VALIDACIÓN DEL PUNTAJE MECKI PARA PRONÓSTICO EN PACIENTES DE FALLA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA EN GRAN ALTITUD (2640 METROS).

Autor: Luis Carlos Escobar Rossi

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Postgrado de Medicina del Deporte

Fundación Clínica Shaio

Bogotá DC, Colombia

Enero de 2022

Universidad El Bosque

Postgrado de Medicina del Deporte

Validación del puntaje MECKI para pronóstico en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida en gran altitud (2640 metros).

Fundación Clínica Shaio

Investigador Principal:

Luis Carlos Escobar Rossi

Asesor Científico:

Juan Manuel Sarmiento Castañeda

Asesores Metodológicos:

Alberto Lineros Montañez

Oscar Ortiz Maluendas

Asesor Estadístico:

Oscar Ortiz Maluendas

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Guía de Contenido

Abreviaciones	5
Resumen	7
Introducción	8
Marco teórico	9
Problema	26
Pregunta de investigación	27
Justificación	27
Objetivos	28
Propósitos	29
Metodología	30
Matriz de variables	32
Materiales y métodos	35
Aspectos estadísticos	37
Aspectos éticos	38
Resultados	39
Discusión	46
Limitaciones	55
Conclusiones	57
Anexos	58
Referencias bibliográficas	60

Abreviaciones

NYHA = New York Heart Association

ISHLT = International Society for Heart and Lung Transplantation

ACC = American College of Cardiology

AHA = American Heart Assiociation

V_E = Ventilación Minuto

VCO_2 = Producción de Dióxido de Carbono

VO_{2pico} = Consumo de Oxigeno Pico

FEVI = Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo

IMC = Índice de Masa Corporal

RER = Equivalentes Respiratorios

OUES = Pendiente de eficiencia de captación de oxígeno

HFSS = Heart Failure Survival Score

SHFM = Seattle Heart Failure Model

HF-ACTION = Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing

KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

MAGGIC = Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure

HIF = Hypoxia-Induced Factor

PPARα = Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α

MECKI = Metabolic Exercise Cardiac Kidney Index

MDRD = Modification of Diet in Renal Disease

ROC = Recieving Operating Characteristics

AUC = Area Under the Curve

MECKI-AG = Referencia a estudio de P. Agostoni[33]

MECKI-SH = Referente al presente estudio, puntaje MECKI en Clinica Shaio

Agradecimientos:

A mi familia por el apoyo, el ejemplo y la paciencia.

A María Alejandra, por estar ahí incondicionalmente.

A mis compañeros de residencia, este tiempo se disfruta cuando se está bien acompañado.

A mis profesores, por marcar el camino.

Resumen

Objetivo: Validar el puntaje *Metabolic Exercise Cardiac Kidney Index* (MECKI) para pronóstico de mortalidad en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida en el Centro de Prevención Cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio de Bogotá, Colombia a gran altitud (2640 metros). **Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de 159 pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida que realizaron una prueba de ergoespirometría y los paraclínicos requeridos para el puntaje entre junio de 2014 y agosto de 2018. Se calculó el puntaje MECKI para cada paciente y se comparó con los desenlaces de mortalidad a uno a cuatro años. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia según categorías de riesgo, así como curvas ROC (*Recieving Operating Characteristics*) para evaluar la comparación del desenlace con el estudio original**.** **Resultados:** En el primer y segundo año, ocho y seis sujetos fallecieron, respectivamente. El análisis de las curvas ROC muestra un rendimiento pronóstico adecuado con área bajo la curva (AUC) para el primer año de 0.84 (0.76-0.93) y segundo año de 0.80 (0.70-0.90), contra AUC de 0.83 (0.77-0.87) en año uno y 0.81 (0.76-0.86) en año dos de estudio de Agostoni y Cols, no significativamente diferentes. En el análisis de Kaplan-Meier, el rango de 5-10% obtuvo una sobrevida similar al rango de 10-15% al año de seguimiento. **Conclusiones:** En general, puntaje MECKI puede ser usado en la población referente para pronóstico de mortalidad con ciertas consideraciones en rangos intermedios del puntaje.

Palabras Clave: Puntaje MECKI, Falla cardiaca, ergoespirometría, validación**.**

Introducción

Los modelos pronósticos en la falla cardiaca son usados ampliamente en la práctica clínica. Estos ayudan al entendimiento del curso de la enfermedad, la interacción médico-paciente y toma de decisiones basado en el mayor beneficio, entre otras [1]. Hay una cantidad considerable de variables independientes que, aunque han mostrado estratificación pronóstica, han fallado en demostrar una correlación robusta con eventos adversos. La heterogeneidad de presentaciones clínicas y rangos etarios de estos pacientes apuntan hacia el uso de pronósticos multivariados [2].

En la última década se han empezado a implementar variables relacionadas con la prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada (PECPI) en los modelos de pronóstico, lo cual ha brindado mayor precisión en la evaluación de funcionalidad del paciente. La implementación de estas variables en los modelos ha mostrado valores discriminativos superiores a otros modelos sin datos de la PECPI [2,3]. Recientemente, un grupo de cardiólogos italiano desarrolló un índice con variables de ergoespirometría llamado el puntaje MECKI (Metabolic Exercise Cardiac-Kidney Index), el cual ha mostrado gran validez y precisión de pronóstico de mortalidad en pacientes con falla cardiaca que sus contrapartes sin dichas variables[2].

Los estudios de desarrollo de modelos son realizados en altitudes cercanas a nivel del mar, por lo que el análisis de estos en altura se realiza sin la calibración de dichos puntajes. La altura impone un estrés fisiológico en los pacientes con falla cardiaca que podría alterar parámetros importantes en el análisis del pronóstico. Estos cambios ya han sido estudiados, sin embargo, su validez en relación con desenlaces de morbimortalidad no ha sido abordado. Ampliar el entendimiento de los cambios de modelos pronósticos en estas condiciones ayuda a mejorar su uso clínico y optimizar su concordancia estadística. Este estudio propone realizar la validación del puntaje MECKI para pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida en una población colombiana a 2640 metros sobre el nivel del mar.

Marco teórico

La Sociedad Europea de Cardiología define por falla cardiaca un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (disnea, edema en MMII y fatiga) que puede estar acompañado de signos (presión venosa yugular elevada, estertores pulmonares y edema periférico), causado por una anormalidad cardiaca estructural o funcional, resultando en un gasto cardiaco reducido y aumento de presiones intracardiacas en reposo y durante estrés [4]. Las alteraciones principales son a nivel cardiovascular, sin embargo, se ha manifestado en su fisiopatología cambios en múltiples sistemas que colaboran con la severidad de la enfermedad, tales como el renal, pulmonar, hematológico, muscular y el sistema nervioso autónomo [5].

Para el 2017, un estimado de 64.3 millones de personas a nivel mundial padecían el síndrome, con una prevalencia cercana al uno a dos por ciento en la población general [6]. Datos en Latinoamérica mostraron una prevalencia del uno por ciento y una incidencia de 199 por cada 100,000 personas [7]. Estadísticas nacionales muestran para el 2016 una prevalencia de 2.3%, siendo la cardiopatía isquémica la etiología más común con alrededor de un 40% de los casos, seguida de la idiopática (21.6%) e hipertensiva (12.2%) [8]. Una revisión sistemática de Van Riet y cols. en 2016 basada en el diagnóstico ecocardiográfico evaluó la prevalencia de cualquier tipo de falla cardiaca (fracción de eyección reducida y conservada), con una alarmante cifra de 11.8% en pacientes mayores de 65 años [9].

Algunos estudios han evaluado una disminución de incidencia de la enfermedad; entre 2000 y 2010, la incidencia disminuyó sustancialmente de 3.2 a 2.2 por 1000 personas, con mayor disminución en casos de falla cardiaca con fracción de eyección reducida [6]. Adicionalmente, la supervivencia y la calidad de vida han aumentado gracias al avance que han tenido los distintos tratamientos de la enfermedad [5,10]. Un estudio por Paolillo y cols. en 2019 realizó un seguimiento por 20 años a pacientes con falla cardiaca con

fracción de eyección reducida (de 1993 a 2015) mostró una mejoría del pronóstico de 1993 a 2010 gracias a la amplia distribución de guías de manejo y optimización de manejos farmacológicos [10].

Las estimaciones de morbimortalidad varían ampliamente según la zona estudiada, los criterios diagnósticos y los valores de corte de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [6]. Las hospitalizaciones en falla cardiaca son un desenlace importante; en general, la curva de supervivencia cae abruptamente durante las siguientes semanas de una hospitalización [6]. Un estudio en el Reino Unido de Koudstaal y cols. en 2017 reveló una mortalidad a cinco años de 56% en pacientes con diagnóstico reciente de falla cardiaca de manera ambulatoria sin admisiones hospitalarias, comparado a un 78% en pacientes con hospitalizaciones por el síndrome sin registros de cuidado primario [11]. Se ha aumentado el uso de los dispositivos de soporte circulatorio mecánico en los últimos años, abriendo la posibilidad de una alternativa al trasplante o inclusive como terapia destino. La supervivencia de estos pacientes es del 80% al año, predominantemente en pacientes no eligibles para trasplante [4].

En cuanto a la supervivencia, un metaanálisis de Jones y colaboradores en 2019 con una muestra de más de 1.5 millones de pacientes con cualquier tipo de falla cardiaca estimó una sobrevida de 87%, 73%, 57% y 35% a uno, dos, cinco y diez años respectivamente [12]. No hubo diferencia en las tasas de supervivencia entre pacientes con fracción de eyección reducida o conservada en uno a cinco años. Así mismo la tasa de supervivencia ha mejorado; en la década de 1960 hubo una supervivencia al año de 70.8%; mientras que en el lapso de 2010 a 2019 se presentó una supervivencia al año de 89.3% [12].

Terminología y Clasificaciones

Podemos encontrar distintas clasificaciones para la falla cardiaca, entre ellas clasificaciones clínicas, usadas tradicionalmente que incluyen signos y síntomas del paciente, así como variables de ecocardiograma. Por otro lado, hay clasificaciones funcionales que evalúan mediante la PECPI variables que reflejan con mayor precisión la funcionalidad del paciente.

La clasificación principal de la falla cardiaca, y quizás la más importante, es la basada en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; siendo una fracción de eyección reducida cuando se encuentra por debajo o igual a 40%, una conservada cuando es igual o superior al 50% y de rango medio o área gris cuando se encuentra entre 41 y 49%. También se tienen en consideración los signos y síntomas, así como anormalidades funcionales y/o estructurales evidenciadas en el ecocardiograma y resultados de pruebas de péptidos natriuréticos. Estos rangos pueden variar según diferentes guías y asociaciones [4]. Las recientes guías de falla cardiaca aguda y crónica de la Sociedad Europea de Cardiología del 2021 cambian el término 'rango medio' de falla cardiaca por 'levemente reducido' por análisis retrospectivos que han encontrado beneficio en el tratamiento de los pacientes de rangos entre 40 y 50% con terapias similares a los rangos menores o iguales de 40% [67].

Otro aspecto taxonómico del síndrome es el relacionado con la sintomatología. La clasificación funcional de la NYHA (New York Heart Association) (Ver *Anexo 1*), originalmente propuesta en 1928 para evaluar severidad y pronóstico de enfermedades cardiacas, es mundialmente conocida y utilizada a pesar de los errores de interpretación [13]. Otra clasificación importante utilizada para describir la sintomatología y cambios estructurales es la realizada por la ACC/AHA [4] (Ver *Anexo 2*).

La clasificación Weber y Janicki y la clase ventilatoria (Ver *Anexo 3*) son clasificaciones funcionales, útiles para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con falla cardiaca [14]. En ellas, dos variables de importancia; la pendiente de la ventilación en relación a la producción de CO_2 (V_E/VCO_2), parámetro reflejo de la eficiencia ventilatoria y consumo de oxigeno pico (VO_{2pico}), dos variables de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar son usadas para la interpretación del pronóstico, severidad de la enfermedad y consideración de manejos médicos o quirúrgicos en diferentes patologías [15].

Síntomas y Diagnóstico

Los síntomas típicos de la falla cardiaca pueden no ser muy específicos y en ocasiones no permiten discriminar entre otras patologías. Estos son la disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, tolerancia reducida al ejercicio, fatiga y edema de MMII. Otra sintomatología menos típica incluye tos nocturna, sibilancias, sensación de estar 'abotagado', pérdida de apetito, confusión, depresión, palpitaciones, mareo, sincope y bendopnea [4].

Para la correcta identificación de pacientes con falla cardiaca, la sociedad europea de cardiología estableció un algoritmo práctico, el cual se puede ver en la Figura 1.

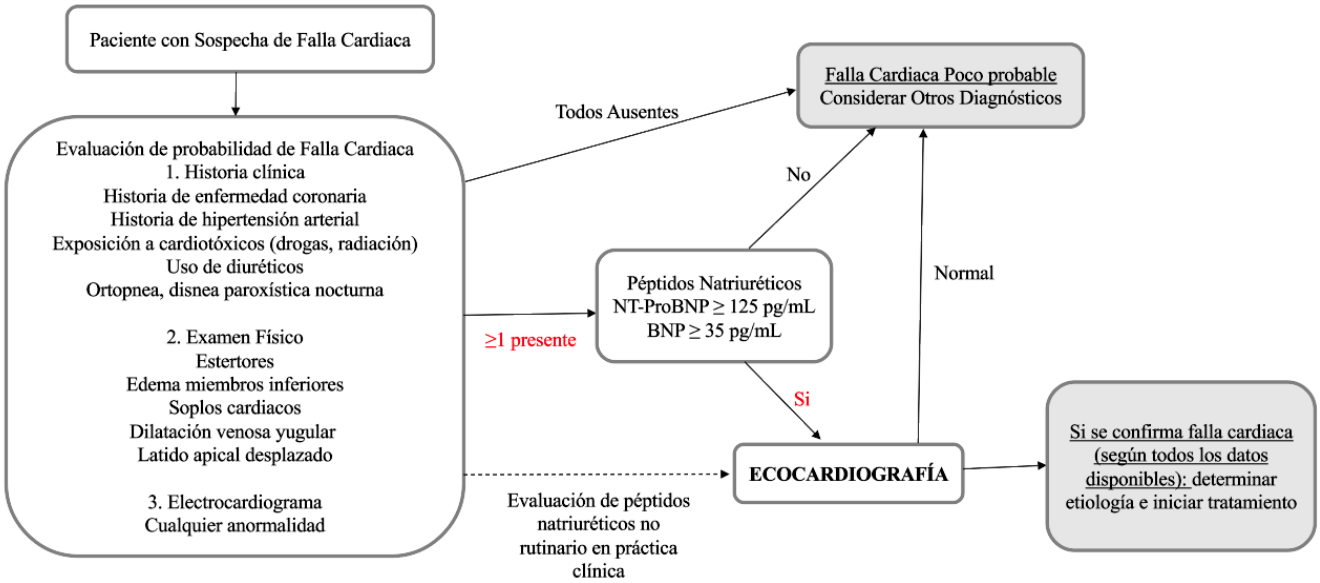


Figura 1. *Algoritmo para diagnóstico de falla cardiaca crónica. BNP: Péptido Natriurético Cerebral. Tomado de Ponikowski [4]. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la falla cardiaca aguda y crónica de la Sociedad Europea de Cardiología, 2016.*

La historia clínica, así como un examen físico completo son importantes en la estructura hacia un correcto diagnóstico. Los signos como la presión venosa yugular aumentada, reflujo hepatoyugular, galope en ruidos cardiacos son importantes de reconocer, sin embargo, carecen de suficiente precisión para ser utilizados como único criterio para realizar el diagnóstico [67].

La correlación de clase funcional con los signos y síntomas es mucho más estrecha con los síntomas que con los signos, siendo la disnea o falta de aire la correlación más estrecha con la falla cardiaca, independiente de la clase funcional. Así, teniendo poca capacidad de discriminación de la clase funcional, la intolerancia al ejercicio ejerce una herramienta importante en el interrogatorio [16].

