

Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sistólica en España: resultados del estudio VIDA-IC

Josep Comín-Colet ^{a,b,c}, Manuel Anguita ^d, Francesc Formiga ^e, Luis Almenar ^f,
María G. Crespo-Leiro ^g, Luis Manzano ^h, Javier Muñiz ⁱ, José Chaves ^j, Trinidad
de Frutos ^j, Cristina Enjuanes ^{a,b,c}

^a Programa de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Grupo de Investigación Biomédica en Enfermedades del Corazón, Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^c Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^d Programa de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^f Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^g Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

^h Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Riesgo Vascular en el Anciano, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

ⁱ Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña, A Coruña, España

^j Departamento Médico de Pfizer S.L.U., Madrid, España

Resumen

Introducción y objetivos. La calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con insuficiencia cardiaca está afectada. Hay poca información sobre los factores clínicos asociados a esta mala calidad de vida de la población española con insuficiencia cardiaca.

Métodos. Estudio multicéntrico transversal de calidad de vida relacionada con la salud aplicando un cuestionario específico (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) y otro genérico (EuroQol-5D) a 1.037 pacientes ambulatorios consecutivos con insuficiencia cardiaca sistólica.

Resultados. Los pacientes con peor calidad de vida presentaron en su mayoría datos asociados a peor pronóstico y mayor gravedad de la enfermedad. Los pacientes del estudio presentaron mayor incidencia de limitaciones en movilidad, dolor/malestar y ansiedad/depresión cuando se realizó una comparación externa con población general y con pacientes con otras afecciones crónicas. La correlación entre las puntuaciones totales de ambos cuestionarios fue muy alta (r de Pearson = 0,815; $p < 0,001$). Con regresión lineal multivariable, se observó que mayor edad (β estandarizada = $-0,2$; $p = 0,03$), sexo femenino (β estandarizada = $-10,3$; $p < 0,001$), peor clase funcional (β estandarizada = $-20,4$; $p < 0,001$), mayor comorbilidad según índice de Charlson (β estandarizada = $-1,2$; $p = 0,005$) y el ingreso reciente por insuficiencia cardiaca (β estandarizada = $6,28$; $p = 0,006$) son factores independientes predictores de peor calidad de vida relacionada con la salud.

Conclusiones. Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen muy afectada su calidad de vida respecto a la población general española y a otras enfermedades crónicas. Sexo femenino, edad avanzada, comorbilidad, síntomas avanzados y hospitalización reciente son factores determinantes en la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes.

Palabras clave

Insuficiencia cardiaca; Calidad de vida relacionada con la salud; Cuestionarios de calidad de vida específicos y genéricos; Vida real o práctica clínica habitual.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) presentan un marcado deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en comparación con la población normal y con pacientes afectados por otras enfermedades crónicas¹. Por ello se considera que la mejora de la CVRS es uno de los principales objetivos de la gestión integral de los pacientes con ICC^{2, 3, 4}.

En estos pacientes, la CVRS es una medida multidimensional con buena correlación con la gravedad de la enfermedad⁵, aporta información pronóstica independiente y permite evaluaciones de coste-eficacia a la hora de implementar nuevas opciones terapéuticas^{6, 7}.

El deterioro de la CVRS de los pacientes con ICC se refleja en las dimensiones que captan información sobre la limitación funcional con especial repercusión en los dominios que informan sobre la movilidad o las actividades cotidianas⁸.

Diversos autores han abordado en qué medida los pacientes con ICC ven su CVRS afectada respecto a la población general o a pacientes con otras enfermedades crónicas, qué dimensiones o dominios de la CVRS se hallan más afectados y cuáles son los factores clínico-demográficos que influyen. Sin embargo, la información en este ámbito es escasa en lo que respecta a la población con insuficiencia cardiaca (IC) en España, dado que lo publicado hasta la fecha en este terreno proviene de subestudios de ensayos clínicos o de estudios realizados en otros ámbitos geográficos y socioculturales, por lo que se desconoce si son completamente trasladables a la realidad española^{9, 10}.

Así, los objetivos de este análisis preespecificado del Estudio VIDA-IC, cuyos primeros resultados se publicaron en 2014¹¹, son: *a)* determinar los factores clínico-demográficos asociados a la CVRS de los pacientes con ICC y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo seguidos en consultas de cardiología o medicina interna; *b)* evaluar las dimensiones más afectadas en estos pacientes, y *c)* explorar la existencia de un gradiente de puntuaciones totales y por dominios específicos en los instrumentos de CVRS entre los pacientes del presente estudio y la población general española o los pacientes con otras afecciones crónicas evaluados en nuestro país.

MÉTODOS

Diseño del estudio

El estudio VIDA-IC es un estudio nacional, observacional descriptivo y transversal, realizado por 115 especialistas de toda España (cardiólogos y especialistas en medicina interna) de octubre de 2011 a enero de 2012, que incluyó a pacientes consecutivos que acudieron con ICC a su consulta¹¹. Los objetivos del estudio son evaluar el nivel de concordancia entre medidas específicas y genéricas de CVRS en estos pacientes, estudiar los factores determinantes del nivel de CVRS y contextualizar los datos obtenidos con medidas genéricas de CVRS entre los pacientes con IC y la población general o pacientes con otras enfermedades crónicas en España. Este último objetivo se efectuó a base de una comparación externa con los datos de calidad de vida genérica disponibles para población general española y población española con enfermedades crónicas a partir de la literatura y de las fuentes públicas de las encuestas nacionales de salud. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) de Barcelona. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión en el estudio.

Población del estudio y criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó consecutivamente a pacientes que acudían a la consulta ambulatoria especializada (cardiología o medicina interna) y cumplían los siguientes criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, diagnóstico de ICC con disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$) en los últimos 12 meses y situación clínica estable. Los criterios de exclusión fueron: estar a la espera de trasplante cardíaco o corrección de lesiones valvulares, incapacidad para valorar y rellenar los cuestionarios de CVRS, enfermedad extracardiaca con expectativa de vida < 1 año, ingreso hospitalario de origen no cardiovascular en el mes previo a la inclusión o estar hospitalizado en el momento de la inclusión. La inclusión de los pacientes se estratificó en función de la presencia o ausencia de ingreso previo reciente por IC (< 1 mes y > 6 meses sin ingreso reciente por IC) en proporción 1:1 para cada uno de los investigadores reclutadores. La información correspondiente a los datos basales de los pacientes elegibles se obtuvo tras el consentimiento informado si estaban estables, sin signos de descompensación aguda, a partir de los pacientes o las historias clínicas.

Evaluación de los resultados en salud centrados en el paciente: calidad de vida

A todos los pacientes del estudio se les solicitó que se autoaplicaran el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ)¹² y el cuestionario general de calidad de vida EuroQoL-5D (EQ-5D)¹³. El KCCQ es un instrumento específico para IC, compuesto por 23 ítems que componen siete dimensiones. La puntuación de cada dimensión tiene una gama teórica de 0 a 100, que es el mejor estado. Además, se calculan tres puntuaciones resumen: el sumario de síntomas como resultado de la suma de la frecuencia y la gravedad de los síntomas (excluyendo estabilidad); sumario clínico como resultado de la suma de la puntuación de los dominios limitación física y de síntomas, y el sumario general como resultado del sumario clínico y de los dominios de calidad de vida y limitación social. El EQ-5D es un instrumento genérico y consta de una escala analógica visual (EAV) de autoevaluación de la salud general y cinco dominios (movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión). Para la EAV, el intervalo es de 0 (peor estado) a 100 (mejor estado). Para las demás dimensiones, los resultados pueden expresarse como índice resumen general (índice EQ-5D) o en porcentaje de pacientes que indican algún tipo de problema en cada una de las dimensiones. Ambas escalas están validadas en España¹³.

