

# Desarrollo y validación de un sistema de estratificación del riesgo para falla cardíaca en pacientes crónicos

Juan Camilo Pedreros, MD; Luis H Rojas, MSc; Santiago Gonzalez, BSc; Walberto Buelvas, MD; Angela Pereira-Morales, PhD; Investigadores Novartis<sup>1</sup>

**Instituciones participantes:** Medisinú, Segunda Institución, S4L SAS, Novartis.

**Fecha:** 12-02- 2023

## Funciones y responsabilidades:

- **Medisinú:** institución encargada de proporcionar los datos clínicos de la cohorte de estudio y 300 pruebas NT-proBNP para la corroboración de la categorización del riesgo alto de FC en su población. Adicionalmente, Medisinú se encargará de la evaluación de las pautas éticas del proyecto, por medio de su comité de ética legalmente constituido.
- **Segunda institución:** institución encargada de proporcionar los datos clínicos de la cohorte de validación externa y pruebas NT-proBNP para la corroboración de la categorización del riesgo alto de FC en su población.
- **S4L SAS:** institución encargada de proveer los modelos predictivos para la categorización del riesgo de la población a incluir en el estudio, recolección de los datos, procesamiento, análisis y construcción del sistema final de estratificación del riesgo. Adicionalmente, se encargará de preparar el informe final de resultados, el manuscrito científico y su sometimiento a revista indexada.

## Introducción

La falla cardíaca (FC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y/o signos causados por una anomalía estructural y/o funcional en el corazón, junto con niveles elevados de péptido natriurético y/o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica (Bozkurt et al., 2021).

De acuerdo con organizaciones médicas y científicas de autoridad en la temática (ej., Heart Failure Society of America, European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society) (Bozkurt et al., 2021), las etapas de la FC se definen así:

- Etapa A: En riesgo de falla cardíaca, sin síntomas o signos actuales o previos de falla cardíaca y sin evidencia estructural o de biomarcadores de enfermedad cardíaca.
- Etapa B: Pre-FC, sin síntomas o signos actuales o previos de FC, pero con evidencia de enfermedad cardíaca estructural o función cardíaca anormal, o niveles elevados de péptido natriurético.
- Estadio C: FC, con síntomas y/o signos actuales o previos de FC causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional.

---

<sup>1</sup> Autorías y orden de autorías se definirán siguiendo los lineamientos de International Committee of Medical Journal Editors (ICJME): <https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

- Etapa D: FC avanzada, con síntomas y/o signos graves de FC en reposo, hospitalizaciones recurrentes a pesar del manejo y la terapia dirigidos por las guías (GDMT), refractaria o intolerante al GDMT, que requiere terapias avanzadas como consideración para trasplante, soporte circulatorio mecánico, o cuidados paliativos.

Por otro lado, la FC puede clasificarse según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (Bozkurt et al., 2021):

- FC con FE reducida (ICFER): FEVI inferior a 40.
- FC con FE levemente reducida (HFmrEF): FEVI de 41 a 49.
- FC con FE preservada (HFpEF): FEVI de 50 o más.
- FC con FE mejorada (HFimpEF): FEVI inicial de menos de 40, un aumento de 10 puntos desde la FEVI inicial y una segunda medición de FEVI de 40.

La prevalencia de la FC tiende a incrementarse con el envejecimiento de la población, convirtiéndola en un creciente desafío de salud pública (Tohyama et al., 2021).

La prevalencia de FC en Colombia para el 2016 era del 2,3% (Gómez, 2016), prevalencia que va en aumento debido al incremento de los factores de riesgo cardiovasculares en la población general, la mayor tasa de sobrevivencia a los eventos isquémicos cardiovasculares y el incremento en la expectativa de vida (Gómez-Mesa et al., 2022).

La FC es un problema de salud importante en los países de ingresos bajos y medianos debido a diversos factores, como el acceso limitado a la atención médica, recursos inadecuados y una mayor carga de factores de riesgo como la hipertensión y las enfermedades infecciosas (Savarese et al., 2023).

Los estudios han demostrado que la incidencia de FC en los países de ingresos bajos y medianos varía según las diferentes regiones y poblaciones. Por ejemplo, un estudio realizado en África subsahariana informó una tasa de incidencia de 1,3 a 2,4 por 1.000 personas-año (Rothenbühler et al., 2014). Otro estudio realizado en América Latina encontró una tasa de incidencia de 1,7 a 2,2 por 1.000 personas-año (Rothenbühler et al., 2014).

