



SIMPOSIO: INSUFICIENCIA CARDÍACA

Prevalencia y significado pronóstico de la comorbilidad en la insuficiencia cardiaca



A. Conde-Martel^{a,b,*} y M. Hernández-Meneses^a

^a Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, España

^b Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

Recibido el 28 de julio de 2015; aceptado el 31 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 9 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardiaca;
Comorbilidad;
Prevalencia;
Pronóstico

KEYWORDS

Heart failure;
Comorbidity;
Prevalence;
Prognosis

Resumen La insuficiencia cardiaca (IC) afecta predominantemente a personas de edad avanzada con una importante repercusión en los sistemas de salud de los países desarrollados. Las comorbilidades están presentes en la mayoría de los pacientes con IC por actuar como causa, ser consecuencia o mera coincidencia. Además de su elevada prevalencia, tienen una gran relevancia porque pueden enmascarar los síntomas, dificultar el diagnóstico y tratamiento, contribuir a la progresión y repercutir negativamente en el pronóstico de la IC. La mayoría de las comorbilidades asociadas condicionan más ingresos, peor calidad de vida y contribuyen a aumentar la mortalidad. Dado que muchas de ellas están infradiagnosticadas, su detección puede mejorar la evolución y la calidad de vida del paciente con IC. En este artículo se revisa la prevalencia y significado pronóstico de las comorbilidades más prevalentes asociadas a la IC.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Prevalence and prognostic meaning of comorbidity in heart failure

Abstract Heart failure (HF) predominantly affects elderly individuals and has a significant impact on the health systems of developed countries. Comorbidities are present in most patients with HF by acting as the cause, the consequence or a mere coincidence. In addition to their high prevalence, they have considerable relevance because they can mask symptoms, impede the diagnosis and treatment, contribute to progression and negatively influence the prognosis of HF. Most of the associated comorbidities result in a greater number of hospitalisations, poorer

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: acondemar@telefonica.net, alicia.conde@ulpgc.es (A. Conde-Martel).

quality of life and increased mortality. Given that many of these comorbidities are underdiagnosed, their detection could improve the outcome and quality of life of patients with HF. This article reviews the prevalence and prognostic meaning of the most prevalent comorbidities associated with HF.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

La insuficiencia cardiaca (IC) constituye un problema sanitario de primera magnitud. Se asocia a una considerable morbilidad, siendo la primera causa de ingreso hospitalario en mayores de 65 años en el mundo occidental¹. En el contexto de este síndrome de elevada prevalencia, que afecta fundamentalmente a pacientes de edad avanzada, la presencia de comorbilidades asociadas tiene una gran relevancia. Por una parte por su alta frecuencia, pudiendo ser causa, consecuencia de la IC, o mera coincidencia. Por otra parte, las comorbilidades pueden dificultar el diagnóstico de la IC, al enmascarar o solaparse con algunos de sus síntomas. También pueden dificultar el tratamiento de estos pacientes² y van a tener una importante repercusión en el pronóstico. La mayoría de las comorbilidades asociadas a IC condicionan una peor evolución, con más ingresos hospitalarios, consumo de recursos, peor calidad de vida y mayor mortalidad²⁻⁴.

Lo habitual es que el paciente con IC presente varias comorbilidades asociadas, siendo excepcional la ausencia de ellas. Esto quedó de manifiesto en un amplio estudio realizado en 122.630 pacientes mayores de 65 años con IC, en el que el 55% tenía 4 o más comorbilidades, el 40% sufría 5 o más y únicamente un 4% de los pacientes no tenía ninguna⁵. Además, en las 2 últimas décadas ha aumentado su prevalencia, pasando el porcentaje de pacientes con 5 o más comorbilidades de un 40% a finales de la década de los 80 a casi un 60% a finales de la década del 2000⁶, coincidiendo con el incremento de la edad de los pacientes con IC; es decir, existe un cambio de fenotipo hacia pacientes con IC de edad más avanzada, con más comorbilidades y plurimedicados⁶.

