

## ORIGINAL

## Validación externa de la escala EAHFE-3D para la evaluación del pronóstico en insuficiencia cardiaca aguda

Susana García-Gutiérrez<sup>1</sup>, José M. Quintana López<sup>1</sup>, Ane Antón-Ladislao<sup>1</sup>, María Soledad Gallardo Rebolal<sup>2</sup>, Irene Rilo Miranda<sup>3</sup>, Miren Morillas Bueno<sup>4</sup>, Nekane Murga Eizagaetxebarria<sup>5</sup>, Ricardo Palenzuela Arocena<sup>6</sup>, Esther Pulido<sup>2</sup>, Irantzu Barrio Beraza<sup>7</sup>, Urko Aguirre Larracochea<sup>1</sup>, Inmaculada Arostegui<sup>7</sup>, en representación del grupo AHFRS.

**Objetivo.** Validar la escala pronóstica EAHFE-3D en una cohorte externa de pacientes atendidos por insuficiencia cardiaca aguda (ICA).

**Método.** Estudio de cohortes multipropósito que incluyó pacientes con ICA en 3 centros hospitalarios del País Vasco entre 2011 y 2013. Se recogieron los datos demográficos (edad), clase funcional basal (New York Heart Association), clínicos (presión arterial sistólica y saturación de oxígeno basal), analíticos (natremia) y terapéuticos (ventilación mecánica no invasiva e inotrópicos y vasopresores) en el servicio de urgencias (SU) necesarios para el cálculo de la escala EAHFE-3D. La variable de resultado principal fue la mortalidad a tres días de la llegada al SU.

**Resultados.** Analizamos 717 pacientes con información completa. El intercepto  $\beta$  el modelo fue 0,5 (IC95%: -2,7-3,7) y la pendiente  $\alpha$  fue de 1,3 (IC95%: 0,4-2,2). El área bajo la curva AUC (ROC) fue 0,76 (IC95%: 0,58-0,94).

**Conclusiones.** La escala EAHFE-3D presentó una buena capacidad predictiva en nuestra muestra, no diferente a la obtenida por los autores originales, aunque no ha mostrado buena calibración. Se recomienda continuar con el proceso de validación antes de ser implementada en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardiaca descompensada. Toma de decisión clínica. Estudio de validación.

### External validity of a prognostic score for acute heart failure based on the Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments registry: the EAHFE-3D scale

**Objective.** To validate the EAHFE-3D scale, based on the Acute Heart Failure in Emergency Departments registry, in a cohort of patients attended for acute heart failure.

**Methods.** Study of a multipurpose cohort of patients with acute heart failure in 3 hospitals in the Basque Country between 2011 and 2013. We extracted age, baseline New York Heart Association functional class, systolic blood pressure, baseline arterial oxygen saturation, sodium level in blood, and emergency department treatments (noninvasive mechanical ventilation, use of inotropic agents and vasopressors) in order to calculate each patient's EAHFE-3D score. The main outcome variable was mortality within 3 days of arrival at the emergency department.

**Results.** The patient sample for score validation consisted of 717 patients with complete information. The model's intercept was 0.5 (95% CI, -2.7 to 3.7) and the slope was 1.3 (95% CI, 0.4 to 2.2). The area under the receiver operating characteristic curve was 0.76 (95% CI, 0.58 to 0.94).

**Conclusions.** The EAHFE-3D scale's ability to discriminate was good in this patient sample and similar to that reported by the authors who developed the scale; however, calibration was poor. The scale should be studied further before it is applied in clinical practice.

**Keywords:** Decompensated heart failure. Clinical decision-making. Validation.

### Introducción

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es una de las una de las causas más frecuentes de visitas a los servicios de urgencia (SU) en España y una de las más comunes causas de hospitalización, lo que supone un 70% del gasto asociado a esta enfermedad. Hasta el 30% de los pacientes fallecen en el primer año tras el primer episodio<sup>1,2</sup>.

A pesar de que se han desarrollado múltiples escalas para predecir el pronóstico de la ICA, pocas han sido validadas en otras poblaciones que no sean en las que fueron derivadas. Además, hay bastantes escalas realizadas sobre pacientes hospitalizados, mientras que no hay tantas que se hayan creado basándose en pacientes que acuden a urgencias<sup>3-5</sup>. Hay una necesidad, por tanto, de dotar a los *urgenciólogos* de herramientas que les

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Hospital Galdakao-Usansolo [Osakidetza], Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas [REDISSEC], Galdakao, Bizkaia, España.

<sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España.

<sup>3</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Donostia, Donostia, España.

<sup>4</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España.

<sup>5</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Basurto, Bilbao, España.

<sup>6</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Donostia, Donostia, España.

<sup>7</sup>Departamento de Matemática Aplicada, Estadística e Investigación Operativa, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, España. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Galdakao, España.

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autor para correspondencia:

Susana García Gutiérrez  
Unidad de Investigación  
Hospital Galdakao-Usansolo  
Barrio Labeaga s/n  
48960 Galdakao, Vizcaya, España.