La carga económica de la FC en los países de ingresos bajos y medianos es una preocupación importante debido a los altos costos asociados con el diagnóstico, el tratamiento y el manejo de la afección (Savarese et al., 2023). Los recursos sanitarios y la infraestructura limitados en estos países pueden exacerbar aún más la carga económica de la FC. El costo de las hospitalizaciones, los medicamentos y la atención de seguimiento contribuyen a la carga económica general de la FC en los países de ingresos bajos y medianos (Ogah et al., 2014). Además, los costos indirectos, como la pérdida de productividad y la reducción de la calidad de vida de los pacientes y sus familias, también aumentan la carga económica (Savarese et al., 2023).

En 2012, el coste total de la FC se estimó en 30.700 millones de dólares en EE. UU., y las proyecciones sugieren un aumento de los costes del 127% hasta los 69.800 millones de dólares, lo que representará alrededor de 244 dólares por cada adulto estadounidense en 2030 (Heidenreich et al., 2013).

Por otro lado, para el caso de Colombia se sabe que la enfermedad coronaria y la hipertensión arterial son los mayores condicionantes para desarrollar FC (Gómez-Mesa et al., 2022). Los pacientes con FC tienen cuatro veces mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en comparación con los pacientes sin FC (González-Robledo et al., 2020).

Para el caso de la hipertensión arterial (HTA), se ha encontrado que este es un factor de riesgo para FC en cerca del 60% de los pacientes (Rodríguez & Gómez, 2011). Respecto a los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), la incidencia de FC de novo en pacientes con ERC está en el rango de 17 a 21% (González-Robledo et al., 2020). A medida que aumenta la severidad de ERC, la prevalencia de FC también lo hace (González-Robledo et al., 2020).

Muchos estudios se han centrado en la prevención de la mortalidad asociadas a la FC y se ha prestado poca atención a la estratificación de riesgos y prevención de la FC, a pesar de su alta prevalencia y su impacto pronóstico desfavorable. Un paso importante hacia la prevención de la FC es identificar a los pacientes que tienen un alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Dado esto, es justificable el desarrollo de métodos de estratificación integral del riesgo de FC incidente en la práctica clínica; sin embargo, existen muy pocos desarrollos al respecto y prácticamente ninguno en Latinoamérica.

El aprendizaje automático (ML por sus siglas en inglés) es una rama de la inteligencia artificial en la que los algoritmos pueden aprender de los datos sin requerir una programación explícita (Najafi-Vosough et al., 2023). Las técnicas de ML se destacan por su capacidad para descubrir relaciones complejas entre los factores de riesgo y los resultados clínicos a partir de una muestra representativa de pacientes. Además, el ML puede procesar de manera eficiente datos masivos provenientes de distintas fuentes y de distintos tipos, que incluyen datos biológicos, clínicos e imágenes diagnósticas (Cai et al., 2021).

Estudios recientes han revelado que los modelos de ML pueden lograr un mejor rendimiento en la predicción que los puntajes de riesgo validados existentes (Han et al., 2019; Nishi et al., 2022). La promesa de las técnicas de ML para optimizar la predicción de riesgos de eventos futuros de falla cardíaca justifica la realización del presente proyecto de investigación. Además, la estratificación de riesgos para la FC utilizando técnicas de ML incorporando imágenes no ha sido investigada en Colombia.

**Objetivo:** Construir y validar un sistema de puntuación para la estratificación del riesgo de falla cardíaca en pacientes colombianos diabéticos y enfermos renales, combinando datos de electrocardiograma (ECG) y registros de historias clínicas.

**Objetivos específicos:**

1. Desarrollar un sistema de puntuación para la estratificación del riesgo de falla cardíaca utilizando datos de electrocardiogramas y registros clínicos.
2. Validar externamente el sistema de puntuación de riesgo en una cohorte independiente para examinar su aplicabilidad en una población diferente a la del desarrollo.
3. Evaluar la capacidad del sistema de puntuación para predecir la falla cardíaca, considerando diferentes factores demográficos y clínicos.
4. Evaluar la superioridad del nuevo sistema de puntuación en comparación con el modelo de riesgo de falla cardíaca de Framingham.