Para la comparación del impacto en la CVRS de los pacientes con ICC incluidos en el estudio respecto a personas de la población general española y otras personas afectadas por otras enfermedades crónicas, se tomaron los datos resumen de la EAV y de las cinco dimensiones del EQ-5D procedentes de datos publicados de la última Encuesta Nacional de Salud en población general¹⁴ y de publicaciones que evaluaron la CVRS mediante EQ-5D en pacientes españoles afectados por diversas enfermedades crónicas^{15, 16, 17, 18}.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y las variables categóricas como valores absolutos y relativos. Las comparaciones entre los grupos con CVRS preservada y afectada se realizaron mediante las pruebas de la χ^2 y de la t de Student (o la prueba U de Mann-Whitney según fuera aplicable) en el caso de variables categóricas y cuantitativas respectivamente. El nivel de correlación entre las puntuaciones globales del KCCQ y el EQ-5D se evaluó mediante los coeficientes de correlación rho de Spearman y r de Pearson. Para la evaluación de los factores clínicos y demográficos asociados a la CVRS, se llevaron a cabo modelos univariantes de regresión logística y modelos de regresión lineal univariable, en los que las variables dependientes consideradas fueron el sumario general del KCCQ, el índice del EQ-5D y la EAV, y las variables independientes fueron ciertos factores demográficos y clínicos estudiados en este trabajo. A partir de estos últimos se realizaron diversos modelos exploratorios de regresión lineal multivariable por el método de pasos atrás para determinar qué factores mantenían una asociación independiente con los resultados en salud centrados en el paciente. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los análisis se realizaron con SPSS v. 18 y Stata v. 11.

RESULTADOS

Para este estudio, se incluyó a 1.037 pacientes con IC y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. El 63,2% de los pacientes fueron incluidos por un cardiólogo y el 36,8%, por un especialista en medicina interna. Para este análisis se dispuso del siguiente número de cuestionarios de CVRS completos: 1.037 KCCQ, 1.020 EAV y 1.009 EQ-5D. Las características de los pacientes incluidos se presentan en la tabla 1. La mediana de edad era 72 [intervalo intercuartílico, 64-78] años y hubo predominio de varones. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían IC de origen isquémico y se hallaban en clase funcional III-IV de la NYHA (*New York Heart Association*). En general, los pacientes con peor CVRS por el KCCQ presentaron datos asociados a peor pronóstico y mayor gravedad de la ICC.

En comparación con la población general de referencia (figura 1)^{14, 15, 16, 17, 18, 19, 20}, los pacientes del estudio refirieron mayor tasa de limitaciones en todas las dimensiones del EQ-5D. En algunas dimensiones —como movilidad, dolor/malestar y ansiedad/depresión—, los pacientes con IC tuvieron mayor incidencia de limitaciones que los pacientes con enfermedades crónicas como diabetes mellitus, cáncer o Alzheimer. Es importante destacar que los pacientes con IC y NYHA III-IV, que eran prácticamente la mitad de los pacientes de este estudio, refirieron en la mayoría de las dimensiones exploradas limitaciones similares o superiores que los pacientes con antecedentes de ictus o con insuficiencia renal crónica en diálisis. En el análisis de las puntuaciones medias de la EAV, se hallaron similares resultados. El conjunto de pacientes con ICC del estudio manifestó un estado de salud general percibido medido con la EAV peor que la población general, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer y similar al indicado por los pacientes diabéticos o con hipertensión pulmonar. En este sentido, en pacientes con ICC en NYHA III-IV, la puntuación media de la EAV fue menor y, por lo tanto, se tradujo en un peor estado general de salud percibido incluso comparado con el de los pacientes con antecedentes de ictus, Alzheimer o en diálisis.

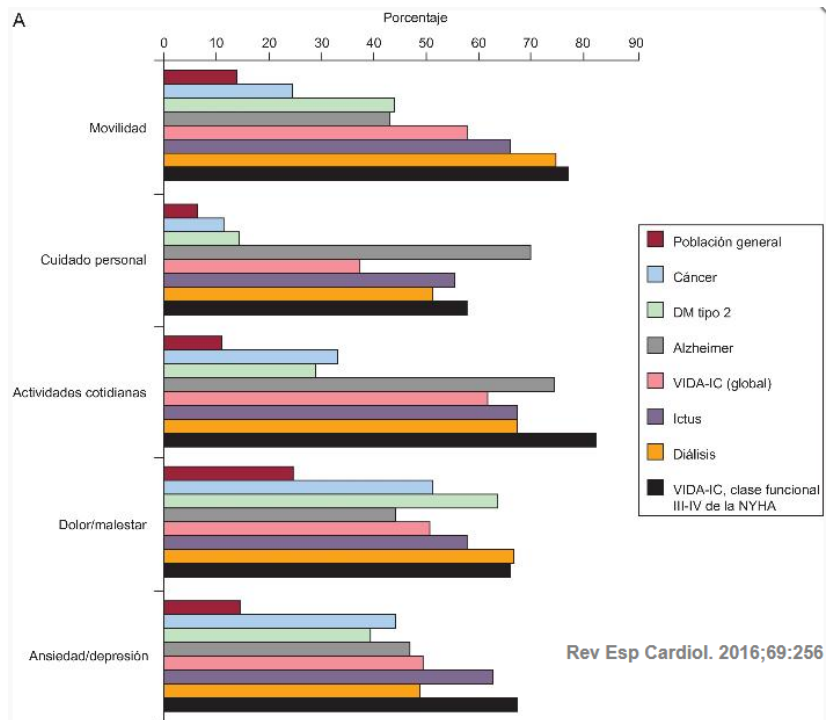
Tabla 1. Características demográficas y clínicas de todos los pacientes incluidos en el estudio y según calidad de vida relacionada con la salud

Variables	Global (n = 1.037)	Pacientes con CVRS preservada* (n = 696)	Pacientes con CVRS afectada (n = 327)	p
<i>Edad (años)</i>	70,6 ± 11,1	69,2 ± 11,2	73,6 ± 10,2	< 0,0001
<i>Mujeres</i>	309 (30,1)	175 (25,3)	129 (39,9)	< 0,001
<i>IMC</i>	27,7 ± 3,9	27,6 ± 3,6	27,9 ± 4,5	0,343
<i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i>	127,2 ± 18,7	127,3 ± 17,7	127 ± 20,7	0,807
<i>Frecuencia cardiaca (lpm)</i>	73,9 ± 15,7	73,4 ± 15,7	75,2 ± 15,6	0,09
<i>NYHA I-II/III-IV</i>	550 (54,9)/452 (45,1)	481 (71,8)/189 (28,2)	59 (18,5)/260 (81,5)	< 0,001
<i>FEVI (%)</i>	33,7 ± 6,8	34,4 ± 6,4	32,2 ± 7,5	< 0,0001
<i>Índice de Charlson</i>	4,4 ± 2,8	3,9 ± 2,5	5,2 ± 3,1	< 0,0001
<i>Etiología isquémica</i>	527 (50,8)	345 (49,6)	175 (53,5)	0,239
<i>Comorbilidades</i>				
Hipertensión arterial	821 (79,2)	539 (77,4)	271 (82,9)	0,046
Diabetes mellitus	456 (44,0)	288 (41,4)	160 (48,9)	0,023
Insuficiencia renal significativa	244 (23,5)	126 (18,1)	115 (35,2)	< 0,001
Fibrilación auricular	447 (45,5)	279 (42,1)	161 (52,8)	0,002
Anemia	202 (21,3)	110 (17,1)	90 (30,6)	< 0,001
<i>Tratamientos</i>				
IECA o ARA-II	929 (89,6)	633 (91,0)	283 (86,5)	0,032
Bloqueadores beta	794 (76,6)	544 (78,2)	238 (72,8)	0,059
Antagonistas de aldosterona	689 (66,4)	451 (64,8)	228 (69,7)	0,12
Ivabradina	91 (8,8)	64 (9,2)	27 (8,3)	0,623
Digoxina	225 (21,7)	137 (19,7)	85 (26,0)	0,022
Diuréticos	925 (89,2)	605 (86,9)	306 (93,6)	0,001
Estatinas	786 (75,8)	533 (76,6)	240 (73,4)	0,269
Antiagregantes	622 (60,0)	419 (60,2)	193 (59,0)	0,72
Anticoagulantes	414 (39,9)	253 (36,4)	156 (47,7)	0,001
<i>Valores de laboratorio</i>				
Hemoglobina (g/dl)	12,9 ± 1,7	13,0 ± 1,6	12,5 ± 1,7	< 0,0001
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	61,2 ± 27,6	64,9 ± 27,7	53,7 ± 26,2	< 0,0001
Aclaramiento de creatinina < 60	260 (45,2)	138 (36,4)	117 (63,2)	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	1.854,1 ± 1.829,8	1.560,2 ± 1.361,6	2.491,6 ± 2.489,2	0,005
BNP (pg/ml)	515,0 ± 1.871,8	616,2 ± 2.342,8	341,0 ± 280,1	0,253

