

Juan Manuel Salvador Casabón

Determinantes ecocardiográficos y
bioquímicos de evolución clínica y
de mejoría en la contractilidad
miocárdica en insuficiencia
cardíaca tras episodio de
descompensación

Director/es

Lacambra Blasco, Isaac
Giménez López, Ignacio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

DETERMINANTES ECOCARDIOGRÁFICOS Y
BIOQUÍMICOS DE EVOLUCIÓN CLÍNICA Y DE
MEJORÍA EN LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA
EN INSUFICIENCIA CARDÍACA TRAS EPISODIO
DE DESCOMPENSACIÓN

Autor

Juan Manuel Salvador Casabón

Director/es

Lacambra Blasco, Isaac
Giménez López, Ignacio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2024

TESIS DOCTORAL

**Determinantes ecocardiográficos y bioquímicos de
evolución clínica y de mejoría en la contractilidad
miocárdica en insuficiencia cardíaca tras episodio de
descompensación**



Universidad Zaragoza

Autor:

Juan Manuel Salvador Casabón

Director/es:

Dr. Isaac Lacambra Blasco

Dr. Ignacio Giménez López

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2023

*“Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas”
- Santiago Ramón y Cajal*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Isaac Lacambra Blasco, director de este trabajo, por haber sabido transmitirme el interés por el apasionante mundo de la imagen cardíaca, inestimable ayuda y apoyo logístico en el laboratorio de imagen cardíaca, sabios consejos y estrecha supervisión de este estudio.

Al Dr. Ignacio Giménez López, director de esta memoria, por su inestimable apoyo logístico en el análisis bioquímico, precisa supervisión y sensata dirección durante el transcurso de este proyecto.

Al Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo, tutor de esta tesis doctoral, por su incansable estímulo en la planificación, realización y supervisión de este trabajo y por su sabio y estrecho asesoramiento en el conjunto de la insuficiencia cardíaca.

A mi padre, el Dr. Manuel Salvador Figueras, por su inestimable paciencia, absoluta disponibilidad y asesoramiento en el preciso y detallado análisis estadístico que ha requerido el presente trabajo.

Al personal sanitario del grupo de investigación en insuficiencia cardíaca del IIS de Aragón y de los servicios de Cardiología y Medicina Interna del Hospital Clínico de Zaragoza, sin cuya colaboración no habría sido posible la realización de este trabajo.

A los pacientes que decidieron participar en este proyecto.

Este trabajo está dedicado muy especialmente a mi abuela, Maria Pilar Figueras, apasionada de la medicina que supo transmitirme a mi y que, en otras circunstancias, habría resultado un excelente médico. Estoy seguro le habría encantado leer y revisar esta memoria.

Finalmente a mi mujer, Diana, por todo, por ser mi apoyo incondicional en los momentos más difíciles y cuando más lo he necesitado.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. Valoración de la contractilidad miocárdica	10
a. Ventrículo izquierdo	10
• Estratificación según la fracción de eyección	11
• Técnicas de deformación miocárdica	12
• <i>Strain</i> longitudinal global	15
• <i>Strain</i> circunferencial	17
b. Ventrículo derecho	19
• Parámetros de evaluación de la función sistólica	19
• <i>Strain</i> de ventrículo derecho	20
• Hipertensión pulmonar	22
2. FEVI recuperada	24
a. Remodelado cardíaco	24
• Remodelado adverso	24
• Remodelado inverso	27
1. Conceptos remisión y recuperación miocárdica	29
2. Valor pronóstico	31
3. Parámetros ecocardiográficos asociados	31
b. Definición FEVI recuperada	32
c. Concepto FEVI mejorada	35
d. Características relacionadas con mejoría en la FEVI	36
e. Tratamiento dirigido en insuficiencia cardíaca	37
3. Biomarcadores en insuficiencia cardíaca	39
a. NT-proBNP	41
b. Troponina	45
c. ST2	47
d. CA125	49
e. HGF	51
f. Cistatina-C	52
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES	54
METODOLOGÍA	55
RESULTADOS	65
1. Análisis estadístico	65
2. Estudio descriptivo	68
a. Valores medios en la cohorte	
1. Estudio ingresado	68
2. Comparación entre estudios	72
b. Según subgrupo de FEVI	75
c. Según sexo	79
d. Según servicio de Ingreso (Cardiología/Med Interna)	82
e. Según debut insuficiencia cardíaca/reingresadores	85
f. Análisis de correlación / componentes principales	88

3. Análisis regresión logística	
a. Comparación de medias y regresión univariante	92
1. Total cohorte	92
a. Antecedentes	92
b. Exploración física	94
c. Ecocardiograma	96
d. Biomarcadores	103
2. Subgrupos (FEVI deprimida/FEVI preservada)	106
a. Antecedentes	106
b. Exploración física	112
c. Ecocardiograma	118
d. Biomarcadores	139
b. Regresión logística multivariante	147
1. Variables del ingreso	147
2. Todas las variables (ingreso, ambulatorio y <i>delta</i>)	149
3. Subgrupos (FEVI deprimida/FEVI preservada)	151
4. Análisis de supervivencia	
a. Estudio supervivencia (mortalidad global)	155
1. Cohorte	155
a. Antecedentes y exploración física	155
b. Ecocardiograma	157
c. Biomarcadores	160
d. Diferencias entre el ingreso y visita ambulatoria	161
2. Subgrupos	163
a. FEVI deprimida	163
1. Antecedentes y exploración física	163
2. Ecocardiograma	165
3. Biomarcadores	167
4. Diferencias entre el ingreso y visita ambulatoria	168
b. FEVI preservada	170
1. Antecedentes y exploración física	170
2. Ecocardiograma	171
3. Biomarcadores	173
4. Diferencias entre el ingreso y visita ambulatoria	
3. Comentario supervivencia	176
b. Estudio Incidencia MACE	179
1. Cohorte	179
a. Antecedentes y exploración física	179
b. Ecocardiograma	181
c. Biomarcadores	183
d. Diferencias entre el ingreso y visita ambulatoria	184
2. Subgrupos	186
a. FEVI deprimida	186
1. Antecedentes y exploración física	186
2. Ecocardiograma	187
3. Biomarcadores	188
4. Diferencias entre el ingreso y visita ambulatoria	189

b. FEVI preservada	192
1. Antecedentes y exploración física	192
2. Ecocardiograma	193
3. Biomarcadores	194
4. Diferencias entre el ingreso y visita ambulatoria	195
3. Comentario incidencia MACE	197
5. Estudio analítico sobre FEVI mejorada/recuperada	200
a. Justificación de punto de corte pronóstico (FEVI>5%)	200
b. Variables predictoras de la mejoría de FEVI >5%	202
1. Cohorte	202
2. Subgrupos	205
a. FEVI deprimida	205
b. FEVI preservada	208
c. Comparación FEVI >5% en subgrupos según FEVI	209
1. MACE	209
2. Mortalidad cardiovascular	211
DISCUSIÓN	213
1. Antecedentes y características	213
2. Hallazgos del ecocardiograma	216
a. Distribución y relación de los parámetros ecocardiográficos	216
1. Correlación entre parámetros ecocardiográficos	217
b. Relación del ecocardiograma con el pronóstico clínico	218
1. Factores pronósticos para cualquier valor de FEVI	218
2. Parámetros de deformación miocárdica	219
3. Factores pronósticos en FEVI deprimida	225
4. Factores pronósticos en FEVI preservada	231
3. Biomarcadores	234
a. Distribución y relación entre los biomarcadores	234
b. Relación biomarcadores con el pronóstico clínico	234
Limitaciones	244
CONCLUSIONES	245
BIBLIOGRAFÍA	246

ABREVIATURAS

- AD: aurícula derecha
- AHA: *American Heart Association*
- AI: aurícula izquierda
- BMC: biomarcador
- BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His
- CA125: antígeno carbohidrato 125
- CV: cardiovascular
- DLP: dislipemia
- DM2: diabetes mellitus tipo 2
- ECG: electrocardiograma
- EFG: estimación del filtrado glomerular
- ESC: *European Society of Cardiology*
- ETT: ecocardiograma transtorácico
- FA: fibrilación auricular
- FC: frecuencia cardíaca
- FE: fracción de eyección
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Hb: hemoglobina
- HGF: factor de crecimiento hepatocitario
- IAM: infarto agudo de miocardio
- IC: insuficiencia cardíaca
- IMC: índice de masa corporal
- IMVI: índice de masa de ventrículo izquierdo
- IT: insuficiencia tricuspídea
- MACE: *major adverse cardiovascular event*
- NT-proBNP: fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral
- NYHA: *New York Heart Association*
- RMC: resonancia magnética cardíaca
- PAPS: presión arterial pulmonar sistólica
- SC: *strain* circunferencial
- SCA: síndrome coronario agudo
- SLG: *strain* longitudinal global
- SVD: *strain* de pared libre de ventrículo derecho
- TA: tensión arterial
- TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*
- TnTus: troponina T ultrasensible
- VCI: vena cava inferior
- VD: ventrículo derecho
- VI: ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico constituido por unos síntomas cardinales (como disnea, astenia o fatiga) que pueden estar acompañados de signos (edemas periféricos, hepatomegalia, crepitantes en la auscultación, presión venosa elevada). Esta enfermedad habitualmente resulta secundaria a una anormalidad funcional o estructural del corazón que tiene como consecuencia un inadecuado gasto cardíaco o una presión intracardiaca elevada.¹

Ciertas pruebas complementarias como la radiografía de tórax, el electrocardiograma (ECG), los análisis de sangre o el ecocardiograma transtorácico (ETT) forman parte de la batería de pruebas que ayudan al diagnóstico y en la mejor caracterización del paciente con IC.

1. VALORACIÓN DE LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA

1. A. VENTRÍCULO IZQUIERDO

La función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) supone un dato importante en los pacientes con IC. Para su valoración el parámetro más clásicamente estudiado y en el que se basa la evidencia del tratamiento dirigido es la fracción de eyección (FE) obtenida en las principales técnicas que evalúan este parámetro, fundamentalmente ETT aunque también resonancia magnética cardíaca (RMC), mediante la técnica de Simpson.

Las actuales guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) de IC del año 2021 estratifican a los pacientes y la terapia dirigida en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Esto es debido a que la mayor evidencia disponible y gran mayoría de ensayos clínicos sobre terapias en pacientes con IC se han realizado clasificando a los pacientes en función de este parámetro. Concretamente, aquellos con FEVI menor del 40%, son los beneficiados de la mayoría de los tratamientos.¹

En realidad la FEVI resulta un indicador indirecto y subrogado del cambio en el volumen intracavitario del VI, más que un completo marcador del rendimiento miocárdico.² Presenta además problemas a la hora de realizar asunciones geométricas y también en su reproducibilidad con una variabilidad interobservador no despreciable. Además es dependiente de factores extrínsecos como la precarga y la frecuencia cardíaca (FC). Al ser dependiente de condiciones hemodinámicas, la variabilidad de su valor en un mismo sujeto se estima de hasta un 5%. En cuanto a las limitaciones técnicas al evaluar la FEVI mediante ETT (la técnica más frecuente para la medición de la FE) se encuentran una pobre calidad de imagen en algunos pacientes debido a la ventana ecocardiográfica, la tendencia a realizar un acortamiento del ápex del VI durante la adquisición de imágenes, el complejo proceso de delineación manual del endocardio (siendo en muchas ocasiones inexacto debido a la calidad de la imagen). Las aplicaciones de la delineación semiautomática, si bien pueden ser más rápidas a la hora de calcular los valores, presentan las mismas limitaciones que la delineación manual, sumadas a la falta de estandarización y reproducibilidad entre los vendedores.³ Las técnicas 3D suponen una mejora con respecto a las técnicas en dos dimensiones, de manera que se obtiene una imagen más real del ventrículo; sin embargo al obtener un menor *frame rate* (cantidad de fotogramas por segundo) la resolución temporal de la imagen es peor.

ESTRATIFICACIÓN SEGÚN LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN

Puesto que la IC comprende un amplio espectro de pacientes, las guías de práctica clínica establecen la clasificación en función de este parámetro, clásicamente entre aquellos con FEVI deprimida (menor del 40%) y aquellos con FEVI preservada (mayor del 50%).

Los pacientes integrantes de cada grupo presentan habitualmente diferentes etiologías y grados de activación neurohormonal.⁴ Así, el perfil del paciente con FEVI deprimida es habitualmente más joven, con mayor etiología isquémica y más susceptible de recibir tratamiento específico.

Por otro lado los pacientes con FEVI preservada son más habitualmente mujeres, pacientes con mayor edad y presenta una mayor comorbilidad asociada por otras patologías extracardíacas, como fallo renal. Se prevé que la prevalencia de este grupo aumente con el paso del tiempo en detrimento del grupo con FEVI deprimida y en algunas series alcanza el 50% del total de casos.⁵

Fracción de eyección entre 41% y 49%

Los pacientes que se encuentran entre estos dos valores representaban una “zona gris”. Según las series existentes este grupo supone entre el 10-20% del total de pacientes con IC.⁶

La *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* en sus guías de 2013 reconocieron a estos pacientes como una categoría distinta dentro de la IC, denominada HFpEF *borderline* (IC con FEVI preservada-*borderline*) como una subcategoría de la FEVI preservada, al suponer que las características de esta franja se encontraban más cerca de FEVI preservada.⁷ Sin embargo, en las nuevas guías americanas de 2022 consideran este subgrupo como una entidad aparte, denominándola HFmrEF (IC con FEVI ligeramente deprimida), suponiendo que los integrantes de este grupo son en realidad pacientes en trayectoria a una mejoría de la contractilidad (partiendo de una FEVI deprimida) o a un empeoramiento (desde preservada hacia deprimida).⁸

Las guías de práctica clínica de la ESC de 2016 pasaron a denominar a este grupo como FE en rango medio, intermedia o *borderline*.⁹ No obstante, en las guías europeas actuales de 2021, el grupo con valores entre 41 y 49% fue nuevamente considerado, como ligeramente deprimida y con un trato más similar a FEVI deprimida que a preservada.¹ Aquellos en fase estable de la enfermedad con FEVI ligeramente deprimida, resultan pacientes con un perfil similar al grupo de FEVI <40% pero con un fenotipo más favorable.¹

Valoración pronóstica

Estratificar los pacientes con IC según la FEVI no ha demostrado ser lo suficientemente potente para diferenciar el pronóstico de eventos duros en el seguimiento, ya que pacientes con similar valor numérico del parámetro de FEVI pueden presentar evoluciones diversas, por lo que establecer el pronóstico en base a este parámetro no resulta adecuado.¹⁰⁻¹² Así, por ejemplo, en casos con anomalías contráctiles debido a un infarto agudo de miocardio (IAM), la FEVI puede estar en rangos de normalidad gracias a mecanismos compensadores que aumenten la contractilidad de otros segmentos miocárdicos sanos; sin embargo estos pacientes presentan una activación neurohormonal incrementada lo cual resulta en un efecto deletéreo en los eventos clínicos.¹³

De hecho, en varios estudios observacionales la evidencia concluye resultados contrapuestos entre grupos categorizados por su FEVI. El metaanálisis MAGGIC que comparó pacientes con

FEVI preservada frente a FEVI deprimida concluyó que el riesgo de mortalidad ajustado en pacientes con preservada fue considerablemente menor que en deprimida.¹⁴ Sin embargo en varios estudios observacionales los resultados van en la dirección opuesta, en ocasiones debido a eventos y mortalidad por causas diferentes a la mortalidad cardiovascular (CV).¹⁵⁻¹⁷ En cuanto a reingresos por nuevo episodio de descompensación cardíaca y de causa CV se observa una mayor tasa conforme menor es la FEVI, pasando por los de FEVI intermedia y siendo menos frecuentes en los de preservada, aunque no se llega a la significación estadística en algunos de los estudios.¹⁸ Los pacientes con FEVI *midrange* si parecen tener un pronóstico más benévolo que aquellos con FEVI por debajo del 40%.¹⁹

La asociación de la FEVI con los resultados en el seguimiento es mayor en los casos que presentan valores más reducidos de FEVI. Así, en el ensayo clínico CARE que incluyó a 3860 pacientes que sufrieron un IAM sin historia previa de fallo cardíaco, la FEVI demostró ser el predictor más importante de la incidencia de IC, apreciándose un incremento del 4% del riesgo de padecer fallo cardíaco en el seguimiento por cada 1% de pérdida en el valor de la FEVI.²⁰ Datos derivados del programa CHARM en el que se incluyeron a 7600 pacientes con IC sintomática, la FEVI también demostró ser un importante predictor de eventos cardiovasculares, tanto que cada reducción del 10% de la FEVI por debajo del 45% se relacionó con un incremento del 39% del riesgo de mortalidad por todas las causas.²¹ Como se ha comentado anteriormente, los tratamientos en IC también han demostrado ser efectivos en valores reducidos de este parámetro.

DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA

A raíz de las limitaciones pronósticas que presenta la FEVI, se han estudiado otras técnicas que puedan aportar información añadida a la valoración de la función del VI de estos pacientes.

Una de ellas basado en el estudio de la deformación del miocardio gracias al desarrollo del *software* ecocardiográfico, ha hecho posible profundizar en el entendimiento de mecanismos de contracción y relajación, en relación con la especial disposición anatómica de las fibras cardíacas del miocardio.²² Esta técnica también se encuentra disponible en RMC aunque su uso hasta el momento está menos extendido y menos disponible.

La motilidad miocárdica en el ciclo cardíaco consiste en la contracción de las fibras del miocardio longitudinal y circunferencialmente dispuestas, en una acción coordinada y compleja. Las capas del miocardio cardíaco subepicárdicas y subendocárdicas se encuentran orientadas longitudinalmente mientras que las de la capa intermedia se encuentran dispuestas de una manera circunferencial. Debido a esta disposición las subepicárdicas contribuyen a una mayor función sistólica en eje largo del corazón mientras que las circunferenciales contribuyen al engrosamiento y la función cardíaca en el eje corto.²³ Las capas dispuestas en el subendocardio, por la disposición anatómica en la que se encuentran respecto a los capilares que irrigan el miocardio, son más sensibles a la isquemia miocárdica. La FE refleja la función de ambas capas de fibras sin poder discriminar (en caso de existir) la disfuncionalidad o empeoramiento de uno de los componentes.

El ***strain*** (“deformación” en inglés) es un método capaz de describir el acortamiento, engrosamiento y alargamiento del miocardio de manera regional. Éste está compuesto de 6 componentes, tres de ellos en relación con el acortamiento a lo largo de tres ejes ortogonales entre sí (x,y,z) y los otros tres siendo valores oblicuos en los planos x-y, x-z e y-z. Sin embargo en la practica clínica es más conveniente y realista emplear un sistema alineado con los tres

ejes: longitudinal, circunferencia y radial, siendo de esta manera posible medir el acortamiento y alargamiento en las tres direcciones. Los tres estándares principales de deformación forman un eje perpendicular en el sistema de coordenadas internas del corazón durante la sístole: acortamiento longitudinal, acortamiento circunferencial y espesamiento radial a lo largo del ciclo cardíaco. Esto es posible gracias a su coordinación con la monitorización del QRS del paciente a lo largo de la contracción cardíaca.²⁴

Una de las técnicas que aparecieron inicialmente para la valoración de la deformación fue el Doppler tisular-TDI. Mediante esta técnica podemos captar velocidades de contracción del miocardio en sístole y diástole. Para su adquisición se requiere una alta resolución temporal, preferiblemente mayor a 100 *frames*/segundo. Lo más habitual es realizarlo mediante la reconstrucción de curvas de función miocárdica segmentaria. El valor de parámetro aparenta ser menos dependiente de las condiciones de carga que la FE.²⁵ Sin embargo, esta técnica presenta ciertas limitaciones, entre las que se encuentran que está muy ligada a una correcta alineación del haz de ultrasonido y normalmente es realizada solo en dirección longitudinal o en pocos segmentos seleccionados, en las direcciones radial o circunferencial. El método al consumir tiempo y ser sensible al ángulo del haz, tiene alta variabilidad intra e interobservador y además requiere protocolos de imagen específicos.

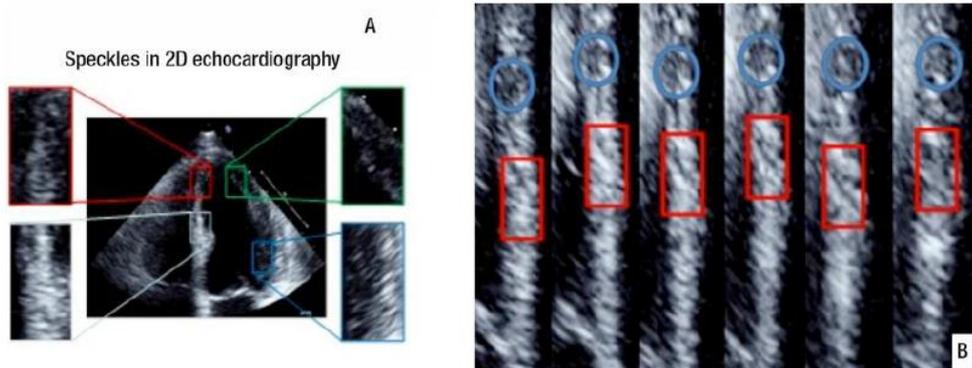
La técnica más ampliamente empleada en deformación miocárdica y con la que existe la mayor evidencia se basa en el *strain* basado en la tecnología del *speckle tracking*.

Base teórica y explicación científica

El *strain* (ϵ) es un índice de deformación miocárdica regional y global, una técnica cuantitativa para estimar la función y la contracción miocárdica. Se define como el cambio en la longitud de un segmento del miocardio relativo a la longitud que presenta en reposo ($[(L-L_0)/L_0]$)²⁶. El *strain* analiza el grado de deformación miocárdica a lo largo de un ciclo cardíaco.

El mecanismo del *strain* consiste en detectar marcadores acústicos (*speckles* o motas en castellano) en el interior las imágenes generadas del ultrasonido del miocardio en una escala de grises. Habitualmente la estructura analizada es el VI aunque es aplicable a otras estructuras como la aurícula izquierda (AI) o ventrículo derecho (VD). Estos marcadores acústicos se mantienen estables a lo largo de los *frames* que forman los *loops* almacenados, pero se movilizan con el movimiento de la estructura durante el ciclo cardíaco. La detección del desplazamiento en 2 dimensiones de cada punto en el miocardio se realiza de manera automática. Este proceso se repite a lo largo de todos los *frames* del ciclo cardíaco.

Figura 1. Ecocardiografía con *speckle tracking*. Tomado de Davis AM y cols.



El *strain rate* (SR o s-1, velocidad de deformación en inglés) evalúa la velocidad a la que la deformación del *strain* se produce.

El *strain* emergió en la década pasada como una herramienta poderosa para cuantificar de una manera más exacta la mecánica del corazón, incluyendo el acortamiento longitudinal, circunferencial y radial, además del movimiento de torsión del ventrículo.²⁷ Una de sus ventajas radica en que el rastreo del desplazamiento de los *speckles* es independiente del ángulo de insonación de la sonda ecocardiográfica y por tanto permite evaluar la deformación del miocardio en las tres direcciones espaciales. Sin embargo al tratarse de una técnica en dos dimensiones tan solo dos direcciones del *speckle* pueden medirse al mismo tiempo: longitudinal/radial en los planos apicales, circunferencial/radial en los planos de eje corto.

A pesar de que las imágenes necesarias para su análisis se adquieren en un estudio ecocardiográfico bidimensional, el análisis es preferible realizarlo *off-line*. Para ello se analizan 6 segmentos en cada plano predefinidos de dos maneras tanto en eje corto (forma circular) como en los planos apicales (forma piramidal). La delineación se inicia de forma automática al reconocer el *software* la estructura a analizar, o semiautomática siendo en este caso necesario trazar el borde endocárdico. Habitualmente hay que ajustar la región de interés para asegurar que engloba el miocardio, evitando incorporar el pericardio. En cada región se encuentran múltiples *speckles* que son seguidos a lo largo del ciclo cardíaco.

El resultado de todo ello genera una curva de desplazamiento por cada región del miocardio analizado. Por convención, el acortamiento de las fibras miocárdicas resultará en un valor negativo, mientras que el alargamiento con relación al tamaño original presentará un valor positivo. Las curvas resultantes son relativamente fáciles de analizar, modificar e interpretar, ya que se puede observar el movimiento de los segmentos en el *loop* almacenado y valorar si el seguimiento del segmento y delineación es la adecuada, pudiendo modificarse y recalcularse en caso de un seguimiento subóptimo de los *speckles*. Para la valoración de la función sistólica global del VI se realiza una media de los resultados de cada segmento.

El *strain* puede ser medido en diferentes momentos del ciclo cardíaco, siendo uno de los más empleados el *strain* sistólico pico que corresponde al mayor valor numérico que adquiere la curva resultante de cada segmento analizado durante la sístole ventricular. Además, al realizar un análisis por segmentos permite valorar la contractilidad según el territorio coronario.

Aunque como se ha comentado, la valoración de la deformación puede informar sobre el espesamiento radial, acortamiento longitudinal y acortamiento circunferencial, el *strain* radial menos factible y difícil de adquirir. Debido a su adquisición más factible y reproducible en la práctica clínica, la mayor experiencia y evidencia disponible se encuentra con los *strain* que valoran el acortamiento del ventrículo de manera longitudinal y circunferencial. Los valores resultantes presentan un valor en negativo.

STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL

El *strain* longitudinal global (SLG) es el parámetro de deformación basado en *speckle tracking* más empleado en la práctica clínica habitual. Para su cálculo es necesario almacenar al menos un *loop* de un ciclo cardíaco completo junto con un canal de ECG. Los planos a adquirir son los apicales de cuatro cámaras, tres cámaras y dos cámaras. La sincronización se realiza con el cierre de la válvula aórtica en el plano de tres cámaras para poder localizar adecuadamente la telesístole del ciclo cardíaco. Se recomienda realizar la adquisición con el mayor *frame rate* posible para una mejor valoración (valores en torno a 60-70 *frames* por segundo). Se recomienda englobar el miocardio con especial interés en incluir dentro de la medida todo el endocardio y evitando incluir el epicardio y pericardio visceral.

La dirección de la “cascada” isquémica en modelos experimentales se extiende desde el endocardio hasta el epicardio pasando por el mesocardio. El SLG se presupone más sensible a la detección temprana de disfunción sistólica debido a que las fibras subendocárdicas alineadas longitudinalmente, por la menor vascularización coronaria que reciben, son en principio más sensibles a la isquemia miocárdica y por tanto más propicias a disfuncionar en una fase más precoz.²⁶

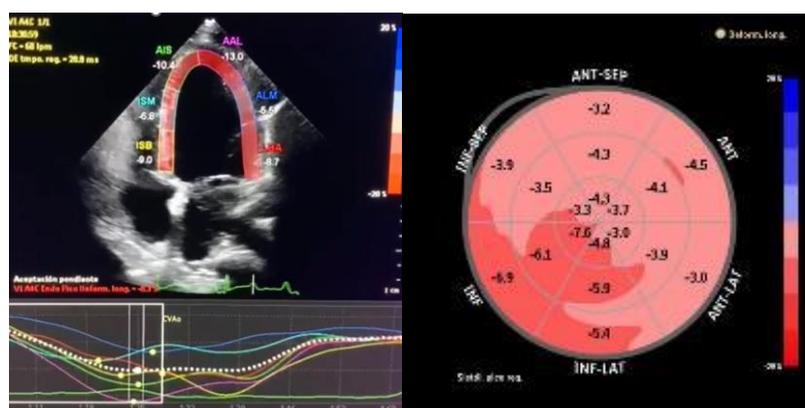
En cuanto a la curva de aprendizaje, aunque la introducción a esta técnica puede resultar algo más laboriosa, posteriormente su perfeccionamiento y variabilidad intra e interobservador es menor que si se compara con la FEVI.²⁷ En un estudio que evaluó el coeficiente de correlación intraclase de los operadores al medir el SLG en los mismo sujetos mostró un coeficiente de 0,996 entre aquellos operadores con alta experiencia, pero además un coeficiente del 0,975 en aquellos sin experiencia previa.²⁸ En el estudio de Park, con 4172 pacientes con IC, el SLG pudo calcularse adecuadamente en más del 98% de la muestra.⁴

Valores de normalidad en población sana

El SLG ha sido estudiado de manera extensa en población sana siendo el valor medio sugerido de -19,7, con un límite inferior de normalidad establecido en -18.

Aunque de una manera menor a la FEVI, el SLG se encuentra influenciado por las condiciones de carga y también existe una pequeña variabilidad en función de la casa comercial del ecocardiógrafo. Por ello se considera como normal el valor de -18, y los valores de -18 a -16 como una zona gris. Lo que si parece claramente establecido es que valores mayores a -16 se encuentran alterados y son patológicos.²⁶

Figura 2. *Strain* longitudinal global a nivel del plano apical de 4 cavidades y composición bull eye de 17 segmentos a partir de los valores de *strain* obtenidos en los planos apicales.



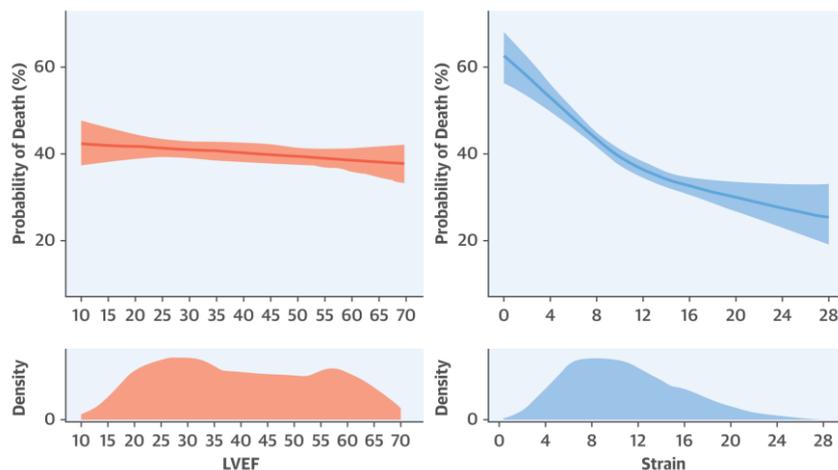
Aplicación del *strain* longitudinal global en insuficiencia cardíaca

El SLG ha demostrado ser un predictor de eventos en pacientes con IC. Aunque se han observado valores menores de *strain* en el grupo de FEVI deprimida, el SLG se encuentra reducido en cualquier grupo de FEVI.

Fase aguda

En un estudio realizado por Park y cols. en pacientes ingresados por episodio agudo de IC en el que se midió FEVI y SLG de estos pacientes, este último parámetro presentó una distribución normal dentro de la población, diferente al clásico patrón bimodal (deprimida y preservada frente a ligeramente deprimida) que presentaba la FEVI (figura 3). Además se observó una relación inversa proporcional entre los valores de SLG y riesgo de mortalidad mientras que esto no se observó en el rango de valores de FEVI.⁴

Figura 3. Distribución de la muestra estudiada en función de la fracción de ventrículo izquierdo (LVEF, en rojo) y el *strain* longitudinal global (en azul). Curva de probabilidad de mortalidad por todas las causas a 5 años en función de cada parámetro. Tomado de JJ Park et al (2018)⁴



Fase ambulatoria

Un estudio con un número considerable de pacientes (n=1065) que estudió factores predictores de mortalidad global, mostró que el SLG fue discretamente superior a la FEVI (c-statistic 0,6735 vs 0,6533 respectivamente) y además fue la única variable ecocardiográfica que permaneció como predictor independiente en el análisis multivariante.²⁹

Muchos pacientes con IC y FEVI preservada presentan parámetros de función diastólica alterados.^{1,8} Sin embargo disfunción diastólica e IC con FEVI preservada no son términos equiparables, puesto que no todos los pacientes con datos de función diastólica alterada presentan IC. Un estudio comparó pacientes ambulatorios con IC clínica y FEVI preservada frente a pacientes hipertensos cuyo ETT mostraba signos de disfunción diastólica, observando valores más patológicos del SLG en los pacientes con IC que en los meramente hipertensos (-14,6 vs -17 respectivamente, p <0.0001). Además se observó una relación significativa del SLG con los valores de péptido natriurético (coeficiente de correlación r=0,2, p=0,005), incluso en el análisis multivariante tras ajustar por posibles factores distractores (como edad, cociente E/e' y función renal), siendo esta asociación más significativa conforme peor fuera el valor del SLG.³⁰

Puntos de corte pronósticos en insuficiencia cardíaca

Al evaluar a los pacientes según la FEVI existen puntos de corte (<40, entre 40-50 y >50) para clasificar a los pacientes, siendo estos puntos de corte validados en múltiples ensayos clínicos para la aplicación de ciertas terapias como medicación, implante de resincronizadores y desfibriladores.¹

En el caso del SLG tan solo los valores de normalidad (<-18) y anormalidad (>-16) se encuentran aceptados. Además como se ha observado, el pronóstico clínico de los pacientes parece presentar una mayor correlación con los valores de SLG que los de FEVI.⁴ Es por ello que la estratificación de los pacientes en función de este parámetro parece tener gran importancia.

El punto de corte pronóstico (*cutoff value*) del SLG (es decir, el valor de SLG a partir del que el pronóstico se estima peor) en la literatura se encuentra principalmente calculada a partir del punto óptimo de las curvas ROC del análisis univariante. Puesto que el diseño de los estudios de la literatura en cuanto a tamaño de la muestra, situación clínica de los pacientes (ingresado o ambulatorio), periodo de seguimiento y el *endpoint* evaluado son diferentes, los resultados, aunque parecidos, muestran puntos de corte dispares como se desarrolla más adelante en la discusión.³¹⁻³⁴ Estos valores, al encontrarse solamente estudiados y validados en sus propias bases, no existe una estandarización de los valores de *strain* patológicos.

Evolución del *strain*

Al igual que otros parámetros en la IC como la propia FEVI, la mejoría o empeoramiento en las cifras de los parámetros de deformación en mediciones seriadas tienen relación con el pronóstico clínico de los pacientes con IC.

Se ha propuesto un porcentaje de variación relativo del 10 al 15% respecto a un valor previo de SLG como significativo.²⁶ Un empeoramiento relativo superior al 12% en el valor de SLG fue predictor del desarrollo de disfunción sistólica en pacientes oncológicos.³⁵

STRAIN CIRCUNFERENCIAL

Como se ha comentado, las fibras del mesocardio miocárdico se encuentran dispuestas circunferencialmente. Si bien el SLG es el patrón de deformación más ampliamente estudiado y empleado en la práctica habitual, el *strain* circunferencial (SC) es, teóricamente, capaz de aportar información complementaria al evaluar de una manera más exacta esta capa del miocardio. La correlación entre el SC y el acortamiento del mesocardio ha demostrado ser significativa.³⁶

La FEVI y la fracción de acortamiento endocárdico (esto es el *strain* longitudinal) presentan más relación con un cambio en la geometría del VI que con la función contráctil del miocardio, ya que la contribución al engrosamiento parietal de las fibras del miocardio dispuestas circunferencialmente han demostrado ser superiores a aquellas dispuestas longitudinalmente.³⁷ Por tanto, una alteración en el SC, al contribuir en un grado mayor al engrosamiento parietal, resultaría debido a una isquemia miocárdica más avanzada y esto podría tener una mayor relación con el pronóstico que la afectación del SLG.

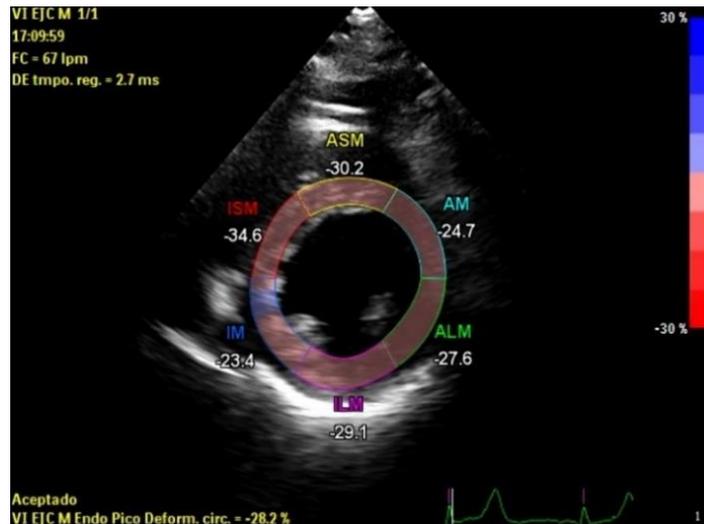
Al existir cierta dificultad técnica en la adquisición de imágenes a la hora de una correcta alineación de los segmentos basales, medios y apicales de los planos eje corto necesarios para el SC, una práctica habitual para el cálculo consiste en adquirir únicamente los planos medios a

nivel de los músculos papilares, más fáciles de adquirir y alinear por lo que el análisis además se simplifica siendo analizados únicamente 6 segmentos miocárdicos, procedimiento empleado en varios estudios analíticos.

Valores de normalidad

Saito observó que un SC $>-14,9$ presentó el valor óptimo para la asociación con el pronóstico, sin obtener diferencias significativas en función de los subgrupos de FEVI.³²

Figura 4. *Strain* circunferencial a nivel del plano paraesternal eje corto a nivel de los músculo papilares



Aplicación del *strain* circunferencial en insuficiencia cardíaca

Un SC alterado se ha observado en pacientes con antecedentes de IC, enfermedad coronaria, peor FEVI y ventrículos más dilatados.³⁰

En pacientes ambulatorios en los que se estudiaron factores predictores de mortalidad por todas las causas, Sengelov observó relación entre los parámetros FEVI, SLG y SC con la mortalidad en el análisis univariante, pero el SLG presentó un ligero mejor c-statistic (0.6735 en SLG vs 0.6371 en el caso de SC) y permaneció significativo en el análisis multivariante.²⁹ Otro estudio que evaluó de manera prospectiva pacientes hospitalizados por IC y que estudió los mismos parámetros de deformación, en el análisis univariante todos los parámetros tuvieron relación con eventos cardíacos a un mes.³² En cualquier caso, en ninguno de estos estudios la FEVI resultó ser superior a los parámetros de deformación.

Además de su utilidad en pacientes con IC, el *strain* de ventrículo izquierdo ha probado mejorar el pronóstico a largo plazo en otro tipo de patologías cardíacas, como la cardiopatía isquémica, donde se observa una disminución del pico sistólico en los segmentos isquémicos.²⁴ En el caso de pacientes oncológicos en tratamiento con ciertos quimioterápicos, el SLG ha demostrado ser un robusto predictor del empeoramiento de la FEVI en el seguimiento y es uno de los parámetros a monitorizar, además de la FEVI, en estos pacientes para evitar el riesgo de disfunción sistólica.^{24,38} La aplicación del *strain* sobre AI en el plano apical de 4 cavidades, también se ha relacionado con un incremento de las presiones izquierdas, aunque su uso y evidencia en IC están menos extendidos en la práctica clínica.²⁴

1.B. VENTRÍCULO DERECHO

El VD juega un papel fundamental en la fisiopatología de la IC. Se ha estimado que la contracción del VI puede suponer del 20 al 40% de la presión sistólica del VD mientras que la contractilidad de VD puede influir hasta en un 10% en la presión sistólica del VI en modelos experimentales.³⁹

Si bien la evidencia y la clasificación de los pacientes con IC se basa en la FEVI, la función sistólica del VD y su grado de afectación presenta correlación evidente con el pronóstico, con un peor control sintomático y un incremento de la morbilidad y de la mortalidad, ensombreciendo el pronóstico de los pacientes tanto con disfunción sistólica de VI como aquellos con FEVI preservada.^{31,40-43}

La disposición de las fibras musculares del VD es principalmente longitudinal, con una capa subendocárdica longitudinal predominante y otra segunda capa más delgada subepicárdica dispuesta circunferencialmente.⁴⁴ De esta forma, el proceso de contracción y relajación ventricular derecha se producen fundamentalmente en dirección longitudinal. Así, y al contrario de lo que ocurre en el VI, es este componente longitudinal el que contribuye al volumen eyectivo del VD mucho más que el movimiento de contracción de las fibras dispuestas en sentido circunferencial.

La RMC es el método *gold standard* para la evaluación del VD, por su mejor resolución espacial ya que hay que resaltar la compleja geometría de esta cavidad cardíaca, de morfología semilunar y que en ocasiones implica un reto al evaluarla mediante ETT.

No obstante el ETT al ser una técnica de más fácil acceso, inmediata y de simple ejecución para obtener marcadores adecuados de la función de VD, es la técnica de imagen más empleada para su valoración.

PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DE VENTRÍCULO DERECHO

Existen varios parámetros empleados para la evaluación de la función sistólica del VD con ETT:

- El *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) es un parámetro de fácil obtención mediante modo M en un plano apical de 4 cámaras y buen representante de la función longitudinal del VD. Además existen varios estudios donde ha demostrado su utilidad pronóstica.^{41,42,45}
- El valor pico de la S' del anillo tricúspideo de VD mediante Doppler tisular (cm/seg) presenta similares ventajas al TAPSE en cuanto a la facilidad en su obtención y la relación pronóstica establecida.
- Más completo es el cálculo la fracción de acortamiento de VD (FAC), al incluir no solo el componente longitudinal sino también radial del VD. Esta consiste en calcular la variación del área del VD durante la sístole con respecto a la diástole. Sin embargo, también presenta desventajas, como su gran variabilidad interindividual y no considerar el aporte del tracto de salida de VD al vaciado ventricular.
- Otro parámetro que valora de manera global el rendimiento del VD, tanto en sístole como en diástole y de menor afectación por la FC es el índice de TEI, obtenido a partir de Doppler tisular a nivel del anillo lateral tricúspideo. No obstante su mayor complejidad en el cálculo, su escasa validez en condiciones de presión alta en aurícula derecha (AD) y su discreta mejoría pronóstica respecto a otros índices de más fácil obtención la han relegado a un segundo plano.⁴⁶

La mayoría de los índices ecocardiográficos de función ventricular derecha presentan limitaciones en relación a las condiciones de carga, los movimientos de traslación y rotación del corazón, especialmente presentes en el VD, y la dependencia del ángulo de insonación.

STRAIN DE VENTRÍCULO DERECHO

El *strain* de ventrículo derecho (SVD) es un parámetro útil para estimar la función sistólica global y regional del VD. Consiste en el porcentaje de acortamiento de la pared libre del VD desde la base al ápex.

Con respecto a los parámetros tradicionales de evaluación ecocardiográfica de VD, el *strain* es menos dependiente de las condiciones de carga y del ángulo de insonación.⁴⁷ Presenta también limitaciones a la hora de su obtención como son la adecuada calidad de imagen, artefactos y atenuación de ganancia de la imagen.