**Diseño:** Estudio analítico, observacional, de tipo ambispectivo.

## **Metodología**

### ***Fase retrospectiva:***

Los pacientes categorizados en alto riesgo por el modelo de estratificación desarrollado en la primera fase del estudio (*Sistema de estratificación del riesgo para falla cardiaca en pacientes crónicos*) serán incluidos como casos, posterior a la confirmación del riesgo por parte de cardiólogo. A continuación, aquellos pacientes con dicha confirmación serán evaluados usando la prueba NT-proBNP, que funcionará como el método de corroboración final.

Se recopilarán y analizarán datos históricos de historias clínicas de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión desde junio de 2022 hasta junio de 2023.

Se revisarán registros médicos y resultados de electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones para identificar diagnósticos de diabetes, hipertensión arterial (HTA), enfermedad renal crónica (ERC) y eventos de falla cardiaca (FC).

Los datos serán obtenidos de los registros históricos de Medisinú IPS, una institución que presta servicios de salud a pacientes con patologías crónicas, incluyendo diabetes mellitus (DM), HTA y ERC. El periodo de recolección comprenderá el periodo de junio de 2022 a junio de 2023.

Dentro de las variables a recopilar estarán las características sociodemográficas, historial médico, resultados de pruebas de laboratorio, medicamentos prescritos, diagnósticos, y datos de ECG (**Ver Apéndice 1**).

Para el procesamiento de los datos se verificará la integridad de estos, eliminando registros duplicados y datos faltantes. Las variables sin significado clínico se eliminarán, y se imputarán datos faltantes utilizando técnicas estándar para variables continuas y dicotómicas.

### ***Fase transversal:***

Se realizará una evaluación transversal de los pacientes identificados como de alto riesgo de FC en la fase retrospectiva, mediante la prueba de NT-proBNP. Los pacientes serán evaluados en un único punto temporal para confirmar la presencia de falla cardiaca utilizando la prueba de NT-proBNP.

### **Criterios de Inclusión**

Pacientes con diagnóstico de DM, HTA y/o ERC, que tengan al menos dos registros de ECG de 12 derivaciones en el periodo de interés.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes con diagnósticos de falla cardiaca previos no se incluirán dado que la presencia previa de falla cardiaca podría influir significativamente en los resultados. Estos pacientes podrían tener una probabilidad inherentemente mayor de recurrencia o progresión de la enfermedad, lo que podría sesgar el desarrollo y validación del nuevo sistema de puntuación.

Otros criterios de exclusión serán la presencia de comorbilidades críticas que no forman parte del estudio como cáncer avanzado, enfermedades infecciosas graves, enfermedades autoinmunes no relacionadas o enfermedades degenerativas severas que pueden afectar significativamente la salud

cardiovascular y confundir los resultados del estudio. pacientes con ERC en estadios 4 o 5 también serán excluidos debido a que pueden tener un perfil de riesgo distinto que podría distorsionar los resultados. Del mismo modo, se excluirán pacientes en terapia inmunosupresora o con tratamientos que afecten la función cardíaca y que pueden alterar los resultados.

Pacientes que no pueden someterse a pruebas de NT-proBNP, que son fundamentales para la confirmación del riesgo de FC en este estudio, también serán excluidos, así como pacientes que están participando en otros estudios clínicos, especialmente aquellos que involucran tratamientos cardiovasculares o metabólicos, dado que podrían introducir variabilidad no controlada y afectar la validez de los resultados del estudio actual.

Por otro lado, pacientes con más del 30% de datos faltantes en las variables de estudio no se incluirán para mantener la integridad de los datos y la validez del análisis.

Finalmente, pacientes con historia de trasplante, especialmente de corazón o riñón tampoco se incluirán dado que tienen un perfil de riesgo y un tratamiento postoperatorio que puede afectar significativamente los resultados cardiovasculares y sesgar los análisis.

### **Desenlace de interés y fuente de los datos**

El desenlace de interés será la falla cardíaca (FC).

Los datos provendrán de Medisinú IPS, una institución que presta servicios de salud a pacientes con patologías crónicas que incluyen a la DM, HTA y ERC, en distintas clínicas de atención primaria en la costa caribe colombiana.

