional design, our approach accounts for the multiple comorbidities encountered in the HF population and better reflects an intervention that, although focused on HF, was designed for the integrated care of old and frail patients in their transition from hospital to home.

CONCLUSIONS

The STOP-HF-Clinic included early follow-up, HF nurses tasked with medication reconciliation, education and patient self-care empowerment, staff assigned to follow up on postdischarge test results, immediate availability of intravenous treatments and patient treatment titration, and partnerships with community physicians. This intervention resulted in an ~50% reduction in the all-cause 30-day readmission rate after an index hospitalization for HF, which was mainly driven by a reduction in HF-related readmissions. Our results with the STOP-HF-Clinic in an elderly and frail comorbid population were better than with previously reported strategies. Our present data support the value of the STOP-HF-Clinic, an approach that could be implemented elsewhere to reduce the global burden of HF readmissions.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the nurses of the STOP-HF-Clinic—Roser Cabanes, Margarita Rodríguez, Carmen Rivas, Nuria Benito, and Alba Ros—for data collection and their invaluable work in the Clinic. This study was funded by the *Red de Investigación Cardiovascular – RIC* (RD12/0042/0047) and *Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III* (FIS P114/01682) projects as part of the *Plan Nacional de I+D+I* and was cofunded by the *ISCIII-Subdirección General de Evaluación* and the *Fondo Europeo de Desarrollo Regional* (FEDER).

CONFLICTS OF INTEREST

None declared.

WHAT IS KNOWN ABOUT THE TOPIC?

- Heart failure is associated with a high rate of readmissions within 30 days postdischarge.
- Old and frail patients are the most vulnerable and prone to require premature readmission after being hospitalized for HF.
- Strategies to lower these readmission rates have generally shown modest results.

WHAT DOES THIS STUDY ADD?

- An early postdischarge multidisciplinary approach including face-to-face health literacy, intravenous therapy, and improved primary care transition significantly reduced 30-day readmission rates among discharged HF patients.
- This early multidisciplinary hospital-based intervention for the most vulnerable patients with HF reduced the global readmission burden, as shown in a population-based natural experiment including all HF readmissions in Catalonia, Spain, between 2012 and 2015.

SUPPLEMENTARY MATERIAL



Supplementary material associated with this article can be found in the online version available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.01.003>.

REFERENCES

1. Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J*. 2008;155:200–207.
2. Bui AL, Horwith TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:30–41.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447–454.
4. Dharmarajan K, Krumholz HM. Strategies to reduce 30-day readmissions in older patients hospitalized with heart failure and acute myocardial infarction. *Curr Geriatr Rep*. 2014;3:306–315.
5. Comín-Colet J, Verdú-Rotellar JM, Vela E, et al. Efficacy of an integrated hospital-primary care program for heart failure: a population-based analysis of 56 742 patients. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:283–293.
6. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:407–413.
7. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*. 2013;309:355–363.
8. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation*. 2012;126:501–506.
9. Ashton CM, Kuykendall DH, Johnson ML, Wray NP, Wu L. The association between the quality of inpatient care and early readmission. *Ann Intern Med*. 1995;122:415–421.
10. Ashton CM, Del Junco DJ, Soucek J, Wray NP, Mansyur CL. The association between the quality of inpatient care and early readmission: a meta-analysis of the evidence. *Med Care*. 1997;35:1044–1059.
11. Van Walraven C, Bennett C, Jennings A, Austin PC, Forster AJ. Proportion of hospital readmissions deemed avoidable: a systematic review. *CMAJ*. 2011;183:E391–E402.
12. Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, et al. Hospital strategies associated with 30-day readmission rates for patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:444–450.
13. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:810–819.
14. Leppin AL, Gionfriddo MR, Kessler M, et al. Preventing 30-day hospital readmissions: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1095–1107.
15. Parmar KR, Xiu PY, Chowdhury MR, Patel E, Cohen M. In-hospital treatment and outcomes of heart failure in specialist and non-specialist services: a retrospective cohort study in the elderly. *Open Heart*. 2015;2:e000095.
16. Ho KK, Anderson JM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88:107–115.
17. Readmission risk score for heart failure. Available at: http://www.readmissioncore.org/heart_failure.php. Cited 20 Dec 2016.
18. Keenan PS, Normand SL, Lin Z, et al. An administrative claims measure suitable for profiling hospital performance on the basis of 30-day all-cause readmission rates among patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:29–37.
19. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191–2194.
20. Chronic condition indicator (CCI) for the ICD-9-CM. Available at: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/toolssoftware/chronic/chronic.jsp>. Accessed 21 Oct 2013.
21. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA*. 2010;303:1716–1722.
22. Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:774–784.
23. Ong MK, Romano PS, Edgington S, et al. Better effectiveness after transition—heart failure (BEAT-HF) research group. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: the better effectiveness after transition - heart failure (BEAT-HF) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176:310–318.
24. Albert NM, Barnason S, Deswal A, et al. Transitions of care in heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2015;8:384–409.
25. Cline CM, Israelsson BY, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart*. 1998;80:442–446.
26. Ledwidge M, Barry M, Cahill J, et al. Is multidisciplinary care of heart failure cost-beneficial when combined with optimal medical care? *Eur J Heart Fail*. 2003;5:381–389.
27. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M, Matejka G, Persson B, Fagerberg B. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:1254–1260.
28. Doughty RN, Wright SP, Pearl A, et al. Randomized, controlled trial of integrated heart failure management. The Auckland Heart Failure Management Study. *Eur Heart J*. 2002;23:139–146.

29. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter C, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:471–480.
30. Capomolla S, Febo O, Ceresa M, et al. Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day-hospital and usual care. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1259–1266.
31. Stromberg A, Martensson J, Fridlund B, Levin LA, Karlsson JE, Dahlström U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J*. 2003;24:1014–1023.
32. Vader JM, LaRue SJ, Stevens SR, et al. Timing and causes of readmission after acute heart failure hospitalization—insights from the Heart Failure Network Trials. *J Card Fail*. 2016;22:875–883.
33. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, Steimle AE, Go AS. Post-discharge follow-up characteristics associated with 30-day readmission after heart failure hospitalization. *Med Care*. 2016;54:365–372.
34. Baker H, Oliver-McNeil S, Deng L, Hummel SL. Regional hospital collaboration and outcomes in medicare heart failure patients: see you in 7. *JACC Heart Fail*. 2015;3:765–773.
35. DeVore AD, Cox M, Eapen ZJ, et al. Temporal trends and variation in early scheduled follow-up after a hospitalization for heart failure findings from get with the guidelines-heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002344>.
36. Krumholz HM. Post-hospital syndrome—an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med*. 2013;368:100–102.
37. Buckley LF, Carter DM, Matta L, et al. Intravenous diuretic therapy for the management of heart failure and volume overload in a multidisciplinary outpatient unit. *JACC Heart Fail*. 2016;4:1–8.
38. Lazkani M, Ota KS. The role of outpatient intravenous diuretic therapy in a transitional care program for patients with heart failure: a case series. *J Clin Med Res*. 2012;4:434–438.
39. Hebert K, Dias A, Franco E, Tamariz L, Steen D, Arcement LM. Open access to an outpatient intravenous diuresis program in a systolic heart failure disease management program. *Congest Heart Fail*. 2011;17:309–313.
40. Ryder M, Murphy NF, McCaffrey D, O'Loughlin C, Ledwidge M, McDonald K. Outpatient intravenous diuretic therapy: potential for marked reduction in hospitalisations for acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:267–272.
41. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657–668.
42. Comín-Colet J, Enjuanes C, Lupón J, Cainzos-Achirica M, Badosa N, Verdú JM. Transitions of care between acute and chronic heart failure: critical steps in the design of a multidisciplinary care model for the prevention of rehospitalization. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:951–961.
43. Anguita Sánchez M, Lambert Rodríguez JL, Bover Freire R, et al. Classification and quality standards of heart failure units: scientific consensus of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:940–950.

5.1.2. MATERIAL SUPLEMENTARI DE L'ARTICLE:**Supplementary Table 1:** Demographic characteristics of Catalan Health Service area and the STOP Referral Area in both study periods.

	2012-2013 Period			2014-2015 Period			STOP-HF	CHS
	STOP-HF Area	Catalan Health Service*	<i>p</i> ^a	STOP-HF Area	Catalan Health Service*	<i>p</i> ^a	<i>p</i> ^b	<i>p</i> ^b
Male sex	722 (52.7%)	15,069 (44.2%)	<0.001	671 (57.0%)	12,701 (44.9%)	<0.001	0.18	0.04
Age, years**	75.8 (11.4)	79.6 (10.2)	<0.001	75.1 (11.9)	79.8 (10.3)	<0.001	<0.001	<0.001
Comorbidities								
Hypertension	600 (43.8%)	21,698 (63.7%)	<0.001	522 (44.3%)	18,641 (65.9%)	<0.001	0.42	<0.001
Diabetes mellitus	492 (35.9%)	13,188 (38.7%)	0.02	418 (35.5%)	10,898 (38.5%)	0.02	0.42	0.34
Atrial fibrillation	519 (37.9%)	17,111 (50.2)	<0.001	402 (34.1%)	14,317 (50.6%)	<0.001	0.03	0.15
Peripheral vasculopathy	183 (13.4%)	2,227 (6.5%)	<0.001	133(11.3%)	1,751 (6.2%)	<0.001	0.06	0.04
Stroke	107 (7.8%)	1,499 (4.4%)	<0.001	74 (6.3%)	1,320 (4.7%)	<0.001	0.08	0.56
CKD	583 (42.6%)	11,320 (33.2%)	<0.001	527 (44.7%)	10,568 (37.4%)	<0.001	0.15	<0.001
COPD	556 (40.6%)	11,217 (32.9%)	<0.001	460 (39.0%)	9,717 (34.3%)	<0.001	0.23	<0.001
Anemia	485 (35.4%)	8,240 (24.2%)	<0.001	352 (29.9%)	7,276 (25.7%)	0.001	0.002	<0.001
Neoplasm	66 (4.8%)	1,549 (4.5%)	0.34	41 (3.5%)	1,375 (4.9%)	0.02	0.06	0.03
Dementia	41 (3.0%)	1,593 (4.7%)	0.002	41 (3.5%)	1,144 (4.0)	0.18	0.28	<0.001
Charlson Index **	6.4 (2.1)	6.4 (1.8)	0.68	6.3 (2.1)	6.6 (1.9)	<0.001	0.05	<0.001
Previous hospitalizations								
Number previous year**	0.96 (1.37)	0.95 (1.37)	0.75	0.81 (1.14)	0.93 (1.32)	0.003	0.003	0.01
Days of stay previous year**	9.6 (15.7)	7.7 (12.9)	<0.001	9.7 (16.7)	7.5 (12.7)	<0.001	0.94	0.06

*Catalan Health Service area (without the STOP-HF Referral Area). **Mean (SD). ^a *p*-values between groups. ^b *p*-values between periods
 CHS. Catalan Health Service; CV. Cardiovascular; CKD. Chronic kidney disease; COPD. Chronic obstructive pulmonary disease.

5.2.1. ARTICLE 2: Biomarcadors predictius de mort i rehospitalització en pacients comòrbids i fràgils amb insuficiència cardíaca.

Pacho C, Domingo M, Núñez R, Lupón J, Núñez J, Barallat J, Moliner P, de Antonio M, Santesmases J, Cediell G, Roura S, Pastor MC, Tor J, Bayés-Genis A. *Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients*. BMC Geriatr. 2018 May 9;18(1):109. Impact Factor: 2,866.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients

Cristina Pacho^{1,4}, Mar Domingo², Raquel Núñez¹, Josep Lupón^{2,4,5}, Julio Núñez^{5,6,7}, Jaume Barallat³, Pedro Moliner², Marta de Antonio², Javier Santesmases^{1,4}, Germán Cediel², Santiago Roura⁸, M. Cruz Pastor³, Jordi Tor^{1,4} and Antoni Bayes-Genis^{2,4,5,8*}

Abstract

Background: Heart failure (HF) is associated with a high rate of readmissions within 30 days post-discharge and in the following year, especially in frail elderly patients. Biomarker data are scarce in this high-risk population. This study assessed the value of early post-discharge circulating levels of ST2, NT-proBNP, CA125, and hs-TnI for predicting 30-day and 1-year outcomes in comorbid frail elderly patients with HF with mainly preserved ejection fraction (HFpEF).

Methods: Blood samples were obtained at the first visit shortly after discharge (4.9 ± 2 days). The primary endpoint was the composite of all-cause mortality or HF-related rehospitalization at 30 days and at 1 year. All-cause mortality alone at one year was also a major endpoint. HF-related rehospitalizations alone were secondary end-points.

Results: From February 2014 to November 2016, 522 consecutive patients attending the STOP-HF Clinic were included (57.1% women, age 82 ± 8.7 years, mean Barthel index 70 ± 25 , mean Charlson comorbidity index 5.6 ± 2.2). The composite endpoint occurred in 8.6% patients at 30 days and in 38.5% at 1 year. In multivariable analysis, ST2 [hazard ratio (HR) 1.53; 95% CI 1.19–1.97; $p = 0.001$] was the only predictive biomarker at 30 days; at 1 year, both ST2 (HR 1.34; 95% CI 1.15–1.56; $p < 0.001$) and NT-proBNP (HR 1.19; 95% CI 1.02–1.40; $p = 0.03$) remained significant. The addition of ST2 and NT-proBNP into a clinical predictive model increased the AUC from 0.70 to 0.75 at 30 days ($p = 0.02$) and from 0.71 to 0.74 at 1 year ($p < 0.05$). For all-cause death at 1 year, ST2 (HR 1.50; 95% CI 1.26–1.80; $p < 0.001$), and CA125 (HR 1.41; 95% CI 1.21–1.63; $p < 0.001$) remained independent predictors in multivariable analysis. The addition of ST2 and CA125 into a clinical predictive model increased the AUC from 0.74 to 0.78 ($p = 0.03$). For HF-related hospitalizations, ST2 was the only predictive biomarker in multivariable analyses, both at 30 days and at 1 year.

Conclusions: In a comorbid frail elderly population with HFpEF, ST2 outperformed NT-proBNP for predicting the risk of all-cause mortality or HF-related rehospitalization. ST2, a surrogate marker of inflammation and fibrosis, may be a better predictive marker in high-risk HFpEF.

* Correspondence: abayesgenis@gmail.com

²Servei de Cardiologia i Unitat d'Insuficiència Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

⁴Department de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Heart failure (HF) is associated with a high rate of re-admission within 30 days after discharge [1, 2]. The re-hospitalization rates are as high as 20–30% in the first month and increase further during the following year [3–6]. This represents a health, social, and economic burden [7–9], especially for elderly patients, as the prevalence of HF is higher in those over 80 years old [10, 11]. Elderly HF patients differ from younger patients in terms of etiology, comorbidities [12], and phenotype, and elderly patients have a higher prevalence of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) [13, 14]. This clinical difference impacts short- and mid-term outcomes, and readmissions can be due to exacerbations of the underlying disease [15] as well as to other medical problems [16].

Developing risk prediction models to help in clinical decision making is a major challenge in this elderly HFpEF population [17]. Notably, identifying individuals who are at the highest risk of readmission could lay the groundwork for precision medicine to develop customized preventive measures [18]. Indeed, risk stratification may be refined by the use of biomarkers of different pathophysiologic processes that are not necessarily reflected by established clinical risk factors [19]. Predictive biomarker data in such special populations are scarce and the role of biomarkers in elderly subjects with HF is challenged by the presence of comorbidities [20].

Accordingly, our aim was to assess the value of a panel of 4 biomarkers for predicting 30-day and 1-year outcomes in a population of fragile elderly patients with comorbidities and mainly HFpEF. We analyzed the following biomarkers: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP; a marker of myocardial stretch and neurohormonal activation), interleukin-1 receptor-like 1 (ST2; a marker of inflammation and stretch and extracellular matrix remodeling), high-sensitivity troponin I (hs-TnI; a surrogate marker of myocardial injury), and cancer antigen 125 (CA125; a marker of systemic congestion in HF).

Methods

Study population

This prospective single-center investigation was performed as part of the **ST**ructured multidisciplinary outpatient clinic for **O**ld and frail **P**ost-discharge patients hospitalized for HF (STOP-HF-Clinic) study, which aimed to reduce readmission rates and facilitate the transition to primary care [21]. The STOP-HF-Clinic study included the most vulnerable patients with a primary hospital diagnosis of HF who were admitted for acutely decompensated HF to internal medicine and geriatric wards [22]. The interventions performed in the STOP-HF-Clinic study and at routine visits were reported previously [20]. At the first visit, a mean of $4.9 \pm$

2 days after discharge, the following were obtained from each patient: clinical, demographic, and treatment data; Charlson comorbidity index and Barthel functional score; and a blood sample.

Analytical assays

ST2 assay

ST2 was measured using a high-sensitivity sandwich monoclonal immunoassay (Presage[®] ST2 assay, Critical Diagnostics, San Diego, CA, USA). The hs-ST2 assay had a within-run coefficient of <2.5% and a total coefficient of variation of 4%.

NT-proBNP assay

NT-proBNP was quantified using the AQT90 FLEX immunoassay (Radiometer Medical). According to the manufacturer, there is no detectable cross-reactivity with ANP, BNP, or CNP, and the within-day CV is <10% in samples with NT-pro-BNP concentrations higher than 73 pg/mL.

CA125 assay

Ca125 was measured in an Architect i2000 platform (Abbott Diagnostics). The CV of the ARCHITECT CA 125 II assay has a CV <10%. Samples with concentrations higher than 1000 U/mL were diluted 1:10 using the automated dilution protocol recommended by the manufacturer.

Hs-TnI assay

hs-TnI was measured using an Architect i2000 platform (Abbott Diagnostics). There was $\leq 0.1\%$ cross-reactivity with skeletal troponin I and $\leq 1\%$ cross-reactivity with cardiac troponin T and troponin C.

Follow-up and endpoints

All patients had visits scheduled at regular intervals for 1 to 3 months, with additional visits as required in cases of decompensation or when need of treatment up-titration²⁰. Clinical follow-up was subsequently performed by the patient's general practitioner. The composite endpoints, i.e. all-cause mortality or HF-related rehospitalization at 30 days and at 1 year, were the primary endpoints. HF-related rehospitalization was also assessed as a secondary endpoint for both study periods. All-cause death at one year was analyzed as well. Death and hospital admissions were prospectively reviewed using electronic medical records (CP and MD).

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as percentages. Continuous variables were expressed as means (standard deviations [SDs]) or medians [25–75 percentiles] according to their distribution (normal or non-normal).