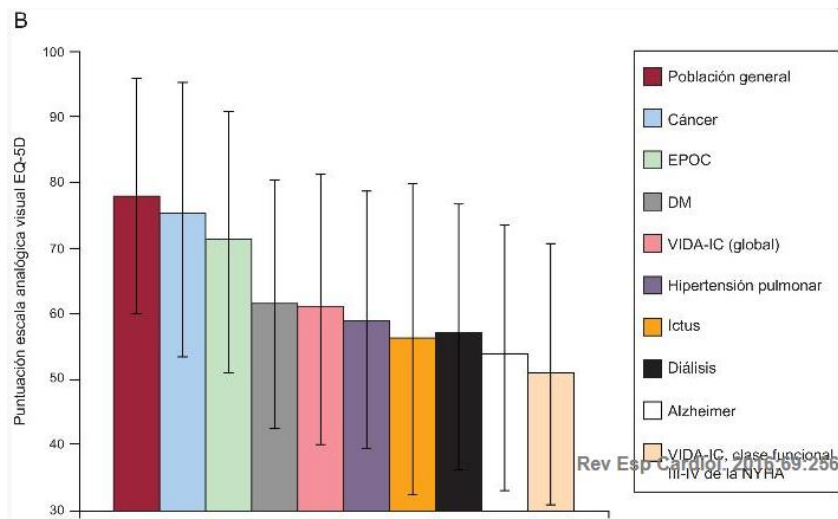
ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético tipo B CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

* Se definió calidad de vida relacionada con la salud preservada como puntuación sumaria global del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* ≥ 50.



Rev Esp Cardiol. 2016;69:256



Rev Esp Cardiol. 2016;69:256

Figura 1. Comparación del impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con insuficiencia cardiaca incluidos en el estudio respecto a la población general española y personas afectadas por otras enfermedades crónicas en España. A: porcentaje de personas y pacientes que refirieron algún tipo de limitación en cada dimensión del EuroQoL-5D. B: análisis comparativo de las puntuaciones (media \pm desviación estándar) en la escala analógica visual del EuroQoL-5D. DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EQ-5D: cuestionario general de calidad de vida EuroQoL-5D; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: *New York Heart Association*.

En la tabla 2 se presentan las puntuaciones medias de cada subdominio del KCCQ, de sus puntuaciones sumarias, las puntuaciones medias del índice EQ-5D y de la EAV, así como el porcentaje de pacientes que tuvieron algún grado de limitación en cada una de las dimensiones del EQ-5D. Como era de esperar, los pacientes con peor nivel de CVRS puntuaron peor en todos estos ítems. Es interesante que ítems como la autoeficacia o la estabilidad de síntomas, que no computan para el sumario global, fueran significativamente peores en los pacientes con peor CVRS. En concordancia, los pacientes con un sumario global del KCCQ < 50 puntos tuvieron mayor prevalencia de problemas en las cinco dimensiones del EQ-5D y presentaron medias más bajas del índice de este cuestionario y en la EAV.

Tabla 2. Distribución de las puntuaciones sumarias, las dimensiones y los diversos dominios de los cuestionarios de calidad de vida en insuficiencia cardiaca específico (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) y genérico usados en toda la población estudiada y según calidad de vida relacionada con la salud

	Total (n = 1.037)	Pacientes con CVRS preservada* (n = 696)	Pacientes con CVRS afectada (n = 327)	P
<i>KCCQ, subdominios</i>				
Limitación física	61,1 ± 28,1	75,7 ± 18,2	29,9 ± 18,1	< 0,0001
Estabilidad de los síntomas	59,5 ± 23,2	63,0 ± 21,2	51,9 ± 25,4	< 0,0001
Frecuencia de los síntomas	66,3 ± 26,1	79,9 ± 15,3	37,1 ± 19,2	< 0,0001
Carga de los síntomas	67,1 ± 26,1	80,7 ± 16,0	37,5 ± 17,6	< 0,0001
Autoeficacia	69,1 ± 22,5	72,9 ± 20,2	60,6 ± 24,6	< 0,0001
Calidad de vida	54,4 ± 24,1	66,6 ± 16,6	28,1 ± 14,4	< 0,0001
Limitación social	61,6 ± 29,4	77,7 ± 17,9	27,3 ± 17	< 0,0001
<i>KCCQ, medidas sumarias</i>				
Puntuación sumaria global	60,9 ± 24,5	75,1 ± 13,5	30,6 ± 12,3	< 0,0001
Puntuación sumaria clínica	63,9 ± 25,2	78,0 ± 14,4	33,6 ± 14,4	< 0,0001
Puntuación sumaria de síntomas	66,7 ± 25,4	80,3 ± 15,0	37,3 ± 17,0	< 0,0001
<i>EQ-5D, pacientes que reportan problemas</i>				
Movilidad	586 (58,1)	273 (40,7)	304 (93,5)	< 0,001
Cuidado personal	382 (38,0)	132 (19,7)	246 (76,4)	< 0,001
Actividades cotidianas	619 (61,4)	307 (45,8)	305 (93,8)	< 0,001
Dolor/malestar	510 (50,6)	256 (38,1)	248 (76,8)	< 0,001
Ansiedad/depresión	493 (48,9)	237 (35,3)	249 (76,9)	< 0,001
<i>EQ-5D, medidas sumarias</i>				
Índice EQ-5D global	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,4 ± 0,2	< 0,0001
Escala analógica visual	60,8 ± 20	68,7 ± 15,8	43,5 ± 16,8	< 0,0001

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; EQ-5D: cuestionario general de calidad de vida EuroQoL-5D; *KCCQ*: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

* Se definió calidad de vida relacionada con la salud preservada como puntuación sumaria global del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* ≥ 50 puntos.