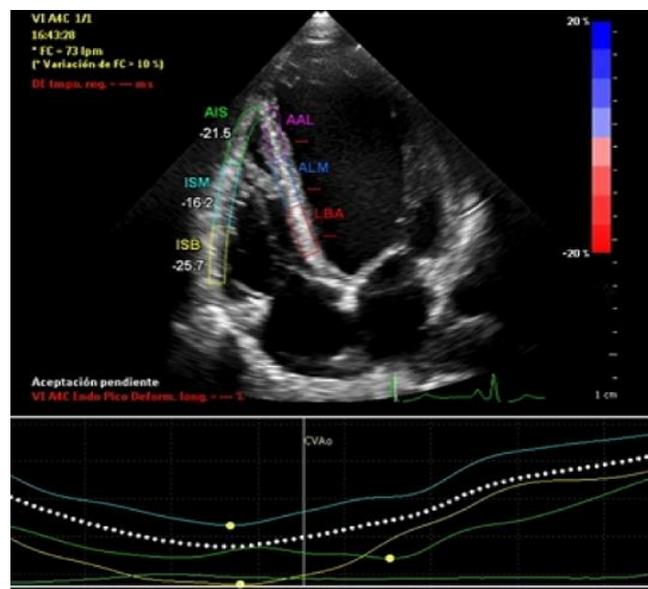
En cuanto al método de su obtención se realiza a partir de la obtención de un plano apical de 4 cámaras, aplicando el los segmentos del ROI sobre la pared libre del VD y septo interventricular. El septo, al separar ambos ventrículos, aporta contractilidad a ambas cavidades. Un estudio evaluó el método óptimo para su obtención concluyendo que existía un mejor seguimiento de los segmentos de la pared libre de VD al aplicar el ROI sobre todos los segmentos de la cavidad incluidos los septales, pero excluyendo estos últimos de la valoración final, es decir, valorando únicamente los 3 segmentos posicionados sobre la pared libre del VD.⁴⁷ Además el SVD ha presentado valor pronóstico en IC, hipertensión pulmonar (HTP) o IAM por lo que este parámetro parece de más utilidad que la medida que engloba también a los valores septales.^{48,49}

Es necesario al igual que ocurre con el SLG del VI, comprobar el correcto posicionamiento (como excluir el pericardio, excluir el anillo tricuspídeo en el segmento basal) y seguimiento de los segmentos a lo largo del ciclo cardíaco.

Valores de normalidad

En población sana se ha establecido un valor medio de SVD de -29 ± 4.5 mientras que el umbral sugerido como patológicos se considera aquel por encima de -20 .⁴⁶

Figura 5. *Strain* de pared libre de VD en plano apical de 4 cavidades, se delimitan pero se excluyen los valores del septo interventricular del valor final obtenido.



Aplicación del *strain* de ventrículo derecho en insuficiencia cardíaca

Fase aguda

El SVD se ha evaluado en pacientes ingresados por IC y también se ha observado relación con el pronóstico independientemente del grado de afectación de FEVI: un estudio prospectivo en IC aguda (n=618) mostró que el SVD resultó el único parámetro ecocardiográfico predictor de evento combinado de mortalidad CV + reingresos por IC en el análisis multivariante ($p=0,01$), manteniendo la significación estadística al dividir por los subgrupos de FEVI deprimida (<50%) y preservada (>50%).⁵⁰

Fase ambulatoria

En pacientes ambulatorios la contractilidad de VD ha demostrado utilidad pronóstica, nuevamente independientemente de la FEVI. Así, Ghio y cols. en un estudio retrospectivo diseñado para evaluar el rendimiento pronóstico de la contractilidad derecha (medida mediante el TAPSE) y de la presión pulmonar (mediante la PAPS), ambos parámetros demostraron ser predictores de mortalidad global en la regresión logística, tanto en FEVI preservada como en deprimida.⁴² Otro estudio prospectivo de 271 pacientes con IC con FEVI preservada, concluyó que la presencia y desarrollo de disfunción ventricular derecha en el seguimiento (medida mediante el SVD entre otros parámetro) predijeron un peor pronóstico clínico en estos pacientes, resultando de mayor utilidad que el estudio y evolución del VI en este subgrupo de FEVI.⁵¹

Puntos de corte pronósticos en insuficiencia cardíaca

De manera similar a el caso del *strain* longitudinal, se han propuesto valores de corte del SVD (*cut-off values*) que puedan tener significación y relación con el pronóstico de los pacientes a partir del valor óptimo de la curva ROC. Se han sugerido los valores de SVD comprendidos entre >-14,8 y >-12 en diferentes estudios como umbrales en población con IC.^{31,40,50}

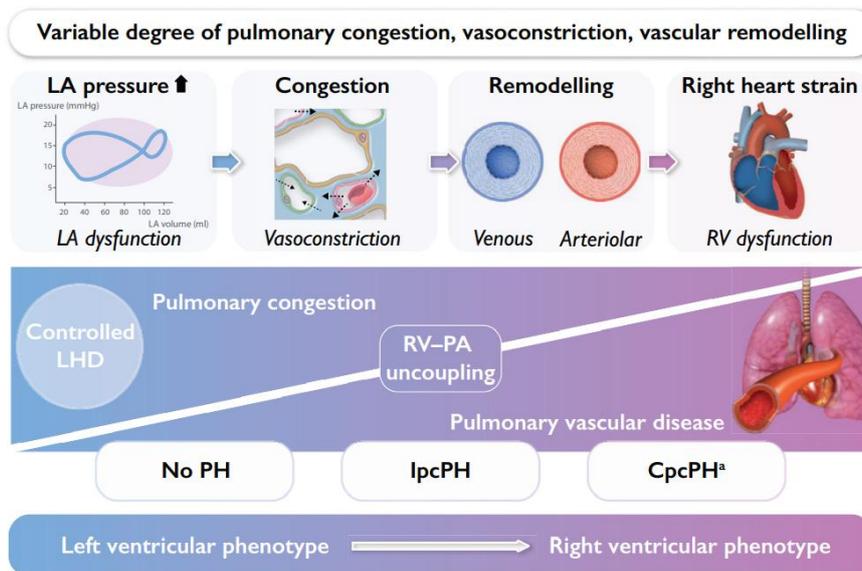
La población con IC resulta distinta a la población general por lo que es de esperar que los puntos de corte pronósticos sean diferentes y más reducidos a los umbrales que se consideran normal o anormal en la población sana.

Aunque la evidencia y la clasificación de los pacientes con IC se basan en los parámetros de contractilidad izquierda (fundamentalmente FEVI), la función sistólica del VD y su grado de afectación presenta correlación evidente con el pronóstico en un peor control sintomático y un incremento de la morbilidad como en mortalidad, contrastado en numerosos estudios que se comentan rigurosamente en la discusión de la tesis^{31,40-43,50}

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Entre los pacientes con IC, la HTP se encuentra presente y está frecuentemente asociada con una alta mortalidad.⁵² La etiología por fallo izquierdo (HTP tipo 2) es la causa más frecuente de HTP, siendo estimada en el 65-80% del total. Se estima que presentan HTP concomitante un 40-72% de los pacientes con IC con FEVI deprimida y un 36-83% de los paciente son FEVI preservada.^{53,54} La relación entre la presión pulmonar elevada y el fracaso de VD se muestra en la figura 6.

Figura 6. Fisiopatología de la HTP asociado a fallo cardíaco izquierdo. El aumento mantenido de la presión pulmonar termina desembocando en un remodelado arterial y en un una disfunción de VD. IpcPH HTP postcapilar aislada. CpcPH HTP postcapilar y resistencias vasculares incrementadas. Tomado de M Humbert et al.⁵⁵



La HTP puede ser diagnosticada de manera no invasiva a través del ETT.

A través de la insuficiencia tricuspídea (IT), se puede estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPS). La fórmula para ello es: $PAPS = 4 \times (\text{velocidad IT})^2$. Así, se estima el gradiente de presión existente entre el VD y la AD, por lo que para finalmente calcular la presión de la arteria pulmonar derecha habrá que añadir a este cálculo el valor de la presión en la AD.

Además existen otros parámetros indirectos sugestivos de HTP que se pueden obtener a través del ETT:

- Un cociente TAPSE/PAPS < 0,55 mm/mmHg
- Un tiempo de aceleración pulmonar (TAP) < 105 ms junto con el *notch* mesosistólico en el flujo Doppler pulsado
- Un pico de regurgitación sistólica > 2,2 m/s en el flujo de arteria pulmonar
- Una dilatación de la arteria pulmonar (> 25 mm) y/o de la AD (> 18 cm²)

Un valor de la velocidad pico de la IT superior a 2,8 m/s es sugestivo de presiones pulmonares elevadas (probabilidad intermedia de HTP). Si a esto le sumamos la presencia de algunos de los otros signos indirectos de HTP, la probabilidad se hace alta. Una velocidad superior a 3,4 m/s es por sí sola muy sugestivo de incremento de las presiones pulmonares.

Un incremento pasivo de las presiones de llenado de las cavidades izquierdas y su transmisión retrógrada hacia la circulación pulmonar implica una disfunción endotelial de la circulación pulmonar, provocando en este sistema un remodelado vascular (que afecta tanto a las venas como a las arterias del circuito pulmonar). Esto termina afectando al corazón derecho con una IT secundaria, dilatación de las cavidades derechas y en último término una disfunción del VD. Esta circunstancia, ensombrece el pronóstico clínico de los pacientes.⁵³

Las recientes guías de HTP de la ESC del año 2022 siguen abogando por un tratamiento del problema etiológico de este aumento de presión (disfunción izquierda, valvulopatía etc) en pacientes con IC y los fármacos que han demostrado utilidad en los casos de HTP primaria no se encuentran recomendados en este otro contexto.

Relación parámetros contractilidad e hipertensión pulmonar

La relación de los parámetros de contractilidad derecha medidos por ETT con los valores de presión pulmonar (en concreto la PAPS) ha sido descrita con anterioridad.⁴¹ En los últimos años la relación de presión pulmonar y contractilidad derecha mejora la estratificación de los pacientes con IC. Kjaergaard evaluó en sujetos hospitalizados a los que se realizaba un ETT previo al alta, que la presencia de disfunción derecha por un lado (obtenida por TAPSE) y la presencia de EPOC se relacionaron, independientemente del valor de FEVI, con un peor pronóstico clínico en el seguimiento en el análisis multivariante.⁴⁵

- En FEVI deprimida el desarrollo de la HTP procede habitualmente de la presión elevada en AI (hipertensión tipo 2), secundario al fallo de bomba del ventrículo izquierdo.
- En FEVI preservada esta elevación de la presión pulmonar parece presentar un origen más multifactorial, no siendo atribuible únicamente a la elevación de presiones de AI sino que intervendrían también otras comorbilidades como los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y el EPOC.⁵⁰

Cociente TAPSE/PAPS

Guazzi fue el primero en describir el buen rendimiento pronóstico combinado de los valores de TAPSE y PAPS para el pronóstico de sujetos ambulatorios con IC conocida, sugiriendo un valor de corte TAPSE/PAPS < 0,36.⁴¹

Posteriormente en otra cohorte retrospectiva multicéntrica, este mismo de corte de 0,36 en el cociente probó su utilidad para el pronóstico independientemente del valor de FEVI.⁴² En este mismo estudio se detiene a evaluar el grado de relevancia de cada parámetro en el binomio TAPSE/PAPS: sugieren que en el grupo de FEVI deprimida tanto TAPSE como PAPS aportan y son valores complementarios para el pronóstico en el análisis multivariante, mientras que en preservada la PAPS resulta suficiente para prever el pronóstico.⁴² Park y cols. observaron que en pacientes con SVD disminuido la presión pulmonar era más elevada pero fue en pacientes con presión pulmonar normal donde el SVD mostró valor pronóstico.³¹

2. FEVI RECUPERADA

La obtención de la FEVI es un paso fundamental en el manejo y clasificación de la IC.

Sin embargo, la FEVI no es un parámetro estático, sino dinámico y variable a lo largo del tiempo, dependiente de la progresión de la enfermedad, tratamiento (tanto farmacológico como mediante dispositivos), remodelado ventricular y las condiciones de carga del paciente.

El sentido de la variación de la FEVI a lo largo del tiempo puede darse en ambas direcciones, es decir, puede mejorar o empeorar.

El cambio en el valor de la FEVI parece traducir también una variación en el pronóstico clínico de los pacientes.⁵⁶ Esta circunstancia es importante, ya que el pronóstico de los pacientes en cada uno de los grupos de la clásica clasificación estática según FEVI no varía, es decir, el dinamismo en el parámetro parece aportar mayor información pronóstica que una medición estática del mismo.

2.A. REMODELADO CARDÍACO

El remodelado cardíaco es un proceso coordinado de regulación de múltiples mecanismos moleculares y celulares que contribuyen a un cambio fenotípico en el tamaño, la masa, el radio, el espesor parietal, la forma y función del corazón como consecuencia de un estímulo.⁵⁷ Todo esto ocurre influido por enfermedades concomitantes y por factores hemodinámicos, neurohormonales, inflamatorios, epigenéticos y genéticos.

El sentido de este remodelado puede darse de dos maneras: el remodelado adverso o patológico (en inglés, *forward*) cuando el corazón pasa de ser estructuralmente normal a presentar alteraciones en su estructura, o inverso (*reverse*) cuando el corazón pasa de estar alterado a tener una estructura más fisiológica. Es por tanto un proceso dinámico, pudiendo ocurrir en un mismo sujeto inicialmente un remodelado patológico y posteriormente el remodelado inverso.

REMODELADO ADVERSO

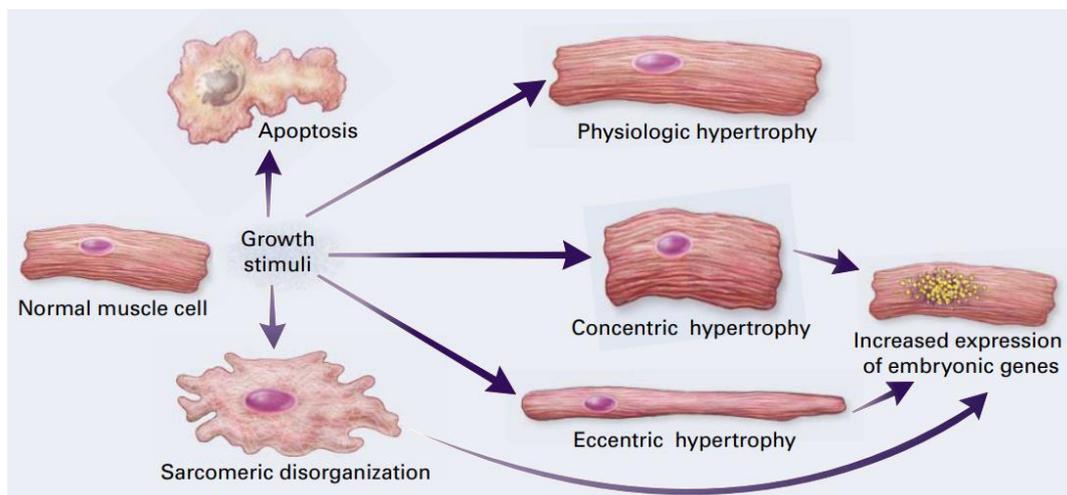
En este caso se parte de un corazón estructuralmente normal y en él aparecen cambios en la biología normal de la células cardíacas: el miocito se alarga, se hipertrofia, presenta cambios en el uso del calcio intracelular y en la recepción de la señal beta adrenérgica.

Pese a que el proceso de remodelado inicialmente constituye una adaptación a corto plazo, al mantenerse en el tiempo acaba derivando en una enfermedad cardíaca estructural con empeoramiento paulatino de la función cardíaca y del pronóstico.⁵⁸ Durante este proceso, se observa un cambio en los genes expresados reactivándose algunos grupos genéticos que normalmente no se expresan después del nacimiento. Este proceso, conocido como el programa génico fetal se activa en respuesta a estímulos como son el aumento del estiramiento/tensión del miocito, la reacción ante citocinas inflamatorias y especies reactivas del oxígeno (superóxido, óxido nítrico). Se observa también una reducción en la expresión del gen de la cadena pesada de la α -miosina, que coincide con un aumento concomitante en la expresión de la cadena pesada de la β -miosina.

La hipertrofia del miocito obedece a un estímulo. Existe, por un lado, el reactivo al ejercicio importante que puede desencadenar un remodelado cardíaco fisiológico conocido como "corazón de atleta", que consiste en un aumento de las cavidades cardíacas y de su masa ventricular pero este es benigno y reversible al cesar el entrenamiento físico y no se asocia con

la presencia de eventos cardíacos en el seguimiento. Por otro lado, los estímulos patológicos de sobrecarga hemodinámica presentan dos patrones básicos: el primero, una sobrecarga de presión ocasiona un aumento de la tensión de la pared, que conduce a una adición de sarcómeros en paralelo, con un aumento del área transversal del miocito. Esta hipertrofia se conoce como concéntrica y se asocia a patologías como la estenosis aórtica o hipertensión arterial (HTA). Por el contrario, la sobrecarga de volumen induce una sobrecarga en diástole principalmente, lo que conduce a un aumento de la longitud del miocito con adición de sarcómeros en serie, generando una hipertrofia excéntrica o fenotipo dilatado, sin incrementar el área transversal del miocito.⁵⁹

Figura 7. Cambios fenotípicos en la morfología de los miocitos en respuesta a diferentes factores estimulantes. La hipertrofia fisiológica responde al ejercicio, mientras que las en hipertrofias excéntricas y concéntricas se encuentra incrementada la activación de genes embrionarios. La desorganización sarcomérica es típica de miocardiopatías hipertróficas. Tomado de Hunter et al⁵⁹



En el remodelado adverso aparecen anomalías en la distribución y cantidad del metabolismo energético de las mitocondrias de los miocardiocitos. En IC se observa una reducción de la captación del calcio por el retículo sarcoplasmático que se traduce a una reducción prolongada del aumento transitorio de calcio. También se observa una pérdida del calcio diastólico atribuido a un aumento de la fosforilación mediada por la proteína cinasa A, la cinasa dependiente de calcio y disminución de la unión a la proteína estabilizadora del RyR calstabin 2.⁶⁰

A medida que la enfermedad se mantiene, se lleva a cabo una pérdida progresiva del orden en el citoesqueleto intracelular. Los pacientes presentan una disminución de la proteína titina mientras que la desmina y distrofina suele encontrarse aumentadas, contribuyendo a una falta de integridad del citoesqueleto. Además, se observa un aumento del tamaño de los núcleos con membranas muy lobuladas y un desplazamiento de las miofibrillas. Finalmente, aparece la miocitolisis, provocando una pérdida de los elementos contráctiles con una ruptura intensa de la disposición paralela normal de los sarcómeros y una dilatación y tortuosidad de los túbulos T.⁶⁰

Todo esto deriva en una peor contractilidad y una pérdida de la reserva contráctil del miocito. Esto sumado a una progresiva pérdida de los miocitos a través de las vías de muerte celular dan paso a una progresiva disfunción cardíaca. La necrosis se entiende como una disfunción en la membrana plasmática que provoca inflamación de los orgánulos como las mitocondrias y daño sobre las proteínas contráctiles, provocando ruptura de la membrana celular. Suele aparecer como consecuencia de lesión miocárdica, exposición a toxinas, infecciones e inflamación. La activación neurohormonal también induce muerte necrótica del miocito. La muerte celular programada (apoptosis) es otra vía de pérdida de miocitos que se encuentra mediada por la activación de caspasas. Podemos diferenciar entre las vías principalmente intrínseca (mediada por estímulos apoptóticos como la detección de nutrientes insuficientes, hipoxia celular, estrés oxidativo etc. afectando a las mitocondrias y retículo sarcoplásmico) y la extrínseca (mediada por receptores de membrana celular). Su implicación en el proceso de dilatación ventricular se ha demostrado en modelos experimentales aunque permanece incierto la tasa real de apoptosis del cardiomiocito en IC.⁶¹

Los cambios que ocurren a nivel de la matriz extracelular constituyen la segunda adaptación patológica durante el remodelado cardíaco tras los cambios a nivel del miocito. Estos cambios afectan a la cantidad y calidad del colágeno de la matriz, así como cambios en su degradación y a los enlaces-conexiones mediante las integrinas entre las células del miocardio y la matriz extracelular. Estos cambios afectan también a los fibroblastos (que constituyen el 90% de las células no musculares del corazón), apareciendo modificaciones en su fenotipo y una mayor expresión de actina- α y actividad secretora de colágeno y de la realineación de las fibras de colágeno nacientes, siendo importantes en la formación de fibrosis miocárdica. Todo esto desencadena una disposición y alineación patológica de los miocitos a la hora de realizar el acortamiento de los miocitos en la sístole y consecuentemente un incremento de la fibrosis, resultando en una peor función de bomba del corazón.⁵⁸

Macroscópicamente lo anteriormente descrito se traduce en una reestructuración en la geometría y arquitectura del corazón, en un empeoramiento en la función diastólica y el incremento en el tamaño de las cavidades: un VI que normalmente es de morfología elíptica evoluciona hacia un ventrículo más esférico, de forma globular, con un volumen telediastólico mayor y con una FE habitualmente deprimida. Esta “esferificación” ventricular aumenta la carga medioventricular sobre la pared ventricular izquierda ya que, al estar dilatado, ocasiona una carga energética nueva para el corazón insuficiente. Esto es debido a que la carga telediastólica contribuye sustancialmente a la poscarga que encara el ventrículo al inicio de la sístole. Es por ello que el ventrículo al encontrarse dilatado todavía debe incrementar más el gasto mecánico ventricular, aumentando los problemas de utilización de energía.⁶²

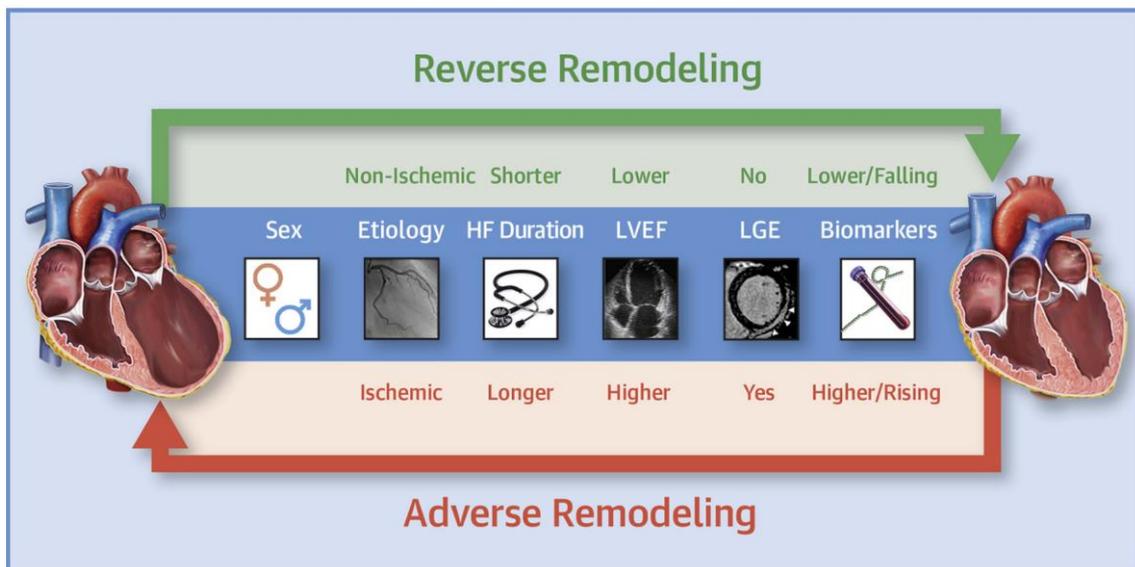
Este incremento en la presión y volumen telediastólico tiene como consecuencia un mayor estrés a nivel de las paredes del miocardio que derivan en una hipoperfusión del subendocardio (isquemia y empeoramiento de la función ventricular), un incremento en el estrés oxidativo con la resultante activación de genes productores de radicales libres (TNF alfa, interleukina 1β), una expresión mantenida de los genes activados por el estrés (angiotensina II, endotelina) y una activación de las vías señalizadoras de hipertrofia excéntrica del miocito. Además, esta dilatación ventricular deriva en un *tethering* de los músculos papilares con la resultante incompetencia de la válvula mitral y la aparición de insuficiencia mitral y mayor sobrecarga hemodinámica del VI. Así, las consecuencias mecánicas que se generan debido a este remodelado del VI, contribuyen a una progresión de la IC independientemente del estado neurohormonal del paciente.⁶²

La edad avanzada, la etiología isquémica, el bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH), la duración de IC superior a 12 meses, concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos y la falta de una terapia dirigida se han postulado como factores fuertemente relacionados con la aparición de este remodelado adverso.^{63,64} El resultado final de este proceso puede constituir un empeoramiento de la FEVI, relacionado con un peor pronóstico en el seguimiento.

REMODELADO INVERSO

El mecanismo fundamental que parece estar detrás de la recuperación de la FEVI es lo que se ha denominado *reverse left ventricular remodeling* (remodelado inverso del ventrículo izquierdo). Este término, se empezó a emplear inicialmente en la década de los 90.⁶⁵ La mejoría de FEVI suele verse acompañada de otros cambios en la morfología del corazón como son una disminución en los volúmenes y se asocia a una mejoría en las manifestaciones clínicas y eventos en IC, observando una asociación entre el remodelado inverso y el mejor pronóstico clínico.⁶⁶⁻⁶⁸

Figura 8. Esquematación de los componentes principales y su relación con los remodelados adversos e inverso. Tomado de Aimo et al.⁵⁸



Este proceso puede ocurrir espontáneamente, beneficiado por factores genéticos o en respuesta a intervenciones terapéuticas, encaminadas tanto a mitigar la fuente del daño miocárdico o reducir/eliminar los factores neurohormonales y/o hemodinámicos que contribuyen al remodelado patológico.

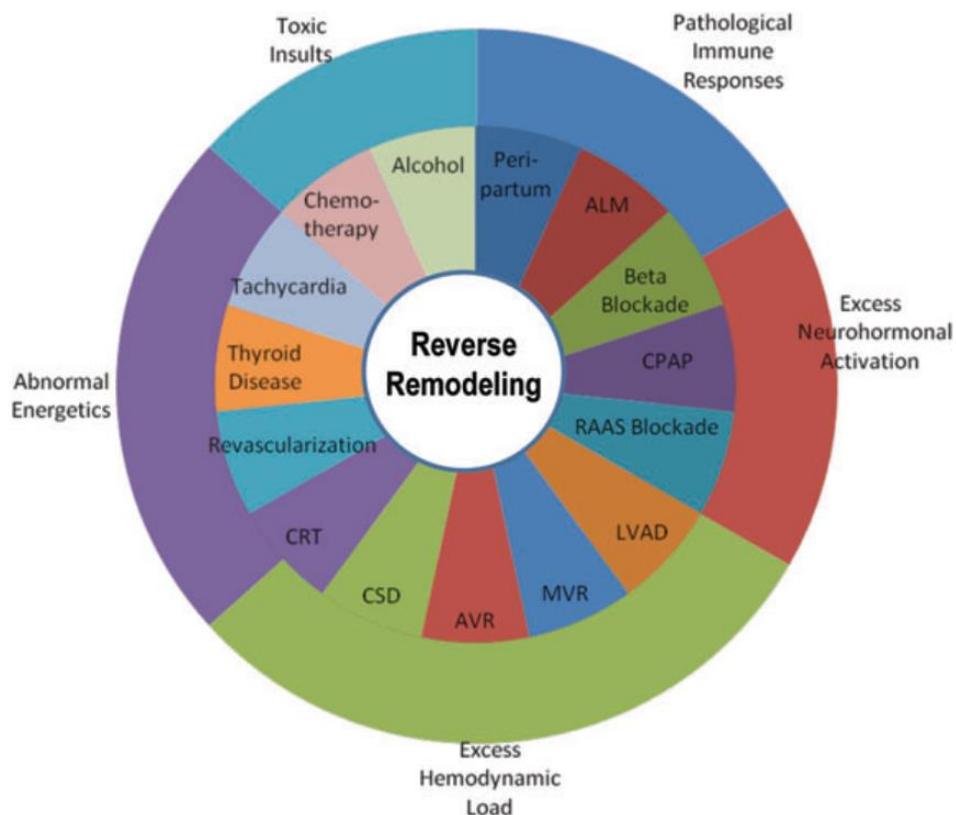
Weinheimer demostró que los cambios en la expresión de los genes en los miocitos están relacionados con este remodelado: la normalización de la transcripción de los genes del miocito relacionados con la contractilidad miocárdica ocurren antes que la de los genes que expresan la matriz extracelular, lo cual sugiere que un normal funcionamiento de la función del miocito es necesaria para revertir los cambios en la geometría del corazón con IC.⁶⁹ Igualmente, se ha observado una menor hipertrofia del miocito y una normalización en la expresión de genes relacionados con la contracción miocárdica tras ser tratados con betabloqueantes, dispositivos de asistencia ventricular o terapia de resincronización cardíaca.⁷⁰ En los pacientes tratados con asistencia ventricular también se ha observado una normalización en la densidad del receptor betaadrenérgico y una mejor respuesta al

tratamiento con isoproterenol.⁷¹ El tratamiento con resincronizador se ha relacionado con una restauración del Túbulo T y en la organización del receptor de rianodina en un modelo experimental que presentaban BRIHH.⁷²

Pero este proceso de recuperación no es simplemente un proceso invertido “en espejo” de lo que ocurre en el remodelado patológico. De hecho, se ha observado que muchos de los cambios en las vías moleculares que ocurren durante el remodelado patológico, persisten una vez se ha recuperado la FEVI. Más aún, aparece la transcripción de nuevos genes que no se encuentran expresados en el corazón que no ha sufrido IC, involucrados en el citoesqueleto, en la sarcomerogénesis y en la señalización β -adrenérgica.⁷⁰

Mutaciones en las proteínas sarcoméricas en pacientes con miocardiopatía dilatada pueden también tener un papel fundamental en la recuperación, principalmente en mutaciones en los genes titin-A, observando en estos casos una tasa de mejora en la FEVI superior al 10% en comparación con otras miocardiopatías dilatadas.⁷³ En otro estudio se obtuvo una mayor tasa de remodelado inverso en las formas no familiares de miocardiopatía dilatada en comparación con las familiares.⁷⁴ Mutaciones en la enzima convertidora de angiotensina o en los receptores β -1 adrenérgicos del corazón se han relacionado con una menor tasa de recuperación de la FEVI.⁷⁵ En el remodelado inverso se observan cambios que implican la matriz extracelular y la microvasculatura. En el caso de la matriz extracelular se presupone una restauración de su contenido y organización para que la contractilidad del miocardio alcance de nuevo valores de normalidad.⁶⁹

Figura 9. Los segmentos del anillo externo resaltan los procesos fisiopatológicos a los que debe hacer frente el remodelado ventricular izquierda inverso, en particular los cuadros clínicos que comprenden el anillo interior. Tomado de Hellowell et al.⁵⁷



En cuanto a la disminución en la densidad de la microvasculatura. La menor carga hemodinámica existente tras el tratamiento traduce una regulación positiva de los genes relacionados con la angiogénesis y provoca un aumento en la densidad de la microvasculatura.⁶²

La disminución en las presiones y volúmenes de las cavidades cardíacas es una consecuencia habitual al aplicar el tratamiento en IC. No obstante esta mejoría no siempre se relaciona con mejoras en la estructura de las cámaras cardíacas. Por ejemplo se ha demostrado que, aunque se pueden detectar mejoras en las presiones a los 30 días de iniciar el tratamiento, estos no implican una disminución del radio de la cámara o el espesor del miocardio.⁷⁶

El ritmo cardíaco es otro factor a considerar en el remodelado inverso, debido a la importancia del mantenimiento de la sincronía en la contracción auriculoventricular. Se ha postulado que la fibrilación auricular (FA) puede inhibir el remodelado inverso. La restauración del ritmo sinusal mediante ablación con catéter frente a el control de FC en FA se ha relacionado con mayor tasa de normalización de la FEVI en FEVI deprimida. Así, Prabhu y cols. compararon 68 pacientes con FEVI < 45% aleatorizados a dos estrategias de tratamiento: ablación de la arritmia vs control óptimo de FC. Se observó un incremento absoluto en la FEVI del 18±13% vs 4,4±13% (p<0.0001) y una tasa en la normalización de la FEVI del 58% frente al 9% en cada grupo respectivamente.⁷⁷

La presencia de BRIHH en el ECG también se ha asociado a un peor remodelado ventricular. El BRIHH puede provocar asincronía e ineficacia de la contracción cardíaca, disfunción de los músculos papilares, regurgitación funcional de la valvular mitral y un volumen/latido deprimido.⁶³ Sin embargo, el BRIHH se asocia a mayor eficacia de la terapia de resincronización.

Conceptos de remisión y recuperación miocárdica

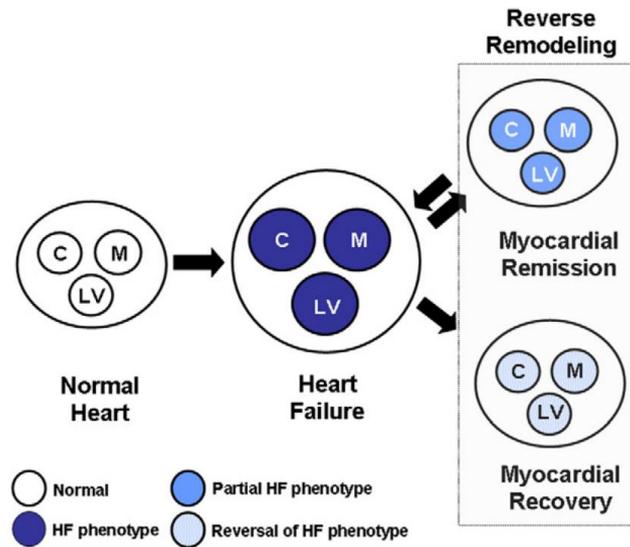
Se ha comprobado que dentro de los pacientes con remodelado ventricular, el pronóstico no es homogéneo. Pese a que pueda existir una mejoría en el tamaño de las cámaras cardíacas y en la FEVI, una parte importante del daño histológico sufrido previamente puede permanecer vigente. Esto es debido a que aunque mejoran el pronóstico con respecto a aquellos que no presentan ningún remodelado inverso, muchos de los pacientes que mejoran la FEVI presentan un pronóstico peor que los pacientes libres de enfermedad, objetivado por persistencia de síntomas de IC y un valor anormal de marcadores sanguíneos. Por el contrario otros pacientes con mejoría de la FEVI presentan un pronóstico libre de nuevos eventos cardíacos.

Una posible explicación de este fenómeno se basa en que el corazón con remodelado inverso mantiene muchas de las características moleculares del corazón insuficiente, permitiendo una situación de equilibrio bajo condiciones normales. Sin embargo, esto implica una menor reserva biológica y contráctil y es propenso a desarrollar de nuevo IC a consecuencia de un nuevo estrés hemodinámico o neurohormonal frente al que un corazón sano si sería capaz de adaptarse.⁶⁴ La destrucción celular y erosión de la matriz extracelular suelen aparecer en respuesta a un daño de duración prolongada sobre el miocardio (por ejemplo el IAM).

Mann estableció el término de *myocardial recovery* (recuperación miocárdica) para describir a los pacientes que presentan un pronóstico libre de eventos.⁶² Aunque en muchas ocasiones recuperación y remisión se emplean indistintamente, cada término parece corresponder con poblaciones con pronósticos distintos. Para evitar esta confusión, sugiere que el término de “remodelado inverso del VI” se emplee para todos los pacientes en los que existe una inversión de los procesos de daño miocárdico en IC pero distinguiendo entre aquellos que lo realizan de

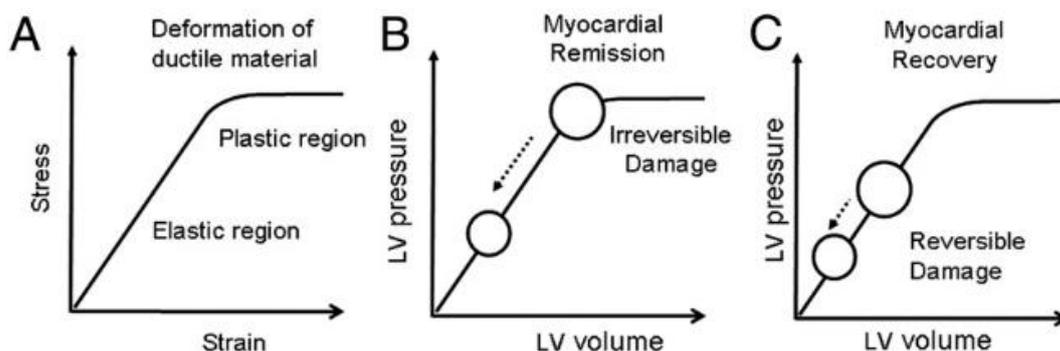
una manera suficiente para permitir al corazón mantener la estructura y función incluso en condiciones de carga adversas (*myocardial recovery* o “recuperación miocárdica”) y aquellos en los que dichos procesos ocurren pero de una manera insuficiente para prevenir en el futuro nuevos eventos cardíacos (*myocardial remission* o “remisión miocárdica”) (ver figura 10).

Figura 10. Algoritmo del remodelado inverso en insuficiencia cardíaca, distinguiendo los términos de remisión y recuperación miocárdica. Tomado de Mann et al.⁶²



No obstante, no se ha definido con exactitud de qué manera el remodelado inverso traduce remisión o recuperación.⁶² Se considera que el remodelado inverso representa un proceso a varios niveles (molecular, celular y anatómico). En la remisión el daño sufrido en el miocardio es irreversible y provoca una deformación plástica en el miocardio. En la recuperación por el contrario, el daño no es irreversible y el miocardio presenta una deformación elástica (habitualmente casos de fallo cardíaco secundarios a una etiología aguda, transitorio, reciente y de etiología reversible), que posteriormente puede recuperar de manera completa y se asocia a un pronóstico libre de clínica y eventos de descompensación cardíaca.

Figura 11. A Diagrama de una curva de tensión-deformación de un material dúctil, que ilustra la relación entre una fuerza aplicada (tensión) y una deformación (deformación). La deformación puede provocar cambios irreversibles en un material (deformación plástica) y cambios reversibles (deformación elástica) si las propiedades del material no se modifican. Aplicación a las definiciones de B remisión miocárdica (daño irreversible) C recuperación miocárdica (daño reversible). Tomado de Mann et al.⁶²



En resumen, en el remodelado inverso el corazón es capaz de realizar cambios favorables en un proceso a varios niveles (celular, extracelular, vascularización y miocárdico) que le permite adoptar una fisiología menos patológica, adquiriendo macroscópicamente una forma elíptica más favorable para el funcionamiento normal del corazón.⁷⁸ No obstante, todavía es desconocido la manera exacta en la que todos estos procesos se coordinan y cuál o cuales de los procesos que ocurren son los determinantes para conseguir la recuperación miocárdica.

Valor pronóstico del remodelado inverso

Alcanzar el remodelado ventricular completo se ha postulado como un objetivo a conseguir en el tratamiento con IC. El remodelado inverso se relaciona con un mejor pronóstico clínico, tanto en eventos como en calidad de vida, frente a una FEVI estable o incluso empeorada en el seguimiento, contrastado en numerosos estudios con amplias bases poblacionales.^{12,68,79-85}

Existen distintos parámetros y puntos de corte empleados para definir o estudiar el remodelado inverso. Entre ellos se encuentran el diámetro y volumen telediastólico de VI (DTDVI, VTDVI), el volumen telesistólico de VI (VTSVI) y la FEVI. Sin embargo, no existe una definición específica. Esto es, en parte, debido a la heterogeneidad existente en las poblaciones estudiadas y la heterogeneidad de las técnicas de imagen (fundamentalmente ETT y en menor medida debido a su menor disponibilidad, RMC). Una estandarización de los parámetros que definan remodelado ventricular inverso parece adecuado: idealmente deberían predecir un mejor pronóstico en cuanto a eventos en el seguimiento, una mejor capacidad funcional y/o una mejoría en la calidad de vida.⁵⁸

Parámetros ecocardiográficos a considerar en el remodelado inverso

La reducción del VTSVI ha sido uno de los parámetros de remodelado inverso más empleados en los estudios de ecocardiografía. Este parámetro integra tanto información geométrica (tamaño del VI) como funcional: una reducción del tamaño es indicativo de mejoría en la FEVI y del gasto cardíaco al contrario que una mera reducción en el volumen telediastólico. Se ha descrito una reducción relativa mayor o igual al 15% del VTSVI como un robusto predictor.⁸⁶

Últimamente la **FEVI**, debido a la cantidad de evidencia disponible, se ha postulado como el parámetro más estudiado para estudiar el remodelado ventricular. La mayoría de estudios en IC que valoran el dinamismo de la FEVI en el tiempo corresponden a amplias bases de pacientes, tanto retrospectivas como prospectivas, en fase ambulatoria. La proporción de pacientes en los que se observa mejoría en la FEVI es mayor que aquellos que muestran empeoramiento aunque los porcentajes son variables. Punnoose, en un estudio con base retrospectiva de 358 sujetos, fue el primero en observar que los pacientes con recuperación de FEVI eran un grupo a tener muy en cuenta en la práctica clínica habitual. Observó que cerca del 70% de los pacientes con FEVI superior a 40% eran en realidad sujetos que previamente presentaban FEVI deprimida y que consiguieron valores superiores al 40% en el seguimiento, siendo el incremento mínimo requerido en la FEVI para considerar la recuperación de un 5%.⁸³ Hallazgos similares se observaron en estudios prospectivos, siendo el primero de ellos el registro IMPROVE-HF, donde pacientes ambulatorios con FEVI menor del 35% fueron reevaluados a los 2 años (24 meses), encontrando que casi un tercio de ellos (29%) presentó mejoría en la FEVI superior al 10% en términos absolutos, con una mejoría del parámetro de 22 puntos porcentuales. Un porcentaje similar de pacientes de la cohorte (32%) presentaron una mejoría menor del 10% (de media una mejora del 6%), con un perfil intermedio entre los que mejoraron más de un 10% y los que presentaban la misma FEVI o peor entre ambos estudios (que supuso el 39% restante de la muestra).⁸⁷

2.B. DEFINICIÓN FEVI RECUPERADA

A la hora de **definir** y acotar con exactitud la **FEVI recuperada**, la evidencia científica es muy heterogénea. Partiendo de la idea básica inicial de que se trata de la FEVI que anteriormente estaba deprimida y posteriormente ha mejorado o normalizado, existe discrepancias en su definición en varios aspectos como: el valor del parámetro a partir del cual se considera que ha mejorado la FEVI, el porcentaje de incremento a partir del cual se considera significativa la mejoría, las circunstancias en la medición del valor del parámetro y el tiempo entre las mediciones del parámetro.

Como ya se ha comentado, los valores de normalidad de la FEVI habitualmente se consideran FEVI>50%. Al comparar por sexos las guías de práctica clínica establecen unos valores de normalidad por encima del 52% en el caso de los hombres y del 54% en el caso de las mujeres, pero suele aceptarse el 50% de manera conjunta para ambos sexos y a la hora de clasificar a los pacientes con IC.^{9,46} Otros estudios establecen el punto de corte de normalidad en 55%.⁶

La FEVI deprimida habitualmente, se considera como FEVI<40% y la mayoría de estudios y evidencia científica en cuanto a tratamientos que han demostrado beneficio clínico a los pacientes suelen, establecer ese punto de corte. Otros autores reducen este porcentaje hasta el 35%, ya que ciertas terapias han demostrado su efectividad en valores de FEVI por debajo de este último porcentaje.⁸⁸ El rango entre 40% y 50% se queda a medio camino entre la claramente preservada y la claramente deprimida.