Intolerancia al Ejercicio en Falla Cardiaca

La capacidad de los diferentes sistemas integrados durante el ejercicio se ve alterada en diferentes niveles en los pacientes con falla cardiaca, y puede dividirse en cuatro grandes factores.

Reserva Cardiaca limitada: Es la incapacidad de aumentar el gasto cardiaco a una tasa que mantenga las necesidades metabólicas del cuerpo. En pacientes con falla cardiaca, el musculo esquelético es incapaz de optimizar el retorno venoso sin llevar a una sobrecarga de las presiones de llenado [17]. Se pierde la relajación normal del ventrículo izquierdo al inicio de la diástole, lo cual no permite el retroceso elástico y las presiones del ventrículo aumentan en vez de disminuir durante la actividad [18]. Hay una frecuencia cardiaca insuficiente por la incompetencia cronotrópica proveniente de un sistema nervioso autónomo alterado, con una sobre activación simpática crónica anormal, llevando a una desensibilización de receptores β-adrenérgicos del corazón [17].

La isquemia y la lesión miocárdica pueden contribuir con las limitantes de la reserva tanto sistólica como diastólica, inclusive ante la ausencia de enfermedad coronaria. Algunas otras anormalidades del miocardio son derivadas de los canales de calcio y la interacción de filamentos [17].

Reserva Pulmonar Limitada: La debilidad de los músculos respiratorios contribuye a una capacidad ventilatoria reducida, debido a la fatiga local de la musculatura durante el ejercicio por una respuesta ventilatoria exagerada. Esto está relacionado con una estimulación aumentada de los centros respiratorios inducida por cambios metabólicos a nivel muscular, la activación de ergoreceptores y el aumento de la ventilación en el espacio muerto [17]. Además, hay una activación de los metaboreflejos estimulados por

la fatiga de músculos respiratorios, lo cual lleva a una activación simpática y vasoconstricción en la periferia que desvía la sangre oxigenada de los músculos respiratorios, contribuyendo a la capacidad limitada al ejercicio [17]. Adicional a esto, hay un cambio de fibras rápidas a fibras lentas con un aumento de la capacidad oxidativa y densidad mitocondrial y disminución de la capacidad glucolítica [17].

Disfunción Vascular y Anormalidades del Músculo Esquelético: El aumento de inflamación sistémica, estrés oxidativo y aumento de la actividad del sistema nervioso simpático pueden limitar profundamente la entrega de oxígeno a nivel de músculo esquelético en pacientes con falla cardiaca al restringir la función vascular periférica normal [17]. Un aumento en la rigidez arterial por la disfunción vascular, junto con una vasodilatación anormal durante el ejercicio pueden estar relacionados con elevaciones anormales de presiones de llenado y limitaciones en el gasto cardiaco de reserva en pacientes con falla cardiaca.

A nivel de músculo periférico, hay un aumento del espacio extracelular intersticial por desuso del miocito, junto con fibrosis intersticial, infiltración grasa y reducción de la densidad capilar. Un aumento en el porcentaje de fibras tipo IIb y una reducción, tanto de la función como de la cantidad, de las mitocondrias contribuye a un uso ineficiente de fosfatos de alta energía y acumulación precoz de ácido láctico [17].

Anemia: La prevalencia de anemia en pacientes con falla cardiaca varía según la fracción de eyección (22% en FEVI >50%, 20% en FEVI 49-40% y 14% en FEVI <40%), sexo (mayor en mujeres) y concomitancia con diabetes mellitus, peor función renal, y por supuesto con el rango utilizado para definirla [19]. La reducción de la concentración de hemoglobina lleva a una reducción del contenido de oxígeno arteriovenoso. Esta comorbilidad puede contribuir con la intolerancia al ejercicio si la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre no alcanza a ser compensada por los sistemas cardiovascular y musculoesquelético [17].

Prueba de Ejercicio Cardiopulmonar Integrada

La prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada, también llamada ergoespirometría, es una herramienta contemporánea donde, el análisis continuo de variables de una prueba de esfuerzo estándar (electrocardiografía continua, presión arterial, saturación de oxígeno y síntomas subjetivos) junto con el análisis de intercambio de gases ventilatorios respiración a respiración, permite cuantificar adecuadamente el la aptitud cardiorrespiratoria, evaluar las respuestas de los sistemas involucrados en el ejercicio y estratificar el paciente según su tolerancia al esfuerzo físico [15].

Es una herramienta valiosa y esencial en el hallazgo de diagnósticos diferenciales de la intolerancia al ejercicio, en la evaluación de incapacidad, como herramienta en la medición de un programa de rehabilitación, asesoramiento de riesgo preoperatorio, y evaluar la severidad de la falla cardiaca, entre otros [20].

El VO_2 obtenido de la prueba de ejercicio cardiopulmonar se considera el estándar de oro para el estudio de la aptitud cardiorrespiratoria [21]. Su utilidad históricamente ha sido en la determinación de la etiología y severidad de la limitación del ejercicio, sin embargo, en las últimas dos décadas ha tomado un papel importante como herramienta de pronóstico [15]. Los avances tecnológicos han ampliado su potencial, permitiendo un mayor análisis de datos e interpretación de variables cada vez más valiosas.

El volumen de datos arrojados por el software de los equipos actuales de ergoespirometría puede ser abrumador; de los sensores de volumen, flujo (pneumotacómetros) y analizadores de gas, junto con las variables adicionales de electrocardiografía, oximetría de pulso, carga de trabajo y síntomas subjetivos se derivan variables importantes en la interpretación del paciente [20,22]. Entre estas variables, el consumo de oxígeno pico y la pendiente de la relación entre ventilación y producción de dióxido de carbono tienen relevancia en la presente investigación.

<u>Consumo de oxígeno pico:</u> Se define como el mayor VO_2 alcanzado durante un esfuerzo máximo en una prueba incremental de ejercicio (específica para el tipo de trabajo); puede o no ser igual al $VO_{2máx}$ [20]. Determinado por los componentes de la ecuación de Fick, (gasto cardiaco por la diferencia alveolo-

arterial de oxígeno) esta variable de la ergoespirometría es la métrica que define los límites del sistema cardiopulmonar [23], un marcador pronostico universal [15] y una de las medidas primarias para la consideración de trasplante cardiaco (≤12 ml/kg/min con betabloqueadores, ≤14 ml/min/kg sin betabloqueadores y ≤19 ml/kg/min en obesos con IMC >30 kg/m^2 ajustando VO_2 a la masa magra, según las guías de la ISHLT [24]) [17]. Puede variar según la edad, sexo, composición corporal, nivel de actividad usual y tipo de ejercicio realizado [20].

Regularmente, en los pacientes con falla cardiaca no es posible observar una meseta de VO_2 que cumpla con los criterios de maximalidad de la prueba, razón por la cual se prefiere caracterizar la capacidad máxima por medio del VO_{2pico} [17]. Uno de los criterios de importancia para clasificar como maximal una prueba de esfuerzo cardiopulmonar es el RER (Equivalente Respiratorio, en ingles Respiratory Equivalent Ratio) el cual, en guías recientes, un RER pico mayor a 1,05 se considera criterio de consecución del umbral anaeróbico en terapia farmacológica óptima [24]. El porcentaje del valor predicho de VO_{2pico}, una variable calculada en relación con ecuaciones de predicción de VO_2 o frecuencia cardiaca máxima, también ha demostrado valor pronostico en pacientes con falla cardiaca [15].

<u>Pendiente de la relación entre ventilación y producción de dióxido de carbono:</u> es la relación entre la ventilación minuto y la producción de CO_2, graficada en un plano cartesiano en el análisis de las variables arrojadas por el ergoespirometro. En el eje *y* la ventilación minuto y la producción de CO_2 en el eje *x*, variables expresadas en L/min, y uno de los mejores indicadores de eficiencia ventilatoria [23]. Ya que la ventilación está más estrechamente vinculada con el CO_2 que con el O_2 [20], este parámetro refleja el acoplamiento de la ventilación con la perfusión en el sistema pulmonar [15]. Un valor elevado (>34) de esta variable está asociado con un gasto cardiaco reducido durante el ejercicio, aumento de presión de cuña de arteria pulmonar, ventilación ineficiente y una reducción en la supervivencia [17].

Otras variables de la ergoespirometría son utilizadas con buen valor pronóstico y serán comentadas a continuación.

Las variables de consumo de oxígeno submaximal ha tomado gran relevancia en pacientes con falla cardiaca por las bajas capacidades de ejercicio que pueden tener estos pacientes. La cinética de consumo de oxígeno, medido por el tiempo medio de respuesta ha mostrado utilidad pronóstica en pacientes con falla cardiaca, disminuyendo la supervivencia (89% cuando <80 seg, 71,7% cuando >80 seg) [25]. La pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno, OUES (por sus siglas en inglés, Oxygen Uptake Efficiency Slope), definido por la relación entre el VO_2 y el log V_E en el ejercicio ha demostrado desenlaces de predicción acertados; valores menores de 1.47 L/min mostraron un aumento de dos veces en la mortalidad en un estudio por Davies y colaboradores [26].

El consumo de oxígeno en el umbral ventilatorio también ha sido evaluado como marcador pronóstico, evidenciando en el estudio de Gitt y colaboradores un aumento de 5.3 veces de riesgo de mortalidad a seis meses con valores inferiores a 11 ml/kg/min[27]. La presencia de oscilaciones ventilatorias (variación cíclica de la ventilación que se refleja en el análisis de gases) en la prueba de ejercicio cardiopulmonar indica un aumento de tres veces de la mortalidad en un estudio de Leite y colaboradores [28].

Escalas de Pronóstico en Falla Cardiaca

Varias escalas de pronóstico son utilizadas en el contexto de pacientes con falla cardiaca. La **Tabla 1** muestra las variables evaluadas por las escalas de pronóstico. La escala HFSS (Heart Failure Survival Score) y SHFM (Seattle Heart Failure Model) son aprobadas para su uso pronóstico por la ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation), donde cabe mencionar que, aunque son una herramienta útil e importante para incluir el paciente en lista de trasplante, no recomiendan basarse únicamente en su pronóstico para toma de decisiones [24]. De estas últimas dos, solamente la HFSS tiene

en cuenta una variable de ergoespirometría, el VO_{2pico}. Su uso en la práctica clínica es difícil, dado que contiene 20 variables [29].

Tabla 1. Variables de escalas de pronóstico en pacientes con falla cardiaca.

Variables	**MECKI[33]**	**MAGGIC[32]**	**HFSS[29]**	**SHFM[31]**	**HF-ACTION[30]**
Edad		X		X	
Sexo (hombre)		X		X	X
Índice de Masa Corporal		X			
Presión Arterial Media en Reposo			X		
Presión Arterial Sistólica				X	
VO_{2pico}	X		X		
V_E/VCO_2	X				
Duración Prueba de Ejercicio Cardiopulmonar en Minutos					X
Tasa de Filtración Glomerular por MDRD	X				
Creatinina		X			
Nitrógeno Ureico					X
Hemoglobina	X			X	
Conteo de Linfocitos				X	
Sodio Sérico	X		X	X	
Colesterol Total				X	
Ácido Úrico				X	
Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (%)	X	X	X	X	
Etiología Isquémica		X	X	X	
Clase NYHA		X		X	
Estabilidad Síntomas (Cuestionario KCCQ)					X
Diagnóstico Falla Cardiaca <18 meses		X			
Fumador Activo		X			
Diabetes Mellitus		X			
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica		X			
Uso de betabloqueadores		X		X	
Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina		X		X	
Uso de antagonistas de receptores de angiotensina				X	
Uso de diuréticos (dosis/kg)				X	

Uso de diuréticos ahorradores de potasio		X
Uso de estatinas		X
Uso de alopurinol		X
Longitud QRS	X (>120ms)	X (>150 ms)
Frecuencia cardiaca en reposo	X	
Uso de cardiodesfibrilador implantable o terapia de cardioresincronizacion		X

MECKI: Metabolic Exercise Cardio-Kidney Index, MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure, HFSS: Heart Failure Survival Score, SHFM: Seattle Heart Failure Model, HF-ACTION: Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing, VO_{2pico}: Consumo de oxígeno pico, V_E/VCO_2: Pendiente de curva de ventilación en relación a producción de CO_2, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease, NYHA: New York Heart Association Classification, KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.

El modelo de riesgo HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing), obtenida de un estudio de O`Connor y colaboradores en 2012 ha tenido un gran auge por su facilidad en el uso clínico; en una muestra de 2331 pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida NYHA clase II a IV con un manejo farmacológico estándar, evaluaron desenlaces de mortalidad u hospitalización por cualquier causa como primario y mortalidad por cualquier causa como secundario y hallaron que de cuatro variables la duración en minutos de la prueba ergoespirométrica, el mayor predictor para ambos desenlaces fue el tiempo de duración de ergoespirometría en minutos, seguido del cuestionario de estabilidad de síntomas KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnarie). Hallaron que había una reducción de riesgo del ocho por ciento en el desenlace primario y 18% en el secundario por cada minuto adicional de prueba [30,34]. Aunque es una herramienta útil por sus pocas variables (cuatro) y la amplia muestra usada en el estudio, confiriéndole gran validez, solo ha podido ser validada internamente, ya que no hay al momento bases de datos de falla cardiaca que presenten información tanto de la prueba de ergoespirometría como del KCCQ [34].

El estudio para la realización de la escala MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure), una de las bases de datos más extensas en pacientes con falla cardiaca evaluó tanto pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida como conservada, y por modelos de regresión de

Poisson, hallaron 13 variables independientes de predicción de mortalidad a uno y tres años. Los autores no reportaron curvas ROC o estadísticas de concordancia, por lo cual dificulta la comparación con otros modelos de riesgo. Esta escala, aunque no tiene variables de ergoespirometría, ha sido comparada con el puntaje MECKI (Metabolic Exercise Cardiac-Kidney Index) del cual se habla a continuación [35].

Puntaje MECKI (Metabolic Exercise Cardiac Kidney Index)

En el 2012, un grupo multicéntrico italiano con base en el Centro Cardiológico Monzino en Milán desarrolló un puntaje de riesgo de falla cardiaca, integrando medidas con potencial valor pronóstico de una prueba de ejercicio cardiopulmonar, laboratorios y ecocardiografía, para poder identificar pacientes con riesgo de muerte por desenlaces cardiovasculares y trasplante cardiaco urgente [33]. La iniciativa comenzó en una reunión de la sociedad italiana de cardiología, donde un grupo de cardiólogos amantes de la PECPI, luego de revisar datos de seis laboratorios encontraron particularidades en el comportamiento y cinética de VO_{2pico} de pacientes con falla cardiaca y fibrilación auricular. Surgió allí una colaboración donde lograron reclutar pacientes de 13 centros cardiológicos alrededor de Italia, con una muestra de 2715 pacientes y publican el artículo 'madre' de elaboración y validación interna del puntaje pronóstico producto del análisis multiparamétrico de algunas variables en pacientes con falla cardiaca[61].

Este puntaje tiene en cuenta seis variables diferentes:

1. Porcentaje de VO_{2pico} predicho, calculando los valores de predicción: VO_{2pico} predicho = (Estatura – Edad) * 20 si hombre, VO_{2pico} predicho = (Estatura – Edad) * 14 si mujer y FC predicha = (220 – Edad) si hombre, FC predicha = (210 – Edad) si mujer [33].
2. Pendiente V_E/VCO_2, calculado como la pendiente de la relación lineal entre V_E y VCO_2 un minuto después de iniciada la prueba de ejercicio y el final del periodo de amortiguación isocápnica [33].
3. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo por ecocardiografía con la regla de Simpson [36].

4. Niveles de hemoglobina en gr/dL
5. Niveles de Sodio sérico en mmol/L
6. Tasa de Filtración glomerular por MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), en mL/min (Calculado: $186.3 * (Crea)^{-1.154} * (Edad)^{-0.203} * 0.75$ si mujer)

En el artículo encuentran correlaciones independientes de estas seis variables con una significancia estadística al desenlace (muerte cardiovascular o trasplante cardiaco urgente) y con una aplicabilidad práctica valiosa. Del estudio, derivan una ecuación para el pronóstico de los desenlaces previamente mencionados a un seguimiento de dos años [33].