#### Correo electrónico:

susana.garciagutierrez@osakidetza.eus

#### Información del artículo:

Recibido: 20-2-2017

Aceptado: 6-10-2017

Online: 22-12-2017

#### Editor responsable:

Francisco Javier Martín-Sánchez,  
MD, PhD.

ayuden a valorar el riesgo de mala evolución en los pacientes que son diagnosticados de ICA en los SU. Hay autores que han puesto de manifiesto que un porcentaje nada desdeñable de pacientes que son dados de alta de estos servicios evolucionan mal y que es necesario identificarlos con el fin de adecuar su vigilancia y tratamiento<sup>6,7</sup>. En este contexto, Jacob *et al.* crearon y validaron la escala EAHFE-3D para la identificación de pacientes con riesgo de muerte a los tres días de su llegada a urgencias<sup>8</sup>. Esta escala se basa en datos de pacientes incluidos en el registro EAHFE que incluye 6.597 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudizada. Hasta donde sabemos, es la primera vez que se crea y desarrolla una regla para la predicción del riesgo de mala evolución en ICA en España, teniendo en cuenta, además, que incluyen a los pacientes que son dados de alta desde los SU y no únicamente a los hospitalizados. La edad, la clase funcional New York Heart Association (NYHA), la saturación basal de oxígeno (O<sub>2</sub>), la presencia de hiponatremia y el uso de inotropos o vasopresores y la ventilación mecánica no invasiva son los predictores que resultaron significativos en el modelo final, que alcanzó una buena capacidad predictiva en la cohorte de derivación (AUC = 0,76; IC95% 0,70-0,82). Este modelo predictivo fue validado en una cohorte externa recogida en diferente espacio temporal, pero cuyos pacientes fueron incluidos por los mismos hospitales de la derivación y por los mismos investigadores.

Los modelos de predicción clínica han de validarse en cohortes externas e idealmente por diferentes investigadores antes de su implementación en la práctica clínica<sup>9</sup>. Es por ello que nuestro trabajo tuvo como objetivo principal la validación de la escala EAHFE-3D en una cohorte externa de pacientes que fueron diagnosticados de ICA, independiente a la cohorte que derivó y validó la 3D-EAHFE.

## Método

El estudio AHFRS es un estudio observacional de cohortes multipropósito que incluye pacientes con síntomas de ICA que acudieron a los SU de 3 hospitales de tercer nivel del Servicio de Salud de Euskadi entre abril de 2011 y abril de 2013<sup>10</sup>. El Comité Ético de Investigación de cada hospital aprobó el estudio, y los pacientes solo se incluyeron una vez que ellos o sus cuidadores habían dado su consentimiento informado por escrito.

En 2016, el Hospital Galdakao-Usansolo tuvo 78.867 visitas a urgencias, el Hospital Universitario de Basurto 129.858 y el Hospital Universitario de Donostia 135.796 sobre una población de referencia total de 1.000.000 de habitantes.

Los pacientes elegibles para su inclusión en el estudio fueron aquellos con diagnóstico principal de ICA y que consintieron a participar en el estudio. La ICA se definió como la instauración brusca o el empeoramiento de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca (dificultad para respirar, hinchazón de los tobillos, y fatiga, presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmona-

res, y edema periférico) y datos radiológicos de congestión pulmonar que requiere tratamiento urgente<sup>11</sup>. Se incluyeron la ICA *de novo* y la descompensación aguda de insuficiencia cardiaca crónica. En aquellos pacientes que resultaron ingresados se revisaba el diagnóstico en planta de hospitalización y se excluía a los casos en los que no se confirmaba el diagnóstico al alta del hospital. En el caso de los pacientes que eran dados de alta se excluía a aquellos en los que el diagnóstico cambiaba durante el periodo a estudio.

Se recogieron, en el momento de la llegada del paciente al SU, datos demográfico (edad y sexo), antecedentes personales (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca previa), capacidad funcional basal (NYHA)<sup>12</sup>, tratamiento crónico, datos clínicos (presión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, signos de congestión) y analíticos (urea, creatinina, electrolitos) del episodio agudo y tratamiento prescrito en el SU (diuréticos, nitratos, inotropos, vasopresores y ventilación mecánica). Se registraron todas las variables que componen la escala EAHFE-3D: edad, clase funcional NYHA, presión arterial, saturación de oxígeno, sodio, y uso de inotropos o vasopresores y ventilación mecánica no invasiva (VMNI), así como el resto de variables que estos autores consideraron como variables candidatas cuando crearon su escala<sup>8</sup>. La variable de resultado principal fue la mortalidad por cualquier causa a los tres días de la llegada a urgencias.

En lo que respecta al análisis estadístico se siguió el proceso propuesto por Debray *et al.*<sup>12</sup>. En primer lugar, se investigó la relación entre la muestra de derivación y de validación. Para ello, se comparó la frecuencia de los eventos y se evaluó si compartían los efectos de las variables de predicción comunes comparándose mediante el test de la ji al cuadrado. En segundo lugar, se evaluó el rendimiento del modelo en el estudio de validación (discriminación y calibración). Para ello, se aplicó el modelo original en nuestra muestra mediante la regresión logística binaria con la corrección de Firth<sup>13,14</sup>. Dado el bajo número de eventos de nuestra muestra, se crearon 500 muestras aleatorias con reemplazamiento a partir de la muestra de validación, aplicándose el modelo original en cada una de estas muestras. Se desarrolló un gráfico de densidad para cada una de las variables estimadas en las muestras aleatorias con un intervalo de confianza del 90% y se comprobó que la estimación original de la muestra de derivación se encontrara o no en ese intervalo. En el gráfico de calibración se representan las probabilidades predichas frente a las observadas. El intercepto  $\beta$  cuantifica si el promedio de valores predichos corresponde al promedio de los valores observados y es idealmente igual a 0. El área bajo la curva (ABC) sirve para medir la discriminación en la muestra de validación. Se asumió significación estadística cuando el valor de p fue < 0,05. Todos los análisis se realizaron mediante el software SAS 9,4. (Copyright, SAS Institute Inc., Cary, Norte, EE.UU.), mientras que los gráficos se realizaron mediante R v3.0.2.