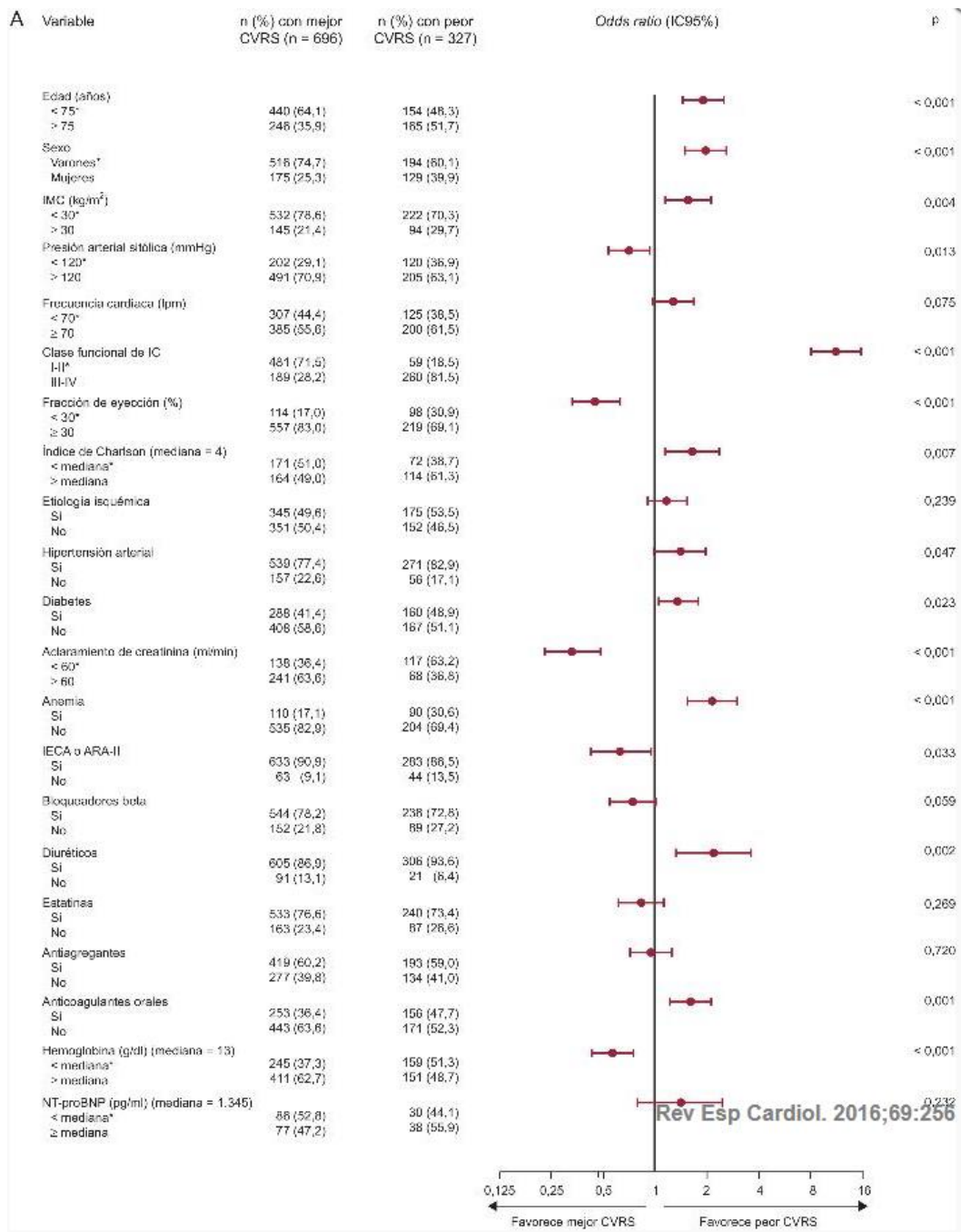
Para estudiar la relación que pueda haber entre diferentes variables de los cuestionarios de CVRS utilizados en el presente estudio, se utilizó una matriz de correlaciones (tabla 3). La matriz de valores R muestra una lista multivariable horizontalmente y la misma lista verticalmente con el correspondiente coeficiente de correlación (R) (y sus intervalos de confianza correspondientes) entre cada pareja en cada celda, expresada con un número que va desde 0 a 1. En la tabla 3 se muestra el análisis de la relación entre las puntuaciones de las dimensiones del KCCQ y las puntuaciones sumarias de este cuestionario y del EQ-5D (índice y EAV). La correlación entre las puntuaciones globales del EQ-5D y el KCCQ fueron muy altas, con un coeficiente de correlación de Pearson $r = 0,815$ y un coeficiente de correlación de Spearman $\rho = 0,811$ y $p < 0,001$ para ambos coeficientes. La matriz de correlaciones entre las dimensiones del KCCQ y estas con las

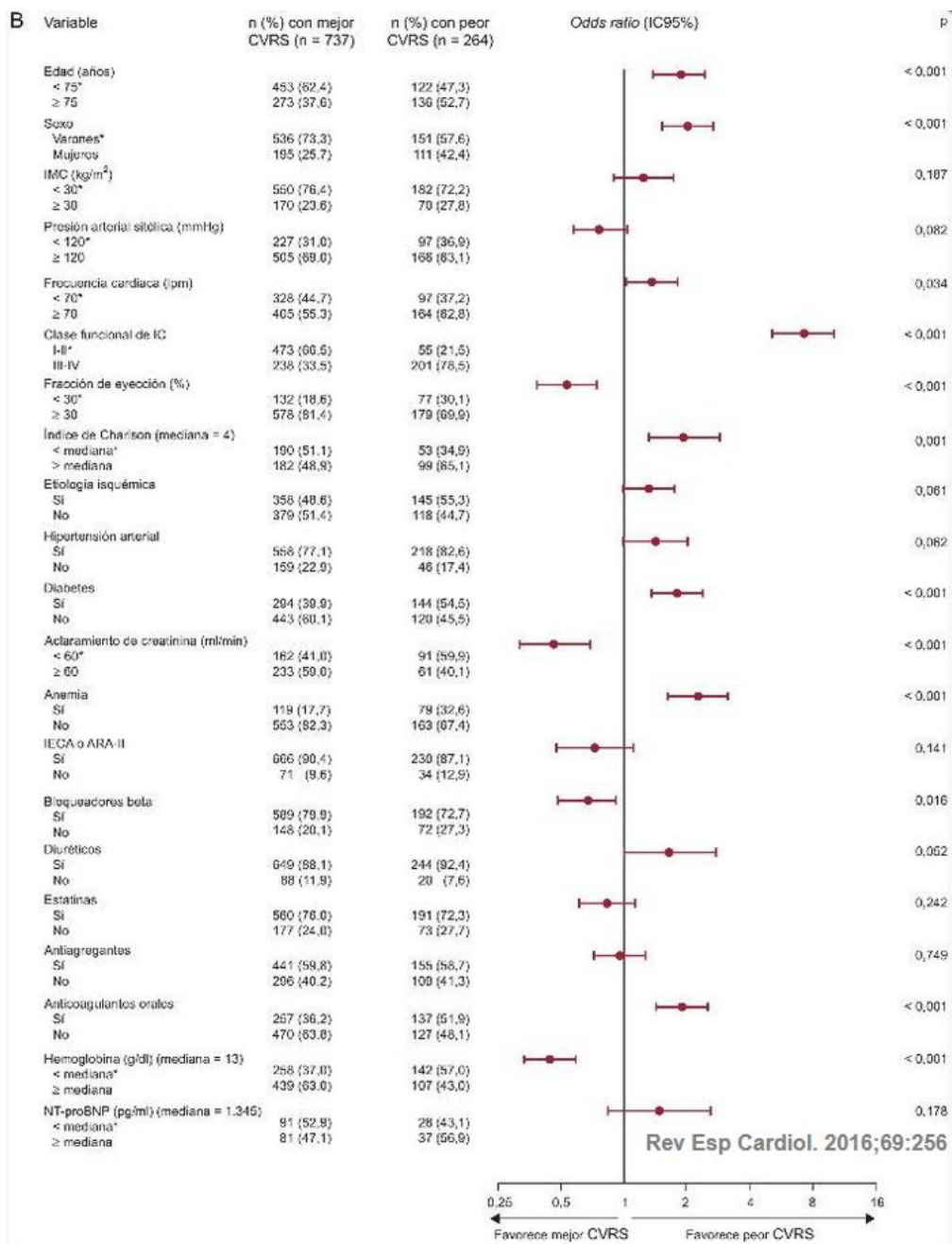
puntuaciones resumen del KCCQ y del EQ-5D mostraron entre sí una asociación significativa con un elevado nivel de correlación, $> 0,6$ en todos los casos en que se puede esperar una correlación convergente. La dimensión limitación física y el sumario total de síntomas mostraron niveles de convergencia muy elevados, con coeficientes $> 0,8$ respecto a las puntuaciones globales del KCCQ. Estas correlaciones fueron de una magnitud relativamente menor respecto a la EAV y el índice EQ-5D. Las correlaciones que, aunque significativas, se mostraron más divergentes respecto a las demás dimensiones y las puntuaciones sumarias del KCCQ o del EQ-5D son las que miden la estabilidad de síntomas y la dimensión del autoeficacia del KCCQ, con intervalos entre 0,1 y 0,2 en la mayoría de casos.

En la figura 2 y la tabla 4 se muestran los factores clínicos asociados a peor CVRS. En los análisis de regresión lineal múltiple (tabla 4), se observó que edad avanzada, sexo femenino, peor clase funcional y mayor comorbilidad son factores independientes predictores de peor calidad de vida. El control del paciente en servicios de cardiología se asoció de manera independiente a mejor calidad de vida, probablemente relacionada con un mejor perfil clínico del paciente. En este sentido, estas características clínicas delimitaron diferencias significativas en las puntuaciones sumarias brutas de los instrumentos (tabla 5) y en el porcentaje de problemas indicados en cada dimensión del EQ-5D (figura 3).