Normal distribution was assessed with normal Q-Q plots. Correlation between the different studied biomarkers was performed using Pearson correlation test of log-transformed values of each biomarker. Kaplan-Meier survival curves were plotted for the biomarkers statistically independently associated with the one-year composite end-point and one-year all-cause death and the groups were compared using the Log-Rank test. Univariate Cox regression analyses were performed for all of the endpoints for the four studied biomarkers and also for relevant clinical covariates: age; sex; New York Heart Association functional class; diabetes mellitus; Charlson comorbidity index; Barthel index; and urea, creatinine, hemoglobin, and sodium levels. For HF-related rehospitalization, a competing risk strategy using the Gray method was adopted, considering death as the competing risk. The four studied biomarkers were log-transformed and analyzed per 1 SD. Multivariable analyses were also performed using the backward step method, with age, sex, and the variables with statistical significance in the univariate analyses as covariates. Predictive “X*Beta” models were created from Cox regression analysis for the composite endpoint, both at 30 days and at 1 year. The best clinical predictive models without biomarkers were constructed, including age and sex and the variables with statistical significance in the univariate analyses. This approach was used because with such strategy we obtained the better AUC with clinical variables. The area under the curve (AUC) of these “X*Beta” models was then obtained. Next, the biomarkers with statistical significance in univariate analyses were added into the models, and new AUCs were calculated for the predictive biomarkers. AUC were compared by chi-squared test. Statistical analyses were performed with SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and STATA V.13.0 (College Station, Texas, USA). A two-sided $p < 0.05$ was considered significant.

Results

From February 2014 to November 2016, 522 consecutive patients at the STOP-HF Clinic (57.1% women, mean age 82 ± 8.7 years, 25% older than 88 years; mean LVEF $58.8\% \pm 14$) were included in the STOP-HF-Clinic study. Their clinical characteristics are shown in Table 1. The main etiologies were hypertension (39.7%), ischemia (28.7%), and valvular heart disease (13.2%). Diabetes, anemia, and renal failure were highly prevalent. The mean Barthel index was 70.5 ± 25.4 , and the mean Charlson comorbidity index was 5.6 ± 2.2 . Correlations between biomarkers were modest (Additional file 1: Table S1).

Endpoints

HF-related rehospitalization occurred in 36 patients (6.9%) at 30 days and in 137 (26.2%) at 1 year. Death

occurred in 13 patients (2.5%) at 30 days and in 121 (23.2%) at 1 year. Finally, the composite endpoint occurred in 45 patients (8.6%) at 30 days and in 201 (38.5%) at 1 year.

At 30 days, diabetes ($p = 0.01$), urea ($p < 0.05$), Barthel index ($p = 0.008$), Charlson comorbidity index ($p < 0.001$), NT-proBNP ($p = 0.001$), and ST2 ($p < 0.001$) were all associated with the primary composite endpoint in the univariate analyses (Table 2). Diabetes ($p = 0.007$), Charlson comorbidity index ($p = 0.001$), NT-proBNP ($p = 0.04$), and ST2 ($p < 0.001$) were associated with HF-related rehospitalization (Additional file 2: Table S2). In multivariable analysis, female sex ($p = 0.01$), Charlson comorbidity index ($p < 0.001$), and ST2 ($p = 0.001$) were the only independent variables associated with the primary composite endpoint (Table 2) and also with HF-related rehospitalization [female sex ($p = 0.04$), Charlson comorbidity index ($p = 0.003$), and ST2 ($p = 0.008$)] (Additional file 2: Table S2).

Table 3 and Additional file 3: Table S3 show the results of the univariable and multivariable analyses for the composite endpoint and HF-related rehospitalization at 1 year, respectively. In multivariate analysis, age ($p = 0.003$), female sex ($p = 0.002$), urea ($p < 0.001$), Charlson comorbidity index ($p = 0.008$), NT-proBNP ($p = 0.04$), and ST2 ($p < 0.001$) remained significantly associated with the composite endpoint (Table 3); only female sex ($p = 0.01$), urea ($p < 0.001$), and ST2 ($p = 0.001$) remained significantly associated with HF-related rehospitalization (Additional file 3: Table S3). Figure 1 shows Kaplan-Meier event-free survival curves for the composite end-point relative to circulating levels of ST2 and NTproBNP. Table 4 shows Cox regression analysis results for all-cause death at 1 year. Age ($p < 0.001$), female sex ($p = 0.008$), Charlson comorbidity index ($p = 0.001$), Barthel index ($p = 0.008$), ST2 ($p < 0.001$), and CA125 ($p = 0.003$) remained independent predictors for all-cause death at 1 year. Figure 2 shows Kaplan-Meier survival curves for all-cause death relative to circulating levels of ST2 and CA125.

Risk prediction

Risk prediction of the composite endpoint at 30 days for the clinical model, including age, sex, diabetes, urea, Charlson comorbidity index, and Barthel index, revealed an AUC of 0.696 [0.609–0.783]. The addition of NT-proBNP and ST2 to the clinical model increased the AUC to 0.750 [0.673–0.827] ($p = 0.02$) (Fig. 3). Further, reclassification significantly improved [NRI 0.40 (0.08–0.80), IDI 0.02 (–0.002–0.06)].

Risk prediction of the composite endpoint at 1 year for the clinical model that included age, sex, NYHA class, urea, hemoglobin, Charlson comorbidity index, and Barthel index revealed an AUC of 0.711 [0.665–0.757]. Addition of the 4 studied biomarkers increased the AUC to 0.736 [0.689–0.783] ($p = 0.05$), and provided significantly better patient reclassification [NRI 0.40 (0.21–0.58),

Table 1 Clinical characteristics of patients

	Total N = 522	End-point ^a N = 201	No end-point ^a N = 321	p-value
Age, years	82.1 ± 8.7	84.2 ± 7.4	80.8 ± 9.2	< 0.001
Female sex	298 (57.1%)	123 (61.2%)	175 (54.5%)	0.1
Etiology				0.3
IHD	150 (28.7%)	45 (22.4%)	105 (32.7%)	
Dilated CM	9 (1.7%)	3 (1.5%)	6 (1.9%)	
Hypertensive CM	207 (39.7%)	85 (42.3%)	122 (38.0%)	
Alcoholic CM	7 (1.3%)	2 (1.0%)	5 (1.6%)	
Valvular disease	69 (13.2%)	31 (15.4%)	38 (11.8%)	
Other	80 (15.4%)	35 (17.4%)	45 (20.0%)	
LVEF ^a	55.8% ± 14	56.6% ± 14.2	55.4% ± 13.9	0.4
NYHA functional class				0.002
I	8 (1.5%)	1 (0.5%)	7 (2.2%)	
II	198 (37.9%)	63 (31.3%)	136 (42.4%)	
III	306 (58.6%)	134 (66.7%)	175 (54.5%)	
IV	6 (1.1%)	3 (1.5%)	3 (0.9%)	
Diabetes	274 (52.4%)	114 (56.7%)	160 (49.8%)	0.1
non insulin-dependent	157 (30.1%)	64 (31.8%)	93 (29.0%)	
insulin-dependent	117 (22.4%)	50 (24.9%)	67 (20.9%)	
Hypertension	468 (89.7%)	184 (91.5%)	284 (88.5%)	0.3
COPD	126 (24.1%)	54 (26.9%)	72 (22.4%)	0.3
Renal failure	411 (78.7%)	173 (86.1%)	238 (74.1%)	0.001
Anaemia	341 (65.3%)	141 (70.1%)	200 (62.3%)	0.07
Charlson comorbidity index	5.6 ± 2.2	6.1 ± 2.2	5.3 ± 2.1	< 0.001
Barthel index	70.5 ± 25.4	63.6 ± 26.5	74.7 ± 23.7	< 0.001
Core Readmission risk	26.3% ± 5.2	27.0% ± 5.1	25.8% ± 5.2	0.009
Urea, mg/dL	90.8 ± 49.4	107.2 ± 56.2	80.5 ± 41.8	< 0.001
Creatinine, mg/dL	1.4 (1.1–2.0)	1.5 (1.2–2.1)	1.8 (1.0–1.79)	< 0.001
Hemoglobin, g/dL	11.7 ± 1.6	11.5 ± 1.6	11.9 ± 1.7	0.01
Sodium, mmol/L	137.3 ± 3.8	136.9 ± 4.3	137.5 ± 3.5	0.08
NTproBNP, ng/L	2770 (1245–5843)	3900 (1695–7160)	2170 (1025–4635)	< 0.001
ST2, ng/mL	42.7 (30.9–63.8)	54.6 (36.7–79.3)	37.6 (29.1–52.3)	< 0.001
CA125 ^b , U/ml	47 (22.4–101.1)	57.4 (26.7–131.4)	39.2 (20.2–90.2)	0.001
Hs-TnI ^b , ng/L	23.6 (12.2–61.2)	28.5 (14.8–67.5)	21.9 (10.4–57.8)	0.007

^aComposite end-point all-cause death or heart failure hospitalization at one year

^bAvailable in 466 patients

CM cardiomyopathy, IHD ischemic heart disease, LVEF left ventricular ejection fraction, NYHA New York Heart Association, COPD Chronic obstructive pulmonary disease, CA125 Cancer antigen 125, NTproBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-TnI high sensitivity troponin I, ST2 Interleukin-1 receptor-like 1

IDI 0.04 (0.01–0.08)]. However, if only NT-proBNP and ST2 (the two biomarkers that were statistically significant in the multivariable analysis) were added to the clinical model, the AUC was virtually the same (0.735 [0.690–0.780]) ($p < 0.05$ relative to clinical model), and reclassification improvement remained significant as well [NRI 0.38 (0.19–0.55), IDI 0.04 (0.01–0.07)].

Risk prediction for all-cause death at 1 year for the clinical model that included the same covariables revealed an AUC of 0.746 [0.697–0.795]. Addition of the 4 studied biomarkers increased the AUC to 0.789 [0.739–0.838] ($p = 0.01$). Again, reclassification significantly improved [NRI 0.56 (0.36–0.78), IDI 0.06 (0.02–0.12)]. However, if only ST2 and CA125 (the two biomarkers that were statistically significant in the multivariable

Table 2 Cox regression analyses for the 30-day primary endpoint (all-cause death or HF-related rehospitalization)

	30-day composite endpoint					
	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Age	1.03	0.99–1.07	0.2	–	–	–
Female sex	1.54	0.83–2.87	0.2	2.28	1.19–4.37	0.01
NYHA	1.08	0.63–1.87	0.8	–	–	–
Diabetes	1.59	1.11–2.56	0.01	–	–	–
Charlson comorbidity index	1.28	1.14–1.44	< 0.001	1.26	1.11–1.43	< 0.001
Barthel index	0.99	0.98–1.00	0.008	–	–	–
Urea	1.01	1.00–1.01	< 0.05	–	–	–
Creatinine	0.99	0.93–1.06	0.7	–	–	–
Hb	0.93	0.77–1.11	0.4	–	–	–
Na	1.05	0.97–1.14	0.2	–	–	–
NT-proBNP ^a	1.63	1.21–2.19	0.001	–	–	–
ST2 ^a	1.67	1.33–2.11	< 0.001	1.53	1.19–1.97	0.001
CA125 ^a	1.12	0.83–1.51	0.5	–	–	–
Hs-TnI ^a	1.23	0.92–1.63	0.2	–	–	–

^aLog-transformed and per 1 SD

CA125 cancer antigen 125, NT-proBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide, hs-TnI high-sensitivity troponin I, ST2 Interleukin-1 receptor-like 1

analysis) were added to the clinical model, the AUC was practically the same (0.786 [0.736–0.836]) ($p = 0.02$ relative to clinical model), as well as reclassification [NRI 0.60 (0.36–0.80), IDI 0.06 (0.02–0.11)].

Discussion

This study comprehensively analyzed clinical variables and predictive biomarkers to determine their association

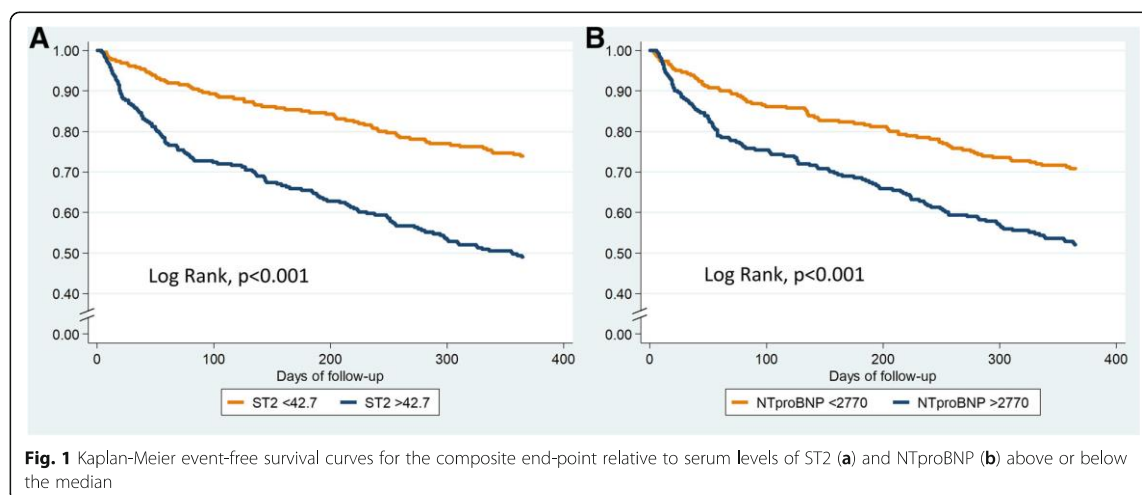
with 30-day and 1-year adverse events in comorbid frail elderly patients with mainly HFpEF. In terms of clinical prediction, higher multimorbidity is associated with higher risk of all-cause death and readmission both at 30 days [16, 23] and at 1 year [24] despite high-quality multidisciplinary management, especially in the elderly [24, 25]. In our cohort, the Charlson Index as a measure of comorbidity was associated with both composite endpoints at

Table 3 Cox regression analyses for the 1-year composite endpoint (all-cause death or HF related rehospitalization)

	1-year composite endpoint					
	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Age	1.04	1.02–1.06	< 0.001	1.03	1.01–1.06	0.003
Female sex	1.28	0.96–1.70	0.09	1.64	1.20–2.23	0.002
NYHA	1.54	1.18–2.01	0.002	–	–	–
Diabetes	1.16	0.98–1.38	0.09	–	–	–
Charlson comorbidity index	1.15	1.08–1.22	< 0.001	1.10	1.03–1.18	0.008
Barthel index	0.99	0.98–0.99	< 0.001	–	–	–
Urea	1.01	1.01–1.01	< 0.001	1.01	1.00–1.01	< 0.001
Creatinine	1.00	1.00–1.01	0.3	–	–	–
Hb	0.90	0.82–0.98	0.01	–	–	–
Na	0.97	0.93–1.00	0.07	–	–	–
NT-proBNP ^a	1.43	1.25–1.65	< 0.001	1.18	1.00–1.38	0.04
ST2 ^a	1.63	1.44–1.85	< 0.001	1.41	1.21–1.63	< 0.001
CA125 ^a	1.32	1.15–1.52	< 0.001	–	–	–
Hs-TnI ^a	1.21	1.05–1.39	0.007	–	–	–

^aLog-transformed and per 1 SD

CA125 cancer antigen 125, NT-proBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide, hs-TnI high-sensitivity troponin I, ST2 Interleukin-1 receptor-like 1



30 days and 1 year and also with HF-related rehospitalization at 30 days. The prognostic role of the Charlson comorbidity index has been described previously [5, 26], but in our study, it remained independently associated with outcome despite the inclusion of strong predictive biomarker variables. Remarkably, both the primary composite endpoint and the secondary endpoint of 30-day HF rehospitalization were only associated with female sex, Charlson comorbidity index, and ST2.

Notably, predictive biomarkers showed value beyond that of clinical risk factors, since circulating biomarkers have the potential to predict the risk of recurrent

hospitalization or death [27, 28]. In our elderly cohort, ST2 emerged as the strongest predictor in both univariate and multivariate analysis for all of the endpoints, which is in line with recent reports [29]. In our study, NT-proBNP, hs-TnI, and CA-125 lost their statistical significance when ST2 and clinical variables were included in the model.

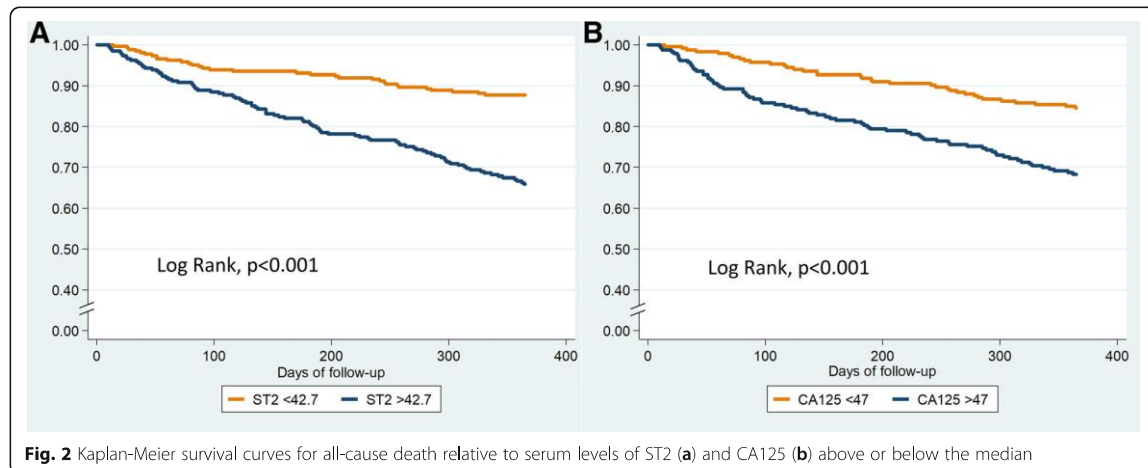
The addition of circulating ST2 to our model was based on its value as a surrogate of inflammation, stretch, and extracellular matrix status as well as on the observation that the ST2 concentration is not affected by age, renal function [30], or body mass index [31].

Table 4 Cox regression analyses for 1-year all-cause death

	1-year all-cause death					
	Univariate			Multivariate		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Age	1.08	1.05–1.11	< 0.001	1.08	1.05–1.12	< 0.001
Female Sex	1.28	0.89–1.85	0.2	1.73	1.16–2.59	0.008
NYHA	2.01	1.40–2.90	< 0.001	–	–	–
Diabetes	1.03	0.83–1.29	0.8	–	–	–
Charlson comorbidity index	1.15	1.05–1.26	0.002	1.17	1.06–1.28	0.001
Barthel index	0.98	0.97–0.99	< 0.001	0.99	0.98–1.00	0.008
Urea	1.01	1.00–1.01	< 0.001	–	–	–
Creatinine	1.00	1.00–1.01	0.4	–	–	–
Hb	0.87	0.77–0.97	0.02	–	–	–
Na	0.97	0.93–1.02	0.2	–	–	–
NT-proBNP ^a	1.65	1.37–1.98	< 0.001	–	–	–
ST2 ^a	1.86	1.59–2.18	< 0.001	1.45	1.21–1.74	< 0.001
CA125 ^a	1.58	1.33–1.89	< 0.001	1.35	1.11–1.65	0.003
Hs-TnI ^a	1.29	1.09–1.52	0.003	–	–	–

^aLog-transformed and per 1 SD

CA125 cancer antigen 125, NT-proBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide, hs-TnI high-sensitivity troponin I, ST2 Interleukin-1 receptor-like 1



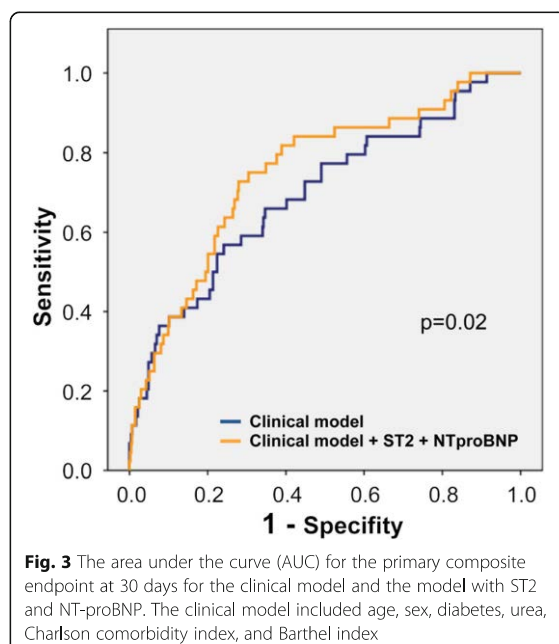
These characteristics are highly desirable in a marker that will be used in an elderly population with much comorbidity. Our current data is in line with the notion that ST2 reflects systemic inflammatory disease involving multiple organ systems [32] and that it is related to HFpEF development and to the proinflammatory and profibrotic state [33]. Indeed, it was recently postulated that ST2 is the new “gold standard” for HF prognostication and monitoring [29].