**Tabla 1.** Diferencias entre pacientes con información completa y perdidos

	N = 1.824 n (%)	Información completa		Valor de p
		Sí (N = 717) n (%)	No (N = 1.107) n (%)	
<b>Datos basales</b>				
Edad ≥ 75 años	1.411 (77,4)	573 (79,9)	838 (75,7)	0,036
Sexo hombre	886 (48,6)	332 (46,3)	554 (50,1)	0,118
Hipertensión arterial	1.461 (83,6)	592 (84,1)	869 (83,3)	0,668
Diabetes mellitus	609 (33,4)	229 (31,9)	380 (34,3)	0,292
Hipercolesterolemia	787 (51,5)	351 (51,9)	436 (51,2)	0,813
Cardiopatía isquémica	551 (30,2)	209 (29,2)	342 (30,9)	0,428
Insuficiencia renal crónica	304 (16,7)	151 (21,1)	153 (13,8)	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	290 (15,9)	112 (15,6)	178 (16,1)	0,794
Arritmia auricular	996 (54,6)	413 (57,6)	583 (52,7)	0,039
Enfermedad vascular periférica	228 (12,5)	102 (14,2)	126 (11,4)	0,073
Enfermedad valvular o congénita	475 (28,0)	197 (29,6)	278 (26,9)	0,224
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	442 (24,2)	229 (31,9)	213 (19,2)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca descompensada	908 (49,8)	406 (56,6)	502 (45,4)	< 0,001
Índice de Barthel (≥ 60 puntos)	513 (79,9)	219 (84,9)	294 (76,6)	0,010
NYHA III-IV	348 (29,2)	228 (31,8)	120 (25,3)	0,016
<b>Tratamiento basal</b>				
Diuréticos de asa	1.131 (62,0)	455 (63,6)	676 (61,1)	0,286
Espironolactona/eplerenona	305 (16,7)	123 (17,2)	182 (16,4)	0,680
IECA/ARA II	946 (51,9)	398 (55,5)	548 (49,5)	0,012
Calcioantagonistas	434 (23,8)	161 (22,5)	273 (24,7)	0,287
Betabloqueantes	692 (38,0)	292 (40,8)	400 (36,1)	0,046
Digoxina	233 (12,8)	103 (14,4)	130 (11,7)	0,099
Antiarrítmicos	76 (4,2)	23 (3,2)	53 (4,8)	0,100
Nitratos	131 (7,2)	60 (8,4)	71 (6,4)	0,112
<b>Episodio agudo</b>				
Presión arterial sistólica < 110 mmHg	168 (9,5)	52 (7,3)	116 (11,0)	0,008
Frecuencia cardíaca > 100 lpm reposo	396 (21,7)	167 (23,3)	229 (20,7)	0,188
Saturación O <sub>2</sub> ≤ 90%	481 (39,7)	282 (39,3)	199 (40,2)	0,761
Edemas	1.208 (66,7)	489 (68,2)	719 (65,7)	0,262
Natremia < 135 mmol/L	286 (16,1)	109 (15,2)	177 (16,7)	0,395
Filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	213 (60,0)	116 (56,6)	97 (64,7)	0,125
<b>Tratamiento en urgencias</b>				
Diuréticos	1.559 (88,5)	635 (89,6)	924 (87,8)	0,242
Vasodilatadores-Nitratos	88 (5,0)	56 (7,9)	32 (3,0)	< 0,001
Inotrópicos	12 (0,7)	7 (1,0)	5 (0,5)	0,242
Ventilación mecánica no invasiva	130 (7,4)	86 (12,1)	44 (4,2)	< 0,001

## Resultados

El estudio AHFRS reclutó un total de 2.032 pacientes. De estos, se excluyeron 176 (8,7%), en 81 (3,98%) no había confirmación de ICA, en 34 (1,7%) la ICA no fue el diagnóstico principal en urgencias y en 61 (3,0%) por otros motivos variados (33 fueron trasladados a otro centro, 10 declinaron participar y 18 fueron perdidos en el seguimiento). Finalmente, 1.824 pacientes fueron incluidos en el estudio, 1.447 (79,3%) de ellos fueron ingresados en el hospital y 377 (20,7%) fueron dados de alta. Entre los 1.824 pacientes que se incluyeron en la muestra de validación se obtuvo información relativa sobre las variables que componen la escala EAHFE-3D en la edad, la presión arterial sistólica (PAS) < 110 mmHg, la hiponatremia, el uso de fármacos inotrópicos o vasopresores y de VMNI en un nivel aceptable (< 5% datos faltantes). Se encontró un 35% de datos faltantes relativos a la NYHA basal y un 33,5% en referencia a la saturación de oxígeno.