Se revisarán retrospectivamente registros de historia clínica desde junio del 2023 hasta junio del 2022. Los datos se verificarán automáticamente en busca de entradas faltantes o contradictorias y valores fuera del rango normal. Las comprobaciones de registros duplicados las realizarán dos investigadores participantes del proyecto.

Se compararán estadísticas descriptivas en los pacientes que experimentaron o no un evento de FC incidente en el último año. Se utilizarán media y desviación estándar para variables continuas y para variables categóricas se emplearán frecuencias y porcentajes. Además, según sea la distribución de los datos, se aplicarán pruebas de t de Student o U de Mann-Whitney para comparar variables continuas, y pruebas de chi-cuadrado o exacta de Fisher para variables categóricas, a fin de identificar diferencias significativas entre los grupos.

El protocolo de investigación será revisado por un comité de ética de investigación en salud. Antes de realizar la prueba de NT-proBNP, todos los pacientes deberán firmar un consentimiento informado, el cual será previamente aprobado por el comité de ética de Medisinú IPS. La recopilación de datos comenzará una vez que se obtenga la aprobación formal del comité de ética.

### **Cohorte de estudio**

La cohorte de estudio estará compuesta por al menos 600 pacientes de Medisinú IPS, que se dividirá aleatoriamente en un conjunto de desarrollo (50%) y un conjunto de validación (50%). Esta aleatorización se realizará utilizando un método estándar de la biblioteca scikit-learn en Python. Para

garantizar la reproducibilidad del proceso, se asignará una semilla específica al algoritmo de división. Además, se empleará una técnica de división estratificada, lo cual asegura una distribución equitativa de los predictores y la variable objetivo en ambas subcohortes, contribuyendo así a la validez estadística del análisis posterior.

El tamaño de muestra estimado está basado en el marco conceptual y estadístico de Hajian-Tilaki para el cálculo del tamaño de la muestra en estudios de precisión de pruebas diagnósticas para diversas tasas de prevalencia y sensibilidad/especificidad adecuadas (Hajian-Tilaki, 2014). Los parámetros usados para la estimación fueron: una prevalencia de FC de 15% (dado que la población de estudio son pacientes con factores de riesgo conocido para FC: HTA, DM y ERC), un error marginal de 0.07, y una sensibilidad de 0.85.

### **Procesamiento de los datos**

Los datos incluirán características sociodemográficas de los pacientes, laboratorios clínicos, medicamentos prescritos, diagnósticos (Ej., diabetes, HTA, estadio de ERC, entre otros) y ECG de 12 derivaciones, al inicio y al final del seguimiento (**Ver Apéndice 1**).

Para el preprocesamiento de datos, las variables sin significado clínico (por ejemplo, datos de identificación y nombres) se eliminarán. Adicionalmente, se eliminarán las variables con más del 30% de datos faltantes en la cohorte de desarrollo.

Siguiendo la metodología de estudios previos similares (Chen et al., 2019; Nishi et al., 2022), se evaluará la posibilidad de imputar valores faltantes utilizando el valor promedio para variables continuas y la moda para variables dicotómicas de la cohorte de desarrollo.

Al menos 60 variables se incluirán en el conjunto de datos (**Ver Apéndice 1**).

### **Desarrollo del Modelo**

El desarrollo del sistema de estratificación del riesgo consistirá en tres etapas principales:

1. Selección de variables y evaluación de las relaciones entre estas y el desenlace de interés: La etapa de selección de variables permitirá la reducción del número de predictores utilizados en el modelo multivariado evaluando los cambios en el rendimiento que resultan de la adición o eliminación de variables. Se utilizará como método de selección de predictores la selección paso a paso hacia adelante (stepwise forward). La selección paso a paso hacia adelante agrega variables secuencialmente hasta que el criterio de información de Akaike alcance un valor mínimo. Para evaluar las relaciones se utilizarán ORs crudos y ajustados.
2. Incluyendo solamente las variables seleccionadas como resultado del paso anterior, se utilizará aprendizaje automático supervisado para seleccionar el modelo con las mejores características de rendimiento. Se utilizarán algoritmos ampliamente usados para desenlaces dicotómicos, tales como *random forest*, *linear support vector machine*, *neural networks*, and *naive Bayes model*. Para el entrenamiento y la optimización de hiperparámetros, y la evaluación interna, se realizará una validación cruzada en la cohorte de desarrollo.