Por ejemplo, un paciente de 67 años, que mide 1.70 m con falla cardiaca con fracción de eyección reducida con los siguientes resultados de imágenes y paraclínicos: VO_{2pico} en PECPI de 1200 L/min, pendiente de V_E/VCO_2 de 40, fracción de eyección de ventrículo izquierdo de 30%, hemoglobina sérica de 12.5 g/dL, sodio sérico de 136 mmol/L y creatinina de 1.2 mg/dL. Luego de los cálculos de los valores predichos y tasa de filtración glomerular, el puntaje de la escala MECKI (puede ser consultado en la página https://www.cardiologicomonzino.it/en/mecki-score/) nos arroja un porcentaje de riesgo de 12.67% de fallecimiento o trasplante cardiaco de urgencia a 2 años.

Luego de un ajuste de medicación e inicio de programa de ejercicio estructurado, se realiza seguimiento al año (según las guías de ejercicio en pacientes con enfermedad cardiovascular de la ESC de 2020 [69], el seguimiento y estratificación de riesgo de pacientes debe ser entre seis meses y un año, escogiendo a pacientes jóvenes o con mayor vulnerabilidad a muerte cardiaca súbita) evidenciando un nuevo porcentaje de riesgo de 6.4%. Esto indica un beneficio en la sobrevida del paciente y guía al clínico en la decisión de optar por un trasplante cardiaco. Mancini y cols. evalúan en pacientes con falla cardiaca con VO_{2pico} mayor a 14 ml/kg/min en la PECPI presentaban una mortalidad a un año de 6% comparado a menores de 14 ml/kg/min que mostraba una mortalidad de 47%, mostrando así poder diferir el trasplante cardiaco basado en este punto de corte [68].

Aunque el puntaje ha tenido algunas críticas por no incluir dentro del puntaje el uso de medicamentos de control, tales como betabloqueadores, antagonistas de receptores de angiotensina, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o digitálicos [37], el autor expresa que, no solo el uso de estos medicamentos en su gran mayoría es reflejo de la severidad de la falla cardiaca (consideración de retiro de betabloqueadores, uso de digitálicos para control de arritmias), sino que, adicionando el uso de betabloqueadores y digitálicos en el análisis multivariado, el efecto es negligible en el área bajo la curva [33].

Este puntaje ha sido comparado con otras escalas de riesgo, tales como la MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure), SHFM y HFSS, siendo las últimas dos escalas, relativamente más antiguas que las primeras dos [35,38,39]. Tanto el puntaje MECKI como el HFSS utilizan variables de la ergoespirometría, el primero utilizando dos variables con un valor pronóstico importante y el primero solamente uno [23]. Freitas y colaboradores determinaron que el índice MECKI posee el mayor poder discriminativo a los desenlaces estudiados de las cuatro escalas de riesgo estudiadas [3]. Su comparación con la escala MAGGIC, en el contexto de la evaluación de cambios en ambas escalas antes y después de un programa de rehabilitación cardiaca en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida no solo brinda un uso como predictor de mejoría de pronóstico luego de esta intervención, sino que también provee validación externa del puntaje MECKI [35]. En este artículo demuestran con una muestra de 177 y 119 pacientes evaluados con la escala MECKI y MAGGIC respectivamente que, aunque el poder discriminativo de ambas escalas antes del programa de rehabilitación cardiaca no es estadísticamente significativo, la escala MECKI muestra un mejor rendimiento posterior al programa, por lo que la consideran valiosa en la monitorización de cambios de riesgo de desenlaces fatales en pacientes con falla cardiaca [35].

Varios estudios han evidenciado el puntaje en diferentes escenarios [35,38-44]. Se confirmó su valor pronostico en pacientes con RER menor a 1.05 en ergoespirometría limitada por síntomas, permitiendo

incluir pacientes con ergoespirometrías que han sido descartadas como submaximales por no alcanzar RER pico [40]. En una muestra de 3794 pacientes en el artículo de Carubelli y colaboradores se estudió el efecto de la edad por cuartiles (<50, 50-60,60-70,>70), evidenciando un aumento del puntaje a través de los cuartiles, sin embargo, su poder predictivo fue constante en jóvenes y adultos [41]. Reconociendo la fibrilación auricular (FA) como la arritmia más común en pacientes con falla cardiaca, un sub-estudio de la cohorte original realizado por Paolillo y colaboradores estudió pacientes con dicha arritmia versus pacientes en ritmo sinusal, concluyendo que la FA es un marcador de enfermedad avanzada, pero no se encontró asociación independiente a pronósticos adversos en pacientes con falla cardiaca [42].

Cabe aclarar que, aunque en las variables de la escala no se incluye la edad o el sexo, estas variables están incluidas en el puntaje de MDRD de tasa de filtración glomerular y en él $\%VO_{2pico}$ predicho, por lo que la sumatoria de estas en el puntaje no tiene un valor adicional [33]. A la fecha, no se encontraron estudios de validación o análisis de escalas de pronóstico de mortalidad en pacientes con falla cardiaca en altitud intermedia o alta.

Falla Cardiaca en Altura

En la altura, la presión barométrica y en paralelo, la presión parcial de oxígeno disminuye, generando una hipoxia hipobárica. Esa reducción de oxígeno en el aire inspirado da como resultado una caída de la presión alveolar y por ende arterial de oxigeno [45]. En condiciones de normoxia, la vía del factor de inducción a hipoxia (HIF por sus siglas en inglés, Hypoxia-Induced Factor) son degradadas por proteosomas por el comando de ubiquitación de la proteína von Hippel-Lindau, sin embargo ante hipoxia, este factor se estabiliza y logra cambios sobre ciertas respuestas celulares y sistémicas; actúa sobre la EPO (Eritropoyetina), el factor de crecimiento endotelial vascular A, estimulando vías glucolíticas, aumentando producción de lactato, limitando la cadena transportadora de electrones y disminuye la

oxidación de ácidos grasos actuando sobre el PPARα (por sus siglas Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α) [46].

El patrón de adaptaciones fisiológicas a la altura varía entre las poblaciones más comúnmente estudiadas; tibetanas, andinas y etíopes. La predisposición genética en poblaciones andinas se caracteriza por concentraciones de hemoglobina mayores y saturación de oxígeno y concentraciones de oxígeno arterial menores [47]. Estas diferencias genéticas son responsables de las diferencias en los fenotipos entre las diferentes poblaciones. Se han encontrado al menos 1000 genes responsables por las adaptaciones en estas poblaciones, cuatro de estos son compartidos por las tres. Dentro de esta variedad de genotipos, se destacan características en la angiogénesis, en el sistema circulatorio, en la homeostasis eritrocitaria y en el transporte de oxígeno [47].

Hay genes con funciones pleiotrópicas que, no solo podrían actuar sobre cierta característica de la adaptación, pero también contribuir con algunas otras (como la eritropoyetina, que tiene acciones en los progenitores eritroides y no eritroides) [47]. La homeostasis cardiovascular en la altura depende primariamente de la capacidad de respuesta de vasoconstricción y vasodilatación en hipoxia, por lo que genes del eje renina angiotensina aldosterona, de la vía de la endotelina e isoformas del óxido nítrico han sido estudiados en sujetos en altura [47].

Barry y Pollard en 2003 establecen niveles de altura según su posible compromiso fisiológico; baja altitud menos de 1500 metros, altitud intermedia entre 1500 y 2500 metros, gran altitud entre 2500 y 3500 metros, muy alta altitud de 3500 a 5800 metros y altitud extrema de 5800 a 8000 metros [48]. Aunque difiere de otras clasificaciones de altura usadas, esta adquiere importancia en el presente estudio por ser usada comúnmente en estudios realizados por los autores del grupo MECKI que desarrolló el puntaje [55,56]. Se aclara entonces que, en aras de concordancia con los autores del estudio del puntaje MECKI, se utilizará la definición que clasifica a Bogotá (2640 m.s.n.m.) como gran altitud.

Aproximadamente el 1,3% de la población mundial al 2005 vivía en alturas por encima de 2500 metros sobre el nivel del mar [49,50]. En Colombia, 122 municipios se encuentran por encima de esta altura y de los 50 municipios más poblados, seis de ellos se encuentran en la sabana cundiboyacense, con aproximadamente un 18% de la población total de Colombia [51], lo cual genera un gran interés en el estudio de pacientes en altura.

Un estudio de Kaya et al evaluó dos grupos de pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida admitidos a un centro de salud a nivel del mar y un centro a 1890 metros (altitud intermedia) con un seguimiento a 27 meses [52]. Los autores concluyen que la altitud (intermedia) se comporta como un predictor independiente de eventos adversos cardiacos mayores (muerte, accidente cerebrovascular, rehospitalización por falla cardiaca) y que los cambios relacionados con la altura; aumento de actividad simpática y frecuencia cardiaca, aumento de demanda miocárdica de oxígeno, hipoxia, policitemia y aumento de poscarga podían afectar en la descompensación de estos pacientes. Aunque el estudio es en altura intermedia, nos demuestra el cambio en desenlaces cardiovasculares en estos pacientes secundarios a la altura [52]. Estudios evaluando exposición aguda a gran altitud en pacientes con falla cardiaca demostraron una disminución del 22.2% del VO_{2pico} y un aumento estadísticamente significativo de 30.7 a 39.9 la pendiente V_E/VCO_2, demostrando cambios en las variables de interés en una exposición aguda [53]. Poco se ha reportado en la literatura de pacientes aclimatizados a gran altitud con falla cardiaca, comparado a la situación de exposición aguda a la altura, entendiendo que la última es la situación más común por el mayor porcentaje de población mundial viviendo en altitudes bajas [54].

Agostoni y colaboradores [55] estudiaron un grupo de pacientes con falla cardiaca estable (pero con diferentes cargas de trabajo en relación con VO_2) con diferentes simulaciones de altitud comparando el consumo de oxígeno y otras variables con pacientes sanos. Encontraron una diferencia del VO_{2pico} significativa entre sujetos normales y pacientes con falla cardiaca, y adicionalmente, cambios en las

diferentes simulaciones de altura en los sujetos con cargas de trabajo normales y ligeramente disminuidas según su VO_2 [55].

En el estudio de Karsten [34], evalúan dos grupos de pacientes con falla cardiaca en normoxia e hipoxia normobárica en manejo con Carvedilol; un grupo con una cinética de VO_2 alterada por hipoxia y el otro grupo con una cinética normal ante hipoxia. Se evidenció en el segundo grupo una tendencia no significativa a un mayor valor de la pendiente de V_E/VCO_2 [34].

Sin embargo, la adaptación o la aclimatización crónica a ambientes hipóxicos mantiene una diferencia en parámetros de consumo de oxígeno y ventilación comparado a sujetos no adaptados a altura [38]. El consumo de oxígeno en habitantes de gran altura es menor que los habitantes de bajas alturas, y, además, el consumo de oxígeno en los primeros es mayor en simulaciones de baja altura, que en su ambiente hipóxico común. Esto muestra que, aunque se generan grandes cambios a nivel genético y fisiológico, nunca se va a alcanzar una adaptación completa a la altura [38].

Problema

La complejidad en la toma de decisiones en los pacientes con falla cardiaca genera un alto costo en el manejo de estos, debido al costo de medicamentos de control y terapias alternativas. Esto genera un interés académico en profundizar el conocimiento de herramientas para optimizar el manejo y la terapéutica en dichos pacientes. Hasta el momento, no hay estudios de validación del puntaje pronostico MECKI en alturas intermedia o alta. Esto genera una dificultad para encaminar manejos basados en criterios adecuados para población latinoamericana y puntualmente, aquellos que viven en ciudades de gran altitud.

Aunque el pronóstico, incidencia y calidad de vida de los pacientes con falla cardiaca ha mejorado en las últimas décadas, gracias a la correcta terapéutica y control no farmacológico actual y sumando las

posibilidades adicionales, tales como los dispositivos de soporte circulatorio y trasplante cardiaco, la expectativa de vida cada vez aumenta más y el control de la enfermedad prolonga la supervivencia de los pacientes con una enfermedad sin cura[39]. Basado en esto, se requieren de herramientas de monitorización y capacidad de predicción del comportamiento de la enfermedad, que aseguren un manejo que optimice la calidad de vida.

Paralelo al avance de la tecnología, el conocimiento se profundiza, lo cual genera cada vez más brechas. Aunque se le ha dado una gran importancia a la ergoespirometría en su uso diagnóstico y variables pronósticas, es necesario ampliar el entendimiento y los usos de esta herramienta.

Pregunta de investigación

¿Se modifica con la gran altitud el pronóstico de mortalidad o trasplante cardiaco del puntaje MECKI en pacientes de falla cardiaca con fracción de eyección reducida evaluados en la Fundación Clínica Shaio entre los meses de junio 2014 y agosto de 2020?

Justificación

Aunque la incidencia de la falla cardiaca ha disminuido en las últimas décadas, la expectativa de vida cada vez aumenta más, aumentando a su vez la prevalencia de pacientes con dicha enfermedad y los costos que conlleva esta supervivencia [39]. Las escalas de pronóstico de la enfermedad en su mayoría han sido realizadas en poblaciones cerca del nivel del mar, donde se conoce con certeza el comportamiento de todas sus variables. Sin embargo, se requiere un mayor conocimiento del comportamiento de estas variables en hipobaria, para determinar una correcta utilidad de estas escalas.

Ampliar el conocimiento en enfermedades prevalentes como lo es la falla cardiaca ayuda a entender el comportamiento de éstas y genera acciones acordes a nuestro sistema de salud, población y políticas gubernamentales.

Al validar este puntaje pronóstico, se ayuda a mejorar la toma de decisiones en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida que puedan o no ser candidatos para trasplante, o en su debido caso, la optimización de manejos farmacológicos y no farmacológicos con una justificación validada y basada en evidencia.

La realización de este estudio permite generar la validación de una escala con excelente valor pronóstico comparado a otras escalas, con la ventaja de tener parámetros basados en ergoespirometría, lo cual da mejor precisión en la cuantificación de funcionalidad y parámetros fisiológicos que se alteran en el paciente con falla cardiaca.

Ampliar el uso de la ergoespirometría como una herramienta útil en distintos aspectos del paciente con falla cardiaca en el país y en el ámbito de la medicina del deporte y cardiología; el estudio puntualmente se enfoca en la validez del pronóstico del paciente con la enfermedad, sin embargo, se abren numerosas oportunidades, como el seguimiento de programas de rehabilitación cardiaca con la escala, seguimiento de manejos farmacológicos, conocimiento del comportamiento de la morbimortalidad en subgrupos de la base de datos.

Objetivos

Objetivo General:

Realizar la validación de un modelo pronóstico de mortalidad o trasplante de urgencia en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida basado en variables cardiovasculares, renales y ergoespirométricas (puntaje MECKI) a gran altitud (2640 metros).

Objetivos Específicos:

- Evaluar desenlaces de morbi-mortalidad (fallecimiento, trasplante cardiaco de urgencia, número de hospitalizaciones y hospital día) y correlacionarlo al puntaje MECKI.
- Evaluar los cambios de las variables del puntaje MECKI en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida en gran altitud.
- Correlacionar la mortalidad de la población en estudio con el estimado del puntaje MECKI.
- Evaluar la calibración y concordancia del puntaje MECKI en la población en estudio.
- Interpretar el comportamiento del análisis multivariado de la escala en la población estudiada con relación al estudio de Agostoni y colaboradores[33].

Propósitos

El propósito del presente estudio es evaluar la pertinencia del uso del puntaje MECKI para pronóstico de pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida en la población colombiana que vive en altura para ayudar a tomar una decisión del pronóstico y manejo de estos pacientes. Esto genera mejor control de la enfermedad, menor riesgo de instauración de manejos inadecuados y pronta a implementar terapias o procedimientos agresivos en pacientes que lo requieren y así impactando sobre un mejor manejo y disminución de la carga de la enfermedad. Al realizar la validación, se está adquiriendo una herramienta para el uso en el seguimiento de los pacientes, que ayudará en el proceso de decisión de tratamientos en los pacientes como la optimización de medicamentos, dispositivos cardiacos implantables o la evaluación de la pertinencia de trasplante cardiaco.