La muestra de validación final estuvo formada por 717 pacientes de los que se obtuvo información completa (Tabla 1). Se encontraron diferencias entre este

grupo de pacientes y el grupo en el que la información no era completa en lo que respecta a las variables claves del modelo en la edad, la NYHA basal, la PAS y la VMNI, siendo los no incluidos ligeramente más jóvenes, presentaban con menor frecuencia NYHA III-IV basal, y utilización de VMNI y más comúnmente hipotensión. En la Tabla 2 se muestran las características de los pacientes incluidos en cada centro. Las principales diferencias entre las muestras EAHFE y AHFRS se muestran en la Tabla 3.

Se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fallecían y los que no en todas las variables que componen la escala EAHFE-3D, tanto en la cohorte EAHFE como en la AHFRS.

De la aplicación del modelo EAHFE-3D en la muestra de validación se encontró que sólo el coeficiente beta relativo a la hiponatremia era significativo (Tabla 4). Sin embargo, las estimaciones puntuales de los coeficientes beta del EAHFE-3D cayeron dentro del intervalo de confianza de los coeficientes obtenidos en nuestra muestra a través de técnicas de remuestreo. Las variables en las que se encontró mayor presencia de sesgo

**Tabla 2.** Análisis descriptivo de la muestra y análisis univariable de mortalidad a 3 días, según el centro participante

	Total (N = 717) n (%)	Hospital Galdakao-Usansolo			Hospital Universitario Basurto			Hospital Universitario Donostia		
		Mortalidad a 3 días		p	Mortalidad a 3 días		p	Mortalidad a 3 días		p
		No (N = 385) n (%)	Sí (N = 4) n (%)		No (N = 126) n (%)	Sí (N = 1) n (%)		No (N = 199) n (%)	Sí (N = 2) n (%)	
<b>Datos basales</b>										
Edad ≥ 75 años	573 (79,9)	319 (82,9)	4 (100)	1,000	89 (70,6)	1 (100)	1,000	158 (79,4)	2 (100)	1,000
Sexo mujer	385 (53,7)	209 (54,3)	3 (75,0)	0,629	56 (44,4)	1 (100)	0,449	114 (57,3)	2 (100)	0,510
Hipertensión arterial	592 (84,1)	326 (84,7)	3 (75,0)	0,490	93 (82,3)	1 (100)	1,000	167 (83,9)	2 (100)	1,000
Cardiopatía isquémica	209 (29,2)	91 (23,6)	1 (25,0)	1,000	58 (46,0)	0 (0)	1,000	59 (29,7)	0 (0)	1,000
Insuficiencia renal crónica	151 (21,1)	106 (27,5)	0 (0)	0,578	16 (12,7)	1 (100)	0,134	28 (14,1)	0 (0)	1,000
Fibrilación auricular	413 (57,6)	241 (62,6)	2 (50,0)	0,633	51 (40,5)	1 (100)	0,409	116 (58,3)	2 (100)	0,513
IC previa	406 (56,6)	208 (54,0)	4 (100)	0,129	72 (57,1)	1 (100)	1,000	121 (60,8)	0 (0)	0,157
NYHA III-IV basal	228 (31,8)	106 (27,5)	3 (75,0)	0,069	58 (46,0)	1 (100)	0,465	59 (29,7)	1 (50,0)	0,509
<b>Tratamiento basal</b>										
Diuréticos	455 (63,6)	225 (58,4)	4 (100)	0,147	96 (76,2)	1 (100)	1,000	129 (65,2)	0 (0)	0,125
IECA o ARA II	398 (55,5)	220 (57,1)	3 (75,0)	0,639	61 (48,4)	0 (0)	1,000	113 (56,8)	1 (50,0)	1,000
Digoxina	103 (14,4)	63 (16,4)	1 (25,0)	0,514	11 (8,7)	0 (0)	1,000	28 (14,1)	0 (0)	1,000
Amiodarona	123 (17,2)	64 (16,6)	2 (50,0)	0,135	25 (19,8)	0 (0)	1,000	32 (16,2)	0 (0)	1,000
Nitratos	60 (8,4)	52 (13,5)	0 (0)	1,000	0 (0)	0 (0)	NA	8 (4,0)	0 (0)	1,000
<b>Episodio agudo</b>										
PAS < 110 mmHg	52 (7,3)	21 (5,5)	1 (25,0)	0,209	11 (8,7)	0 (0)	1,000	19 (9,6)	0 (0)	1,000
FC > 100 lpm reposo	167 (23,3)	86 (22,3)	1 (25,0)	1,000	34 (27,0)	0 (0)	1,000	44 (22,1)	2 (100)	0,052
Saturación O <sub>2</sub> ≤ 90%	282 (39,3)	174 (45,2)	3 (75,0)	0,334	56 (44,4)	1 (100)	0,449	48 (24,1)	0 (0)	1,000
Edemas	489 (68,2)	248 (64,4)	3 (75,0)	1,000	88 (69,8)	1 (100)	1,000	149 (74,9)	0 (0)	0,066
Natremia < 135 mmol/L	109 (15,2)	43 (11,2)	2 (50,0)	0,068	26 (20,6)	0 (0)	1,000	37 (18,6)	1 (50,0)	0,343
<b>Tratamiento en urgencias</b>										
Diuréticos intravenosos	635 (89,6)	367 (95,6)	4 (100)	1,000	108 (87,1)	1 (100)	1,000	153 (78,9)	2 (100)	1,000
Nitratos intravenosos	56 (7,9)	22 (5,7)	0 (0)	1,000	7 (5,7)	0 (0)	1,000	27 (13,9)	0 (0)	1,000
Inotropo/vasopresor	7 (1,0)	1 (0,3)	0 (0)	1,000	1 (0,8)	0 (0)	1,000	5 (2,6)	0 (0)	1,000
Uso de VNI	86 (12,1)	28 (7,3)	2 (50,0)	0,032	3 (2,4)	0 (0)	1,000	53 (27,2)	0 (0)	1,000

N: frecuencia; %: porcentaje; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; IC: insuficiencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; FC: frecuencia cardiaca; VNI: ventilación no invasiva.