NT-proBNP, a marker of myocardial stretch and neurohormonal activation, is the only biomarker that is currently included in HF guidelines [34] and it has shown

incremental diagnostic and prognostic value in HFrEF and HFpEF [35, 36]. However, certain conditions, which are highly prevalent in our patient population, can make it difficult to interpret this versatile biomarker. These conditions include the presence of underlying structural cardiopulmonary diseases (chronic obstructive disease, pulmonary hypertension), anemia, advanced age, atrial fibrillation, female sex, and renal failure, all of which result in high levels of NT-proBNP. By contrast, obesity is well recognized as a condition that reduces circulating NT-proBNP levels. In the current study, NT-proBNP lost its discriminative value: it showed a significant association with the composite endpoint at 1 year, but no significant association with HF-related rehospitalization or 30-day outcomes.

Hs-TnI was included in our analysis because it is generally accepted that troponins offer valuable information for risk stratification during acute decompensation in patients with HFpEF [37]. High levels of hs-TnI have been associated with worse in-hospital, 30-day, and 1-year survival and with longer length of stay and more re-admission risk within 30 days [37]. Nevertheless, our data showed that when a multi-biomarker panel was included in the multivariable analysis, hs-TnI lost its predictive value in this high-risk population. Further, as is the case for natriuretic peptides, troponins are strongly influenced by age, history of diabetes mellitus, and lower estimated glomerular filtration rate [38].

CA125 is an interesting biomarker. It has traditionally been linked to ovarian neoplasm, but more recently it has been associated with tissue congestion. Núñez et al. [39] found that CA125 as measured during acute HF hospitalization is an independent predictor of mortality [39]. In our cohort, CA125 also emerged as an independent prognosticator of all-cause death at 1 year, but it did not provide additional value to the primary endpoint at



the 30-day or 1-year follow-up. In the STOP-HF Clinic [20] special attention has been paid to treatment of heart congestion; indeed, 100% of the patients were on diuretic therapy, and more than 300 infusions of IV furosemide were administered during the first month of follow-up. The neutral effect of CA125 regarding the composite endpoints may partly be explained by the fact that its assessment was not performed during the acute phase of HF decompensation, where prior works pointed out its value as marker of fluid overload. However, it is remarkable that CA125 remained independently associated with 1-year all-cause mortality regardless it was not measured during the maximum wet phase. Further studies are needed to better understand the value of CA125 in HF.

Historically, it has been much more difficult to estimate the risk of HF hospitalization than to estimate the risk of death [40]. The high rate of readmissions within 30 days post-discharge and during the following year in ageing and comorbid patients highlights the urgency of establishing predictive models with acceptable performance in such patients to guide clinical management and decision making. To our knowledge, the predictive models based on biomarkers that were developed in this study are the first that can be used in this comorbid fragile elderly population with HF. The BIOSTAT-CHF study recently developed and validated three risk models that included biomarkers (natriuretic peptides) to predict all-cause mortality, HF-related hospitalization, and the composite endpoint in a cohort of patients with worsening HF. The patients included in their cohort were a mixture of in-hospital and ambulatory patients with a mean age of 69 years, 27% female, and mean LVEF of 31% [41]; in other words, theirs was a relatively young and mainly male HF_rEF population that was quite different from our study cohort. These researchers obtained C-statistic values of 0.73, 0.69, and 0.71 for all-cause mortality, HF-related hospitalization, and the composite endpoint, respectively; these were lower than those reported in the present study, and their follow-up time was 21 months. No short-term predictions were performed.

Limitations

Our study was an observational single-center study with a cohort of elderly patients with comorbidities that mainly had HF of hypertensive etiology and preserved ejection fraction. As such, our results cannot be extrapolated to a global HF population. In fact, the absence of predictive models in such patients may be a strength rather than a limitation given the growing number of HF patients with this phenotype.

The biomarker selection was based on previously described predictive value of the biomarkers, on other

information about HF pathways, and on its availability for use in routine clinical practice. The optimal panel of biomarkers remains debatable. One major limitation of this study is the absence of a validation cohort. However, we have not been able to identify a post-discharge cohort with similar clinical characteristics with available multi-biomarker data.

Conclusions

In a comorbid fragile elderly population with mainly HF_pEF, ST2 outperformed NT-proBNP for risk prediction of the composite primary endpoint (all-cause mortality or HF-related rehospitalization). Regarding 1-year all-cause mortality, ST2 together with CA125 were independently associated with higher risk and the addition of both biomarkers improved the discriminative accuracy of clinical data. ST2 is a three-in-one biomarker as a surrogate of inflammation, stretch, and extracellular matrix remodeling, and it may be the preferred biomarker for short- and long-term prediction in a high-risk HF population like ours. Comorbidities, as represented by the Charlson comorbidity index, also strongly impacted these patients' outcomes. Further studies in similar populations are needed to confirm our results.

Additional files

Additional file 1: Table S1. Correlations between studied biomarkers. Correlation between the different studied biomarkers was performed using Pearson correlation test of log-transformed values of each biomarker. (DOCX 25 kb)

Additional file 2: Table S2. Cox regression analyses for 30-day rehospitalization. A competing risk strategy using the Gray method was adopted, considering death as the competing risk in both univariate and multivariate Cox regression analyses. (DOCX 27 kb)

Additional file 3: Table S3. Cox regression analyses for 1-year HF-related hospitalization. A competing risk strategy using the Gray method was adopted, considering death as the competing risk in both univariate and multivariate Cox regression analyses. (DOCX 27 kb)

Abbreviations

CA125: Cancer antigen 125; HF: Heart failure; HF_pEF: Heart failure with preserved ejection fraction; Hs-TnI: High-sensitivity troponin I; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; ST2: Interleukin-1 receptor-like 1; STOP-HF-Clinic: Structured multidisciplinary outpatient clinic for Old and frail Post-discharge patients hospitalized for HF

Acknowledgements

We thank Beatriz González, Roser Cabanes, Margarita Rodríguez, and Carmen Rivas, all of whom are nurses in the HF Unit, for expert help with data collection and for their invaluable work in the unit.

Funding

AB-G was supported by grants from the Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2014-59892), Fundació La MARATÓ de TV3 (201502, 201516), CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403), and AdvanceCat 2014-2020. JL and SR by grant from Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III (FIS P114/01682).

JN was supported by grants from CIBER Cardiovascular (CB16/11/00420) and PIE15/00013.

Any of these entities had a role in the design, methods, subject recruitment, data collections, analysis and preparation of paper.

Availability of data and materials

Data and material of the study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

CP: acquisition of subjects and/or data, drafting the manuscript, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. MD: acquisition of subjects and/or data, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. RN: acquisition of subjects and/or data, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. JL: study concept and design, statistical analyses, analysis and interpretation of data, drafting the manuscript, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. JN: analysis and interpretation of data, drafting the manuscript, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. JB: acquisition of subjects and/or data, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. PM: acquisition of subjects and/or data, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. MA: acquisition of subjects and/or data, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. JS: acquisition of subjects and/or data, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. GC: statistical analyses and interpretation of data, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. MCP: acquisition of subjects and/or data, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. SR: analysis and interpretation of data, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. JT: analysis and interpretation of data, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript. AB-G: study concept and design, analysis and interpretation of data, drafting the manuscript, revision for important intellectual content and approval of the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

All participants provided written informed consent, and the study was approved by the local ethics committee (Comité Ètic de la Investigació de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; EO-10-076). All study procedures were performed in accordance with the ethical standards outlined in the Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2013.

Competing interests

JL received lecture honoraria from Roche Diagnostics and reports a relationship with Critical Diagnostics. JN received board membership fees and travel expenses from Novartis, Roche Diagnostics, Abbott, Rovi, and Vifor. AB-G received board membership fees and travel expenses from Novartis and Roche Diagnostics and reports a relationship with Critical Diagnostics. The rest of the authors have no disclosures to mention.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Servei de Medicina Interna i Unitat de Geriatria d'Aguts, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain. ²Servei de Cardiologia i Unitat d'Insuficiència Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain. ³Servei de Bioquímica i Anàlisis clíniques, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain. ⁴Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁵CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁶Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA Valencia, Valencia, Spain. ⁷Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, Spain. ⁸ICREC Research Program, Germans Trias i Pujol Health Science Research Institute, Badalona, Spain.

Received: 25 January 2018 Accepted: 3 May 2018

Published online: 09 May 2018

References

- Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J*. 2008;155:200–7.
- Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LJ, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*. 2013;309:355–63.
- Dharmarajan K, Krumholz HM. Strategies to reduce 30-day readmissions in older patients hospitalized with heart failure and acute myocardial infarction. *Curr Geriatr Rep*. 2014;3:306–15.
- Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation*. 2012;126:501–6.
- Arora S, Lahewala S, Hassan Virk HU, Setareh-Shenas S, Patel P, Kumar V, et al. Etiologies, trends, and predictors of 30-day readmissions in patients with diastolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2017;120:616–24.
- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1242–54.
- Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:447–54.
- Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1132–40.
- Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123–33.
- McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005;365:1877–89.
- Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994–2003. *Arch Intern Med*. 2008;168:418–24.
- Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med*. 2011;124:136–43.
- Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:242–52.
- Lazzarini V, Mentz RJ, Fuzat M, Metra M, O'Connor CM. Heart failure in elderly patients: distinctive features and unresolved issues. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:717–23.
- Comin-colet J, Verdu-Rotellar JM, Vela E, Clèries M, Bustins M, Mendoza L, et al. working group of the Integrated Program for Heart Failure Management of the Barcelona Litoral Mar Integrated Health Care Area, Spain. Efficacy of an integrated hospital-primary care program for heart failure: a population-based analysis of 56,742 patients. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:283–93.
- Davis JD, Olsen MA, Bommarito K, LaRue SJ, Saeed M, Rich MW, et al. All-payer analysis of heart failure hospitalization 30-day readmission: comorbidities matter. *Am J Med*. 2017;130:93.e9–93.e28.
- Steyerberg EW. Applications of prediction models. In: *Clinical prediction models: a practical approach to Development validation and updating*. 1st ed. New York: Springer; 2009.
- Dunbar-Yaffe R, Stitt A, Lee JJ, Mohamed S, Lee DS. Assessing risk and preventing 30-day readmissions in decompensated heart failure: opportunity to intervene? *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12:309–17.
- Lupón J, de Antonio M, Galán A, Vila J, Zamora E, Urrutia A, et al. Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:234–43.
- Correale M, Monaco I, Brunetti ND, Di Biase M, Metra M, Nodari S, et al. Master Program Students on Drug Development for Heart Failure. Redefining biomarkers in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23:237–53.
- Pacho C, Domingo M, Nuñez R, Lupón J, Moliner P, de Antonio M, González B, et al. Early Postdischarge STOP-HF-Clinic reduces 30-day

- readmissions in old and frail patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:631–8.
22. Ho KK, Anderson JM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham HEart study subjects. *Circulation*. 1993;88:107–15.
 23. Wiley JF, Chan YK, Ahamed Y, Ball J, Carrington MJ, Riegel B, et al. Multimorbidity and the risk of all-cause 30-day readmission in the setting of multidisciplinary Management of Chronic Heart Failure: a retrospective analysis of 830 hospitalized patients in Australia. *J Cardiovasc Nurs*. 2017; <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000391>. [Epub ahead of print]
 24. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2008 an update: a report from the American Heart Association statistics Committee and stroke statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25–e146.
 25. Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, Laskar S, Smith AL, Dunbar S, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail*. 2011;17:54–75.
 26. Au AG, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz J, Kaul P, van Walraven C. Predicting the risk of unplanned readmission or death within 30 days of discharge after a heart failure hospitalization. *Am Heart J*. 2012;164:365–72.
 27. Demissei BG, Postmus D, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, et al. Plasma biomarkers to predict or rule out early post-discharge events after hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:728–38.
 28. Bayes-Genis A, Núñez J, Núñez E, Martínez JB, Ferrer MP, de Antonio M, et al. Multi-biomarker profiling and recurrent hospitalizations in heart failure. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:37.
 29. Bayes-Genis A, Núñez J, Lupón J. Soluble ST2 for prognosis and monitoring in heart failure: the new gold standard? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2389–92.
 30. Maisel AS, Richards M, Pascual-Figal D, Mueller C. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):32B–7B.
 31. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Research role of biomarkers for the prevention, assessment, and Management of Heart Failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1054–e1091.
 32. Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, de Antonio M, Motiwala SR, Zamora E, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *J Card Fail*. 2015;21:355–61.
 33. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131:1247–59.
 34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70:776–803.
 35. Mallick A, Januzzi JL Jr. Biomarkers in acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:514–25.
 36. Kang S, Park JJ, Choi D, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, et al. KorHF Registry. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart* 2015;101:1881–8.
 37. Pandey A, Golwala H, Sheng S, DeVore AD, Hernandez AF, Bhatt DL, et al. Factors associated with and prognostic implications of cardiac troponin elevation in decompensated heart failure with preserved ejection fraction: findings from the American Heart Association get with the guidelines–heart failure program. *JAMA Cardiol*. 2017;2:136–45.
 38. Jhund PS, Claggett BL, Voors AA, Zile MR, Packer M, Pieske BM, et al. PARAMOUNT Investigators. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor Neprilysin inhibitor LCZ696. *Circ Heart Fail*. 2014;7:953–9.
 39. Núñez J, Núñez E, Consuegra L, Sanchis J, Bodí V, Martínez-Brotons A, et al. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart*. 2007;93:716–21.
 40. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization inpatients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:429–36.
 41. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:627–34.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://www.biomedcentral.com/submissions)



5.2.2. MATERIAL SUPPLEMENTARI DE L'ARTICLE:**Supplementary Table S1. Clinical characteristics of patients.**

	TOTAL N=522	END-POINT* N=201	NO END-POINT* N=321	p-value
Age (years)	82.1 ± 8.7	84.2 ± 7.4	80.8 ± 9.2	<0.001
Female sex	298 (57.1%)	123 (61.2%)	175 (54.5%)	0.1
Etiology				0.3
IHD	150 (28.7%)	45 (22.4%)	105 (32.7%)	
Dilated CM	9 (1.7%)	3 (1.5%)	6 (1.9%)	
Hypertensive CM	207 (39.7%)	85 (42.3%)	122 (38.0%)	
Alcoholic CM	7 (1.3%)	2 (1.0%)	5 (1.6%)	
Valvular disease	69 (13.2%)	31 (15.4%)	38 (11.8%)	
Other	80 (15.4%)	35 (17.4%)	45 (20.0%)	
LVEF*	55.8 % ± 14	56.6 % ± 14.2	55.4 % ± 13.9	0.4
NYHA functional class				0.002
I	8 (1.5%)	1 (0.5%)	7 (2.2%)	
II	198 (37.9%)	63 (31.3%)	136 (42.4%)	
III	306 (58.6%)	134 (66.7%)	175 (54.5%)	
IV	6 (1.1%)	3 (1.5%)	3 (0.9%)	
Diabetes	274 (52.4%)	114 (56.7%)	160 (49.8%)	0.1
non insulin-dependent	157 (30.1%)	64 (31.8%)	93 (29.0%)	
insulin-dependent	117 (22.4%)	50 (24.9%)	67 (20.9%)	
Hypertension	468 (89.7%)	184 (91.5%)	284 (88.5%)	0.3
COPD	126 (24.1%)	54 (26.9%)	72 (22.4%)	0.3
Renal failure	411 (78.7%)	173 (86.1%)	238 (74.1%)	0.001
Anaemia	341 (65.3%)	141 (70.1%)	200 (62.3%)	0.07
Charlson index	5.6 ± 2.2	6.1 ± 2.2	5.3 ± 2.1	<0.001
Barthel index	70.5 ± 25.4	63.6 ± 26.5	74.7 ± 23.7	<0.001
Core Readmission risk	26.3 % ± 5.2	27.0 % ± 5.1	25.8 % ± 5.2	0.009
Urea	90.8 ± 49.4	107.2 ± 56.2	80.5 ± 41.8	<0.001
Creatinine	1.4 (1.1-2.0)	1.5 (1.2-2.1)	1.8 (1.0-1.79)	<0.001
Hemoglobin	11.7 ± 1.6	11.5 ± 1.6	11.9 ± 1.7	0.01
Sodium	137.3 ± 3.8	136.9 ± 4.3	137.5 ± 3.5	0.08
NTproBNP	2770 (1245-5843)	3900 (1695-7160)	2170 (1025-4635)	<0.001
ST2	42.7 (30.9-63.8)	54.6 (36.7-79.3)	37.6 (29.1-52.3)	<0.001
CA125#	47 (22.4-101.1)	57.4 (26.7-131.4)	39.2 (20.2-90.2)	0.001
Hs-TnI#	23.6 (12.2-61-2)	28.5 (14.8-67.5)	21.9 (10.4-57.8)	0.007

*Composite end-point all-cause death or heart failure hospitalization at one year

#Available in 466 patients

CM= cardiomyopathy; IHD= ischemic heart disease; LVEF= Left ventricular ejection fraction; NYHA=New York Heart Association; COPD=Chronic obstructive pulmonary disease; CA125= Cancer antigen 125; NTproBNP= N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-TnI=high sensitivity troponin ST2=Soluble suppression of tumorigenicity 2.

Supplementary Table S2. Cox regression analysis for 30-day rehospitalization.