La AHA en las guías 2013 estimaban que una proporción significativa de pacientes con IC y FEVI preservada eran en realidad pacientes que previamente presentaban FEVI deprimida y habían recuperado el parámetro hasta valores normales. En las guías americanas del año 2022 sin embargo otorgan a FEVI mejorada (*HF with improved EF*) una entidad aparte diferente a la FEVI preservada.⁸

Las guías de IC de la ESC de 2021 por el contrario, dejan abierta la posibilidad de que los pacientes cuya FEVI inicial fuese menor del 40% y posteriormente presenten valores superiores al 50% podrían ser considerados como FEVI deprimida recuperada o IC con FEVI mejorada.¹

Así, para la definición de FEVI recuperada existe mucha heterogeneidad y faltan criterios de estandarización. Los parámetros que presentan relevancia a la hora de definirlo son:

1- Valores de normalidad en la FEVI

Para definir la recuperación en la FEVI es necesario definir qué valor se considera normal; los estudios más frecuentemente emplean estos valores como umbrales para FEVI recuperada:

- FEVI <50% y posteriormente >50% existen autores como Basuray, Dunlay y Pereira.^{80,81,85}
- FEVI <45% y posteriormente >45%: estudios como el de Lupón.⁸² Ting Chang establece también como criterio una FEVI en el seguimiento que se encuentre por encima del 50%, es decir se establece además un porcentaje mínimo de mejoría de FEVI del 5%.³³
- FEVI <40% y posteriormente >40%:
 - Bases como la de Park y Kalogeropoulos emplean este criterio.^{8,84}
 - Punnoose, en el primer gran estudio que se centró en FEVI recuperada, emplea este punto de corte aunque establece un incremento en la mejoría de al menos el 5%.⁸³
 - Swat, Abe y Azam añaden a la definición de recuperada, una mejoría de al menos un 10% y en el caso de Abe además presentar una FEVI final mayor del 50%.^{66,89,90}

Existen otras definiciones más explícitas que requieren que además de una mejoría de la FEVI a partir de cierto valor, establecen la necesidad de una reducción en el tamaño del DTDVI indexado $<33\text{mm/m}^2$ para considerarse recuperada.⁵⁶

2- **Porcentaje de incremento (delta FEVI considerado como significativo)**

El porcentaje de incremento es también un punto de discrepancia. Varios estudios no especifican un porcentaje de incremento en su definición y solo tienen en cuenta pasar de una categoría de FEVI inferior a otra superior.^{12,33,82,84,85,91}

La FEVI, al igual que otros parámetros de la ETT, está sujeta a la variabilidad interobservador y, pequeños cambios en la medición, pueden concluir diferencias cuando no existen en realidad. La variación interobservador se ha considerado aproximadamente entre el 4 y 5%.⁹² Asimismo, variaciones pequeñas de la FEVI pueden no suponer una significación real y se corre el riesgo de que al agrupar a estos casos con otros en los que la variación sí es significativa, haga que su efecto pronóstico sea menor o se disuelva. Es por ello que algunos estudios establecen puntos de corte para definir el incremento, siendo los más habituales los valores del 5% y el 10%.

Cintron, en un estudio antiguo en el que realizaba un seguimiento de la FEVI en pacientes ambulatorios con IC y disfunción sistólica (V-HeFT I y V-HeFT II), observó que un cambio mayor o igual a un 5% a los 6 meses fue el mayor predictor de mortalidad de todas las variables analizadas.⁹³ Florea, por otro lado, concluyó que el valor mínimo a partir del cual se debía considerar esta mejoría debía ser de una variación en la FEVI de al menos un 5%.⁸⁸ Este porcentaje de recuperación definido por encima del 5% para considerar la FEVI recuperada se ha mantenido en otros estudios.^{83,94}

Un punto de corte más restrictivo y específico de la definición establece considerar una variación significativa de la FEVI del 10%. Esta medida se ha llevado a cabo también en varios estudios analíticos.^{90,87}

3- **Circunstancias de la inclusión de los pacientes**

Los primeros estudios y la mayoría de la evidencia disponible sobre FEVI recuperada se basa en registros de pacientes con IC en fase ambulatoria, es decir cuya inclusión y medición de los parámetros ecocardiográficos se realizó en una fase estable no agudizada de la enfermedad. La mayoría de ellos presentaban definiciones diferentes de FEVI recuperada pero obtuvieron unos porcentajes de recuperación de FEVI sobre 10-25% del total de población estudiada.^{82,84,88,91}

Los estudios con una primera evaluación ecocardiográfica durante una descompensación son menos frecuentes. El contexto hospitalizado es diferente al de una fase estable, ya que la sobrecarga hemodinámica se presupone mayor en pacientes que sufren un episodio de hospitalización por IC. Un estudio de 567 pacientes con FEVI deprimida ($<40\%$) hospitalizados por IC aguda fueron reevaluados en una reevaluación ambulatoria al cabo de 4 meses. El 14% de los pacientes pasaron a tener FEVI ligeramente deprimida (entre 40 y 50%) y el 44% FEVI preservada (superior a 50%, es decir incrementaron su FEVI $> 10\%$ respecto a la descompensación).⁶⁶

Es por ello que el momento de la inclusión en los estudios puede suponer una diferente prevalencia de FEVI recuperada, aparentando ser esta tasa de recuperación mayor en aquellos estudios que realizan la inclusión de los pacientes en fase aguda que aquellos en fase crónica.

4- Tiempo entre reevaluaciones de la FEVI

El tiempo que debe transcurrir para reevaluar la FEVI, es decir, el tiempo mínimo que debe acontecer para que la función sistólica pueda ser reevaluada, es otro parámetro importante y variable en la literatura. En los pacientes con FEVI deprimida es habitual la realización de ETT seriados u otras técnicas de imagen para monitorizar el remodelado de VI. Sin embargo, las guías de práctica clínica no establecen la frecuencia de realización de estos procedimientos y cómo pueden predecir la evolución de la geometría y función ventricular en el futuro.^{1,8}

Ningún estudio ha determinado el tiempo óptimo que debe transcurrir para que los mecanismos del remodelado inverso tengan efecto sobre el corazón con IC y considerar que ha de reevaluarse la FEVI. La literatura vuelve a ser extensamente heterogénea en este aspecto: los estudios retrospectivos, habitualmente con un mayor número de sujetos, presentan amplios intervalos en el seguimiento para la determinación de la FEVI de varios años.^{84,85} Sin embargo, el paso prolongado del tiempo entre ambas determinaciones hace que sea difícil establecer cuáles han podido ser las variables que han provocado esa mejoría, puesto que muchos factores no se consideran ni se registran al pasar tanto tiempo entre las mediciones. Otros estudios establecen el paso del tiempo según el diseño del ensayo clínico. Así, los datos derivados del IMPROVE HF presentan un tiempo de 24 meses entre ambas mediciones.⁸⁷ Los resultados del ensayo clínico Val-Heft reevalúan la FEVI a los 12 meses de la inclusión.⁸⁸

Las revisiones anuales recomendadas en las guías de práctica clínica para pacientes ambulatorios con IC en fase estable han demostrado también suponer tiempo suficiente para observar recuperación en la FEVI.⁸² Intervalos de tiempo menores a 1 año también han supuesto una mejoría en el pronóstico: Cintron demostró que cambios superiores al 5% a los 6 meses de la determinación inicial fue el mejor predictor de supervivencia en el seguimiento.⁹³ Intervalos menores a 6 meses suelen ser escasos en la literatura. En su estudio, Punnoose restringió a mínimo un mes el tiempo transcurrido entre estudios, observando en aquellos que recuperaban la FEVI una menor tasa de rehospitalizaciones por IC.⁸³

Pero, ¿es diferente el pronóstico si se reevalúa la FEVI de manera precoz? El estudio de Jin Joo Park y cols. contrastó la determinación de la FEVI de manera precoz (menor a un año, tiempo medio 245 días) frente a la determinación a partir del año (tiempo medio 627 días), no encontrando diferencias en el grado de mejoría de la FEVI entre ambos grupos, aunque no se estudiaron si presentaban diferencias en el pronóstico.¹²

Debido a la heterogeneidad de los pacientes con FEVI recuperada, un reciente documento de consenso del *Journal of American College of Cardiology* (JACC) intentó sentar unas bases para definir, diagnosticar y tratar a este fenotipo de población con IC.⁶⁴ Así, en este documento se define la FEVI recuperada en función de 3 premisas: 1) aquella que previamente estaba documentada como menor de 40%, 2) presenta un incremento absoluto en el valor de la FEVI mayor o igual al 10% y 3) una segunda determinación de FEVI mayor del 40%. Además, distingue entre recuperación total (cuando la segunda determinación de la FEVI es mayor del 50%), recuperación parcial (cuando la segunda determinación de la FEVI se encuentra entre 40 y 50%) y recuperación no funcional (cuando la segunda determinación de la FEVI no alcanza el 40%, por lo que no cumpliría el tercer criterio de FEVI recuperada). Se recomienda que el intervalo mínimo de tiempo acaecido para la reevaluación de la FEVI debe ser de mínimo 3 meses para evitar cambios agudos en la FEVI secundarios a condiciones de carga o FC. Sin embargo, esta definición da lugar a algunas dudas en la interpretación como en qué momento ha de ser medida la FEVI (si en fase aguda, en fase estable o si es indiferente).

2.C. CONCEPTO FEVI MEJORADA

Aunque los pacientes cuya FEVI normaliza por encima del valor de 50% suelen estar asociados a un pronóstico más favorable, aquellos que presentan una mejoría parcial en la FEVI sin llegar a normalizar presentan mejor pronóstico que aquellos que mantienen o empeoran la FEVI a lo largo del tiempo. Nadruz observó que los pacientes que pasaron de una FEVI < 40% a ligeramente deprimida (mayor de 40% pero sin llegar a 50%) presentaban un mejor pronóstico (en cuanto al *endpoint* combinado de mortalidad, implante de asistencia ventricular o trasplante) que los pacientes que presentaban persistentemente FEVI reducida o persistentemente FEVI *midrange*.⁶ Otros estudios establecen un valor inicial de FEVI deprimida para asumir que se encontraba reducida, fijan un porcentaje de mejora para que se considere que mejoran pero no requieren una FEVI final en la medición posterior para considerar que se ha recuperado.^{89,94}

Las guías actuales de la AHA de 2022 emplean el término de FEVI mejorada (*Heart failure with improved EF*) en lugar del término de FEVI recuperada para referirse a los pacientes que presentaban FEVI <40% y posteriormente mejoraron por encima de este porcentaje, sin establecer un punto de corte en valor porcentual que acote esta definición.⁸ Consideran que el hallazgo de una mejoría en la FEVI según estos criterios, aunque selecciona un subgrupo de buen pronóstico, no supone una recuperación miocárdica total.

Así, Abe y cols. en su base prospectiva de pacientes con IC y FEVI<40% que presentaron una mejoría de FEVI en un periodo medio de 4 meses, distinguieron entre aquellos que conseguían valores absolutos de FEVI por encima del 50% (y consecuentemente mejoraban al menos un 10% la FEVI) frente a aquellos que no alcanzaban la recuperación (quedaban en el grupo de FEVI ligeramente deprimida). Se observó que únicamente los que presentaba FEVI por encima del 50% en el seguimiento presentaban mejor pronóstico en cuanto a eventos cardíacos y mortalidad por todas las causas, mientras que el grupo *midrange* no alcanzó la significación estadística.⁶⁶ Todo esto parece corresponder en el mejor pronóstico de los sujetos con recuperación del miocardio frente a los remisión del miocardio.

2.D. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON MEJORÍA EN LA FEVI

La mayoría de los estudios ellos coinciden en el perfil de los pacientes con FEVI mejorada o recuperada: son más a menudo mujeres, jóvenes, con poca carga de comorbilidades como enfermedad coronaria, HTA, DM, enfermedad pulmonar crónica (EPOC) o FA, etiología del fallo cardíaco distinta a la cardiopatía isquémica y suelen presentar una duración corta de la IC. La razón por la que las mujeres con IC (pese a tener una peor tolerancia física a la enfermedad) se asocian con una tasa mayor remodelado inverso está por dilucidarse, aunque se ha postulado que los efectos del estrógeno en las células vasculares y cardíacas desempeñan un papel crucial. Sin embargo, la mayoría de las mujeres presentan IC después de la menopausia, cuando los niveles de estrógenos circulantes son bajos, lo que cuestiona sus efectos protectores. En este sentido, es importante distinguir entre la síntesis ovárica de estrógenos, que está sujeta a cambios dramáticos durante el curso de la vida, particularmente después de la menopausia, y la síntesis intramiocárdica, que parece estable a lo largo de la vida.⁹⁵

Algunas entidades se han relacionado con mayores tasas de recuperación miocárdica como son el hipertiroidismo, la miocardiopatía periparto, miocarditis linfocítica aguda, isquemia transitoria, taquimiocardiopatía y tóxicos como el etanol, inhibidores de la enzima tirosin quinasa o algunas antraciclinas como Trastuzumab.^{57,96,97} Givertz encontró tasas de recuperación de FEVI > 50% en un rango del 60 al 100% de los casos cuando consideraba cardiomiopatías secundarias a taquicardia, Tako-Tsubo e hipertiroidismo en pacientes con aparición de la causa subyacente de la cardiopatía de reciente aparición (inferior a 6 meses).⁹⁸ Sin embargo, en el caso de Tako-Tsubo la proporción de pacientes que pueden desarrollar un fenotipo de disfunción sistólica es desconocido. Tampoco queda claro cuales de estos pacientes se beneficiaría de tratamiento continuado de disfunción sistólica. La etnia blanca se ha relacionado también con mejores tasas de recuperación de FEVI en el seguimiento.⁹⁹

En cuanto a etiología coronaria, se ha observado asociación con la mejoría de FEVI en los casos en los que se puede realizar revascularización coronaria, con mayor probabilidad de mejorar tanto en valor de FEVI como en capacidad funcional y supervivencia en caso de presentar segmentos considerados viables, pese a que la utilidad de los test de viabilidad miocárdica en esta valoración permanezcan inciertos.¹

2.E. TRATAMIENTO DIRIGIDO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

El tratamiento empleado habitualmente en IC, derivado de la evidencia científica disponible, consiste en terapias que buscan mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. El mecanismo consiste en revertir el remodelado patológico y propiciar cambios saludables en la biología del miocito cardíaco y de la matriz extracelular y, consecuentemente, cambios en las propiedades de las cámaras cardíacas, especialmente el VI. Esto puede verse traducido en una mejoría de parámetros como la FEVI.

Los betabloqueantes son una terapia médica ampliamente relacionada con el remodelado inverso. Su efecto sobre el remodelado ventricular ha demostrado ser dosis dependiente.⁶³ Su efecto inotropeo y cronotropeo negativo sobre el corazón ayuda a un menor consumo de oxígeno y un metabolismo menos adverso del miocito. El tratamiento con betabloqueantes se ha relacionado también con una menor hiperfosforilación del receptor de rianodina, la cual se ha visto implicada en la disfunción contráctil del miocardio debido a su relación con la fuga de calcio del retículo sarcoplásmico en corazones insuficientes.¹⁰⁰ Un subestudio del ensayo clínico MERIT-HF en pacientes con disfunción sistólica del VI el tratamiento con metoprolol durante 6 meses provocó un 28% de aumento de la FEVI.¹⁰¹

La IC activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona como mecanismo reflejo compensador del organismo. Esta activación neurohormonal y señalización excesiva de la angiotensina II provoca sobre el miocardio una hipertrofia deletérea de los miocitos mediados por el TGF- β y la endotelina-1. El uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) posibilita una disminución de este mecanismo neurohormonal mediante la supresión de la señalización fibroblástica y el depósito de colágeno, reduciendo en consecuencia la fibrosis miocárdica.¹⁰² Los IECA reducen el efecto de la estimulación β -adrenérgica incrementando la producción del óxido nítrico el cual atenúa el efecto inotropeo de los β agonistas.¹⁰³

Los ensayos clínicos con IECA muestran resultados favorables. En un estudio que incluyó a pacientes con FEVI deprimida aleatorizados a tratamiento con Enalapril vs placebo, el fármaco se asoció con una mejor función diastólica y una menor dilatación e hipertrofia del VI.¹⁰⁴ Tsutamoto y cols. demostraron que el tratamiento con antagonistas de la aldosterona en pacientes con FEVI deprimida se relacionó con una reducción del IMVI y VTDVI y una mejoría en los niveles plasmáticos de péptido natriurético en el seguimiento.¹⁰⁵ Más recientemente los inhibidores de la neprilisina (combinación Sacubitrilo/Valsartan) han demostrado mejorar el pronóstico en pacientes con IC y FEVI reducida. Asimismo se ha relacionado con una mejoría en las cifras de péptido natriurético, VTDVI, FEVI y presión pulmonar.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ De manera conjunta, se concluye que el sistema adrenérgico y el renina-angiotensina-aldosterona se encuentran en la patogénesis del remodelado patológico y que mitigar sus mecanismos propicia un enlentecimiento del remodelado adverso ventricular.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGLT2) también han demostrado su utilidad en población con IC al inhibir la reabsorción del sodio en el túbulo contorneado proximal de la nefrona, incrementando a la natriuresis y mejorando el pronóstico de los pacientes.^{1,109} De hecho en la inclusión de pacientes del presente trabajo los iSGLT2 no habían sido aprobados para el tratamiento de la IC pero actualmente presentan un alto nivel de evidencia tanto para FEVI deprimida como preservada.¹⁰⁹

Pacientes con disfunción ventricular izquierda que son candidatos para implante de resincronizador cardíaco suelen presentar un adecuado remodelado ventricular inverso, ya que la sincronización y reducción del QRS en la sístole ventricular asociada a este tratamiento,

tienen como consecuencia una cascada de efectos positivos como son una mejor contractilidad y llenado ventricular, reducción de la regurgitación mitral y una menor actividad simpática y estrés miocárdico.¹¹⁰ Los llamados “super-respondedores” se definen como los que presentan un incremento absoluto en la FEVI superior al 14,5% y se han asociado a una sustancial mejoría en los síntomas de IC, tolerancia al ejercicio y un menor riesgo de rehospitalización por IC o mortalidad. La presencia de BRIHH y/o anchura del QRS > 150ms en sujetos con FEVI deprimida son factores predictores de un mayor remodelado ventricular secundario al resincronizados.¹¹¹

RIESGO DE RECAÍDA DE LA FEVI

Varios estudios han observado que los pacientes que mejoran/recuperan la FEVI no están exentos de reingresos hospitalarios e incluso presentan **riesgo de volver a empeorar la FEVI en el futuro**. Estos pacientes, en los casos en los que se consigue la remisión del miocardio pero no una recuperación completa, mantienen un perfil bioquímico y tienen activados sistemas neurohormonales de manera similar a los pacientes que presentan todavía IC clínica.

Sujetos con FEVI recuperada pero que mantienen dilatación de VI parecen tener un mayor riesgo de un nuevo posterior de la FEVI.¹¹² El SLG más afectado en el momento de la mejoría de la FEVI se ha descrito como predictor de recurrencia de la disfunción en el seguimiento.¹¹³ En otro estudio con pacientes que habían recuperado la FEVI tras tratamiento con betabloqueantes, los predictores de una recurrencia de la disfunción sistólica en el seguimiento resultaron ser un valor de FEVI recuperada menor (medias de 51%), un mayor DTDVI y la presencia de BRIHH.¹¹⁴ No obstante, todavía no se conocen con detalle el perfil exacto de los pacientes que se encuentran en riesgo de recaída. Por ello, el mantenimiento del tratamiento de IC en todos pacientes que presentaron recuperación de la FEVI resulta motivo de controversia. Los pacientes presentan un muchos casos un perfil bioquímico sugestivo de activación de las vías neurohormonales activas en la IC, por lo que el mantenimiento de los tratamientos que bloquean estas vías se ha postulado beneficioso para estos pacientes.⁷⁹

Uno de los primeros estudios en considerar la importancia de la continuación del tratamiento fue un antiguo ensayo clínico que evaluó la continuación de terapia con betabloqueantes en pacientes con FEVI ligeramente deprimida (FEVI media 46%) que previamente era <40%. En el 85% de los casos que discontinuaron el tratamiento con betabloqueantes la FEVI se deterioró en el seguimiento (hasta una media del FEVI 35%) y el 40% de ellos tuvieron recurrencia de síntomas relacionados con IC.¹¹⁵ Un reciente ensayo clínico (TRED-HF) evaluó el pronóstico de pacientes con miocardiopatía dilatada que habían presentado una mejoría de la FEVI partiendo de una FEVI < 40% a una FEVI > 50% y cuyos volúmenes ventriculares y péptidos natriuréticos se habían normalizado. Fueron aleatorizados a mantenimiento o suspensión del tratamiento de IC. En el grupo que mantuvo el tratamiento no se observó recurrencia de la disfunción en los primeros 6 meses mientras que la tasa de recurrencia fue del 44% en aquellos que lo suspendieron. Posteriormente se suspendió el tratamiento a los pacientes que inicialmente habían mantenido el tratamiento, observando en este grupo una tasa de recurrencia de la miocardiopatía dilatada del 36%.⁷⁹

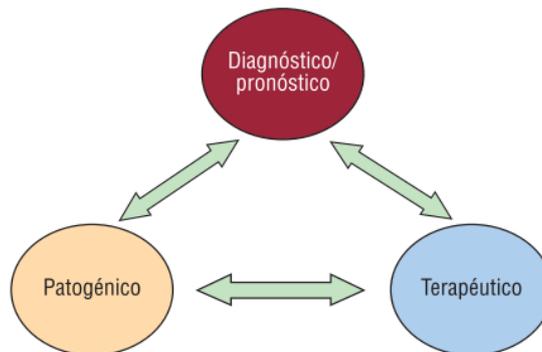
En resumen, con la evidencia actual el tratamiento de IC con disfunción sistólica debería mantenerse en los pacientes cuya FEVI se haya normalizado en el seguimiento para evitar recaídas y eventos en el seguimiento.

3. BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

Un biomarcador (BMC) es una molécula de naturaleza variada, habitualmente proteica, esencial para el manejo de una determinada entidad. Las bases para el diagnóstico de una patología siguen siendo la anamnesis y la exploración física pero en la medicina actual pruebas objetivas y cuantificables, como las pruebas de imagen y los marcadores en sangre periférica, son indispensables para poder apoyar el diagnóstico y el manejo de una enfermedad.

La IC no es ajeno a esto y los biomarcadores (BMCs) son herramientas esenciales para el diagnóstico, manejo terapéutico y valoración pronóstica de los pacientes.^{1,116-121} Las propias guías de la ESC dejan fuera de duda el valor pronóstico de estas moléculas, aunque ponen en entredicho el grado que la terapia dirigida debe ser monitorizada exclusivamente a partir de un BMC y no tanto por una valoración global (anamnesis, exploración física, ECG, ETT) del paciente con IC.¹ No existe, por tanto, el BMC ideal en IC.

Figura 12. Características del biomarcador ideal en enfermedad cardiovascular. Tomado de Martín-Ventura et al. Sociedad Española de Cardiología¹²²



Los BMCs deben cumplir una serie de criterios para ser considerados en la evaluación de la IC, tales como la especificidad de su aparición en esta enfermedad, la cuantificación de manera sencilla (a través de sangre u orina si es posible), que resulte económica, disponible en la práctica clínica, que presente una estabilidad circadiana (sin grandes variaciones según el momento del día en el que se cuantifique) y relevante para el pronóstico de la enfermedad.¹²²

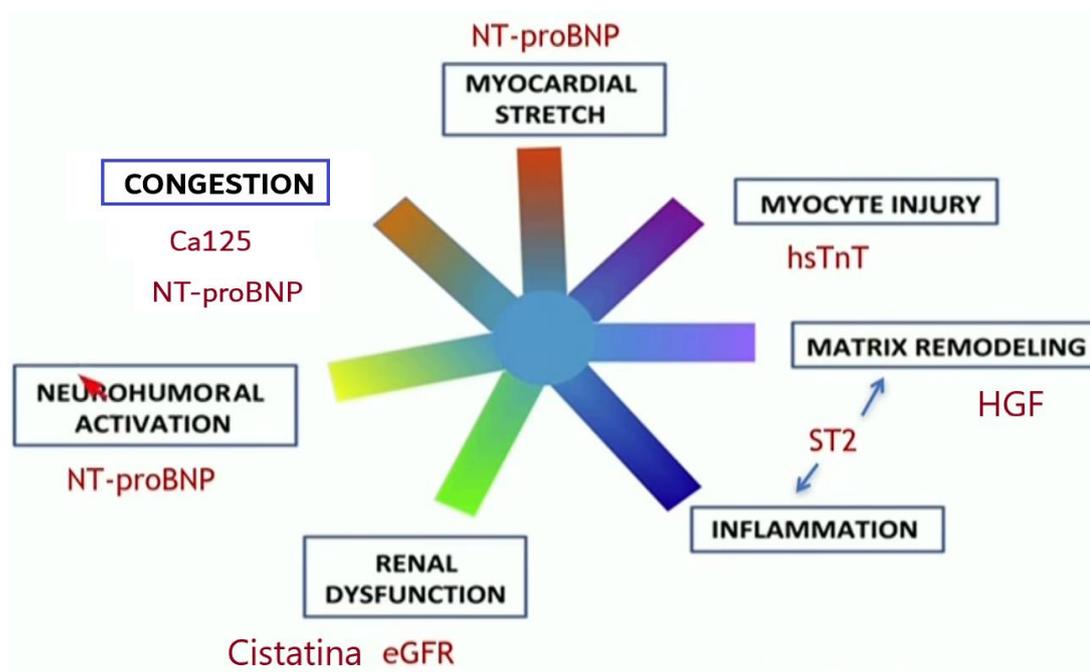
El estudio de los BMCs debe valorar múltiples moléculas que actúen en distintas vías de la compleja fisiopatología de la IC. Algunos de ellos como la función renal, iones y hemograma se encuentran disponibles en prácticamente cualquier análisis básico y también presentan relación pronóstica en pacientes con IC.

La anemia es frecuente en los pacientes con IC, tanto en fase aguda como crónica. Su etiología es frecuentemente multifactorial y no obedece siempre a la etiología ferropénica, aunque es frecuente encontrar en estos pacientes ambas entidades. Se ha observado que el grado de anemia está relacionado con la gravedad y el pronóstico (síntomas más avanzados y menor supervivencia) de la IC.¹²³ Es más prevalente en mujeres, personas mayores y en presencia de insuficiencia renal. Sin embargo, únicamente el tratamiento con hierro intravenoso en pacientes con FEVI reducida parece influir en la mejoría del pronóstico y no se ha demostrado que el tratamiento de la misma en fase ambulatoria mejore el pronóstico de estos pacientes.¹

La hiponatremia es frecuente en pacientes con IC, favorecida entre otras causas por el uso de los diuréticos y también tiene significado pronóstico. Tanto valores elevados como disminuidos de sodio se relaciona con una mayor mortalidad en esta población. ¹

Existen BMCs específicos y representativos de los complejos procesos fisiopatológico intercurrentes que tienen lugar en la IC.

Figura 13. Resumen vías fisiopatológicas intercurrentes en la insuficiencia cardíaca y biomarcadores representativos de cada una de ellas que han sido analizados en el presente estudio. Adaptado de Bayés-Genis et al. European Heart Journal (2018)¹²⁴



3.A. NT-PROBNP

La posibilidad de evaluar al corazón como un órgano endocrino surgió a partir del descubrimiento de las formas activas de los péptidos natriuréticos, el *atrial natriuretic peptide* (ANP) en 1981 y más adelante el *B-type natriuretic peptide* (BNP) estructuralmente similares (de 32 aminoácidos el BNP comparte 17 con el ANP), pero genéticamente distinto.¹²⁵

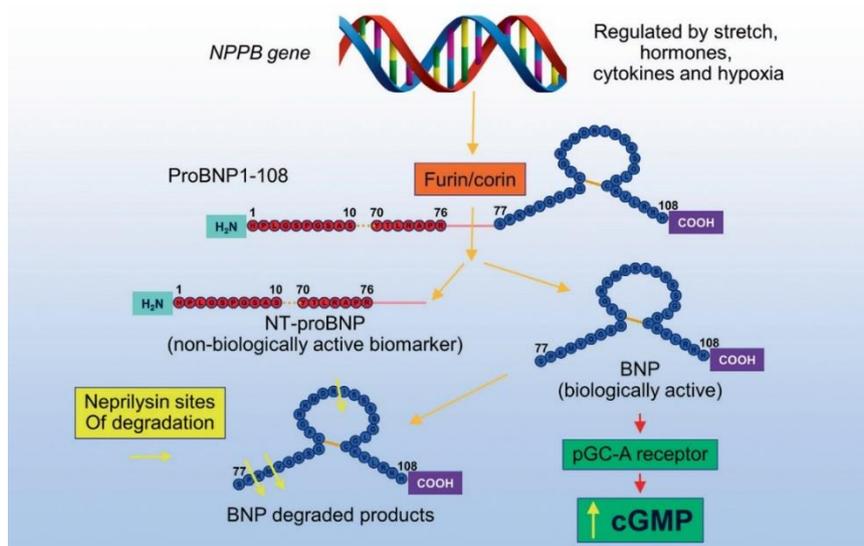
El corazón en realidad libera los precursores de estas hormonas (los proANP y proBNP), en respuesta al incremento del estrés miocárdico (tanto auricular como principalmente, ventricular) aunque también secundariamente a estímulos inflamatorios, hormonales (como la endotelina, la angiotensina II y citoquinas) y la isquemia/hipoxia miocárdica.

Las prohormonas son posteriormente procesadas mediante las enzimas proteolíticas corina y furina, en sus formas biológicamente activas (ANP y BNP) y también en sus formas biológicamente inactivas N-terminales (NT-proANP y NT-proBNP).

Las formas activas se unen al mismo receptor (*guanylyl cyclase A receptor*, pGC-A) activando la vía del GMP-cíclico y provocando una cascada de reacciones pleiotrópicas como la natriuresis, fenómenos de vasodilatación, el remodelado inverso (disminuyendo la hipertrofia y la fibrosis y mejorando la relajación ventricular) e inhibir el eje renina-angiotensina-aldosterona.

El almacenaje de los péptidos es diferente. El ANP es capaz de almacenarse en gránulos que se segregan y proporcionan una rápida liberación del mismo. El BNP solo es posible detectarlo en respuesta a un estímulo mantenido capaz de activar toda la cascada de la formación del BMC, en respuesta a un estímulo mantenido; la vida media del BNP es de aproximadamente 22 minutos, mientras que el de su porción aminoterminal es de aproximadamente 70 minutos.¹²⁶

Figura 14. Proceso biológico del péptido natriurético (BNP). Tomado de McKie et al (2016).¹²⁷



RELACIÓN ENTRE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En pacientes con IC las concentraciones circulantes de los péptidos natriuréticos se encuentran elevadas. Factores como el incremento del volumen ventricular, la cardiopatía isquémica y la sobrecarga de presión se han postulado como causas de un aumento de los niveles plasmáticos de estos BMCs. Un estudio en pacientes con IC que evaluó la relación entre la secreción de BNP y los parámetros hemodinámicos intracardíacos obtenidos mediante cateterismo, el estrés

telediastólico del VI fue el parámetro que más robustamente se asoció con los niveles de BNP, tanto en pacientes con disfunción sistólica como diastólica.¹²⁸ Recientemente se ha concluido que la liberación de BNP en el miocardio se encuentra determinada por el estrés telesistólico de la pared del VI y que los efectos de la sobrecarga diastólica y la presión pulmonar enclavada son débiles.¹²⁹ En ciertos casos, como en los pacientes con FA, los péptidos natriuréticos son producidos en mayor medida por el miocardio auricular.⁷

La principal enzima encargada de la degradación de las formas activas es la neprilisina, ubicada principalmente en el riñón, la cual se encarga de la degradación de las formas activas de los péptidos, pero no metaboliza las formas N-terminales. Esto presenta importantes consecuencias a la hora de la medición de los péptidos natriuréticos en sujetos con IC, sobre todo en el contexto actual en el que el sacubitrilo/valsartan es un fármaco que ha demostrado su utilidad y es cada vez más empleado en la práctica clínica.¹⁰⁷

Este fármaco, al ser un inhibidor de la neprilisina, reduce la degradación de varios péptidos vasoactivos endógenos compensatorios de la IC, incluido el BNP, por lo que el nivel del BNP en plasma puede verse incrementado. Sin embargo, esto se traduce en beneficios biológicos y hemodinámicos que terminan por reducir también la síntesis de péptidos natriuréticos y secundariamente del NT-proBNP, en cuyo metabolismo no actúa la neprilisina, sino que se elimina de manera pasiva a través de la orina. Por tanto, un paciente en tratamiento con sacubitrilo/valsartan, puede presentar niveles de BNP incrementados y los de la porción aminoterminal del péptido, reducidos. Es por ello que NT-proBNP se postula como un mejor marcador de severidad de fallo cardíaco que el BNP en pacientes en tratamiento con este fármaco, siendo considerado actualmente el *gold standard* de los péptidos natriuréticos.¹²⁷

Otros factores que pueden influir en un aumento de los péptidos natriuréticos, sin que ello implique IC son la edad, el sexo, la FA, el ejercicio físico, la insuficiencia renal, la alta ingesta de sodio, el tratamiento crónico con esteroides y hormonas tiroideas. La obesidad es un factor que puede infradiagnosticar IC al presentar niveles de péptidos natriuréticos menos elevados secundario a un incremento de la degradación de éstos por el tejido adiposo.¹³⁰ Un 20% de los pacientes con diagnóstico invasivo de IC diastólica y FEVI preservada presentaban valores inferiores a los empleados para el diagnóstico.¹

VALOR DIAGNÓSTICO

Las guías de la ESC del año 2021 mantienen a los péptidos natriuréticos como un elemento fundamental para el diagnóstico de IC, gracias a su alto valor predictivo negativo. Así, se han postulado un BNP < 35pg/mL o un NT-proBNP < 125 pg/mL como valores de descarte de IC, con una sensibilidad del 94-98% para el diagnóstico. En FA, los valores de péptidos natriuréticos pueden encontrarse elevados por la propia arritmia cardíaca, por lo que el punto de corte para descartar IC en estos pacientes se establece en <105 para BNP y < 365 para NT-proBNP.¹

La medición de BNP o NT-proBNP conduce a una mayor precisión diagnóstica, menor indecisión diagnóstica, mejor categorización de la IC y una terapia pautada más adecuada.¹²⁰ En un estudio comunitario de 1824 sujetos, prospectivo en el que se evaluó el perfil de BMCs de los sujetos sanos, los valores de péptidos natriuréticos fueron factores predictores del desarrollo de IC en el seguimiento (mediana de 11 años), pero solo NT-proBNP fue predictor del desarrollo del *endpoint* combinado de mortalidad CV y reingreso por IC en un seguimiento a 12 años. El resto de marcadores resultaron tener un peor rendimiento. Además una

estrategia de cribado que incluyera NT-proBNP o NT-proBNP sumado a la troponina I ultrasensible (TnIUs) presentaron los mejores rendimientos predictivos de incidencia de IC.¹²¹

Si bien en pacientes con **FEVI reducida** (<50%) la presencia de signos/síntomas sugestivos de IC son suficientes para el diagnóstico de IC, para **FEVI preservada** el diagnóstico de IC precisa de la aparición de otros marcadores alterados como los péptidos natriuréticos.

Para la valoración de IC aguda los puntos de corte son algo distintos. Aquí, los péptidos no son una condición *sine qua non* para el diagnóstico ya que éste puede realizarse por medio de la anamnesis, exploración física y/o pruebas complementarias, pero su valor alterado o normal ayuda para poder diagnosticar o descartar IC. Los valores aceptados para BNP son >100pg/mL, mientras que para NT-proBNP existen unos umbrales acotados según la edad del sujeto: pacientes menores de 55 años precisan de valores > 450pg/mL, entre 55 y 75 años > 900pg/mL mientras que en > 75 años los valores aceptados son > 1800pg/mL.¹³⁰ En el estudio PRIDE, el NT-proBNP obtenido en pacientes que acudían al servicio de Urgencias por IC aguda, el valor de 900ng/L obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.94 (0<0.001) para el diagnóstico de IC. Ésta fue superior a los criterios clínicos (0.90) y la sumar de criterios clínicos con analíticos incrementó la predicción a hasta 0.96. Al establecer límites estratificados según la edad los resultados demostraron un mayor rendimiento diagnóstico. Este estudio también mostraron buenos resultados con BNP, aunque fueron ligeramente inferiores a NT-proBNP.¹²⁶

VALOR PRONÓSTICO

Los péptidos natriuréticos han demostrado su utilidad pronóstica en IC, tanto en fase crónica como aguda, aunque al tratarse de contextos clínicos diferentes, presentan algunas diferencias en sus rendimientos en ambos contextos. La importancia de los péptidos natriuréticos está bien establecida en la población con IC, tanto para el diagnóstico como para el pronóstico clínico y su medición y monitorización seriada es un *endpoint* habitual en varios ensayos clínicos:

Fase aguda

En IC aguda, los valores de NT-proBNP elevados se han asociado con un peor pronóstico clínico. En este contexto, los pacientes con FEVI deprimida presentan habitualmente valores de péptidos más elevados que los de FEVI preservada, muy posiblemente debido al mayor estrés parietal del miocardio en FEVI deprimida. Independientemente del valor de la FEVI los valores elevados de péptidos en las respectivas cohortes se asocia con un peor pronóstico.^{131,132} La correlación de los niveles de NT-proBNP y la gravedad de los síntomas muchas veces no es exacta pero las concentraciones de BNP o NT-proBNP se han postulado como mejores predictores de eventos que la evaluación clínica y el examen físico.^{133,134}

Debido a la diversidad de factores diferentes a IC que pueden elevar los péptidos natriuréticos, se ha estudiado si la variación de los péptidos natriuréticos durante el tratamiento presenta un rendimiento pronóstico mejor que definir unos valores absolutos como objetivo a alcanzar. Así, en trabajos como el de Bayes-Genis y cols. en pacientes hospitalizados por IC se observó un peor pronóstico en los que la **reducción** de NT-proBNP durante la hospitalización fue menor (típicamente, una disminución menor del 15 %) que en los que presentaron una disminución del péptido de al menos un 50%.¹³⁵ Sin embargo, otros trabajos han concluido que el valor final del péptido natriurético (en este caso BNP), sobre todo al combinarlo con variables clínicas, presenta un valor pronóstico mayor que el cambio porcentual de BNP durante la hospitalización por fallo cardíaco.¹³⁶

En FEVI preservada existe poca evidencia pronóstica en pacientes guiados a partir de valores de NT-proBNP. Un pequeño estudio randomizado de pacientes que habían presentado ingreso por IC en el año previo, no mostró beneficio pronóstico al guiar el tratamiento según de los valores de BNP, ya que a pesar de que la estrategia médica fue más agresiva, no se tradujo en una mayor reducción del BNP e incluso se observó una tendencia negativa al guiar a los pacientes con esta estrategia.¹³⁷

Fase ambulatoria

El ensayo clínico GUIDE-IT, evaluó el pronóstico en función de una terapia guiada por los péptidos natriuréticos o mediante el cuidado médico habitual. Se evaluó también el grado de remodelado ventricular inverso mediante ETT al año del seguimiento. No se obtuvo una diferencia significativa en el remodelado inverso ni en los eventos clínicos en función del tipo de estrategia de tratamiento pero una reducción del NT-proBNP hasta <1000pg/mL se tradujo en una menor tasa de eventos clínicos, ya que ninguno de los sujetos que obtuvieron esta reducción del NT-proBNP presentaron reingreso por IC o fallecimiento ($p < 0,001$). La reducción del NT-proBNP se asoció con una menor tasa de FA, vasculopatía periférica, insuficiencia renal y cardiopatía isquémica. Además de la significación estadística en los *endpoints* duros, este estudio demostró un evidente mejor remodelado ventricular inverso con una recuperación en la FEVI de un 9,9% frente a 2,9% ($p < 0,001$) y del SLG (-2,8 frente a -0,6, $p = 0,003$) todo ello a expensas de mejoría en los VTDVI ($p = 0,006$) y principalmente del VTSVI ($p < 0,001$) respecto a la medición inicial.¹³⁸ Un metaanálisis en IC crónica con amplia mayoría de sujetos con FEVI deprimida observó una mejoría en la supervivencia en sujetos cuyo tratamiento se ajustó según los niveles de los péptidos natriuréticos frente al cuidado médico habitual, principalmente a expensas de pacientes menores de 75 años. Se observó una mayor toma de IECAs (fármaco con evidencia en FEVI deprimida) en los grupos que guiaron su tratamiento a partir de los valores de péptidos natriuréticos, hecho que podría explicar la diferencia observada y no tanto el que el tratamiento fuera guiado de una u otra determinada estrategia de tratamiento.¹³⁹ Un metaanálisis, diseñado para evaluar el mismo propósito, concluyó que el tratamiento ajustado al cambio de valores BNP y NT-proBNP no se asoció con una reducción en la mortalidad.¹⁴⁰

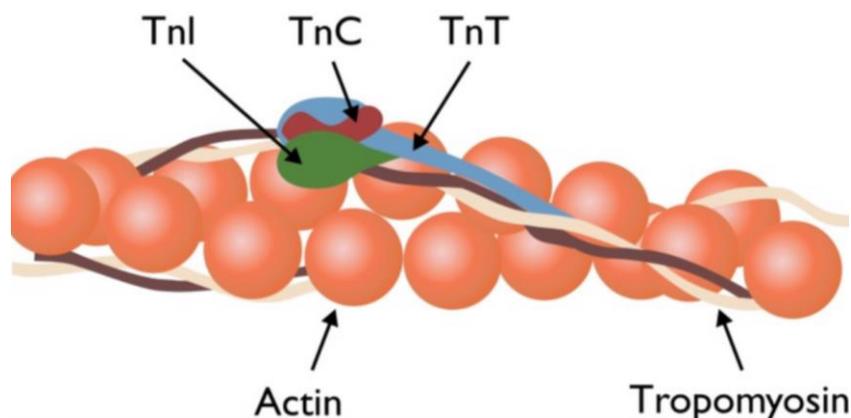
En un estudio de pacientes ambulatorios de edad avanzada (> 70 años) con diagnóstico de IC y FEVI preservada, los pacientes pertenecientes al cuartil con valores de NT-proBNP <176pg/ml presentaron un mejor pronóstico (mortalidad total o reingreso por IC) que otros cuartiles con valores de NT-proBNP superiores, incrementándose de manera progresiva el riesgo de evento en función del cuartil perteneciente. Los pacientes del cuartil superior (NT-proBNP >1035pg/mL), eran más mayores, con mayor prevalencia de FA, y tamaños ventriculares mayores. El NT-proBNP además demostró ser un factor predictivo del pronóstico en el análisis multivariante, a diferencia de otras las variables del ETT.¹⁴¹

Por tanto, aunque la evidencia y el contexto clínico es muy diverso, (en ocasiones con resultados contrapuestos) reducir los valores de NT-proBNP se asocia con un mejor pronóstico en el seguimiento de los pacientes con IC aguda. No obstante, tanto en este contexto como en fase estable, existe evidencia dispar sobre si el tratamiento de estos pacientes debe ser ajustado en función del valor de NT-proBNP y actualmente este es un parámetro más (aunque importante) a tener en cuenta al plantear el manejo clínico de estos pacientes.

3.B. TROPONINA T ULTRASENSIBLE

El complejo troponina es una proteína globular de gran peso molecular y que está formado por tres subunidades: toponina C unida al calcio, troponina I unida a la actina y troponina T que se une a la tropomiosina.