**Tabla 3.** Características de las cohortes EAHFE y AHFRS, y la asociación con respecto a la variable mortalidad a 3 días

	Cohorte EAHFE				Cohorte AHFRS				p <sup>a</sup>
	Total (N = 3.640) n (%)	Mortalidad a 3 días		p	Total (N = 717) n (%)	Mortalidad a 3 días		p	
		No (N = 3.538) n (%)	Sí (N = 102) n (%)			No (N = 710) n (%)	Sí (N = 7) n (%)		
<b>Datos basales</b>									
Edad ≥ 75 años	2.731 (75,0)	2.638 (74,6)	93 (91,2)	< 0,001	573 (79,9)	566 (79,7)	7 (100)	0,355	0,005
Sexo mujer	2.068 (56,8)	2.003 (56,6)	65 (63,7)	0,153	385 (53,7)	379 (53,4)	6 (85,7)	0,130	0,124
Hipertensión arterial	3.063 (84,1)	2.976 (84,1)	87 (85,3)	0,748	592 (84,1)	586 (84,1)	6 (85,7)	1,000	0,970
Cardiopatía isquémica	1.072 (29,5)	1.048 (29,6)	24 (23,5)	0,182	209 (29,2)	208 (29,3)	1 (14,3)	0,680	0,871
Insuficiencia renal crónica	903 (24,8)	868 (24,5)	35 (34,3)	0,050	151 (21,1)	150 (21,1)	1 (14,3)	1,000	0,032
Fibrilación auricular	1.802 (49,5)	1.759 (49,7)	43 (42,2)	0,131	413 (57,6)	408 (57,5)	5 (71,4)	0,705	< 0,001
IC previa	2.304 (65,2)	2.230 (65,0)	74 (72,5)	0,114	406 (56,6)	401 (56,5)	5 (71,4)	0,705	0,001
NYHA III-IV basal	900 (24,7)	856 (24,2)	44 (43,1)	< 0,001	228 (31,8)	223 (31,4)	5 (71,4)	0,036	< 0,001
<b>Tratamiento basal</b>									
Diuréticos	2.703 (75,4)	2.626 (75,3)	77 (77,0)	0,699	455 (63,6)	450 (63,5)	5 (71,4)	1,000	< 0,001
IECA o ARA II	2.108 (58,8)	2.047 (58,7)	61 (61,0)	0,646	398 (55,5)	394 (55,5)	4 (57,1)	1,000	0,234
Digoxina	696 (19,4)	676 (19,4)	20 (20,2)	0,841	103 (14,4)	102 (14,4)	1 (14,3)	1,000	0,003
Amiodarona	234 (6,5)	227 (6,5)	7 (7,0)	0,845	123 (17,2)	121 (17,1)	2 (28,6)	0,345	< 0,001
Nitratos	756 (21,1)	735 (21,1)	21 (21,0)	0,984	60 (8,4)	60 (8,5)	0 (0)	1,000	< 0,001
<b>Episodio agudo</b>									
PAS < 110 mmHg	372 (10,2)	346 (9,8)	26 (25,5)	< 0,001	52 (7,3)	51 (7,2)	1 (14,3)	0,411	0,014
FC > 100 lpm reposo	677 (18,6)	654 (18,5)	23 (22,5)	0,298	167 (23,3)	164 (23,1)	3 (42,9)	0,208	0,004
Saturación O <sub>2</sub> ≤ 90%	1.125 (30,9)	1.060 (30,0)	65 (63,7)	< 0,001	282 (39,3)	278 (39,2)	4 (57,1)	0,442	< 0,001
Edemas	2.533 (69,8)	2.465 (69,9)	68 (67,3)	0,583	489 (68,2)	485 (68,3)	4 (57,1)	0,685	0,462
Natremia < 135 mmol/L	784 (21,5)	748 (21,1)	36 (35,3)	0,001	109 (15,2)	106 (14,9)	3 (42,9)	0,075	0,001
<b>Tratamiento en urgencias</b>									
Diuréticos intravenosos	3.232 (96,0)	3145 (96,0)	87 (95,6)	0,861	635 (89,6)	628 (89,5)	7 (100)	1,000	0,549
Nitratos intravenosos	833 (22,9)	804 (22,7)	29 (28,4)	0,177	56 (7,9)	56 (8,0)	0 (0)	1,000	< 0,001
Inotropo/vasopresor	112 (3,1)	96 (2,7)	16 (15,7)	< 0,001	7 (1,0)	7 (1,0)	0 (0)	1,000	0,002
Uso de VNI	285 (7,8)	264 (7,5)	21 (20,6)	< 0,001	86 (12,1)	84 (11,9)	2 (28,6)	0,204	< 0,001

N: frecuencia; %: porcentaje; a: p valor de p correspondiente a las diferencias entre ambas muestras; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; IC: insuficiencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; FC: frecuencia cardiaca; VNI: ventilación no invasiva.