Tabla 3. Matriz de correlaciones (valores de R e intervalos de confianza) entre los diferentes ítems, dimensiones, dominios y puntuaciones sumarias de los cuestionarios para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud usados en el presente estudio

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Puntuación EuroQoL-5D	1											
2. Escala analógica visual	0,682 (0,647-0,714)	1										
3. Limitación física	0,785 (0,759-0,807)	0,634 (0,596-0,669)	1									
4. Síntomas de estabilidad	0,207 (0,147-0,266)	0,229 (0,170-0,286)	0,176 (0,116-0,235)	1								
5. Frecuencia de los síntomas	0,717 (0,685-0,745)	0,601 (0,560-0,639)	0,756 (0,729-0,781)	0,203 (0,144-0,261)	1							
6. Carga de síntomas	0,721 (0,689-0,749)	0,633 (0,595-0,669)	0,756 (0,729-0,781)	0,240 (0,182-0,297)	0,903 (0,891-0,914)	1						
7. Puntuación total de síntomas	0,736 (0,706-0,763)	0,633 (0,594-0,668)	0,775 (0,749-0,798)	0,227 (0,168-0,284)	0,976 (0,972-0,978)	0,976 (0,972-0,978)	1					
8. Autoeficacia	0,349 (0,293-0,402)	0,301 (0,244-0,356)	0,322 (0,266-0,375)	0,0909* (0,030-0,151)	0,340 (0,284-0,392)	0,345 (0,290-0,398)	0,351 (0,296-0,403)	1				
9. Calidad de vida	0,701 (0,668-0,731)	0,629 (0,591-0,665)	0,695 (0,662-0,726)	0,210 (0,151-0,268)	0,779 (0,754-0,802)	0,788 (0,763-0,810)	0,802 (0,780-0,823)	0,318 (0,262-0,372)	1			
10. Limitaciones sociales	0,751 (0,723-0,777)	0,645 (0,607-0,679)	0,822 (0,801-0,841)	0,208 (0,149-0,266)	0,790 (0,766-0,812)	0,795 (0,772-0,817)	0,812 (0,790-0,832)	0,300 (0,243-0,354)	0,815 (0,793-0,834)	1		
11. Medida resumen total	0,815 (0,792-0,834)	0,698 (0,665-0,729)	0,905 (0,893-0,916)	0,224 (0,165-0,281)	0,897 (0,884-0,908)	0,903 (0,891-0,914)	0,921 (0,912-0,930)	0,352 (0,297-0,404)	0,898 (0,885-0,909)	0,944 (0,937-0,951)	1	
12. Medida resumen clínica	0,807 (0,784-0,828)	0,672 (0,637-0,705)	0,948 (0,941-0,954)	0,211 (0,152-0,269)	0,913 (0,903-0,923)	0,913 (0,903-0,923)	0,936 (0,928-0,943)	0,358 (0,303-0,410)	0,792 (0,768-0,814)	0,866 (0,850-0,881)	0,968 (0,964-0,972)	1





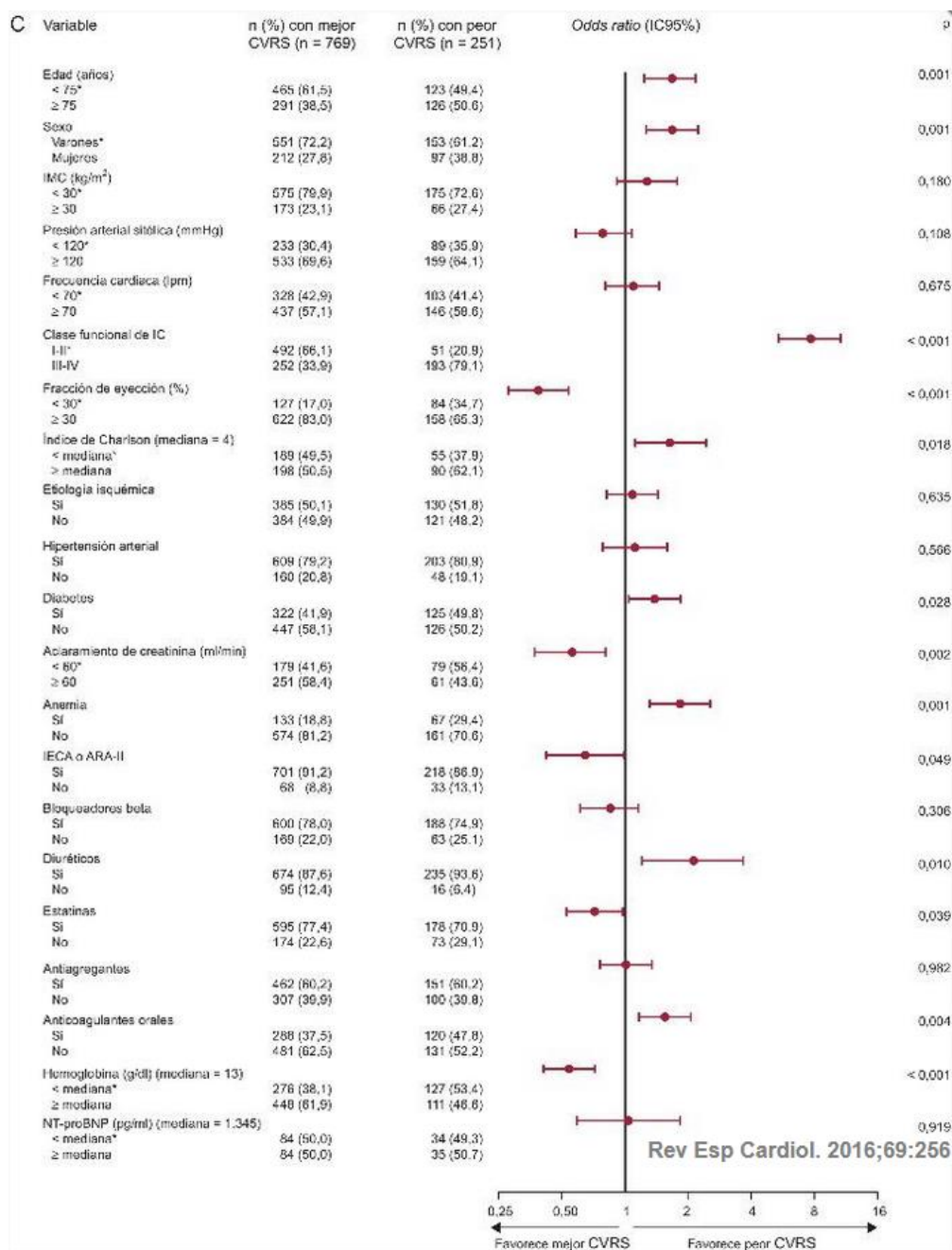


Figura 2. Factores demográficos y clínicos asociados con el nivel de calidad de vida relacionada con la salud percibida por los pacientes, evaluada con el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (A), el índice EuroQoL-5 dimensiones (B) y la escala analógica visual del EuroQoL-5 dimensiones (C). Calidad de vida relacionada con la salud anormal: sumario global del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* < 50; índice EuroQoL-5D < 0,5; escala analógica visual < 50. Los análisis se realizaron mediante modelos univariados de regresión logística binaria. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. *Categoría de referencia.

Tabla 4. Modelos de regresión lineal univariable y multivariable para la evaluación de los factores demográficos y clínicos asociados a la calidad de vida relacionada con la salud medida mediante la puntuación sumaria del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, el índice global del EuroQoL-5D y la escala analógica visual de este