Para conocer que variables tienen más importancia y en cuales se basó principalmente el modelo para llegar a una predicción final, se calculará la importancia de cada variable usando el valor *Shapley Additive exPlanation* (SHAP).

3. Se construirán y compararan tres modelos: un modelo que incluirá solo variables de ECG de 12 derivaciones, un modelo solo con variables rutinarias de seguimiento (ej., edad, sexo, LDL, HDL, creatinina, entre otras), y un modelo que combinará las dos anteriores.

## **Evaluación de los Modelos**

Los tres modelos se construirán utilizando solamente datos del conjunto de datos de desarrollo.

Para evaluar el rendimiento de los algoritmos, se examinará la sensibilidad, la especificidad, la precisión y el área bajo la curva de características operativas del receptor (ROC) para cada algoritmo. Se calculará el rendimiento relativo de discriminación de cada modelo al conjunto de datos de validación utilizando el índice de concordancia de Harrell (índice C). Un índice C varía de 0.5 (no mejor que el azar) a 1.0 (discriminación perfecta).

La mejora en el rendimiento de las tres curvas ROC provenientes de los modelos, se compararán usando el test DeLong (DeLong et al., 1988) y el método de Hanley y McNeil (Hanley & McNeil, 1983); métodos estadísticos utilizados para comparar áreas de las curvas ROC derivadas de los mismos casos.

## **Desarrollo del Puntaje de Riesgo Basado en ORs**

El modelo con las mejores características de rendimiento se utilizará para construir el puntaje de riesgo. Este puntaje se desarrollará usando los ORs estadísticamente significativos encontrados en el modelo final de regresión logística multivariada. Siguiendo la metodología reportada en un estudio previo (Tse et al., 2020), un punto asignado a cada variable estadísticamente significativa a incluir en el sistema de estratificación del riesgo sería equivalente al valor ajustado del OR dividido por dos, redondeado hacia arriba al entero más cercano.

La calibración del modelo se evaluará mediante el estadístico de Hosmer-Lemeshow  $\chi^2$ . Adicionalmente, el modelo final se comparará en términos de la probabilidad observada vs la probabilidad predicha en 10 deciles de riesgo predicho.

Finalmente, los pacientes se dividirán en tres estratos de riesgo de igual tamaño utilizando los cuartiles del puntaje de riesgo calculado, dividiendo la distribución de la probabilidad predicha así: bajo riesgo se definirá como probabilidad en el primer cuartil, riesgo intermedio como probabilidad en el segundo cuartil y alto riesgo como probabilidad en el tercer cuartil o cuartil superior.

El sistema de puntuación se estandarizará por edad similar al marco utilizado en la escala de Framingham. Se utilizará el método indirecto de estandarización (McMullen, 2017) que implica comparar las tasas observadas de FC de la población de la cohorte de validación con las tasas esperadas basadas en una población estándar, usando el puntaje de riesgo desarrollado. Esta técnica se utiliza para determinar el número predicho de casos de FC que se observarían si se comportara de manera similar al grupo de referencia.

Para ello, la cohorte de validación se dividirá en deciles de edad, y se aplicará la puntuación de riesgo de FC para cada grupo de edad (cada decil). Para cada decil, se calculará la puntuación de riesgo promedio. Esto se hará sumando las puntuaciones de riesgo de todos los individuos en ese grupo y dividiendo por el número de individuos en el grupo.

Posteriormente, se tomará una población de por lo menos 1000 pacientes con FC incidente en el último año de Medisinú IPS y se dividirá en los mismos grupos de edad en los que se dividió la cohorte de validación; esta será la población “estándar”. Para cada grupo de edad se aplicará la puntuación de riesgo desarrollada y se calculará la puntuación de riesgo promedio de cada grupo de edad.

Para ajustar la puntuación de riesgo desarrollada a la población estándar, se dividirá la puntuación de riesgo promedio para cada decil obtenida de la cohorte de validación por la puntuación promedio del grupo de referencia o “estándar”. Finalmente, se calcularán intervalos de confianza para evaluar la precisión de las puntuaciones estandarizadas.