**Tabla 4.** Coeficientes de regresión estimados e intervalos de confianza al 95% en la cohorte EAHFE (derivación) y la AHFRS (validación)

	EAHFE $\beta$ (IC 95%)	P valor	AHFRS $\beta$ (IC 95%)	P valor
Constante (intercepto del modelo)	-6,1	0,002	-7,1	< 0,001
Edad mayor de 75 años	1,1 (0,4-1,8)	0,002	1,4 (-1,0-3,8)	0,263
Clase NYHA III o IV	0,5 (0,1-0,9)	0,027	1,4 (0-2,7)	0,050
Presión arterial sistólica < 110 mm Hg	0,8 (0,3-1,3)	0,002	0,9 (-0,8-2,6)	0,285
Saturación de O <sub>2</sub> < 90%	1,2 (0,7-1,6)	0,00	0,8 (-0,5-2,1)	0,215
Hiponatremia < 135 mmol/L	0,6 (0,2-1,1)	0,005	1,3 (0,1-2,6)	0,041
Uso de inotropos o vasopresores	1,1 (0,4-1,7)	0,002	1,6 (-1,3-4,6)	0,283
Uso de ventilación mecánica no invasiva	0,7 (0,2-1,3)	0,010	0,8 (-0,6-2,2)	0,253

$\beta$  (IC 95%): Estimación (Intervalo de confianza al 95%). NYHA: New York Heart Association (Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca).

estandarizado fueron en la edad, la NYHA y la hiponatremia (Figura 1).

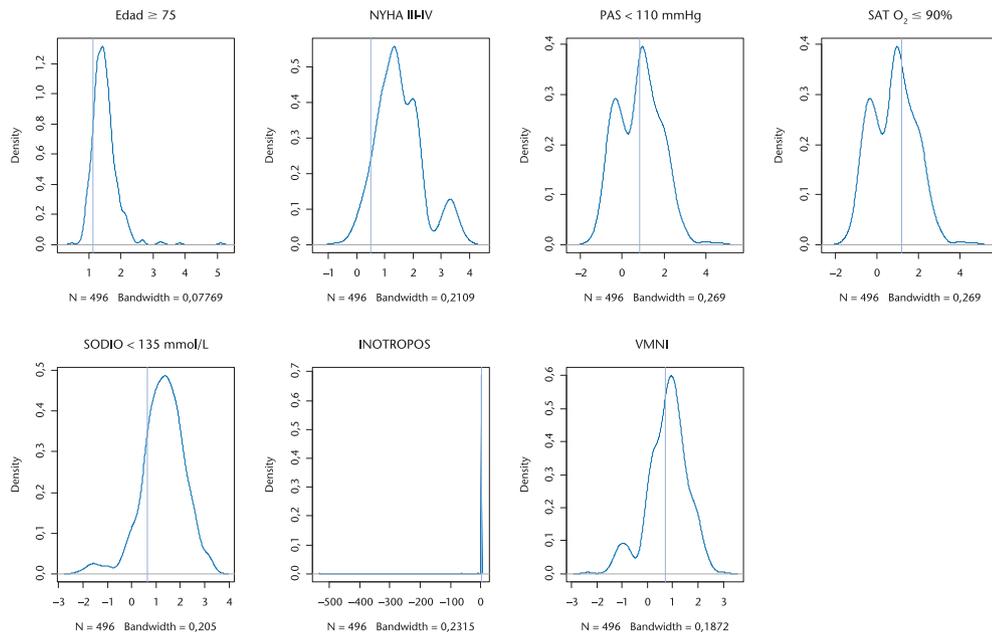
La Figura 2 muestra el gráfico de calibración resultante de la aplicación del modelo EAHFE-3D en la muestra de validación. La pendiente  $\alpha$  fue de 1,3 (intervalo de confianza (IC) 95%: 0,41 a 2,2) y el valor del intercepto  $\beta$  0,5 (IC 95%: -2,7 a 3,7).

La capacidad de los grupos de riesgo basados en EAHFE-3D para detectar eventos fue similar en ambas muestras (Tabla 5).

### Discusión

La escala EAHFE-3D presenta una buena capacidad predictiva en una muestra de validación externa aunque la calibración, es decir, cómo se ajusta a los valores reales de una muestra independiente, fue limitada<sup>12</sup>.

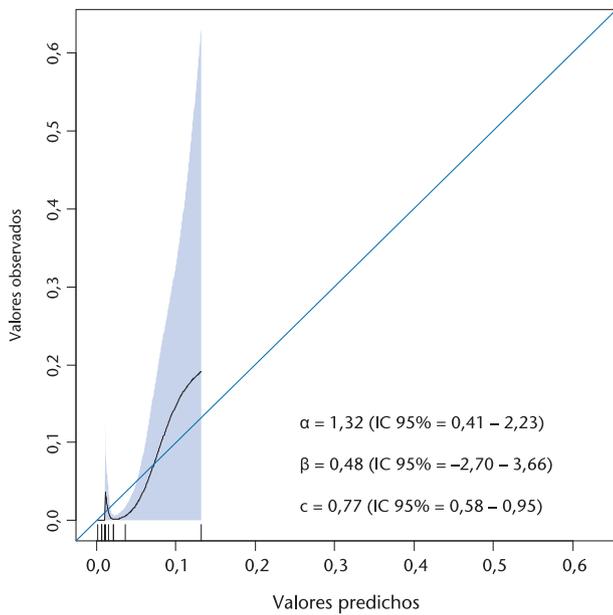
Desde que Debray *et al.* publicaron su trabajo sobre la interpretación de los trabajos sobre validación externa en 2015, no hemos encontrado en la bibliografía trabajos en los que se haya utilizado su metodología en