Figura 15. Esquema del complejo troponina y las subunidades constituyentes.¹⁴²



La utilidad de esta proteína dentro del organismo es ayudar en la contracción del músculo. Pese a que la troponina se encuentra en el músculo miocárdico y en el esquelético, la secuencia de aminoácidos de la proteínas en cada localización es diferente, por lo que su detección en sangre periférica es específica de una u otra localización.

Su detección en sangre implica la necrosis del cardiomiocito en donde se encuentra y es considerado el ejemplo más claro del daño directo del cardiomiocito. Su uso más extendido es en el contexto del síndrome coronario agudo (SCA), aunque también ha demostrado utilidad pronóstica con eventos cardiovasculares y mortalidad total en estudios comunitarios.¹⁴³

Sin embargo, en el contexto de la IC la troponina tiene utilidad, y dentro del complejo fisiopatológico que se lleva a cabo en el organismo durante este síndrome, el daño directo del miocito es uno de los factores a tener muy en cuenta debido a la importante información pronóstica que aporta.

Población sana

En la cohorte de Framingham, la troponina I ultrasensible (Tnlus) resultó predictor de mortalidad global e incidencia de casos de IC tras ajustar por factores clínicos y otros BMCs.¹⁴⁴

Estos resultados se ratifican también en otro estudio comunitario de sujetos sanos, prospectivo donde se evaluó el perfil de BMCs de los sujetos. El valor inicial de troponina ultrasensible elevado fue predictor del desarrollo de IC y del desarrollo de MACE (*endpoint* combinado de mortalidad CV e ingreso por IC) en un seguimiento de 12 años, incluso tras ajustar por NT-proBNP. Además, una estrategia de cribado que aunaba valores alterados de Tnlus y NT-proBNP resultó más útil que cada BMC por separado para el *screening* de la incidencia de IC en 4 años de seguimiento.¹²¹

Fase aguda

En sujetos ingresados la utilidad pronóstica de la troponina ha sido testada.

En el ensayo clínico ASCEND, compuesto principalmente por pacientes con FEVI deprimida (FEVI media = 30,7%) y evaluando troponina convencional, obtuvo mayor utilidad de la troponina medida de manera ambulatoria un mes después del alta hospitalaria no encontrando asociación en los cambios de troponina desde fase aguda a la reevaluación ambulatoria al mes.¹¹⁸

La troponina ultrasensible parece presentar un mejor rendimiento pronóstico que los valores de troponina convencional en este contexto: un estudio español en el que se excluyeron los pacientes ingresados por SCA, se detectaron valores de Troponina T ultrasensible (TnTus) circulante en el 98% de los pacientes (de los cuales el 81% se encontraba por encima del percentil 99 de población sana), mientras que el método convencional tan solo detectó un 56%. Los pacientes con valores de TnTus elevados (por encima de 20pg/mL) presentaron un significativo riesgo de muerte en una mediana de 406 días.¹⁴⁵ Otro estudio demostró igualmente la significación pronóstica en pacientes ingresados por fallo cardíaco de los valores de TnTus, en cuanto a mortalidad en el seguimiento durante el primer año; en estos pacientes los niveles de troponina convencional no fueron detectables.¹⁴⁶

Fase ambulatoria

En esta fase de IC, la utilidad pronóstica de la troponina también se ha demostrado.

Un subestudio del ensayo clínico PARADIMG-HF, mostró que los niveles de troponina se observaron más elevados en pacientes diabéticos y la troponina demostró ser predictora de eventos en el seguimiento siendo complementario al NT-proBNP en el análisis multivariante.¹⁴⁷

Otro subestudio reciente del ensayo clínico EMPEROR-Reduced concluyó que los valores elevados de TnTus se correlacionan la gravedad clínica y el pronóstico de los pacientes con IC y FEVI reducida, con otros BMCs, comorbilidades, curso clínico y riesgos que son proporcionales a la magnitud de la elevación de troponina.¹⁴⁸

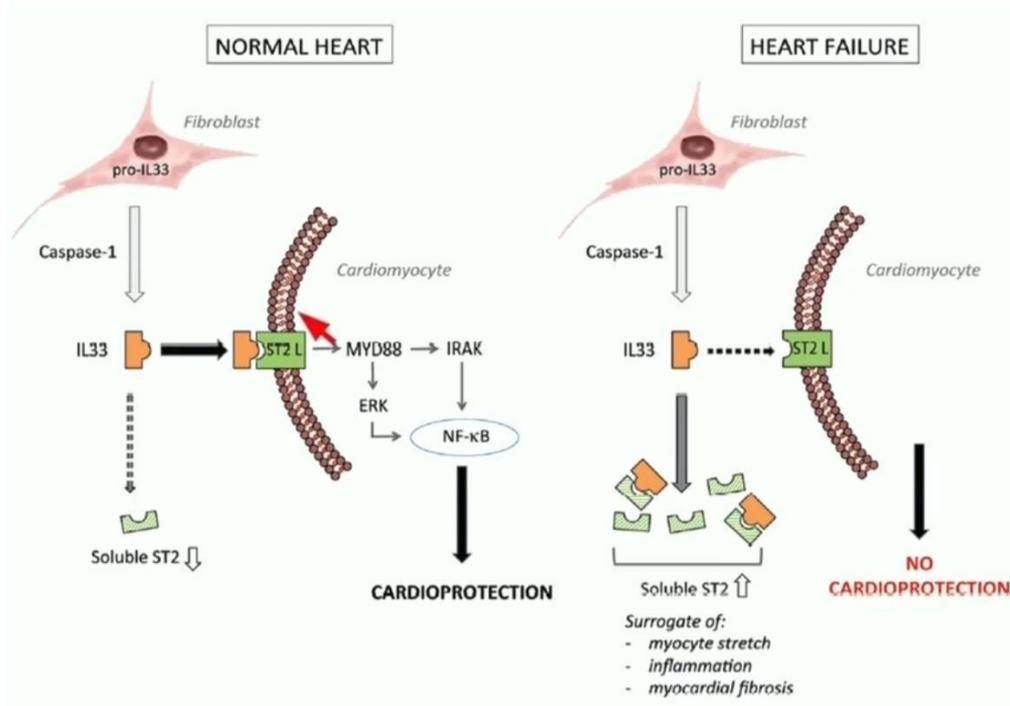
Se ha postulado que en pacientes con FEVI deprimida e IC aguda (subgrupo en el que por otra parte, existen más estudios), los valores de TnTus presentan un mejor rendimiento puesto que en este grupo predominan la elevación de BMCs relacionados con el estrés miocárdico, al contrario que en preservada, donde los BMCs asociados con la inflamación y la función endotelial jugarían un rol más importante.¹⁴⁹ Sin embargo, un subestudio del ensayo clínico PARADIMG-HF, mostró que los niveles de troponina en pacientes con y sin cardiopatía isquémica fue similar.¹⁴⁷ Además, en el ensayo clínico PARAMOUNT con IC y FEVI preservada en fase ambulatoria se observó que un 55% de los pacientes presentaban TnTus por encima el umbral de lesión miocárdica (>14 µg/mL) y esto se asoció con una mayor edad y tamaño de AI, DM2, valores mayores de BNP y peor función renal.¹⁵⁰

Por tanto, la troponina ultrasensible podría tener rentabilidad pronóstica en toda la población con IC.

3.C. ST2

El ST2 soluble (ST2) es una proteína perteneciente a la familia de las interleucinas (IL-1). Esta formado por una forma transmembrana (ST2L) encargada de transmitir la señal a través de un complejo en el que interviene la interleucina (IL)- 33 y otra soluble, medible en plasma. El proceso habitual de esta señalización implica una señalización protectora en el corazón inhibiendo la fibrosis y la hipertrofia en respuesta a la sobrecarga de presión.¹⁵¹ La alteración producida experimentalmente en el gen ST2 en un modelo de ratón produjo una intensa hipertrofia cardiaca, fibrosis e IC, en comparación con los animales con el gen natural.¹⁵²

Figura 16. Esquema de la vía de la IL-33 y ST2 en el corazón normal y en IC. Tomado de Bayes-Genis et al. ¹⁵³



En IC se ha observado un incremento en los niveles de la forma soluble de ST2, de manera que interfieren en la unión de la IL-33 con el receptor específico, favoreciendo de manera indirecta un remodelado cardíaco adverso con la consiguiente hipertrofia y fibrosis del miocardio.^{151,154} La secreción y función cardíaca del ST2 continúa sin haberse aclarado por completo, por lo que existe controversia sobre su origen en IC; se ha postulado que esta molécula es secretada por el miocardiocito cuando las células son expuestas a una sobrecarga biomecánica.¹⁵¹

La importancia de este BMC radica en su utilidad para valorar la inflamación, remodelado, fibrosis miocárdica y capacidad pronóstica en relación a la IC. En la cohorte de Framingham, los valores elevados de ST2 fueron predictores de la incidencia de IC y eventos cardiovasculares en el seguimiento incluso tras ajustarse por otros factores pronósticos como los péptidos natriuréticos o la Tnlus.¹²¹

Fase aguda

El ST2 ha demostrado su utilidad pronóstica en sujetos hospitalizados. Un estudio español que evaluó a 107 sujetos hospitalizados por IC aguda, en donde se evaluaron el NT-proBNP (marcador de estrés parietal), la TnTus (lesión miocárdica) y ST2 (marcador del remodelado cardíaco), estos BMCs se asociaron de manera independiente la mortalidad global en el seguimiento. El ST2 por cada 10000pg/mL incrementó el riesgo de pronóstico adverso de manera significativa.¹⁵⁵

Un estudio multicéntrico que evaluó a pacientes hospitalizados por IC aguda observó un incremento del riesgo de evento adverso (*endpoint* combinado de mortalidad por todas las causas y reingresos por IC) en un seguimiento medio de 325 días tras el alta hospitalaria, en los pacientes que presentaban valores basales de ST2 elevados.¹⁵¹ Otro estudio que supone un análisis *post-hoc* del estudio IMPROVE HF, mostró que la eficiencia diurética (mediana 747ml por cada 40mg de furosemida administrados) evaluada a las 24h y 72h del ingreso, se asoció de manera significativa y negativa con los valores elevados de sST2, por lo que valores de ST2 elevados se asocian también con una peor respuesta diurética durante el ingreso por IC.¹⁵⁶ Las variaciones de los valores de ST2 durante la hospitalización también han mostrado relación con el pronóstico.¹⁵⁷

Fase ambulatoria

En pacientes ambulatorios la utilidad del ST2 y su variación a lo largo del tiempo también ha sido evaluada.¹⁵⁸

Además, el ST2 (reflejo de la fibrosis miocárdica y remodelado cardíaco) junto con NT-proBNP y la TnTus, son los 3 BMCs incluidos en la BCN Bio-HF *calculator*, elaborado a partir de una cohorte de pacientes ambulatorios con intención de estratificar el riesgo pronóstico de los pacientes (rendimiento pronóstico *c-statistic* de 0,79).¹¹⁶

Los valores séricos de ST2, a diferencia de otros como NT-proBNP, no se ven influenciadas por otros factores como el peso del paciente, la edad o la insuficiencia renal. Recientemente se ha estudiado la asociación de cifras de ST2 en pacientes con resistencia a los diuréticos en sujetos hospitalizados por IC aguda.

3.D. CA125

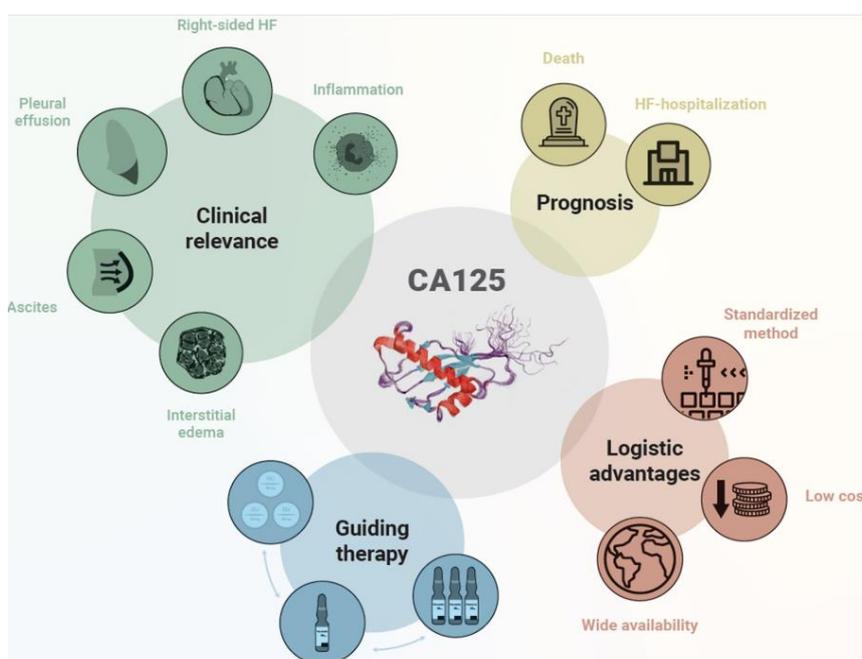
El antígeno carbohidrato 125 (CA125) es una compleja glucoproteína codificada por el gen MUC 16. El uso más extendido es como marcador tumoral para la monitorización del curso clínico de pacientes con cáncer de ovario. Se han visto valores elevados también en otras patologías malignas como la leucemia, linfomas, melanoma, cánceres de mama, pulmón y gastrointestinal. La vida media de este BMC varía de entre 5 y 12 días.^{159,160}

No obstante su aplicación en IC se encuentra también en consideración al haberse reportado elevado en pacientes con IC congestiva, como ocurre en sujetos hospitalizados por este motivo.¹⁶¹

La fisiopatología de este proceso no queda del todo claro; se ha probado que las células neoplásicas de hecho no son las productoras de este biomarcador, ni tampoco las del miocardio, y se ha propuesto que la elevación de este biomarcador se debida a la secreción de células mesoteliales del pleuropericardio y peritoneo en respuesta al estrés mecánico como pueden ser la sobrecarga de volumen o inflamatoria.¹⁶⁰ De hecho se han encontrado mayores concentraciones en pacientes con ascitis, derrame pericárdico y/o pleural.¹⁶²

El rol principal de este biomarcador es desconocida y parece estar envuelto en múltiples vías incluyendo las respuestas celulares inmunitarias. Se ha propuesto su utilidad como lubricante en las células epiteliales.¹⁶³ Resulta pues controvertido, si esta elevación simplemente refleja la activación de la vía de las citoquinas o si realmente CA125 constituye una sustancia activa responsable de la disfunción y daño miocárdico.

Figura 17. Esquema de la fisiopatología, utilidad clínica y ventajas logísticas del CA125 en IC: asociado congestión clínica y fallo cardíaco derecho. Correlación pronóstica con el riesgo de mortalidad y reingresos por IC; herramienta valiosa y ampliamente disponible para la titulación del tratamiento diurético. Tomado de Nuñez et al.¹⁶⁴



Fase aguda

El nivel de congestión parece estar asociado con los niveles de CA125 en IC. Es por ello que en fase aguda es donde ha demostrado su mayor utilidad pronóstica.¹⁶⁴

La monitorización de los niveles durante un proceso de hospitalización también ha demostrado su correlación con el grado de congestión, ya que se ha encontrado una reducción en sus niveles tras compensación y tratamiento específico de la IC aguda.¹⁶⁵ La importancia de la medición de este BMC radica en que niveles elevados en fase aguda han demostrado estratificar el pronóstico y valores más elevados se han relacionado con el desarrollo de eventos en el seguimiento.^{119,161} Por ello, en pacientes descompensados y congestivos, el CA125 se ha propuesto como posible marcador para monitorizar y guiar de esta manera la terapia descongestiva en los pacientes agudos en transición a la estabilidad clínica, ya que existen datos que sugieren que los niveles del BMC disminuyen en paralelo a la intensificación del tratamiento depletivo.¹⁶⁴

Se ha encontrado correlación en los niveles de CA125 en consonancia con la clase funcional y también mayores niveles en pacientes con FA.^{162,166}

Fase ambulatoria

En pacientes con IC crónica en fase estable, la mejoría en los niveles de CA125 también se han relacionado con una mejoría en la clase funcional.¹⁶⁵ Además en un estudio de 150 sujetos con IC en fase estable con disfunción sistólica, los niveles de CA125 se asociaron de manera significativa con la mortalidad y reingreso por fallo cardíaco en el seguimiento.¹⁶⁷

Relación con NT-proBNP

Un reciente estudio retrospectivo estudió la utilidad de la determinación de CA125 junto con NT-proBNP en pacientes hospitalizados por IC aguda. Se hallaron valores progresivamente más elevados de ambos BMCs se relacionaban con mortalidad CV en el seguimiento y que tanto los valores CA125 $\geq 47,6$ y NT-proBNP ≥ 3790 fueron variables independientes para predecir el evento en el análisis multivariante, por lo que la adición de CA125 aportó un valor pronóstico a los péptidos natriuréticos.^{119,162} Es por ello que ambos BMCs pueden jugar un rol complementario en fase aguda de IC.

En resumen, este BMC se ha considerado sinónimo de congestión en IC y se ha estudiado fundamentalmente en población hospitalizada aunque su evaluación ambulatoria puede ser también de interés al poder valorar congestión residual.

3.E. HGF

El factor de crecimiento hepatocitario (HGF) es una citoquina cuya diana terapéutica es un receptor específico tirosin-quinasa presente en las células epiteliales. Es reconocido como potente mitógeno de los hepatocitos, donde fue descubierto en primer término y de ahí su nombre. Además se conocen múltiples efectos angiogénicos beneficiosos sobre el endotelio, antiapoptóticos y antifibróticos.¹⁶⁸

En el contexto de la fisiopatología CV, el HGF se ha relacionado con el remodelado cardíaco en la IC al actuar como un potente antiapoptótico. Su acción implicaría una inhibición de las enzimas caspasas que se encuentran implicadas en el proceso de apoptosis celular de los miocardiocitos.¹⁶⁸ También actúa a nivel del metabolismo del colágeno, potenciando la acción de enzimas encargadas de la degradación del colágeno como las metaloproteinasas-1 (MMP), suponiendo en último término una disminución de la fibrosis miocárdica.¹⁶⁹

Se considera que presenta efectos cardioprotectores en el complejo proceso que es la IC, aunque su determinación elevada en suero implica ser un marcador de la apoptosis cardiomiocitaria y secundariamente del remodelado cardíaco adverso en pacientes con IC que, en caso de desarrollarse, presentan un peor pronóstico clínico.^{169,170} Por tanto, pese a sus efectos beneficiosos, sus valores elevados habitualmente implican un peor pronóstico clínico.

Fase aguda y relevancia pronóstica

Al igual que otros BMCs la variación en los niveles séricos presenta relevancia clínica: un estudio demostró una mayor concentración en el momento del ingreso hospitalario por IC aguda y una disminución de los niveles a lo largo de la hospitalización.¹⁷¹

En relación al pronóstico, este BMC también ha demostrado su utilidad en la predicción de eventos adversos en el seguimiento en el contexto de fase aguda y se ha sugerido que en el caso de etiología isquémica puede tener mayor relevancia y estar implicado en la compleja patología y progresión de la IC de etiología isquémica.¹⁷²

Fase ambulatoria

Un estudio en FEVI deprimida (<45%) ambulatorios observó una correlación positiva del HGF con la edad, DM2 y marcadores de IC avanzada como son: clase funcional más avanzada, la disfunción concomitante de VD, valores de VI más dilatados y valores de FEVI inferiores, patrón de relajación alterados o un valores más elevados de BNP.¹⁷⁰

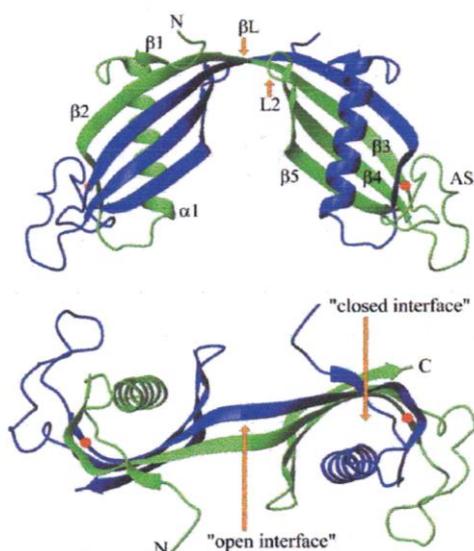
En resumen, las concentraciones sanguíneas de HGF se correlacionan de manera directa con la gravedad de la IC y con el peor pronóstico en el seguimiento en estos sujetos. Las variaciones del propio BMC se han relacionado con la evolución funcional (tanto mejoría como empeoramiento) de los pacientes. Por tanto, este BMC presenta datos que apoyarían su utilidad como molécula a cuantificar, incluso monitorizar) durante el seguimiento de pacientes con IC, incluidos los casos con etiología isquémica del fallo cardíaco.

3.F. CISTATINA-C

La Cistatina-C es una pequeña proteína no glicosilada de bajo peso molecular (120 aminoácidos, 13,3KDa) con actividad antiproteasa que se encuentra prácticamente en todas las células nucleadas del cuerpo humano.

Su metabolismo incluye la filtración renal a través del glomérulo, siendo catabolizada en el túbulo contorneado proximal de la nefrona, sin ser secretada o reabsorbida al flujo sanguíneo.

Figura 18. Modelo 3D de la Cistatina-C humana, vista horizontal (arriba) y perpendicular (abajo). Tomado de Mussap et al.¹⁷³



La Cistatina-C aporta información pronóstica en diferentes aspectos de la enfermedad CV. Un metaanálisis de pacientes con cardiopatía isquémica concluyó que los niveles de Cistatina elevados incrementaron en más de dos puntos el riesgo de mortalidad.¹⁷⁴

Fase aguda

Existen estudios en los que se ha observado una relación entre el nivel de Cistatina-C y los eventos clínicos en el seguimiento (mortalidad y reingresos por IC), aunque con considerable variación pronóstica entre los estudios.^{117,175,176} A raíz de esto, un metaanálisis reciente sobre estudios prospectivos de pacientes con IC que debían incluir la medición de la Cistatina-C y cuantificación de eventos clínicos (mortalidad y rehospitalización por IC) en el seguimiento, puso de manifiesto la utilidad pronóstica de este BMC tanto para mortalidad como para el evento combinado, por lo que destacan la utilidad que presenta la EFG estimada mediante la Cistatina en esta población. La mayoría de los estudios incluidos en el metaanálisis incluyó a pacientes que se encontraban ingresados por descompensación de IC.¹⁷⁷

Fase ambulatoria

En un estudio prospectivo de 102 pacientes ambulatorios con predominancia de FEVI deprimida (media 28 ±9%), la EFG fue más precisa con Cistatina-C que con creatinina ($z=3.12$, $p=0,002$), siendo además un predictor independiente del pronóstico y superior al filtrado estimado a partir de creatinina.¹⁷⁸ Un valor superior a 1,56mg/L se ha postulado como punto de corte pronóstico en mayores de 65 años en IC crónica.¹⁷⁹

Relación con creatinina e insuficiencia renal

El nivel de Cistatina-C circulante se ha postulado como un BMC de insuficiencia renal temprana, superior en este sentido a la creatinina.

La creatinina, debido a su mayor disponibilidad en la práctica clínica, es un parámetro más estudiado y habitual para la EFG. No obstante este clásico marcador presenta limitaciones para el cálculo de la función renal de los sujetos: se estima que su elevación sérica ocurre cuando la función renal ya se ha deteriorado en un porcentaje cercano al 50%. Otros factores también alteran su resultado como la edad avanzada, la masa muscular, la etnia (mayor elevación en la etnia negra), el sexo y el estado nutricional. Por todo ello, en ciertos grupos como los ancianos o insuficiencia renal la Cistatina-C posiblemente sea un marcador más exacto de la función renal. Es más, en la descompensación de fallo cardíaco, tampoco es capaz de reflejar de manera fiable la función renal del sujeto.

No obstante, en pacientes ingresados con EFG relativamente preservado estimado a partir de la fórmula MDRD (mayor a 30mL/min/1.73 m²), Cistatina-C resultó ser predictor de mortalidad CV, al contrario que el EFG por MDRD a partir de la cifra de creatinina.¹⁷⁵

La insuficiencia renal es un conocido marcador pronóstico en los pacientes con IC y en muchas ocasiones las dos entidades se encuentran presentes en el mismo individuo, influyendo la evolución de una entidad en el empeoramiento de la otra y viceversa.

En un estudio de pacientes ingresados por fallo cardíaco agudo, la EFG a partir de la fórmula CKD-EPI (con creatinina y con Cistatina-C) fueron mejores predictores que la fórmula MDRD del pronóstico adverso en el seguimiento e incrementaron la clasificación pronóstica de los sujetos.¹⁷⁶

Por todo ello, aunque su uso principalmente todavía se restringe al campo de la investigación, la Cistatina-C se postula como un buen estimador de la función renal de los pacientes con IC, con capacidad pronóstica de los eventos adversos en el seguimiento en esta población.

HIPOTESIS

Los pacientes con IC suponen un conglomerado heterogéneo de pacientes con características muy diversas y, en muchas ocasiones, con mal pronóstico en el seguimiento a medio y largo plazo.

La FEVI es el parámetro más habitualmente empleado para clasificar a los pacientes con IC, ya que aglutina a sujetos con similares características, sin embargo no permite por si sola orientar el pronóstico de estos pacientes.

La hospitalización por IC supone una situación clínica, hemodinámica y pronóstica, diferente a la IC ambulatoria.

Determinar parámetros clínicos, ecocardiográficos y bioquímicos durante las descompensaciones y posteriormente compararlos en la fase ambulatoria, puede añadir información pronóstica útil para la estratificación y el seguimiento.

OBJETIVOS GENERALES

- 1) Determinar los parámetros clínicos, ecocardiográficos, biomarcadores y su variación a lo largo del tiempo, predictores de evolución clínica adversa (reingreso hospitalario/ mortalidad).
- 2) Agrupar variables ecocardiográficas y biomarcadores según la correlación existente entre ellas y que sean atribuibles a un fenómeno común.
- 3) Determinar la variabilidad de los parámetros determinantes de evolución y pronóstico en pacientes con FEVI reducida y FEVI preservada.
- 4) Determinar parámetros, ecocardiográficas y biomarcadores, que sean predictores de la mejoría en la FEVI, distinguiendo entre los subgrupos de FEVI reducida y preservada.
- 5) Determinar el pronóstico en aquellos pacientes cuya FE mejora durante el seguimiento

METODOLOGÍA

Diseño de cohortes prospectivo de pacientes con IC aguda clínica que han presentado un ingreso por un cuadro de descompensación de IC en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” en la planta de hospitalización de Cardiología o Medicina Interna durante.

Todos los procedimientos fueron realizados dentro de la práctica clínica habitual de los pacientes que padecen esta patología en la actividad asistencial del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.

El estudio ecocardiográfico se realizó a cargo del ecocardiógrafo Philips Epiq7 del laboratorio de ecocardiografía del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Lozano Blesa.

La determinación de los BMCs que no son de la práctica clínica habitual, fue realizada dentro del proyecto “Grupo cooperativo de investigación mediante paneles de BIOMarcadores en análisis pronóstico de Insuficiencia Cardíaca (BIOMIC) y contó con financiación del grupo de investigación en insuficiencia cardíaca del IACS (GIIS043)

El presente proyecto contó con el dictamen favorable del CEICA desde el 22 de Noviembre de 2017 y con la aprobación de la Dirección del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” desde el 29 de Mayo de 2018.

Se pretende evaluar la utilidad de BMCs y parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica como predictores de reingreso y de otros eventos clínicos adversos en la IC aguda.

Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados por episodio agudo de IC.
- Posibilidad de estimar mediante la FEVI del paciente mediante método de Simpson biplano.
- Pacientes que acepten su inclusión en el estudio y firmen consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Cardiopatía valvular intervenida: portadores de prótesis valvulares cardíacas o anillos protésicos mitrales o tricuspídeos.
- Valvulopatía significativa (insuficiencia mitral o aórtica mayor a grado III/IV), estenosis mitral o aórtica severas.
- Miocardiopatía hipertrófica (diagnosticada mediante ETT, RMC o si la sospecha es alta y/o existe una diagnóstico genético)
- Rechazo/imposibilidad del paciente a la inclusión en el estudio.

INCLUSIÓN DEL PACIENTE

Al paciente **ingresado por episodio agudo de IC** se le propuso entrar en el estudio, se explicaron las finalidades del mismo. Si está de acuerdo firma el consentimiento informado, del cual se entrega un ejemplar al paciente y se incluye en el estudio.

El **ETT** se realiza en el laboratorio de ecocardiografía previamente al alta hospitalaria durante una hospitalización por el episodio agudo de insuficiencia cardiaca una vez compensado del cuadro actual, situación definida como: mejoría clínica de la semiología congestiva (mejoría subjetiva con disminución de disnea, de edemas, de auscultación pulmonar, posibilidad de aguantar decúbito supino para realización de la prueba diagnóstica) y como mínimo pasadas 24 h desde el inicio del ingreso del paciente.

1. DATOS DEL PACIENTE

En el momento previo a la realización del ETT, se rellena una ficha con los datos clínicos del paciente, en el momento de la inclusión en el estudio, a través de los datos disponibles en la historia clínica electrónica y breve cuestionario del paciente.

- Código identificativo del paciente. No se incluirán nombre ni otros datos que pudieran identificar de manera directa al paciente.
- Fecha del estudio
- Fecha de nacimiento del paciente y edad en el momento del estudio.
- Sexo y etnia
- Electrocardiograma del paciente: valorando la presencia de trastornos de la conducción (como el bloqueo de rama izquierda) y la estimulación por marcapasos.
- Servicio en el que se encuentra ingresado (Cardiología o Medicina Interna)
- Antecedentes médicos:
 - Cardiopatía isquémica, en caso de presentarla, diferenciar entre aquellos con o sin revascularización completa.
 - FA, flutter auricular
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)/Asma
 - Síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS/SAOS)
 - Enfermedad vascular periférica
 - HTA
 - Diabetes mellitus (DM2)
 - Tabaquismo activo/previo/ nunca fumador
 - Dislipemia (DLP)
 - IC *de novo*
 - Etiología de la IC, distinguiendo entre: isquémica, idiopática, hipertensiva, disfunción diastólica, taquimiocardiopatía y desconocida
 - Historial de miocardiopatía hipertrófica, amiloidosis cardíaca y/o valvulopatía significativa, un cuyo caso se excluía del estudio.

Entrevista clínica

Se obtuvieron igualmente previo al momento de la realización del ETT:

- Tensión arterial (TA) sistólica y diastólica, FC
- Peso, talla, superficie corporal y índice de masa corporal (IMC, en Kg/m²)
- Clase funcional del paciente en el ingreso hospitalario mediante la *New York Heart Association Functional Classification* (NYHA).

2. ECOCARDIOGRAMA

En el ETT se valora de manera exhaustiva las dimensiones de las cavidades cardíacas, función diastólica, presiones de llenado de VI, estimación de presiones pulmonares y la función sistólica de ambos ventrículos a partir un protocolo de adquisición secuencial y sistemático de los siguientes parámetros:

VENTRÍCULO IZQUIERDO

- Diámetros telediastólicos del VI, grosor del septo interventricular y pared posterior de VI en plano paraesternal eje largo.
 - A partir de estos datos se calcularon el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) y el espesor parietal relativo (EPR) de VI:
 - La hipertrofia de VI se definió como la masa ventricular indexada por superficie corporal superior a 115 g/m² en varones y superior a 95 g/m² en mujeres.
 - El espesor parietal relativo se consideró engrosado a partir de EPR > 0,42
 - Se categorizó a los pacientes según el patrón de remodelado ventricular (normal, remodelado concéntrico, hipertrofia concéntrica, hipertrofia excéntrica)
 - En caso de hallazgos sugestivos de miocardiopatía hipertrófica/amiloidosis cardíaca, el paciente era excluido del estudio
- Diámetro telesistólico del VI en plano paraesternal eje largo.
- VTDVI y VTSVI en los planos apicales de cuatro cavidades y dos cavidades. Para los volúmenes globales, se realizó la media aritmética de las medidas conseguidas en los planos cuatro y de dos cavidades.
 - Gracias al IMC se calcularon los volúmenes telediastólicos y telesistólicos indexados
 - A partir de estos datos se categorizó a los pacientes según el grado de dilatación ventricular: normal (<75 ml/m²), leve (75-89 ml/m²), moderada (90-100 ml/m²), severa (>100 ml/m²)
 - La FEVI se estimó a partir de estos parámetros por el método de Simpson biplano: VTDVI menos el VTSVI dividido por el VTDVI.
 - A partir de estos datos se categorizó a lo pacientes según su FEVI: deprimida (FEVI biplano ≤40%), ligeramente deprimida (FEVI biplano 40-50%) y preservada (FEVI biplano ≥50%)
- Valoración segmentaria de la contractilidad
- Parámetros de deformación del VI por *speckle tracking* mediante el análisis *off-line* del *peak systolic strain* de los *loop* almacenados que contuvieran al menos un ciclo cardíaco completo, en la estación de trabajo del ecocardiógrafo Phillips Epiq 7.
 - Cálculo del SC (a partir de los *loop* almacenados de los planos de ejes cortos de VI a nivel medio)
 - Cálculo del SLG (a partir de los *loop* almacenados de los planos apicales cuatro cavidades, tres cavidades y dos cavidades)
 - Para ello es necesario también es necesario medir el tiempo a cierre aórtico calculado de manera automática a partir del plano apical de 3 cavidades.

- Se aceptó como máximo la eliminación de 2 segmentos del modelo de 17 segmentos resultante para la inclusión en el estudio.

AURÍCULA IZQUIERDA

- Volumen telesistólico de la AI (Vol AI) en los planos apicales de cuatro cavidades y dos cavidades. Para el cálculo del volumen global, se realizó la media aritmética de las medidas conseguidas en los planos cuatro y de dos cavidades.
 - A partir del IMC se calculó el Vol AI indexado.
 - Se categorizó a los pacientes según el grado de dilatación auricular: normal (Volumen indexado $\leq 34 \text{ ml/m}^2$), leve ($35-41 \text{ ml/m}^2$), moderada ($42-48 \text{ ml/m}^2$) y severa ($>48 \text{ ml/m}^2$)

VENTRÍCULO DERECHO

- Diámetro telediastólico basal de VD (DbasalVD) a partir del plano apical de cuatro cavidades
- Grosor de la pared libre de VD estimado a partir del plano subxifoideo.
- Se valoró la función sistólica del VD mediante los siguientes parámetros:
 - TAPSE, modo M en el anillo tricúspideo lateral en plano apical de 4 cavidades
 - Cociente TAPSE/PAPS, resultante de la división entre el valor del TAPSE y la PAPS
 - S', valor pico a partir del doppler tisular en anillo tricúspideo lateral en plano apical de 4 cavidades
 - Índice de TEI, obtenido por a partir del doppler tisular en anillo tricúspideo lateral en el plano apical de 4 cavidades de la formula $Tei=(X-Y)/Y$.
 - Donde el tiempo de cierre a apertura tricúspide (x)
 - Tiempo de eyección (y).
 - El tiempo de cierre y apertura de la válvula tricúspide abarca el tiempo de contracción isovolumétrica, el tiempo de eyección del VD y el tiempo de relajación isovolumétrica, de manera que el índice de TEI se calculó como la diferencia entre ambos (suma de tiempo de contracción isovolumétrica + tiempo de relajación isovolumétrica dividida por el tiempo de eyección (y))
 - SVD, mediante el análisis *off-line* del *peak systolic strain* de los *loop* almacenados del plano apical de 4 cavidades con adecuada valoración de la pared libre del VD y que contuvieran al menos un ciclo cardíaco completo, realizado en la estación de trabajo del ecocardiógrafo Phillips Epiq 7
 - Se aplicó el modelo de SLG enfocado sobre el VD
 - Se eliminaron los segmentos del septo interventricular y se analizaron los tres segmentos de pared libre del VD (basal medio y apical) para el cálculo de la media de los tres segmentos como SVD
 - No se aceptó la eliminación de ningún segmento para la inclusión en el estudio.

AURÍCULA DERECHA

- Área telesistólica calculada a partir del plano apical de 4 cavidades.

PARÁMETROS DE FUNCIÓN DIASTÓLICA

- Se obtuvo el flujo transmitral en el plano apical de 4 cavidades, los siguientes parámetros: velocidad máxima de onda E, tiempo de desaceleración, velocidad máxima de onda A (en caso de presentarla) y la relación E/A
- Se evalúa la función diastólica según el flujo transmitral, siendo ésta categorizada en: leve (patrón de disfunción diastólica tipo I o patrón diastólico de alteración de la relajación), moderada (patrón de disfunción diastólica tipo II o patrón pseudonormal) y grave (patrón restrictivo: reversible (tipo III) o irreversible (tipo IV), así como mediante
- Se calculan además en el plano apical de 4 cavidades, mediante la técnica de Doppler tisular aplicado a nivel del anillo mitral septal y lateral, los parámetros e' septal y e' lateral respectivamente.
- A partir del valor de la onda E y su relación con las e' septal y laterales se obtuvieron:
 - E/e' septal
 - E/e' lateral
 - E/e' promedio (resultante de las dos primeras)
- Otros parámetros sugestivos de disfunción diastólica, según las guías de práctica clínica actualmente vigentes, fueron también evaluados:
 - relación E/e' > 14
 - velocidad e' septal < 7cm/s o e' lateral < 10cm/s
 - volumen auricular izquierdo > 34ml/m²
 - velocidad insuficiencia tricuspídea > 2.8m/s

PRESIÓN PULMONAR

- Velocidad máxima del flujo de regurgitación tricuspídeo en caso de presentarlo
- Se estimó la presión arterial pulmonar sistólica (PAPS), mediante la ecuación de Bernoulli:
 - $4x(\text{velocidad IT})^2$ + estimación de la presión en aurícula derecha:
 - VCI no dilatada (<21 mm) y normocolapso inspiratorio (>50%): PAD estimada 5 mmHg.
 - VCI no dilatada (<21 mm) pero con colapso inspiratorio < 50%: PAD estimada 10mmHg
 - VCI dilatada con normocolapso inspiratorio PAD estimada 10mmHg
 - VCI dilatada con disminución del colapso inspiratorio PAD estimada 15mmHg.
- Tiempo de aceleración pulmonar (TAP) obtenido a partir del tiempo a pico del flujo Doppler pulsado en el plano paraesternal eje corto a nivel del tracto de salida distal VD

VALORACIÓN VALVULAR

- Valoración de la morfología, engrosamiento, movimiento de apertura y cierre, junto con la estimación del grado de afectación valvular según los parámetros de Doppler continuo y pulsado.
 - En caso de afectación severa valvular el paciente era excluido del estudio.

VALORACIÓN PERICARDIO

- Valoración de la presencia de derrame, engrosamiento y ausencia de signos de constricción/taponamiento pericárdico.

3. ANALÍTICA SANGUÍNEA

Se realizó una extracción de sangre periférica tras la realización del ETT:

Se determinaron parámetros analíticos y BMCs relacionados con la IC:

- Sodio (mEq/L), Hemoglobina (Hb) (g/dL), volumen corpuscular medio (VCM), cifra de creatinina (mg/dL), estimación del EFG (mediante la fórmula CKD-EPI), metabolismo del hierro y NT-proBNP se analizaron dentro de la práctica clínica habitual en el ingreso hospitalario de estos pacientes
- HGF, ST2, CA125, TnTus y Cistatina-C fueron analizados como parámetros de investigación.

Puesto que no es posible efectuar los análisis de los BMCs en el momento de la extracción, las muestras obtenidas de sangre y orina, fueron centrifugadas y almacenadas en la COLECCIÓN DE MUESTRAS CON FINES DE INVESTIGACIÓN VINCULADA AL PROYECTO “Grupo cooperativo de investigación mediante paneles de BIOMarcadores en análisis pronóstico de Insuficiencia Cardíaca (BIOMIC). Código de proyecto PI12/00117 aprobado por el CEICA el 3 de octubre de 2012 (enmienda 6 de marzo de 2013). Inscrito en el Registro Nacional de Biobancos (sección colecciones) código de referencia C.0000400 con fecha 5 de octubre de 2012.

Previamente al alta hospitalaria del paciente se registró:

Medicación al alta hospitalaria, en relación con IC.

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
- Antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II)
- Betabloqueantes
- Antialdosterónicos
- Ivabradina
- Inhibidores de la neprilisina (Sacubitrilo/Valsartán)
- Digoxina
- Diuréticos de asa y tiazídicos (TZD)
- Antiagregantes
- Anticoagulantes

4. REEVALUACIÓN AMBULATORIA

Se realiza una nueva consulta de manera ambulatoria con el paciente estudiado **un mes después** de la realización de la primera ecocardiografía.

En ese momento se realiza nuevamente:

1. ENTREVISTA CLÍNICA:

- Tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, FC
- Peso, superficie corporal e IMC (Kg/m²)
- Clase funcional de la NYHA del paciente en el ingreso hospitalario.
- Se recoge igualmente posibles cambios en la medicación en ese momento.

2. ECOCARDIOGRAMA REGLADO

Se realizan las mismas mediciones de tamaño de cavidades, función de VI (medición de FE mediante el método de Simpson biplano, los parámetros de deformación miocárdica, SLG y SC), función de VD (TAPSE, S' de VD, índice de TEI, SVD), parámetros de función diastólica, presión pulmonar, diámetro de la vena cava inferior, con la intención de valorar un control evolutivo en una fase estable, respecto a la fase hospitalaria el mes previo.

3. EXTRACCIÓN DE SANGRE PERIFÉRICA:

Se realizan alícuotas de las muestras y se envían al BIOMIC donde se almacenan con la intención de valorar un control evolutivo de los BMCs en una fase estable, respecto a la fase hospitalaria el mes previo.

- NT-proBNP, HGF, ST2, CA125, TnTus y Cistatina-C

5. REGISTRO DE EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO

Se recogen los eventos durante el seguimiento través de historia clínica electrónica hasta el 1 de Diciembre de 2020:

- Reingreso hospitalario:
 - por nueva descompensación de IC
 - por causa CV
 - Mortalidad
 - por causa CV
 - por cualquier causa
 - *Endpoint* combinado de reingresos por IC y mortalidad CV durante el seguimiento (*Mayor Adverse Cardiovascular Event, MACE*)
-
- Se registraron la fecha del evento y el tiempo transcurrido desde la inclusión en el estudio.
 - Se contemplan las posibles pérdidas en el seguimiento.

RESUMEN

1. EN EL INGRESO se recogieron:

1. **Datos del paciente** (antecedentes personales, servicio ingreso, IC *de novo*, edad, sexo) y **Entrevista** (fecha de la visita, TA, FC, talla, peso, IMC, NYHA, medicación al alta)
2. **Ecocardiograma**
 - Tamaño cavidades: DTDVI, VTDVI, VTDVI index, VTSVI, VTSVI index, DbasalVD, Vol AI , Vol AI_index, Área AD, IMVI
 - Función diastólica: E, A, e' septal, e' lateral , E/e' promedio, E/e' septal, E/e' lateral
 - Presión pulmonar: PAPS, Tamaño VCI, TAP
 - Contractilidad:
 - Izquierda: FEVI biplano
 - Derecha: TAPSE, TAPSE/PAPS, S', índice de TEI
 - Deformación: *Strain* Longitudinal Global, circunferencial y pared libre VD
 - Variables categorizadas: Etiología IC, FEVI categorizada, Remodelado VI, Grado dilatación VI, Grado dilatación AI, Patrón disfunción diastólica
3. **Analítica sanguínea.**
 - a. Biomarcadores de investigación: NT-proBNP, HGF, ST2, Ca125, TnTus, Cistatina-C
 - b. Analítica del ingreso: Cr, EFG, sodio, Hb, ferritina.