	30-day HF-related rehospitalization [#]					
	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Age	1.04	0.98-1.05	0.4	--	---	--
Female sex	1.54	0.77-3.06	0.2	2.07	1.02-4.22	0.04
NYHA	0.79	0.44-1.41	0.4			
Diabetes	1.75	1.16-2.63	0.007	--	---	--
Charlson index	1.26	1.09-1.45	0.001	1.26	1.08-1.46	0.003
Barthel index	0.99	0.98-1.00	0.2			
Urea	1.01	1.00-1.01	0.08			
Creatinine	0.99	0.98-1.0	0.2			
Hb	0.87	0.72-1.06	0.2			
Na	1.04	0.95-1.15	0.4			
NT-proBNP*	1.37	1.01-1.86	0.04	--	---	--
ST2*	1.53	1.21-1.92	<0.001	1.39	1.09-1.78	0.008
CA125*	1.01	0.72-1.41	1.0			
Hs-TnI*	1.11	0.76-1.62	0.6			

*Log-transformed and per 1 SD

[#]Death has been taken into account as competitive risk.

Supplementary Table S3. Cox regression analysis for 1-year HF-related hospitalization.

	1-year HF-hospitalization [#]					
	Univariate			Multivariate		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Age	1.02	1.00-1.04	<0.05	--	---	--
Female sex	1.56	1.10-2.21	0.01	1.65	1.14-2.40	0.01
NYHA	1.40	1.02-1.93	0.04	--	---	--
Diabetes	1.27	1.03-1.57	0.03	--	---	--
Charlson index	1.12	1.05-1.21	0.001	--	---	--
Barthel index	0.99	0.98-0.99	<0.001	--	---	--
Urea	1.01	1.01-1.01	<0.001	1.01	1.00-1.01	<0.001
Creatinine	1.00	0.99-1.01	0.7			
Hb	0.90	0.81-1.00	<0.05	--	---	--
Na	0.97	0.92-1.01	0.2			
NT-proBNP*	1.30	1.10-1.53	0.002	--	---	--
ST2*	1.42	1.22-1.65	<0.001	1.31	1.11-1.55	0.001
CA125*	1.23	1.04-1.47	0.02	--	---	--
Hs-TnI*	1.10	0.93-1.30	0.3			

*Log-transformed and per 1 SD

[#]Death has been taken into account as competitive risk.

6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

Entre Febrer de 2014 i Juny de 2016 es van atendre 518 pacients a la STOP-HF Clinic, amb una edat mitjana de $82,3 \pm 3$ anys, un 25% tenia 88 o més anys i el 57,1% eren dones. Les comorbiditats freqüents varen ser la diabetis, l'anèmia i la insuficiència renal. La mediana de temps transcorregut entre l'alta i la primera visita va ser de 5 [3-6] dies i la mitjana de visites per pacient a 30 dies va ser de $3,1 \pm 1,2$. Una tercera part dels pacients va requerir tractament diürètic intravenós, una sisena part va requerir tractament amb ferroteràpia intravenosa i un 4% transfusió d'hematies. Van morir el 2,3% dels pacients als 30 dies. Al final de la intervenció, el 54% dels pacients van ser derivats al metge de família, el 30% a l'especialista de zona i el 16% va continuar el seguiment amb especialistes d'IC a l'hospital.

El risc de reingrés per qualsevol causa als 30 dies predit amb la puntuació CORE-HF va ser del $26,5\% \pm 5,3\%$ i un 29,5% dels pacients van presentar un risc CORE-HF $\geq 33\%$. La taxa observada de reingrés per qualsevol causa als 30 dies va ser del 13,9%, i de reingrés relacionat amb la IC del 7,5%. En general, la intervenció de la STOP-HF-Clinic va assolir una reducció relativa del 47,5% del risc de reingrés per qualsevol causa als 30 dies i una reducció absoluta del 12,6%. L'anàlisi de regressió logística multivariable va posar de manifest que el reingrés per qualsevol causa als 30 dies mostrava una associació independent amb l'edat, l'índex de Charlson i l'NTproBNP. D'altra banda, els reingressos relacionats amb la IC als 30 dies s'associaren de manera independent només amb l'Índex de Charlson i l'NTproBNP.

Aquests resultats van tenir clara influència sobre els nombres globals de l'hospital. Comparant els resultats de l'àrea de referència de la STOP-HF Clinic (250.000 persones) amb les taxes de reingrés en el conjunt del registre del CatSalut (7,5 milions

de persones) durant 2 períodes, abans de la intervenció portada a terme per STOP-HF (2012-2013) i després (2014-2015), es va objectivar que durant el període 2014-2015 hi va haver una reducció de la taxa de de reingrés per qualsevol causa als 30 dies en l'àrea de referència d'STOP-HF mentre que no es van trobar canvis significatius a la resta del CatSalut. La reducció significativa dels reingressos per IC durant aquest període de temps es va objectivar en les corbes actuàries de probabilitat amb una divergència de les mateixes a partir del dia 10 posterior a l'alta.

En aquesta mateixa població d'estudi, durant la seva primera visita clínica realitzada precoçment a la STOP-HF Clinic després de l'alta hospitalària, s'obtingueren mostres analítiques incloent paràmetres biològics com hemograma i bioquímica bàsica incloent funció renal així com la determinació de Troponina T ultrasensible, NTproBNP, CA-125 i ST-2, així com les dades referents a reingrés i mort als 30 dies i a l'any. Aquests resultats s'analitzaren i correlacionaren per establir un model predictiu de risc. L'objectiu primari va ser el combinat de mortalitat per qualsevol causa o reingrés per IC a 30 dies i un altre objectiu major va ser la mortalitat per qualsevol causa de manera aïllada. El reingrés per IC aïllat va ser l'objectiu secundari.

Pel que fa als resultats a 30 dies, el 6,9% dels pacients van reingressar per IC i el 2,5% dels pacients van morir. L'objectiu combinat (reingrés per qualsevol causa o mort) va estar present en el 8,6% dels pacients. En l'anàlisi univariable, les variables associades a l'objectiu combinat van ser la diabetis, la urea, l'índex de Barthel, l'índex de comorbiditat de Charlson, l' NT-proBNP i l' ST2. La rehospitalització per IC es va veure associada amb la diabetis, l'índex de Charlson i l'NTproBNP.

Pel que fa als objectius a un any, el 26,2% dels pacients va reingressar i el 23,2% va morir. L'objectiu combinat va estar present en el 38,5% dels pacients. L'anàlisi univariable va mostrar que l'edat, la classe funcional segons NYHA, l'índex de Charlson, l'índex de Barthel, la urea, la hemoglobina, l'NTproBNP, l'ST2, el CA 125 i la TnI s'associaven de manera significativa a l'objectiu combinat, i aquestes mateixes variables, amb excepció de la TnI, també s'associaven a la mort per qualsevol causa a un any. En l'anàlisi multivariable, les variables que van romandre significativament associades a l'objectiu combinat van ser l'edat, el sexe femení, la urea, l'índex de Charlson, l'NTproBNP i l'ST2. L'edat, el sexe femení, l'índex de comorbiditat de Charlson, l'índex de Barthel, el CA 125 van romandre com predictors independents de mortalitat per qualsevol causa a un any; mentre que només el sexe femení, la urea i l'ST2 van demostrar associació amb el reingrés per IC.

La predicció de risc per l'objectiu combinat a 30 dies amb el model clínic incloent edat, sexe, diabetis, urea, índex de comorbiditat de Charlson i índex de Barthel va obtenir una AUC de 0,696. Afegint l' NT-proBNP i l'ST2 al model clínic, l'AUC es va incrementar a 0,750 i d'aquesta manera va millorar significativament la reclassificació [NRI 0,40 (0,08–0,80), IDI 0,02 (0,002–0,06)]. La predicció de risc per l'objectiu combinat a un any amb el model clínic que incloïa edat, sexe, classe funcional NYHA, urea, hemoglobina, índex de comorbiditat de Charlson i índex de Barthel va obtenir una AUC de 0,711. Afegint els 4 biomarcadors estudiats, l'AUC es va incrementar a 0,736, proporcionant una reclassificació significativament millor [NRI 0,40 (0,21–0,58), IDI 0,04 (0,01–0,08)]. Tanmateix, afegint al model clínic únicament l' NT-proBNP i l' ST2 (els dos biomarcadors que eren estadísticament significatius a l'anàlisi multivariable) l'AUC era pràcticament la mateixa (0,735), i la

milloria en la reclassificació també es va mantenir significativa [NRI 0,38 (0,19–0,55), IDI 0,04 (0,01–0,07)].

La predicció del risc de mort per qualsevol causa a un any amb el model clínic incloent les mateixes variables va mostrar una AUC de 0,746. Afegint els 4 biomarcadors estudiats, l'AUC incrementava a 0,789. Novament, a l'afegir només l'ST2 i el CA 125 al model clínic (els dos biomarcadors que van ser estadísticament significatius a l'anàlisi multivariable), l'AUC era pràcticament la mateixa (0,786) així com la seva reclassificació [NRI 0,60 (0,36–0,80), IDI 0,06 (0,02–0,11)].

7. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ DELS RESULTATS

La IC és el paradigma de patologia crònica on pot aplicar-se el concepte “la hospitalització genera més hospitalitzacions”.⁹⁶ Donat que molts dels reingressos per IC es consideren prevenibles, són necessàries noves estratègies per reduir les rehospitalitzacions. Sota la hipòtesi que un seguiment precoç i estructurat durant els 30 dies després de l’alta hospitalària és eficaç per assolir aquest objectiu, el primer article descriu l’elaboració d’una Consulta de Suport a l’ingrés per insuficiència cardíaca (STOP-HF Clinic). Concebuda com un model integral i centrat en el pacient, la STOP-HF Clinic assoleix una reducció significativa de pràcticament el 50% dels reingressos per qualsevol causa als 30 dies, principalment a expenses de la reducció dels reingressos relacionats amb la IC en una població de pacients amb edats ≥ 65 anys. Paral·lelament, aquesta intervenció mostra una repercussió en les taxes de reingrés per qualsevol causa en l’àrea de referència de la STOP-HF Clínic en comparació amb el registre del CatSalut. Lluny de centrar-se en un sol aspecte de l’assistència als pacients, la STOP-HF Clinic integra diverses intervencions, com la qualitat del tractament mèdic, una re-avaluació primerenca, l’educació sanitària i la transició de les cures. Malgrat l’interès existent en el seguiment d’aquests pacients a distància amb l’objectiu de reduir reingressos, les intervencions de seguiment telefònic estructurat i de telemonitorització domiciliària no han mostrat major capacitat per reduir les taxes de reingrés per qualsevol causa o per IC a 30 dies.^{125,127,145-161} Ni tan sols un enfoc transicional com el del BEAT-HF¹⁹³ on es combinen les estratègies d’educació abans de l’alta hospitalària amb el contacte telefònic sistemàtic i la telemonitorització sembla eficaç per disminuir les taxes de reingrés a 30 i 180 dies. El contacte personal del professional amb el pacient cara a cara sembla fonamental i dota d’eficàcia el model.¹⁹⁴ Precisament aquest és un dels principals elements dels programes de visites a domicili, que si bé no han demostrat

elevada eficàcia en la reducció de reingressos a 30 dies, si ho han fet a 3-6 mesos.^{125,127}

En comparació amb la majoria dels estudis previs, aquest estudi prospectiu, de la pràctica clínica real i en pacients no seleccionats, inclou a pacients de més edat, més gran comorbiditat (67,2% d'ells amb anèmia; 80,1% amb insuficiència renal; 53,1% amb diabetis) i vulnerabilitat pel que respecta a la complexitat mèdica (mitjana d'edat 82 anys, puntuació de Barthel 70, índex de Charlson 6, FEVE mitjana de 56,1% i NT-proBNP mitjà de 2880 pg/mL).^{131,171,172,194-198} Precisament, estudis previs han exclòs freqüentment a pacients amb insuficiència renal avançada o malaltia cardiovascular greu¹²⁵ però els pacients ancians amb disfunció renal prevalent i congestió presenten tendència a presentar reingressos més anticipats.¹⁹⁹ La perspectiva d'una població cada vegada més fràgil i anciana incrementa les necessitats de trobar solucions apropiades per aquest grup de pacients. Aquestes mesures probablement requereixen la cooperació d'equips multidisciplinaris, com el cas de la STOP-HF Clinic en lloc de centrar-se en un aspecte concret de l'assistència dels pacients.

El seguiment precoç dins dels 7 dies després de l'alta hospitalària és essencial per reduir els reingressos.^{122,134,135} La STOP-HF-Clinic ofereix un contacte mèdic sistemàtic amb una mitjana de 5 dies després de l'alta hospitalària, de manera que resulta plausible esmenar dèficits com la comunicació ineficaç, la manca de coneixements bàsics de salut i problemes d'adherència al tractament abans que es produeixi una nova descompensació clínica. Tanmateix és freqüent que els programes d'intervenció no actuïn amb aquest breu marge de temps,²⁰⁰ en algunes ocasions per manca de coordinació amb el prestador de l'assistència mèdica, fet que revela l'existència d'una fragmentació en la transició de l'assistència. Aquest període de

vulnerabilitat després de l'alta està relacionat amb factors com la edat, el deteriorament cognitiu, la fragilitat i la polifarmàcia. La intervenció de la STOP-HF Clinic probablement va tenir un efecte en la prevenció d'aquesta "síndrome post-hospitalària".⁸⁹

D'altra banda, la STOP-HF-Clinic va proporcionar una intervenció terapèutica ràpida per fomentar l'estabilitat de la malaltia. De fet, és probable que la reducció de la taxa de reingressos s'hagi vist afectada per l'elevat nombre d'infusions intravenoses tant de furosemida com de carboximaltosa fèrrica i un percentatge no menyspreable de transfusions d'hematies. Malgrat que els diürètics de nansa per via intravenosa són el patró de referència en el tractament hospitalari de la descompensació aguda de la IC, en el nostre cas, la infusió intravenosa de furosemida es va ampliar al context ambulatori en aquells pacients amb IC refractària i congestió. Tot i no ser una pràctica generalitzada, algunes sèries de casos han observat efectes beneficiosos del seu ús com a part de la transició en l'assistència, evitant trasllats a serveis de Urgències i reingressos.²⁰¹⁻²⁰⁴ A més, l'assaig CONFIRM-HF²⁰⁵ va mostrar que la teràpia de substitució amb ferro mitjançant l'administració de carboximaltosa fèrrica redueix significativament el risc d'hospitalització per l'agreujament de la IC independentment de la gravetat de la classe funcional i és especialment beneficiosa pels pacients amb diabetis o disfunció renal, com el cas de la nostra cohort que estava formada per més d'un 50% de pacients diabètics i un 80% de pacients amb insuficiència renal.

La intervenció de l'STOP-HF Clínic va resultar satisfactòria i es troba en sintonia amb l'abordatge multidisciplinari centrat en el pacient contemplat per models com el descrit per Comín et al.¹²⁸ En aquest cas, després de finalitzar el seguiment als 30 dies (en algunes ocasions perllongat fins assolir una completa estabilització clínica), la

transició a l'Atenció Primària es realitzava a través d'un informe incloent la pauta de tractament a l'alta amb una notificació a l'Oficina d'Enllaç, responsable de donar avís a la Unitat Bàsica Assistencial del pacient. En la mateixa línia que la majoria de models de cronicitat, on es descriu la idoneïtat d'un seguiment longitudinal de la patologia crònica des de la comunitat, cal destacar que en el nostre cas el 54% dels pacients va ser transferits al seu metge de capçalera al final de la intervenció i un 30% a un especialista en l'àmbit de l'Atenció Primària, mentre que només el 16% dels pacients va continuar el seguiment amb especialistes d'IC de l'hospital.

Pel que respecta als objectius secundaris, l'estudi es va dissenyar com un experiment natural i no com un assaig clínic convencional. L'anàlisi va incloure a tots els pacients de l'àrea de referència de l'STOP-HF-Clinic, tant si participaven d'aquesta com si no. Es va comparar la seva evolució amb la d'un grup control format pels pacients de la resta de l'àrea del CatSalut. Així, es va reduir al mínim el biaix de selecció característic dels assajos clínics, en els que el perfil dels pacients sovint difereix del de la població general i reflexa de manera més pragmàtica l'eficàcia de la intervenció. Les nostres dades mostren que la intervenció STOP-HF va aportar un benefici notable durant el període posterior a la STOP-HF (2014-2015) en comparació amb el període previ (2012-2013) pel que respecta als indicadors que són d'interès pel sistema d'assistència sanitària i pels pacients (reingressos per qualsevol causa i relacionats amb la IC als 30 dies).

L'obtenció d'aquests resultats permeté ampliar el seguiment de la nostra cohort i avaluar l'eficàcia de la intervenció havent transcorregut un any*. El benefici identificat als 30 dies es mostrarà persistent a l'any, objectivant-se una reducció del 36% dels reingressos per IC i sent significativa aquesta reducció quan es comparava

amb el registre del CatSalut. Aquesta reducció de reingressos no va estar relacionada amb un increment de la mortalitat, que no es va modificar significativament i, de fet, va mostrar tendència al seu descens durant el segon període (31,3% vs 28,6%, $p=0,15$). Aquests resultats van ser publicats i queden recollits en l'article inclòs als annexes.

Cal destacar que les intervencions limitades en el temps no sempre resulten exitoses per millorar els resultats a mig i llarg termini. De fet, estudis previs han mostrat com existeix una atenuació de l'efecte beneficiós d'un programa d'intervenció un cop que aquest finalitza.^{163,206} Tanmateix, existeix una explicació plausible que justifica l'impacte a llarg termini que ha assolit una intervenció tan curta com la STOP-HF Clinic i que es fonamenta en tres mecanismes principals. En primer lloc, quan no resulta factible o cost-eficient portar a terme una estratègia prolongada al llarg del temps, el nombre i la intensitat de les accions incloses sembla jugar un paper essencial en l'èxit del programa.^{109,140,190} Saleh et al.²⁰⁶ van analitzar 333 pacients ancians beneficiaris del Medicare (15,1% d'ells tenien edats ≥ 85 anys i el 59,2% eren dones) randomitzats a rebre una intervenció durant 45 dies que incloïa cinc activitats: la realització d'un informe de salut basat en el pacient, la preparació estructurada abans de l'alta d'una llista de verificació de les activitats crítiques, la participació del pacient en sessions de maneig i auto-activació, l'assignació de cites de seguiment clínic i la coordinació del flux de dades. L'anàlisi a l'any va mostrar que els participants del grup control tenien més probabilitats de reingressar que els del grup d'intervenció (58,2% vs 48,2%), amb un anàlisi cost-benefici favorable. Contràriament, intervencions limitades en el temps però menys àmplies van mostrar-se sense èxit per reduir els esdeveniments a mig i llarg termini. En segon lloc, actuar sobre la fase més vulnerable podria haver resultat efectiu també per obtenir uns resultats satisfactoris a

llarg termini. D'aquesta manera, mitjançant la reducció de les hospitalitzacions inicials, podem prevenir successives hospitalitzacions, fet que resulta molt transcendent per a la qualitat de vida del pacient i per a la sostenibilitat del sistema sanitari. Finalment l'abordatge integrador que s'ha contemplat a la STOP-HF Clinic que facilita la transició a l'atenció primària, molt probablement perllonga el maneig adequat del pacient, mantenint-lo emmarcat dins dels circuits del sistema de salut.