Al usar esta herramienta, se está contribuyendo con el uso de la PECPI en la evaluación funcional de los pacientes con falla cardiaca en altura, se está profundizando en el estudio de la PECPI como ayuda diagnóstica y pronóstica en enfermedades cardiovasculares. Esto directa e indirectamente le da mayor

peso al médico del deporte en el manejo, diagnóstico y toma de decisión de pacientes con enfermedades cardiovasculares, al poder dar una opinión desde la perspectiva funcional con adecuada precisión y sustento académico.

Metodología

Tipo de estudio:

Estudio observacional, analítico retrospectivo con un diseño para validación pronóstica

Lugar del estudio:

Fundación Clínica Shaio. Bogotá D.C., Colombia

Población de referencia:

Pacientes con diagnóstico de falla cardiaca con fracción de eyección reducida (≤40%) en los que haya registro de realización de ergoespirometría en la Fundación Clínica Shaio entre los meses de julio de 2014 hasta julio de 2018.

Muestra de estudio:

Pacientes con diagnóstico de falla cardiaca con fracción de eyección reducida (≤40%) con registro de realización de ergoespirometría de la base de datos del centro de prevención cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio entre los meses de julio de 2014 y agosto de 2018, que cumplan con los siguientes criterios de inclusión y exclusión. Se realizará una técnica de recolección de muestras tipo no probabilístico a conveniencia.

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de falla cardiaca con fracción de eyección reducida (menos de 40% por Regla Simpson en ecocardiografía transtorácica), clase funcional NYHA de I a IV, clasificación AHA/ACC B, C o D y no cambio de medicación por al menos tres meses. No tener agendado una intervención cardiovascular mayor (trasplante cardiaco, colocación dispositivo de asistencia ventricular, colocación cardiorresincronizador) durante el tiempo de estudio. Residir en Bogotá al menos tres meses antes de la toma de los paraclínicos y ergoespirometría. Pacientes con reportes de ergoespirometría con equivalentes respiratorios (RER) menores a 1,05 también serán incluidos.

Criterios de exclusión:

Se excluyen pacientes con historia de tromboembolismo pulmonar, estenosis mitral o aórtica moderada a severa, enfermedad pericárdica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, angina inducida por ejercicio, alteraciones electrocardiográficas significativas o la presencia de cualquier comorbilidad que limite la realización de ejercicio.

Si entre el tiempo de los paraclínicos o imágenes y la ergoespirometría ha pasado un tiempo considerable (mayor a tres meses), o se han realizado intervenciones de importancia para el estudio (colocación dispositivos de asistencia ventricular, cardiorresincronizadores, intervenciones valvulares quirúrgicas, estancia en cuidados intensivos, transfusiones de hemoderivados o cualquier intervención que altere considerablemente las variables), se excluye el paciente del estudio para evitar malas interpretaciones que limiten la validez del estudio.

Determinación de desenlaces

Desenlace compuesto de mortalidad cardiovascular o trasplante cardiaco de urgencia; fallecimiento del paciente o requerimiento de trasplante cardiaco desde el inicio del seguimiento hasta el final del tiempo establecido.

Desenlace secundario de número de hospitalizaciones por descompensación de falla cardiaca o admisión a programa hospital día (programa de manejo ambulatorio con administración de inotrópicos y/o diuréticos)

Hipótesis alternativa:

Hay una correlación en el valor pronóstico de los datos del puntaje MECKI de pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida en gran altura con el formulado en el trabajo original.

Hipótesis nula:

No hay una correlación en el valor pronóstico de los datos del puntaje MECKI de pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida en gran altura con el formulado en el trabajo original.

Técnicas de recolección de información

Se estudia la base de datos del centro de Prevención Cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio buscando los pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida en los que haya registro de realización de ergoespirometría, ecocardiograma, paraclínicos de interés (cuadro hemático, creatinina y sodio sérico) y datos personales desde el mes de junio de 2014 hasta agosto de 2018. Se registran datos a una matriz de datos con el Software Microsoft Excel 2017 (o la última versión disponible) y mediante esta herramienta se calcula el puntaje. Los desenlaces pertinentes se buscan inicialmente en el software de la Fundación Clínica Shaio en busca de registros de fallecimiento o trasplante cardiaco. En caso de no encontrar registros, se realiza máximo tres llamadas al teléfono (ver formato de entrevista telefónica en *Anexo 4*) registrado en los datos personales del sujeto y se registra la información en la matriz. Se confirma la información respecto a la mortalidad buscando en la página web www.adres.gov.co/BDUA/Consulta-Afiliados-BDUA de la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud en la consulta de la base de datos única de afiliados. Buscando con el número de identificación del paciente, se puede ver el estado de afiliación y la fecha de finalización de la afiliación, con lo que se cerciora el fallecimiento.

Matriz de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
Edad	Duración de la existencia de un individuo.	Día del último cumpleaños.	Continua	Años
Sexo	Condición Orgánica y fenotípica de un individuo que lo distingue como hembra o macho.	Conjunto de características fenotípicas.	Nominal Categórico	Hombre/Mujer
Clase Funcional	Clasificación que se asigna a un individuo dependiendo de su capacidad para realizar distintas actividades cotidianas sin presentar disnea.	Capacidad para realizar distintas actividades cotidianas libre de disnea.	Nominal Categórico	I/II/III/IV
Origen de Falla Cardiaca	Razón por la cual el individuo ha desarrollado falla cardiaca.	Enfermedad que haya ocasionado el desarrollo de falla cardiaca en el individuo.	Nominal Categórico	Isquémica, Chagásica, valvular, idiopática, hipertensiva, etc.
Altitud	Distancia vertical de un punto de la tierra con respecto al nivel del mar.	Categoría de rango de altitud donde se presentan cambios fisiológicos.	Nominal Categórico	Baja Altitud, Altitud Intermedia, Gran Altitud, Altitud Extrema
Consumo de Oxigeno Pico	El mayor VO_2 logrado durante un presunto esfuerzo maximal en una prueba de ejercicio incremental.	Punto máximo de la curva en la gráfica de VO_2 en relación al tiempo.	Continua	ml/kg/min
Porcentaje de Consumo de Oxígeno Pico Predicho	Relación de VO_{2pico} de prueba maximal en relación a VO_{2pico} de una fórmula de predicción.	Resultado de la relación de VO_{2pico} real dividido en el VO_{2pico} de fórmula de predicción ((Estatura – Edad) * 20 si hombre, (Estatura – Edad) * 14 si mujer).	Continua	Porcentaje (%)
Pendiente V_E/VCO_2	La pendiente de la relación lineal entre la ventilación minuto y la producción de CO2 a partir de un minuto después del inicio de la	La pendiente resultado del análisis de la gráfica encontrada en los registros de ergoespirometría,	Continua	Grados (º)

	prueba de ejercicio y el final del periodo de amortiguación isocápnica.	donde en el eje x se encuentra VCO_2 y en el eje y se encuentra $V_{E.}$		
Hemoglobina	Proteína del interior de los glóbulos rojos que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos y órganos del cuerpo; además, transporta el dióxido de carbono de vuelta a los pulmones.	Valor numérico de la proteína que transporta el oxígeno a los tejidos y de vuelta a los pulmones para oxigenar.	Continua	g/dL
Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo	Valor en porcentaje de la división entre la suma del volumen de fin de diástole con el volumen del fin de sístole sobre el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo tomado con la regla de Simpson	Porcentaje de fracción de eyección del ventrículo izquierdo que refleja la capacidad de contracción del ventrículo izquierdo y permite clasificar la falla cardiaca.	Continua	Porcentaje (%)
Sodio Sérico	Concentración de sodio en una muestra de sangre.	Concentración de sodio en una muestra de sangre.	Continua	mmol/L
Tasa de Filtración Glomerular por MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Valor numérico reflejo de la función renal.	Continua	mL/min
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren por una causa concreta en un periodo en una población	Fallecimiento o no del paciente	Nominal Dicotómica	Si/No
Trasplante Cardiaco	Procedimiento quirúrgico en el cual se sustituye un corazón con enfermedad terminal por un corazón sano	Procedimiento quirúrgico en el cual se sustituye un corazón con enfermedad terminal por un corazón sano	Nominal Dicotómica	Si/No
Número de Hospitalizaciones	Cantidad de ingresos de una persona enferma a un hospital para realizar un examen, diagnóstico, tratamiento o curación	Cantidad de admisiones a hospitales debidas a descompensación por falla cardiaca para	Continuo	Número entero

	por parte de personal médico.	recibir manejo, control o tratamiento.		
Admisión Hospital Día	Ingreso a programa de manejo ambulatorio de pacientes con requerimiento de medicamentos endovenosos, control y monitorización.	Denominación dicotómica de ingreso a programa ambulatorio de administración de medicamentos, control y monitorización.	Nominal Dicotómica	Si/No
Puntaje MECKI	Puntaje de pronóstico de mortalidad en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida	Valor de porcentaje de mortalidad o trasplante cardiaco calculado a 2 años.	Nominal Categórico	<5%, 5-10%, 10-15%, >15%

Materiales y métodos

Materiales:

- Base de datos del programa de rehabilitación cardiovascular del centro de prevención cardiovascular Fundación Clínica Shaio, donde haya registro de variables de ergoespirometría, paraclínicos e imágenes de los pacientes a estudiar.
- Software para análisis estadístico IBM SPSS Statistics (versión 24.0).
- Software para análisis estadístico STATA StataCorp (versión 17.0).

Métodos:

Se obtiene inicialmente la información de la base de datos de pacientes del servicio de prevención cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio, y se depura siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, por medio de Excel. Siguiendo la metodología del estudio original, al VO_{2pico} registrado en las pruebas en banda sin fin se reduce en un diez por ciento, para tener una comparación adecuada. Se ordenan los datos de tal manera que las variables de interés se prioricen y se les aplica el puntaje, según la fórmula que está disponible en el trabajo original[33]. Se debe aplicar el puntaje con el primer registro de

ergoespirometría realizado y se busca tener los datos de los paraclínicos e imágenes lo más cercanos (tres meses) a la fecha de la ergoespirometría. Si entre el tiempo de los paraclínicos o imágenes y la ergoespirometría se han realizado intervenciones de importancia para el estudio (colocación dispositivos de asistencia ventricular, cardiorresincronizadores, intervenciones valvulares quirúrgicas, estancia en cuidados intensivos, transfusiones de hemoderivados o cualquier intervención que altere considerablemente las variables), se decide excluir el paciente del estudio para evitar malas interpretaciones que limiten la validez del estudio.

Para evaluar los desenlaces, se revisa en el software de la Clínica Shaio reportes de fallecimiento, de trasplante, de hospitalizaciones o de ingreso a programa de hospital día y se determina de manera binomial la presencia o ausencia de los desenlaces compuestos. Para desenlaces secundarios, se busca en la base de datos la información de interés. En el caso de datos de cambios de medicación, viajes y procedimientos recientes que no se encuentren en la base de datos, se procede a revisar en la historia clínica del paciente, verificando la información con el documento de identificación registrado y nombre completo. Se tendrá en cuenta el inicio de registros el mes de junio de 2014, y de finalización en agosto de 2018 para poder evaluar los desenlaces con un seguimiento a dos años (hasta agosto de 2020, donde se realiza el punto de corte para la recolección de muestra y análisis). En caso de no encontrar registro, se identifica en los datos personales de los pacientes el registro telefónico para confirmar los desenlaces (ver formato de entrevista telefónica en *Anexo 4*). Se realizan un máximo de tres llamadas o, en caso tal de haber números telefónicos adicionales, se recurre a llamar. Se indica a paciente o familiar el propósito de la investigación se resalta que la información recolectada es confidencial y no conlleva a ningún riesgo. Previo al inicio de las preguntas, se explica que tiene la libertad de consentir o desistir libremente de responder las preguntas y se realiza una pregunta de consentimiento informado verbal. Para la confirmación de fallecimiento, se busca en la base de datos única de afiliados de la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud con el documento registrado el estado de

la afiliación. En caso de no obtener una confirmación del desenlace, se excluye el sujeto del estudio. Una vez los datos estén completos en el total de pacientes, se realiza el análisis estadístico.

Aspectos estadísticos

El análisis estadístico descriptivo incluye para las variables categóricas medidas de frecuencia y porcentaje mientras que para las continuas medias y desviaciones estándar (DE). Al momento de comparar variables paramétricas entre los dos grupos de mortalidad se utiliza t de student entre tanto cuando sean no paramétricas o categóricas (tales como frecuencias y porcentajes) se aplica un chi cuadrado (sexo, origen de falla cardiaca, clasificación NYHA). Los intervalos de confianza se establecen al 95% y la significancia estadística como $p \leq 0.05$.

Se toman los predictores obtenidos del estudio de *Agostoni y colaboradores*[33], estipulados en la fórmula de MECKI. La variable respuesta es la mortalidad a dos años (o trasplante cardiaco de urgencia). Una regresión logística incluye dichos predictores y una puntuación de riesgo (probabilidad pronostica de evento) se obtiene para cada sujeto de la muestra mediante el uso de los coeficientes de la regresión. La capacidad explicativa del modelo se toma mediante R de Nagelkerke. La comparación de las categorías de riesgo se realiza mediante la prueba de Mantel Cox (Log Rank).

Para el análisis de hospitalizaciones y hospital día, se realiza un Chi cuadrado para variables no paramétricas binarias y prueba de Kruskal-Wallis para variables no paramétricas categóricas.

La capacidad de puntuación para clasificar correctamente los casos y los controles se cuantifica mediante el área bajo la curva AUC (Area Under the Curve) de la curva ROC (Recieving Operating Characteristics).

Igualmente se calcula curvas ROC y áreas bajo la curva para puntajes de riesgo que predicen eventos que ocurren dentro de uno, tres y cuatro años. Finalmente, mediante un análisis de correlación se establece la magnitud relacional entre los resultados obtenidos mediante el estudio de MECKI descrito por *Agostoni y colaboradores* [33] y los obtenidos en el presente estudio. Para esto se realiza una prueba de comparación de dos curvas ROC de Hanley y McNeil [64,65] para muestras independientes.

Para la organización de los datos y registros inicialmente se utiliza el software Excel (Microsoft) y para el análisis estadístico se utiliza el paquete estadístico STATA (Versión 17.0, StataCorp, Texas, Estados Unidos) para resultados descriptivos y SPSS (Versión 24.0, IBM corporation, New York, Estados Unidos) para resultados analíticos (curvas ROC y Kaplan-Meier).

Aspectos éticos

El siguiente estudio, basado en su metodología, tiene en consideración las normas éticas establecidas por el comité responsable de experimentación humana institucional, en concordancia con la disposición 1995 de 1999 y la declaración de Helsinki. En conformidad con el Reporte de Belmont de 1979, este estudio garantiza hacia los sujetos de la muestra: respeto, beneficencia y justicia. Conforme a la resolución Numero 008430 de 1993 en su título II, capítulo 1, artículo 11, el estudio involucra un riesgo mínimo para los sujetos seleccionados y siempre prevalece el criterio del respeto, dignidad y protección de los derechos y bienestar de los sujetos involucrados. De acuerdo con la Ley de Habeas Data 1266 de 2008 y su última actualización 1581 de 2013, la información recolectada es confidencial y manejada con total discreción y se utiliza solamente con los fines investigativos concernientes a este estudio. Los datos obtenidos no serán publicados con nombres o número de documento que permitan identificar a los individuos. Siendo ésta una investigación la cual requiere información por vía telefónica no es posible

realizar el consentimiento informado escrito, por lo que se solicita un consentimiento verbal del paciente o familiar. El comité de ética e investigaciones de la Fundación Clínica Shaio aprobó el proyecto, así como de su metodología y temática expuesta el miércoles 26 de agosto de 2020.