2. EN LA VISITA AMBULATORIA se recogieron:

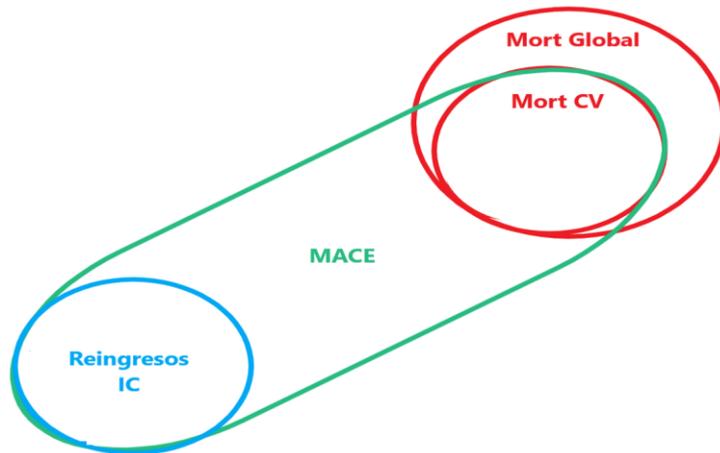
1. **Entrevista** (fecha de la visita, exploración física, TA, FC, peso, IMC, NYHA, medicación)
2. **Ecocardiograma**
 - Tamaño cavidades: DTDVI, VTDVI, VTDVI index, VTSVI, VTSVI index, DbasalVD, Vol AI , Vol AI_index, Área AD, IMVI
 - Función diastólica: E, A, e' septal, e' lateral , E/e' promedio, E/e' septal, E/e' lateral
 - Presión pulmonar: PAPS, Tamaño VCI, TAP
 - Contractilidad:
 - Izquierda: FEVI biplano
 - Derecha: TAPSE, TAPSE/PAPS, S', índice de TEI
 - Deformación: *Strain* Longitudinal Global, circunferencial y pared libre VD
 - Variables categorizadas: FEVI categorizada, Remodelado VI, Grado dilatación VI, Grado dilatación AI, Patrón disfunción diastólica
3. **Analítica sanguínea.**
 - a. Biomarcadores investigación: NT-proBNP, HGF, ST2, CA125, TnTus, Cistatina-C

3. Las diferencias de los valores obtenidos entre los dos estudios conforman el DELTA.

4. REGISTRO DE EVENTOS hasta el 1 de diciembre de 2020

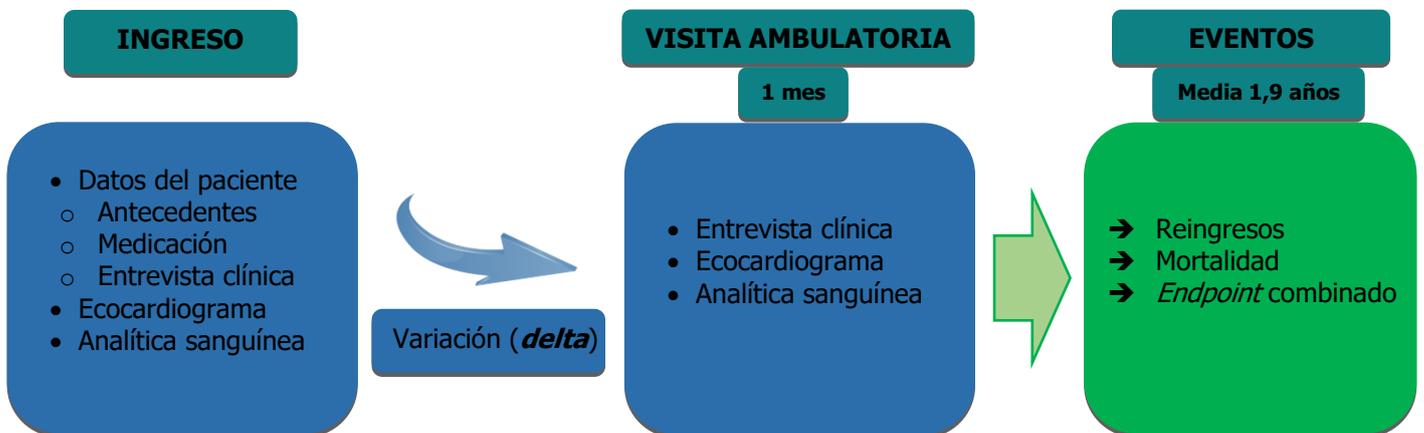
- | | | |
|---|--|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Reingreso hospitalario:<ul style="list-style-type: none">• IC | <ol style="list-style-type: none">2. Mortalidad<ul style="list-style-type: none">• causa CV• por cualquier causa | <ol style="list-style-type: none">3. Endpoint combinado de reingresos por IC y mortalidad CV (MACE) |
|---|--|---|

Figura 19- Representación esquemática de los eventos analizados



CRONOGRAMA

Figura 20- Cronograma



RESULTADOS

1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En todos los estudios se utilizó el paquete estadístico R4.1.3. El paquete utilizada las regresiones logísticas fue blorr y en supervivencia el paquete survival y cmprsk.

1.A. ESTUDIO DESCRIPTIVO

- Análisis unidimensional

- El estudio descriptivo se realizó variable por variable utilizando los datos basales.
- En las variables categóricas nominales se calcularon las tablas de frecuencias y los resultados se representaron gráficamente mediante diagramas de sectores.
- En las variables categóricas ordinales se calcularon las tablas de frecuencias y los resultados se representaron gráficamente mediante diagramas de barras.
- En las variables cuantitativas se calcularon estadísticos descriptivos de posición (media, mediana) y dispersión (desviación típica). Se representaron los histogramas correspondientes y se realizó un estudio de la normalidad de la variable. En algunas variables se tomaron logaritmos en el análisis para incrementar su grado de normalidad (LNT_PROBNP, LHGF, LST2, LCa125, LCistatina-C, LTnTus, LHierro_serico, LIST, LFerritina, LCr). No obstante, se muestran los valores medios reales de estos parámetros en las tablas y curvas de incidencia/supervivencia.

- Análisis comparación entre estudios

- Se compararon los valores de algunas variables antes y después del seguimiento. En las variables cualitativas se obtuvieron las tablas de contingencia correspondientes (tablas de frecuencias cruzadas) y se analizó la hipótesis de independencia.
- En las variables cuantitativas se aplicaron los contrastes t y de Wilcoxon para datos emparejados.

- Análisis de Componentes Principales

Se realizó un análisis de componentes principales aplicado a las variables medidas en el estudio Basal. El número de componentes se determinó por un análisis paralelo basado en el gráfico de sedimentación y se aplicó una rotación oblicua por el método oblmin. El KMO fue 0.70 y los factores explicaron un 65,76% de la varianza total. Se muestran las matrices de estructura, que contienen las correlaciones de cada variable con los factores extraídas. Se señalan en azul las relaciones positivas y en rojo las relaciones inversas. No se muestran las correlaciones menores de 0,3.

1.B. REGRESIÓN LOGÍSTICA

1.B.1- Análisis de comparación de eventos

Se realizó un análisis de comparación de grupos en los que los pacientes se clasificaron en dos grupos de acuerdo al evento que sufrieron o no sufrieron (ICUrg, MortCV, MACE). Se utilizaron las variables medidas en el estudio basal, en el seguimiento y las variables diferencias entre la variable tras el seguimiento y antes del seguimiento (denominadas *delta*). En cada caso se calcularon los valores medios en cada grupo, se calculó la diferencia de valores medios y se realizó un contraste t de Student para datos independientes.

1.B.2.- Regresión logística univariable

Se realizó una regresión logística binaria en el que la variable dependiente era un indicador de si había ocurrido o no un evento (ICUrg, MortCV, MACE). El estudio se realizó variable por variable, y se calculó el estimador del Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%, el pvalor de la significación de dicho ratio y el área bajo la curva ROC (AUC) para medir el poder discriminante de la variable a la hora de discriminar entre la ocurrencia o no ocurrencia del evento. El estudio se hizo para toda la cohorte y por subgrupos según el parámetro FEVI biplano: deprimida (FEVI<50%) o preservada (FEVI >50%)

1.B.3.- Regresión logística multivariable

Se utilizaron las variables que habían salido significativas al 5% en el estudio de regresión logística univariable y que tuvieran a lo más un 5% de datos ausentes. Se realizó una regresión logística multivariante en la que se aplicó un proceso de selección de variables *stepwise* con pvalor de entrada 0.05 y salida 0.10. El estudio se hizo con las variables del estudio basal y con las variables del estudio de seguimiento y basal juntas para ver qué aportaban las variables medidas tras el seguimiento y las variables diferencias al estudio basal. En todos los casos se calculó la curva ROC del modelo seleccionado. El estudio se hizo para toda la cohorte y por subgrupos según el parámetro FEVI biplano: deprimida (FEVI<50%) o preservada (FEVI >50%)

1.C. SUPERVIVENCIA

En este caso la variable dependiente utilizada fue el tiempo de ocurrencia hasta el primer evento tomando como punto de inicio el tiempo de seguimiento. Los eventos analizados fueron Mortalidad Global y MACE. Todos los estudios se hicieron toda la cohorte y por subgrupos según el parámetro FEVI biplano: deprimida (FEVI<50%) o preservada (FEVI >50%).

1.C.1.- Estudio mortalidad global

- Curvas de Kaplan-Meier (KM):

Se estimaron las curvas de Kaplan-Meier tomando como variable explicativa cada una de las variables medidas tras el seguimiento y las variables diferencias entre el seguimiento y antes del seguimiento, así como las características basales que permanecieron constantes a lo largo de todo el estudio. En cada caso se calcularon las curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier. En el caso de que la variable independiente fuera cuantitativa, se dicotomizó utilizando como valor de corte el valor correspondiente al punto de corte de la curva ROC estimada con una regresión logística binaria con un mayor porcentaje de éxitos totales (denominado *cut-off value*). En todos los casos se calcularon las curvas estimadas junto con las bandas de confianza de las mismas con una banda de confianza del 95%.

- Regresión de Cox

Se realizó una regresión de Cox y se calculó el hazard ratio (HR), un intervalo de confianza del 95%, el nivel de concordancia con los datos de la curva de supervivencia estimada y el pvalor asociado al contraste log-Rank.

- Regresión de Cox multivariante

Se llevó a cabo un proceso de selección de variables Stepwise utilizando un modelo de regresión de Cox con pvalor de entrada 0.05 y de salida 0.10. En dicho procedimiento se utilizaron las variables significativas al 5% en los estudios unidimensionales y con a lo más un 5% de datos ausentes.

1.C.2- Estudio incidencia MACE

- Regresión con riesgos compartidos: curva de incidencia

En el caso del indicador MACE se utilizó una metodología de riesgos compartidos: en este caso se estimaron la función de azar específicos de cada riesgo y la de azar subdistribución utilizando un modelo de Cox y la curva de incidencia para cada variable analizada y cada tipo de riesgo considerado (en nuestro caso MACE y otras causas). En el caso de las CIF las variables cuantitativas se dicotomizaron siguiendo un proceso similar al llevado a cabo en la estimación de la curva de Kaplan-Meier.

- Regresión con riesgos compartidos multivariante

En este caso se llevó a cabo un proceso de selección de variables Stepwise similar al seguido con el modelo de Cox, para cada riesgo por separado (MACE y otras causas). Con las variables seleccionadas por cada método se estimó el modelo de Cox correspondiente juntando todas las variables seleccionadas, estimando los modelos de azar específicos de Cox y los modelos de azar subdistribución.

1.D. ESTUDIO ANALÍTICO SOBRE FEVI MEJORADA/RECUPERADA

Se realizó un estudio comparativo de los pacientes según cumplieran la regla $D_{FEVI_BI} > 5\%$ usando t de Student para variables cuantitativas y la prueba de *chi*-cuadrado para variables cualitativas, para toda la cohorte y por subgrupos según el parámetro FEVI biplano: deprimida ($FEVI < 50\%$) o preservada ($FEVI > 50\%$). Se realizó un modelo de regresión logística utilizando un proceso de selección de variables *stepwise* para determinar los factores con mayor poder discriminatorio de D_{FEVI} , nuevamente para la cohorte, para el subgrupo de FEVI deprimida y subgrupo de FEVI preservada.

También se llevó a cabo un estudio comparativo del valor pronóstico de $D_{FEVI_BI} > 5\%$, en los subgrupos de FEVI deprimida y preservada tanto numéricamente (ANOVA de dos vías) como gráficamente (barras de error y diagramas de dispersión con regresión no paramétrica).

2. ESTUDIO DESCRIPTIVO

2.A. COHORTE

2.A.1 ESTUDIO INGRESADO

2.A.1.A ENTREVISTA CLÍNICA

Figura 21- Etiología

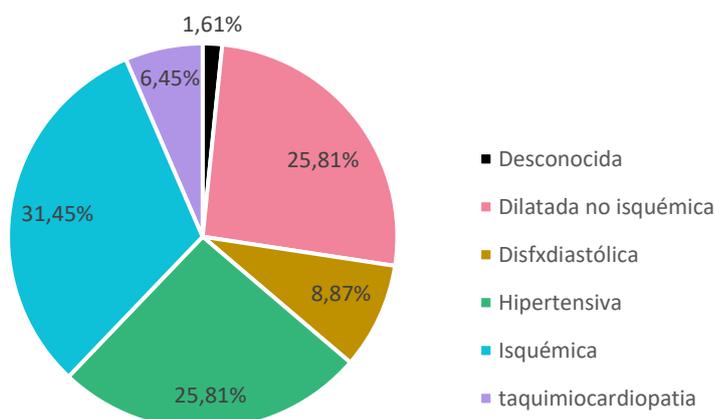
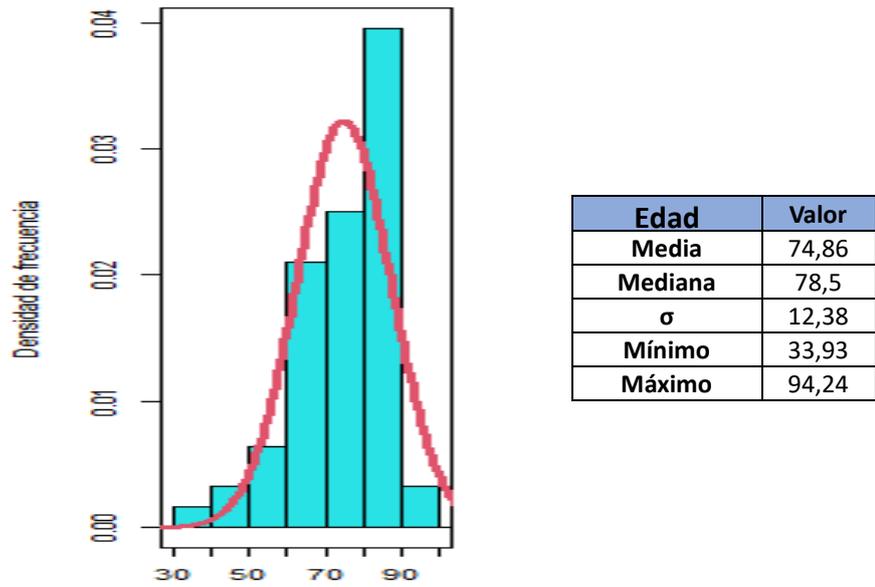


Tabla 1- Antecedentes y medicación al alta hospitalaria

Antecedentes			Medicación		
	n	%		n	%
Sexo (hombre)	78	62,90%	IECA/ ARA II	88	71%
Cardiopatía isquémica	43	34,67%	Beta-bloqueantes	101	82,11%
- CI revascularizada	22	17,74%	Antialdosterónicos	50	40,65%
-CI no revascularizada	21	16,94%	Ivabradina	10	8,13%
FA	73	41,13%	Sacubitrilo Valsartan	12	9,76%
EPOC/ ASMA	36	29,03%	Digoxina	24	19,51%
HTA	96	77,42%	Diuréticos de Asa	110	89,43%
DM2	57	45,97%	Diuréticos Tiazídicos	15	12,20%
DLP	59	47,58%	Antiagregantes	50	40,65%
Tabaco	57	45,97%			
Enf_Vasc_Perif	21	16,94%			
IC novo	63	50,81%			
ECG patológico	25	20,57%			
NYHABi (NYHA=4)	75	60,48%			

CI: cardiopatía isquémica. FA: fibrilación auricular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: hipertensión arterial. DM2: diabetes tipo 2. DLP: dislipemia IC: insuficiencia cardíaca. ECG: electrocardiograma. IECA: inhibidores enzima convertora de angiotensina

Figura 22- Edad



2.A.1.B. ECOCARDIOGRAMA

Figura 23- Variables categorizadas del ecocardiograma

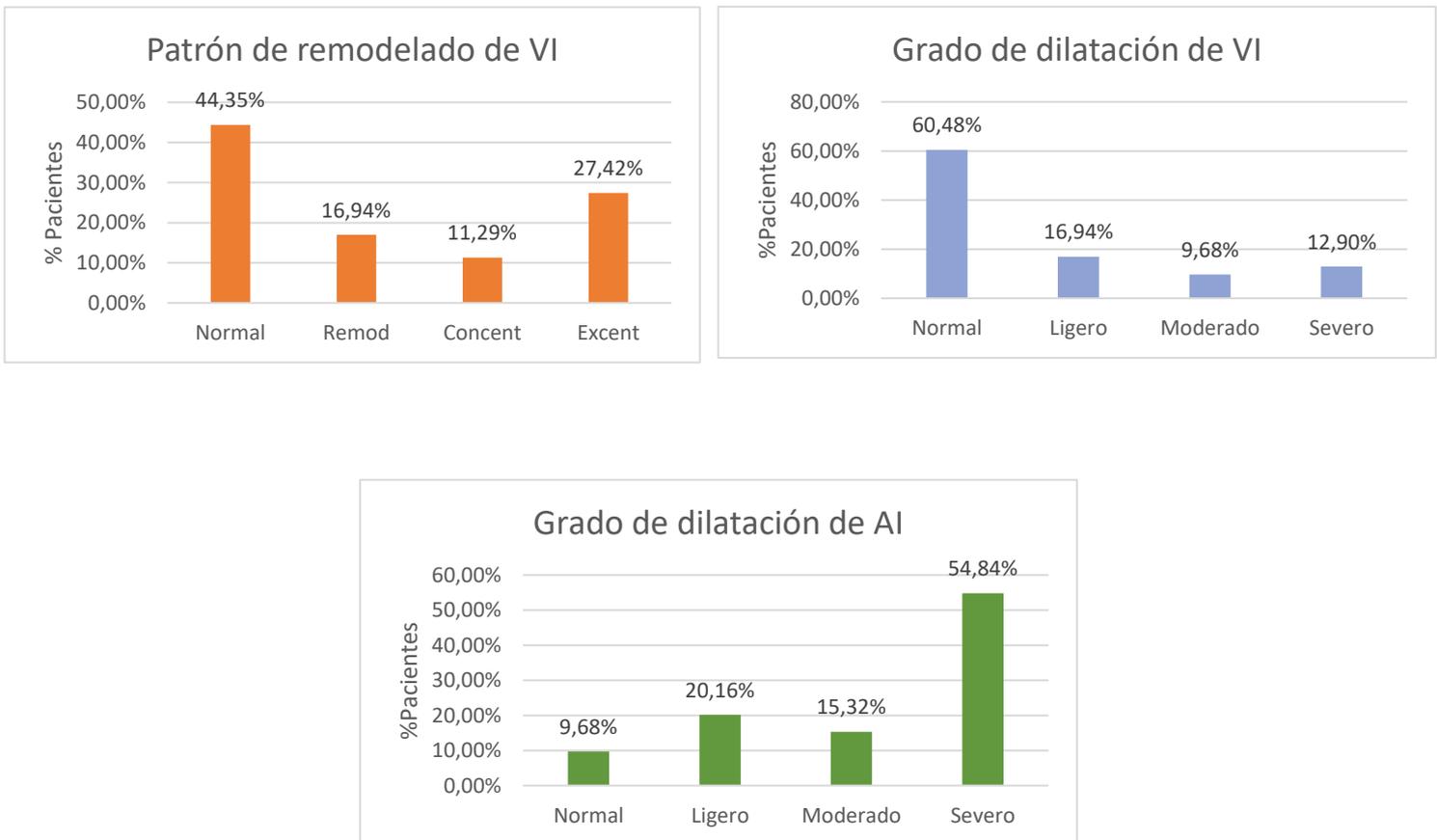


Figura 23- Distribución parámetros de función sistólica izquierda

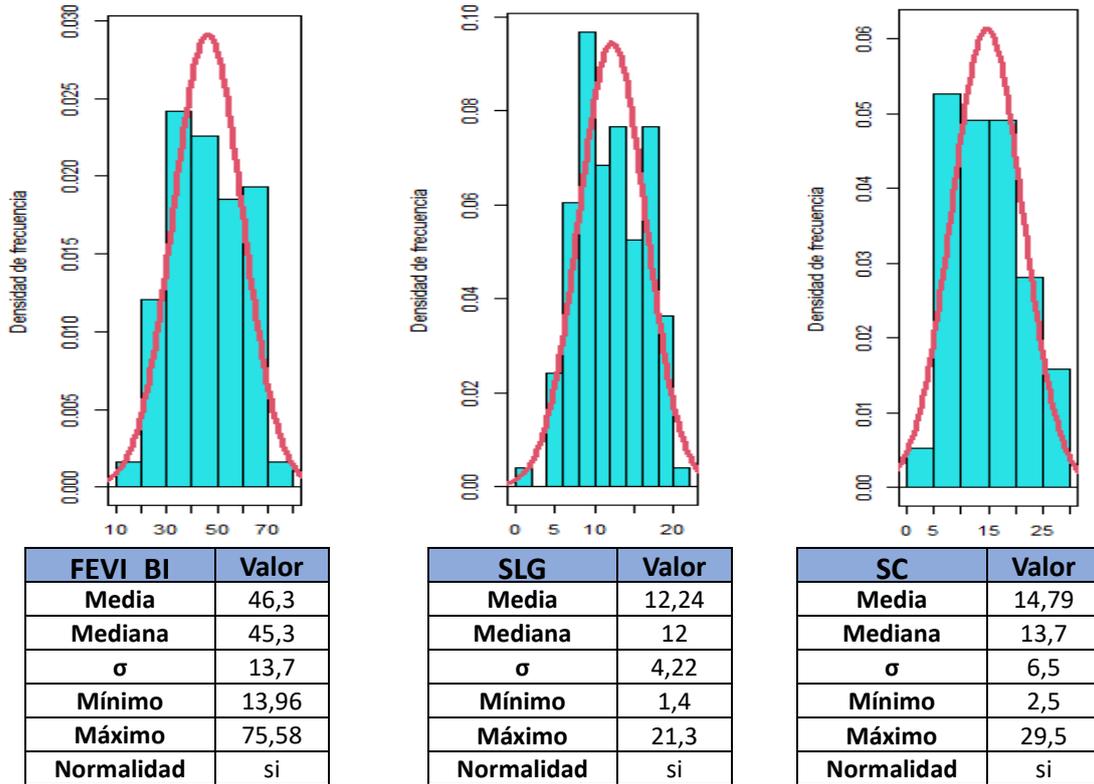


Figura 24- Distribución parámetros de función sistólica derecha

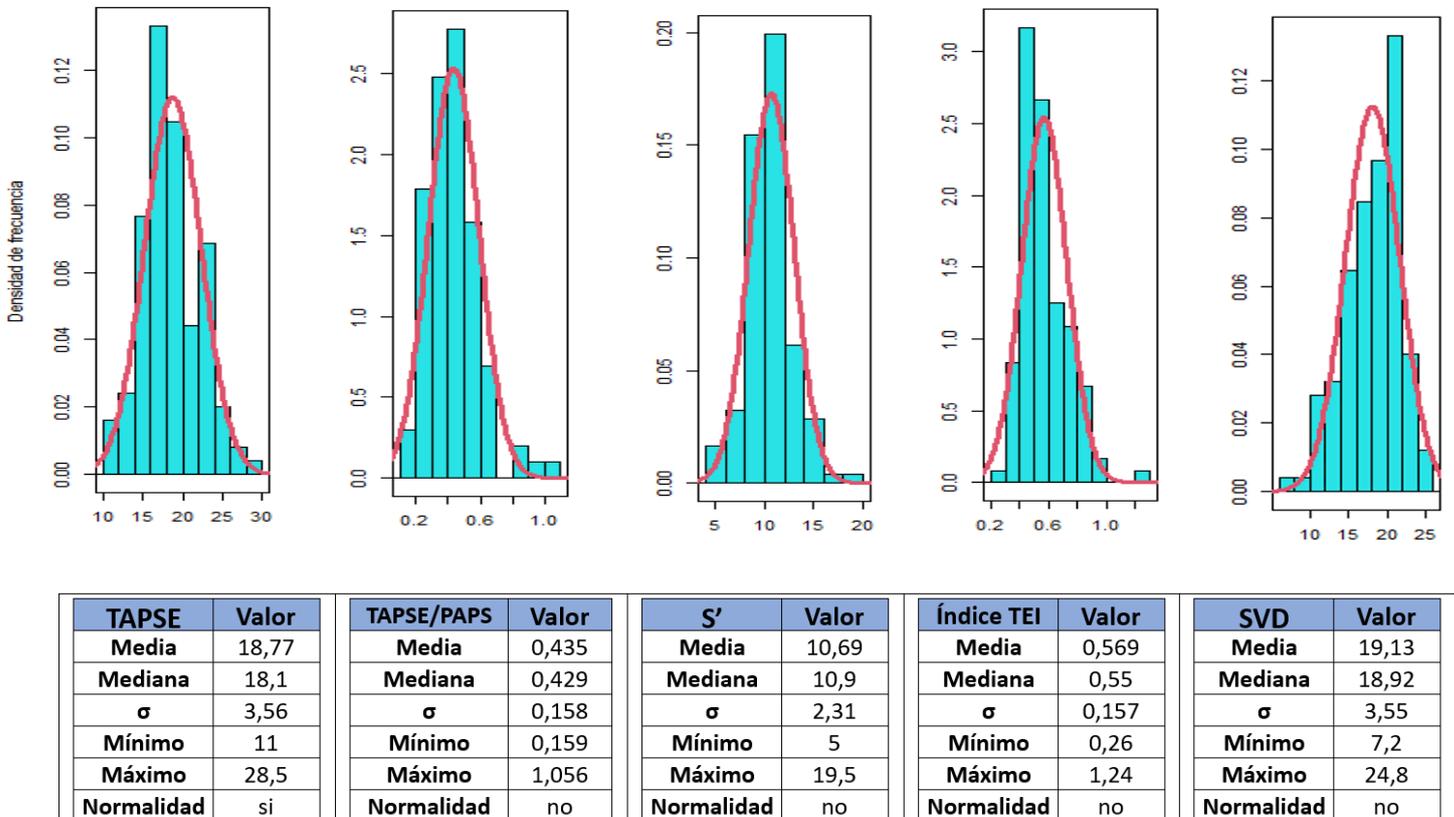
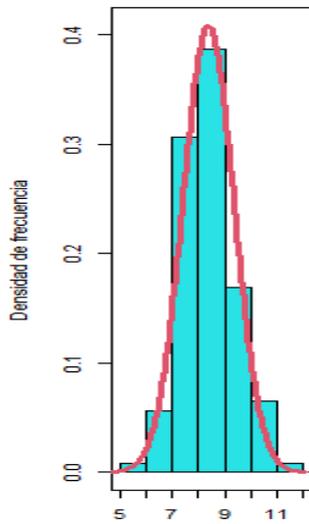
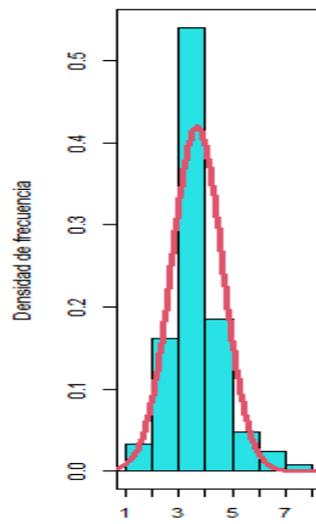


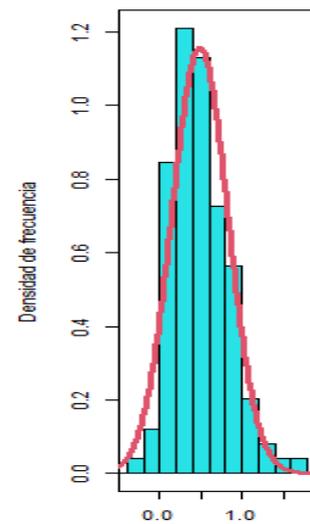
Figura 25- Distribución y valores biomarcadores



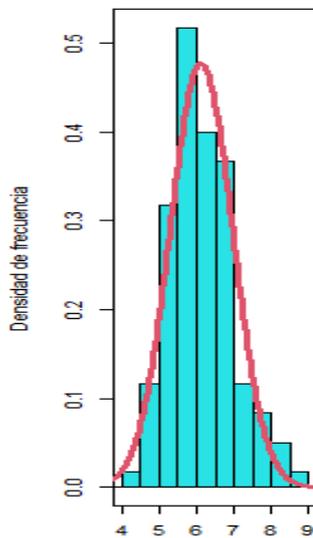
NT-proBNP	Valor
Media	4359
Mediana	3944,2
σ	2,7
Mínimo	228,1
Máximo	66836,2
Normalidad	si



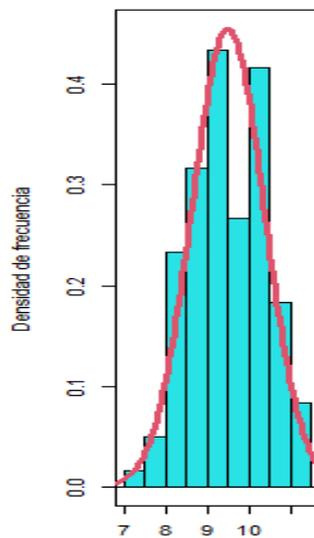
TnTus	Valor
Media	40,04
Mediana	32,46
σ	2,59
Mínimo	4,10
Máximo	1702,75
Normalidad	no



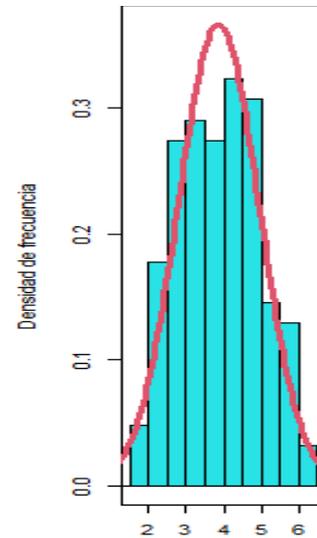
Cistatina-C	Valor
Media	1,63
Mediana	1,55
σ	1,42
Mínimo	0,77
Máximo	5,05
Normalidad	no



HGF	Valor
Media	459,4
Mediana	419,9
σ	2,3
Mínimo	87,4
Máximo	772,8
Normalidad	no



ST2	Valor
Media	13359,7
Mediana	12708,2
σ	2,4
Mínimo	1571,8
Máximo	92967,0
Normalidad	si



CA125	Valor
Media	47,94
Mediana	47,94
σ	2,97
Mínimo	4,76
Máximo	626,41
Normalidad	si

2.A.2 COMPARACIÓN ESTUDIOS (Ingresado/Ambulatorio)

Tabla 2- Comparación exploración física ingresado y seguimiento

Variable	Ingresado	Ambulatorio	Delta	pvalor t
TA sistólica (mmHg)	125,35 (19,81)	134,25 (22,30)	2,57 (17,35)	0,0004
TA diastólica (mmHg)	73,25 (12,41)	75,25 (12,41)	8,52 (23,07)	0,1483
Frecuencia cardíaca	75,78 (1,13)	77,32 (1,30)	1,58 (1,47)	0,2846
Peso (kg)	76,17 (1,57)	76,16 (1,52)	0,13 (0,45)	0,7741
IMC (kg/m ²)	28,79 (0,49)	28,85 (0,49)	0,06 (0,16)	0,7043
SupCorporal (m ²)	1,808 (0,22)	1,807 (0,21)	0,001 (0,05)	0,7659

TA: tensión arterial IMCE: índice de masa corporal

Figura 26- NYHA basal y seguimiento

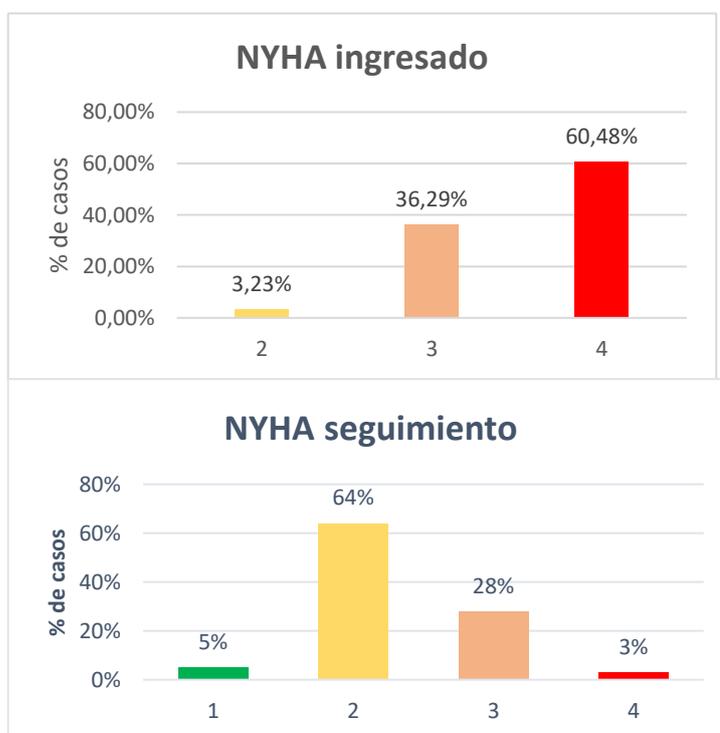


Tabla 3- Comparación evolución NYHA basal y seguimiento

NYHA		Ambulatorio				Total	pvalor	
		1-2	3	4	Total			
Ingresado	1-2	2,0	1,0	0,0	3,0	<0,0001		
	3	27,0	11,0	0,0	38,0			
	4	40,0	16,0	3,0	59,0			
	Total	69,0	28,0	3,0	100,0			

Tabla 4- Comparación valores del ecocardiograma ingresado y seguimiento

Variable	Ingresado	Ambulatorio	Delta	pvalor t
DTDVI (mm)	55,08 (0,78)	54,42 (0,75)	-0,66 (0,31)	0,0337
VTDVI (ml)	127,51 (5,53)	127,69 (5,52)	0,18 (1,98)	0,9281
VTSVI (ml)	75,47 (4,65)	69,86 (4,67)	-5,61 (1,70)	0,0013
DbasalVD (mm)	40,18 (0,55)	39,64 (0,62)	-0,54 (0,44)	0,2248
Volumen AI (ml)	94,77 (3,05)	92,31 (2,88)	-2,52 (1,93)	0,1946
Área AD (cm ²)	21,48 (0,56)	20,83 (0,53)	-0,65 (0,36)	0,0764
VCI (mm)	18,28 (0,46)	16,80 (0,50)	-1,54 (0,46)	0,0012
PAPS (mmHg)	46,44 (1,56)	43,27 (1,33)	-2,87 (1,14)	0,0139
Tiempo aceleración (cm/s)	89,98 (1,96)	95,35 (2,21)	5,45 (1,83)	0,0035
E/e' promedio	15,62 (0,56)	15,06 (0,53)	-0,56 (0,48)	0,2438
e' septal (m/s)	5,82 (0,16)	5,99 (0,19)	0,17 (0,14)	0,2103
e' lateral (m/s)	7,80 (0,26)	8,59 (0,26)	0,67 (0,25)	0,0090
IMVI (g/m ²)	103,79 (2,56)	107,01 (2,66)	3,22 (1,46)	0,0294
FEVI_BI (%)	45,39 (1,29)	50,16 (1,36)	4,77 (0,72)	<0,0001
SLG (%)	-12,00 (0,40)	-13,93 (0,40)	1,93 (0,23)	<0,0001
SC (%)	-14,30 (0,64)	-15,59 (0,75)	1,21 (0,49)	0,0167
TAPSE (mm)	18,78 (0,33)	18,75 (0,36)	-0,03 (0,34)	0,9310
TAPSE_PAPS (Missing:23,64%)	0,44 (0,02)	0,46 (0,02)	0,028 (0,018)	0,1316
Índice de TEI	0,56 (0,02)	0,52 (0,01)	-0,041 (0,01)	0,0003
S' de VD (m/seg)	10,66 (0,21)	10,71 (0,21)	0,05 (0,20)	0,7855
SVD (%)	-17,98(0,34)	-18,95 (0,36)	0,95 (0,25)	0,0002

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. IMVI: índice de masa de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Tabla 5- Comparación evolución FEVI categorizada en deprimida, ligeramente deprimida y preservada

FEVI_BICAT	Ingresado	Ambulatorio			Total	pvalor	
		<40	40 - 50	>50			
	<40	24,5	8,2	6,4	39,1		
	40 - 50	0,9	8,2	14,5	23,6		
	>50	0,0	0,9	36,4	37,3	<0,0001	
	Total	25,5	17,3	57,3	100,0		

Tabla 6- Comparación biomarcadores ingresado y seguimiento

Variable	Ingresado	Ambulatorio	Delta (%)	pvalor t
NTproBNP (pg/ml)	4272,69	2143,08	-50	<0,0001
HGF (pg/ml)	445,86	403,43	-10	0,2611
ST2 (pg/ml)	12708,17	9798,65	-30	0,0001
CA125 (U/ml)	46,53	22,87	-51	<0,0001
TnTus (ng/l)	35,87	24,78	-29	<0,0001
Cistatina-C (mg/l)	1,58	1,55	-3	0,4209

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible

En la cohorte evaluada, la etiología más frecuente de la IC fue la cardiopatía isquémica, seguida de la dilatada no isquémica y la hipertensiva.

Los antecedentes y medicación pauta en la cohorte se observan en las respectivas tablas. La HTA fue el antecedente más común. Un 50,81% de los pacientes presentaban debut de IC clínica en el momento del ingreso y se encontraban en un 60,48% de los casos en una NYHA avanzada (IV). La edad media fue de 74,86 años, con una asimetría hacia edades mayores (mediana de 78,5 años)

La mayoría de pacientes (60,48%) presentaron un tamaño de VI normal, mientras que por otro lado, el 54,84% de los pacientes presentaban dilatación severa de AI. La distribución de las variables de contractilidad izquierda siguió una distribución cercana a la normalidad, similar al caso de las derechas a excepción del cociente TAPSE/PAPS y el índice de TEI que presentaron una asimetría hacia valores inferiores.

En las diferencias entre ambos estudios, la TA sistólica fue mayor en la visita ambulatoria que al ingreso. La clase funcional más en el ingreso fue peor que en la visita ambulatoria.

Además en los ETT seriados se objetivó un discreto mayor tamaño de VI, un mayor diámetro de VCI y de presión pulmonar en el ingreso que en la visita ambulatoria. Los parámetros de contractilidad izquierdos (FEVI, SLG y SC) presentaron una mejoría en la visita ambulatoria, con una tendencia también al cambio de pertenencia a un subgrupo categorizado de FEVI superior; en el caso de variables de contractilidad derecha, únicamente el índice de TEI y el SVD presentaron una mejoría en la visita ambulatoria con respecto al ingreso

Los BMCs de congestión (NT-proBNP y Ca125), lesión miocárdica (TnTus) y ST2 presentaron una mejoría significativa en la visita ambulatoria respecto al ingreso.