	Univariable								
	KCCQ			Índice EQ-5D			EAV		
	β^*	R ²	p	β^*	R ²	p	β^*	R ²	p
Edad, 1 año	-0,275	0,076	< 0,001	-0,287	0,082	< 0,001	-0,223	0,050	< 0,001
Sexo, varones/mujeres	-0,157	0,025	< 0,001	-0,169	0,029	< 0,001	-0,108	0,012	0,001
IMC, 1	-0,056	0,003	0,077	-0,082	0,007	0,010	-0,016	< 0,001	0,610
Presión arterial sistólica, 1 mmHg	-0,010	< 0,001	0,743	0,001	< 0,001	0,965	0,041	0,002	0,194
Frecuencia cardiaca, 1 lpm	-0,103	0,011	0,001	-0,093	0,009	0,003	-0,059	0,004	0,059
NYHA I-II/III-IV	-0,562	0,316	< 0,001	-0,465	0,216	< 0,001	-0,453	0,206	< 0,001
FEVI, 1%	0,156	0,024	< 0,001	0,129	0,017	< 0,001	0,165	0,027	< 0,001
Índice de Charlson, 1 punto	-0,285	0,081	< 0,001	-0,318	0,101	< 0,001	-0,240	0,058	< 0,001
Etiología isquémica, no/sí	-0,068	0,005	0,030	-0,086	0,007	0,006	-0,050	0,003	0,114
TFGe, 1 ml/min/1,73 m ²	0,193	0,037	< 0,001	0,187	0,035	< 0,001	0,173	0,030	< 0,001
Hipertensión arterial, no/sí	-0,097	0,010	0,002	-0,126	0,016	< 0,001	-0,040	0,002	0,202
Fibrilación auricular, no/sí	-0,152	0,023	< 0,001	-0,172	0,030	< 0,001	-0,145	0,021	< 0,001
DM, no/sí	-0,149	0,022	< 0,001	-0,164	0,027	< 0,001	-0,106	0,011	0,001
Hemoglobina, 1 g/dl	0,227	0,051	< 0,001	0,245	0,060	< 0,001	0,214	0,046	< 0,001
Tratamiento óptimo, no/sí	0,028	0,001	0,366	0,042	0,002	0,188	0,038	0,001	0,230
Servicio de inclusión, CAR/MI	-0,186	0,035	< 0,001	-0,197	0,039	< 0,001	-0,185	0,034	< 0,001
Ingreso reciente, sí/no	0,259	0,067	< 0,001	0,201	0,041	< 0,001	0,195	0,038	< 0,001
Tiempo desde diagnóstico < 1 año, no/sí	-0,070	0,005	0,034	-0,067	0,004	0,046	-0,072	0,005	0,029

	Multivariable (pasos atrás)					
	KCCQ		Índice EQ-5D		EAV	
	β^*	p	β^*	p	β^*	p
Edad, 1 año	-0,230	0,030	-0,004	0,002	-0,178	0,072
Sexo, varones/mujeres	-10,258	< 0,001	-0,105	< 0,001	-3,683	0,095
IMC, 1						
Presión arterial sistólica, 1 mmHg						
Frecuencia cardiaca, 1 lpm						
NYHA I-II/III-IV	-20,373	< 0,001	-0,180	< 0,001	-12,586	< 0,001
FEVI, 1%	0,254	0,135			0,263	0,086
Índice de Charlson, 1 punto	-1,258	0,005	-0,008	0,136	-1,029	0,009
Etiología isquémica, no/sí			-0,053	0,055		
TFGe, 1 ml/min/1,73 m ²						
Hipertensión arterial, no/sí			-0,060	0,085		
Fibrilación auricular, no/sí						
DM, no/sí			-0,041	0,140		
Hemoglobina, 1 g/dl				1,023	0,087	
Tratamiento óptimo, no/sí						
Servicio de inclusión, CAR/MI	-4,595	0,049	-0,035	0,185	-4,761	0,022
Ingreso reciente, sí/no	6,286	0,006	0,046	0,075		
Tiempo desde diagnóstico < 1 año, no/sí						
R ² ajustada para cada modelo		0,3690		0,3151		0,2534

β : coeficiente beta estandarizado; CAR/MI: cardiología/medicina interna; DM: diabetes mellitus; EQ-5D: cuestionario general de calidad de vida EuroQoL-5D; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; NYHA: New York Heart Association; TGF: tasa de filtrado glomerular estimada.

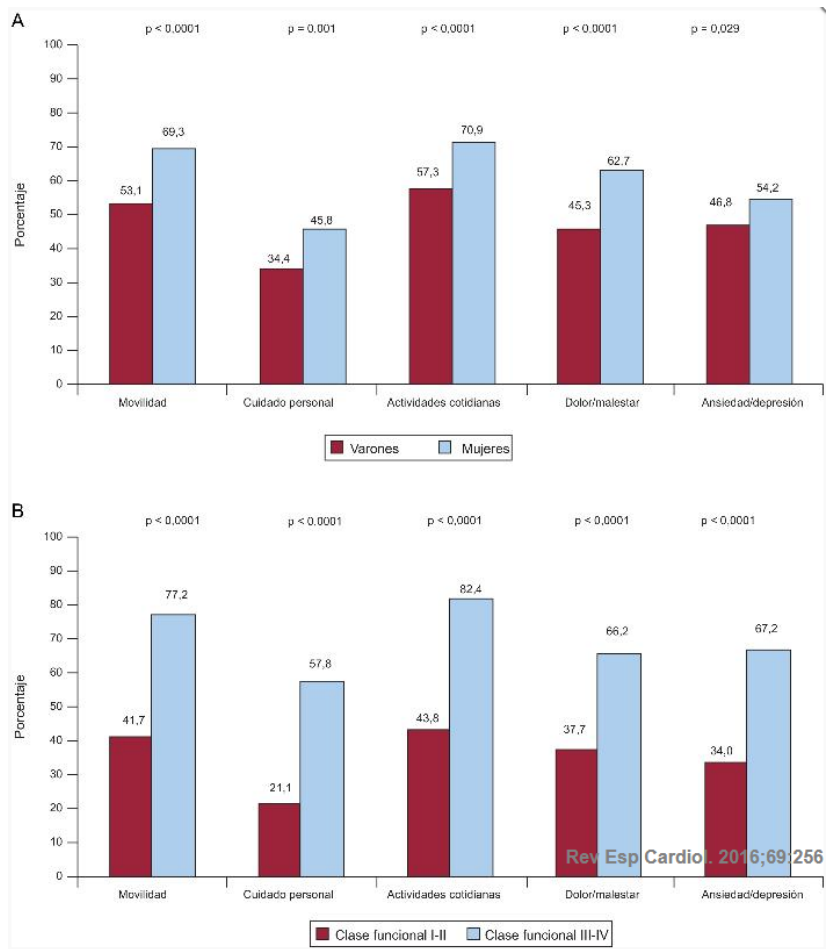
* En las variables dicotómicas, la primera es la categoría de referencia.

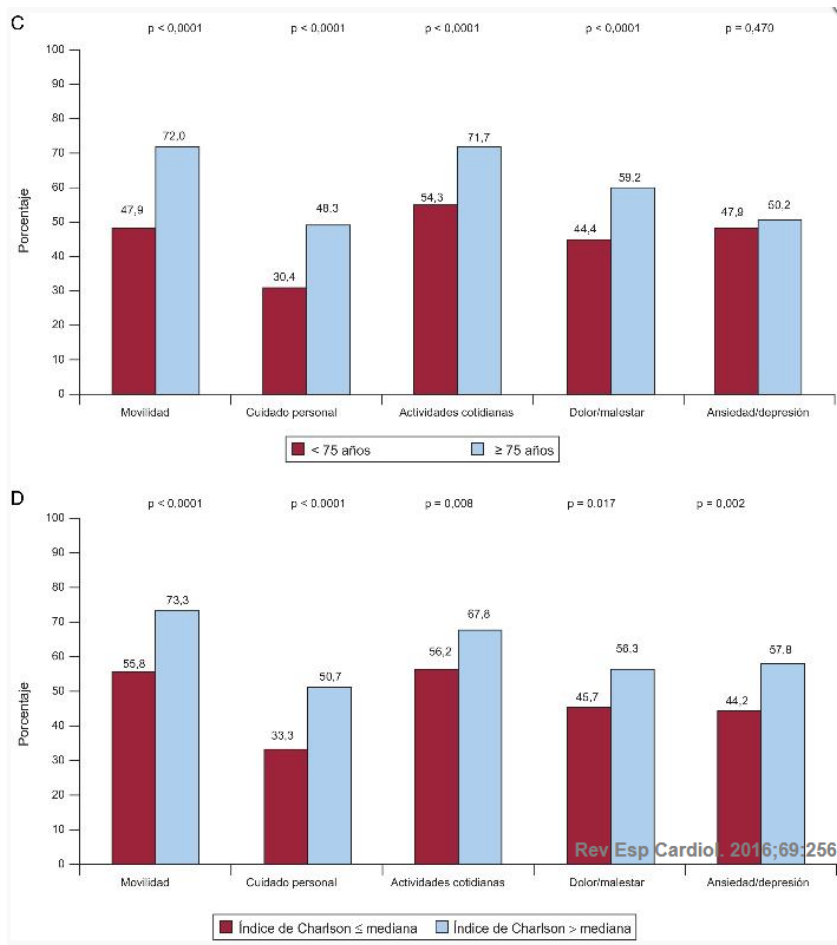
Tabla 5. Análisis no ajustado de las puntuaciones medias del sumario global del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, la escala analógica visual y del índice del cuestionario general de calidad de vida EuroQoL-5D en los subgrupos de pacientes que mostraron asociación independiente con la puntuación sumaria del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* en el análisis de regresión lineal multivariable