Las puntuaciones estandarizadas se usarán para analizar y comparar el riesgo de FC entre diferentes grupos de edad, identificar patrones, y evaluar el impacto de la edad en el riesgo. La estandarización por edad resulta en tasas “ajustadas” que no son reales, pero tienen la ventaja de permitir la comparación de dos o más poblaciones después de eliminar el efecto distorsionante de otros factores de confusión, como la edad. La estandarización por edad se utiliza para ajustar las diferencias en la distribución de edades entre poblaciones, lo que puede afectar la incidencia de FC. Por ejemplo, el Estudio del Corazón de Framingham ha establecido criterios estandarizados para sus resultados, incluida la insuficiencia cardíaca, y utiliza la estandarización por edad para comparar las tasas entre poblaciones (Ho et al., 1993).

### **Validación Externa del Puntaje de Riesgo**

El puntaje de riesgo desarrollado se validará externamente en una cohorte separada de pacientes de Medisinú y la segunda institución. La cohorte de validación externa deberá incluir al menos a 400 pacientes con las mismas características clínicas de la cohorte de validación. El tamaño de muestra mínimo a ser requerido, se estimó basado en las recomendaciones reportadas por Hajian-Tilaki, (2014) para estudios de desarrollo y validación de test diagnósticos en medicina (Hajian-Tilaki, 2014).

Dado que no existe un modelo de riesgo validado para predecir la aparición de FC, adoptaremos como el método “estándar” de comparación al modelo de riesgo de falla cardíaca de Framingham, que se considera el modelo de riesgo de FC más usado para pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se evaluará la posibilidad de calcular el riesgo estimado usando la escala de Framingham en la totalidad de la cohorte de validación externa.

Usando la categorización del riesgo proporcionada por la escala de Framingham y la categorización del riesgo proporcionada por el puntaje de riesgo desarrollado, se calcularán curvas ROC para comparar el rendimiento de ambas estrategias de estratificación, y conocer si el puntaje desarrollado es superior que el método “estándar”. Para comparar las curvas ROC se utilizará el método de Hanley y McNeil (Hanley & McNeil, 1983).

Por último, se estimará la proporción esperada de casos en cada grupo de riesgo en todos los grupos de edad usando Framingham y se comparará con la proporción estimada usando el puntaje de riesgo desarrollado.

## Cronograma

Mes	Actividades	Inicio	Finalización
<b>Agosto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión y aprobación del protocolo de investigación por el comité de ética</li> <li>• Formación del equipo de trabajo y asignación de roles</li> </ul>	1/8/2024	30/8/2024
<b>Septiembre</b>	<p><i>Fase retrospectiva:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recolección de datos históricos de historias clínicas y ECG de Medisinú IPS</li> <li>• Limpieza y preprocesamiento de datos</li> <li>• Identificación de pacientes de alto riesgo para falla cardíaca</li> </ul>	1/9/2024	30/9/2024
<b>Octubre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación de pacientes identificados como de alto riesgo mediante la prueba de NT-proBNP para confirmar la presencia de falla cardíaca</li> <li>• Finalización de la recolección y limpieza de datos</li> </ul>	1/10/2024	31/10/2024
<b>Noviembre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis descriptivo inicial de los datos recopilados</li> <li>• Selección de variables significativas mediante el análisis de regresión</li> <li>• Desarrollo inicial del modelo de estratificación del riesgo</li> </ul>	1/11/2024	30/11/2024
<b>Diciembre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finalización del desarrollo del modelo de estratificación del riesgo</li> <li>• Evaluación interna y validación cruzada del modelo en la cohorte de desarrollo</li> <li>• Ajuste y optimización de hiperparámetros del modelo</li> <li>• Cálculo de la importancia de las variables usando SHAP</li> </ul>	1/12/2024	30/12/2024
<b>Enero</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparación de los tres modelos (ECG solo, variables rutinarias solo, combinación de ambos)</li> </ul>	2/1/2025	31/1/2025