És evident que una població tan envellida com la nostra, independentment dels aspectes educacionals i farmacològics es beneficia d'un maneig global que inclogui l'atenció integral a la comorbiditat. Un exemple d'aquest benefici en l'àmbit de la IC han estat les Unitats de Maneig Integral als Pacients amb Insuficiència Cardíaca (UMIPIC), programa creat i promoció per la Societat Espanyola de Medicina Interna des de l'any 2011.²⁰⁷ Es tracta d'un model de gestió de pacients crònics amb IC centrat en la educació, la valoració integral i la continuïtat assistencial amb l'objectiu de reduir la taxa de reingressos i visites a urgències, minimitzar les consultes a altres especialitats, disminuir la morbimortalitat dels pacients i millorar la seva qualitat de vida. El seguiment continuat dels pacients en aquest programa ha demostrat la reducció del 85% dels reingressos per IC i un 53,9% de les visites a urgències, sense objectivar-se una reducció d'aquests objectius per altres causes diferents a la IC.²⁰⁷

Al llarg dels articles es contempla la utilitat dels instruments de valoració del risc de reingrés per abordar adequadament l'aplicació de qualsevol intervenció. En el cas de la STOP-HF- Clínic, es prediu el risc de reingrés fent servir una puntuació validada a través de la calculadora CORE-HF²⁰⁸. Encara que la nostra cohort diferia substancialment de la població representada en la creació d'aquesta escala,⁹⁴

considerem que l'instrument CORE-HF va ser apropiat, tenint en compte la població de risc estudiada. Tanmateix, és de destacar que no es disposa encara d'un model fiable que pugui predir els reingressos de la població actual de la pràctica clínica real. Per aquest motiu, i davant l'absència de models predictius en cohorts de pacients ancians i comòrbids amb ICFEp similars a la nostra, en el segon article s'analitzen les variables clíniques associades als esdeveniments (reingrés i mort) als 30 dies i un any i es proposa l'elaboració d'un model de risc amb l'ús de biomarcadors. En termes de predicció clínica, la multimorbiditat es veu associada a un risc més elevat de mort per qualsevol causa i reingrés tan a 30 dies^{34,209} com a l'any²¹⁰ malgrat un tractament multidisciplinari de qualitat, especialment a la població geriàtrica.^{93,202} A la nostra cohort, l'Índex de Charlson com a mesura de comorbiditat es va associar amb els dos objectius combinats (reingrés o mort per qualsevol causa) als 30 dies i un any i també amb l'hospitalització per IC als 30 dies. El paper pronòstic de l'índex de comorbiditat de Charlson ja s'ha descrit prèviament^{83,104} però en el nostre estudi va romandre independentment associat amb els resultats, malgrat la inclusió de variables fortament predictives en forma de biomarcadors. És de destacar que tant l'objectiu primari com l'objectiu secundari de rehospitalització per IC a 30 dies només es trobaven associats al sexe femení, l'índex de comorbiditat de Charlson i l'ST2.

De manera notòria, els biomarcadors predictius van mostrar valor més enllà dels factors de risc clínics ja que els biomarcadors circulants tenen el potencial de predir el risc d'hospitalització recurrent o mort^{109,119,120} i semblen una estratègia fiable per identificar els pacients que requereixen ser seguits més estretament.^{118,119,211-214} Tanmateix el perfil de biomarcadors en la població amb ICFEp difereix de la ICFe²¹⁵ i poden existir limitacions en la seva interpretació donada la seva elevació inespecífica en pacients amb insuficiència renal, edat avançada o sexe femení.^{216,217}

En aquest context, ens va semblar desitjable verificar la seva capacitat discriminativa en la nostra població on esperariem trobar mecanismes patofisiològics propis de la progressió de la IC, així com un estat d'inflamació i activació neurohormonal propi de la comorbiditat.

A la nostra cohort d'ancians, l'ST2 va emergir com el predictor més fort tant en l'anàlisi univariable com multivariable per tots els objectius, el que es troba en consonància amb treballs recents.²¹¹ En el nostre estudi, l'NT-ProBNP, la TnI ultrasensible i el CA-125 van perdre la significació estadística quan l'ST2 i les variables clíniques es van incloure en el model. L'addició de l'ST2 circulant al nostre model es basa en la representació que aquest biomarcador proporciona respecte al grau d'inflamació, estirament miocardiàc i estat de la matriu extracel·lular, així com en el fet que la concentració de ST2 no es veu afectada per l'edat, la funció renal²¹⁸ o l'índex de massa corporal.¹²⁰ Aquestes característiques són molt desitjables en un marcador emprat en una població anciana amb gran comorbiditat. Les nostres dades actuals coincideixen amb la noció que ST2 reflecteix la patologia inflamatòria sistèmica que implica múltiples sistemes d'òrgans²¹⁹ i que està relacionada amb el desenvolupament de ICFEp i amb l'estat proinflamatori i profibròtic.²²⁰ De fet, es va postular recentment que ST2 pot ser el nou "estàndard d'or" pel pronòstic i la monitorització de la IC.²⁰³

L' NT-proBNP, com a marcador de distensió miocardiàca i activació neurohormonal, és l'únic biomarcador que actualment es troba incorporat en les guies d'IC^{67,221} i ha mostrat un valor diagnòstic i pronòstic incremental en ICFEp i ICFEr.^{216,222} Tanmateix, certes condicions, molt freqüents en la nostra població, poden dificultar la interpretació d'aquest versàtil biomarcador. Aquestes condicions inclouen la presència

de malalties cardiopulmonars estructurals subjacents (malaltia obstructiva crònica, hipertensió pulmonar), anèmia, edat avançada, fibril·lació auricular, sexe femení i insuficiència renal, tot produint elevats nivells de NT-proBNP. Contràriament, l'obesitat és ben coneguda com una condició que redueix els nivells circulants de l'NT-proBNP. En l'estudi actual, l'NT-proBNP va perdre part del seu valor discriminatiu: va mostrar una associació significativa amb l'objectiu combinat a 1 any però no es va associar significativament amb la rehospitalització per IC o els resultats als 30 dies.

La Troponina I ultrasensible va ser inclosa a la nostra anàlisi per la valuosa informació que ofereix per a l'estratificació del risc durant la descompensació aguda en pacients amb ICFEp.²²³ Els nivells elevats de TnI s'han associat a una pitjor supervivència tant hospitalària com als 30 dies i a l'any, amb una durada més llarga de la hospitalització i un major risc de reingrés als 30 dies.²²³ Malgrat això, les nostres dades van mostrar que en incloure un panell multi-biomarcador en l'anàlisi multivariable, la troponina I va perdre el seu valor predictiu en aquesta població d'alt risc. A més, com és el cas dels pèptids natriurètics, les troponines estan fortament influenciades per l'edat, els antecedents de diabetis mellitus i filtrats glomerulars baixos.²²⁴

El CA125 és un biomarcador interessant. Tradicionalment, s'ha relacionat amb els tumors ovàrics però recentment s'ha associat amb el grau de congestió tissular. Núñez et al.²²⁵ van trobar que el CA125 mesurat durant la descompensació aguda per IC és un predictor independent de la mortalitat. A la nostra cohort, el CA125 també va aparèixer com un pronosticador independent de mort per qualsevol causa a un any però no va proporcionar un valor addicional a l'objectiu primari en el seguiment als

30 dies o 1 any. Com s'ha comentat prèviament, durant el seguiment dels pacients a l'STOP-HF-Clinic, s'ha prestat especial atenció al tractament de la congestió cardíaca; de fet, el 100% dels pacients van rebre tractament diürètic i es van administrar més de 300 infusions de furosemida intravenosa durant el primer mes de seguiment. L'efecte neutre del CA125 respecte als objectius combinats podria explicar-se en part pel fet que la seva avaluació no es va realitzar durant la fase aguda de descompensació de la IC, moment on s'ha assenyalat el seu valor com a marcador de sobrecàrrega de fluids. Tanmateix, és destacable que el CA125 va romandre associat de manera independent amb la mortalitat per qualsevol causa a l'any, tot i no haver estat mesurat durant la fase de major sobrecàrrega de fluids. Es necessitarien estudis addicionals per comprendre millor el valor de CA125 a la IC.

Històricament, ha estat molt més difícil estimar el risc d'hospitalització per IC que estimar el risc de mort.²²⁶ L'elevada taxa de reingressos dins dels 30 dies posteriors a l'alta i durant l'any següent que presenten els pacients ancians i comòrbids posa de manifest la necessitat d'establir models predictius amb un rendiment acceptable en aquests pacients que puguin ajudar a guiar la gestió clínica i la presa de decisions. Fins allà on sabem, els models predictius basats en biomarcadors que es desenvolupen en aquest estudi són els primers que inclouen aquesta població anciana, fràgil i comòrbida amb IC. L'estudi BIOSTAT-CHF recentment va desenvolupar i validar tres models de risc que incloïen biomarcadors (pèptids natriurètics) per predir la mortalitat qualsevol causa, l'hospitalització relacionada amb IC i l'objectiu combinat, en una cohort de pacients amb IC en progressió. Els pacients inclosos en la cohort estaven constituïts per pacients hospitalitzats i ambulatoris amb una edat mitjana de 69 anys, el 27% d'ells eren dones i la FEVE mitjana era de 31%;²²⁷ en altres paraules, es tractava d'una població relativament jove i predominantment masculina amb ICFer

que diferia de la nostra cohort d'estudi. Aquests investigadors van obtenir valors d'estadístic C de 0,73, 0,69, i 0,71 per la mortalitat per qualsevol causa, l'ingrés per IC i l'objectiu combinat respectivament, en un seguiment de 21 mesos. Aquests valors són inferiors als reportats en el present estudi i no es van fer prediccions a curt termini.

8. ASPECTES ÈTICS I LIMITACIONS

En tot moment s'han respectat les declaracions internacionals ètiques de Helsinki, el codi deontològic i les recomanacions de la OMS.

Amb la finalitat de protegir la confidencialitat dels pacients i salvaguardar les dades clíniques, aquest estudi ha complert amb la llei orgànica 15/1999 de protecció de dades de caràcter personal.

Per poder realitzar l'estudi, el projecte va ser presentat i acceptat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital Germans Trias i Pujol. Segons la llei 41/2004 de regulació de l'autonomia del pacient i de drets i obligacions en matèria de la informació i documentació clínica, s'exigeix la signatura del consentiment informat. Per tant, tots els pacients inclosos van ser informats, i havent acceptat, van signar el consentiment informat.

Les limitacions de l'estudi parteixen del fet de tractar-se d'un estudi unicèntric amb una cohort de pacients ancians amb comorbiditat que principalment presentaven IC d'etiologia hipertensiva i fracció d'ejecció preservada. Per tant, els resultats no poden ser extrapolables a la població general amb IC. D'altra banda, les dades obtingudes mostren una associació entre la iniciativa aplicada a la nostra àrea i la milloria dels resultats clínics en comparació amb la resta del CatSalut, però els estudis naturals de base poblacional tenen poca capacitat per establir la causalitat. No obstant, la inclusió de tots els pacients ingressats en els hospitals de Catalunya durant el període d'estudi va permetre evitar el biaix de selecció inherent als assajos clínics i millorar la possibilitat de generalització de resultats. Una altra limitació és la incapacitat per determinar quin és el component més eficaç del disseny de la STOP-HF-Clinic. Així,

hem d'analitzar en conjunt els resultats d'aquesta. Tot i que certament, queda marge per la millora del disseny de la nostra intervenció, el nostre abordatge contempla les comorbiditats que es donen en una població amb IC i reflexa millor una intervenció que tot i estar centrada en la IC, es va dissenyar per l'assistència integrada dels pacients ancians i fràgils en la seva transició de l'hospital al domicili.

L'elaboració dels models predictius en una població on no hi existeixen, podria ser considerada com una fortalesa més que una limitació donat el percentatge creixent de pacients amb IC amb aquest fenotip. La selecció de biomarcadors realitzada ha estat basada en els valors predictius descrits prèviament, en la informació que aporten sobre les mecanismes fisiopatològics implicats i en la seva disponibilitat pel seu ús rutinari a la pràctica clínica. Tanmateix, l'elecció d'una combinació òptima de biomarcadors queda subjecta a debat. En contrapartida, una limitació major d'aquest estudi és l'absència d'una cohort de validació. Tanmateix, no hem pogut identificar una cohort de seguiment post-alta hospitalària amb característiques similars i amb dades multi-biomarcador disponibles.

9. CONCLUSIONS

Conclusió objectiu primari:

- La Consulta de Suport a l'Ingrés per Insuficiència Cardíaca (STOP-HF-Clinic) és una intervenció multidisciplinària coordinada que inclou:
 - a. Un seguiment precoç dels pacients després de l'alta
 - b. La participació d'infermeria especialitzada en IC
 - c. L'educació sanitària amb la implicació dels pacients en l'autocura
 - d. La conciliació farmacològica
 - e. El seguiment dels resultats de les proves realitzades després de l'alta
 - f. La disponibilitat immediata de tractaments intravenosos amb ajust individualitzat
 - g. La coordinació amb l'Atenció Primària.

Aquesta intervenció ha aconseguit una reducció de pràcticament el 50% en la taxa de reingressos per qualsevol causa als 30 dies d'una hospitalització inicial per IC com a conseqüència de la reducció dels reingressos relacionats amb aquesta.

Conclusió objectius secundaris:

- La intervenció duta a terme en aquesta població d'alt risc ha tingut un impacte molt significatiu a nivell de l'hospital, d'acord amb els indicadors utilitzats pel CatSalut, amb una comparació molt positiva respecte a les altres àrees del CatSalut.
- En una població envellida i vulnerable amb predomini de la ICFEp, l'ús de biomarcadors sobre un model de predicció de risc amb variables clíniques, incrementa el seu poder predictiu. En aquesta població, l'ST2 supera

l'NTproBNP per al risc de predicció de l'objectiu combinat (mortalitat per qualsevol causa o reingrés per IC) i contemplant la mortalitat a l'any per qualsevol causa, l'ST2 juntament amb CA125 es troben independentment associats a un risc més elevat. L'ST2 com a biomarcador “tres en un” que representa grau de inflamació, distensió miocardiaca i remodelatge de la matriu extracel·lular, podria ser el biomarcador d'elecció per la predicció a curt i llarg termini en una població d'elevat risc com la nostra.

**10. APLICABILITAT CLÍNICA
I LÍNIES DE FUTUR**

D'aquest estudi es poden derivar algunes aplicacions a la pràctica clínica a l'atenció amb els pacients amb IC i es podrien obrir noves línies de recerca.

Entre les aplicacions pràctiques existeix la possibilitat d'implantar d'una intervenció de característiques similars a la STOP-HF Clinic en altres poblacions similars a l'estudiada, ja que sembla beneficiosa i podria ser aplicable universalment. Així mateix, l'estratificació de risc d'aquests pacients -refinada amb l'ús de biomarcadors- més enllà del seu valor pronòstic, podria permetre la racionalització d'esforços i recursos i d'aquesta manera ajudar a adequar les transicions després de l'alta, dirigint als pacients als nivells assistencials més adients. En aquest sentit, existeix la necessitat d'afiançar l'atenció i establir circuits per millorar l'assistència d'aquells pacients multireingressadors per IC amb un pronòstic de vida inferior a l'any (mortalitat del 24,7% a l'any en la nostra cohort). Gran part d'aquests pacients no requereixen procediments diagnòstics o terapèutics d'elevada complexitat hospitalària durant l'ingrés per l'agudització de la seva malaltia però sí l'optimització del tractament – sovint amb elevats requeriments de diürètics- amb una progressiva incorporació d'elements pal·liatius. L'atenció d'aquests individus a través de dispositius o programes amb capacitat de donar resposta sanitària a les aguditzacions de la malaltia en un entorn comunitari, i concretament en el domicili del pacient, permetria aportar un enfocament global de les necessitats del pacient centrat en les seves voluntats. La posada en marxa d'un circuit transicional hospitalari amb aquests dispositius d'atenció domiciliària permetria avaluar el seu benefici en el nostre medi.

D'altra banda, la intervenció realitzada es podria avaluar en poblacions de característiques clíniques diferents (més joves, amb menys comorbiditats, etc.), per tal

de veure si també s'obtenen resultats favorables i fer per tant, extensiva aquesta intervenció multidisciplinària en altres tipus de poblacions.

Entre les noves línies de recerca, hi ha la possibilitat d'iniciar la investigació de nous biomarcadors d'inflamació o congestió (que actualment es troben en desenvolupament) en la nostra població d'estudi.

També apareix com una altra necessitat urgent en l'atenció dels pacients amb ICFEp, l'interès per aprofundir en el diagnòstic etiològic de la IC en aquesta població de pacients ancians, comòrbids i reingressadors. Concretament es planteja avaluar la prevalença, significat real i paper etiològic de l'amiloïdosi cardíaca ATTW_r diagnosticada per gammagrafia amb Tc99-DPD així com la seva associació amb variables clíniques, fenotípiques i ecocardiogràfiques. Això permetria analitzar si aquesta entitat té relació amb la presència de determinades comorbiditats (per exemple, major prevalença de deteriorament cognitiu o insuficiència renal) i el seu pronòstic real en aquest perfil de pacients. L'obtenció d'aquest coneixement és rellevant davant l'aparició de nous i prometedors tractaments supressors de la síntesi, estabilitzadors i eliminadors de la transtiretina, dels que no coneixem completament quin paper podrien tenir en una població com la descrita.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics :2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447-54.
2. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397–1402.
3. Bui AL, Horwith TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8: 30-41.
4. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292:344–350.
5. Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J*. 2008;155:200–207.
6. Mahjoub H, Rusinaru D, Soulière V, Durier C, Peltier M, Tribouilloy C. Long-term survival in patients older than 80 years hospitalised for heart failure. A 5-year prospective study. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:78–84.
7. Shah RU, Tsai V, Klein L, Heidenreich PA. Characteristics and outcomes of very elderly patients after first hospitalization for heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:301–307.
8. Manzano L, Babalis D, Roughton M, Shibata M, Anker SD, Ghio S, van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Coats AJ, Poole-Wilson PP, Flather MD. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:528–536.
9. Wong LS, van der Harst P, de Boer RA, Huzen J, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2010;15:479–486.
10. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res*. 1991;68:1560–1568.
11. Chen W, Frangogiannis NG. The role of inflammatory and fibrogenic pathways in heart failure associated with aging. *Heart Fail Rev*. 2010;15 :415–422.
12. Lazzarini V, Mentz RJ, Fiuzat M, Metra M and O’Connor CM. Heart failure in elderly patients: distinctive features and unresolved issues *Eur J Heart Fail*. 2013; 15 (7):717–723
13. Upadhyya B, Taffet GE, Cheng CP, Kitzman DW. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem. *J Moll Cell Cardiol*. 2015;83:73-87

14. Upadhyya B, Kitzman DW. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Adult. *Heart Fail Clin.* 2017;13(3):485-502.
15. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006; 355:251–259.
16. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, Kjeldsen K, Jankowska EA, Atar D, Butler J, Fiuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 2; 64(21):2281-93.
17. Collier P, Watson C, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G, Martos R, Baugh JA, Ledwidge MT, McDonald KM. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1087–1095.
18. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, Liu Y, Hoffmann U, Bauer DC, Newman AB, Kritchevsky SB, Harris TB, Butler J; Health ABC Study Investigators. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2129–2137.
19. Juillière Y, Venner C, Filippetti L, Popovic B, Huttin O, Selton-Suty C. Heart failure with preserved ejection fraction: A systemic disease linked to multiple comorbidities, targeting new therapeutic options. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018 ;111(12):766-781.
20. Shah SJ, Katz, DH, Deo RC. Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin.* 2014 July; 10(3):407-418.
21. Kumar AA, Kelly DP, Chirinos JA. Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2019 Mar 12;139(11):1435-1450.
22. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35:1628–1637.
23. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation.* 2009;119(24):3070-3077.
24. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, Levy D. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):279-86.

25. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol.* 1993;72(3):310-3.
26. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, Singleton A, Kiuru-Enari S, Paetau A, Tienari PJ, Myllykangas L. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med.* 2008; 40:232 – 239.
27. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction, *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2585–2594.
28. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:991-1004.
29. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29–e322.
30. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018 Feb 10;391(10120):572-580.
31. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, Tieleman RG, Van der Harst P, Hillege HL, Van Gilst WH, Van Gelder IC, Rienstra M. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality: a community-based study from the Netherlands. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66:1000–1007.
32. Forman DE, Cannon CP, Hernandez AF, Liang L, Yancy C, Fonarow GC. Influence of age on the management of heart failure: findings from Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *Am Heart J.* 2009; 157 :1010–1017.
33. Shah SJ. Evolving approaches to the management of heart failure with preserved ejection fraction in patients with coronary artery disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2010; 12:58–75.

34. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:2817–2827.
35. Davis JD, Olsen MA, PhD, Bommarito K, LaRue SJ, MD, Saeed M, Rich MW, MD, Vader JM. All-Payer Analysis of Heart Failure Hospitalization 30-Day Readmission: Comorbidities Matter. *Am J Med.* 2016;130(1):93.e9–93.e28.
36. Kraigher-Krainer E, Lyass A, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. 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;15:742–746.
37. Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med.* 2011;124:136–43.
38. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb- Peplow KM, Harrington D, Kox WJ, Poole- Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet.* 1997;349:1050–1053.
39. Cheng YL, Sung SH, Cheng HM, Hsu PF, Guo CY, Yu WC, Chen CH. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e004876.
40. Gure TR, Blaum CS, Giordani B, Koelling TM, Galecki A, Pressler SJ, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults with heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1724–9.
41. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction - Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med.* 2013;368:455–464.
42. Athilingam P, Moynihan J, Chen L, D'Aoust R, Groer M, Kip K. Elevated Levels of Interleukin 6 and C-reactive protein associated with cognitive impairment in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2013;19:92–98.
43. Cermakova P, Eriksson M, Lund LH, Winblad B, Religa P, Religa D. Heart failure and Alzheimer's disease. *J Intern Med.* 2015;277(4):406-425.
44. Uthamalingham S. Usefulness of acute delirium as a predictor of adverse outcomes in patients >65 years of age with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;108:402–408.
45. Diez-Quevedo C, Lupón J, González B, Urrutia A, Cano L, Cabanes R, et al. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;167:1217–1225.
46. Chivite D, Franco J, Formiga F. Insuficiencia cardíaca crónica en el paciente anciano *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50(5):237–246.

47. Moser DK, Dracup K, Evangelista LS, Zambroski CH, Lennie TA, Chung ML, Doering LV, Westlake C, Heo S. Comparison of prevalence of symptoms of depression, anxiety, and hostility in elderly patients with heart failure, myocardial infarction, and a coronary artery bypass graft. *Heart Lung*. 2010;39:378–385.
48. Liguori I, Russo G, Curcio F, Sasso G, Della-Morte D, Gargiulo G, Pirozzi F, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P, Testa G. Depression and chronic heart failure in the elderly: an intriguing relationship. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(6):451-459.
49. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56.
50. Vitale C, Spoletini I, Rosano GM. Frailty in Heart Failure: Implications for Management. *Card Fail Rev*. 2018;4(2):104-106.
51. McDonagh J, Martin L, Ferguson C, Jha, SR, Macdonald PS, Davidson PM, Newton PJ. Frailty assessment instruments in heart failure: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2018;17:23–35.
52. Díez-Villanueva P, Ariza-Solé A, Vidal MT, Bonanad C, Formiga F, Sanchis J, Martínez-Sánchez FJ, Ruiz Ros V, Sanmartín Fernández Mi, Bueno H, Martínez-Sellés M. Recomendaciones de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología para la valoración de la fragilidad en el anciano con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:63-71.
53. Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galán E, Ferrero-Martínez AI, Gonzalez-Guerrero JL, Hornillos-Calvo M, Menendez-Colino R, Torres-Torres I, Vilches-Moraga A, Galán MC, Suarez-Garcia F, Olcoz-Chiva MT, Rodríguez-Artalejo F. The frailty syndrome is associated with adverse health outcomes in very old patients with stable heart failure: A prospective study in six Spanish hospitals. *Int J Cardiol*. 2017;236:296-303.
54. Vidán MT, Blaya- Novakova V, Sánchez E, Ortiz J, Serra- Rexach J.A, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non- dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*.2016;18: 869-875.
55. Goldwater DS, Pinney SP. Frailty in advanced heart failure: a consequence of aging or a separate entity? *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;9:39–46.
56. Sternberg SA, Schwartz AW, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2129–38.
57. Walker DM, Gale CP, Lip G, Martin-Sanchez FJ, McIntyre HF, Mueller C, Price S, Sanchis J, Vidan MT, Wilkinson C, Zeymer U, Bueno H. Editor's

- choice – frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: a position paper from the acute cardiovascular care association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:176–93.
58. Murad K, Kitzman DW. Frailty and Multiple Comorbidities in the Elderly Patient with Heart Failure: Implications for Management. *Heart failure reviews*. 2012;17(0):581-588.
 59. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) *Eur Heart J*. 2005;26:215–225.
 60. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Topper A, Mehrhof F, Prettin C, Putnikovic B, Neskovic AN, Krotin M, Sakac D, Lainscak M, Edelmann F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:670–680.
 61. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) *Lancet*. 1997;349:747–752.
 62. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338–2345.
 63. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen CH, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, Desai AS, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJ, Packer M; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2576-2584.
 64. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002;162:1682–1688
 65. Kitzman DW, Rich MW. Age disparities in heart failure research. *JAMA*. 2010;304(17):1950–1951.
 66. Ridha I, Lindley R, MacIntyre RC. The challenges of clinical trials in the exclusion zone: the case of the frail elderly. *Australas J Ageing*. 2008;27(2):61–66

67. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
68. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015 Mar;44(2):213-8.
69. Zakine C, Garcia R, Narayanan K, Gandjbakhch E, Algalarrondo V, Lellouche N, Perier MC, Fauchier L, Gras D, Bordachar P, Piot O, Babuty D, Sadoul N, Defaye P, Deharo JC, Klug D, Leclercq C, Extramiana F, Boveda S, Marijon E. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator in the very elderly. *Europace.* 2019 Mar 19. [Epub ahead of print].
70. Expósito V, Rodríguez-Mañero M, González-Enríquez S, Arias MA, Sánchez-Gómez JM, Andrés La Huerta A, Bertomeu-González V, Arce-León Á, Barrio-López MT, Arguedas-Jiménez H, Seara JG, Rodríguez-Entem F. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator in elderly patients: results of a Spanish multicentre study. *Europace.* 2016 Aug;18(8):1203-10.
71. Kleipool EE, Hoogendijk EO, Trappenburg MC, Handoko ML, Huisman M, Peters MJ, Muller M. Frailty in Older Adults with Cardiovascular Disease: Cause, Effect or Both?. *Aging Dis.* 2018;9(3):489-497.
72. Cacciatore F, Amarelli C, Ferrara N, Della Valle E, Curcio F, Liguori I, Bosco Q, Maiello C, Napoli C, Bonaduce D, Abete P. Protective effect of physical activity on mortality in older adults with advanced chronic heart failure: A prospective observational study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Mar;26(5):481-488.
73. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1995;333:1190-1195.
74. Martínez-Sellés M, Vidán MT, López-Palop R, Rexach L, Sánchez E, Datino T, Cornide M, Carrillo P, Ribera JM, Díaz-Castro Ó, Bañuelos C. El anciano con cardiopatía terminal. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(4):409-21.
75. Formiga F, Manito N, Pujol R. Insuficiencia cardíaca terminal. *Medicina Clínica.* 2007; 128(7): 263-267.
76. Psocka MA, McKee KY, Liu AY, Elia G, De Marco T. Palliative Care in Heart Failure: What Triggers Specialist Consultation? *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(2):215-225.

77. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comin-Colet, Díaz B, Martínez de La Concha L, Martí B, Peña LM.. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:643–50.
78. Farre N, Vela E, Cleries M, Bustins M, Enjuanes C, Moliner P, Ruiz S, Verdú-Rotellar JM, Comín-Colet J. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88,195 patients. *Eur Heart J*. 2016;18(9):1132-40.
79. Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC, Austin PC, Wang X, Levy D, Lee DS. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly-admitted with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(4):414-21.
80. Dharmarajan K, Krumholz HM. Strategies to Reduce 30-Day Readmissions in Older Patients Hospitalized with Heart Failure and Acute Myocardial Infarction. *Curr Geriatr Rep* 2014; 3:306–15.
81. Krumholz HM, Hsieh A, Dreyer RP, Welsh J, Desai NR, Dharmarajan K. Trajectories of Risk for Specific Readmission Diagnoses after Hospitalization for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, or Pneumonia. *PLoS One*. 2016;11(10):e0160492.
82. Arora S, Patel P, Lahewala S, Patel N, Patel NJ, Thakore K, Amin A, Tripathi B, Kumar V, Shah H, Shah M, Panaich S, Deshmukh A, Badheka A, Gidwani U, Gopalan R. Etiologies, Trends and Predictors of 30-day readmission in patients with Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2017; 19(5):760-769.
83. Arora S, Lahewala S, Hassan Virk HU, Setareh-Shenas S, Patel P, Kumar V, Tripathi B, Shah H, Patel V, Gidwani U, Deshmukh A, Badheka A, Gopalan R. Etiologies, Trends, and Predictors of 30-Day Readmissions in Patients With Diastolic Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2017;120(4):616-624.
84. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1695-702.
85. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LI, Kim N, Suter LG, Lin H, Normand SL, Krumholz HM. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h411.
86. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LI, Barreto-Filho JA, Kim N, Bernheim SM, Suter LG, Drye EE, Krumholz HM. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*. 2013;309(4):355-63.

87. Chamberlain AM, Dunlay SM, Gerber Y, Manemann SM, Jiang R, Weston SA, Roger VL. Burden and Timing of Hospitalizations in Heart Failure: A Community Study. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):184-192.
88. Ziaieian B, Fonarow GC. The Prevention of Hospital Readmissions in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(4):379-85.
89. Krumholz HM. Post-hospital syndrome: an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med.* 2013; 368: 100-2.
90. Ashton CM, Kuykendall DH, Johnson ML, Wray NP and Wu L. The Association between the Quality of Inpatient Care and Early Readmission. *Ann Intern Med.* 1995;122:415-421.
91. Ashton CM, Del Junco DJ, Soucek J, Wray NP, Mansyur CL. The association between the quality of inpatient care and early readmission: a meta-analysis of the evidence. *Med Care.* 1997; 35(10):1044-59.
92. Van Walraven C, Bennett C, Jennings A, Austin PC, Forster AJ. Proportion of hospital re-admissions deemed avoidable: a systematic review. *CMAJ.* 2011;183:E391– 402.
93. Steyerberg EW. Applications of prediction models. In: *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development Validation and Updating.* New York, NY: Springer, 2009: 500.
94. Keenan PS, Normand SL, Lin Z, Drye EE, Bhat KR, Ross JS, Schuur JD, Stauffer BD, Bernheim SM, Epstein AJ, Wang Y, Herrin J, Chen J, Federer JJ, Mattera JA, Wang Y, Krumholz HM. An administrative claims measure suitable for profiling hospital performance on the basis of 30-day all-cause readmission rates among patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:29-37.
95. Krumholz HM, Horwitz L, Partovian C, et al. Hospital-wide (all-condition) 30-day risk-standardized readmission measure. New Haven, CT: Yale New Haven Health Services Corporation/Center, 2008.
96. Dunbar-Yaffe, R, Stitt A, Lee J.J, Mohamed S, Lee DS. Assessing Risk and Preventing 30-Day Readmissions in Decompensated Heart Failure: Opportunity to Intervene? *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(5):309-17.
97. Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, Sipsma H, Wang Y, Walsh MN, Goldmann D, White N, Pina IL, Krumholz HM. Hospital strategies associated with 30-day readmission rates for patients with heart failure *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013; 6:444-450.
98. Ross JS, Mulvey GK, Stauffer B, et al. Statistical models and patient predictors of readmission for heart failure: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168:1371-1386.

99. Kansagara D, Englander H, Salanitro A, Kagen D, Theobald C, Freeman M, Kripalani S. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *JAMA*. 2011;306(15):1688-98.
100. Kossovsky MP, Sarasin FP, Perneger TV, Chopard P, Sigaud P, Gaspoz J. Unplanned readmissions of patients with congestive failure: do they reflect in-hospital quality of care or patient characteristics? *Am J Med* 2000;109:386-90.
101. Mirkin KA, Enomoto LM, Caputo GM, Hollenbeak CS. Risk factors for 30-day readmission in patients with congestive heart failure. *Heart Lung*. 2017;46(5):357-362.
102. Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Laskar S, Smith AL, Dunbar S, Triposkiadis F, Butler J. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail*. 2011;17:54-75.
103. Huynh Q, Venn AJ, Marwick TH. Socioeconomic Disadvantage and Days at Home After Hospital Discharge of Patients with Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2018;122(4):616-624.
104. Au AG, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz J, Kaul P, van Walraven C. Predicting the risk of unplanned readmission or death within 30 days of discharge after a heart failure hospitalization. *Am Heart J*. 2012;164:365–72.
105. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder MT, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, Jeker U, Buser P, Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP; TIME-CHF Investigators. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *Am Heart J*. 2010;160:308–14.
106. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A, Valero E, García-Blas S, Cardells I, Bodí V, Chorro FJ, Sanchis J. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):798-802.
107. Mahajan, S. M., Heidenreich, P., Abbott, B., Newton, A., Ward, D. Predictive models for identifying risk of readmission after index hospitalization for heart failure: A systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2018;17(8):675-689
108. Thavendiranathan P, Yingchoncharoen T, Grant A, Seicean S, Landers SH, Gorodeski EZ, Marwick TH. Prediction of 30-day heart failure-specific readmission risk by echocardiographic parameters. *Am J Cardiol*. 2014 Jan 15;113(2):335-41.
109. Demissei BG, Postmus D, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Givertz MM, Bloomfield DM, van Veldhuisen DJ, Dittrich HC, Hillege HL, Voors AA. Plasma biomarkers to predict or rule out early post-discharge events after hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(6):728-738.

110. Khazanie P, Heizer GM, Hasselblad V, Armstrong PW, Califf RM, Ezekowitz J, Dickstein K, Levy WC, McMurray JJ, Metra M, Tang WH, Teerlink JR, Voors AA, O'Connor CM, Hernandez AF, Starling R. Predictors of clinical outcomes in acute decompensated heart failure: Acute study of clinical effectiveness of nesiritide in decompensated heart failure outcome models. *Am Heart J.* 2015; 170: 290-297.
111. Krumholz HM, Chaudhry SI, Spertus JA, Mattera JA, Hodshon B, Herrin J. Do Non-Clinical Factors Improve Prediction of Readmission Risk?: Results From the Tele-HF Study. *JACC Heart Fail.* 2016 Jan;4(1):12-20.
112. Bradford C, Shah BM, Shane P, Wachi N, Sahota K. Patient and clinical characteristics that heighten risk for heart failure readmission. *Res Social Adm Pharm* 2017; 13: 1070-108.
113. Ahmad FS, French B, Bowles KH, Sevilla-Cazes J, Jaskowiak-Barr A, Gallagher TR, Kangovi S, Goldberg LR, Barg FK, Kimmel SE. Incorporating patient-centered factors into heart failure readmission risk prediction: A mixed-methods study. *Am Heart J.* 2018;200:75-82.
114. Huynh QL, Negishi K, Blizzard L, Sanderson K, Venn AJ, Marwick TH. Predictive Score for 30-Day Readmission or Death in Heart Failure . *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):362–364.
115. Hammill BG, Curtis LH, Fonarow GC, Heidenreich PA, Yancy CW, Peterson ED, Hernandez AF. Incremental value of clinical data beyond claims data in predicting 30-day outcomes after heart failure hospitalization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011; 4(1):60–67.
116. Amarasingham R, Moore BJ, Tabak YP, Drazner MH, Clark CA, Zhang S, Reed WG, Swanson TS, Ma Y, Halm EA. An automated model to identify heart failure patients at risk for 30-day readmission or death using electronic medical record data. *Med Care.*2010;48(11):981–988.
117. Van Walraven C, Dhalla IA, Bell C, Etchells E, Stiell IG, Zarnke K, Austin PC, Forster AJ. Derivation and validation of an index to predict early death or unplanned readmission after discharge from hospital to the community. *CMAJ.* 2010;182(6):551-7.
118. Lupón J, de Antonio M, Galán A, Vila J, Zamora E, Urrutia A, Bayes-Genis A. Combined Use of the Novel Biomarkers High-Sensitivity Troponin T and ST2 for Heart Failure Risk Stratification vs Conventional Assessment. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(3):234-43.
119. Bayes-Genis A, Núñez J, Núñez E, Martínez JB, Ferrer MP, de Antonio M, Zamora E, Sanchis J, Rosés JL. Multi-Biomarker Profiling and Recurrent Hospitalizations in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:37.
120. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, Fonarow GC, Greenberg B, Januzzi JL Jr, Kiernan MS, Liu PP, Wang TJ, Yancy CW,

Zile MR; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Research role of biomarkers for the prevention, assessment, and Management of Heart Failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*.2017;135:1054-1091.

121. McIlvennan CK, Eapen ZJ, Allen LA. Hospital Readmissions Reduction Program. *Circulation*. 2015;131(20):1796-1803.
122. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, Hammill BG, Heidenreich PA, Yancy CW, Peterson ED, Curtis LH. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA* 2010;303:1716–1722.
123. Altfeld SJ, Shier GE, Rooney M, Johnson TJ, Golden RL, Karavolos K, Avery E, Nandi V, Perry AJ. Effects of an enhanced discharge planning intervention for hospitalized older adults: a randomized trial. *Gerontologist*. 2013;53:430–440.
124. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(11):1358-67.
125. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:774–784.
126. Comín-Colet J, Verdú-Rotellar JM, Vela E, Clèries M, Bustins M, Mendoza L, Badosa N, Cladellas M, Ferré S, Bruguera J; working group of the Integrated Program for Heart Failure Management of the Barcelona Litoral Mar Integrated Health Care Area, Spain. Efficacy of an integrated hospital-primary care program for heart failure: a population-based analysis of 56,742 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(4):283-93.
127. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, Coppens M, Brian Haynes R, Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1427-1443.
128. Comín-Colet J, Enjuanes C, Lupón J, Cainzos-Achirica M, Badosa N, Verdú JM. Transitions of Care Between Acute and Chronic Heart Failure: Critical Steps in the Design of a Multidisciplinary Care Model for the Prevention of Rehospitalization . *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(10):951-961.