	Sexo		Clase funcional de la NYHA		Edad		Índice de comorbilidad de Charlson		Servicio		Hospitalización reciente	
	Varones (n = 719)	Mujeres (n = 309)	I-II (n = 550)	III-IV (n = 452)	< 75 años (n = 601)	≥ 75 años (n = 418)	≤ 4 (n = 324)	> 4 (n = 207)	Cardiología (n = 638)	Medicina interna (n = 367)	No (n = 647)	Sí (n = 386)
KCCQ OSS	63,4 ± 24,0	55,0 ± 24,6	73,4 ± 18,8	45,6 ± 22,0	64,8 ± 24,2	55,2 ± 23,9	62,5 ± 23,8	54,5 ± 23,9	66,1 ± 22,2	56,6 ± 23,9	65,3 ± 23,6	53,7 ± 24,5
Escala analógica visual	62,2 ± 19,4	57,5 ± 20,8	68,9 ± 16,6	50,7 ± 19,1	63,5 ± 19,7	56,9 ± 19,9	61,6 ± 20,3	56,5 ± 20,1	63,7 ± 18,6	56,0 ± 23,9	63,1 ± 19,9	57,1 ± 19,7
Índice EQ-5D	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,3

EQ-5D: cuestionario general de calidad de vida EuroQoL-5D; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; NYHA: *New York Heart Association*. Todas las diferencias entre grupos obtuvieron $p < 0,05$.

Se representa la media ± desviación estándar en función del sexo (varones frente a mujeres), clase funcional de la *New York Heart Association* (I-II frente a III-IV), edad (< 75 frente a ≥ 75 años), índice de comorbilidad de Charlson (≤ 4 [mediana] frente a > 4), tiempo desde el último ingreso (< 30 frente a ≥ 30 días) y servicio clínico responsable (cardiología frente a medicina interna).





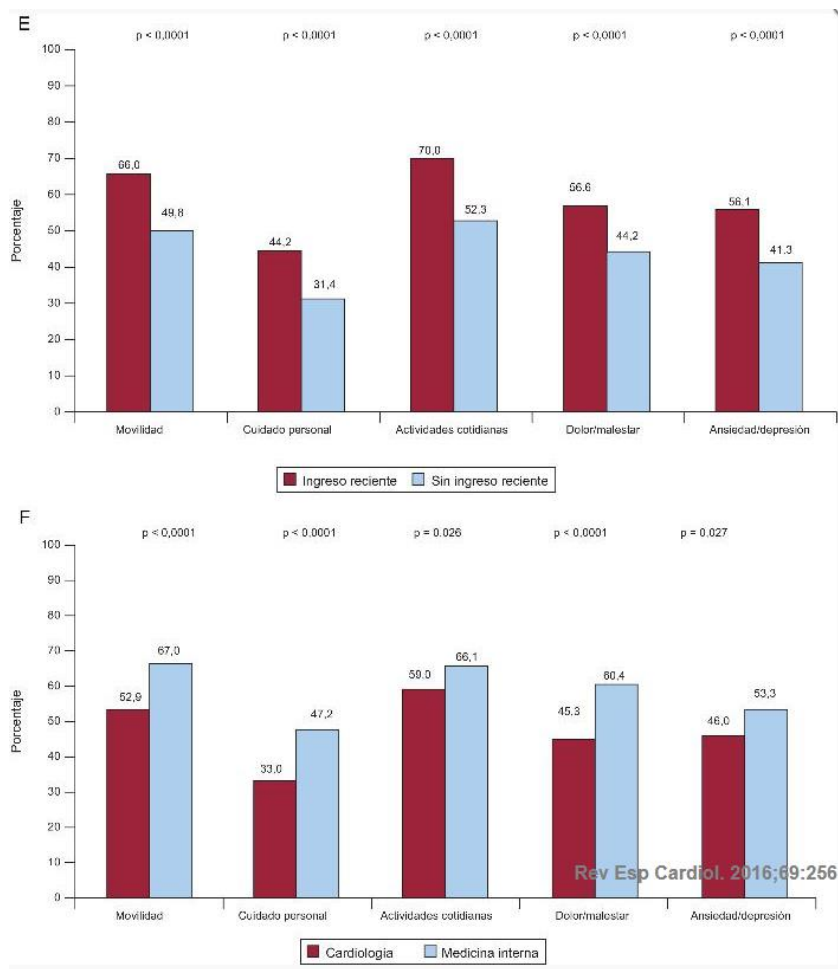


Figura 3. Análisis no ajustado de todas las dimensiones del EuroQoL-5D en los subgrupos de pacientes que mostraron asociación independiente con la calidad de vida relacionada con la salud en los análisis multivariados. Porcentaje de pacientes que presentaron algún tipo de limitación en cada una de las 5 dimensiones del EuroQoL-5 dimensiones en función del sexo (A); clase funcional de la *New York Heart Association* (B); edad (C); índice de comorbilidad de Charlson (D); hospitalización reciente (E), y servicio clínico (F).

DISCUSIÓN

En este estudio multicéntrico español, se ha observado que los pacientes con IC y disfunción sistólica experimentan alteraciones muy importantes de su CVRS. Específicamente, en pacientes con IC y clase funcional avanzada, el nivel de CVRS es similar o incluso peor que el observado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, Alzheimer o antecedente de ictus o en diálisis^{14, 15, 16, 17, 18, 19, 20}. La puntuación media del KCCQ sumario global en el presente estudio, y muy especialmente en el subgrupo de pacientes en NYHA III-IV estuvo por debajo de la indicada en pacientes incluidos en ensayos clínicos internacionales en el campo de la ICC^{9, 21, 22}. Esto pone de relieve no solo el gran nivel de afectación de la CVRS de los pacientes con IC del mundo real, sino también la distancia que hay entre las poblaciones incluidas en los ensayos y las atendidas en la práctica clínica diaria²³.

Este estudio demuestra que las medidas de CVRS específicas y genéricas tienen elevado grado de correlación. Se observaron correlaciones de mayor magnitud entre las puntuaciones globales de calidad de vida medidas con el KCCQ y las dimensiones o ítems que miden la afección física por la enfermedad. Ello está a favor de que, fundamentalmente, son las limitaciones físicas y los síntomas relacionados con la IC (componente físico) lo que determina la merma en la CVRS de estos pacientes^{8, 24, 25, 26}. Es interesante observar que la magnitud de asociación entre los ítems relacionados con la limitación física o los síntomas en el KCCQ y las medidas globales genéricas del EQ-5D mostraron correlaciones altas pero ligeramente menores que las encontradas con relación a las puntuaciones globales del KCCQ para la IC. Ello podría indicar que la CVRS de los pacientes con IC también está afectada por otros factores más allá de la limitación física impuesta por la enfermedad, y que otros aspectos que no se recogen de modo tan adecuado en los instrumentos específicos para la IC, como la afectación en la capacidad de mantener los cuidados personales, el dolor, la ansiedad o los síntomas afectivos, son igualmente relevantes en la percepción del estado de salud del paciente con IC^{6, 8, 9, 24}. Esto pone de relieve la importancia de evaluar la CVRS en estos pacientes usando instrumentos específicos y genéricos y subraya el carácter multidimensional de la CVRS⁸.

Un aspecto destacado del presente estudio es la evaluación de los factores clínicos determinantes de la CVRS en estos pacientes. En este sentido, es preciso destacar la originalidad de este estudio, dada la escasez hasta la fecha de estudios multicéntricos españoles que hayan evaluado en un número tan grande de pacientes con IC sistólica los factores determinantes de su CVRS. Al respecto, los factores asociados a peor evolución de la enfermedad, como edad avanzada, comorbilidades, ingresos recientes o peor clase funcional, se asociaron de manera independiente a peor CVRS. Muchos de estos factores se asocian no solo a peor CVRS^{5, 6, 24, 25, 26}, sino también a mayor riesgo de muerte u hospitalización²³. En este sentido, estudios previos han demostrado que la CVRS es un factor independiente predictor de estos acontecimientos clínicos^{27, 28}.