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación del rendimiento de los modelos (sensibilidad, especificidad, precisión, ROC, índice C)</li> <li>• Desarrollo del sistema de puntuación basado en ORs</li> <li>• Estandarización del puntaje de riesgo por edad</li> </ul>		
<b>Febrero</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validación externa del puntaje de riesgo</li> <li>• Comparación con el modelo de riesgo de falla cardíaca de Framingham</li> <li>• Finalización de la validación externa y ajuste del puntaje de riesgo</li> <li>• Análisis comparativo de curvas ROC (puntaje desarrollado vs. Framingham)</li> </ul>	1/2/2025	28/2/2025
<b>Marzo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparación de informes y documentación de resultados</li> <li>• Revisión y ajustes finales del modelo y sistema de puntuación</li> <li>• Redacción del informe final del proyecto</li> <li>• Presentación de resultados a la comunidad médica y a las instituciones participante</li> </ul>	1/3/2025	31/3/2025
<b>Abril</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparación de manuscrito para publicación en revista científica indexada en SCOPUS o WOS</li> <li>• Revisión y aprobación del manuscrito por parte de los equipos de trabajo</li> <li>• Sometimiento del manuscrito a revista científica indexada</li> </ul>	1/4/2025	30/4/2025

## Referencias

- Bozkurt, B., Coats, A. J., Tsutsui, H., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Albert, N., Anker, S. D., Atherton, J., Böhm, M., Butler, J., Drazner, M. H., Felker, G. M., Filippatos, G., Fonarow, G. C., Fiuzat, M., Gomez-Mesa, J., Heidenreich, P., Imamura, T., Januzzi, J., ... Zieroth, S. (2021). Universal Definition and Classification of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 27(4), 387–413. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
- Cai, A., Zhu, Y., Clarkson, S. A., & Feng, Y. (2021). The Use of Machine Learning for the Care of Hypertension and Heart Failure. *JACC: Asia*, 1(2), 162–172. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2021.07.005>
- Chen, R., Stewart, W. F., Sun, J., Ng, K., & Yan, X. (2019). Recurrent Neural Networks for Early Detection of Heart Failure From Longitudinal Electronic Health Record Data. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 12(10). <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005114>
- DeLong, E. R., DeLong, D. M., & Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 44(3), 837–845. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3203132>
- Gómez-Mesa, J. E., Saldarriaga-Giraldo, C. I., Echeverría, L. E., Luna, P., & RECOLFACA, G. I. (2022). Registro colombiano de falla cardiaca (RECOLFACA): metodología y datos preliminares. *Revista Colombiana de Cardiología*, 28(3). <https://doi.org/10.24875/RCCAR.M21000021>
- Gómez, E. (2016). Capítulo 2. Introducción, epidemiología de la falla cardiaca e historia de las clínicas de falla cardiaca en Colombia. *Revista Colombiana de Cardiología*, 23, 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.01.004>
- González-Robledo, G., Jaramillo Jaramillo, M., & Comín-Colet, J. (2020). Diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica. *Revista Colombiana de Cardiología*, 27, 3–6. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.12.009>
- Hajian-Tilaki, K. (2014). Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *Journal of Biomedical Informatics*, 48, 193–204. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2014.02.013>
- Han, L., Askari, M., Altman, R. B., Schmitt, S. K., Fan, J., Bentley, J. P., Narayan, S. M., & Turakhia, M. P. (2019). Atrial Fibrillation Burden Signature and Near-Term Prediction of Stroke. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 12(10). <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005595>
- Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1983). A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*, 148(3), 839–843. <https://doi.org/10.1148/radiology.148.3.6878708>
- Heidenreich, P. A., Albert, N. M., Allen, L. A., Bluemke, D. A., Butler, J., Fonarow, G. C., Ikonomidis, J. S., Khavjou, O., Konstam, M. A., Maddox, T. M., Nichol, G., Pham, M., Piña, I. L., & Trogon, J. G. (2013). Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States. *Circulation: Heart Failure*, 6(3), 606–619. <https://doi.org/10.1161/HHF.0b013e318291329a>
- Ho, K. K. L., Pinsky, J. L., Kannel, W. B., & Levy, D. (1993). The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(4), A6–A13.

[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90455-A](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90455-A)