129. Instituto Nacional de Estadística. Datos actualizados el 5 de noviembre de 2018.
130. Lemmens KM, Nieboer AP, van Schayck CP, Asin JD, Huijsman R. A model to evaluate quality and effectiveness of disease management. *Qual Saf Health Care*. 2008;17(6):447-53.
131. Albert NM, Barnason S, Deswal A, Hernandez A, Kociol R, Lee E, Paul S, Ryan CJ, White-Williams C; American Heart Association Complex Cardiovascular Patient and Family Care Committee of the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Transitions of care in heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):384-409.
132. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for Heart Failure: Predict or Prevent?. *Circulation*. 2012; 126(4), 501–506.
133. Gonth J, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004;25:1570–1595.
134. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, Steimle AE, Go AS. Post-discharge follow-up characteristics associated with 30-day readmission after heart failure hospitalization. *Med Care*. 2016;54:365–372.
135. Baker H, Oliver-McNeil S, Deng L, Hummel SL. Regional hospital collaboration and outcomes in medicare heart failure patients: see you in 7. *JACC Heart Fail*. 2015;3:765–773.
136. Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams MV. Interventions to reduce 30-day rehospitalization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;155:520–528.
137. Gallagher R, Luttk ML, Jaarsma T. Social support and self-care in heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2011;26:439–445.
138. Harrison MB, Browne GB, Roberts J, Tugwell P, Gafni A, Graham ID. Quality of life of individuals with heart failure: a randomized trial of the effectiveness of two models of hospital-to-hometransition. *Med Care*. 2002;40:271–282
139. Naylor MD, Brooten DA, Campbell RL, Maislin G, McCauley KM, Schwartz JS. Transitional care of older adults hospitalized with heart failure: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:675–684.
140. Leppin AL, Gionfriddo MR, Kessler M, Brito JP, Mair FS, Gallacher K, Wang Z, Erwin PJ, Sylvester T, Boehmer K, Ting HH, Murad MH, Shippee ND,

- Montori VM. Preventing 30-day hospital readmissions: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1095-107.
141. Albert NM, Buchsbaum R, Li J. Randomized study of the effect of video education on heart failure healthcare utilization, symptoms, and self-care behaviors. *Patient Educ Couns.* 2007;69:129–139.
142. Davis KK, Mintzer M, Dennison Himmelfarb CR, Hayat MJ, Rotman S, Allen J. Targeted intervention improves knowledge but not self-care or readmissions in heart failure patients with mild cognitive impairment. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14:1041–1049.
143. Linné AB, Liedholm H. Effects of an interactive CD-program on 6 months readmission rate in patients with heart failure – a randomised, controlled trial NCT00311194. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6:30.
144. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005;111:179–185.
145. Nucifora G, Albanese MC, De Biaggio P, Caliandro D, Gregori D, Goss P, et al. Lack of improvement of clinical outcomes by a low-cost, hospital-based heart failure management programme. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006;7: 614-22.
146. Capomolla S, Pinna G, La Rovere MT, Maestri R, Ceresa M, Ferrari M, Febo O, Caporotondi A, Guazzotti G, Lenta F, Baldin S, Mortara A, Cobelli F. Heart failure case disease management program: a pilot study of home telemonitoring versus usual care. *Eur Heart J.Suppl* 2004;6(Suppl F):F91–F98.
147. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon BV, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:2301–2309.
148. Dendale P, De Keulenaer G, Troisfontaines P, Weytjens C, Mullens W, Elegeert I, Ector B, Houbrechts M, Willekens K, Hansen D. Effect of a telemonitoring-facilitated collaboration between general practitioner and heart failure clinic on mortality and rehospitalization rates in severe heart failure: the TEMA-HF 1 (TElemonitoring in the MAnagement of Heart Failure) study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:333–340.
149. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH, Investigators T-H. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1654–1664.
150. Dar O, Riley J, Chapman C, Dubrey SW, Morris S, Rosen SD, Roughton M, Cowie MR. A randomized trial of home telemonitoring in a typical elderly heart

- failure population in North West London: results of the Home-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:319–325.
151. Pekmezaris R, Mitzner I, Pecinka KR, Nouryan CN, Lesser ML, Siegel M, Swiderski JW, Moise G, Younker R, Smolich K. The impact of remote patient monitoring (telehealth) upon Medicare beneficiaries with heart failure. *Telemed J E Health.* 2012;18:101–108.
152. Weintraub A, Gregory D, Patel AR, Levine D, Venesy D, Perry K, Delano C, Kon-stam MA. A multicenter randomized controlled evaluation of automated home monitoring and telephonic disease management in patients recently hospitalized for congestive heart failure: the SPAN-CHF II trial. *J Card Fail.* 2010;16:285–292.
153. Schwarz KA, Mion LC, Hudock D, Litman G. Telemonitoring of heart failure patients and their caregivers: a pilot randomized controlled trial. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2008;23:18-26.
154. Goldberg LR, Piette JD, Walsh MN, Frank TA, Jaski BE, Smith AL, et al; WHARF Investigators. Randomized trial of a daily electronic home monitoring system in patients with advanced heart failure: the Weight Monitoring in Heart Failure (WHARF) trial. *Am Heart J.* 2003;146:705-12.
155. Wakefield BJ, Ward MM, Holman JE, Ray A, Scherubel M, Burns TL, Kienzle MG, Rosenthal GE. Evaluation of home telehealth following hospitalization for heart failure: a randomized trial. *Telemed J E Health* 2008;14:753–761.
156. Riegel B, Carlson B, Kopp Z, LePetri B, Glaser D, Unger A. Effect of a standardized nurse case-management telephone intervention on resource use in patients with chronic heart failure. *Arch Intern Med.* 2002;162:705-12.
157. Riegel B, Carlson B, Glaser D, Romero T. Randomized controlled trial of telephone case management in Hispanics of Mexican origin with heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:211-9.
158. Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, et al; Competence Network Heart Failure. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail.* 2012;5:25-35.
159. Domingues FB, Clausell N, Aliti GB, Dominguez DR, Rabelo ER. Education and telephone monitoring by nurses of patients with heart failure: randomized clinical trial. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96:233-9
160. Dunagan WC, Littenberg B, Ewald GA, Jones CA, Emery VB, Waterman BM, et al. Randomized trial of a nurse-administered, telephone-based disease management program for patients with heart failure. *J Card Fail.* 2005;11:358-65.

161. Jerant AF, Azari R, Martinez C, Nesbitt TS. A randomized trial of telenursing to reduce hospitalization for heart failure: patient-centered outcomes and nursing indicators. *Home Health Care Serv Q.* 2003;22:1–20.
162. Aguado O, Morcillo C, Delàs J, Rennie M, Bechich S, Schembari A, Fernández F, Rosell F. Long-term implications of a single home-based educational intervention in patients with heart failure. *Heart Lung.* 2010;39(6 Suppl):S14–S22.
163. Aldamiz-Echevarría Iraúrgui B, Muñiz J, Rodríguez-Fernández JA, Vidán-Martínez L, Silva-César M, Lamelo-Alfonsín F, Díaz-Díaz JL, Ramos-Polledo V, Castro-Beiras A. Randomized controlled clinical trial of a home care unit intervention to reduce readmission and death rates in patients discharged from hospital following admission for heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2007; 60: 914–922.
164. Stewart S, Horowitz JD. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. *Circulation.* 2002;105:2861–2866.
165. Thompson DR, Roebuck A, Stewart S. Effects of a nurse-led, clinic and home-based intervention on recurrent hospital use in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:377–384.
166. Kwok T, Lee J, Woo J, Lee DT, Griffith S. A randomized controlled trial of a community nurse-supported hospital discharge programme in older patients with chronic heart failure. *J Clin Nurs.* 2008;17:109–117.
167. Brotons C, Falces C, Alegre J, Ballarín E, Casanovas J, Catà T, Martínez M, Moral I, Ortiz J, Pérez E, Rayó E, Recio J, Roig E, Vidal X. Randomized clinical trial of the effectiveness of a home-based intervention in patients with heart failure: the IC-DOM study. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:400–408.
168. Blue L, Lang E, McMurray JJ, Davie AP, McDonagh TA, Murdoch DR, Petrie MC, Connolly E, Norrie J, Round CE, Ford I, Morrison CE. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ.* 2001;323:715–718.
169. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med.* 1998;158:1067-72.
170. Kimmelstiel C, Levine D, Perry K, Patel AR, Sadaniantz A, Gorham N, Cunnie M, Duggan L, Cotter L, Shea-Albright P, Poppas A, LaBresh K, Forman D, Brill D, Rand W, Gregory D, Udelson JE, Lorell B, Konstam V, Furlong K, Konstam MA. Randomized, controlled evaluation of short and long-term benefits of heart failure disease management within a diverse provider network: the SPAN-CHF trial. *Circulation.* 2004;110:1450-5.

171. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, Van Anden E, Brinker JA, Thiemann DR, Terrin M, Forman S, Gottlieb SH. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:471-80.
172. Strömberg A, Mårtensson J, Fridlund B, Levin LA, Karlsson JE, Dahlström U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J.* 2003;24:1014-1023.
173. Ducharme A, Doyon O, White M, Rouleau JL, Brophy JM. Impact of care at a multidisciplinary congestive heart failure clinic: a randomized trial. *CMAJ.* 2005;173:40-5.
174. Atienza F, Anguita M, Martinez-Alzamora N, Osca J, Ojeda S, Almenar L, Ridocci F, Vallés F, de Velasco JA, PRICE Study Group. Multicenter randomized trial of a comprehensive hospital discharge and outpatient heart failure management program. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:643-652.
175. Del Sindaco D, Pulignano G, Minardi G, Apostoli A, Guerrieri L, Rotoloni M, Petri G, Fabrizi L, Caroselli A, Venusti R, Chiantera A, Giulivi A, Giovannini E, Leggio F. Two-year outcome of a prospective, controlled study of a disease management programme for elderly patients with heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007;8:324-329.
176. Leventhal ME, Denhaerynck K, Brunner-La Rocca HP, Burnand B, Conca-Zeller A, Bernasconi AT, Mahrer-Imhof R, Froelicher ES, De Geest S. Swiss Interdisciplinary Management Programme for Heart Failure (SWIM-HF): a randomised controlled trial study of an outpatient inter-professional management programme for heart failure patients in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13171.
177. McDonald K, Ledwidge M, Cahill J, Quigley P, Maurer B, Travers B, Ryder M, Kieran E, Timmons L, Ryan E. Heart failure management: multidisciplinary care has intrinsic benefit above the optimization of medical care. *J Card Fail.* 2002;8:142-148.
178. Duffy JR, Hoskins LM, Dudley-Brown S. Improving outcomes for older adults with heart failure: a randomized trial using a theory-guided nursing intervention. *J Nurs Care Qual.* 2010;25:56-64.
179. Laramee AS, Levinsky SK, Sargent J, Ross R, Callas P. Case management in a heterogeneous congestive heart failure population: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2003;163:809-817.
180. DeBusk RF, Miller NH, Parker KM, Bandura A, Kraemer HC, Cher DJ, West JA, Fowler MB, Greenwald G. Care management for low-risk patients with heart failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:606-613.

181. Jaarsma T, Van der Wal M, Lesman-Leegte I, Luttik M, Hogenhuis J, Veeger N, Sanderman R, Hoes A, Gilst W, Lok D, Dunselman P, Tijssen J, Hillege H, Veldhuisen D. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2008;168:316–324.
182. Wierzchowiecki M, Poprawski K, Nowicka A, Kandziora M, Piatkowska A, Jankowiak M, Michałowicz B, Stawski W, Dziamska M, Kaszuba D, Szymanowska K, Michalski M. A new programme of multidisciplinary care for patients with heart failure in Poznań: one-year follow-up. *Kardiol Pol.* 2006;64:1063–1070.
183. Mejhert M, Kahan T, Persson H, Edner M. Limited long term effects of a management programme for heart failure. *Heart.* 2004;90:1010–1015.
184. Gonzalez-Guerrero JL, Alonso-Fernandez T, Garcia-Mayolin N, Gusi N, Ribera-Casado JM. Effectiveness of a follow-up program for elderly heart failure patients after hospital discharge. A randomized controlled trial. *Eur Geriatr Med.* 2014;5:252–257.
185. Holland R, Brooksby I, Lenaghan E, Ashton K, Hay L, Smith R, Shepstone L, Lipp A, Daly C, Howe A, Hall R, Harvey I. Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;334:1098.
186. Triller DM, Hamilton RA. Effect of pharmaceutical care services on outcomes for home care patients with heart failure. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:2244–2249.
187. López Cabezas C, Falces Salvador C, Cubí Quadrada D, Arnau Bartés A, Ylla Boré M, Muro Perea N, Homs Peipoch E. Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs regular follow-up in patients with heart failure. *Fam Hosp.* 2006;30:328–342.
188. Milfred-LaForest SK, Gee JA, Pugacz AM, Piña IL, Hoover DM, Wenzell RC, Felton A, Guttenberg E, Ortiz J. Heart Failure Transitions of Care: A Pharmacist-Led Post-Discharge Pilot Experience. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017; 60(2):249-258.
189. Cheng JW. Current perspectives on the role of the pharmacist in heart failure management. *Integr Pharm Res Pract.* 2018;7:1-11.
190. Vedel I, Khanassov V. Transitional care for patients with congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med.* 2015;13: 562–71.
191. Lupón J, Parajón T, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, Prats M, Valle V. Reduction in heart failure hospitalization rate during the first year of follow-up at a multidisciplinary unit. *Rev Esp Cardiol.* 2005 Apr;58(4):374-80.

192. Ong MK, Romano PS, Edgington S, Aronow HU, Auerbach AD, Black JT, De Marco T, Escarce JJ, Evangelista LS, Hanna B, Ganiats TG, Greenberg BH, Greenfield S, Kaplan SH, Kimchi A, Liu H, Lombardo D, Mangione CM, Sadeghi B, Sadeghi B, Sarrafzadeh M, Tong K, Fonarow GC; Better Effectiveness After Transition–Heart Failure (BEAT-HF) Research Group. Effectiveness of Remote Patient Monitoring After Discharge of Hospitalized Patients With Heart Failure: The Better Effectiveness After Transition - Heart Failure (BEAT-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(3):310–318.
193. Currell R, Urquhart C, Wainwright P, Lewis R. Telemedicine versus face to face patient care: effects on professional practice and health care outcomes. *CochraneDatabase Syst Rev.* 2000;(2):CD002098.
194. Cline CM, Israelsson BY, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart.* 1998;80:442–446.
195. Ledwidge M, Barry M, Cahill J, et al. Is multidisciplinary care of heart failure cost-beneficial when combined with optimal medical care? *Eur J Heart Fail.* 2003;5:381–389.
196. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M, Matejka G, Persson B, Fagerberg B. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate to severe, chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:1254–1260.
197. Doughty RN, Wright SP, Pearl A, Walsh HJ, Muncaster S, Whalley GA, Gamble G, Sharpe N. Randomized, controlled trial of integrated heart failure management. The Auckland Heart Failure Management Study. *Eur Heart J.* 2002;23:139–146.
198. Capomolla S, Febo O, Ceresa M, Caporotondi A, Guazzotti G, La Rovere M, Ferrari M, Lenta F, Baldin S, Vaccarini C, Gnemmi M, Pinna G, Maestri R, Abelli P, Verdirosi S, Cobelli F. Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day-hospital and usual care. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1259–1266.
199. Vader JM, LaRue SJ, Stevens SR, Mentz RJ, DeVore AD, Lala A, Groarke JD, AbouEzzeddine OF, Dunlay SM, Grodin JL, Dávila-Román VG, de Las Fuentes L. Timing and causes of readmission after acute heart failure hospitalization-insights from the Heart Failure Network Trials. *J Card Fail.* 2016;22:875–883.
200. DeVore AD, Cox M, Eapen ZJ, Yancy CW, Bhatt DL, Heidenreich PA, Peterson ED, Fonarow GC, Hernandez AF. Temporal trends and variation in early scheduled follow-up after a hospitalization for heart failure findings from get with the guidelines-heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1).
201. Buckley LF, Carter DM, Matta L, Cheng JW, Stevens C, Belenkiy RM, Burpee LJ, Young MA, Weiffenbach CS, Smallwood JA, Stevenson LW, Desai

- AS. Intravenous Diuretic Therapy for the Management of Heart Failure and Volume Overload in a Multidisciplinary Outpatient Unit. *JACC Heart Fail.* 2016 Jan;4(1):1-8.
202. Lazkani M, Ota KS. The role of outpatient intravenous diuretic therapy in a transitional care program for patients with heart failure: a case series. *J Clin Med Res.* 2012;4:434–438.
203. Hebert K, Dias A, Franco E, Tamariz L, Steen D, Arcement LM. Open access to an outpatient intravenous diuresis program in a systolic heart failure disease management program. *Congest Heart Fail.* 2011;17:309–313.
204. Ryder M, Murphy NF, McCaffrey D, O’Loughlin C, Ledwidge M, McDonald K. Outpatient intravenous diuretic therapy; potential for marked reduction in hospitalisations for acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:267– 272.
205. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36:657–668.
206. Saleh SS, Freire C, Morris-Dickinson G, Shannon T. An effectiveness and cost–benefit analysis of a hospital-based discharge transition program for elderly Medicare recipients. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1051–1056.
207. Cerqueiro JM, González-Franco A, Montero-Pérez-Barquero M, Llácer P, Conde A, Dávila MF, Carrera M, Serrado A, Suárez I, Pérez-Silvestre J, Satué JA, Arévalo-Lorido JC, Rodríguez A, Herrero A, Jordana R, Manzano L. Reduction in hospitalisations and emergency department visits for frail patients with heart failure: Results of the UMIPIC healthcare programme. *Rev Clin Esp.* 2016 Jan-Feb;216(1):8-14.
208. Readmission risk score for heart failure [citado 20 Dic 2016]. Disponible en: [http:// www.readmissionscore.org/heart_failure.php](http://www.readmissionscore.org/heart_failure.php).
209. Wiley JF, Chan YK, Ahamed Y, Ball J, Carrington MJ, Riegel B, Stewart S. Multimorbidity and the risk of all-cause 30-day readmission in the setting of multidisciplinary Management of Chronic Heart Failure: a retrospective analysis of 830 hospitalized patients in Australia. *J Cardiovasc Nurs.* 2018; 33(5):437-445.
210. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2008 an update: a report from the American Heart Association statistics Committee and stroke statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-e146.