2.B. GRUPOS CATEGORIZADOS POR FEVI

- Figura 27- Proporción pacientes categorizados por subgrupos de FEVI

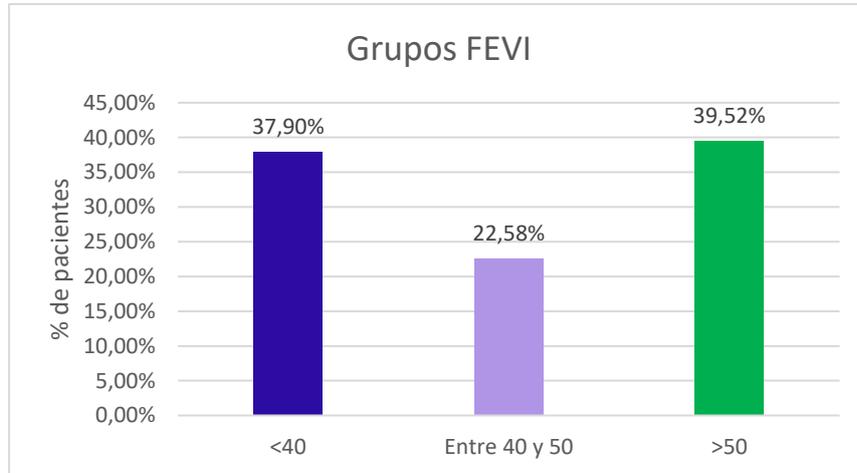
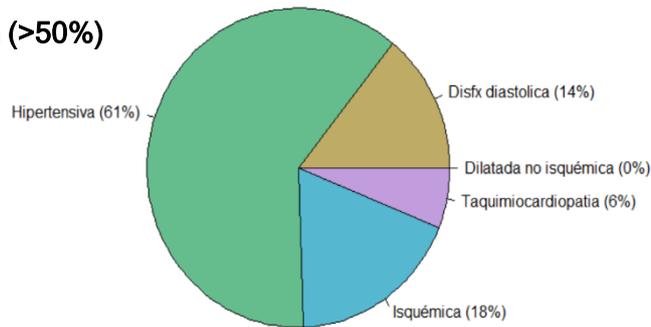
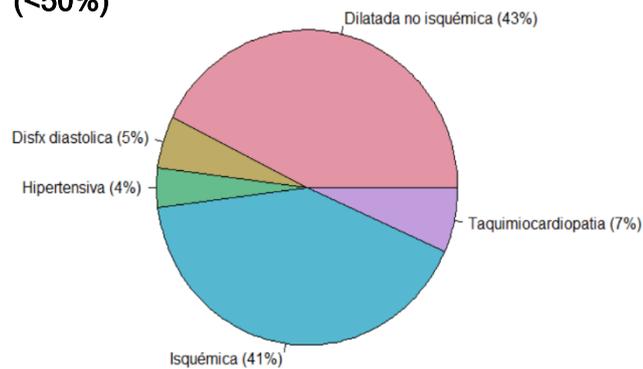


Figura 28- Distribución de etiologías según subgrupo de FEVI

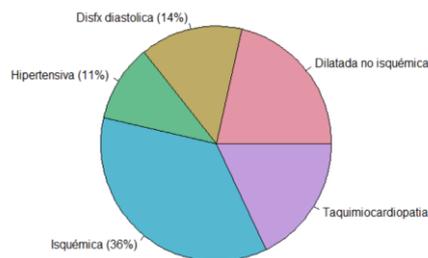
FEVI Preservada (>50%)



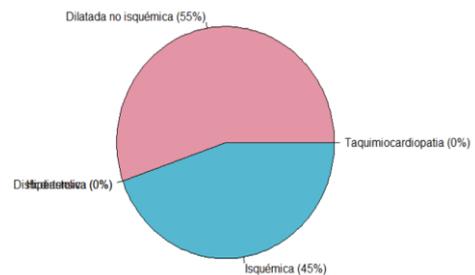
FEVI Deprimida (<50%)



Etiología FEVI Entre 40 y 50



Etiología FEVI < 40



- Tabla 7- Antecedentes y medicación al alta hospitalaria por subgrupos de FEVI

Antecedentes					
%	<40	40-50	>50	X ²	pvalor
Sexo (Hombre)	82,98	67,86	40,82	18,66	0,0001
Servicio_Ing (MI)	29,79	46,43	75,51	20,47	<0,0001
CI revascularizada	23,40	14,29	14,29	1,66	0,4354
CI no revascularizada	27,66	17,86	6,12	7,93	0,0189
FA	31,91	82,14	71,43	23,56	<0,0001
EPOC_ASMA	36,17	25,00	24,49	1,87	0,3918
HTA	65,96	82,14	85,71	5,82	0,0545
DM	38,30	53,57	48,98	1,94	0,3783
DLP	44,68	53,57	46,94	0,57	0,7522
Enf_Vasc_Perif	21,28	14,29	14,29	1,01	0,6023
ECG anormal	27,91	26,93	12,77	8,06	0,0895
Debut IC	53,19	64,29	40,82	4,10	0,1288
NYHA >3	61,70	50,00	65,31	2,94	0,5677
Edad (años)	69,91	73,34	80,47	10,36	0,0001

Medicación					
%	<40	40-50	>50	X ²	pvalor
IECA/ ARA II	74,47	85,71	59,18	6,54	0,0381
Beta-bloqueantes	93,62	85,71	68,75	10,32	0,0057
Antialdosterónicos	72,34	25,00	18,75	31,95	<0,0001
Ivabradina	17,02	3,57	2,08	8,10	0,0174
Sacub_Vals	21,28	7,14	0,00	12,49	0,0019
Digoxina	4,26	42,86	20,83	16,74	0,0002
Diurético de Asa	93,62	85,71	87,50	1,47	0,4795
Diurético_TZD	8,51	10,71	16,67	1,55	0,4608
Antiagregantes	51,06	17,86	27,08	10,59	0,0315

CI: cardiopatía isquémica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: hipertensión arterial. DM2: diabetes tipo 2. DLP: dislipemia IC: insuficiencia cardíaca. ECG: electrocardiograma. IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina

Tabla 8- Exploración física categorizados por subgrupos de FEVI

FEVI	Medias			ANOVA	
	<40	40-50	>50	F ANOVA	Pvalor
TA sistólica (mmHg)	118,68	127,04	132,31	6,07	0,0031
TA diastólica (mmHg)	72,28	74,57	72,96	0,30	0,7400
TA media (mmHg)	87,74	92,06	92,74	1,85	0,1600
Frecuencia cardíaca	74,64	79,04	74,24	1,62	0,2020
Talla (cm)	165,72	164,36	155,57	15,82	<0,0001
Peso (kgs)	76,75	79,17	72,30	1,79	0,1720
IMC (kg/m ²)	27,76	29,01	29,84	1,92	0,1510
SupCorporal	1,84	1,85	1,71	5,72	0,0042

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal

Tabla 9- Valores del ecocardiograma categorizados por subgrupos de FEVI

FEVI	Medias			ANOVA	
	<40	40-50	>50	F ANOVA	Pvalor
DTDVI (mm)	60,90	56,02	47,59	63,69	<0,0001
VTDVI (ml)	169,23	122,46	78,14	59,22	<0,0001
VTDVI_Index	91,46	65,38	45,50	71,91	<0,0001
Grado_DilVTDVIBi	0,81	0,29	0,06	52,93	<0,0001
VTSVI (ml)	116,70	67,27	31,17	101,00	<0,0001
VTSVI_Index	63,04	35,97	18,08	124,60	<0,0001
Grado_DilVTSVIBi	1,66	0,43	0,06	50,29	<0,0001
DbasalVD (mm)	41,44	40,09	38,76	2,69	0,0717
Vol_AI (ml)	96,68	97,45	86,27	1,77	0,1750
Vol_AI_Index	52,41	52,63	50,26	0,28	0,7580
Grado_VAIBi	2,30	2,18	2,00	0,96	0,3870
AD (cm ²)	20,74	22,59	21,02	0,94	0,3940
VCI (mm)	18,84	19,17	17,44	1,55	0,2160
PAPS (mmHg)	45,50	46,46	48,37	0,37	0,6900
TAP (cm/seg)	90,11	88,96	88,12	0,12	0,8910
E	0,84	0,93	1,14	13,63	<0,0001
A	0,59	0,90	0,90	7,67	0,0011
E/A	1,65	1,50	1,21	1,26	0,2900
Patron_disfx_diast	1,94	1,62	1,44	2,04	0,1400
E/e' promedio	15,68	14,65	16,81	1,20	0,3060
E/e' septal	17,75	17,31	19,17	0,66	0,5160
E/e' lateral	13,86	11,83	14,66	2,18	0,1180
e' septal	4,98	5,69	6,51	11,29	<0,0001
e' lateral	6,64	8,42	8,53	7,17	0,0012
IMVI (g/m ²)	110,17	113,14	92,59	8,65	0,0003
SLG (%)	-8,14	-12,32	-16,08	135,80	<0,0001
SC (%)	-9,53	-13,21	-21,36	103,10	<0,0001
Índice TEI VD	0,66	0,53	0,50	15,43	<0,0001
TAPSE (mm)	18,19	18,31	19,59	2,20	0,1150
TAPSE_PAPS	0,43	0,42	0,45	0,18	0,8350
S' VD (m/s)	10,05	10,30	11,54	5,97	0,0034
SVD (%)	-16,86	-18,68	-19,04	5,32	0,0061

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. DbasalVD: diámetro basal VD. Vol_AI: volumen AI.. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Tabla 10- Biomarcadores categorizados por subgrupos de FEVI

FEVI	Medias			ANOVA	
	<40	40-50	>50	F ANOVA	p valor
NTproBNP (pg/ml)	4964,16	4865,87	3604,7	1,59	0,2080
HGF (pg/ml)	428,38	482,99	468,7	0,21	0,8090
ST2 (pg/ml)	14617,87	11384,41	13226,8	0,65	0,5220
Cal25 (U/ml)	54,60	54,60	38,9	1,49	0,2290
TnTus (ng/l)	42,95	39,25	37,3	0,23	0,7930
Cistatina-C (mg/l)	1,45	1,43	1,95	13,70	<0,0001
IST (%)	15,18	14,44	13,5	0,36	0,7010
Ferritina (ng/ml)	121,51	111,05	113,3	0,09	0,9150
Sodio (mEq/l)	141,36	141,20	139,78	2,82	0,0639
Cr (mg/dl)	1,16	1,07	1,32	2,98	0,0544
EFG(ml/min/1,73m ²)	63,96	64,11	47,01	9,77	0,0001
Hb (g/dl)	13,56	13,13	12,13	5,89	0,0036

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. IST: índice saturación de transferrina. Cr: creatinina. EFG: estimación filtrado glomerular Hb: hemoglobina

Se observaron algunas diferencias significativas en los subgrupos de categorizados de FEVI:

La etiología del fallo cardíaco distó según los subgrupos, con una dicotomía entre miocardiopatía dilatada no isquémica e isquémica en el caso de FEVI<40% y un predominio de la etiología hipertensiva en el caso de preservada. El grupo de FEVI ligeramente deprimida presentó unas etiologías intermedias entre ambos grupos, con predominancia de la etiología isquémica, seguida de la idiopática. Se observó una mayor cantidad de mujeres con FEVI preservada y de hombres con FEVI deprimida. Además los pacientes con FEVI deprimida presentaron una mayor tasa de sujetos con cardiopatía isquémica no revascularizada y tendieron a ingresar más habitualmente en Cardiología y los de preservada en Medicina Interna. El grupo de FEVI preservada, aunque también el grupo de ligeramente deprimida, presentaron una mucha mayor carga de FA.

Los pacientes con FEVI deprimida eran más frecuentemente tratados con tratamiento neurohormonal y con antiagregantes, mientras que los de preservada tomaron más habitualmente digoxina. El grupo de FEVI ligeramente deprimida presentó un lugar intermedio. No se observaron diferencias en los diuréticos. Los pacientes con FEVI preservada tenían una mayor TA sistólica, un menor IMC y una edad mayor.

En el ETT, los pacientes con FEVI deprimida presentaron tamaños ventriculares mayores y valores de e' (septal y lateral) menores. El subgrupo de FEVI (40-50%) presentó un valor intermedio entre los otros dos grupos. No se observaron diferencias significativas en el tamaño del resto de cavidades ni tampoco en el grado de congestión, presión pulmonar o presiones de llenado. Las variables de contractilidad y deformación miocárdica izquierda fueron inferiores en el grupo de FEVI deprimida. Las variables de contractilidad derecha, S' fue menor en los subgrupos con FEVI <50%, mientras que el índice de TEI y el SVD del grupo de FEVI ligeramente deprimida presentó un comportamiento similar al grupo de preservada. En cuanto a los BMCs, únicamente la Hb y el EFG presentaron significación estadística: los pacientes con FEVI preservada presentaban peores cifras de función renal y mayor anemia, en este caso el grupo de FEVI ligeramente deprimida presentó un comportamiento más similar al grupo de FEVI deprimida (<50%) que al de preservada (>50%)

2.C. DIFERENCIAS SEGÚN SEXO

Tabla 11- Antecedentes y medicación al alta categorizados por sexo

	%			
	Mujer	Hombre	X ²	pvalor
Servicio_Ing(Si = MI)	63,04	44,9	3,1330	0,0767
CI_previa_revasc	13,04	20,5	0,6540	0,4188
CI_previa_norevasc	8,70	21,8	2,6600	0,1029
FA	73,91	50	5,8820	0,0153
EPOC_ASMA	17,39	35,9	3,9530	0,0468
HTA	76,09	78,21	0,0030	0,9600
DM	41,30	48,72	0,3770	0,5394
DLP	47,83	47,44	0,0000	1,0000
E_Vasc_Perif	8,70	21,79	2,6600	0,1029
Tabaco	17,7	63,7	24,96	<0,0001
ECG patológico	16,4	26,9	0,3690	0,8314
IC_novo	43,48	55,13	1,1400	0,2857
NYHA	3,7	3,3	0,4520	0,7977
NYHABi (NYHA>3)	58,70	61,54	0,0150	0,9024
Edad (años)	79,00	72,42	3,01	0,0033

	%			
	Mujer	Hombre	X ²	pvalor
IECA/ ARA II	67,39	73,08	0,2200	0,6391
Beta-bloqueantes	76,09	85,71	1,2210	0,2692
Antialdosterónicos	28,26	48,05	3,8910	0,0485
Ivabradina	6,52	9,09	0,0270	0,8701
Sacub_Vals	0	15,58	6,2720	0,0123
Digoxina	26,09	15,58	1,4090	0,2352
Diurético de Asa	86,96	90,91	0,1500	0,6989
Diurético_TZD	15,22	10,39	0,2570	0,6122
Antiagregantes	33,8	54,1	2,1760	0,3368

CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: hipertensión arterial. DM2: diabetes tipo 2. DLP: dislipemia IC: insuficiencia cardíaca. ECG: electrocardiograma. IECA: inhibidores enzima convertora de angiotensina

Tabla 12- Exploración física categorizada por sexo

	Medias			
	Mujer	Hombre	t statistic	Pvalor
TA sistólica (mmHg)	127,52	125,03	0,68	0,4995
TA diastólica (mmHg)	73,20	72,99	0,09	0,9289
TA media (mmHg)	91,30	90,33	0,39	0,6974
Frecuencia cardíaca	78,41	73,74	2,02	0,0467
Talla (cm)	153,09	166,31	-8,43	<0,0001
Peso (kgs)	69,88	78,79	-3,07	0,0028
IMC (kg/m2)	29,65	28,43	1,24	0,2167
SupCorporal	1,67	1,87	-5,20	<0,0001

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal

Tabla 13- Valores del ecocardiograma categorizados por sexo

	Medias			
	Mujer	Hombre	T statistic	P valor
DTDVI (mm)	48,59	58,04	-7,29	<0,0001
VTDVI (ml)	85,62	144,53	-7,07	<0,0001
VTDVI_Index (ml/m ²)	50,06	77,11	-6,58	<0,0001
Grado_DiIVTDVIBi	0,24	0,49	-2,91	0,0045
VTSVI (ml)	43,32	88,51	-6,36	<0,0001
VTSVI_Index (ml/m ²)	24,71	47,20	-6,21	<0,0001
Grado_DiIVTSVIBi	0,39	0,71	-3,51	0,0007
DbasalVD (mm)	37,86	41,38	-3,47	0,0008
Vol_AI (ml)	87,80	95,65	-1,35	0,1790
Vol_AI_Index (ml/m ²)	52,50	51,09	0,45	0,6564
Grado_VAIBi	0,89	0,91	-0,33	0,7389
AD (cm ²)	19,43	22,35	-2,99	0,0034
VCI (mm)	16,50	19,47	-3,57	0,0005
PAPS (mmHg)	45,17	48,02	-0,93	0,3530
TAP (cm/seg)	88,52	89,38	-0,23	0,8188
E	1,09	0,91	3,18	0,0020
A	1,01	0,60	4,76	0,0001
E/A	1,02	1,71	-3,52	0,0008
Patron_disfx_diast	1,44	1,88	-2,14	0,0378
E/e' promedio	18,13	14,57	2,92	0,0048
E/e' septal	20,58	16,81	2,43	0,0177
E/e' lateral	15,70	12,46	2,80	0,0067
e' septal	5,84	5,69	0,47	0,6429
e' lateral	7,70	7,88	-0,36	0,7222
IMVI (g/m ²)	90,35	111,88	-4,98	<0,0001
FEVI_BI	53,44	45,53	2,70	0,0080
SLG (%)	-13,92	-11,23	3,69	0,0004
SC (%)	-17,46	-13,29	3,36	0,0012
Índice TEI VD	0,54	0,59	-1,58	0,1171
TAPSE (mm)	18,80	18,76	0,06	0,9486
TAPSE_PAPS	0,46	0,42	1,16	0,2509
Sprima (m/s)	10,97	10,52	1,07	0,2859
SVD (%)	-19,01	-17,61	2,23	0,0281

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Tabla 14- Biomarcadores categorizados por sexo

	Medias			
	Mujer	Hombre	t statistic	Pvalor
NTproBNP (pg/ml)	3751,83	4769,52	-1,23	0,2236
HGF (pg/ml)	432,68	473,43	-0,61	0,5440
ST2 (pg/ml)	9996,60	15835,35	-2,89	0,0048
Cal25 (U/ml)	48,42	47,47	0,09	0,9319
TnTus (ng/l)	34,12	43,38	-1,22	0,2271
Cistatina-C (mg/l)	1,68	1,60	0,79	0,4342
IST (%)	14,01	14,44	-0,19	0,8508
Ferritina (ng/ml)	90,02	131,63	-1,87	0,0653
Sodio (mEq/l)	140,86	140,61	0,37	0,7088
Cr (mg/dl)	1,11	1,26	-1,79	0,0769
EFG (ml/min/1,73m2)	52,06	60,38	-2,05	0,0426
Hb (g/dl)	12,18	13,32	-3,12	0,0023
VCM (fl)	90,60	90,57	0,02	0,9826

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. IST: índice saturación de transferrina. Cr: creatinina. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina

Los hombres fueron más habitualmente fumadores y EPOC que las mujeres donde la presencia FA fue predominante, el resto de antecedentes se distribuyó de manera similar en ambos sexos. Los hombres recibieron más habitualmente tratamiento con antialdosterónicos y con sacubitrilo/valsartan.

Los hombres presentaban durante el ingreso FC menores, tenían IMC mayores y eran más jóvenes.

En el ETT, los hombres tuvieron tamaños de las cavidades cardíacas mayores a excepción del tamaño de AI. Presentaban mayor congestión (diámetro de VCI), un peor patrón diastólico aunque las presiones de llenado fueron habitualmente menores.

La FEVI y los parámetros de *strain* de VI fueron también menores en el grupo de los hombres, algo que no se observó en el caso de las variables de contractilidad derecha, a excepción del SVD que fue igualmente menor en los hombres.

En los BMCs sanguíneos, el nivel de ST2 y de Hb fue superior en los hombres. Además presentaban mejor función renal que las mujeres.

2.D. DIFERENCIAS SEGÚN SERVICIO INGRESO (CARDIOLOGÍA/MEDICINA INTERNA)

Tabla 15- Antecedentes y medicación al alta categorizados por servicio de ingreso

	%			
	Cardio	Med Int	χ^2	pvalor
Sexo (masc)	71,67	54,69	3,13	0,0767
IC Novo	65,00	37,50	8,30	0,0040
CI previa_revasc	20,00	15,62	0,16	0,6876
CI previa_norevasc	20,00	14,06	0,41	0,5213
CI previa	40,00	29,69	1,03	0,3092
FA	50,00	67,19	3,10	0,0782
EPOC_ASMA	25,00	32,81	0,58	0,4473
HTA	78,33	76,56	0,00	0,9834
DM	51,67	40,62	1,11	0,2925
DLP	50,00	45,31	0,12	0,7320
E_Vasc_Perif	21,67	12,50	1,26	0,2625
ECG patológico	28,33	45,31	3,13	0,0767
Tabaco	50	30,2	2,70	0,2591
NYHABi (NYHA>3)	55,00	65,62	1,05	0,3051
Edad (años)	67,79	81,49	-7,3	<0,0001

	%			
	Cardio	Med Int	χ^2	pvalor
IECA/ ARA II	78,33	64,06	2,41	0,1208
Beta-bloqueantes	93,33	71,43	8,60	0,0034
Antialdosterónicos	61,67	20,63	19,78	<0,0001
Ivabradina	11,67	4,76	1,15	0,2844
Sacub_Vals	13,33	6,35	1,00	0,3169
Digoxina	23,33	15,87	0,67	0,4145
Diurético de Asa	88,33	90,48	0,01	0,9259
Diurético_TZD	11,67	12,70	0,00	1,0000
Antiagregantes	39,3	30,2	2,53	0,2818

CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: hipertensión arterial. DM2: diabetes tipo 2. DLP: dislipemia IC: insuficiencia cardíaca. ECG: electrocardiograma. IECA: inhibidores enzima convertora de angiotensina

Tabla 16- Exploración física categorizada por servicio de ingreso

	Medias			
	Cardio	Med Int	t statistic	Pvalor
TA sistólica (mmHg)	122,3	129,38	-2	0,0480
TA diastólica (mmHg)	74,27	71,94	1,05	0,2960
TA media (mmHg)	90,28	91,08	-0,33	0,7406
Frecuencia cardíaca	76,25	74,75	0,69	0,4888
Talla (cm)	163,9	159,06	2,62	0,0099
Peso (kgs)	77,99	73,19	1,62	0,1072
IMC (kg/m2)	28,94	28,81	0,14	0,8922
SupCorporal	1,84	1,75	2,12	0,0360

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal

Tabla 17- Valores del ecocardiograma categorizados por servicio de ingreso.

	Medias			
	Cardio	Med Int	t statistic	P valor
DTDVI (mm)	56,68	52,53	2,86	0,0050
VTDVI (ml)	143,88	102,8	4,23	<0,0001
VTDVI_Index (ml/m ²)	77,34	57,57	4,24	<0,0001
Grado_DilVTDVIBi	0,55	0,25	3,54	0,0006
VTSVI (ml)	89,32	55,27	4,19	0,0001
VTSVI_Index (ml/m ²)	47,86	30,5	4,23	<0,0001
Grado_DilVTSVIBi	0,77	0,42	4,15	0,0001
DbasalVD (mm)	39,4	40,7	-1,27	0,2069
Vol_AI (ml)	91,91	93,52	-0,29	0,7750
Vol_AI_Index (ml/m ²)	49,79	53,33	-1,22	0,2238
Grado_VAIBi	0,88	0,92	-0,72	0,4749
AD (cm ²)	19,8	22,65	-2,78	0,0064
VCI (mm)	18,58	18,15	0,5	0,6180
PAPS (mmHg)	45,98	47,62	-0,56	0,5761
TAP (cm/seg)	92,68	85,55	1,98	0,0507
E	0,89	1,06	-3,11	0,0023
A	0,69	0,76	-0,74	0,4618
E/A	1,52	1,48	0,16	0,8729
E/e' promedio	14,98	16,75	-1,66	0,0986
E/e' septal	17,05	19,29	-1,65	0,1006
E/e' lateral	12,96	14,36	-1,34	0,1827
e' septal	5,53	5,95	-1,39	0,1660
e' lateral	7,61	8	-0,76	0,4470
IMVI (g/m ²)	102,15	105,53	-0,72	0,4719
FEVI_BI	43,89	52,75	-2,74	0,0072
SLG (%)	-10,88	-13,48	-3,6	0,0005
SC (%)	-12,39	-17,1	-4,15	0,0001
Índice TEI VD	0,59	0,55	1,26	0,2104
TAPSE (mm)	18,12	19,38	-1,99	0,0494
TAPSE_PAPS	0,43	0,44	-0,3	0,7618
S' VD (m/s)	10,2	11,13	-2,27	0,0254
SVD (%)	-17,84	-18,4	-0,87	0,3846

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricúspid anular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Tabla 18- Biomarcadores categorizados por servicio de ingreso

	Medias			
	Cardio	Med Int	t statistic	Pvalor
NTproBNP (pg/ml)	3904,95	4817,45	-1,19	0,2345
HGF (pg/ml)	445,86	468,72	-0,34	0,7333
ST2 (pg/ml)	11731,12	14913,17	-1,51	0,1345
Cal25 (U/ml)	51,94	43,82	0,88	0,3796
TnTus (ng/l)	41,68	38,47	0,46	0,6481
Cistatina-C (mg/l)	1,42	1,86	-4,9	<0,0001
IST (%)	15,80	12,94	1,53	0,1286
Ferritina (ng/ml)	111,05	120,30	-0,45	0,6547
Sodio (mEq/l)	140,7	140,7	0	0,9979
Cr (mg/dl)	1,13	1,28	-1,9	0,0595
EFG (ml/min/1,73m2)	64,78	50,28	3,79	0,0002
Hb (g/dL)	13,38	12,44	2,45	0,0155
VCM (fL)	90,27	90,86	-0,44	0,6637

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. IST: índice saturación de transferrina. Cr: creatinina. EFG: estimación filtrado glomerular Hb: hemoglobina. VCM: volumen corpuscular medio

Los pacientes ingresados en los servicios de Cardiología y Medicina Interna presentaban diferencias.

Los paciente ingresados en Cardiología fueron significativamente más jóvenes y con mayor prevalencia de debut de IC. Además se encontraban más a menudo tratados con betabloqueantes y antialdosterónicos. Presentaron TA sistólica menor durante el ingreso.

En el ETT los pacientes de Cardiología presentaban un fenotipo de FEVI deprimida (mayores volúmenes y tamaños ventriculares izquierdos) con peores parámetros de contractilidad biventricular (peor FEVI, TAPSE, S' y valores de deformación izquierdas), mientras que los sujetos de Medicina interna presentaba AD más dilatada. No se observaron diferencias en cuanto al IMVI ni a las presiones de llenado.

En cuanto a los BMCs los sujetos ingresados en Cardiología presentaban mejores parámetros de función renal y mejor Hb, sin diferencias en el resto de BMCs.

2.E. DIFERENCIAS SEGÚN DEBUT INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC DE NOVO)

Tabla 19- Antecedentes y medicación al alta según debut de IC

	%			
	NO	SI	χ^2	pvalor
Servicio_Ing(Si = MI)	65,57	38,1	8,30	0,004
CI_previa_revasc	21,31	14,29	0,62	0,430
CI_previa_norevasc	19,67	14,29	0,31	0,576
CI previa	40,98	28,57	1,62	0,207
FA	59,02	58,73	0,00	1,000
EPOC_ASMA	40,98	17,46	7,22	0,007
HTA	81,97	73,02	0,95	0,329
DM	42,62	49,21	0,31	0,579
DLP	55,74	39,68	2,59	0,107
E_Vasc_Perif	19,67	14,29	0,31	0,576
Tabaco	46,6	46,8	24,06	0,799
ECG patológico	31,03	12,07	5,10	0,024
Sexo (masc)	57,38	68,25	1,14	0,286
NYHABi (NYHA>3)	70,49	50,79	4,24	0,040
Edad (años)	77,69	72,12	2,56	0,012

	%			
	NO	SI	χ^2	pvalor
IECA/ ARA II	63,93	77,78	2,25	0,134
Beta-bloqueantes	78,33	85,71	0,69	0,405
Antialdosterónicos	41,67	39,68	0,00	0,968
Ivabradina	8,33	7,94	0,00	1,000
Sacub_Vals	15	4,76	2,59	0,108
Digoxina	16,67	22,22	0,30	0,583
Diurético de Asa	95	84,13	2,78	0,096
Diurético_TZD	16,67	7,94	1,45	0,229
Antiagregantes	43,3	25,4	4,40	0,111

CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: hipertensión arterial. DM2: diabetes tipo 2. DLP: dislipemia IC: insuficiencia cardíaca. ECG: electrocardiograma. IECA: inhibidores enzima convertora de angiotensina

Tabla 20- Exploración física según debut de IC

	Medias			
	NO	SI	t statistic	Pvalor
TA sistólica (mmHg)	128,84	123,16	1,59	0,1156
TA diastólica (mmHg)	71,23	74,84	-1,64	0,1046
TA media (mmHg)	90,43	90,95	-0,21	0,8330
Frecuencia cardíaca	71,92	78,92	-3,38	0,0010
Talla (cm)	159,52	163,22	-1,99	0,0489
Peso (kgs)	76,01	75,07	0,32	0,7516
IMC (kg/m2)	29,66	28,13	1,64	0,1045
SupCorporal	1,79	1,8	-0,44	0,6601

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal

Tabla 21- Valores del ecocardiograma según debut de IC

	Medias			
	NO	SI	t statistic	P valor
DTDVI (mm)	54,65	54,43	0,15	0,8816
VTDVI (ml)	124,22	121,18	0,29	0,7697
VTDVI_Index (ml/m ²)	68,03	66,44	0,32	0,7519
Grado_DiIVTDVIBi	0,43	0,37	0,69	0,4904
VTSVI (ml)	71,94	71,55	0,04	0,9644
VTSVI_Index (ml/m ²)	38,97	38,97	0	0,9993
Grado_DiIVTSVIBi	0,52	0,65	-1,43	0,1562
DbasalVD (mm)	40,3	39,86	0,42	0,6737
Vol_AI (ml)	93,33	92,17	0,21	0,8373
Vol_AI_Index (ml/m ²)	52,21	51,03	0,4	0,6889
Grado_VAIBi	0,92	0,89	0,55	0,5859
AD (cm ²)	21,97	20,6	1,3	0,1961
VCI (mm)	18,84	17,88	1,11	0,2708
PAPS (mmHg)	49,51	44,22	1,82	0,0711
TAP (cm/seg)	87,02	91,1	-1,12	0,2629
E	1,05	0,91	2,47	0,0150
A	0,77	0,67	1,12	0,2662
E/A	1,56	1,45	0,44	0,6624
E/e' promedio	17,45	14,39	2,89	0,0046
E/e' septal	20,1	16,38	2,78	0,0063
E/e' lateral	15,22	12,17	2,96	0,0038
e' septal	5,56	5,93	-1,22	0,2261
e' lateral	7,46	8,17	-1,43	0,1541
IMVI (g/m ²)	108,74	99,21	2,05	0,0422
FEVI_BI	49,95	47,03	0,89	0,3766
SLG (%)	-12,32	-12,13	0,25	0,8041
SC (%)	-15,19	-14,43	0,62	0,5362
Índice TEI VD	0,59	0,55	1,34	0,1818
TAPSE (mm)	18,95	18,6	0,56	0,5780
TAPSE_PAPS	0,4	0,47	-2,1	0,0390
S' VD (m/s)	10,67	10,7	-0,06	0,9562
SVD (%)	-17,92	-18,34	-0,65	0,5151

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Tabla 22- Biomarcadores según debut de IC

	Medias			
	NO	SI	t statistic	Pvalor
NTproBNP (pg/ml)	4491,76	4230,18	0,31	0,7584
HGF (pg/ml)	432,68	487,85	-0,8	0,4283
ST2 (pg/ml)	14044,69	12708,17	0,66	0,5121
Cal25 (U/ml)	39,65	56,83	-1,88	0,0620
TnTus (ng/l)	38,86	40,85	-0,3	0,7610
Cistatina-C (mg/l)	1,79	1,49	3,05	0,0028
IST (%)	13,74	14,88	-0,64	0,5261
Ferritina (ng/ml)	97,51	134,29	-1,72	0,0876
Sodio (mEq/l)	140,56	140,83	-0,42	0,6765
Cr (mg/dl)	1,34	1,08	3,08	0,0025
EFG (ml/min/1,73m2)	49,44	64,9	-4,09	0,0001
Hb (g/dl)	12,29	13,49	-3,19	0,0018
VCM (fl)	90,26	90,88	-0,46	0,6479

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. IST: índice saturación de transferrina. Cr: creatinina. EFG: estimación filtrado glomerular Hb: hemoglobina

Los pacientes con debut de IC tendían a ingresar más frecuentemente en Cardiología, eran más jóvenes, presentaban menor prevalencia de EPOC, ECG patológico y se encontraban en mejor clase funcional.

Estos pacientes presentaban FC más elevadas durante el ingreso

En el ETT presentaban ventrículos menos rígidos (IMVI menores y valores de cocientes E/e' menores) y el cociente TAPSE/PAPS fue también significativamente mejor. No se observaron diferencias en los tamaños de cavidades ni en la contractilidad biventricular.

En el caso de los BMCs, se observaron diferencias en que los pacientes con debut de IC presentaban mejores parámetros de función renal y mejor Hb.

2.F. ANALISIS COMPONENTES PRINCIPALES

2.F.1 BASAL

A partir de las variables registradas, se realizó un análisis de las mismas buscando encontrar correlaciones en sus mediciones, con la intención de simplificar y agrupar las variables en grupos que valorasen fenómenos similares. Para ello se realizó un análisis de componentes principales, partir de las variables en el ingreso estimándose las siguientes agrupaciones:

Correlaciones

- 1 **Tamaño Ventricular Izquierdo vs Contractilidad Izquierda**
- 2 **Función renal**
- 3 **Tamaño del corazón**
- 4 **Contractilidad derecha**
- 5 **Hipertensión pulmonar**

Tabla 23- Correlaciones entre variables del ingreso hospitalario (basal)

Reglas	1	2	3	4	5
VTSVI.index	0,93				
VTDVI.index	0,89				
SLG	-0,85			0,41	
SC	-0,86			0,33	
DTDVI	0,83				
FEVI_BI	-0,70				
Índice masa VI e' septal	-0,50				
LCistatina-C		0,87			
EFG		-0,85			
TnTus		0,58			0,35
NT_PROBNP		0,49			0,47
Edad	-0,32	0,55	0,30		
Hb	0,30	-0,48	0,15		
AD			0,83		
DbasalVD			0,73		0,42
Vol_AI.index			0,65		
A	-0,48		-0,66		
TAPSE				0,75	
S' de VD				0,77	
SVD			-0,32	0,67	
CA125				-0,53	0,31
TEI	0,41			-0,46	
FC				-0,32	
PAPS					0,74
ST2					0,61
HGF					0,50
VCI			0,43		0,58
TAP			-0,40		-0,48

VTSVI: volumen telesistólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. DTDVI: diámetro telediastólico de VI. EFG: estimación filtrado glomerular. TnTus: troponina T ultrasensible. NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. Hb: hemoglobina. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excussion. SVD: *strain* de VD. CA125: antígeno carbohidrato 125. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. ST2: biomarcador ST2. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. VCI: vena cava inferior. TAP: tiempo aceleración pulmonar.

Regla 1: correlación de variables de **tamaño de VI**, en oposición a variables de **contractilidad izquierda** (a mayor tamaño de VI , menor FEVI), relacionado también con la e' septal y de manera inversa con la edad e índice de TEI (única variable de contractilidad derecha)

Regla 2: correlación de variables que evalúan **la función renal** (Cistatina-C y EFG calculado a partir de la creatinina sérica), relacionada con la edad ,el nivel de anemia y BNP y Troponina

Regla 3: correlación de variables que valoran el **tamaño de las cavidades** distintas al VI, relacionadas de manera débil con edad y tamaño de VCI.

Regla 4: correlación de las variables que determinan la **contractilidad de VD** (TAPSE, S' , strain de pared libre de VD, índice de TEI), correlacionado con la FC y el nivel de Ca125 de manera negativa (a mejor contractilidad de VD, menor FC y menor valor de CA125)

Regla 5: correlación de variables diversas que valoran **presión pulmonar** (PAPS, VCI y de manera inversa TAP), relacionadas con un mayor tamaño de VD y sobre todo con un perfil de BMCs elevado (ST2, HGF, NT-proBNP, TnTus)

2.F.2 DIFERENCIAS

A partir de las variaciones de los parámetros evaluadas entre los dos estudios, se realizó un análisis buscando encontrar correlaciones en sus variaciones, con la intención de simplificar y agrupar las variables en grupos que valorasen fenómenos o características similares.

Correlaciones

- 1 **Mejoría contractilidad global**
- 2 **Remodelado inverso de VI**
- 3 **Mejoría presión pulmonar**

Tabla 24- Correlaciones entre las variaciones de las variables en la reevaluación ambulatoria respecto al estudio basal del ingreso hospitalario

Reglas	1	2	3
D SLG	0,81		
D SC	0,82		
D FEVI_BI	0,78	-0,33	
D SVD	0,56		
D TAPSE	0,54		
D FC	-0,49		
D TEI	-0,38		
D VTDVI_index		0,69	
D e' septal	0,31	-0,63	
D E/e' promedio		0,69	
D LHGF		0,52	
D AD		0,52	
D VTSVI.index	-0,65	0,66	
D DbasalVD		0,46	
D PAPS			0,68
D LST2			0,59
D LTnTus			0,58
D VCI			0,51
D lCa125	-0,32		0,53
D TAP			-0,44
D LNTproBNP			0,43
D Sprima	0,33		
D indice_masa		0,35	

Regla 1: correlación de variables que contrastan de manera opuesta la **evolución de los parámetros de contractilidad** izquierda (FEVI, SLG, SC) y derecha (SVD, TAPSE, índice de TEI y S') **frente a una disminución en la FC y en el VTSVI** (a mayor disminución del tamaño de VI, mejor contractilidad biventricular), pero no correlacionado con una disminución del tamaño de otras cavidades cardíacas (VD o AD y AI).

Regla 2: correlación de una **disminución del tamaño de cavidades** (VI, VD y AD), presiones izquierdas (**cociente E/e'** a expensas de reducción de e' septal) y el BMC HGF.

Regla 3: correlación de la **disminución de las presiones pulmonares** (descenso de PAPS, aumento de TAP) y congestión (descenso de la VCI) con una mejoría en el patrón de **BMCs** (descenso de ST2, TnTus, Ca125 y, en menor medida, de NT-proBNP)

2.F.3 ANALISIS VARIABLES CONTRACTILIDAD Y ANALÍTICA

Se acotó el análisis de componentes principales para buscar correlaciones exclusivamente entre las variables que evaluaban la contractilidad ventricular izquierda (FEVI, SLG, SC), derecha (SVD, TAPSE, TAPSE/PAPS, S', índice de TEI) y los BMCs cardíacos

Correlaciones

- 1 **Contractilidad izquierda**
- 2 **Contractilidad derecha**
- 3 **Estrés miocárdico**

Tabla 25- Correlaciones entre las variables de contractilidad y biomarcadores

Reglas	TC1	TC2	TC3
SLG	0,92		
SC	0,88		
FEVI_BI	0,82		
Índice de TEI	-0,52	-0,37	0,32
TAPSE		0,86	
S' de VD		0,85	
TAPSE_PAPS		0,59	-0,44
SVD	0,41	0,64	
HGF		-0,34	
Ca125		-0,40	
TnTus			0,75
NT_PROBNP			0,75
Cistatina-C	0,34		0,68
ST2			0,63

SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricúspid anular plane systolic excursion. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. SVD: *strain* de VD. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. ST2: biomarcador ST2.

Se observó una correlación directa entre las variables que evaluaban contractilidad de ambos ventrículos.

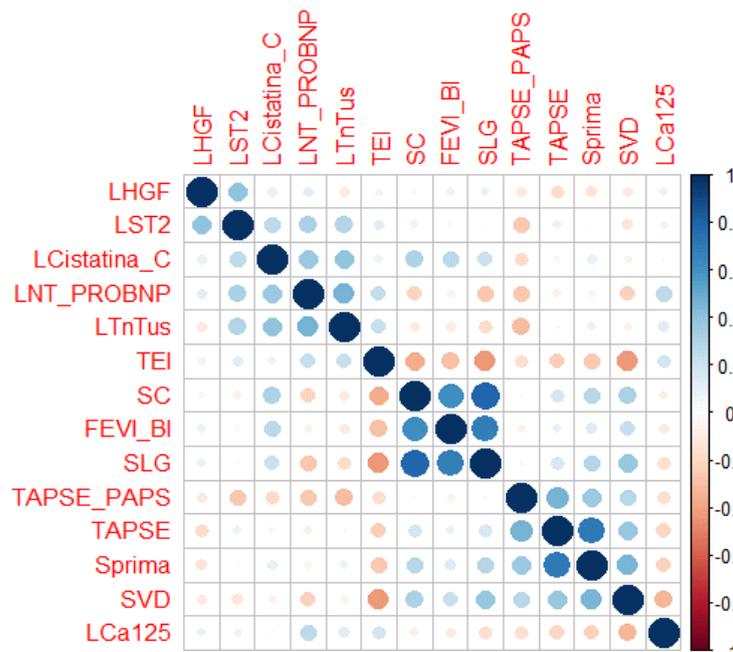
El índice de TEI y SVD quedaron a caballo en la valoración de ambos ventrículos; el índice de TEI de hecho, algo más correlacionado con la contractilidad izquierda y el SVD más con la derecha.

Regla 1: correlación importante entre parámetros de **contractilidad izquierda**, de manera algo más débil se asociaron el índice de TEI y el SVD.

Regla 2: correlación importante entre parámetros de **contractilidad derecha**, de manera algo más débil se asociaron el índice de TEI, TAPSE/PAPS y los valores de HGF y CA125.

Regla 3: correlación entre **BMCs** (valoración de estrés miocárdico, necrosis miocárdica, disfunción renal y remodelado), con débil correlación opuesta con algunas variables ecocardiográficas: índice de TEI y cociente TAPSE/PAPS.

- **Figura 29- Representación gráfica de la correlación entre las variables de contractilidad y biomarcadores**



3. ESTUDIO ANALÍTICO REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se recogieron un total de 124 pacientes con hospitalización por IC entre Abril de 2018 y Julio de 2019. Los pacientes que acudieron a la visita ambulatoria aproximadamente al mes de la primera valoración (tiempo medio de reevaluación 38 días) fueron 110, hubo 14 pérdidas que no acudieron a la segunda visita. Por ello se analizaron los 110 pacientes que presentaron datos durante el ingreso y en la visita ambulatoria, fortaleciendo la validez interna del estudio y para una comparación más exacta de los datos emparejados no sujeta a las pérdidas.

Durante 675 días (1,9 años) de seguimiento medio (min 468 max 944) hasta el 1 de diciembre 2020, se registraron un total de 55 reingresos por IC/visitas no programadas por IC al servicio de Urgencias (50% de la muestra). Fallecieron un total de 37 pacientes (33,6%), 20 por mortalidad de causa CV (18,2%) de los cuales 15 (13,6%) fallecieron por IC.

*Pérdidas en el seguimiento: de los 14 pacientes inicialmente incluidos que no acudieron a la segunda visita, 3 de ellos fallecieron por causa CV previamente a la revaloración. De los otros 11 pacientes, 5 reingresaron por IC (45,5%), de los cuales 2 fallecieron posteriormente, uno por mortalidad CV y otro por sepsis urinaria.

3.A. COMPARACIÓN DE MEDIAS Y ANÁLISIS UNIVARIANTE

3.A.1. COHORTE

3.A.1.A ANTECEDENTES Y MEDICACIÓN

Tabla 26-A Proporción de antecedentes y medicación al alta según el evento estudiado. B análisis univariante

A- PROPORCIÓN	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
Sexo (1=Hombre)	0,62	0,63	0,891	0,64	0,57	0,504	0,63	0,63	0,96
Servicio_Ing(1 = MI)	0,41	0,62	0,020	0,45	0,83	<0,001	0,39	0,63	0,007
CI_previa_revasc	0,16	0,19	0,702	0,18	0,17	0,962	0,16	0,19	0,60
CI_previa_norevasc	0,16	0,17	0,875	0,17	0,17	0,950	0,16	0,18	0,76
FA	0,62	0,56	0,450	0,57	0,65	0,495	0,63	0,55	0,37
EPOC_ASMA	0,25	0,33	0,287	0,26	0,43	0,132	0,25	0,33	0,31
HTA	0,77	0,78	0,924	0,75	0,87	0,170	0,77	0,78	0,96
DM2	0,51	0,41	0,290	0,42	0,65	0,044	0,49	0,43	0,52
DLP	0,49	0,46	0,728	0,45	0,61	0,167	0,47	0,48	0,97
Enf_Vasc_Periférica	0,20	0,14	0,429	0,16	0,22	0,540	0,19	0,15	0,53
ECG alterado	0,12	0,31	0,016	0,21	0,25	0,702	0,13	0,30	0,026
IC_novo	0,69	0,33	<0,001	0,53	0,39	0,223	0,68	0,36	<0,001
Edad (años)	73,22	76,45	0,148	73,17	82,27	<0,001	72,68	76,72	0,070
Medicación									
IECA/ ARA II	0,787	0,635	0,053	0,723	0,652	0,529	0,790	0,642	0,068
Beta-bloqueantes	0,885	0,758	0,066	0,871	0,591	0,020	0,895	0,758	0,043
Antialdosterónicos	0,393	0,419	0,772	0,455	0,182	0,008	0,421	0,394	0,763
Ivabradina	0,082	0,087	0,979	0,089	0,046	0,421	0,088	0,076	0,812
Sacub_Vals	0,049	0,145	0,073	0,109	0,046	0,256	0,053	0,136	0,110
Digoxina	0,213	0,177	0,621	0,218	0,091	0,099	0,228	0,167	0,400
Diurético de Asa	0,853	0,936	0,138	0,881	0,955	0,195	0,842	0,939	0,091
Diurético_TZD	0,115	0,129	0,811	0,139	0,046	0,109	0,123	0,121	0,979
Antiagregantes	0,344	0,468	0,264	0,386	0,500	0,427	0,333	0,470	0,216

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p valor
Sexo (1=Hombre)	1,053	0,507 - 2,188	0,890	0,720	0,507 - 2,188	0,484	0,980	0,470-2,037	0,957
Servicio_Ing(1 = MI)	2,340	1,147- 4,863	0,021	5,911	1,147- 4,863	0,002	2,673	1,302-5,604	0,008
CI_previa_revasc	1,200	0,476-3,082	0,699	0,971	0,476-3,082	0,961	1,284	0,508-3,364	0,600
CI_previa_norevasc	1,079	0,412-2,804	0,874	1,040	0,420-2,802	0,949	1,164	0,453-3,078	0,754
FA	0,757	0,367-1,549	0,446	1,390	0,367-1,549	0,494	0,719	0,347-1,477	0,372
EPOC_ASMA	1,533	0,704-3,402	0,285	2,219	0,704-3,402	0,096	1,502	0,687-3,362	0,313
HTA	1,043	0,447-2,435	0,923	2,193	0,447-2,435	0,235	1,002	0,436-2,386	0,956
DM	0,680	0,333-1,380	0,287	2,634	0,333-1,380	0,045	0,790	0,387-1,607	0,516
DLP	0,881	0,434-1,785	0,726	1,936	0,430-1,785	0,162	1,016	0,500-2,066	0,965
Enf_Vasc_Periférica	0,681	0,257-1,746	0,426	1,476	0,257-1,746	0,498	0,734	0,282-1,888	0,519
ECG alterado	3,136	1,237-8,743	0,020	1,267	1,237-8,743	0,681	2,870	1,133-7,997	0,032
IC_novo	0,226	0,104-0,474	<0,001	0,560	0,288- 1,842	0,218	0,258	0,120-0,538	<0,001
Edad (años)	1,022	0,993-1,053	0,149	1,096	2,050-1,502	0,003	1,027	0,998-1,060	0,074
Medicación									
IECA/ ARA II	0,471	0,207-1,035	0,065	0,719	0,279-1,957	0,502	0,478	0,207-1,057	0,074
Beta-bloqueantes	0,406	0,144-1,049	0,071	0,213	0,076- 0,605	0,003	0,368	0,124-0,973	0,054
Antialdosterónicos	1,113	0,542-2,296	0,770	0,266	0,073-0,772	0,024	0,894	0,434-1,842	0,760
Ivabradina	0,983	0,260-3,711	0,979	0,487	0,026-2,804	0,506	0,853	0,226-3,221	0,809
Sacub_Vals	3,283	0,924-15,386	0,086	0,390	0,021-2,175	0,379	2,842	0,800-13,318	0,132
Digoxina	0,796	0,321-1,949	0,618	0,359	0,055-1,363	0,189	0,677	0,272-1,658	0,393
Diurético de Asa	2,510	0,768-9,709	0,145	2,832	0,513-52,994	0,330	2,906	0,889-11,252	0,091
Diurético_TZD	1,143	0,384-3,471	0,809	0,296	0,016-1,603	0,252	0,985	0,331-2,993	0,979
Antiagregantes	1,401	0,781-2,573	0,264	1,334	0,629-2,684	0,429	1,457	0,808-2,715	0,219

CI: cardiopatía isquémica. FA: fibrilación auricular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: hipertensión arterial. DM2: diabetes tipo 2. DLP: dislipemia IC: insuficiencia cardíaca. ECG: electrocardiograma. IECA: inhibidores enzima convertora de angiotensina. TZD: tiazidas.