La relación entre sexo y CVRS observada en este estudio podría estar relacionada con la pérdida de rol social de las mujeres debida a las limitaciones impuestas por la IC o que los instrumentos que se han diseñado para medir la CVRS de alguna manera captan mejor esta información en el sexo femenino. Aunque los análisis se ajustaron por variables de gravedad, las puntuaciones de los pacientes atendidos por cardiología tuvieron mejor CVRS, probablemente en relación con un perfil clínico mejor que el de los pacientes atendidos por medicina interna. Es probable que también estas diferencias se deban a factores no recogidos prospectivamente que definen mejor al paciente en aspectos sociales o de fragilidad.

Diversas variables comúnmente usadas para estratificar el riesgo de los pacientes (como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la función renal o la hemoglobina) no mostraron asociación independiente con la CVRS. Ello pone de relieve la importancia de incorporar la CVRS como medida adicional en toda evaluación de un paciente con IC, dado que otras variables clínicas usadas para estratificar el riesgo no sustituyen la información que aportan los instrumentos que

miden la percepción del estado de salud desde la perspectiva del paciente e informan de las limitaciones que experimenta, diferentes de las obtenidas con mediciones fisiológicas o biológicas⁸.

Como último aspecto, cabe resaltar la importancia de evaluar el impacto de la IC en la CVRS en entornos geográficos específicos. Concretamente, la Comisión Europea pone de relieve las diferencias existentes entre países europeos en estado salud percibido y la importancia del estudio específico de estos aspectos en cada ámbito geográfico. El presente trabajo aporta una información muy valiosa al respecto, ya que ofrece nuevos datos sobre la CVRS de pacientes españoles con IC y permite añadir nuevos datos sobre determinantes de la CVRS que complementen lo ya publicado sobre pacientes de otros entornos culturales o geográficos²⁹.

Limitaciones

Este estudio tiene las limitaciones propias de toda evaluación transversal, ya que no aporta información sobre los cambios longitudinales de la variable en estudio y su interrelación con los determinantes clínicos explorados. La población incluida representa a un subgrupo de pacientes con IC y disfunción sistólica que se evalúa habitualmente en las consultas externas de los hospitales españoles. Así pues, no es posible determinar si los resultados obtenidos son extrapolables a otro tipo de poblaciones de pacientes con IC, como los que tienen una fracción de eyección preservada o los que no siguen controles en las consultas externas hospitalarias. En este estudio se evaluaron variables fundamentalmente clínicas, por lo que no se dispone de información específica sobre la influencia de variables psicosociales o hábitos higiénico-dietéticos en la CVRS.

CONCLUSIONES

En este estudio multicéntrico español, se observa que los pacientes con ICC tienen su CVRS muy afectada respecto a la población general y otras poblaciones de pacientes crónicos. Se observa un alto grado de correlación entre medidas genéricas y específicas de la CVRS. Diversos factores clínicos, como la edad avanzada, el sexo femenino, la clase funcional avanzada, un ingreso reciente y la mayor comorbilidad, se asociaron a la CVRS de manera independiente de otros factores con valor pronóstico. El control del paciente en servicios de cardiología se asocia de manera independiente a mejor calidad de vida, probablemente relacionada con el mejor perfil clínico de esos pacientes.

FINANCIACIÓN

Pfizer S.L.U. es el promotor y ha financiado el estudio VIDA-IC.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Comín-Colet, M. Anguita, F. Formiga, L. Almenar, M.G. Crespo-Leiro y L. Manzano han recibido honorarios como miembros del comité asesor del estudio VIDA-IC. J. Muñiz ha recibido honorarios por su colaboración en el análisis estadístico independiente del estudio. J. Chaves y T. de Frutos son empleados del Departamento Médico de Pfizer S.L.U. y han colaborado en la realización del estudio VIDA-IC.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los investigadores y pacientes que han colaborado en la realización del estudio VIDA-IC.

El estudio cuenta con el reconocimiento y el apoyo de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología y de la Sección de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna.

El trabajo de campo lo realizó SANED y en el análisis estadístico colaboró ODDS S.L.

BIBLIOGRAFÍA

1. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*. 2002;87:235-41.
2. Anker SD, Agewall S, Borggreffe M, Calvert M, Caro JJ, Cowie MR, et al. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J*. 2014;35:2001-9.
3. Formiga F, Chivite D, Ortega C, Casas S, Ramón JM, Pujol R. End-of-life preferences in elderly patients admitted for heart failure. *QJM*. 2004;97:803-8.
4. Rumsfeld JS, Alexander KP, Goff DC, Graham MM, Ho PM, Masoudi FA, et al. Cardiovascular health: the importance of measuring patient-reported health status: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:2233-49.
5. Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. *J Card Fail*. 2006;12:439-45.
6. Sullivan MD, Levy WC, Russo JE, Crane B, Spertus JA. Summary health status measures in advanced heart failure: relationship to clinical variables and outcome. *J Card Fail*. 2007;13:560-8.
7. Heidenreich PA, Spertus JA, Jones PG, Weintraub WS, Rumsfeld JS, Rathore SS, et al. Health status identifies heart failure outpatients at risk for hospitalization or death. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:752-6.
8. Comín-Colet J, Garin O, Lupón J, Manito N, Crespo-Leiro MG, Gómez-Bueno M, et al. Validación de la versión española del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:51-8.
9. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J*. 2013;34:30-8.
10. Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ*. 1998;316:736-41.
11. Anguita M, Comin-Colet J, Formiga F, Almenar L, Crespo-Leiro M, Manzano L. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida: situación actual en España. Resultados del estudio VIDA-IC. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:769-70.
12. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1245-55.
13. Badia X, Roset M, Herdman M, Kind P. A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. *Med Decis Making*. 2001;21:7-16.
14. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 [citado 16 Jul 2015]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística;2013. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p419&file=inebase&L=0>.
15. Mata Cases M, Roset Gamisans M, Badia Llach X, Antoñanzas Villar F, Ragel Alcázar J. Impacto de la diabetes mellitus tipo 2 en la calidad de vida de los pacientes tratados en las consultas de atención primaria en España. *Aten Primaria*. 2003;31:493-9.
16. Baquero M, Peset V, Burguera JA, Salazar-Cifre A, Boscá-Blasco ME, Del Olmo-Rodríguez A, et al. Calidad de vida en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2009;49:337-42.
17. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
18. Cobo Sánchez JL, Pelayo Alonso R, Ibarguren Rodríguez E, Aja Crespo A, Saenz de Buruaga Perea A, Incera Setién ME, et al. Factores sociológicos y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes en hemodiálisis. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2011;14:98-104.
19. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Mosconi P, et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res*. 2004;13:283-98.
20. Badia Llach X, director. Estudios sobre la calidad de vida de pacientes afectados por determinadas patologías [citado 16 Jul 2015]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social;2009. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/Estudios_calidad_vida_pacientes.pdf.
21. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2014;16:817-25.
22. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-68.

23. Frigola-Capell E, Comin-Colet J, Davins-Miralles J, Gich-Saladich IJ, Wensing M, Verdú-Rotellar JM. Supervivencia de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica del área mediterránea. Un estudio de base poblacional. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:539-44.
24. Gutzwiller FS, Pfeil AM, Comin-Colet J, Ponikowski P, Filippatos G, Mori C, et al. Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168:3878-83.
25. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol*. 2014;174:268-75.
26. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1164-72.
27. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Rodríguez Pascual C, Montoto Otero C, Ortega Montes A, Nieto García A, et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165:1274-9.
28. Zuluaga MC, Guallar-Castillón P, López-García E, Banegas JR, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva M, et al. Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1372-8.
29. Masseria C, Allin S, Sorenson C, Papanicolas I, Elias Mossialos. What are the methodological issues related to measuring health and drawing comparisons across countries? [citado 16 Jul 2015]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3951&langId=en>.