211. Bayes-Genis A, Núñez J, Lupón J. Soluble ST2 for prognosis and monitoring in heart failure: the new gold standard? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2389–92.
212. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358(20):2148-2159.
213. Giannesi D. Multimarker approach for heart failure management: perspectives and limitations. *Pharmacol Res*. 2011; 64(1):11-24
214. Kakkar R, Lee RL. Directions from Hecate: towards a multimaker approach for heart failure assessment. *Eur Heart J*. 2011;13(7):691-693
215. Meijers WC, van der Velde AR, de Boer RA. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Netherlands Heart Journal*. 2016;24(4):252-258.
216. Mallick A, Januzzi Jr JL. Biomarkers in Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(6): 514-525.
217. Januzzi Jr. JL. Natriuretic Peptides, Ejection Fraction, and Prognosis. Parsing the Phenotypes of Heart Failure *JACC*. 2013;61(14):1507–9
218. Maisel AS, Richards M, Pascual-Figal D, Mueller C. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):32B– 7B.
219. Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, de Antonio M, Motiwala SR, Zamora E, Galán A, Domingo M, Urrutia A, Lupón J. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *J Card Fail*. 2015;21:355–61.
220. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, Slater R, Palmer BM, Van Buren P, Meyer M, Redfield MM, Bull DA, Granzier HL, LeWinter MM. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131:1247–59.
221. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776–803.
222. Kang SM, Kang SH, Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, Yoo BS, Jeon ES, Kim JJ, Cho MC, Chae SC, Ryu KH, Oh BH; KorHF Registry. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart*. 2015;101:1881–8.

223. Pandey A, Golwala H, Sheng S, DeVore AD, Hernandez AF, Bhatt DL, Heidenreich PA, Yancy CW, de Lemos JA, Fonarow GC. Factors associated with and prognostic implications of cardiac troponin elevation in decompensated heart failure with preserved ejection fraction: findings from the American Heart Association get with the guidelines–heart failure program. *JAMA Cardiol.* 2017;2:136–45.
224. Jhund PS, Claggett BL, Voors AA, Zile MR, Packer M, Pieske BM, Kraigher-Krainer E, Shah AM, Prescott MF, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JJ, Solomon SD; PARAMOUNT Investigators. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor Neprilysin inhibitor LCZ696. *Circ Heart Fail.* 2014;7:953–9.
225. Núñez J, Núñez E, Consuegra L, Sanchis J, Bodí V, Martínez-Brotons A, Bertomeu-González V, Robles R, Bosch MJ, Fácila L, Darmofal H, Llàcer A. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart.* 2007;93:716–21.
226. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization inpatients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2:429–36.
227. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, Ng LL, Metra M, Ter Maaten JM, Lang CC, Hillege HL, van der Harst P, Filippatos G, Dickstein K, Cleland JG, Anker SD, Zwinderman AH. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:627–3.

12. ANNEXES

ARTICLE: UNA INTERVENCIÓ PRECOÇ PER REDUIR REINGRESSOS A 30 DIES EN PACIENTS FRÀGILS AMB INSUFICIÈNCIA CARDÍACA MANTÉ EL SEU BENEFICI A L'ANY.

Pacho C, Domingo M, Núñez R, Lupón J, Vela E, Bayés-Genis A. An Early Post-discharge Intervention Planned to Reduce 30-day *Readmissions in old and Frail Heart Failure Patients Remains Beneficial at 1 Year*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019 Mar;72(3):261-263. Epub 2018 Feb 23. Impact Factor: 5,166.

A multicenter study based on the autopsies of patients who died during resuscitation⁴ found a traumatic complication rate of 75% in the manual compression group and 91% in the mechanical compression group. Both groups had a mean CPR time of 35 minutes, slightly lower than the mechanical compression group in our series, but still a high percentage of traumatic complications. It is worth mentioning here that in our series there were several patients treated with mechanical compressions and short ROSC times who had potentially serious complications (Table 2).

Despite the descriptive nature and small sample size of our study, there were no differences in terms of survival and good neurological status at discharge between the 2 groups. These results agree with the evidence published to date: in 4 of the randomized studies¹ there was no demonstrated superiority of mechanical compression systems; equivalence was demonstrated in the CIRC study.²

The advanced life support algorithm in the 2015 ERC resuscitation guidelines⁵ recommends the use of mechanical devices as a reasonable alternative when high-quality manual compressions are impractical or compromise the safety of the provider (transport, coronary angiography) or when prolonged CPR is necessary. In these cases, we believe that a low threshold of clinical suspicion for traumatic lesions and the systematic use of imaging to exclude them could help in the early detection of potentially serious complications.

Josep Iglesias,^{a,*} Pablo Loma-Osorio,^{a,c,*} Jaime Aboal,^a María Núñez,^a and Ramon Brugada^{a,b,c,d}

^aDepartamento de Cardiología, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, Spain

^bDepartamento de Genética, Centro de Genética Cardiovascular, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Girona (IDIBGI), Girona, Spain

^cDepartamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Girona, Girona, Spain

^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain

* Corresponding author:

E-mail addresses: jiglesies@gmail.com (J. Iglesias), plomaosorio@gmail.com (P. Loma-Osorio).

Available online 11 April 2018

REFERENCES

- Gates S, Quinn T, Deakin C, et al. Mechanical chest compression for out of hospital cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2015;94:91–97.
- Wik L, Olsen JA, Persse D, et al. Manual vs. integrated automatic load-distributing band CPR with equal survival after out of hospital cardiac arrest. The randomized CIRC trial. *Resuscitation*. 2014;85:741–748.
- Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D, et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the LINC randomized trial. *JAMA*. 2014;311:53–61.
- Smekal D, Lindgren E, Sandler H. CPR-related injuries after manual or mechanical chest compressions with the LUCAS device: A multicentre study of victims after unsuccessful resuscitation. *Resuscitation*. 2014;85:1708–1712.
- Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al. ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: section 1: Executive summary. *Resuscitation*. 2015;95:1–80.

<https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.01.019>
1885-5857/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

An Early Post-discharge Intervention Planned to Reduce 30-day Readmissions in old and Frail Heart Failure Patients Remains Beneficial at 1 Year



Una intervención precoz para reducir reingresos a los 30 días en pacientes ancianos frágiles con insuficiencia cardiaca mantiene su beneficio al año

To the Editor,

The Structured multidisciplinary outpatient clinic for Old and frail Post-discharge patients hospitalized for heart failure (STOP-HF Clinic) study was designed to reduce 30-day readmission rates and to facilitate the transition to primary care of vulnerable patients recently admitted for acutely decompensated heart failure (HF).¹ The interventions performed in the STOP-HF Clinic study have recently been reported.¹ In summary, this was a prospective study including 518 patients (age 82 years; Barthel score, 70; Charlson index, 5.6) and starting 4.9 ± 2 days after discharge. The STOP-HF Clinic study is a 1-month intervention (up to 2–3 months in very specific cases) that included a number of actions ranging from health literacy, early reassessment, increased quality of medical management, with intravenous therapies if needed, and personalized transition of care. The efficacy of the STOP-HF Clinic was confirmed, examining its 30-day impact with the official readmission data registry of the Catalan Health Service (CatSalut), which provides medical care to 7.5 million people in Catalonia, Spain. We reported a ~ 50% reduction in the all-cause 30-day readmission rate after an index hospitalization for HF, mainly driven by the reduction in HF-related readmissions.

Whether an early postdischarge intervention, such as the STOP-HF Clinic, may have an impact on subsequent readmissions

in the following year remained to be determined. Accordingly, our aim was to assess the 1-year readmission rate of the STOP-HF Clinic cohort and to compare, as a natural experiment, the 1-year readmission rate of the STOP-HF referral area against that of a control group comprising the patients in the remainder of the CatSalut area. For this long-term analysis, the primary endpoint was HF-related rehospitalization at 1 year. We also addressed all-cause death and the composite endpoint of all-cause death or HF-related hospitalization in the on-site cohort. At 1-year, 151 (29.2%) patients were readmitted at least once for HF (with a total of 204 hospitalizations) and 128 (24.7%) died; the composite endpoint occurred in 216 patients (41.7%).

Readmission rates within the STOP-HF referral area (~ 250 000 people) were compared with those of the CatSalut registry (~ 7.5 million people) during 2 time periods: pre-STOP-HF (2012–2013) and post-STOP-HF (2014–2015). The 1-year HF-related readmission rates were significantly lower in the STOP-HF referral area than in the CatSalut registry in the 2014 to 2015 period ($P < .001$), whereas they were nonsignificantly different in the 2012 to 2013 period (Table). Indeed, in the 2014 to 2015, period a 36% reduction in 1-year HF-related hospitalizations in the STOP-HF referral area was observed, while rehospitalizations remained unchanged in the CatSalut registry. The Figure shows the probability actuarial curves of HF-related readmissions (Figure A) and all-cause readmissions (Figure B) after an index HF hospitalization within the CatSalut area and the STOP-HF referral area. Compared with the rest of the CatSalut area, the STOP-HF referral area showed a significant decline in HF readmissions during the 2014 to 2015 period, with the 2 curves following diverging paths starting before the first month and up to the 1-year follow-up ($P < .001$ using the Wilcoxon-Gehan test).

Table
CatSalut Population-based Data During the 2 Study Periods

Index admission 2012-2013 period			
	STOP-HF referral area	Catalan Health Service	P
Total index HF admissions	1251	30995	
All-cause 1-year readmissions	522 (41.7)	13272 (42.8)	.449
HF-related	293 (23.4)	7754 (25.0)	.206
Non-HF-related	229 (18.3)	5518 (17.8)	.410
Index admission 2014-2015 period			
	STOP-HF referral area	Catalan Health Service	P
Total index HF admissions	1296	31383	
All-cause 1-year readmissions	416 (32.1)	12925 (41.2)	<.001
HF-related	193 (14.9)	7644 (24.4)	<.001
Non-HF-related	223 (17.2)	5281 (16.8)	.681

Discharges with a primary diagnosis of chronic disease not involving the circulatory system and having no external cause, and readmissions due to a complication of the index admission.

HF, heart failure; HF-related, recurrence of heart failure; Non HF-related, nonrecurrence of heart failure.

Data are expressed as No. or No. (%).

All-cause 1-year readmissions showed a similar trend; of note, this was only driven by the reduction in HF-related readmissions, as non-HF-related readmissions remained similar in the 2 study

periods (Table). This reduction in 1-year HF-related hospitalizations in the STOP-HF referral area was not related to an increase in mortality (31.3% vs 28.6%, $P = .15$).

What is the most likely explanation for the long-term impact of such a short-term intervention? Three main mechanisms are proposed and discussed. First, when a prolonged strategy is not feasible—or cost-efficient—to be carried out over time, the number and the intensity of the actions included may play an essential role in the program’s success. Considering an aging population such as ours, holistic management may be a key issue. Indeed, Saleh et al.² analyzed elderly Medicare beneficiaries randomized to receive a 45-day intervention including 5 activities, and the 1-year readmission analysis revealed that control participants were more likely to be readmitted than intervention participants (58.2% vs 48.2%) with a favorable cost-benefit analysis. A recent example of the benefits of comprehensive and multidisciplinary interventions (a 1 year-long intervention) is the Integrated Management Units for Patients with HF (UMIPIC) program,³ which obtained a very significant reduction in 1-year HF readmissions when compared with the previous year. By contrast, time-limited but less broad interventions were unsuccessful in reducing mid- and long-term outcomes. Second, by acting during the most vulnerable phase, we may have been most effective. Indeed, the concept “hospitalization begets hospitalization” is currently well recognized. Thus, by reducing early-stage hospitalizations, we may be acting on subsequent hospitalizations, and this is of the utmost importance for patients’ quality of life and for the sustainability of the health care system. Finally, an integrated approach that facilitates the transition to primary care management with a written medical

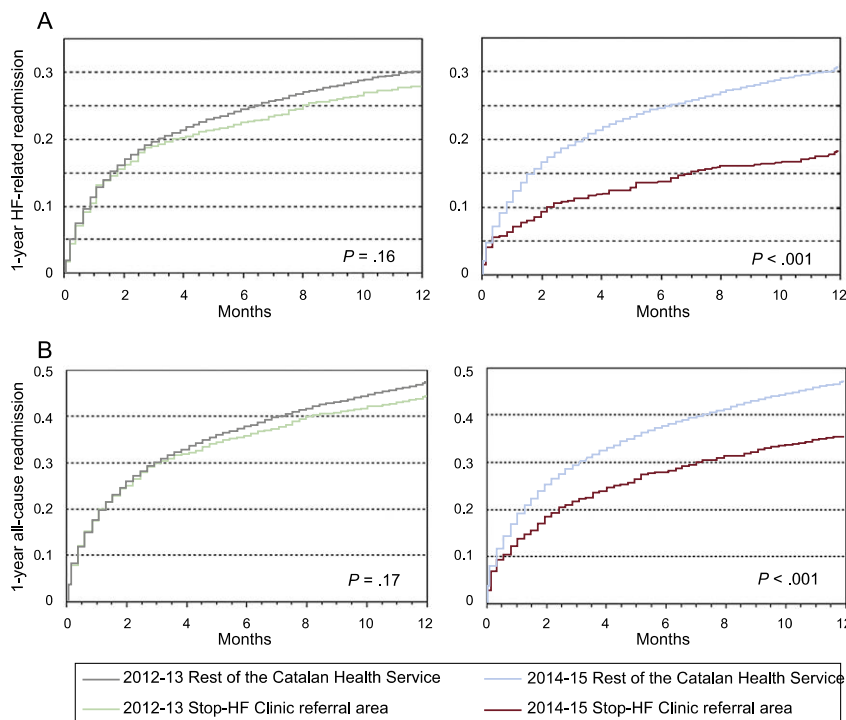


Figure. Actuarial curves of the probability of 1-year readmission in the STOP-HF referral area vs the CatSalut area before STOP-HF (2012-2013) and with STOP-HF (2014-2015).

A: Heart failure-related readmission. B: All-cause readmission.

P values reflect comparisons between the study groups.

HF, heart failure; STOP-HF, STructured multidisciplinary outpatient clinic for Old and frail Post-discharge patients hospitalized for Heart Failure.

report and drug prescription information transferred to the primary care physician very likely prolongs adequate patient management, keeping the patient within the “radar” of the health care system.

In conclusion, in a real-life, prospective, all-comers study that enrolled old, frail and vulnerable patients, an early short-term strategy aiming to reduce 30-day readmission rates remained beneficial up to 1-year, largely driven by HF-related readmissions.

Cristina Pacho,^{a,c} Mar Domingo,^b Raquel Núñez,^a Josep Lupón,^{b,c} Emili Vela,^d and Antoni Bayes-Genis^{b,c,*}

^aServei de Medicina Interna-Unitat de Geriatria d'Aguts, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

^bServei de Cardiologia-Unitat d'Insuficiència Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

^cDepartament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^dDivisió d'Anàlisi de la demanda i d'Activitat, CatSalut, Barcelona, Spain

* Corresponding author:

E-mail address: abayesgenis@gmail.com (A. Bayes-Genis).

Available online 23 February 2018

REFERENCES

1. Pacho C, Domingo M, Núñez R, et al. Early Postdischarge STOP-HF-Clinic Reduces 30-day Readmissions in Old and Frail Patients With Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:631–638.
2. Saleh SS, Freire C, Morris-Dickinson G, Shannon T. An effectiveness and cost-benefit analysis of a hospital-based discharge transition program for elderly Medicare recipients. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1051–1056.
3. Cerqueiro JM, González-Franco A, Montero-Pérez-Barquero M, et al. Reduction in hospitalisations and emergency department visits for frail patients with heart failure: Results of the UMIPIIC healthcare programme. *Rev Clin Esp.* 2016;216:8–14.

<https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.01.008>
1885-5857/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Clinical Characteristics and Prognosis of Very Elderly Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Ticagrelor: Insights From the LONGEVO-SCA Registry



Perfil clínico y pronóstico del paciente muy anciano con síndrome coronario agudo tratado con ticagrelor. Datos del registro LONGEVO-SCA

To the Editor,

Clinical practice guidelines recommend ticagrelor or prasugrel as first line drugs in non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI), and clopidogrel has been relegated to patients with contraindications to these drugs (especially high risk of bleeding).¹ Elderly patients are under-represented in the clinical trials that support these recommendations. Possibly because of that, under-use of these drugs in everyday clinical practice has been described, especially in elderly patients with comorbidities.^{2–4} There is very little information on antiplatelet treatment and its impact on geriatric assessment in elderly patients with NSTEMI.

The LONGEVO-SCA registry included patients aged ≥ 80 years with NSTEMI from 44 Spanish hospitals, where the patients underwent an in-hospital geriatric assessment and their 6-month prognosis was analyzed.⁵ The primary endpoint of the study was total mortality and its causes at 6 months; secondary endpoints were the readmission, bleeding, and reinfarction rates and new revascularization procedures.

The aim of this analysis was to describe the clinical profile and outcomes in patients who survived to hospital admission, according to whether or not they were prescribed ticagrelor on discharge, excluding patients treated with oral anticoagulants ($n = 86$). The analysis included total mortality, readmissions, bleeding (BARC 2, 3, or 5) and ischemic events (cardiac mortality, reinfarction, or new revascularization procedures) at 6 months. Cox regression was used for the adjusted analysis, with the variables that showed an association ($P < 0.1$) with either exposure (ticagrelor) or effect: admitting unit, age, previous heart failure, atrial fibrillation, Killip class, hemoglobin, creatinine clearance, invasive management, left main trunk stenosis,

revascularization during admission, GRACE, CRUSADE and PRECISE-DAPT scores, and Lawton-Brody, Charlson, nutritional risk, and frailty indexes.

The analysis included 413 patients, 63 of whom (15.2%) received ticagrelor on discharge. These patients were admitted more often to critical care units, were younger, and more often male (Table 1). They had a higher prevalence of atrial fibrillation and bleeding prior to admission. Furthermore, they had slightly lower GRACE scores, with a lower bleeding risk profile. They underwent coronary angiography more often and had a higher percentage of left main trunk stenosis and a higher frequency of percutaneous revascularization.

The patients in the ticagrelor group had a greater capacity for instrumental activities, lower degrees of comorbidity, and a lower prevalence of frailty and nutritional risk.

The incidence of bleeding was low in both groups, with no significant differences (3.2% vs 5.4%). The patients in the ticagrelor group had a slightly lower incidence of ischemic events and a lower incidence of death or readmission (Figure 1). After adjustment for confounding factors, the effect of treatment with ticagrelor was clearly not significant for either ischemic events (hazard ratio [HR] = 0.81; 95% confidence interval [95%CI], 0.33–4.21; $P = .807$) or mortality or readmission (HR = 0.79; 95%CI, 0.37–1.73; $P = .565$).

The findings of this study are in line with those of previous publications and show the low rate of ticagrelor use in elderly patients in our setting,² which is inversely proportional to the ischemic and bleeding risk.^{3,4}

Some factors limit the robustness of these findings. This was an observational registry, with probable selection bias and unmeasured confounding factors. The small size of the ticagrelor group made it difficult to study the impact of treatment on outcomes. Finally, a longer follow-up would have allowed us to optimize the study of mid-term outcomes, although it is known that the highest risk of bleeding is concentrated in the first months after an event.

Nonetheless, in light of these results, it seems justified to assert that, although the adjusted analysis did not show a clinical benefit, ticagrelor is reasonably safe for selected patients ≥ 80 years, despite their theoretical bleeding risk profile (more than 85% of the ticagrelor group had a PRECISE-DAPT score ≥ 25 , considered high