Comentario Antecedentes y Medicación

- El **ECG patológico** y el no debut de IC (**IC de novo** negativo) predijeron reingreso por IC y MACE.
- **Edad** avanzada y **DM2** se relacionan con mortalidad CV.
- **Medicación:**
 - Betabloqueantes significativo en mortalidad CV (débil en MACE).
 - Antialdosterónicos significativo en mortalidad CV
- ****Servicio ingreso**, peor pronóstico pacientes de Medicina interna respecto a Cardiología en cualquier evento estudiado. Se consideró como sesgo de selección debido al perfil de los pacientes (más FEVI preservada, mayor edad y comorbilidad), esta variable no fue incluida para los estudios analítico univariantes y multivariantes.

3.A.1.B EXPLORACIÓN FÍSICA

Tabla 27-A Valores medios de la exploración física en el ingreso según el evento estudiado. B análisis univariante

A- MEDIAS	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
TA sistólica (mmHg)	125,44	126,44	0,782	123,63	136,13	0,027	124,40	127,27	0,433
TA diastólica (mmHg)	73,79	72,37	0,524	72,87	73,91	0,746	73,47	72,72	0,745
TA media (mmHg)	91,01	90,39	0,801	89,79	94,65	0,195	90,45	90,90	0,851
Frecuencia cardíaca	76,69	74,30	0,269	75,50	75,35	0,958	77,12	74,07	0,165
Talla (cm)	162,00	160,83	0,534	162,16	158,78	0,126	162,23	160,70	0,424
Peso (kgs)	74,99	76,06	0,720	75,34	76,41	0,748	75,61	75,46	0,960
IMC (kg/m2)	28,45	29,30	0,369	28,58	30,21	0,212	28,60	29,11	0,591
SupCorporal (m ²)	1,79	1,8	0,75	1,80	1,79	0,818	1,80	1,79	0,753
NYHABi (NYHA>3)	0,492	0,714	0,011	0,584	0,696	0,317	0,491	0,702	0,018

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	1,003	0,985-1,021	0,780	1,032	1,008-1,057	0,009	1,007	0,990-1,026	0,427
TA diastólica (mmHg)	0,991	0,962-1,020	0,521	1,007	0,970-1,044	0,714	0,995	0,967- 1,024	0,733
TA media (mmHg)	0,997	0,971-1,023	0,800	1,026	0,993-1,061	0,122	1,002	0,976-1,030	0,853
Frecuencia cardíaca	0,983	0,954-1,013	0,269	0,999	0,961-1,037	0,955	0,979	0,949-1,008	0,160
Talla (cm)	0,989	0,956-1,023	0,531	0,971	0,928-1,014	0,184	0,986	0,952-1,020	0,417
Peso (kgs)	1,004	0,982-1,027	0,718	1,004	0,975-1,032	0,780	0,999	0,978-1,022	0,959
IMC (kg/m2)	1,032	0,964-1,107	0,367	1,060	0,971-1,156	0,188	1,019	0,952-1,093	0,584
SupCorporal (m ²)	0,861	0,209-5,327	0,951	0,819	0,095-6,563	0,852	0,767	0,150-3,867	0,747
NYHABi (NYHA>3)	2,583	1,242-5,506	0,012	1,627	0,635-4,552	0,327	2,434	1,173-5,149	0,018

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal

Tabla 28-A Valores medios de la exploración física en la visita ambulatoria según el evento estudiado. B análisis univariante

A- MEDIAS	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
TA sistólica (mmHg)	136,12	132,26	0,397	132,93	140,94	0,340	133,11	135,27	0,632
TA diastólica (mmHg)	78,72	72,04	0,022	75,28	76,50	0,830	76,65	74,43	0,451
Frecuencia cardíaca	76,30	78,33	0,438	76,89	79,37	0,477	75,78	78,63	0,255
Peso (kgs)	75,85	76,47	0,839	76,15	76,21	0,987	76,48	75,87	0,843
IMC (kg/m2)	28,45	29,25	0,413	28,72	29,46	0,567	28,59	29,07	0,623
SupCorporal (m ²)	1,81	1,81	0,908	1,81	1,80	0,775	1,82	1,80	0,606
NYHA	2,21	2,38	0,157	2,19	2,81	0,006	2,16	2,41	0,040
NYHABi (NYHA>3)	0,50	0,43	0,6565	0,25	0,625	0,011	0,225	0,392	0,070

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	0,992	0,974-1,010	0,393	1,016	0,992-1,041	0,192	1,004	0,987-1,023	0,631
TA diastólica (mmHg)	0,966	0,935-0,995	0,027	1,006	0,968-1,042	0,758	0,989	0,962-1,017	0,451
Frecuencia cardíaca	1,011	0,984-1,041	0,435	1,013	0,977-1,048	0,470	1,016	0,988-1,047	0,277
Peso (kgs)	1,002	0,979-1,027	0,838	1,000	0,968-1,031	0,988	0,998	0,974-1,022	0,842
IMC (kg/m ²)	1,032	0,958-1,113	0,410	1,028	0,932-1,130	0,568	1,019	0,946-1,099	0,622
SupCorporal (m ²)	0,901	0,153-5,255	0,907	0,751	0,067-7,446	0,810	0,625	0,104-3,637	0,601
NYHABi (NYHA>3)	1,579	0,675-3,747	0,294	5,000	1,659-16,310	0,005	2,229	0,942-5,488	0,073

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal

Tabla 29-A Valores medios de la variación (*delta*) de la exploración física según el evento estudiado. B análisis univariante

A- MEDIAS	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
TA sistólica (mmHg)	11,20	5,66	0,240	8,99	6,13	0,717	9,52	7,61	0,684
TA diastólica (mmHg)	5,86	-0,94	0,053	2,48	3,00	0,926	4,26	1,04	0,362
Frecuencia cardíaca	-1,17	4,27	0,064	0,97	4,47	0,360	-2,24	4,81	0,017
Peso (kgs)	0,25	0,00	0,782	0,17	-0,06	0,807	0,15	0,11	0,964
IMC (kg/m ²)	0,10	0,02	0,811	0,09	-0,08	0,623	0,08	0,04	0,908
SupCorporal (m ²)	0,10	0,02	0,710	0,00	0,00	0,779	0,00	0,00	0,889
NYHA	-1,28	-1,26	0,869	-1,37	-0,75	0,022	-1,33	-1,22	0,505

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	0,989	0,972-1,007	0,238	0,995	0,971-1,018	0,649	0,996	0,979-1,014	0,682
TA diastólica (mmHg)	0,976	0,951-1,000	0,058	1,002	0,971-1,034	0,913	0,989	0,966-1,012	0,361
Frecuencia cardíaca	1,025	0,999-1,053	0,068	1,015	0,983-1,049	0,364	1,033	1,006-1,063	0,020
Peso (kgs)	0,989	0,907-1,073	0,781	0,990	0,898-1,114	0,850	0,998	0,917-1,084	0,962
IMC (kg/m ²)	0,973	0,768-1,222	0,809	0,947	0,7191,294	0,702	0,987	0,779-1,240	0,905
SupCorporal (m ²)	0,237	0-520,449	0,710	0,380	0-27592,6	0,843	0,571	0-1357,109	0,884
NYHA	1,042	0,867-1,132	0,867	2,653	1,523-6,213	0,009	1,179	0,378-1,458	0,502

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal

Comentario Exploración Física

- FC: el incremento en la FC entre estudios se relaciona con MACE
- TA sistólica: alta en el ingreso se relaciona con mortalidad CV
- TA diastólica: baja en el seguimiento se relaciona con reingreso por IC
- NYHA la peor clase funcional (NYHA avanzado):
 - 1) en el ingreso se relacionan con MACE y reingreso por IC
 - 2) en el seguimiento con MACE y mortalidad CV
 - 3) la menor mejoría clínica en el seguimiento (*delta*), se relaciona con mortalidad CV.

3.A.1.C ECOCARDIOGRAMA

Tabla 30-A Valores medios del ecocardiograma en el ingreso según el evento estudiado. B análisis univariante

A- MEDIAS	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
DTDVI (mm)	53,55	55,50	0,190	54,80	53,39	0,456	53,64	55,31	0,262
VTDVI (ml)	118,57	126,65	0,434	126,76	104,76	0,081	120,78	124,29	0,735
VTDVI_Index	65,18	69,21	0,419	69,55	56,47	0,039	66,12	68,16	0,683
VTSVI (ml)	68,21	75,16	0,420	74,93	57,74	0,115	69,95	73,27	0,699
VTSVI_Index	37,20	40,70	0,424	40,85	30,33	0,062	38,00	39,80	0,681
DbasalVD (mm)	39,87	40,27	0,698	39,99	40,34	0,786	40,03	40,11	0,933
Vol_AI (ml)	91,93	93,52	0,777	93,16	90,87	0,731	91,76	93,57	0,751
Vol_AI_Index	51,15	52,05	0,759	51,81	50,68	0,755	50,78	52,32	0,601
AD (cm ²)	20,91	21,62	0,505	21,26	21,30	0,977	21,13	21,39	0,811
VCI (mm)	18,08	18,62	0,535	17,72	21,13	0,003	18,11	18,56	0,609
PAPS (mmHg)	44,31	49,52	0,077	44,74	55,60	0,017	43,87	49,52	0,050
TAP (cm/s)	89,36	88,75	0,868	91,03	80,57	0,015	89,53	88,65	0,809
E (m/s)	0,95	1,01	0,235	0,96	1,07	0,083	0,95	1,01	0,265
A (m/s)	0,70	0,75	0,539	0,69	0,85	0,200	0,69	0,75	0,445
E/A	1,44	1,56	0,609	1,51	1,47	0,885	1,45	1,55	0,688
E/e' promedio	14,67	17,08	0,025	15,16	19,14	0,009	14,66	16,95	0,031
E/e' septal	16,77	19,60	0,038	17,16	22,81	0,002	16,64	19,54	0,033
E/e' lateral	12,42	14,89	0,019	13,77	15,84	0,091	12,51	14,66	0,036
e' septal (cm/s)	5,97	5,53	0,152	5,93	4,96	0,004	6,02	5,52	0,103
e' lateral (cm/s)	8,08	7,56	0,295	7,92	7,38	0,303	8,04	7,63	0,419
IMVI (g/m ²)	99,79	107,87	0,084	101,52	114,30	0,103	98,60	108,40	0,032
Contractilidad									
FEVI_BI (%)	46,66	45,93	0,767	47,54	52,53	0,179	46,22	50,37	0,193
SLG (%)	-12,40	-12,06	0,657	-12,20	-12,32	0,905	-12,40	-12,07	0,667
SLG categorizado	0,92	0,92	0,958	0,92	0,91	0,907	0,91	0,93	0,793
SC (%)	-14,81	-14,77	0,979	-14,33	-16,70	0,161	-14,52	-15,05	0,664
SC categorizado	0,82	0,86	0,575	0,87	0,70	0,102	0,82	0,85	0,697
Índice TEI VD	0,54	0,60	0,044	0,57	0,55	0,446	0,55	0,59	0,171
TAPSE (mm)	18,70	18,85	0,815	18,76	18,84	0,912	18,69	18,84	0,810
TAPSE_PAPS	0,46	0,41	0,119	0,45	0,36	0,005	0,46	0,41	0,082
S' VD (m/s)	10,57	10,80	0,592	10,75	10,40	0,350	10,59	10,77	0,679
SVD (%)	-18,03	-18,22	0,767	-18,37	-17,09	0,155	-17,95	-18,28	0,603
SVD categorizado	0,79	0,75	0,594	0,75	0,83	0,427	0,79	0,75	0,573

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	1,030	0,986-1,076	0,190	0,979	0,925-1,035	0,461	1,025	0,982-1,072	0,264
VTDVI (ml)	1,003	0,996-1,009	0,432	0,992	0,982-1,001	0,099	1,001	0,995-1,008	0,733
VTDVI_Index	1,005	0,993-1,019	0,416	0,979	0,957-0,998	0,047	1,003	0,990-1,016	0,681
Grado_DiIVTDVIBi	1,749	0,848-3,660	0,133	0,360	0,112-0,982	0,060	1,622	0,785-3,406	0,195
VTSVI (ml)	1,003	0,996-1,011	0,419	0,991	0,978-1,002	0,124	1,002	0,994-1,009	0,699
VTSVI_Index	1,006	0,991-1,022	0,422	0,978	0,952-1,000	0,069	1,003	0,988-1,018	0,681
Grado_DiIVTSVIBi	1,129	0,552-2,317	0,739	0,372	0,142-0,930	0,037	1,077	0,525-2,212	0,839
DbasaIVD (mm)	1,012	0,952-1,078	0,696	1,014	0,936-1,098	0,736	1,003	0,942-1,067	0,934
Vol_AI (ml)	1,002	0,990-1,013	0,775	0,998	0,982-1,012	0,750	1,002	0,991-1,014	0,748
Vol_AI_Index	1,004	0,982-1,026	0,757	0,006	0,966-1,024	0,766	1,006	0,98-1,029	0,598
Grado_VAIBi	5,980	1,491-40,072	0,025	2,689	0,483-50,440	0,356	6,915	1,72-46,36	0,015
AD (cm ²)	1,021	0,961-1,086	0,502	1,001	0,924-1,080	0,975	1,008	0,948-1,072	0,809
VCI (mm)	1,024	0,951-1,104	0,532	1,162	1,055-1,289	0,003	1,020	0,947-1,100	0,605
PAPS (mmHg)	1,026	0,998-1,058	0,081	1,048	1,015-1,088	0,007	1,029	1,000-1,062	0,060
TAP (cm/s)	0,999	0,981-1,017	0,867	0,969	0,941-0,995	0,026	0,998	0,980-1,016	0,808
E (m/s)	2,015	0,643-6,571	0,234	3,244	0,747-15,077	0,121	1,935	0,616-6,319	0,263
A (m/s)	1,605	0,359-7,697	0,539	3,785	0,576-26,746	0,163	1,794	0,394-9,032	0,458
E/A	1,152	0,676-2,011	0,605	0,952	0,438-1,844	0,890	1,119	0,654-1,972	0,685
E/e' promedio	1,076	1,010-1,156	0,032	1,102	1,027-1,191	0,009	1,073	1,007-1,153	0,040
E/e' septal	1,054	1,004-1,112	0,044	1,091	1,032-1,160	0,003	1,056	1,005-1,117	0,039
E/e' lateral	1,088	1,015-1,179	0,026	1,073	0,997-1,158	0,058	1,076	1,004-1,164	0,051
e' septal (cm/s)	0,856	0,687-1,056	0,154	0,667	0,470-0,908	0,015	0,838	0,671-1,035	0,107
e' lateral (cm/s)	0,930	0,807-1,064	0,295	0,925	0,767-1,099	0,391	0,945	0,822-1,083	0,416
IMVI(g/m ²)	1,013	0,999-1,028	0,089	1,018	1,001-1,037	0,042	1,016	1,001-1,032	0,041
Contractilidad									
FEVI_BI	0,996	0,992-1,034	0,765	1,014	0,990-1,038	0,245	1,013	0,993-1,036	0,214
SLG (%)	0,981	0,901-1,067	0,654	1,007	0,903-1,122	0,906	0,982	0,902-1,068	0,666
SC (%)	0,999	0,944-1,058	0,979	1,057	0,985-1,138	0,128	1,013	0,957-1,073	0,661
Índice TEI VD	12,119	1,109-162,403	0,048	0,317	0,011-6,321	0,475	5,305	0,507-65,26	0,175
TAPSE (mm)	1,012	0,916-1,119	0,813	1,007	0,884-1,143	0,915	1,012	0,916-1,120	0,808
TAPSE_PAPS	0,125	0,008-1,618	0,125	0,006	0,000-0,292	0,017	0,094	0,006-1,229	0,083
S' VD (m/s)	1,044	0,894-1,223	0,589	0,933	0,756-1,138	0,506	1,034	0,885-1,212	0,674
SVD (%)	1,015	0,919-1,123	0,765	0,907	0,799-1,028	0,122	1,028	0,929-1,137	0,602

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Tabla 31-A Valores medios del ecocardiograma en la visita ambulatoria según el evento estudiado. B análisis univariante

A- MEDIAS	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
DTDVI (mm)	53,75	55,09	0,374	54,67	53,21	0,466	53,94	54,83	0,556
VTDVI (ml)	120,74	134,65	0,210	130,51	114,18	0,239	122,36	132,31	0,365
VTDVI_Index	66,00	73,92	0,154	71,31	63,47	0,286	66,56	72,90	0,246
VTSVI (ml)	61,24	78,49	0,065	71,37	62,66	0,500	62,72	76,04	0,148
VTSVI_Index	33,16	42,99	0,045	38,75	34,80	0,574	33,80	41,76	0,097
DbasalVD (mm)	38,93	40,36	0,252	39,04	42,52	0,079	38,92	40,27	0,274
Vol_AI (ml)	92,60	92,02	0,920	91,90	94,39	0,700	92,24	92,38	0,980
Vol_AI_Index	51,31	51,39	0,982	51,04	52,91	0,618	50,83	51,81	0,763
AD (cm ²)	20,13	21,54	0,181	20,35	23,14	0,127	20,25	21,33	0,305
VCI (mm)	16,30	17,29	0,321	16,05	20,37	0,010	16,33	17,20	0,373
PAPS (mmHg)	40,46	46,16	0,033	40,71	53,67	0,003	40,33	45,80	0,034
TAP (cm/s)	95,16	95,54	0,933	97,59	84,74	0,013	94,59	96,02	0,744
E (m/s)	0,98	1,01	0,657	0,98	1,07	0,265	0,98	1,01	0,634
A (m/s)	0,79	0,83	0,662	0,80	0,86	0,681	0,77	0,84	0,400
E/A	1,29	1,31	0,933	1,28	1,40	1,000	1,32	1,28	0,878
E/e' promedio	14,10	16,03	0,068	14,65	17,06	0,043	13,94	16,03	0,048
E/e' septal	16,53	18,85	0,083	16,79	22,01	0,005	16,10	19,07	0,026
E/e' lateral	11,77	13,21	0,166	12,56	12,11	0,615	11,90	12,99	0,288
e' septal (cm/s)	6,43	5,56	0,019	4,20	5,02	0,010	6,54	6,52	0,007
e' lateral (cm/s)	8,84	8,32	0,321	8,51	8,96	0,466	8,75	8,44	0,552
IMVI (g/m ²)	101,75	112,28	0,047	104,71	118,05	0,129	100,33	112,79	0,017
FEVI_BI (%)	52,94	47,39	0,040	49,98	51,05	0,790	52,36	48,26	0,126
SLG (%)	-14,52	-13,33	0,139	-14,09	-13,13	0,431	-14,50	-13,43	0,176
SLG categorizado	0,78	0,82	0,637	0,80	0,79	0,904	0,80	0,80	0,925
SC (%)	-16,27	-14,80	0,348	-15,57	-15,67	0,959	-15,89	-15,31	0,702
SC categorizado	0,82	0,76	0,559	0,81	0,71	0,504	0,82	0,76	0,496
Índice TEI VD	0,49	0,56	0,012	0,51	0,56	0,245	0,49	0,54	0,078
TAPSE (mm)	19,17	18,33	0,248	19,18	16,69	0,009	19,11	18,44	0,357
TAPSE_PAPS	0,50	0,42	0,043	0,49	0,34	<0,001	0,50	0,43	0,055
S' VD (m/s)	10,92	10,51	0,350	10,95	9,60	0,013	10,93	10,53	0,351
SVD (%)	-19,39	-18,49	0,225	-19,47	-16,54	0,009	-19,37	-18,57	0,265
SVD categorizado	0,69	0,70	0,936	0,65	0,89	0,009	0,67	0,72	0,559

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	1,022	0,975-1,073	0,371	0,977	0,916-1,040	0,463	1,015	0,967-1,065	0,555
VTDVI (ml)	1,004	0,998-1,011	0,210	0,995	0,984-1,004	0,265	1,003	0,997-1,010	0,369
VTDVI_Index	1,010	0,997-1,024	0,156	0,990	0,969-1,008	0,286	1,008	0,995-1,022	0,255
Grado_DiIVTDVIBi	1,065	0,918-4,280	0,084	0,563	0,184-1,559	0,284	1,772	0,827-3,866	0,144
VTSVI (ml)	1,008	1,000-1,016	0,070	0,996	0,984-1,006	0,481	1,006	0,998-1,015	0,159
VTSVI_Index	1,016	1,001-1,034	0,050	0,994	0,971-1,013	0,541	1,013	0,998-1,030	0,110
Grado_DiIVTSVIBi	1,443	0,681-3,083	0,340	0,438	0,150-1,190	0,112	1,220	0,575-2,600	0,604
DbasalVD (mm)	1,035	0,977-1,099	0,250	1,092	1,008-1,194	0,039	1,033	0,975-1,097	0,281
Vol_AI (ml)	0,999	0,987-1,012	0,919	1,003	0,985-1,019	0,748	1,000	0,988-1,013	0,980
Vol_AI_Index	1,000	0,978-1,023	0,981	1,007	0,976-1,036	0,666	1,004	0,981-1,027	0,760
Grado_VAIBi	1,429	0,427-5,122	0,565	2,338	0,411-44,148	0,431	1,686	0,504-6,048	0,399
AD (cm ²)	1,050	0,979-1,132	0,185	1,086	0,998-1,188	0,057	1,038	0,968-1,118	0,309
VCI (mm)	1,038	0,9891,075	0,318	1,169	1,026-1,144	0,002	1,034	0,990-1,078	0,376
PAPS (mmHg)	1,039	1,004-1,079	0,037	1,087	1,041-1,144	0,001	1,037	1,002-1,078	0,045
TAP (cm/s)	1,001	0,984-1,018	0,932	0,968	0,93-0,994	0,027	1,003	0,986-1,020	0,746
E (m/s)	1,280	0,436-3,824	0,653	2,067	0,505-8,489	0,307	1,301	0,442-3,917	0,633
A (m/s)	1,392	0,317-6,439	0,662	1,540	0,175-12,046	0,682	1,878	0,419-9,370	0,419
E/A	1,028	0,545-1,963	0,932	1,170	0,445-2,603	0,715	0,951	0,503-1,825	0,875
E/e' promedio	1,067	0,9961,149	0,072	1,077	0,988-1,177	0,091	1,074	1,001-1,158	0,053
E/e' septal	1,050	0,994-1,112	0,086	1,109	1,034-1,195	0,005	1,066	1,008-1,132	0,030
E/e' lateral	1,053	0,981-1,137	0,169	0,984	0,886-1,076	0,741	1,039	0,968-1,122	0,296
e' septal (cm/s)	0,786	0,631-0,960	0,023	0,680	0,477-0,920	0,020	0,752	0,601-0,922	0,008
e' lateral (cm/s)	0,931	0,807-1,070	0,318	1,063	0,885-1,276	0,511	0,958	0,832-1,101	0,547
IMVI (g/m ²)	1,014	1,000-1,030	0,052	1,016	0,999-1,034	0,064	1,018	1,003-1,034	0,023
Contractilidad									
FEVI_BI (%)	0,972	0,945-0,999	0,043	1,005	0,971-1,043	0,765	0,979	0,952-1,006	0,133
SLG (%)	0,934	0,851-1,021	0,139	0,947	0,840-1,065	0,364	0,940	0,856-1,028	0,183
SC (%)	0,963	0,891-1,038	0,329	1,003	0,911-1,100	0,955	0,986	0,914-1,062	0,702
Índice TEI VD	33,753	2,16-656,26	0,015	8,339	0,276-259,15	0,219	11,370	0,78-195,87	0,083
TAPSE (mm)	0,943	0,851-1,041	0,247	0,820	0,693-0,949	0,013	0,955	0,86-1,054	0,361
TAPSE_PAPS	0,073	0,005-0,872	0,049	0,000	0,000-0,018	0,001	0,091	0,006-1,037	0,063
S' VD (m/s)	0,922	0,773-1,091	0,348	0,721	0,537-0,933	0,020	0,923	0,775-1,092	0,353
SVD (%)	0,938	0,844-1,038	0,221	0,820	0,714-0,934	0,003	0,944	0,850-1,045	0,274

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Tabla 32-A Valores medios de la variación (*delta*) del ecocardiograma según el evento estudiado. B análisis univariante

A- MEDIAS	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
DTDVI (mm)	-0,31	-1,00	0,264	-0,50	-1,39	0,237	-0,26	-1,00	0,223
VTDVI (ml)	-1,75	2,11	0,333	-0,28	2,37	0,613	-2,91	2,85	0,141
VTDVI_Index	-0,87	1,64	0,262	-0,09	2,70	0,333	-1,49	2,01	0,107
VTSVI (ml)	-9,84	-1,38	0,012	-6,70	-0,39	0,167	-10,53	-1,35	0,005
VTSVI_Index	-5,37	-0,37	0,007	-3,64	0,87	0,092	-5,73	-0,40	0,003
DbasalVD (mm)	-0,78	-0,29	0,581	-0,77	0,57	0,325	-0,95	-0,18	0,378
Vol_AI (ml)	-1,41	-3,65	0,565	-2,68	-1,72	0,826	-1,75	-3,19	0,711
Vol_AI_Index	-0,69	-1,67	0,652	-1,29	-0,51	0,752	-0,82	-1,48	0,762
AD (cm ²)	-0,94	-0,36	0,427	-0,97	0,88	0,116	-1,07	-0,28	0,280
VCI (mm)	-1,71	-1,37	0,714	-1,52	-1,65	0,905	-1,72	-1,39	0,723
PAPS (mmHg)	-3,28	-2,44	0,718	-2,91	-2,72	0,957	-2,82	-2,91	0,968
TAP (cm/seg)	4,96	5,96	0,787	5,45	5,42	0,993	4,14	6,64	0,495
E/e' promedio	-0,34	-0,78	0,643	-0,37	-1,45	0,431	-0,45	-0,65	0,831
e' septal (cm/s)	0,36	-0,02	0,165	0,22	-0,08	0,310	0,42	-0,04	0,101
e' lateral (cm/s)	0,64	0,70	0,897	0,52	1,31	0,233	0,58	0,74	0,736
IMVI (g/m ²)	1,00	5,44	0,129	3,22	3,21	0,998	0,84	5,28	0,130
Contractilidad									
FEVI_BI	6,87	2,67	0,003	5,28	2,32	0,141	6,65	3,15	0,014
D FEVI >5%	0,58	0,33	0,007	0,50	0,26	0,057	0,57	0,36	0,026
SLG (%)	2,42	1,44	0,032	2,13	0,96	0,132	2,41	1,51	0,046
SC (%)	-2,27	0,00	0,021	-1,82	1,16	0,015	-2,47	-0,08	0,014
Índice TEI VD	-0,05	-0,03	0,456	-0,06	0,03	0,002	-0,05	-0,03	0,478
TAPSE (mm)	0,44	-0,49	0,166	0,31	-1,66	0,033	0,38	-0,38	0,261
TAPSE_PAPS	0,04	0,01	0,448	0,04	-0,01	0,128	0,04	0,02	0,685
S' VD (m/s)	0,41	-0,31	0,071	0,16	-0,43	0,208	0,40	-0,25	0,097
SVD (%)	-1,44	-0,44	0,042	-1,15	0,01	0,029	-1,52	-0,43	0,025

B-ANÁLISIS UNIVARIANTE	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	0,933	0,821-1,051	0,266	0,909	0,763-1,068	0,267	0,928	0,817-1,046	0,232
VTDVI (ml)	1,009	0,991-1,029	0,332	1,006	0,982-1,030	0,613	1,014	0,995-1,034	0,152
VTDVI_Index	1,019	0,986-1,056	0,260	1,020	0,977-1,064	0,350	1,028	0,994-1,066	0,119
VTSVI (ml)	1,030	1,007-1,057	0,016	1,020	0,992-1,049	0,163	1,033	1,009-1,061	0,010
VTSVI_Index	1,062	1,017-1,117	0,011	1,046	0,995-1,102	0,078	1,069	1,022-1,126	0,007
DbasalVD (mm)	1,024	0,943-1,113	0,577	1,066	0,957-1,193	0,249	1,038	0,956-1,129	0,382
Vol_AI (ml)	0,994	0,975-1,013	0,561	1,002	0,978-1,029	0,854	0,996	0,977-1,015	0,710
Vol_AI_Index	0,992	0,958-1,027	0,649	1,006	0,961-1,055	0,791	0,995	0,961-1,029	0,760
AD (cm ²)	1,042	0,943-1,154	0,424	1,155	1,003-1,353	0,057	1,057	0,957-1,172	0,280
VCI (mm)	1,015	0,938-1,099	0,711	0,994	0,896-1,103	0,915	1,015	0,938-1,099	0,720
PAPS (mmHg)	1,008	0,967-1,052	0,712	1,000	0,952-1,054	0,946	0,999	0,958-1,042	0,968
TAP (cm/seg)	1,003	0,983-1,024	0,784	1,000	0,973-1,026	0,994	1,007	0,987-1,029	0,493
E/e' promedio	0,982	0,909-1,059	0,640	0,842	0,871-1,058	0,835	0,992	0,918-1,070	0,832
e' septal (cm/s)	0,826	0,624-1,077	0,167	0,861	0,599-1,219	0,403	0,796	0,598-1,040	0,103
e' lateral (cm/s)	1,010	0,866-1,181	0,896	1,125	0,927-1,371	0,227	1,026	0,880-1,203	0,740
IMVI	1,020	0,995-1,049	0,134	1,000	0,967-1,032	0,997	1,020	0,995-1,049	0,136
Contractilidad									
FEVI_BI	0,919	0,862-0,972	0,005	0,947	0,881-1,013	0,122	0,935	0,880-0,986	0,019
D FEVI >5%	0,347	0,158-0,753	0,008	0,365	0,111-1,042	0,073	0,420	0,192-0,897	0,027
SLG (%)	0,833	0,694-0,982	0,037	0,818	0,656-1,004	0,060	0,844	0,705-0,996	0,053
SC (%)	0,855	0,734-0,974	0,028	0,837	0,709-0,968	0,022	0,843	0,718-0,964	0,022
Índice TEI VD	3,735	0,122-29,107	0,453	7938,40	33-4419606	0,003	3,466	0,113-18,152	0,479
TAPSE (mm)	0,925	0,824-1,031	0,168	0,845	0,721-0,978	0,029	0,939	0,838-1,046	0,262
TAPSE_PAPS	0,376	0,022-4,823	0,445	0,121	0,003-3,210	0,231	0,578	0,039-7,874	0,679
S' VD (m/s)	0,838	0,683-1,012	0,076	0,862	0,657-1,106	0,262	0,815	0,696-1,027	0,101
SVD (%)	0,849	0,716-0,991	0,046	0,839	0,684-1,017	0,077	0,835	0,701-0,977	0,031

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Comentario Ecocardiograma

Basal

- El grado de dilatación de AI, los cocientes E/e' y el índice de TEI resultaron predictores de reingresos por IC
- El tamaño de VI (VTDVI index, IMVI y grado dilatación por VTSVI), junto con las variables de presión pulmonar (PAPS, TAP y VCI) y los cocientes E/e' fueron predictores de mortalidad CV.
- El grado de dilatación de AI, los cocientes E/e' predictores de MACE
- La categorización de los *strain* en función de los valores de normalidad para la población general no fueron predictores de eventos en población con IC.

Seguimiento

- El tamaño de VI (VTSVI index e IMVI), la e' septal, la FEVI, la PAPS y el cociente TAPSE/PAPS predictores de reingreso por IC
- Las variables de presión pulmonar (PAPS y VCI), los cocientes E/e' y variables de contractilidad derecha (TAPSE, S', SVD y el cociente TAPSE/PAPS), resultaron predictores de mortalidad CV.
- El cociente E/e', la PAPS y el IMVI fueron predictores de MACE

Delta

- La mejoría de la FEVI a expensas de la disminución del VTSVI, junto con la mejoría de los *strain* (SLG, SC y SVD) son protectores frente al reingreso por IC.
- La mejoría del índice de TEI, del TAPSE, del SC y SVD se relacionaron con menor mortalidad CV.
- La mejoría de la FEVI a expensas de la disminución del VTSVI, junto con la mejoría de los parámetros de deformación (SC y SVD, SLG de manera débil) resultaron protectores del *endpoint* combinado.

3.A.1.D. BIOMARCADORES

Tabla 33-A Valores medios de los biomarcadores en el ingreso según el evento estudiado. B análisis univariante

A- MEDIAS	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
NTproBNP (pg/ml)	3533,34	5324,11	0,020	3866,09	7480,09	0,005	3294,47	5541,39	0,003
HGF (pg/ml)	432,68	482,99	0,504	432,68	589,93	0,137	445,86	468,72	0,758
ST2 (pg/ml)	13493,99	13226,80	0,880	12332,58	18214,99	0,026	13226,80	12088,38	0,952
Cal25 (U/ml)	49,90	45,60	0,675	44,70	62,18	0,160	39,65	47,94	0,977
TnTus (ng/l)	37,71	42,10	0,515	35,52	66,02	0,014	34,12	45,60	0,087
Cistatina-C (mg/l)	1,52	1,75	0,022	1,55	2,01	0,003	1,48	1,77	0,003
Ferritina (ng/ml)	127,74	105,64	0,306	121,51	92,76	0,210	126,47	107,77	0,376
Sodio (mEq/L)	140,72	140,68	0,958	140,77	140,39	0,740	140,61	140,78	0,794
Cr (mg/dl)	1,13	1,27	0,085	1,16	1,43	0,029	1,12	1,28	0,031
EFG (ml/min/1,73m ²)	61,55	53,18	0,037	60,28	44,21	0,002	62,84	52,58	0,010
Hb (g/dL)	13,21	12,60	0,118	13,10	12,00	0,051	13,40	12,47	0,017
VCM (fL)	90,40	90,75	0,801	90,06	92,85	0,125	90,27	90,84	0,673

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
NTproBNP (pg/ml)	1,567	1,076-2,352	0,023	2,053	1,265-3,468	0,005	1,808	1,221-2,786	0,005
HGF (pg/ml)	1,162	0,754-1,809	0,499	1,553	0,912-2,663	0,103	1,072	0,695-1,668	0,753
ST2 (pg/ml)	0,969	0,641-1,462	0,879	1,681	0,986-2,974	0,063	1,013	0,670-1,533	0,952
Cal25 (U/ml)	0,932	0,671-1,290	0,671	1,322	0,870-2,039	0,195	1,005	0,725-1,395	0,976
TnTus (ng/l)	1,134	0,780-1,669	0,513	1,909	1,205-3,137	0,007	1,401	0,952-2,134	0,098
Cistatina-C (mg/l)	3,525	1,21-11,176	0,025	8,730	2,330-37,349	0,002	5,276	1,721-18,087	0,005
Ferritina (ng/ml)	0,819	0,555-1,196	0,304	0,747	0,452-1,208	0,240	0,842	0,571-1,230	0,375
Sodio (mEq/L)	0,997	0,902-1,102	0,958	0,971	0,861-1,106	0,646	1,013	0,917-1,121	0,794
Cr (mg/dl)	2,273	0,901-6,105	0,090	3,790	1,246-12,005	0,020	2,832	1,095-7,975	0,038
EFG (ml/min/1,73m ²)	0,983	0,96-0,999	0,039	0,966	0,942-0,987	0,003	0,979	0,962-0,995	0,012
Hb (g/dL)	0,875	0,735-1,032	0,119	0,783	0,621-0,972	0,031	0,811	0,675-0,962	0,020
VCM (fL)	1,006	0,960-1,055	0,799	1,056	0,991-1,132	0,110	1,010	0,964-1,060	0,670

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. Cr: creatinina. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina. VCM: volumen corpuscular medio.

Tabla 34-A Valores medios de los biomarcadores en la visita ambulatoria según el evento estudiado. B análisis univariante

A- MEDIAS	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
NTproBNP (pg/ml)	1525,38	3041,18	0,001	1844,57	4447,07	<0,001	1422,26	3071,74	<0,001
HGF (pg/ml)	354,25	468,72	0,055	383,75	523,22	0,094	347,23	464,05	0,038
ST2 (pg/ml)	9045,29	10614,75	0,294	8690,62	17154,23	0,001	8604,15	10938,02	0,103
Cal25 (U/ml)	22,42	23,57	0,775	21,76	40,45	0,012	20,70	25,28	0,287
TnTus (ng/l)	21,98	28,22	0,099	22,20	42,52	0,008	20,91	29,08	0,025
Cistatina-C (mg/l)	1,38	1,75	0,001	1,48	1,97	0,003	1,35	1,77	<0,001

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
NTproBNP (pg/ml)	1,922	1,302-2,968	0,002	2,378	1,395-4,393	0,003	2,125	1,420-3,351	0,001
HGF (pg/ml)	1,735	1,003-3,230	0,062	1,684	0,879-3,295	0,111	1,831	1,044-3,475	0,047
ST2 (pg/ml)	1,308	0,800-2,184	0,290	3,752	1,751-8,959	0,001	1,516	0,922-2,572	0,109
Cal25 (U/ml)	1,058	0,722-1,554	0,771	1,893	1,159-3,204	0,013	1,230	0,842-1,836	0,288
TnTus (ng/l)	1,560	0,934-2,738	0,102	3,278	1,559-8,116	0,004	1,849	1,085-3,359	0,032
Cistatina-C (mg/l)	8,027	2,409-31,69	0,001	8,027	2,069-34,731	0,003	13,476	3,623-62,69	<0,001

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible.

Tabla 35-A Valores medios de la variación (delta, en porcentaje) de los biomarcadores según el evento estudiado. B análisis univariante

A - PROPORCIÓN	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
D NTproBNP	-56,0	-42,3	0,150	-52,3	-34,9	0,137	-55,1	-44,0	0,239
D HGF	-22,1	2,0	0,182	-11,3	-7,7	0,885	-26,7	5,1	0,078
D ST2	-33,0	-12,2	0,086	-28,1	4,1	0,053	-34,9	-11,3	0,044
D CAI25	-53,7	-48,3	0,565	-53,2	-38,1	0,144	-55,1	-47,3	0,434
D TnTus	-36,2	-19,7	0,093	-30,2	-20,5	0,570	-31,6	-25,9	0,545
D Cistatina-C	-7,7	5,1	0,002	-3,0	5,1	0,193	-7,7	4,1	0,004

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	REINGRESOS POR IC			MORTALIDAD CV			MACE		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
D NTproBNP	1,350	0,903-2,079	0,154	1,448	0,829-2,772	0,226	1,277	0,858-1,942	0,235
D HGF	1,300	0,892-1,949	0,184	1,041	0,635-1,696	0,873	1,418	0,965-2,158	0,086
D ST2	1,585	0,952-2,810	0,092	2,094	0,982-5,099	0,078	1,704	1,018-3,048	0,055
D CAI25	1,117	0,765-1,648	0,567	1,325	0,799-2,247	0,281	1,169	0,800-1,731	0,423
D TnTus	1,680	0,931-3,310	0,104	1,359	0,637-3,292	0,461	1,192	0,678-2,154	0,543
D Cistatina-C	28,335	3,46-313,862	0,003	6,562	0,583-79,28	0,128	20,107	2,56-208,57	0,007

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible.

Comentario Biomarcadores

Basal

- NT-proBNP, EFG y Cistatina-C durante el ingreso se relacionaron con todos los eventos
- Además TnTus y ST-2 (débil) se relacionaron con mortalidad CV.
- Anemia se relacionó con MACE y mortalidad CV.

Seguimiento

- NT-proBNP y Cistatina-C nuevamente se relacionaron con todos los eventos, algo más significativamente.
- TnTus, Ca125 y ST 2 relacionado con mortalidad CV
- HGF y TnTus relacionados con MACE

Delta

- La mejoría de valores de Cistatina-C relacionado con reingresos por IC y MACE
- La mejoría en niveles de ST2 relacionado de manera débil con MACE
- Ninguna variación en los parámetros relacionados con mortalidad CV.

3.A.2. SUBGRUPOS FEVI DEPRIMIDA Y PRESERVADA

En las guías vigentes en IC de la ESC de 2021, el grupo con valores entre 41 y 49% es considerado como ligeramente deprimida, con unas características más similares al grupo de FEVI deprimida que a preservada, asumiendo un pronóstico algo más favorable.¹ Por ello, al realizar la comparación por subgrupos de la cohorte estudiada se categorizó la muestra en dos grupos, incorporando a los pacientes con FEVI ligeramente deprimida junto con aquellos con FEVI <40%, estableciéndose el punto de corte entre deprimida y preservada en el 50% al estudiar por subgrupos.