Resultados

Luego de del análisis y ordenamiento de los datos, se obtuvo 410 sujetos con falla cardiaca con fracción de eyección reducida. De estos, 159 sujetos cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y se recopilaron los datos clínicos y paraclínicos completos para el análisis estadístico de las variables.

Tabla 2. Carácterísticas demográficas, etiología de falla cardiaca, dispositivos cardiacos y paraclínicos relacionados de las poblaciones de estudio MECKI-AG y MECKI-SH.

	MECKI-AG (n=2716)		p	MECKI-SH (n=159)	
	n	Media (DE)		n	Media (DE)
Edad, años	2716	61 (12)	0.008	159	58.4 (14.2)
Hombres	2286 (84%)		0.44	130 (81.7%)	
IMC, kg/m^2	2707	26.5 (4.3)	0.004	159	25.5 (4.0)
Estatura, cm	2708	170 (8)	0.0001	159	165.2 (8.6)
Clase Funcional NYHA	2716	2.2 (0.6)	0.0001	159	1.53 (0.65)
Clasificación AHA				159	1.95 (0.5)
Etiología isquémica	1240 (45.6%)		0.016	93 (58.5%)	
Etiología idiopática	1273 (46.8%)		0.144	40 (35.1%)	
Etiología valvular	72 (2.6%)		0.389	12 (7.5%)	
Otra etiología	130 (4.7%)		0.509	14 (8.8%)	
MP	498 (18%)		0.35	7 (4.4%)	
CDI	461 (17%)		0.0002	59 (37.1%)	
CRT	208 (8%)		0.726	2 (1.26%)	
Fracción de eyección, %	2716	30.8 (9.1)	0.0001	159	25.6 (9.4)
Hemoglobina, g/dL	2271	13.5 (1.6)	0.0002	159	14 (1.8)
Sodio, mmol/L	2524	139 (3)	0.0004	159	139.9 (4.3)
Creatinina, mg/dL	2532	1.21 (0.40)	0.0223	159	1.33 (2.11)
MDRD, mL/min	2531	69.5 (22)	0.0001	159	83.5 (31.3)
VO_2 pico, L/min	2699	1.102 (0.39)	0.0048	159	1.193 (0.47)
VO_2 pico mL/kg/min	2696	14.4 (4.4)	0.0001	159	17.2 (6.4)
VO_2 pico predicho, %	2695	52.9 (15.8)	0.0001	159	60 (22.1)
Pendiente V_E/VCO_2	2526	33 (7.7)	0.0001	159	37.4 (13.7)
Pulso de oxigeno pico, mL/lpm	2672	9 (3.1)	0.0001	159	10.6 (3.4)
RER	2552	1.12 (0.12)	0.0001	159	1.07 (0.1)
FC máxima en VO_2 Pico, lpm	2689	124 (25)	0.0001	159	113.4 (23.9)

DE = desviación estandar, IMC = índice de masa corporal, NYHA = New York Heart Association, AHA = American Heart Association, MP = marcapasos, CDI = cardiodesfibrilador implantable, CRT = terapia de cardioresincronización cardiaca, MDRD = Modification of diet in renal disease, VO_2 = consumo de oxigeno, V_E = Ventilación, VCO_2 = consumo dióxido de carbono, RER = tasa de equivalente respiratorio, FC = frecuencia cardiaca.

Se obtuvo los datos de VO_{2pico} predicho, cálculos de MDRD y la evaluación de la pendiente de V_E/VCO_2 según la metodología del estudio de Agostoni [33]. Se recopilaron los números de teléfono de los pacientes vivos y de los familiares de los pacientes fallecidos en la base de datos. Se realizaron entrevistas telefónicas en el orden cronológico de la toma de las PECPI. Los teléfonos de los pacientes vivos que no contestaron se realizó dos llamadas al teléfono el acompañante registrado. Del total de la muestra, un

28% de individuos no se pudo contactar, la principal causa por números de teléfonos erróneos o no se encontraban datos de los teléfonos de contacto. Para el análisis estadístico de mortalidad, se obtuvo una muestra final de 159 pacientes, para el análisis de hospitalización y hospital día, se lograron 114 registros de llamadas con confirmación del consentimiento de manejo de datos. Los datos demográficos, clínicos y paraclínicos resultantes de la población estudiada se resumen en la tabla 2, junto con los datos del estudio realizado por Agostoni y colaboradores (MECKI-AG). La edad media de los pacientes es de 58.4 ±14.2 con un porcentaje de individuos de género masculino de 81.7%. EL IMC medio es 25.5 ± 4 kg/m2, con una estatura de 165.2 ± 8.6 cm.

Los porcentajes de pacientes con etiología de la falla cardiaca son mayoritariamente de tipo isquémico, 58.5%, seguido de etiología idiopático (35.1%), valvular (7.5%) y otras etiologías (8.8%).

En relación a los dispositivos cardiacos implantables, presentan una mayor proporción los cardiodesfribriladores (37.1%) en relación con pacientes con marcapasos (4.4%), seguido de los cardiorresincronizadores (1.26%).

En cuanto a parámetros paraclínicos, se puede evidenciar una fracción de eyección media de los pacientes de 25.6% ± 9.4%, con valores de hemoglobina de 14 ± 1.8 g/dL, sodio sérico 139.9 ± 4.3 mmol/L, creatinina 1.33 ± 2.11 mg/dL y valores de tasa de filtración glomerular por MDRD de 83.5 ± 31.3 mL/min. En las variables ergoespirométricas, se observa valores de VO_{2pico} absolutos de 1.193 ± 0.47 L/min, VO_{2pico} relativos al peso corporal 17.2 ± 6.4 mL/kg/min, valores de porcentaje de VO_{2pico} predicho de 60% ± 22.1% y la pendiente de V_E/VCO_2 de 37.4 ± 13.7. La RER maximal del presente estudio es de 1.07 ± 0.1 y la frecuencia cardiaca en VO_{2pico} de 113.4 ± 23.9 latidos/minuto.

El primer año desde la toma de datos registró ocho eventos de 159 pacientes, el segundo año seis eventos de 151 pacientes, el tercer año seis eventos de 140 pacientes y el cuarto año 12 eventos de 93 pacientes,

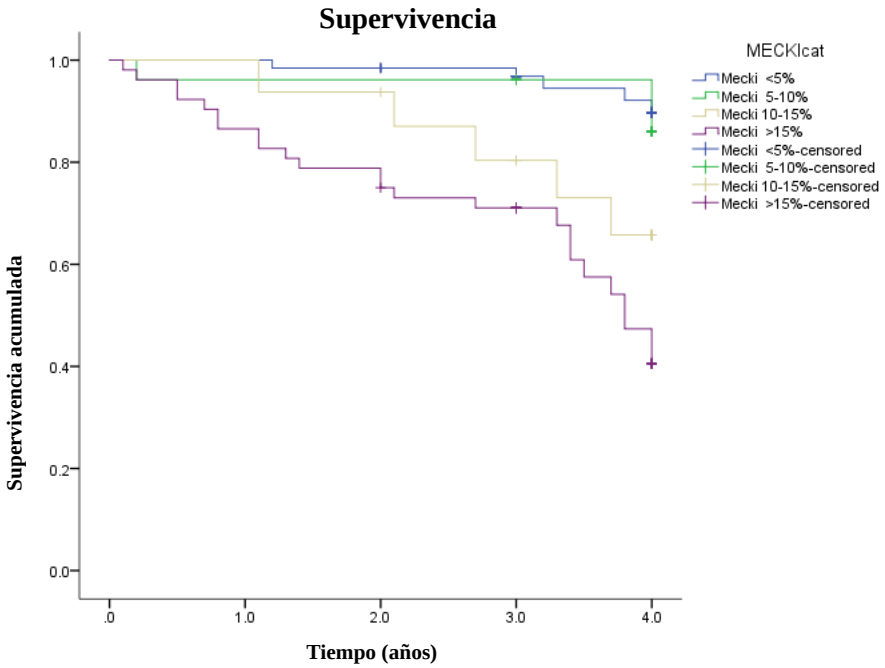
correspondiendo a mortalidades anuales de 5.3%, 4.1%, 4.5% y 14.8% respectivamente. Durante el tiempo de seguimiento, seis trasplantes fueron realizados, ninguno con más de dos años en lista de espera.

Tabla 3. Variables de puntaje MECKI según categoría de riesgo.

	Fraccion de eyección (%)	%VO_2 pico (%)	Sodio (mmol/L)	Hemoglobina (g/dL)	MDRD (mL/min)	Pendiente V_E/VCO_2
>5%	33.48 ±3.39	76.97 ±18.3	140.92 ±5.72	14.54 ±0.97	92.36 ±39.25	31.44 ±3.54
5 - 10%	25.35 ±7.74	61.48 ±28.35	139.26 ±14.03	14.16 ±1.34	82.31 ±34.66	35.07 ±6.82
10 - 15%	22.44 ±8.82	53.35 ±30.6	138.56 ±8.25	13.93 ±1.55	76.63 ±80.18	31.50 ±25.57
> 15%	16.90 ±3.7	40.21 ±9.94	139.40 ±6.36	13.41 ±0.83	75.31 ±36.31	47.77 ±15.73

Las medias y su desviación estándar de las variables incluidas en el puntaje MECKI según las categorías de porcentaje de riesgo del puntaje (<5%, 5-10. 10-15 y >15%) se pueden ver en la tabla 3. En ella se puede observar el comportamiento de las seis variables que hacen parte del puntaje dependiendo del porcentaje de riesgo obtenido con la fórmula de la regresión de Agostoni y cols [33]. Hay una disminución en la fracción de eyección, porcentaje de VO_{2pico} predicho, hemoglobina y MDRD, así como una tendencia al aumento de la pendiente de V_E/VCO_2.

Las descripciones de los desenlaces de supervivencia acumulada con relación al tiempo se pueden ver en las curvas de Kaplan-Meier en la Figura 2. El número de eventos, así como el porcentaje de censurados de cada categoría se muestra en la tabla de la figura. Los eventos que ocurrieron luego del tiempo de seguimiento a uno, dos tres y cuatro años fueron censurados correspondientemente, al igual que los sujetos en los que se realizó trasplante cardiaco. Entonces, los censurados según las categorías de puntaje MECKI son 60, 23, 11 y 22 en categorías <5%, 5-10%, 10-15% y >15% respectivamente.



Categoría MECKI	n	Número de eventos	Censurados n	Censurados %
< 5%	65	5	60	92.3%
5 - 10%	26	3	23	88.5%
10 - 15%	16	5	11	68.8%
> 15%	52	30	22	42.3%
Total	159	43	116	73%

Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier estratificadas por porcentajes de riesgo (<5%,5-10%,10-15%, >15%) y tabla de sujetos censurados según categoría de riesgo. Prueba Mantel Cox (Log Rank) p<0.0001.

Morbilidad

La tabla 4 muestra el análisis de hospitalizaciones y hospital día según categorías de riesgo. Se puede observar que las categorías de riesgo entre 10 y 15% y mayor de 15% muestran mayores porcentajes de hospitalizaciones durante el tiempo de seguimiento de los pacientes. El número de hospitalizaciones no muestra una significancia estadística. En cuanto al ingreso al programa de hospital día, se encontró una significancia estadística en las diferencias de los porcentajes de asistencia en los pacientes según las

categorías de riesgo, mostrando que los pacientes con requerimiento de tratamientos más agresivos presentan porcentajes de riesgo más altos, así como mayor proporción de hospitalizaciones secundarias a descompensación de la falla cardiaca.

Tabla 4. Análisis de hospitalización e ingreso a programa hospital día según categorías de MECKI.

	< 5%	5-10%	10-15%	>15%	Total (n=114)	P valor
Hospitalización						
Si, n (%)	19 (38,78%)	7 (35%)	9 (69,23%)	25 (78,12%)	60 (52,63%)	
No, n (%)	30 (61,22%)	13 (65%)	4 (30,77%)	7 (21,88%)	54 (47,37%)	0,001*
Número de Hospitalizaciones						
Media (IC)	2,79 (2,07)	5,43 (7,18)	3,11 (2,62)	4,68 (5,17)	3,93 (4,4)	
Mediana (RIC)	2 (4)	2 (9)	2 (3)	2 (5)	2 (4)	0,873**
Ingreso a programa de hospital día						
Si, n (%)	1 (2,04%)	4 (20%)	2 (15,38%)	8 (25%)	15 (13,16%)	
No, n (%)	48 (97,96%)	16 (80%)	11 (84,62%)	24 (75%)	99 (86,84%)	0,018*

IC: Intervalo de confianza, RIC: Rango intercuartil. *Chi2, ** Kruskal–Wallis rank test. El tiempo de seguimiento de los sujetos tuvo una distribución paramétrica (prueba de shapiro wilk = 0.502). El número de hospitalizaciones de los sujetos tuvo una distribución no paramétrica (prueba de shapiro wilk < 0,001)

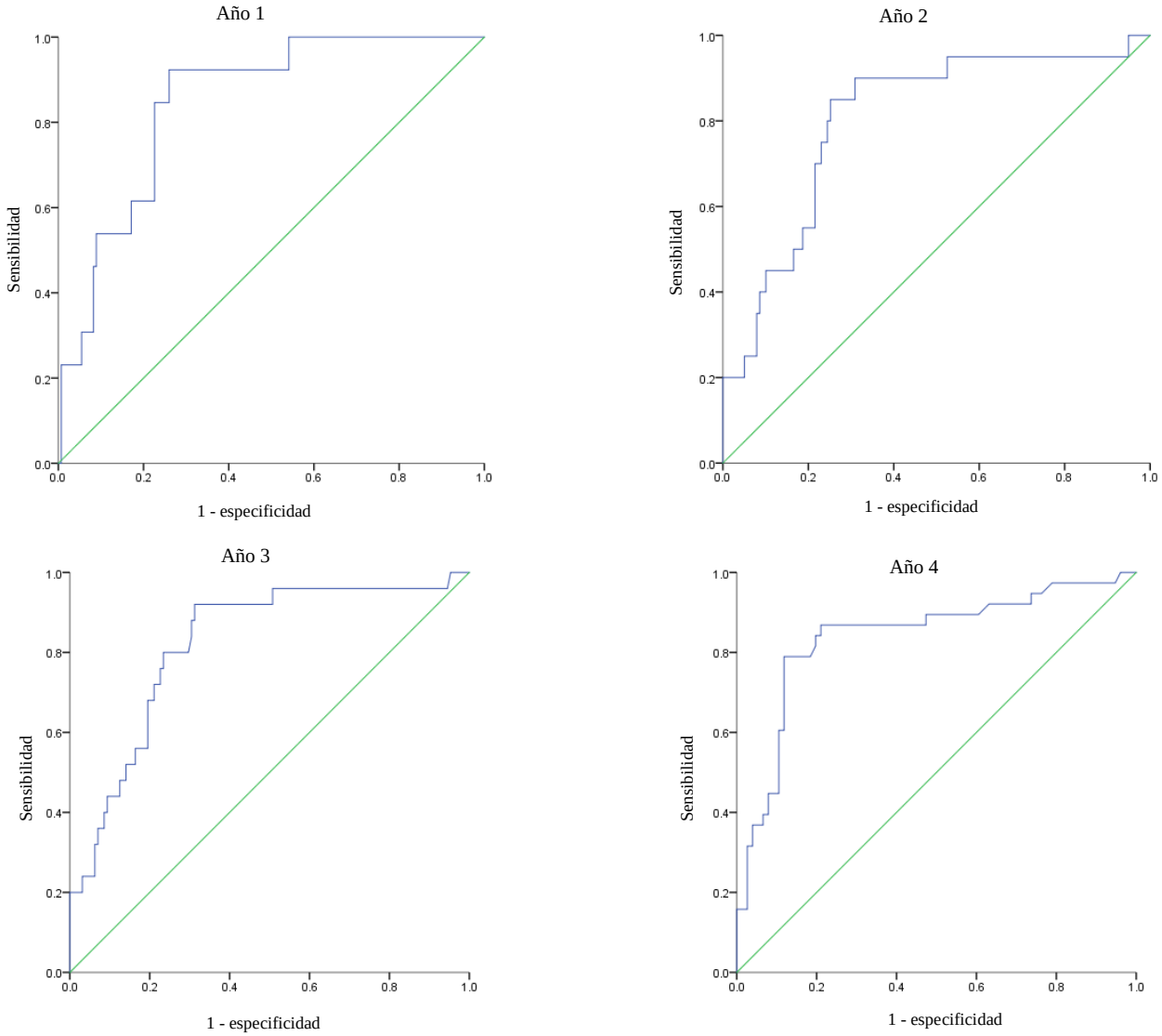
Curvas ROC

En la figura 3 y se observa el análisis de las curvas ROC y las áreas bajo la curva de las curvas ROC y la comparación con las AUC de las curvas ROC del estudio de Agostoni y colaboradores [33] por medio de la prueba de Hanley y McNeil [64,65]. Se denota en la tabla el cálculo del valor p en el análisis de cada uno de los 4 años de seguimiento. El AUC del año uno y dos es de 0.848 (IC: 0.760-0.935, 95%) y 0.805 (IC: 0.702-0.907, 95%) respectivamente.