- Martinez, L., Soto, A., Eraso, L., Ordóñez, A., & Ordoñez, H. (2017). *Towards Guidelines for Management and Custody of Electronic Health Records in Colombia* (pp. 749–758). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-66562-7\\_53](https://doi.org/10.1007/978-3-319-66562-7_53)
- McMullen, K. M. (2017). Methodology minute: Indirect standardization. *American Journal of Infection Control*, *45*(9), 1050–1051. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.05.022>
- Najafi-Vosough, R., Faradmal, J., Hosseini, S. K., Moghimbeigi, A., & Mahjub, H. (2023). Longitudinal machine learning model for predicting systolic blood pressure in patients with heart failure. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, *64*(2), E226–E231. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.2.2887>
- Nishi, H., Oishi, N., Ogawa, H., Natsue, K., Doi, K., Kawakami, O., Aoki, T., Fukuda, S., Akao, M., & Tsukahara, T. (2022). Predicting cerebral infarction in patients with atrial fibrillation using machine learning: The Fushimi AF registry. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *42*(5), 746–756. <https://doi.org/10.1177/0271678X211063802>
- Ogah, O. S., Stewart, S., Onwujekwe, O. E., Falase, A. O., Adebayo, S. O., Olunuga, T., & Sliwa, K. (2014). Economic Burden of Heart Failure: Investigating Outpatient and Inpatient Costs in Abeokuta, Southwest Nigeria. *PLoS ONE*, *9*(11), e113032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113032>
- Rodríguez, D., & Gómez, E. (2011). Prevalencia de insuficiencia renal en pacientes que asisten a la clínica de falla cardiaca. *Revista Colombiana de Cardiología*, *18*(3), 144–153.
- Rothenbühler, M., O’Sullivan, C. J., Stortecky, S., Stefanini, G. G., Spitzer, E., Estill, J., Shrestha, N. R., Keiser, O., Jüni, P., & Pilgrim, T. (2014). Active surveillance for rheumatic heart disease in endemic regions: a systematic review and meta-analysis of prevalence among children and adolescents. *The Lancet Global Health*, *2*(12), e717–e726. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70310-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70310-9)
- Savarese, G., Becher, P. M., Lund, L. H., Seferovic, P., Rosano, G. M. C., & Coats, A. J. S. (2023). Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*, *118*(17), 3272–3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- Tse, G., Zhou, J., Woo, S. W. D., Ko, C. H., Lai, R. W. C., Liu, T., Liu, Y., Leung, K. S. K., Li, A., Lee, S., Li, K. H. C., Lakhani, I., & Zhang, Q. (2020). Multi-modality machine learning approach for risk stratification in heart failure with left ventricular ejection fraction  $\leq 45\%$ . *ESC Heart Failure*, *7*(6), 3716–3725. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12929>

## **Apéndice 1. Variables por incluir en los modelos**

<b>Variables</b>
<i><b>Electrocardiográficas</b></i>
Eje QRS
Necrosis
Hipertrofia Ventricular
Sobrecarga Ventricular
Arritmia
Intervalo PR
Intervalo QRS
Intervalo QTC
<i><b>Sociodemográficas</b></i>
Edad
Sexo
Estatus socioeconómico
Altura
Peso
Índice de masa corporal
<i><b>Medicamentos</b></i>
Antihipertensivos

Terapia miocardio
Antitrombóticos
Agentes modificadores de lípidos
Diuréticos
Antidiabéticos
<b><i>Comorbilidades</i></b>
Accidente cerebrovascular previo
Infarto cerebral previo
Hemorragia intracraneal previa
Tromboembolismo sistémico previo
Ataque isquémico transitorio previo
Hemorragia importante previa
Falla cardíaca preexistente
Enfermedad valvular cardíaca
Cardiomiopatía hipertrófica
Cardiomiopatía dilatada
Hipertensión
Diabetes mellitus

Dislipidemia
Enfermedad de las arterias coronarias
Infarto de miocardio previo
Intervención coronaria percutánea previa
Cirugía de derivación coronaria previa
Enfermedad arterial periférica
Enfermedad renal crónica
Hemodiálisis
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Implante de marcapasos
Desfibrilador automático implantable
Terapia de resincronización cardíaca
Historial de ablación cardíaca
Accidente cerebrovascular previo
Infarto cerebral previo
Hemorragia intracraneal previa
Tromboembolismo sistémico previo
Ataque isquémico transitorio previo

Hemorragia importante previa
Falla cardíaca preexistente
Enfermedad valvular cardíaca
Cardiomiopatía hipertrófica
Cardiomiopatía dilatada
Enfermedad renal crónica
Hemodiálisis
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Implante de marcapasos
Desfibrilador automático implantable
Historial de ablación cardíaca
<b><i>Laboratorios rutinarios</i></b>
Presión arterial sistólica
Presión arterial diastólica
Hemoglobina
Creatinina
Nitrógeno ureico en sangre
Ácido úrico

Triglicéridos
Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
Glucosa