Otro aspecto de interés es que las comorbilidades son especialmente frecuentes en los pacientes con IC que ingresan en los servicios de medicina interna. Se trata de pacientes de edad avanzada, predominantemente mujeres, con mayor prevalencia de hipertensión, diabetes, obesidad, anemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia renal. En los servicios de cardiología, por el contrario, ingresan con más frecuencia varones, más jóvenes y con más cardiopatía isquémica y valvular, como se constató en un análisis de más de 27.000 altas hospitalarias por IC realizado en España⁷.

En este artículo se revisa la prevalencia de las principales comorbilidades asociadas a la IC y su repercusión en el pronóstico.

Prevalencia de comorbilidades en los registros de insuficiencia cardiaca

Disponemos de datos sobre la prevalencia de distintas comorbilidades en grandes registros⁸⁻¹⁸ que muestran

una imagen más próxima a la realidad de la práctica clínica que los datos obtenidos de ensayos clínicos, en los que la presencia de comorbilidades se considera criterio de exclusión. En la [tabla 1](#) se presenta la prevalencia de las distintas comorbilidades en los grandes registros americanos^{10,15,18}, asiáticos^{9,14} y europeos^{12,16,17}, incluyendo el registro RICA de la Sociedad Española de Medicina Interna^{13,19}. Además de las comorbilidades recogidas habitualmente en los registros y ensayos clínicos (hipertensión arterial [HTA], diabetes, enfermedad renal crónica, anemia, EPOC, fibrilación auricular [FA], cardiopatía isquémica), hay que destacar otras, habitualmente infradiagnosticadas, pero también importantes por su prevalencia y repercusión en el pronóstico de la IC⁵, como el síndrome depresivo, la apnea del sueño, el deterioro cognitivo, la hepatopatía, la desnutrición, la enfermedad osteoarticular y la disfunción tiroidea.

Se puede deducir que la elevada prevalencia de comorbilidad en el paciente con IC se debe a su avanzada edad, ya que la mayoría de personas con 65 años o más tienen alguna comorbilidad y a partir de los 85 años más del 90%²⁰. Sin embargo, se ha descrito que los pacientes con IC presentan más comorbilidad que la observada en los controles de edad similar²¹. Este fenómeno se debe a varias causas. Por una parte, las comorbilidades actúan como causa de la IC; por otra, pueden ser consecuencia de la IC o incluso ser coincidentes, pero además muchas de ellas contribuyen a la progresión y perpetuación de la IC³.

Comorbilidades como causa de insuficiencia cardiaca

La IC es un síndrome con múltiples causas. Algunas comorbilidades constituyen factores de riesgo para el desarrollo de IC²². De hecho, los pacientes con HTA, diabetes, obesidad o aterosclerosis se incluyen en el estadio A de la clasificación de la IC de la *American Heart Association* (AHA)²². Estos factores de riesgo pueden comportarse como agentes etiológicos; por ejemplo la HTA en la IC con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) preservada (ICFEP), o la arteriosclerosis, a través de la isquemia, en la IC con FEVI reducida (ICFER).

Estos mismos factores de riesgo para la aparición de IC también lo son para el desarrollo de enfermedad renal crónica, cuyas principales causas son la diabetes y la HTA. A su vez, la insuficiencia renal puede causar insuficiencia cardiaca; los denominados síndromes cardiorrenales tipos 3 y 4²³. Igualmente, la anemia asociada a enfermedad renal puede desencadenar o favorecer el desarrollo de IC²⁴.

Tabla 1 Prevalencia de comorbilidades en registros de Insuficiencia cardiaca

	ADHERE ¹⁰ (EE. UU.)	OPTIMIZE- HF ¹⁸ (EE. UU.)	GWTG-HF ¹⁵ (EE. UU.)	EHFSA ¹⁶ (Europa)	ADHERE Asia-Pacific ⁹	OFICA ¹⁷ (Francia)	IN-HF Outcome ¹² (Italia)	ATTEND ¹⁴ (Japón)	RICA ^{13,19} (España)
Pacientes (N)	105.388	48.612	110.621	3.580	10.171	1.658	1.855	4.842	2.051
Edad (años ± DE)	74 ± 14	73 ± 14	74(62-83)	70 ± 13	67	79(70-86)	72 ± 12	73 ± 14	78 ± 7
Mujeres (%)	52	52	47	39	43	45	40	42	53
Hipertensión arterial (%)	73	71	76	63	64	62	58	69	83
Diabetes mellitus (%)	44	42	43	33	45	31	40	34	44
Enfermedad renal crónica (%)	30	20	50	17 ^a	22 ^a	23 ^b	33	—	59
Anemia (%)	53	18	18	15	—	—	39	—	45
EPOC (%)	31	28	—	19	—	21	30	10	27
Fibrilación auricular (%)	31	31	31	39	24	38	38	40	53
Enfermedad arterial coronaria (%)	57	—	50	54	50	—	—	—	—