La tabla 5 muestra las medias y medianas del análisis del tiempo de supervivencia según los grupos de categorías de la escala. Se evidencia un tiempo de supervivencia promedio de 3.4 años (IC: 3.240-3.643, EE: 0.090). Del total de la muestra, 28 sujetos habían vivido previamente (más de tres meses antes de la realización de la ergoespirometría) en regiones menores a 2500 m.s.n.m. La diferencia de los puntajes MECKI en este subgrupo con el subgrupo de residentes en altura es de más del doble (11.54 ± 15.05 vs. 28.92 ± 19.49, p<0.0001). Este análisis, aunque podría interpretarse como que este subgrupo proveniente de altitudes bajas e intermedias tiene mayor riesgo de mortalidad en altura, es de cuidado, ya que esto

meramente implica que estos pacientes tienen hallazgos paraclínicos y funcionales de mayor gravedad, y se desplazan al centro cardiológico, el cual es referente a nivel Nacional para el manejo de la gravedad

de su enfermedad. Se requiere mayor profundización en el análisis de estos subgrupos para llegar a conclusiones robustas y contundentes.



	MECKI-AG (n=2009)					MECKI-SH (n=159)						
	n	AUC	EE	IC 95% Min	IC 95% Max	n	AUC	EE	IC 95% Min	IC 95% Max	*p valor*	
Año 1	1758	0,804	0,02	0,754	0,852	146	0,848	0,05	0,760	0,935	0,7931 NS	✓
Año 2	1254	0,789	0,01	0,750	0,828	139	0,805	0,05	0,702	0,907	0,6232 NS	✓
Año 3	1114	0,762	0,01	0,726	0,799	128	0,821	0,05	0,733	0,909	0,8764 NS	✓
Año 4	891	0,760	0,01	0,724	0,796	76	0,840	0,04	0,755	0,925	0,9738 NS	✓

Figura 3. Curvas ROC del puntaje MECKI en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida en Bogotá, Colombia y tabla de áreas bajo la curva correspondientes. La AUC de año 1 fue de 0.848 (0.760-0.935), al año 2 de 0.805 (0.702-0.907), al año 3 de 0.821 (0.733-0.909) y al año 4 (0.755-0.925).

Discusión

Este es el primer estudio hasta el momento donde se realiza una validación de la escala de pronóstico de mortalidad y trasplante cardiaco de urgencia a dos años del grupo de investigación de MECKI en América Latina y en gran altitud (clasificación según Barry y Pollard [48], los cuales toman en consideración los cambios fisiológicos en altura e incidencia de síntomas a diferentes ascensos, citado en artículo de adaptaciones a la altura por autores del grupo MECKI [56]). Se encontró un rendimiento diagnóstico del puntaje MECKI aplicable en la población de pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida a 2640 m.s.n.m. para la evaluación del pronóstico de mortalidad y trasplante cardiaco de urgencia a dos años. Asimismo, se encontró un aumento del riesgo de hospitalizaciones por descompensación de la falla cardiaca e ingreso a programa hospital día al aumentar el puntaje. Para la realización de estudios de validación, se pueden realizar tres estrategias usadas individualmente o combinadas; validación interna, externa y temporal [57].

El trabajo de Agostoni y colaboradores realizó un muestreo desde febrero de 1993 y septiembre de 2009 en 13 centros de cardiología en Italia, en el presente estudio, la recolección de los datos inició en julio de 2014 y finalizó en agosto de 2018 [33]. Se tomó este punto de corte, para completar al menos dos años de seguimiento de los pacientes que realizaron los paraclínicos y ergoespirometría. Además de tener en consideración la validación externa en una población estadísticamente heterogénea, se realizó a una altitud diferente y más de dos décadas después del inicio del estudio de Agostoni [33]. Esto implica ciertas diferencias con relación a una validación temporal, donde las nuevas tecnologías y cambios en los manejos de la enfermedad implican posibles cambios en las escalas de pronóstico.

Se habían realizado estudios de validación previos; el trabajo original de Agostoni y colaboradores donde publica la elaboración de la escala pronóstica, también realiza una validación cruzada [33]. Dentro de la misma dividen la muestra en dos, escogiendo los predictores de mortalidad en la primera mitad (grupo de entrenamiento) y evaluándolos en la segunda mitad (grupo de evaluación). Los resultados mostraron un rendimiento adecuado de la escala. El rendimiento de la escala en las validaciones internas puede típicamente sobreestimarse, por lo que, en el año 2017, Corra y colaboradores realizaron una validación externa en Italia en 17 centros de cardiología independientes [43]. La recolección de muestra de este estudio fue de 2002 a 2013, con una muestra de 992 pacientes. El análisis del diagnóstico de las curvas ROC y áreas bajo la curva tuvo un adecuado rendimiento en relación a los estudios de validación temporal y externa y la validación interna del estudio de Agostoni [33]. El estudio realizado por Freitas y colaboradores realizó una validación externa en una población en Lisboa, Portugal de 259 pacientes, donde adicional a la validación, se realizó una comparación de cuatro escalas pronósticas en pacientes con falla cardiaca [3]. Aunque el autor concluye que la escala MECKI muestra el mejor rendimiento diagnóstico con relación a las otras escalas (SHFM, HFSS MAGGIC), la escala MECKI tiende a sobreestimar el riesgo, por lo que pronta a los pacientes a la posibilidad de trasplante cardiaco.

Ninguno de los centros de cardiología en los cuales se realizaron las pruebas de ergoespirometría y paraclínicos de las variables consideradas para el puntaje se encontraban localizados por encima de 500 m.s.n.m. El 82% de los sujetos del presente trabajo residían permanentemente en áreas por encima de los 2500 m.s.n.m., sin embargo, todos los sujetos se encontraban en Bogotá al menos tres meses previos a la realización de los paraclínicos.

En la Tabla 5 se muestra el porcentaje de pacientes con residencia permanente a altitudes mayores y menores de 2500 m.s.n.m. De resaltar, el puntaje MECKI de los residentes de gran altitud fue menor que los de altitudes bajas. Esto puede ser debido a la complejidad de la enfermedad de estos pacientes, teniendo en consideración que la Fundación Clínica Shaio es centro de referencia nacional para manejo

de enfermedades cardiovasculares, los pacientes se hayan desplazado a la ciudad para optimizar el manejo de su enfermedad. Se requiere estudiar más a profundidad los motivos y desenlaces de los pacientes que suben a gran altitud a realizar manejos terapéuticos para poder llegar a conclusiones respecto al tema.

Se ha establecido previamente en el marco teórico los cambios de parámetros paraclínicos en altura. En el caso del presente estudio, las variables de la hemoglobina y los parámetros de ergoespirometría son los más sensibles, en relación a la exposición a la altura crónica de la población de MECKI-SH. El estudio de Agostoni y Cols. [33] muestra un valor de hemoglobina de 13.6 ± 1.6 g/dL, en el presente estudio, el valor de hemoglobina es de 14 ± 1.8 g/dL. Aunque esta diferencia es estadísticamente significativa, puede no tener una relevancia clínica mayor. Kalra y Cols. en 2003 evaluó la relación de la tolerancia al ejercicio en pacientes con falla cardiaca medida por el VO_{2pico} encontrando valores de VO_{2pico} menores en pacientes con hemoglobina menor a 13 g/dL con una tendencia a disminuir con valores menores de hemoglobina, sin embargo, no encontró relación en pacientes con hemoglobina mayor a 13 g/dL[76]. Este estudio nos muestra la importancia de la relación de la hemoglobina con el consumo de oxígeno en los pacientes con falla cardiaca, y sugiere la ampliación de conocimiento en relación a cómo sería esta posible respuesta en altitud.

La revisión de O'Brien y colaboradores de 2020 denota los cambios en poblaciones de los andes, donde la respuesta adaptativa a la altura en sujetos normales es más susceptible a cambios en la homeostasis cardiovascular, codificación de receptores de endotelina A y subunidad alfa de AMPK [46]. En el trabajo de Azad y colaboradores se resume que los cambios adaptativos en la población andina se caracterizan por mayores concentraciones de hemoglobina y menores niveles de saturación de hemoglobina y oxigeno arterial [47]. Kaya y colaboradores realizan un estudio de 320 pacientes, un grupo en baja altitud (nivel de

mar) y el otro a altitud intermedia (1890 m.s.n.m.), para evaluar el valor pronóstico de la altura en pacientes con falla cardiaca [52]. En este, se evidencian mayores valores en el grupo de altitud intermedia de los niveles de hemoglobina (14.1 g/dL, 8.6-16.8 vs. 14.7 g/dL, 12.7-17.1 $p<0.004$). La revisión de Moore de 2017 detalla las adaptaciones en gran altitud en diferentes poblaciones[79]. Este menciona un aspecto importante de los valores elevados de la hemoglobina en altitud; asumir que los elevados niveles de hemoglobina optimizan la entrega de oxígeno periférico puede cuestionarse con el hecho que hay una reducción del flujo por el aumento en la viscosidad [79]. A su vez, también ahonda la relación de la influencia genética y las adaptaciones en altitud. Argumenta que no es del todo correcto juzgar la adaptación a un ambiente (gran altitud) por las características en otro ambiente (nivel del mar). Resume también los valores similares de hemoglobina entre recién aclimatizados y población andina adaptada, que supera los valores de poblaciones tibetanas y etíopes. Esto muestra la intrincada relación de la medición de la hemoglobina en la altura, sumando a los cambios por la enfermedad cardiovascular denotando la profundidad del tema y la carencia de literatura de esta relación dificulta el análisis global de esta variable.

La prevalencia de anemia en pacientes con falla cardiaca oscila entre 9 y 69%; la etiología es multifactorial, dentro de ellas la deficiencia de hierro, estados proinflamatorios por la enfermedad crónica, alteraciones en la producción de eritropoyetina y en el sistema renina angiotensina aldosterona, entre otros [70]. Esto puede explicar el descenso de los niveles de hemoglobina con el aumento del puntaje MECKI, según los subgrupos (tabla 3). No está bien delimitado el peso de la relación de la exposición crónica a la altura sobre los cambios en la prevalencia de anemia, niveles de hemoglobina y alteraciones en su etiología en pacientes con falla cardiaca. Un estudio de Yu en 2020 mostró una posible relación entre la deficiencia de hierro como factor de riesgo en la aparición de falla cardiaca derecha en niños

tibetanos [71]. Es clara la diferencia de población y patología, por lo que no es comparable, sin embargo, es un indicio sobre donde se puede continuar estudiando esta relación.

En individuos con falla cardiaca estable, Schmid en 2015 observa una disminución del 22% del VO_{2pico} (18.5 ± 3.6 vs. 14.4 ± 3.6, p <0.001) en PECPI a 3454 m.s.n.m. en hipoxia hipobárica (exposición aguda por un lapso de cuatro a cinco horas) en comparación a PECPI cerca a nivel del mar (92 m.s.n.m.), así como un aumento de los valores de la pendiente de V_E/VCO_2 (30.7 ± 3.9 vs. 39.9 ± 6.6, p < 0.001) [53]. En el mismo trabajo, no encuentra diferencias significativas en la fracción de eyección (28.8±5.4 vs. 31.0±4.8, p=0.113). Las diferencias de parámetros fisiológicos en hipoxia hipobárica en relación a la hipoxia normobárica fueron estudiados por Coppel y cols. en una revisión sistemática en 2015, encontrando diferencias estadísticamente significas en cuanto a ventilación minuto y niveles de óxido nítrico, llevando a la noción que hay diferencias fisiológicas reales entre ambos, sin embargo, la mayoría de las variables, cardiovasculares y ventilatorias no tuvieron diferencias estadísticas[78].

Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la fracción de eyección con relación al estudio de Agostoni (30.8 ± 9.1 vs. 25.6 ± 9.4, p <0.0001). Esto contradice el estudio de Kaya y colaboradores y el estudio de Schmid y colaboradores, sin embargo, cabe considerar que el trabajo de Schmid, aunque realizó una exposición a la altura en condiciones de hipoxia hipobárica al igual que la exposición de los sujetos en el presente estudio, los paramétros no son comparables por la característica del tiempo en exposición aguda de la población del estudio de Schmid versus la exposición crónica. Es importante tener en cuenta además que clínicamente esta diferencia no asume cambios en la clasificación de los pacientes.

Los valores de ergoespirometría también evidencian diferencias con relación a la población de Agostoni [33]. Se evidencia un VO_{2pico} absoluto (1.102 ± 0.39 vs. 1.193 ± 0.47, p< 0.0048) mayor en la población del presente estudio, así como un VO_{2pico} ajustado al peso (14.4 ± 4.4 vs 17.2 ±6.4, p<0.0001), una

pendiente de V_E/ VCO_2 (33 ± 7.7 vs. 37.4 ± 13.7, p<0.0001) y pulso de oxígeno pico (9 ± 3.1 vs 10.6 ± 3.4, p<0.0001). Es importante tener en cuenta que la clasificación NYHA de los pacientes del presente estudio fue menor; el 55.3% de los pacientes estaban en grado I, 35.8% en grado II y 8.8% en grado III. En el estudio de Agostoni, el 10% estaban clasificados como grado I, el 57% como grado II y el 33% como grado III (según estudio de validación de Corrà [43]). Esto implica una población que, aunque con una fracción de eyección menor, su funcionalidad se encontraba mejor preservada. Una razón de esto puede ser el aumento del uso de betabloqueadores en el manejo de la falla cardiaca como muestra Paolillo y colaboradores en 2019 [10]. En el grupo de seguimiento de 1993 a 2000 el porcentaje de pacientes con betabloqueadores era del 75%, sin embargo, el grupo de 2010 a 2015 muestra un 90.8% de uso de betabloqueadores (p<0.0001).

La tabla 3 muestra los valores de las variables incluidas en el puntaje según la categoría de porcentaje de riesgo.

La pendiente de V_E/VCO_2 ha sido estudiada en años recientes por su utilidad como variable pronóstica en pacientes con falla cardiaca [15,21,73], estableciendo diferentes puntos de corte oscilando entre 30 y 36 dependiendo del autor, inclusive llegando a considerar valores mayores a 45 como muy mal pronóstico [74]. Malhotra y Cols. en un artículo del estado del arte de la PECPI en pacientes con falla cardiaca expone muy claramente la evaluación integral de la estratificación de riesgo mediante variables de la PECPI. En el establece algunos puntos de corte de variables importantes, entre ellos valores menores a 30 de la pendiente de V_E/VCO_2, con ausencia de oscilaciones ventilatorias y VO_{2pico} mayor a 20 ml/kg/min como factores de bajo riesgo, con más de 95% de supervivencia en un año [21]. Como valores de alto riesgo, establece la pendiente de V_E/VCO_2 mayor a 36 con oscilaciones ventilatorias y VO_{2pico} menor a 14 ml/kg/min.