	$\beta$ (IC 95%)	$\beta_{\text{Bootstrap}}$	Sesgo	Porcentaje de sesgo	Sesgo estandarizado
Edad (> 75 vs ≤ 75)	1,1 (0,4-1,8)	1,15	0,36	32,21	93,20
NYHA (III-IV vs I-II)	0,5 (0,1-0,9)	1,51	1,04	215,63	124,70
PAS (< 110 vs ≥ 110)	0,8 (0,3-1,3)	0,81	-0,005	-0,62	-0,48
Sat O <sub>2</sub> (< 90 vs ≥ 90)	1,2 (0,7-1,6)	0,90	-0,28	-23,29	-31,53
Hiponatremia (< 135 vs ≥ 135)	0,6 (0,2-1,1)	1,29	0,65	101,72	74,47
Inotropos-vasopresores (sí vs no)	1,1 (0,4-1,7)	0,57	-0,49	-45,85	-2,01
VMNI (sí vs no)	0,7 (0,2-1,3)	0,79	0,08	11,41	10,27

$\beta$ : estimación del modelo EAHFE; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.  $\beta_{\text{Bootstrap}}$ : media de las 500 estimaciones  $\beta$  obtenidas del análisis bootstrap.

**Figura 1.** Coeficientes beta del modelo EAHFE aplicados en la muestra AHFRS y sus intervalos de confianza.



**Figura 2.** Gráficos de calibración del modelo EAHFE en la muestra AHFRS.  $\alpha$ : pendiente;  $\beta$ : Intercepto; c: área bajo la curva ROC.

medicina de urgencias. Hemos encontrado publicaciones en los que se han intentado validar escalas predictoras pero no tanto los modelos subyacentes a esas escalas<sup>15</sup>. En otras ocasiones se ha evaluado la capacidad de discriminación de los modelos pero no tanto su calibración<sup>16,17</sup>.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. Nuestra muestra presentaba diferencias en cuanto a las definiciones de las variables que fueron utilizadas como predictores, por ejemplo las relativas a la cardiopatía isquémica en las que el EAHFE-3D sólo considera antecedentes de síndrome coronario agudo y el AHFRS también incluye los que presentan enfermedad isquémica crónica. La principal diferencia está en la definición de IRC, en la que la EAHFE es mucho más exhaustiva ya que se basa en la creatinina en el año previo > 2 mg/dl, y la AHFRS se basa en la definición descrita por el índice de Charlson. Esto implica que nuestra muestra es menos restrictiva y para un médico de urgencias es menos difícil encontrar estas definiciones de la historia clínica actual, por ejemplo en el caso de la IRC, siendo también más inexacta. En este punto, es importante considerar una limitación que hemos detectado tanto

en la creación de la escala EAHFE-3D como en la validación que hemos realizado en nuestra muestra y es el tema de la generalización de la validez de la escala. Metodológicamente es correcto utilizar pacientes con información completa a la hora de crear y validar los modelos predictivos. Sin embargo, los porcentajes de pacientes con información completa en la cohorte EAHFE fueron del 62% y en la nuestra del 40%, principalmente debidos a la falta de información sobre la disnea basal (NYHA) y la saturación de oxígeno. Nosotros realizamos una comparación de las características principales de los pacientes que presentaban información completa y los que no, y los pacientes incluidos eran ligeramente mayores, con más comorbilidad y en ellos se requirió ventilación mecánica más frecuentemente. Además, existían diferencias entre incluidos y no en el estudio en cuanto a las variables que componían el modelo, hecho que nos deja dudas sobre un probable sesgo de selección. En nuestra muestra, no todas las variables que componían EAHFE-3D alcanzaban significación estadística si se utilizaba tal cual la crearon los autores originales. Esta limitación puede ser debida al hecho de que en nuestra cohorte solo murieron siete personas a los tres días del ingreso lo que puede estar sobreestimando la significación de las variables que entraron en el modelo final. De hecho, y a pesar de que las variables de EAHFE-3D no eran significativas con los puntos de corte señalados por los autores, encontramos que la edad, la PAS y el sodio resultaban significativas si se cambiaba el punto de corte a 84, 136 y 133 respectivamente.

En conclusión, la escala EAHFE-3D presentó una buena capacidad predictiva aunque la calibración fue limitada. La integración de estos modelos en la historia clínica electrónica nos permitirá, en un futuro cercano, realizar la validación e implementación al mismo tiempo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación al presente artículo.

### Financiación

Este estudio ha sido financiado Euskal Irrati Telebista Maratoia 2010 BIOEF [BIO10/EC/009] y el Departamento de salud del Gobierno Vasco.(2011111045).