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

^a Creatinina plasmática > 2 mg/dl o diálisis.^b Tasa de filtrado glomerular estimado < 30 ml/min/1,73 m².

Las apneas del sueño, a través de la hipoxia, activación simpática, hipertensión arterial pulmonar y sistémica y arritmias contribuyen al desarrollo de IC²⁵. Por otra parte, el tabaquismo, que es un factor de riesgo de IC, puede promover el desarrollo de EPOC, enfermedad que también aumenta el riesgo de IC²⁶. Estas enfermedades (EPOC, diabetes, obesidad) condicionan un estado inflamatorio sistémico, que intervendría en la génesis de la IC²⁷. En una revisión Paulus y Tschöpe²⁷ proponen un estado proinflamatorio sistémico generado o inducido por las comorbilidades como causa de las alteraciones estructurales y funcionales miocárdicas en pacientes con IC²⁸.

Comorbilidades como consecuencia de la insuficiencia cardiaca

Las comorbilidades también pueden ser consecuencia de la IC, a través de la congestión e hipoperfusión que esta condiciona. De hecho, la IC puede originar insuficiencia renal (síndromes cardiorrenales tipos 1 y 2)²³ y contribuir a la presencia de anemia por mecanismo dilucional²⁴ y a disfunción hepática. Además, numerosas comorbilidades contribuyen a la progresión de la IC, estableciéndose de esta forma una relación bidireccional que perpetúa la enfermedad^{3,25,2,28}.

Finalmente, algunas comorbilidades también pueden actuar como desencadenantes de IC; por ejemplo, la anemia, la fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, el hipertiroidismo o los procesos infecciosos, fundamentalmente de origen respiratorio³.

Comorbilidad y pronóstico

Numerosas comorbilidades, consideradas individualmente, se han asociado a un peor pronóstico de la IC^{2,21,29}.

La insuficiencia renal es una de las comorbilidades más relevantes por su elevada prevalencia^{30,31}, por ser causa y consecuencia de la IC²³, por dificultar su tratamiento³⁰ y ser un predictor independiente de mortalidad, como han puesto de manifiesto varios estudios^{3,31} y metaanálisis^{32,33}. Se ha descrito deterioro de la función renal hasta en el 63% de los pacientes con IC³² y la prevalencia de enfermedad renal crónica en distintos registros de IC varía entre un 20%^{9,18} y 50%¹⁵ o 59%³⁴, según los criterios diagnósticos utilizados.

En relación con su valor pronóstico un reciente metaanálisis, que incluyó 57 estudios sobre enfermedad renal crónica y 28 estudios sobre deterioro agudo de la función renal, mostró que ambas situaciones se asocian a mayor mortalidad, tanto en la IC aguda como en la IC crónica, bien IC³³ bien IC³⁴.

En nuestro país el registro RICA ha mostrado una prevalencia muy elevada de insuficiencia renal (59,5%)³⁴ en pacientes con IC, tanto de forma global⁷ como específicamente en la IC³⁵, y su asociación a un peor pronóstico, con menor supervivencia a medida que disminuye el filtrado glomerular.