En el presente estudio, el valor de V_E/VCO_2 en las categorías de riesgo muestra un aumento de los valores de la pendiente en la categoría >15%, sugiriendo que los pacientes con peor pronóstico presentan

pendientes de V_E/VCO_2 aumentadas, concordando con los estudios mencionados. Poco se ha estudiado el peso de esta variable en la altura. Agostoni y Cols. en 2008 evaluó en ocho pacientes sanos el comportamiento de variables de la PECPI a nivel del mar y dos semanas después a 4559 m.s.n.m. Encontraron que la pendiente de V_E/VCO_2 aumentó de 25 ± 2 a 38 ± 4 ($p<0.0001$) [75]. Cabe recalcar la diferencia de población sana a cardiópatas, la diferencia de altitudes y la pequeña muestra del estudio.

Se ha evaluado el sodio sérico como factor en el pronóstico de pacientes con falla cardiaca en un estudio de cohorte retrospectivo con una muestra de 388 sujetos realizado en Gondar, Etiopia a una altitud de 2133 m.s.n.m [71]. Los autores (Abebe y Cols.) sugieren valores de hiponatemia como un factor crucial en el pronóstico de los pacientes. sin embargo, no desconocen otras variables pronósticas halladas en la regresión multivariada realizada. En el presente estudio, la respuesta de los niveles de sodio sérico en la exposición a la altura es inconsistente; la respuesta compensatoria renal se encuentra en un estado constante de cambio en la altura, adaptándose dinámicamente para mantener la homeostasis hidroelectrolítica [72]. En sujetos con falla cardiaca, la prevalencia de anormalidades relacionadas con los niveles de sodio sérico en un análisis retrospectivo realizado en 115959 pacientes con falla cardiaca en Malborough, Estados Unidos por Shorr y Cols. en 2010 fue de 24.4%, siendo la hiponatremia la más común (15.9%) [72]. Poco se ha estudiado la diferencia en pacientes con falla cardiaca con exposición crónica a la altura. Se requiere mayor profundización en el tema para poder establecer relaciones contundentes.

Las curvas de Kaplan-Meier del presente estudio que se pueden ver en la Fig. 2 muestra la función de supervivencia acumulada según la categoría de riesgo. Se puede evidenciar en la muestra seleccionada el comportamiento de las categorías de riesgo mayores de 10% (10-15% y >15%) una disminución de la supervivencia en la observación de los años de censura. Las categorías de 5-10% y 10-15% tienen una distribución de la supervivencia que se sobrepone en el primer año, lo cual indica una limitación en el

análisis de la supervivencia en estos rangos; esto debe ser tenido en cuenta en la interpretación de resultados del puntaje. Hacia el tercer y cuarto año hay un traslapo en los rangos de <5% y 5-10%, sin embargo, el desenlace del puntaje se interpreta al seguimiento a dos años. Aun así, la prueba de Mantel-Cox (Log Rank) que evalúa diferencias en las distribuciones de las curvas de supervivencia, muestra una p<0.0001 lo cual confirma las diferencias entre las diferentes categorías.

Las medias de supervivencia en años según las categorías se pueden evaluar en la Tabla 4, mostrando una disminución de las medias conforme aumenta el riesgo. Es el comportamiento esperado para la discriminación entre categorías de las variables.

Tabla 5. Sub-análisis de comportamiento de sujetos con previa exposición crónica a altitud.

Categoría MECKI		Años Seguimiento	EE	CI 95% Min	CI 95% Max	n (%)	n (%)
	< 5%	3.917	0.055	3.810	4.024	63 (96.9%)	2 (3.1%)
	5-10%	3.854	0.176	3.510	4.198	23 (88.5%)	3 (11.5%)
	10-15%	3.531	0.213	3.113	3.950	14 (87.5%)	2 (12.5%)
	> 15%	2.668	0.209	2.259	3.078	31 (59.6%)*	21 (40.4%)
Total		3.466	0.090	3.290	3.643	131	28
				Promedio puntaje MECKI		11.54 ± 15.05	28.92 ± 19.49**

* p<0.05 comparado con categoría < 5%, ** p<0.0001

La Fig. 3 Muestra las curvas ROC (Reciever Operational Characteristic) del presente estudio, así como las AUC (área bajo la curva) de las curvas de cada año de seguimiento, del primero al cuarto año, al igual que se puede evidenciar en la tabla de la Fig. 3 la comparación de áreas bajo la curva del presente trabajo y el trabajo realizado por Agostoni y colaboradores [33] con un p valor con relación a las AUC no significativo, lo cual indica no hay diferencias significativas entre las áreas bajo la curva del trabajo de Agostoni y colaboradores y el presente trabajo. Como se puede evidenciar, el rendimiento de la escala en la población en estudio muestra un AUC que no presenta diferencias estadísticamente significativas en los cuatro años de seguimiento, según la prueba de Hanley y McNeil [64,65]. Esto indica que la capacidad de discriminación de la mortalidad predicha en relación a los eventos ocurridos del puntaje MECKI en la población del estudio es adecuada, por lo que es pertinente utilizar este puntaje como pronóstico de

mortalidad a dos años en esta población. Otros tipos de usos deben ser correctamente evaluados en estudios posteriores.

Los datos acá presentados concuerdan con las previas validaciones externas y temporales del estudio de Agostoni y colaboradores [3,33,35,43], donde se encuentran AUC que evidencian un buen rendimiento (superiores a 0.7). El Estudio de Freitas y colaboradores [3] muestra la capacidad de discriminación realizando la comparación de las AUC con otras escalas pronosticas (SHFM, HFSS, MAGGIC) a uno o dos años y con relación a los diferentes desenlaces de los respectivos estudios. Este trabajo muestra una superioridad del puntaje MECKI en ambos años de seguimiento; en la respectiva población, AUC para el desenlace de muerte de etiología cardiovascular o trasplante cardiaco de urgencia de 0.83 (0.77-0.87) en año uno y 0.81 (0.76-0.86) en año dos. El presente estudio presenta unas AUC al año uno de 0.84 (0.76-0.93) y en año dos 0.80 (0.70-0.90), mostrando datos similares a la validación externa del grupo portugués.

En relación con la capacidad discriminatoria de otras escalas, se encontró en la población del presente estudio un rendimiento similar, inclusive en relación con las validaciones externas de escalas pronósticas como la MAGGIC. El estudio de Kouwert y colaboradores [43], realizan una comparación de la escala MAGGIC y el puntaje MECKI en una muestra de 119 pacientes en Zwolle, Holanda antes y después de un programa de rehabilitación cardiaca. En este trabajo observan unas AUC de la escala MAGGIC a tres años de 0.66 (95%, IC:0.51-0.81) y del puntaje MECKI a dos años de 0.60 (95%, IC: 0.34-0.86) que, en relación con el presente estudio, tienen menor rendimiento. Para denotar, el estudio de Kouwert evidenció una capacidad superior de evaluar cambios antes y después del protocolo de rehabilitación cardiaca en su población con el puntaje MECKI comparado al puntaje MAGGIC que no mostró un cambio significativo en las áreas bajo la curva.

Siendo el presente, el primer estudio de validación en población andina en gran altitud, los datos obtenidos brindan una comprensión de la escala pronóstica de mortalidad o trasplante cardiaco de urgencia de pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida con adecuada capacidad de discriminación. En la búsqueda de la literatura, se encontraron pocos trabajos relacionados a escalas pronósticas de falla cardiaca en el ámbito extrahospitalario en América Latina. Uno de ellos, realizado por un grupo de la Universidad de Antioquia valida un cuestionario para la medición de la capacidad funcional en pacientes con falla cardiaca, el DASI (Duke Activity Status Index). En este trabajo por Sanchez y colaboradores [58] logran validar el cuestionario con una buena sensibilidad al cambio. En el presente estudio, las variables de porcentaje de VO_{2pico} predicho y pendiente de V_E/VCO_2 brindan una discriminación de la funcionalidad de forma independiente, así como en el análisis multivariado del puntaje [59,33].

Otras validaciones de escalas han sido dirigidas hacia pacientes con falla cardiaca aguda en ámbitos intrahospitalarios, con pobre capacidad de discriminación en la población colombiana para pronóstico de mortalidad [60].

El crecimiento exponencial del uso de este puntaje pronóstico se debe a una colaboración de un grupo multicéntrico, con base en el centro cardiológico de Monzino, Italia, por iniciativa de un grupo de profesionales entusiastas por el uso de la ergoespirometría en pacientes con cardiopatías. Esta afinidad por el tema ha escalado a una base de datos en desarrollo de 7004 pacientes, en 27 centros de cardiología en Italia, con otros países uniéndose en Europa, Asia y ahora, América Latina [61]. Su uso se ha expandido más allá del pronóstico de mortalidad, mostrando beneficios en el análisis de instauración de medicamentos (Sacubitrilo/Valsartan) a altas dosis para el manejo de la enfermedad [62] y en el análisis de la base de datos para la significancia del pronóstico independiente de la fibrilación auricular, obesidad y alteraciones en función renal [63,42].

Limitaciones

La selección de la muestra fue por conveniencia en una base de datos en pacientes que se les realizaron una ergoespirometría. Esto pudo haber impactado en el compromiso de la falla cardiaca en los pacientes, ya que la realización de la ergoespirometría en ocasiones se solicita como un estudio para evaluación de la viabilidad de trasplante cardiaco. No se tuvo en cuenta los medicamentos utilizados en los pacientes.

No se tuvo en consideración el análisis multiparamétrico con medicamentos para el manejo de la falla cardiaca, que podría haber dado resultados para la comparación con los otros estudios de validación. No se consideró que se requiriera este tipo de análisis para la validación del puntaje, ya que sería un análisis netamente descriptivo del uso de ciertos medicamentos. Así como se realizó con el grupo de investigación MECKI, estudios posteriores pueden determinar este análisis y evaluar los usos del puntaje MECKI para la instauración de terapéuticas más agresivas para el manejo de la enfermedad.

Se tuvo en cuenta la escala de altura según el estudio de Imray [66] la cual determina gran altitud como el rango de altura entre 2500 a 3500 m.s.n.m. Las diferentes clasificaciones de altitud pueden derivar conceptos influenciados por dicha escala de altura, por lo que se hace la aclaración de 2640 m.s.n.m. en el texto. Con respecto a la variable de altitud, uno de los criterios de inclusión determinaba residir en Bogotá al menos tres meses antes de la toma de paraclínicos, esperando tener una población climatizada a la altura. A pesar de esto, no se tuvo en consideración parámetros de adaptación crónica, debido a una literatura inconsistente en cuanto a los tiempos de adaptación crónica en altura en pacientes cardiovasculares. La mayoría de literatura se enfoca en cambios agudos o adaptaciones en población andina (haber nacido en altura). Se requiere mayor estudio y conocimiento del tema para llegar a conclusiones con relación al valor pronóstico del puntaje MECKI en adaptaciones agudas y crónicas en pacientes con falla cardiaca.

El tamaño de muestra de los pacientes de la categoría de 10-15% es pequeño en relación a las otras categorías, y presenta resultados inconsistentes en algunas variables del puntaje. Esto indica una cierta consideración en los pacientes con rangos intermedios (5-10% y 10-15%) en la toma de decisiones con el puntaje MECKI, y más teniendo en cuenta que la toma de decisiones con una categorización como esta y no puntos de corte es más compleja.

El desenlace del estudio de Agostoni y colaboradores [33] de mortalidad cardiovascular y trasplante cardiaco de urgencia a dos años fue tenido en cuenta, sin embargo, hay ciertas consideraciones. El trasplante cardiaco de urgencia es un concepto que en países desarrollados que tienen la capacidad de realizar este procedimiento en tiempos reducidos puede funcionar adecuadamente. En nuestra población y siendo un país subdesarrollado, este procedimiento puede llevar un mayor tiempo en realizarse. Hubo seis pacientes en los que se realizó trasplante cardiaco y es importante tener en cuenta que estos fueron censurados como parte del desenlace primario, sin poder determinar la prioridad de su trasplante. Uno de los pacientes tuvo un dispositivo de asistencia ventricular, sin embargo, no se tuvo en cuenta como censurado debido a que en el estudio original no se detallan casos de estos dispositivos.

Fortalezas

El tamaño de muestra para ser un trabajo en un único centro de colección de datos sería una fortaleza para este estudio, y aclarando que la recolección de datos de PECPI en pacientes con patologías cardiovasculares es un trabajo constante del Centro de Prevención Cardiovascular de la Fundación Clínica Shaio. Este estudio es el primer acercamiento al comportamiento del puntaje MECKI en Colombia y a una altitud superior a los 2500 m.s.n.m. otorgando gran interés en los resultados del estudio. Los resultados adquiridos brindan aplicabilidad del puntaje en la población. A pesar de los recursos usados para el estudio, el análisis y resultados obtenidos son útiles e importantes para el seguimiento y manejo de los pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida.

Conclusiones

El presente estudio mostró una validación externa del puntaje MECKI como pronóstico de mortalidad y trasplante cardiaco a dos años en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida en individuos en Bogotá, Colombia a 2640 m.s.n.m. Se evidenció una capacidad discriminativa adecuada según rangos de categorías del puntaje, así como una adecuada capacidad de evaluar el riesgo de mortalidad. Se encontró una relación en valores del puntaje altos y un aumento del riesgo de hospitalización por descompensación de la falla cardiaca al igual que ingreso al programa de hospital día. El análisis de las áreas bajo la curva de las curvas ROC mostró que el uso del puntaje en la población es válido. Se debe tener cierta consideración con la interpretación y toma de decisiones con los rangos de puntaje entre 5 a 10% y 10 a 15%. Se permite concluir que el uso de esta escala con variables cardiometabólicas, renales y de ejercicio puede ser usada en la población referente para el pronóstico de mortalidad en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida. El análisis de parámetros funcionales es cada vez más importante, resaltando el uso de la PECPI como herramienta de ayuda sobre la estratificación del riesgo en patologías cardiovasculares.

Anexos

Anexo 1. Clasificación NYHA (New York Heart Association) [4].

Clase I	Sin limitacion a la actividad física. Actividad física ordinaria no causa disnea, palpitaciones o fatiga indebidas.
Clase II	Ligera limitación con la actividad física. Sin síntomas en reposo, la actividad física normal causa disnea, palpitaciones o fatiga.
Clase III	Limitación marcada con la actividad física. Sin sintomas en reposo, la actividad física menor a la ordinaria provoca disnea, palpitaciones o fatiga.
Clase IV	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin presentar malestar. Síntomas en reposo pueden estar presentes. Si se realiza actividad física, el malestar aumenta.

Anexo 2. Clasificación AHA/ACC [4].

A	En riesgo de falla cardiaca, pero sin enfermedad cardiaca estructural o síntomas de falla cardiaca.
B	Enfermedad cardiaca estructural, sin signos o síntomas de falla cardiaca.
C	Enfermedad cardiaca estructural con sintomas previos o actuales de falla cardiaca.
D	Falla cardiaca refractaria, requiriendo intervenciones especializadas.

Anexo 3. Clasificación Weber y Janicki y Clase Ventilatoria [14]

Severidad Enfermedad		**Weber**		**Clase Ventilatoria**
		VO_{2pico} ($ml\ O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)		Pendiente V_E/VCO_2
Ausente a Leve	A	> 20	I	≤ 29.9
Leve a Moderada	B	16 - 20	II	30.0 - 35.9
Moderada a Severa	C	10 - 16	III	36.0 - 44.9
Severa	D	< 10	IV	≥ 45.0

Anexo 4. Formato de entrevista telefónica

Universidad El Bosque
Fundación Clínica Shaio
Formato de entrevista telefónica
Validación puntaje MECKI en altura

Esta entrevista telefónica se realiza como parte de un estudio observacional en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida, con el motivo de evaluar la validez de un puntaje pronóstico de mortalidad y trasplante cardiaco de urgencia realizado inicialmente por un grupo multicéntrico en Italia [1]. Se tiene en consideración los pacientes a quienes se les haya realizado paraclínicos, imágenes, ergoespirometría o seguimiento de su condición en la Fundación Clínica Shaio. Cabe resaltar que el estudio se realiza teniendo en cuenta los principios éticos de la investigación en sujetos humanos (respeto a las personas, beneficencia y justicia). Los datos recolectados serán manejados confidencialmente y con total discreción. Es usted libre de consentir o desistir de responder las preguntas de esta entrevista. Los datos del investigador principal son:
Nombre: Luis Carlos Escobar Rossi
Número celular: 3016828843
Residente medicina del deporte, Universidad el Bosque
Lugar de investigación: Fundación Clínica Shaio.
Contactar en caso de dudas o preguntas.