**Tabla 5.** Diferencia entre lo predicho en la cohorte de derivación y lo observado en la cohorte de validación en función de las categorías de riesgo

	Muestra de derivación		Muestra de validación	
	Total n (%)	Fallecidos a 3 días n (%)	Total n (%)	Fallecidos a 3 días n (%)
Muy bajo riesgo	432 (11,9)	0 (0)	71 (9,9)	0 (0)
Bajo riesgo	1.329 (36,5)	11 (0,8)	209 (29,1)	0 (0)
Riesgo intermedio	1.080 (29,7)	31 (2,9)	279 (38,9)	3 (1,1)
Alto riesgo	579 (15,9)	32 (5,6)	111 (15,5)	1 (0,9)
Muy alto riesgo	220 (6,0)	28 (12,7)	47 (6,6)	3 (6,4)

P global: 0,606. Muy bajo-bajo-intermedio vs alto-muy alto p = 0,8832. Muy bajo-bajo vs intermedio-alto-muy alto p = 0,4521.

## Responsabilidades éticas

El estudio fue evaluado y aprobado por los Comités de Ética e Investigación Clínica de los tres hospitales: Hospital Galdakao-Usansolo, el Hospital Universitario de Basurto y el Hospital Universitario de Donostia.

Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado previo a su participación en el estudio.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los participantes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

## Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

### Adenda

**AHFRS-Group incluye los siguientes investigadores:** Susana García-Gutiérrez, MD, PhD; Jose M. Quintana, MD, MPH, PhD; Iratxe Lafuente, MSc; Ane Antón-Ladislao, MSc, Urko Aguirre, MSc; Hospital Galdakao-Usansolo Research Unit (REDISSEC-Health Services Research in Chronic diseases Network); María Soledad Gallardo Rebollal, MD; Iñaki Areitio, MD; Esther Pulido Herrero, MD; Adriana Laura Fretin MD, Amaia Fernández, MD, Mikel Sánchez Fernández MD; (Hospital Galdakao-Usansolo Emergency Department); Miren Morillas, MD, PhD; Jose Juan Onaindia, MD; Jose González-Ruiz, MD; (Hospital Galdakao-Usansolo Cardiology Department); Nekane Murga, Hospital Basurto Cardiology Department]; Irene Rilo MD, Juan Ramón Beramendi, MD; (Hospital Donostia Cardiology Department); Elena Zubillaga, MD, PhD; Elena Zubillaga, MD, PhD; (Hospital Donostia Internal Medicine Department); Ricardo Palenzuela, MD, Oihana Urbina, MD, Pablo Busca MD; (Hospital Donostia Emergency Department).

### Bibliografía

- Llorens P MLN, Manzano Espinosa L, Martín-Sánchez FJ, Comín Colet J, Formiga F, et al. Consenso para la mejora de la atención integral a los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias*. 2015;27.
- Llorens P, Escodá R, Miró O, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, et al. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias*. 2015;27:11-22.
- Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, Adhere Scientific Advisory Committee SG, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293:572-80.
- Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290:2581-7.
- Lee DS, Stitt A, Austin PC, Stukel TA, Schull MJ, Chong A, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:767-75.
- Ho EC, Schull MJ, Lee DS. The challenge of heart failure discharge from the emergency department. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9:252-9.
- Miro O, Gil V, Xipell C, Sanchez C, Aguiló S, Martín-Sánchez FJ, et al. IMPROV-ED study: outcomes after discharge for an episode of acute-decompensated heart failure and comparison between patients discharged from the emergency department and hospital wards. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:369-78.
- Jacob J, Miró O, Herrero P, Martín-Sánchez FJ, Gil V, Tost J, et al. Predicting short-term mortality in patients with acute exacerbation of chronic heart failure: The EAHFE-3D scale. *Med Intensiva*. 2016;40:348-55.
- Steyerberg EW. Validation of Prediction Models. In: E. W. Steyerberg, editor. *Clinical Prediction Models. Statistic for Biology and Health*. 1 ed. Nueva York: Springer-Verlag New York; 2009. pp. 299-313.
- García-Gutiérrez S, Quintana JM, Antón-Ladislao A, Gallardo MS, Pulido E, Rilo I, et al. Creation and validation of the acute heart failure risk score: AHFRS. *Intern Emerg Med*. 2017;12:1197-206.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10:933-89.
- Debray TP, Vergouwe Y, Koffijberg H, Nieboer D, Steyerberg EW, Moons KG. A new framework to enhance the interpretation of external validation studies of clinical prediction models. *J Clin Epidemiol*. 2015;68:279-89.
- Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika*. 1993;80:27-38.
- Heinze G. A comparative investigation of methods for logistic regression with separated or nearly separated data. *Stat Med*. 2006;25:4216-26.
- Gil V, Miró O, Schull MJ, Llorens P, Herrero P, Jacob J, et al. Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade score performance for 7-day mortality prediction in patients with heart failure attended at the emergency department: validation in a Spanish cohort. *Eur J Emerg Med*. 2016. Sep 10.
- Teubner DJ, Considine J, Hakendorf P, Kim S, Bersten AD. Model to predict inpatient mortality from information gathered at presentation to an emergency department: The Triage Information Mortality Model (TIMM). *Emerg Med Australas*. 2015;27:300-6.
- Walenkamp MM, Bentohami A, Slaar A, Beerekamp MS, Maas M, Jager LC, et al. [The Amsterdam wrist rules: the multicenter prospective derivation and external validation of a clinical decision rule for the use of radiography in acute wrist trauma]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:D234.