La *anemia* es otra de las comorbilidades más frecuentes. En un metaanálisis de 34 estudios que incluyeron 153.180 pacientes con IC, un 37,2% presentó anemia³⁶. No obstante, la prevalencia de la misma entre diferentes registros varía entre un 15%¹⁶ y 53%¹⁰, fundamentalmente por los diferentes criterios diagnósticos utilizados. Su frecuencia aumenta

con el tiempo de evolución de la IC, la clase funcional de la NYHA y el grado de deterioro de la función renal³⁷. Además, la anemia constituye un factor precipitante de descompensación de la IC, se asocia a peor calidad de vida y empeora el pronóstico. Respecto a este último punto existe cierta controversia. En algunos estudios la anemia se comporta como un factor de mal pronóstico (asociada a más reingresos y mortalidad por todas las causas), independientemente de la fracción de eyección³⁶⁻³⁸. Sin embargo, otros autores sugieren que se trata de un mero marcador de gravedad, asociado a otros factores de mal pronóstico como una peor clase funcional de la NYHA o una insuficiencia renal crónica³⁷. De hecho, se ha descrito que la anemia pierde su valor pronóstico independiente en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada³⁹.

En el estudio GESAIC¹², realizado en nuestro país, se constató una prevalencia de anemia del 52,7% en los pacientes hospitalizados por IC y una mayor mortalidad en dicho grupo de pacientes, aunque no se alcanzó la significación estadística al considerar la mortalidad por todas las causas. Los autores atribuyen dicho resultado al escaso tiempo de seguimiento (un año) y al hecho de incluir a pacientes con IC de inicio, aunque también podría influir el reducido tamaño muestral (211 pacientes). Sin embargo, en este estudio, los pacientes con anemia e IC refractaria sí mostraron una mayor mortalidad⁴⁰.

La *ferrropenia* es muy frecuente en el paciente con IC, incluso en ausencia de anemia. Diversos estudios han mostrado una mejora de la capacidad de ejercicio y la calidad de vida con la corrección del déficit de hierro⁴¹.

La *diabetes* es otra comorbilidad muy frecuente, con una prevalencia del 40%⁸, muy similar en todos los grandes registros americanos: ADHERE¹⁰, OPTIMIZE-HF¹⁸ y GWTG-HF¹⁵. En el registro RICA⁴² la prevalencia de diabetes es de un 45%.

La presencia de diabetes en pacientes con IC empeora el pronóstico. Se ha observado un aumento de mortalidad⁴³, mayor estancia hospitalaria y más reingresos⁴⁴. El estudio DIAMOND puso de manifiesto una menor supervivencia a largo plazo tras el alta hospitalaria en pacientes diabéticos con IC y especialmente en mujeres⁴⁵. Resultados similares se obtuvieron en un subanálisis del estudio EVEREST, con mayor mortalidad cardiovascular y reingresos en los pacientes diabéticos que en sus homólogos no diabéticos⁴⁶. El registro RICA confirma que la diabetes es un predictor independiente de reingresos y de mortalidad por todas las causas⁴².

La EPOC está presente entre un 10%¹⁴ y 31%¹⁰ de pacientes con IC. Resultados de estudios observacionales⁴⁷ y subanálisis de ensayos clínicos⁴⁸ han puesto de manifiesto que en pacientes con IC la presencia de EPOC se asocia a peor pronóstico, con aumento del riesgo de muerte y hospitalización.

En el estudio VALHeft⁴⁸ se observó un aumento de mortalidad no cardiovascular y hospitalización en pacientes con IC y EPOC respecto a los pacientes sin EPOC. En un estudio observacional con un seguimiento de 5 años, Rusinaru et al.⁴⁷ encontraron que en pacientes con IC la presencia de EPOC se comportaba como un factor pronóstico independiente de mortalidad a los 5 años.

También la función pulmonar evaluada mediante espirometría se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes con IC⁴⁹. Así, se ha objetivado que el volumen espiratorio

forzado del primer segundo (FEV1) constituye un predictor independiente de mortalidad por todas las causas en estos pacientes⁴⁹.

Por otro lado, la IC también empeora el pronóstico de los pacientes con EPOC. En el estudio ESMI⁵⁰, que analizó las comorbilidades y pronóstico a corto plazo de pacientes hospitalizados por agudización de EPOC, la IC fue la comorbilidad más frecuente y se asoció a una mayor mortalidad a los 90 días⁵⁰.