Consentimiento Informado verbal: ¿Entiende lo anteriormente explicado y acepta la realización de las preguntas que formularé a continuación?

Si ____ No ____

1. ¿El paciente vive actualmente?

   Si ____ No ____

En caso de responder SI a la pregunta número 1

2.1 ¿Durante el seguimiento del paciente, se le ha realizado trasplante cardiaco?

   Si ____ No ____

2.2 ¿Se le ha realizado algún otro procedimiento cardiovascular, tal como colocación de dispositivo de asistencia ventricular, marcapasos, cardiorresincronizador, cirugía valvular?

VALIDACIÓN DEL PUNTAJE MECKI PARA PRONÓSTICO EN PACIENTES DE FALLA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA EN GRAN ALTITUD (2640 METROS) Registro No.

Si ____ No ____

DAV ___ CRI ____ Cx. Valvular ____ Otro _____

2.3 Número de hospitalizaciones relacionadas con la falla cardiaca desde el inicio de seguimiento.

   _____

2.4 ¿El paciente ingresó al programa Hospital Día durante el seguimiento de su falla cardiaca?

   Si ____ No ____

En caso de responder NO a la pregunta número 1

3.1 Fecha precisa o estimada (mes y año) de fallecimiento.

Fecha _____

3.2 ¿La causa de muerte estuvo relacionada con la falla cardiaca?

   Si ____ No ____ No sabe ____

3.3 Número de hospitalizaciones relacionadas con la falla cardiaca luego de la toma de ergoespirometría.

   _____

3.4 ¿El paciente ingresó al programa hospital día durante el seguimiento de su falla cardiaca?

   Si ____ No ____

1. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. International Journal of Cardiology 2012;167(6):2710-2718.

Referencias bibliográficas

1. Passantino A, Guida P, Parisi G, Iacoviello M, Scrutinio D. Critical Appraisal of Multivariable Prognostic Scores in Heart Failure: Development, Validation and Clinical Utility. Advances in experimental medicine and biology 2018;1067:387-403.
2. Agostoni P, Paolillo S, Mapelli M, Gentile P, Salvioni E, Veglia F, et al. Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a long-term comparison. European Journal of Heart Failure 2018 Apr;20(4):700-710.
3. Freitas P, MD, Aguiar C, MD, Ferreira A, MD, Tralhão A, MD, Ventosa A, MD, Mendes M, MD. Comparative Analysis of Four Scores to Stratify Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. American Journal of Cardiology, The 2017;120(3):443-449.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal 2016 Jul 14,;37(27):2129-2200.
5. Agostoni, P. (2013). Considerations on Safety and Treatment of Patients with Chronic Heart Failure at High Altitude. High Altitude Medicine & Biology, 14(2), 96–100. doi:10.1089/ham.2012.1117
6. Groenewegen A, Rutten F. Epidemiology of heart failure. European Journal of Heart Failure 2020 April 23:1-15
7. Ciapponi A, Bardach A, Calderón M, Alcaraz A, Matta MG, Chaparro M, et al. Burden of Heart Failure In Latin America: A Systematic Review And Meta-Analysis. Value in Health 2015;18(7):A828.
8. Efraín Gómez. Capítulo 2. Introducción, epidemiología de la falla cardiaca e historia de las clínicas de falla cardiaca en Colombia. Revista Colombiana de Cardiología 2016 Mar 1;23(S1):6-12.

9. van Riet, Evelien E S, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. European Journal of Heart Failure 2016 Mar;18(3):242-252.
10. Paolillo S, Veglia F, Salvioni E, Corrà U, Piepoli M, Lagioia R, et al. Heart failure prognosis over time: how the prognostic role of oxygen consumption and ventilatory efficiency during exercise has changed in the last 20 years. European Journal of Heart Failure 2019 Feb;21(2):208-217.
11. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Gho JM, Shah AD, Yu N, PatelRS, Gale CP, Hoes AW, Cleland JG, Asselbergs FW, Hemingway H. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, orboth: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1million people. Eur J Heart Fail 2017; 19:1119–1127.
12. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Heart Failure 2019 Nov;21(11):1306-1325.
13. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. Heart 2007 Apr;93(4):476-482.
14. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. The American Journal of Cardiology 1985;55(2): A22-A31.
15. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. Circulation 2012 Oct 30;126(18):2261-2274.
16. Albert N, Trochelman K, Li J, Lin S. Signs and Symptoms of Heart Failure: Are You Asking the Right Questions? American journal of critical care: an official publication, American Association of Critical-Care Nurses 2010 Sep;19(5):443-452.

17. Marco Giuseppe Del Buono, Ross Arena, Barry A Borlaug, Salvatore Carbone, Justin M Canada, Danielle L Kirkman, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology 2019 May 7;73(17):2209-2225.
18. Cheng CP, Noda T, Nozawa T, Little WC. Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow. Circ Res 1993; 72:795–806.
19. Mentz RJ, MD, Kelly JP, MD, von Lueder, Thomas G., MD, PhD, Voors AA, MD, Lam CSP, MBBS, Cowie, Martin R., MD, MSc, et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. JACC (Journal of the American College of Cardiology) 2014;64(21):2281-2293.
20. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sun X, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2011.
21. Malhotra R, MD, Bakken K, NP, D'Elia E, MD, Lewis GD, MD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. JACC: Heart Failure 2016;4(8):607-616.
22. Macfarlane DJ. Automated Metabolic Gas Analysis Systems: A Review. Sports Med 2001 Dec 1;31(12):841-861.
23. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010 Jul 13;122(2):191-225.
24. Mehra, Mandeep R., MD (Chair), Canter CE, MD, Hannan MM, MD, Semigran MJ, MD, Uber PA, PharmD, Baran DA, MD, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. Journal of Heart and Lung Transplantation 2016;35(1):1-23.
25. Koike A, Koyama Y, Itoh H, Adachi H, Marumo F, Hiroe M. Prognostic Significance of Cardiopulmonary Exercise Testing for 10-Year Survival in Patients With Mild to Moderate Heart Failure. Japanese circulation journal 2000;64(12):915-920.

26. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJS, Piepoli MF, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. European heart journal 2006 Mar;27(6):684-690.
27. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise Anaerobic Threshold and Ventilatory Efficiency Identify Heart Failure Patients for High Risk of Early Death. Circulation 2002 Dec 10;106(24):3079-3084.
28. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HFG, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. Journal of the American College of Cardiology 2003 Jun 18;41(12):2175-2181.
29. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and Prospective Validation of a Clinical Index to Predict Survival in Ambulatory Patients Referred for Cardiac Transplant Evaluation. Circulation (New York, N.Y.) 1997 Jun 17;95(12):2660-2667.
30. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION predictive risk score model. Circulation. Heart failure 2012 Jan;5(1):63-71.
31. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA,Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation 2006; 113:1424–1433.
32. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. European heart journal 2013 May;34(19):1404-1413.
33. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. International Journal of Cardiology 2012;167(6):2710-2718.

34. Karsten M, Contini M, Cefalù C, Cattadori G, Palermo P, Apostolo A, et al. Effects of carvedilol on oxygen uptake and heart rate kinetics in patients with chronic heart failure at simulated altitude. European Journal of Preventive Cardiology 2012 Jun;19(3):444-451.
35. Kouwert IJ, Bakker EA, Cramer MJ, Snoek JA, Eijsvogels TM. Comparison of MAGGIC and MECKI risk scores to predict mortality after cardiac rehabilitation among Dutch heart failure patients. European Journal of Preventive Cardiology 2019 Jul 26:204748731986573-2047487319865730.
36. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology 2006 Mar;7(2):79-108.
37. Levy WC, Dardas TF. Comparison of cardiopulmonary-based risk models with a clinical heart failure risk model. European Journal of Heart Failure 2018 Apr;20(4):711-714.
38. West JB. Are Permanent Residents of High Altitude Fully Adapted to Their Hypoxic Environment? High altitude medicine & biology 2017 Jun 1;18(2):135-139.
39. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Cardiac failure review 2017 Apr;3(1):7-11.
40. Corrà U, Agostoni P, Piepoli MF. Metabolic exercise data combined with cardiac and kidney indexes: MECKI score. Predictive role in cardiopulmonary exercise testing with low respiratory exchange ratio in heart failure. International Journal of Cardiology 2015; 184:299-301.
41. Carubelli V, Metra M, Corrà U, Magrì D, Passino C, Lombardi C, et al. Exercise Performance Is a Prognostic Indicator in Elderly Patients With Chronic Heart Failure – Application of Metabolic Exercise Cardiac Kidney Indexes Score. Circulation Journal 2015;79(12):2608-2615.
42. Paolillo S, Agostoni P, Masarone D, Corrà U, Passino C, Scrutinio D, et al. Prognostic role of atrial fibrillation in patients affected by chronic heart failure. Data from the MECKI score research group. European Journal of Internal Medicine 2015;26(7):515-520.

43. Corrà U, Agostoni P, Giordano A, Cattadori G, Battaia E, La Gioia R, et al. The metabolic exercise test data combined with Cardiac And Kidney Indexes (MECKI) score and prognosis in heart failure. A validation study. International Journal of Cardiology 2015; 203:1067-1072.
44. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure 2018 Jan;20(1):3-15.
45. Burtscher M, Tetzlaff K. Sport in Extreme Environments: Cardiovascular Issues. En: Pressler A. Textbook of Sports and Exercise Cardiology. 1 Ed. Switzerland. Springer;2020. p. 683-697.
46. O'Brien KA, Simonson TS, Murray AJ. Metabolic adaptation to high altitude. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research 2020 Apr; 11:33-41.
47. Azad P, Stobdan T, Zhou D, Hartley I, Akbari A, Bafna V, et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. J Mol Med 2017 Dec;95(12):1269-1282.
48. Barry PW, Pollard AJ. Altitude illness. (Clinical review). British Medical Journal 2003 Apr 26;326(7395):915.
49. Swenson ER, Bärtsch P. High altitude. New York, NY [u.a.]: Springer; 2014.
50. The World Bank. Washington: The World Data Bank Group; 2008 [Junio 2020]. Population, total [Aprox. 10 paginas]. Disponible en: https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL
51. Cámara Colombiana de Construcción. Bogotá: Ministerio de Vivienda; 2010 [junio 2020]. Anexo No. 2 Mapa de Clasificación del Clima en Colombia según la Temperatura y la Humedad Relativa y listado de municipios [18 paginas]. Disponible en: https://camacol.co/sites/default/files/sala-prensa/ANEXO%202%20-%20Zonificaci%C3%B3n%20Climatica%20del%2007072015.pdf
52. Kaya A, Bayramoğlu A, Bektaş O, Yaman M, Günaydın ZY, Topcu S, et al. The prognostic value of altitude in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Anatolian journal of cardiology 2019 Nov;22(6):300-308.

53. Schmid, J.-P., Nobel, D., Brugger, N., Novak, J., Palau, P., Trepp, A., Saner, H. (2015). Short-term high altitude exposure at 3454 m is well tolerated in patients with stable heart failure. European Journal of Heart Failure, 17(2), 182–186.

54. D'Alessandro A, Nemkov T, Sun K, Liu H, Song A, Monte AA, et al. AltitudeOmics: Red Blood Cell Metabolic Adaptation to High Altitude Hypoxia. Journal of Proteome Research 2016 Oct 7;15(10):3883-3895.

55. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, Bussotti M, Conca C, Lomanto M, et al. Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure. The American Journal of Medicine 2000;109(6):450-455.

56. Parati G, Agostoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A et al. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions. European Heart Journal. 2018;39(17):1546-1554.

57. Altman D, Vergouwe Y, Royston P, Moons K. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. BMJ. 2009;338(may28 1): b605-b605.

58. Sánchez-Ropero, E. M., Vera-Giraldo, C. Y., Navas-Ríos, C. M., Ortiz-Rangel, S. D., Rodríguez-Guevara, C., Vargas-Montoya, D. M., ... & Lugo-Agudelo, L. H. Validación para Colombia del cuestionario para la "Medición de la capacidad funcional en pacientes con falla cardíaca". *Revista Colombiana de Cardiología*. *2018; 25*(6), 356-365.

59. Tabet, J. Y., Beauvais, F., Thabut, G., Tartière, J. M., Logeart, D., & Cohen-Solal, A. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO2 slope in chronic heart failure. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013;*10*(4), 267-272.

60. Sprockel, J. J., Alfaro, L., Cifuentes, J., Jiménez, M., Baron, R. A., & Chaves, W. G. Escalas de estratificación del pronóstico en pacientes con falla cardíaca aguda. *Revista argentina de cardiología*. 2016;*84*(6), 1-2.

61. Piepoli, M. F., Corrà, U., & Agostoni, P. The MECKI score initiative: a successful and ongoing story. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;*27*(2_suppl), 3-4.

62. Mapelli M, Salvioni E, de Martino F, et al. Sacubitril/valsartan use in a real-world population of patients with heart failure and reduced ejection fraction [publicado online J Cardiovasc Med (Hagerstown). Epub]. 2020.
63. Piepoli, M. F., Corrà, U., Veglia, F., Bonomi, A., Salvioni, E., Cattadori, G. & MECKI Score Research Group. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *European journal of heart failure*. 2016;*18*(5), 545-553.
64. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology. 1982;143: 29-36.
65. Hanley J.A., McNeil B.J. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. Radiology. 1983;148: 839-43.
66. Imray, C., Booth, A., Wright, A., & Bradwell, A. Acute altitude illnesses. BMJ. 2011; 343(aug15 1), d4943–d4943.
67. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2021; *42*(36), 3599-3726.
68. Mancini, D. M., Eisen, H., Kussmaul, W. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure.*Circulation*. 1991; *83*(3), 778-786.
69. Pelliccia, A., Sharma, S., Gati, S. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2021; *42*(1), 17-96.
70. Sîrbu, O., Floria, M., Dascalita, P., Stoica, A., Adascalitei, P., Sorodoc, V., & Sorodoc, L. Anemia in heart failure-from guidelines to controversies and challenges. *Anatolian journal of cardiology*. 2018; *20*(1), 52.
71. Palubiski, L. M., O'Halloran, K. D., & O'Neill, J. Renal Physiological Adaptation to High Altitude: A Systematic Review. *Frontiers in Physiology*. 2020; *11*, 756.

72. Abebe, T. B., Gebreyohannes, E. A., Tefera, Y. G., Bhagavathula, A. S., Erku, D. A., Belachew, S. A., ... & Abegaz, T. M. The prognosis of heart failure patients: Does sodium level play a significant role? *PLoS One*. 2018; *13*(11), e0207242.

73. Shorr, A. F., Tabak, Y. P., Johannes, R. S., Gupta, V., Saltzberg, M. T., & Costanzo, M. R. Burden of sodium abnormalities in patients hospitalized for heart failure. *Congestive Heart Failure*. 2011; *17*(1), 1-7.

74. Arena, R., Myers, J., Aslam, S. S., Varughese, E. B., & Peberdy, M. A. Peak VO2 and VE/VCO2 slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *American heart journal*. 2004; *147*(2), 354-360.

75. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. Circulation 2007; 115:2410–7.

76. Agostoni, P., Valentini, M., Magrí, D., Revera, M., Caldara, G., Gregorini, F., ... & Parati, G. Disappearance of isocapnic buffering period during increasing work rate exercise at high altitude. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2008; *15*(3), 354-358.

77. Kalra, P. R., Bolger, A. P., Francis, D. P., Genth-Zotz, S., Sharma, R., Ponikowski, P. P., ... & Anker, S. D. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *American Journal of Cardiology*. 2003; *91*(7), 888-891.

78. Coppel, J., Hennis, P., Gilbert-Kawai, E., & Grocott, M. P. The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials. Extreme physiology & medicine. 2015; 4(1), 1-20.