Los *trastornos ventilatorios del sueño (apnea del sueño)* se han descrito en el 50% a 75%⁴ de sujetos con IC, si bien a menudo están infradiagnosticados⁵¹. Además, su presencia se asocia a un peor pronóstico; en concreto, a una menor supervivencia⁵¹⁻⁵⁴. Esto se ha descrito en la apnea obstructiva⁵⁴, o con independencia del tipo de apnea⁵². Además, varios estudios han mostrado una mayor supervivencia de los pacientes con apnea del sueño tratados con ventilación nocturna⁵¹⁻⁵⁴.

La *depresión* muestra una prevalencia 2 a 3 veces superior en pacientes con IC que en la población general⁵⁵, ya que oscila entre un 9% y un 60%, con un promedio del 21,5% en un metaanálisis de 27 estudios⁵⁶. A menudo es infradiagnosticada e infratratada⁵⁵. Además, empeora el pronóstico cuando es moderada o grave, asociándose a mayor mortalidad, más reingresos y mayor consumo de recursos sanitarios⁵⁵. También condiciona peor calidad de vida, que puede mejorar al tratar el trastorno depresivo⁵⁷. Un metaanálisis de 8 estudios de cohortes mostró el doble del riesgo de muerte en los pacientes con IC y con trastorno o síntomas depresivos asociados (RR: 2,1; IC 95%:1,7-2,6)⁵⁶.

El *deterioro cognitivo* es más frecuente en sujetos con IC que en la población general⁵⁸, y a menudo permanece infradiagnosticado. En un estudio prospectivo de pacientes hospitalizados mayores de 65 años, que utilizó el *Mini Mental test* como cribado, se detectó deterioro cognitivo en casi la mitad de los pacientes (46,8%), pero únicamente había sido diagnosticado previamente en un 22,7%⁵⁹. Su presencia se asoció, además, con peor pronóstico, mayor riesgo de reingreso y muerte a los 6 meses⁵⁹. Por último, el deterioro cognitivo dificulta el autocuidado y el cumplimiento terapéutico⁶⁰.

La *desnutrición* constituye otra entidad infradiagnosticada, con una elevada prevalencia en la IC (del 25 al 60%)⁶¹ y que se asocia a una mayor mortalidad^{61,62}. Puede estar presente en pacientes con IC y normopeso e incluso con sobrepeso. Gastelurrutia et al.⁶³ constataron que el 53% y el 22% de pacientes con IC y normopeso o sobrepeso, respectivamente, estaban desnutridos. Por lo tanto, el índice de masa corporal no es útil para la evaluación del estado nutricional⁶³. De hecho, algunos autores postulan que una explicación para la paradoja de la obesidad en pacientes con IC, es decir, la mayor supervivencia de pacientes obesos, se explicaría, en parte, por la menor proporción de desnutrición en estos pacientes⁶⁴.

La FA, es la única comorbilidad cardíaca propiamente dicha que se mencionará. Coexiste con frecuencia con la IC, pudiendo ser causa y consecuencia de la misma. Además, puede actuar como desencadenante, repercutiendo negativamente la una en la otra⁶⁵. Su prevalencia oscila entre un 30% y 40% en distintos registros de IC⁸, aumentando con la edad y con la gravedad de la IC⁶⁶. La FA aumenta el riesgo

de ictus y el número de ingresos y se asocia a peor calidad de vida. En numerosos estudios, aunque no existe total unanimidad, se asocia a una menor supervivencia^{67,68}.

Los pacientes con IC son de edad avanzada y suelen presentar síndromes geriátricos como deterioro funcional, sarcopenia, disminución de la fuerza muscular, enlentecimiento de la marcha o fragilidad, que se han mostrado, en diversos estudios, como predictores independientes de reingreso y mortalidad^{69,70}.

En el registro RICA se analizó el valor pronóstico de la *situación funcional basal*, evaluada mediante el índice de Barthel, observándose una elevada prevalencia de deterioro funcional, con dependencia grave para las actividades básicas de la vida diaria en el 55,9% de los pacientes⁷¹. El índice de Barthel previo al ingreso se mostró como un predictor independiente de mortalidad a corto plazo⁷¹.

Comorbilidades asociadas y pronóstico

Si bien la presencia de las distintas comorbilidades individualmente se asocia con un mal pronóstico, la coexistencia de varias de ellas, como cabría esperar, condiciona un pronóstico aún peor. Se ha observado una relación directa entre el número de comorbilidades y la menor supervivencia a largo plazo, tanto en pacientes ambulatorios²¹ como hospitalizados⁷². También se ha constatado una relación directa entre el número de comorbilidades y el riesgo de ingresos^{5,73} que conlleva peor evolución, aumento de mortalidad y del consumo de recursos y costes sanitarios³.

Uno de los instrumentos más utilizados para evaluar la comorbilidad global ha sido el *índice de Charlson*. Su valor pronóstico se ha analizado en nuestro país en el estudio SEMI-IC⁷⁴, que incluyó 2.127 pacientes procedentes de 51 hospitales. Los pacientes con mayor puntuación en el índice de Charlson (≥ 3 puntos) presentaban, de forma significativa, más ingresos previos, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad⁷⁴. También en el registro RICA se ha constatado el valor pronóstico del índice de Charlson como predictor independiente de mortalidad o reingreso al año¹³.

Recientemente se ha descrito la asociación de comorbilidades en *perfiles o agrupaciones*, que permiten identificar a aquellos sujetos con IC que tienen más riesgo de muerte, estancias más prolongadas y mayor coste derivado de la hospitalización⁷⁵. Se distinguen 4 perfiles: 1) el perfil «común», que es el que muestra menos comorbilidad, se relaciona con una menor prevalencia de enfermedad cerebrovascular, infarto de miocardio, trastornos vasculares periféricos, depresión, enfermedad renal, HTA y obesidad en comparación con los otros perfiles; 2) el perfil «estilo de vida» con elevada frecuencia de HTA, diabetes no complicada, trastornos pulmonares crónicos y obesidad; 3) el perfil «renal», con altas tasas de enfermedad renal, diabetes con complicaciones y desequilibrios electrolíticos; y 4) el perfil «neurovascular», con alta prevalencia de enfermedad cerebrovascular, infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica. En comparación con el perfil común, los otros 3 perfiles se asocian a mayor estancia hospitalaria y coste de la hospitalización. Además, los perfiles renal y neurovascular se asocian con mayor mortalidad⁷⁵.

En los pacientes con IC las comorbilidades constituyen con frecuencia la causa del reingreso hospitalario. De hecho, en algunas series se ha observado que solo un tercio o menos

de los reingresos se deben a la IC *per se*⁷⁶. Esto ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con IC-FEP⁷³, entre los que la mortalidad, a menudo, está vinculada a enfermedades no cardiovasculares, como neoplasias, enfermedad renal o infecciones⁷⁷.

Dada la importancia que tienen las comorbilidades en la morbimortalidad de los pacientes con IC, recientemente se ha llamado la atención acerca de la importancia de abordar al paciente con IC de forma global y no de modo restrictivo (es decir, ciñéndose exclusivamente a la enfermedad cardíaca)^{72,78}.

En definitiva, el perfil de la IC en general y, especialmente, la atendida en los servicios de medicina interna, es el de un paciente de edad avanzada, con múltiples comorbilidades que dificultan su diagnóstico y tratamiento, complican la evolución, empeoran la calidad de vida y se asocian a peor pronóstico (más ingresos, consumo de recursos y mortalidad).

Puesto que con frecuencia las comorbilidades pasan inadvertidas, debe mantenerse una actitud de búsqueda activa de las mismas, para identificarlas y tratarlas correctamente, ya que ello puede mejorar la evolución y la calidad de los pacientes con IC. Resulta, por tanto, fundamental abordar la IC desde una perspectiva global y no centrada exclusivamente en la enfermedad propiamente cardíaca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-46.
2. Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93:665-71.
3. Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou 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.
4. Mentz RJ, Felker GM. Noncardiac comorbidities and acute heart failure patients. *Heart Fail Clin*. 2013;9:359-67.
5. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1226-33.
6. Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med*. 2011;124:136-43.
7. San Roman Teran CM, Guijarro MR, Guil GM, Villar JJ, Martin PM, Gomez HR. Analysis of 27,248 hospital discharges for heart failure: A study of an administrative database 1998-2002. *Rev Clin Esp*. 2008;208:281-7.
8. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: Lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123-33.
9. Atherton JJ, Hayward CS, Wan Ahmad WA, Kwok B, Jorge J, Hernandez AF, et al. Patient characteristics from a regional multicenter database of acute decompensated heart failure in Asia Pacific (ADHERE International-Asia Pacific). *J Card Fail*. 2012;18:82-8.

10. Galvao M, Kalman J, DeMarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: Analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail.* 2006;12:100-7.
11. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA.* 2006;296:2217-26.
12. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di LA, Gorini M, et al. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: Results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:1208-17.
13. Ruiz-Laiglesia FJ, Sanchez-Martel M, Perez-Calvo JI, Formiga F, Bartolome-Satue JA, Armengou-Arxe A, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. *QJM.* 2014;107:989-94.
14. Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, et al. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND Registry). *Circ J.* 2013;77:944-51.
15. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: Prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012;126:65-75.
16. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J.* 2006;27:2725-36.
17. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, De GP, Jondeau G, et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: The OFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:465-76.
18. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: Findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* 2008;168:847-54.
19. Conde-Martel A, Formiga F, Perez-Bocanegra C, Armengou-Arxe A, Muela-Molinero A, Sanchez-Sanchez C, et al. Clinical characteristics and one-year survival in heart failure patients more than 85 years of age compared with younger. *Eur J Intern Med.* 2013;24:339-45.
20. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380:37-43.
21. van DV, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlstrom U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: An analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:103-11.
22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128:1810-52.
23. Ronco C, Ronco F. Cardio-renal syndromes: A systematic approach for consensus definition and classification. *Heart Fail Rev.* 2012;17:151-60.
24. O'Meara E, Murphy C, McMurray JJ. Anemia and heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2004;1:176-82.
25. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2281-93.
26. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:337-49.
27. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263-71.
28. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, Renker M, Brocca A, Seeger W, et al. Cardio-pulmonary-renal interactions: A multi-disciplinary approach. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2433-48.
29. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:309-16.
30. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation.* 2004;109:1004-9.
31. Cruz DN, Gheorghiade M, Palazzuoli A, Ronco C, Bagshaw SM. Epidemiology and outcome of the cardio-renal syndrome. *Heart Fail Rev.* 2011;16:531-42.
32. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1987-96.
33. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:455-69.
34. Casado J, Montero M, Formiga F, Camafort M, Sanchez C, Muela A, et al. Función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca: valor pronóstico. *Rev Clin Esp.* 2012;212:119-26.
35. Casado J, Montero M, Formiga F, Carrera M, Urrutia A, Arevalo JC, et al. Clinical characteristics and prognostic influence of renal dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Eur J Intern Med.* 2013;24:677-83.
36. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van WJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:818-27.
37. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: A study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med.* 2005;165:2237-44.
38. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: Prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113:2454-61.
39. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flonaes B, Grundtvig M, Gullestad L, et al. Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:371-8.
40. Grau-Amoros J, Formiga F, Aramburu O, Recio-Iglesias J, Trullas JC, Urrutia A. Anemia en la insuficiencia cardiaca: su utilidad como marcador de pronóstico o de comorbilidad. *Estudio GESAIC-2. Med Clin (Barc).* 2012;138:656-9.
41. Cohen-Solal A, Leclercq C, Mebazaa A, De GP, Damy T, Isnard R, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107:563-71.
42. Carrasco-Sanchez FJ, Gomez-Huelgas R, Formiga F, Conde-Martel A, Trullas JC, Bettencourt P, et al. Association between type-2 diabetes mellitus and post-discharge outcomes in heart failure patients: Findings from the RICA registry. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104:410-9.
43. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A, Ikonomidis I, Bistola V, Nikolaou M, et al. Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol.* 2012;157:108-13.
44. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, Chiswell K, Clare R, Stough WG, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: A report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment

- in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2007;154:277–8.
45. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Burchardt H, Buch P, Seibaek M, Kjoller E, et al. Female sex is associated with a better long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25:129–35.
 46. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H, et al. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: Findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:194–202.
 47. Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, Mahjoub H, Battle C, Tribouilloy C. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;101:353–8.
 48. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP, et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: Data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail*. 2007;13:797–804.
 49. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:685–91.
 50. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Onso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: The EPOC en servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012;142:1126–33.
 51. Javaheeri S, Caref EB, Chen E, Tong KB, Abraham WT. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:539–46.
 52. Damy T, Margarit L, Noroc A, Bodez D, Guendouz S, Boyer L, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1009–19.
 53. Jilek C, Krenn M, Sebah D, Obermeier R, Braune A, Kehl V, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: An observational study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:68–75.
 54. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1625–31.
 55. Moraska AR, Chamberlain AM, Shah ND, Vickers KS, Rummans TA, Dunlay SM, et al. Depression, healthcare utilization, and death in heart failure: A community study. *Circ Heart Fail*. 2013;6:387–94.
 56. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1527–37.
 57. Bekelman DB, Havranek EP, Becker DM, Kutner JS, Peterson PN, Wittstein IS, et al. Symptoms, depression, and quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2007;13:643–8.
 58. Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: A systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:440–9.
 59. Dodson JA, Truong TT, Towle VR, Kerins G, Chaudhry SI. Cognitive impairment in older adults with heart failure: Prevalence, documentation, and impact on outcomes. *Am J Med*. 2013;126:120–6.
 60. Cameron J, Worrall-Carter L, Page K, Riegel B, Lo SK, Stewart S. Does cognitive impairment predict poor self-care in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:508–15.
 61. Narumi T, Arimoto T, Funayama A, Kadowaki S, Otaki Y, Nishiyama S, et al. Prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol*. 2013;62:307–13.
 62. Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, nguaita-Sanchez MP, Castillo-Dominguez JC, Garcia-Fuertes D, Crespin-Crespin M, et al. Influencia de la desnutrición en la mortalidad a largo plazo de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:752–8.
 63. Gastelurrutia P, Lupon J, Domingo M, Ribas N, Noguero M, Martinez C, et al. Usefulness of body mass index to characterize nutritional status in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;108:1166–70.
 64. Casas-Vara A, Santolaria F, Fernandez-Bereciartua A, Gonzalez-Reimers E, Garcia-Ochoa A, Martinez-Riera A. The obesity paradox in elderly patients with heart failure: analysis of nutritional status. *Nutrition*. 2012;28:616–22.
 65. Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: A vicious electromechanical cycle. *Circulation*. 2004;109:2839–43.
 66. McManus DD, Saczynski JS, Lessard D, Kinno M, Pidikiti R, Esa N, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and prognosis of patients with heart failure and atrial fibrillation (the Worcester Heart Failure Study). *Am J Cardiol*. 2013;111:1460–5.
 67. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neysey L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:676–83.
 68. Cheng M, Lu X, Huang J, Zhang J, Zhang S, Gu D. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: Insights from a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1317–22.
 69. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, Whitson H, Newman AB, Krumholz HM, et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: Findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:635–42.
 70. Gastelurrutia P, Lupon J, Altimir S, De AM, Gonzalez B, Cabanes R, et al. Fragility is a key determinant of survival in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2014;175:62–6.
 71. Formiga F, Chivite D, Conde A, Ruiz-Laiglesia F, Franco AG, Bocanegra CP, et al. Basal functional status predicts three-month mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients-the prospective RICA study. *Int J Cardiol*. 2014;172:127–31.
 72. Ahluwalia SC, Gross CP, Chaudhry SI, Ning YM, Leo-Summers L, Van Ness PH, et al. Impact of comorbidity on mortality among older persons with advanced heart failure. *J Gen Intern Med*. 2012;27:513–9.
 73. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:998–1005.
 74. La insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin (Barc)*. 2002;118:605–10.
 75. Lee CS, Chien CV, Bidwell JT, Gelow JM, Denfeld QE, Masterson CR, et al. Comorbidity profiles and inpatient outcomes during hospitalization for heart failure: An analysis of the U.S. Nationwide inpatient sample. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:73.
 76. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall LK, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1695–702.
 77. Lee DS, Gona P, Albano I, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D, et al. A systematic assessment of causes of death after heart failure onset in the community impact of age at death, time period, and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:36–43.
 78. Kitzman DW. Outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: it is more than the heart. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1006–7.