Se obtuvieron 69 pacientes para el subgrupo de FEVI deprimida, de los cuales se observaron 34 reingresos por IC y 10 episodios de mortalidad CV. El subgrupo de FEVI preservada estuvo compuesto por 41 individuos, de los cuales un total de 21 reingresaron por episodio de IC y 10 fallecieron por mortalidad CV.

3.A.2.A. ANTECEDENTES

Tabla 36-A Proporción de antecedentes y medicación para el evento reingreso por IC según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A - PROPORCIÓN	Deprimida			Preservada		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
Sexo (1=Hombre)	0,790	0,757	0,740	0,348	0,462	0,428
Servicio_Ing(1 = MI)	0,184	0,541	0,001	0,783	0,731	0,680
CI_previa_revasc	0,158	0,243	0,364	0,174	0,115	0,573
CI_previa_norevasc	0,237	0,243	0,949	0,044	0,077	0,629
FA	0,579	0,432	0,210	0,696	0,731	0,792
EPOC_ASMA	0,290	0,351	0,572	0,174	0,308	0,281
HTA	0,711	0,730	0,856	0,870	0,846	0,819
DM2	0,526	0,351	0,130	0,478	0,500	0,882
DLP	0,526	0,432	0,423	0,435	0,500	0,656
Enf_Vasc_Periférica	0,237	0,135	0,263	0,130	0,154	0,819
ECG alterado	0,143	0,412	0,013	0,091	0,160	0,483
IC_novo	0,790	0,351	<0,001	0,522	0,308	0,136
Edad (años)	68,050	74,423	0,036	81,765	79,329	0,305
<u>Medicación</u>						
IECA/ ARA II	0,921	0,649	0,004	0,565	0,615	0,729
Beta-bloqueantes	0,974	0,838	0,048	0,739	0,640	0,468
Antialdosterónicos	0,579	0,514	0,575	0,087	0,280	0,086
Ivabradina	0,105	0,135	0,696	0,044	0,000	0,328
Sacub_Vals	0,079	0,243	0,056	-	-	-
Digoxina	0,237	0,135	0,263	0,174	0,240	0,581
Diurético de Asa	0,895	0,919	0,723	0,783	0,960	0,076
Diurético_TZD	0,079	0,108	0,670	0,174	0,160	0,900
Antiagregantes	0,368	0,541	0,234	0,304	0,360	0,749

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
Sexo (1=Hombre)	0,830	0,275-2,463	0,735	1,607	0,511-5,234	0,420
Servicio_Ing(1 = MI)	5,210	1,903-15,667	0,002	0,754	0,192-2,795	0,674
CI_previa_revasc	1,714	0,549-5,685	0,359	0,620	0,111-3,144	0,561
CI_previa_norevasc	1,036	0,355-3,024	0,948	1,833	0,164-41,084	0,630
FA	0,554	0,219-1,375	0,206	1,188	0,339-4,180	0,786
EPOC_ASMA	1,330	0,503-3,568	0,566	2,111	0,561-9,063	0,282
HTA	1,100	0,399-3,056	0,853	0,825	0,147-4,188	0,815
DM2	0,488	0,189-1,222	0,129	1,091	0,353-3,387	0,879
DLP	0,686	0,273-1,699	0,417	1,300	0,421-4,077	0,648
Enf_Vasc_Periférica	0,504	0,141-1,632	0,264	1,212	0,239-6,788	0,815
ECG alterado	4,200	1,373-14,715	0,016	1,905	0,333-14,850	0,484
IC_novo	0,144	0,049-0,391	<0,001	0,407	0,123-1,289	0,132
Edad (años)	1,040	1,003-1,083	0,041	0,964	0,894-1,033	0,309
Medicación						
IECA/ ARA II	0,158	0,034-0,554	0,008	1,231	0,391-3,904	0,722
Beta-bloqueantes	0,140	0,007-0,877	0,075	0,628	0,175-2,140	0,461
Antialdosterónicos	0,768	0,306-1,909	0,570	4,083	0,858-29,811	0,103
Ivabradina	1,328	0,324-5,783	0,691	-	-	-
Sacub_Vals	3,750	1,011-18,115	0,064	-	-	-
Digoxina	0,504	0,141-1,632	0,264	1,500	0,369-6,681	0,575
Diurético de Asa	1,333	0,274-7,196	0,720	6,667	0,965-133,735	0,096
Diurético_TZD	1,414	0,291-7,633	0,665	0,905	0,19-4,314	0,897
Antiagregantes	1,584	0,755-3,470	0,232	1,175	0,445- 3,265	0,744

CI: cardiopatía isquémica. FA: fibrilación auricular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: hipertensión arterial. DM2: diabetes tipo 2. DLP: dislipemia IC: insuficiencia cardíaca. ECG: electrocardiograma. IECA: inhibidores enzima convertora de angiotensina. TZD: tiazidas.

Tabla 37-A Proporción de antecedentes y medicación para el evento mortalidad cardiovascular según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A - PROPORCIÓN	Deprimida			Preservada		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
Sexo (1=Hombre)	0,815	0,500	0,098	0,333	0,615	0,096
Servicio_Ing(1 = MI)	0,292	0,800	0,004	0,722	0,846	0,345
CI_previa_revasc	0,200	0,200	1,000	0,139	0,154	0,902
CI_previa_norevasc	0,231	0,300	0,676	0,056	0,077	0,807
FA	0,492	0,600	0,550	0,722	0,692	0,847
EPOC_ASMA	0,292	0,500	0,263	0,194	0,385	0,238
HTA	0,723	0,700	0,890	0,806	1,000	0,006
DM2	0,415	0,600	0,312	0,417	0,692	0,093
DLP	0,446	0,700	0,149	0,444	0,539	0,579
Enf_Vasc_Periférica	0,169	0,300	0,431	0,139	0,154	0,902
ECG alterado	0,246	0,500	0,232	0,143	0,083	0,568
IC_novo	0,600	0,400	0,274	0,417	0,385	0,846
Edad (años)	69,618	81,439	<0,001	79,589	82,921	0,223
Medicación						
IECA/ ARA II	0,785	0,800	0,916	0,611	0,539	0,666
Beta-bloqueantes	0,923	0,800	0,391	0,778	0,417	0,043
Antialdosterónicos	0,585	0,300	0,109	0,222	0,083	0,213
Ivabradina	0,123	0,100	0,835	-	-	-
Sacub_Vals	0,169	0,100	0,541	-	-	-
Digoxina	0,215	0,000	<0,001	0,222	0,167	0,680
Diurético de Asa	0,892	1,000	0,007	0,861	0,917	0,591
Diurético_TZD	0,108	0,000	0,007	0,194	0,083	0,308
Antiagregantes	0,446	0,500	0,775	0,278	0,500	0,319

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
Sexo (1=Hombre)	0,226	0,054-0,929	0,036	3,200	0,880-12,693	0,083
Servicio_Ing(1 = MI)	9,684	2,187-68,257	0,007	2,115	0,457-15,251	0,380
CI_previa_revasc	1,000	0,140-4,607	1,000	1,127	0,147-6,120	0,895
CI_previa_norevasc	1,429	0,282-5,866	0,635	1,417	0,063-16,133	0,784
FA	1,547	0,404-6,534	0,528	0,865	0,223-3,769	0,838
EPOC_ASMA	2,421	0,610-9,667	0,199	2,589	0,625-10,538	0,180
HTA	0,894	0,221-4,491	0,880	51842560	0->10000000	0,994
DM2	2,111	0,550-8,943	0,281	3,150	0,855-13,457	0,096
DLP	2,897	0,734-14,368	0,147	1,458	0,406-5,379	0,561
Enf_Vasc_Periférica	2,104	0,406-8,961	0,331	1,127	0,147-6,120	0,895
ECG alterado	3,067	0,654-14,483	0,144	0,546	0,027-3,907	0,598
IC_novo	0,444	0,105-1,706	0,242	0,875	0,226-3,166	0,840
Edad (años)	1,118	1,035-1,242	0,014	1,067	0,974-1,168	0,223
Medicación						
IECA/ ARA II	1,098	0,240-7,821	0,912	0,742	0,204-2,740	0,648
Beta-bloqueantes	0,333	0,060-2,591	0,231	0,204	0,048-0,801	0,025
Antialdosterónicos	0,305	0,061-1,202	0,106	0,318	0,016-2,045	0,306
Ivabradina	0,792	0,040-5,127	0,835	-	-	-
Sacub_Vals	0,546	0,028-3,369	0,583	-	-	-
Digoxina	0,000	0->10000000	0,992	0,700	0,248-35,978	0,683
Diurético de Asa	7335312,4	0->10000000	0,992	1,774	0,019-2,481	0,618
Diurético_TZD	0,000	0->10000000	0,992	0,377	0,612-5,132	0,386
Antiagregantes	1,147	0,363-3,130	0,798	1,788	0,939-1,437	0,268

CI: cardiopatía isquémica. FA: fibrilación auricular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: hipertensión arterial. DM2: diabetes tipo 2. DLP: dislipemia IC: insuficiencia cardíaca. ECG: electrocardiograma. IECA: inhibidores enzima convertora de angiotensina. TZD: tiazidas.

Tabla 38-A Proporción de antecedentes y medicación para el evento MACE según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A - PROPORCIÓN	Deprimida			Preservada		
	No	Si	pvalor	No	Si	pvalor
Sexo (1=Hombre)	0,806	0,744	0,527	0,333	0,464	0,363
Servicio_Ing(1 = MI)	0,167	0,539	0,001	0,762	0,750	0,926
CI_previa_revasc	0,167	0,231	0,493	0,143	0,143	1,000
CI_previa_norevasc	0,222	0,256	0,733	0,048	0,071	0,731
FA	0,556	0,462	0,423	0,762	0,679	0,528
EPOC_ASMA	0,278	0,359	0,457	0,191	0,286	0,445
HTA	0,722	0,718	0,968	0,857	0,857	1,000
DM2	0,500	0,385	0,322	0,476	0,500	0,872
DLP	0,500	0,462	0,743	0,429	0,500	0,629
Enf_Vasc_Periférica	0,222	0,154	0,457	0,143	0,143	1,000
ECG alterado	0,147	0,400	0,018	0,095	0,154	0,551
IC_novo	0,778	0,385	<0,001	0,524	0,321	0,166
Edad (años)	67,698	74,420	0,027	81,215	79,916	0,580
Medicación						
IECA/ ARA II	0,917	0,667	0,007	0,571	0,607	0,807
Beta-bloqueantes	0,972	0,846	0,057	0,762	0,630	0,330
Antialdosterónicos	0,611	0,487	0,287	0,095	0,259	0,136
Ivabradina	0,111	0,128	0,823	0,048	0,000	0,329
Sacub_Vals	0,083	0,231	0,080	-	-	-
Digoxina	0,250	0,128	0,186	0,191	0,222	0,792
Diurético de Asa	0,889	0,923	0,619	0,762	0,963	0,060
Diurético_TZD	0,083	0,103	0,778	0,191	0,148	0,708
Antiagregantes	0,361	0,539	0,218	0,286	0,370	0,625

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
Sexo (1=Hombre)	0,700	0,226-2,074	0,523	1,733	0,545-5,807	0,358
Servicio_Ing(1 = MI)	5,833	2,078-18,450	0,001	0,938	0,239-3,492	0,924
CI_previa_revasc	1,500	0,481-4,970	0,490	1,000	0,197-5,607	1,000
CI_previa_norevasc	1,207	0,416-3,587	0,729	1,539	0,138-34,495	0,733
FA	0,686	0,273-1,699	0,417	0,660	0,173-2,320	0,524
EPOC_ASMA	1,456	0,550-3,959	0,452	1,700	0,451-7,294	0,446
HTA	0,979	0,353-2,699	0,967	1,000	0,178-5,090	1,000
DM2	0,625	0,247-1,560	0,316	1,100	0,353-3,453	0,869
DLP	0,857	0,344-2,127	0,739	1,333	0,428-4,242	0,620
Enf_Vasc_Periférica	0,636	0,189-2,046	0,450	1,000	0,197-5,607	1,000
ECG alterado	3,867	1,266-13,517	0,023	1,727	0,302-13,468	0,553
IC_novo	0,179	0,062-0,477	<0,001	0,431	0,130-1,368	0,358
Edad (años)	1,042	1,005-1,085	0,032	0,981	0,912-1,051	0,588
Medicación						
IECA/ ARA II	0,182	0,039-0,635	0,014	1,159	0,363-3,689	0,801
Beta-bloqueantes	0,157	0,008-0,987	0,095	0,531	0,139-1,843	0,330
Antialdosterónicos	0,605	0,238-1,506	0,283	3,325	0,698-24,253	0,164
Ivabradina	1,177	0,287-5,122	0,820	-	-	-
Sacub_Vals	3,300	0,890-15,927	0,094	-	-	-
Digoxina	0,441	0,123-1,431	0,183	1,214	0,298-5,410	0,788
Diurético de Asa	1,500	0,308-8,098	0,613	8,125	1,172-163,300	0,066
Diurético_TZD	1,257	0,258-6,784	0,775	0,739	0,154-3,530	0,697
Antiagregantes	1,613	0,766-3,578	0,219	1,283	0,484-3,749	0,623

CI: cardiopatía isquémica. FA: fibrilación auricular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: hipertensión arterial. DM2: diabetes tipo 2. DLP: dislipemia IC: insuficiencia cardíaca. ECG: electrocardiograma. IECA: inhibidores enzima convertora de angiotensina. TZD: tiazidas.

Comentario Antecedentes y Medicación: subgrupos

En el **subgrupo de FEVI deprimida**, la edad avanzada se relacionó con todos los eventos. El ingreso en medicina interna (como ya se ha comentado para el resto de la cohorte, este antecedente probablemente suponga un sesgo de selección de los pacientes) también se asoció con todos los eventos.

- El ECG patológico y el no debut de IC fueron predictores de reingreso por IC y del *endpoint* combinado (influido principalmente por los reingresos por IC).
- La toma IECAs/ ARA II protegió a los sujetos de reingreso por IC y MACE.
- De manera más débil el sexo femenino, fue predictor de mortalidad CV.
- Ninguna medicación obtuvo la significación estadística para mortalidad CV; la toma de diurético de ASA, TZD y digoxina presentó mucha dispersión por el escaso tamaño muestral, pero no resultó significativo en el análisis univariante.

En el **subgrupo de FEVI preservada**, ninguna variable fue predictora de reingreso por IC. La toma de betabloqueantes en protegió a los pacientes de la mortalidad CV. La toma de diurético de ASA quedó cerca pero no alcanzó la significación estadística para MACE.

3.A.2.B. EXPLORACIÓN FÍSICA

3.A.2.B.1 Exploración física en el ingreso

Tabla 39-A Valores medios de la exploración física en el ingreso para el evento reingreso por IC según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A-MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	p valor	No	Si	p valor
TA sistólica (mmHg)	122,947	120,622	0,567	129,565	134,731	0,411
TA diastólica (mmHg)	75,395	70,811	0,069	71,130	74,577	0,401
TA media (mmHg)	91,246	87,414	0,159	90,609	94,628	0,369
Frecuencia cardíaca	79,105	73,378	0,029	72,696	75,615	0,424
Talla (cm)	166,026	164,378	0,463	155,348	155,769	0,868
Peso (kgs)	78,221	77,078	0,782	69,657	74,642	0,226
IMC (kg/m ²)	28,307	28,155	0,900	28,675	30,875	0,136
SupCorporal (m ²)	1,858	1,836	0,674	1,686	1,740	0,326
NYHABi (NYHA>3)	0,395	0,757	0,001	0,652	0,654	0,991

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	0,992	0,966-1,019	0,563	1,011	0,985-1,039	0,413
TA diastólica (mmHg)	0,961	0,918-1,003	0,073	1,018	0,978-1,063	0,401
TA media (mmHg)	0,972	0,932-1,011	0,161	1,017	0,981-1,058	0,371
Frecuencia cardíaca	0,954	0,911-0,995	0,033	1,018	0,974-1,068	0,426
Talla (cm)	0,982	0,935-1,030	0,459	1,006	0,943-1,073	0,867
Peso (kgs)	0,996	0,970-1,023	0,777	1,027	0,986-1,074	0,221
IMC (kg/m ²)	0,994	0,908-1,087	0,899	1,091	0,975-1,237	0,144
SupCorporal (m ²)	0,640	0,078-4,950	0,669	4,780	0,234-120,14	0,318
NYHABi (NYHA>3)	4,770	1,816-13,42	0,002	1,007	0,305-3,296	0,990

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal. NYHA: clase funcional New York Heart Association

Tabla 40-A Valores medios de la exploración física en el ingreso para el evento mortalidad cardiovascular según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A - MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	p valor	No	Si	p valor
TA sistólica (mmHg)	120,200	132,200	0,066	129,833	139,154	0,290
TA diastólica (mmHg)	73,246	72,400	0,814	72,194	75,077	0,586
TA media (mmHg)	88,897	92,333	0,369	91,407	96,436	0,417
Frecuencia cardíaca	76,415	75,400	0,750	73,861	75,308	0,770
Talla (cm)	165,739	161,800	0,167	155,250	156,462	0,670
Peso (kgs)	77,982	75,378	0,590	70,561	77,123	0,170
IMC (kg/m ²)	28,243	28,163	0,959	29,198	31,625	0,206
SupCorporal (m ²)	1,852	1,811	0,496	1,695	1,770	0,210
NYHABi (NYHA>3)	0,539	0,800	0,099	0,667	0,615	0,754

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	1,040	1,001-1,085	0,050	1,020	0,991-1,053	0,196
TA diastólica (mmHg)	0,993	0,932-1,056	0,819	1,014	0,969-1,060	0,533
TA media (mmHg)	1,025	0,968-1,087	0,390	1,021	0,980-1,065	0,323
Frecuencia cardíaca	0,992	0,934-1,053	0,792	1,009	0,959-1,060	0,726
Talla (cm)	0,959	0,892-1,027	0,233	1,016	0,945-1,097	0,670
Peso (kgs)	0,991	0,946-1,031	0,674	1,035	0,988-1,089	0,157
IMC (kg/m2)	0,997	0,859-1,134	0,965	1,099	0,969-1,261	0,153
SupCorporal (m ²)	0,432	0,015-9,578	0,606	9,023	0,29-405,28	0,226
NYHABi (NYHA>3)	3,429	0,785-23,895	0,137	0,800	0,217-3,135	0,739

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal. NYHA: clase funcional New York Heart Association

Tabla 41-A Valores medios de la exploración física en el ingreso para el evento MACE según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	p valor	No	Si	p valor
TA sistólica (mmHg)	121,917	121,692	0,956	128,667	135,036	0,305
TA diastólica (mmHg)	75,222	71,205	0,118	70,476	74,821	0,282
TA media (mmHg)	90,787	88,034	0,321	89,873	94,893	0,254
Frecuencia cardíaca	79,500	73,308	0,018	73,048	75,143	0,562
Talla (cm)	166,306	164,205	0,355	155,238	155,821	0,817
Peso (kgs)	78,539	76,837	0,678	70,591	73,586	0,478
IMC (kg/m2)	28,321	28,150	0,888	29,070	30,421	0,358
SupCorporal (m ²)	1,864	1,832	0,552	1,695	1,730	0,540
NYHABi (NYHA>3)	0,417	0,718	0,008	0,619	0,679	0,675

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	0,999	0,973-1,026	0,955	1,014	0,988-1,043	0,318
TA diastólica (mmHg)	0,966	0,924-1,008	0,115	1,023	0,982-1,071	0,297
TA media (mmHg)	0,980	0,941-1,019	0,312	1,022	0,985-1,065	0,270
Frecuencia cardíaca	0,950	0,907-0,991	0,022	1,013	0,969-1,062	0,570
Talla (cm)	0,977	0,930-1,025	0,347	1,008	0,944-1,076	0,818
Peso (kgs)	0,994	0,968-1,021	0,674	1,016	0,975-1,060	0,462
IMC (kg/m2)	1,042	0,908-1,087	0,886	1,054	0,943-1,187	0,366
SupCorporal (m ²)	0,533	0,064-4,112	0,547	2,687	0,130-63,268	0,524
NYHABi (NYHA>3)	3,564	1,388-9,607	0,010	1,299	0,392-4,296	0,665

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal. NYHA: clase funcional New York Heart Association

3.A.2.B.2. Exploración física en la visita ambulatoria

Tabla 42-A Valores medios de la exploración física en la visita ambulatoria para el evento reingreso por IC según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	p valor	No	Si	p valor
TA sistólica (mmHg)	132,322	127,731	0,399	142,316	137,857	0,565
TA diastólica (mmHg)	78,516	71,615	0,063	79,053	72,571	0,203
Frecuencia cardíaca	75,794	76,177	0,702	77,150	81,810	0,326
Peso (kgs)	78,451	76,850	0,702	71,285	75,848	0,294
IMC (kg/m2)	28,117	28,130	0,991	29,031	31,066	0,202
SupCorporal (m ²)	1,867	1,832	0,518	1,710	1,762	0,362
NYHABi	0,121	0,308	0,094	0,500	0,429	0,657

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	0,989	0,962-1,015	0,392	0,992	0,965-1,019	0,554
TA diastólica (mmHg)	0,960	0,916-1,000	0,069	0,972	0,927-1,013	0,194
Frecuencia cardíaca	1,003	0,965-1,042	0,899	1,022	0,980-1,071	0,322
Peso (kgs)	0,994	0,966-1,023	0,696	1,026	0,980-1,081	0,287
IMC (kg/m2)	1,001	0,909-1,102	0,991	1,088	0,960-1,250	0,201
SupCorporal (m ²)	0,487	0,052-4,12	0,512	5,459	0,17-240,19	0,351
NYHABi (NYHA>3)	3,222	0,882-13,551	0,086	0,75	0,215-2,571	0,647

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal. NYHA: clase funcional New York Heart Association

Tabla 43-A Valores medios de la exploración física en la visita ambulatoria para el evento mortalidad cardiovascular según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	p valor	No	Si	p valor
TA sistólica (mmHg)	130,137	131,000	0,949	137,667	146,900	0,408
TA diastólica (mmHg)	75,569	73,667	0,844	74,800	78,200	0,656
Frecuencia cardíaca	76,085	75,333	0,808	78,419	83,000	0,456
Peso (kgs)	78,095	74,778	0,432	72,374	77,490	0,384
IMC (kg/m2)	28,121	28,140	0,988	29,890	30,644	0,728
SupCorporal (m ²)	1,857	1,800	0,338	1,718	1,794	0,281
NYHABi	0,151	0,667	0,058	0,419	0,600	0,348

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	1,002	0,959-1,045	0,921	1,017	0,986-1,050	0,293
TA diastólica (mmHg)	0,990	0,920-1,050	0,749	1,014	0,967-1,062	0,547
Frecuencia cardíaca	0,995	0,935-1,051	0,866	1,020	0,972-1,069	0,402
Peso (kgs)	0,988	0,940-1,029	0,586	1,028	0,975-1,087	0,306
IMC (kg/m2)	1,001	0,859-1,143	0,992	1,030	0,892-1,191	0,679
SupCorporal (m ²)	0,299	0,010-7,154	0,471	11,935	0,20-1077,01	0,245
NYHABi (NYHA>3)	11,250	1,884-91,831	0,011	2,077	0,494-9,581	0,324

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal. NYHA: clase funcional New York Heart Association

Tabla 44-A Valores medios de la exploración física en la visita ambulatoria para el evento MACE según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	p valor	No	Si	p valor
TA sistólica (mmHg)	130,035	130,429	0,942	138,353	141,174	0,714
TA diastólica (mmHg)	77,379	73,286	0,271	75,412	75,826	0,935
Frecuencia cardíaca	75,563	76,361	0,797	76,167	82,174	0,199
Peso (kgs)	78,691	76,719	0,634	72,433	74,552	0,637
IMC (kg/m ²)	28,109	28,137	0,982	29,480	30,538	0,508
SupCorporal (m ²)	1,872	1,829	0,429	1,721	1,748	0,654
NYHABi	0,065	0,357	0,007	0,500	0,435	0,688

B ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	1,001	0,975-1,028	0,941	1,005	0,979-1,033	0,711
TA diastólica (mmHg)	0,978	0,938-1,016	0,267	1,002	0,961-1,046	0,933
Frecuencia cardíaca	1,005	0,967-1,046	0,792	1,030	0,986-1,083	0,210
Peso (kgs)	0,993	0,965-1,021	0,631	1,012	0,966-1,063	0,619
IMC (kg/m ²)	1,001	0,910-1,103	0,982	1,044	0,922-1,191	0,503
SupCorporal (m ²)	0,416	0,043-3,526	0,426	2,345	0,070-91,737	0,635
NYHABi (NYHA>3)	8,056	1,860-56,463	0,012	0,769	0,219-2,664	0,678

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal. NYHA: clase funcional New York Heart Association

3.A.2.B.3. Exploración física *delta*

Tabla 45-A Valores medios de la variación (*delta*) de la exploración física para el evento reingreso por IC según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	p valor	No	Si	p valor
TA sistólica (mmHg)	10,161	6,539	0,555	12,895	4,571	0,272
TA diastólica (mmHg)	3,774	-0,039	0,390	9,263	-2,048	0,049
Frecuencia cardíaca	-4,088	2,794	0,058	3,800	6,667	0,555
Peso (kgs)	-0,217	-0,118	0,941	1,080	0,195	0,340
IMC (kg/m ²)	-0,110	-0,045	0,891	0,469	0,129	0,365
SupCorporal (m ²)	-0,001	-0,001	0,997	0,011	0,001	0,278

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	0,993	0,969-1,016	0,547	0,985	0,957-1,011	0,269
TA diastólica (mmHg)	0,986	0,953-1,018	0,391	0,961	0,916-0,999	0,064
Frecuencia cardíaca	1,034	1,000-1,073	0,065	1,013	0,972-1,058	0,545
Peso (kgs)	1,003	0,916-1,102	0,941	0,898	0,708-1,112	0,337
IMC (kg/m ²)	1,018	0,786-1,330	0,891	0,776	0,433-1,318	0,360
SupCorporal (m ²)	1,017	0,0-4264,85	0,997	0,000	0,00-8275,15	0,278

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal.

Tabla 46-A Valores medios de la variación (*delta*) de la exploración física para el evento mortalidad cardiovascular según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	p valor	No	Si	p valor
TA sistólica (mmHg)	9,392	1,000	0,488	8,300	9,200	0,935
TA diastólica (mmHg)	2,275	0,000	0,765	2,833	4,800	0,811
Frecuencia cardíaca	-0,729	-0,111	0,885	4,194	8,600	0,477
Peso (kgs)	-0,052	-1,050	0,494	0,594	0,730	0,904
IMC (kg/m ²)	-0,017	-0,538	0,296	0,296	0,290	0,989
SupCorporal (m ²)	0,000	-0,010	0,519	0,006	0,006	0,957

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	0,993	0,969-1,016	0,547	0,985	0,957-1,011	0,269
TA diastólica (mmHg)	0,986	0,953-1,018	0,391	0,961	0,916-0,999	0,064
Frecuencia cardíaca	1,034	1,000-1,073	0,065	1,013	0,972-1,058	0,545
Peso (kgs)	1,003	0,916-1,102	0,941	0,898	0,708-1,112	0,337
IMC (kg/m ²)	1,018	0,786-1,330	0,891	0,776	0,433-1,318	0,360
SupCorporal (m ²)	1,017	0,0-4264,85	0,997	0,000	0,00-8275,15	0,278

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal.

Tabla 47-A Valores medios de la variación (*delta*) de la exploración física para el evento MACE según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	p valor	No	Si	p valor
TA sistólica (mmHg)	9,207	7,786	0,816	10,059	7,391	0,722
TA diastólica (mmHg)	2,897	1,143	0,696	6,588	0,913	0,311
Frecuencia cardíaca	-4,813	3,056	0,032	2,333	7,565	0,281
Peso (kgs)	-0,352	0,003	0,798	1,078	0,274	0,380
IMC (kg/m ²)	-0,128	-0,032	0,841	0,469	0,158	0,408
SupCorporal (m ²)	-0,003	0,000	0,856	0,011	0,002	0,322

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
TA sistólica (mmHg)	0,997	0,974-1,021	0,812	0,995	0,968-1,022	0,723
TA diastólica (mmHg)	0,994	0,962-1,025	0,690	0,982	0,944-1,017	0,336
Frecuencia cardíaca	1,039	1,004-1,081	0,037	1,024	0,982-1,074	0,278
Peso (kgs)	1,012	0,925-1,113	0,791	0,907	0,715-1,124	0,385
IMC (kg/m ²)	1,027	0,793-1,342	0,836	0,794	0,444-1,351	0,404
SupCorporal (m ²)	2,172	0,00-15963,9	0,850	0,000	0,00-29788,9	0,328

TA: tensión arterial IMC: índice de masa corporal.

Comentario Exploración física subgrupos

En el **subgrupo de FEVI deprimida**:

- En el ingreso una FC más elevada y peor clase funcional al ingreso (NYHA 4) se asoció a un incremento de los reingresos por IC y el *endpoint* combinado en el grupo de FEVI deprimida. Ningún parámetro se asoció con mortalidad CV.
- En el seguimiento una peor clase funcional (NYHA 3 o 4) se asoció a un incremento del *endpoint* combinado y de manera más débil, de la mortalidad CV. Ningún parámetro se asoció con reingreso por IC.
- Un descenso en la FC respecto al ingreso (*delta* negativo) supuso un mejor pronóstico en cuanto al *endpoint* combinado (a expensas principalmente de los reingresos por IC, aunque éste no de manera significativa)

En el **subgrupo de FEVI preservada**, ningún parámetro fue predictor de evento de manera significativa.

3.A.2.C. ECOCARDIOGRAMA

3.A.2.C.1. Ecocardiograma en el ingreso

Tabla 48-A Valores medios del ecocardiograma en el ingreso para el evento reingreso por IC según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	P valor	No	Si	P valor
DTDVI (mm)	57,329	60,878	0,016	47,296	47,846	0,733
VTDVI (ml)	144,855	158,878	0,257	75,152	80,789	0,447
VTDVI_Index (ml/m ²)	77,719	85,687	0,170	44,475	46,399	0,613
Grado_DiIVTDVIBi	0,500	0,730	0,041	0,044	0,077	0,629
VTSVI (ml)	91,279	105,407	0,162	30,101	32,119	0,590
VTSVI_Index (ml/m ²)	48,968	56,834	0,118	17,761	18,371	0,753
Grado_DiIVTSVIBi	0,868	0,973	0,097	0,087	0,077	0,901
DbasalVD (mm)	40,145	41,743	0,220	39,413	38,173	0,457
Vol_AI (ml)	94,882	99,108	0,548	87,044	85,577	0,875
Vol_AI_Index (ml/m ²)	51,007	54,066	0,385	51,388	49,266	0,683
Grado_VAIBi	0,868	1,000	0,023	0,783	0,923	0,180
AD (cm ²)	20,855	22,024	0,394	21,000	21,039	0,982
VCI (mm)	19,032	18,897	0,903	16,548	18,223	0,223
PAPS (mmHg)	44,690	47,000	0,490	43,818	53,632	0,081
TAP (cm/s)	91,395	87,829	0,423	86,000	90,000	0,520
E (m/s)	0,873	0,879	0,919	1,068	1,204	0,134
A (m/s)	0,632	0,661	0,759	0,816	1,011	0,254
E/A	1,565	1,672	0,735	1,196	1,239	0,912
E/e' promedio	14,404	16,211	0,117	15,116	18,312	0,119
E/e' septal	16,528	18,666	0,167	17,173	20,930	0,134
E/e' lateral	12,016	14,071	0,084	13,072	16,060	0,117
e' septal (cm/s)	5,562	4,926	0,047	6,648	6,394	0,638
e' lateral (cm/s)	7,864	6,831	0,113	8,431	8,616	0,798
I IMVI (g/m ²)	105,316	117,405	0,052	90,652	94,308	0,534
<u>Contractilidad</u>						
FEVI_BI	38,192	40,407	0,580	60,237	64,533	0,089
SLG (%)	-10,199	-9,194	0,141	-16,026	-16,135	0,886
SC (%)	-11,188	-10,706	0,621	-21,352	-21,361	0,995
Índice TEI VD	0,593	0,628	0,334	0,457	0,550	0,020
TAPSE (mm)	18,147	18,327	0,834	19,600	19,585	0,987
TAPSE_PAPS	0,437	0,418	0,642	0,487	0,397	0,058
S' VD (m/s)	9,829	10,457	0,250	11,803	11,301	0,379
SVD (%)	-17,179	-17,905	0,381	-19,447	-18,679	0,415

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	1,098	1,018-1,196	0,021	1,019	0,919-1,133	0,725
VTDVI (ml)	1,005	0,997-1,015	0,257	1,009	0,987-1,033	0,444
VTDVI_Index (ml/m ²)	1,014	0,995-1,034	0,173	1,011	0,969-1,058	0,610
Grado_DiIVTDVIBi	2,700	1,047-7,295	0,044	1,833	0,1644-1,084	0,630
VTSVI (ml)	1,008	0,997-1,020	0,166	1,012	0,-969-1,061	0,586
VTSVI_Index (ml/m ²)	1,018	0,996-1,043	0,122	1,014	0,931-1,108	0,749
Grado_DiIVTSVIBi	5,455	0,824-107,415	0,130	0,875	0,098-7,816	0,898
DbasalVD (mm)	1,054	0,971-1,152	0,219	0,962	0,867-1,062	0,449
Vol_AI (ml)	1,005	0,990-1,021	0,543	0,999	0,981-1,017	0,872
Vol_AI_Index (ml/m ²)	1,014	0,983-1,047	0,382	0,993	0,961-1,026	0,676
Grado_VAIBi	4770176	0->10000000	0,992	3,333	0,638-25,178	0,178
AD (cm ²)	1,035	0,958-1,123	0,390	1,001	0,907-1,106	0,982
VCI (mm)	0,994	0,901-1,096	0,902	1,080	0,958-1,232	0,223
PAPS (mmHg)	1,015	0,975-1,058	0,483	1,039	0,999-1,093	0,086
TAP (cm/s)	0,990	0,965-1,015	0,419	1,009	0,983-1,038	0,521
E (m/s)	1,096	0,193-6,284	0,917	4,406	0,681-35,916	0,135
A (m/s)	1,352	0,195-10,206	0,761	7,434	0,369-365,530	0,232
E/A	1,113	0,609-2,094	0,730	1,087	0,264-4,437	0,900
E/e' promedio	1,081	0,983-1,202	0,123	1,071	0,985-1,186	0,139
E/e' septal	1,052	0,981-1,135	0,171	1,055	0,986-1,144	0,148
E/e' lateral	1,096	0,991-1,232	0,095	1,081	0,984-1,215	0,141
e' septal (cm/s)	0,699	0,475-0,988	0,053	0,928	0,674-1,261	0,633
e' lateral (cm/s)	0,863	0,709-1,030	0,117	1,031	0,815-1,314	0,797
IMVI (g/m ²)	1,019	1,000-1,040	0,059	1,009	0,981-1,039	0,529
Contractilidad						
FEVI_BI	1,008	0,981-1,043	0,576	1,079	0,996-1,207	0,124
SLG (%)	0,886	0,748-1,037	0,144	1,016	0,817-1,264	0,885
SC (%)	0,970	0,862-1,090	0,611	1,001	0,865-1,158	0,995
Índice TEI VD	4,689	0,222-128,265	0,333	375,128	2,831-205745,9	0,034
TAPSE (mm)	1,014	0,895-1,150	0,831	0,999	0,837-1,194	0,987
TAPSE_PAPS	0,459	0,016-11,536	0,635	0,010	0,000-0,995	0,077
S' VD (m/s)	1,125	0,925-1,389	0,250	0,873	0,623-1,173	0,381
SVD (%)	1,060	0,932-1,213	0,377	0,931	0,775-1,104	0,422

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal VD. Vol_AI: volumen aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Tabla 49-A Valores medios del ecocardiograma en el ingreso para el evento mortalidad cardiovascular según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	P valor	No	Si	P valor
DTDVI (mm)	59,092	59,000	0,972	47,050	49,077	0,240
VTDVI (ml)	153,792	138,650	0,462	77,944	78,692	0,926
VTDVI_Index (ml/m ²)	82,692	73,674	0,407	45,835	44,558	0,767
Grado_DiIVTDVIBi	0,646	0,400	0,183	0,056	0,077	0,807
VTSVI (ml)	99,429	90,580	0,623	30,702	32,474	0,649
VTSVI_Index (ml/m ²)	53,514	47,600	0,548	17,982	18,370	0,851
Grado_DiIVTSVIBi	0,939	0,800	0,335	0,083	0,077	0,944
DbasalVD (mm)	40,615	43,000	0,405	38,861	38,462	0,837
Vol_AI (ml)	96,592	99,400	0,787	86,972	84,308	0,771
Vol_AI_Index (ml/m ²)	52,143	55,038	0,621	51,202	47,658	0,487
Grado_VAIBi	0,923	1,000	0,024	0,833	0,923	0,374
AD (cm ²)	21,268	22,500	0,527	21,250	20,385	0,703
VCI (mm)	18,447	22,280	0,035	16,425	20,239	0,015
PAPS (mmHg)	45,000	50,889	0,110	44,300	59,455	0,054
TAP (cm/s)	91,460	78,500	0,027	90,278	82,154	0,225
E (m/s)	0,865	0,947	0,288	1,130	1,168	0,682
A (m/s)	0,605	0,913	0,126	0,949	0,784	0,379
E/A	1,673	1,329	0,273	1,053	1,635	0,341
E/e' promedio	14,686	19,257	0,043	16,002	19,054	0,186
E/e' septal	16,745	23,026	0,010	17,909	22,647	0,104
E/e' lateral	12,660	15,487	0,300	14,104	16,119	0,338
e' septal (cm/s)	5,406	4,222	0,001	6,871	5,522	0,009
e' lateral (cm/s)	7,407	6,935	0,588	8,837	7,726	0,102
IMVI (g/m ²)	108,154	131,600	0,096	89,556	101,000	0,142
<u>Contractilidad</u>						
FEVI_BI	39,001	41,131	0,685	62,955	61,302	0,536
SLG (%)	-9,750	-9,400	0,723	-16,633	-14,562	0,057
SC (%)	-11,020	-10,590	0,787	-21,183	-21,792	0,669
Índice TEI VD	0,620	0,547	0,103	0,489	0,548	0,281
TAPSE (mm)	18,049	19,450	0,323	20,031	18,377	0,100
TAPSE_PAPS	0,434	0,386	0,301	0,486	0,336	0,004
S' VD (m/s)	10,117	10,280	0,778	11,932	10,490	0,006
SVD (%)	-17,581	-17,252	0,803	-19,788	-16,966	0,033

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	0,998	0,896-1,106	0,966	1,071	0,953-1,211	0,257
VTDVI (ml)	0,994	0,978-1,007	0,403	1,001	0,975-1,026	0,928
VTDVI_Index (ml/m ²)	0,983	0,947-1,013	0,311	0,993	0,942-1,041	0,764
Grado_DiIVTDVIBi	0,365	0,086-1,407	0,148	1,417	0,063-16,133	0,784
VTSVI (ml)	0,995	0,975-1,010	0,549	1,010	0,960-1,060	0,672
VTSVI_Index (ml/m ²)	0,985	0,944-1,019	0,440	1,009	0,913-1,108	0,857
Grado_DiIVTSVIBi	0,262	0,043-2,105	0,156	0,917	0,043-7,980	0,942
D basalVD (mm)	1,079	0,958-1,219	0,212	0,988	0,881-1,106	0,828
Vol_AI (ml)	1,003	0,980-1,024	0,783	0,997	0,976-1,017	0,795
Vol_AI_Index (ml/m ²)	1,012	0,966-1,058	0,587	0,988	0,949-1,025	0,538
Grado_VAIBi	7090802	0->10000000	0,993	2,400	0,356-47,861	0,440
AD (cm ²)	1,035	0,923-1,153	0,537	0,974	0,863-1,086	0,647
VCI (mm)	1,188	1,030-1,394	0,024	1,198	1,039-1,417	0,020
PAPS (mmHg)	1,037	0,981-1,100	0,208	1,054	1,010-1,112	0,027
TAP (cm/s)	0,957	0,913-0,997	0,047	0,980	0,944-1,012	0,254
E (m/s)	3,392	0,261-54,812	0,362	1,489	0,190-12,708	0,705
A (m/s)	19,206	1,312-462,645	0,040	0,158	0,002-4,776	0,351
E/A	0,676	0,204-1,648	0,444	2,979	0,712-22,029	0,179
E/e' promedio	1,177	1,039-1,361	0,015	1,056	0,970-1,157	0,211
E/e' septal	1,138	1,033-1,278	0,015	1,059	0,988-1,142	0,111
E/e' lateral	1,099	0,974-1,246	0,117	1,044	0,949-1,152	0,363
e' septal (cm/s)	0,388	0,163-0,766	0,015	0,633	0,401-0,931	0,031
e' lateral (cm/s)	0,934	0,702-1,194	0,611	0,818	0,593-1,076	0,177
IMVI (g/m ²)	1,032	1,007-1,067	0,026	1,029	0,997-1,067	0,090
Contractilidad						
FEVI_BI	1,007	0,961-1,039	0,712	0,976	0,880-1,049	0,575
SLG (%)	0,960	0,757-1,205	0,726	0,730	0,542-0,942	0,023
SC (%)	0,973	0,816-1,150	0,753	1,035	0,882-1,221	0,673
Índice TEI VD	0,021	0,000-2,846	0,158	16,349	0,168-1786,906	0,223
TAPSE (mm)	1,111	0,925-1,346	0,263	0,823	0,617-1,030	0,127
TAPSE_PAPS	0,106	0,000-11,338	0,400	0,000	0,000-0,032	0,008
S' VD (m/s)	1,030	0,769-1,364	0,838	0,514	0,265-0,856	0,026
SVD (%)	0,975	0,811-1,183	0,785	0,776	0,622-0,942	0,015

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal VD. Vol_AI: volumen aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Tabla 50-A Valores medios del ecocardiograma en el ingreso para el evento MACE según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	P valor	No	Si	P valor
DTDVI (mm)	57,486	60,551	0,039	47,038	48,000	0,556
VTDVI (ml)	147,778	155,462	0,536	74,500	80,875	0,388
VTDVI_Index (ml/m ²)	79,116	83,944	0,409	43,846	46,733	0,440
Grado_DiIVTDVIBi	0,528	0,692	0,149	0,000	0,107	0,083
VTSVI (ml)	93,476	102,655	0,363	29,612	32,342	0,466
VTSVI_Index (ml/m ²)	50,047	55,399	0,286	17,361	18,628	0,510
Grado_DiIVTSVIBi	0,889	0,949	0,354	0,048	0,107	0,439
DbasalVD (mm)	40,236	41,577	0,301	39,667	38,071	0,347
Vol_AI (ml)	95,347	98,462	0,660	85,619	86,750	0,905
Vol_AI_Index (ml/m ²)	51,099	53,818	0,442	50,226	50,289	0,990
Grado_VAIBi	0,861	1,000	0,023	0,762	0,929	0,131
AD (cm ²)	20,931	21,895	0,486	21,476	20,679	0,637
VCI (mm)	19,020	18,915	0,925	16,600	18,064	0,293
PAPS (mmHg)	44,556	46,970	0,474	42,950	53,524	0,047
TAP (cm/s)	91,389	88,027	0,451	86,333	89,464	0,612
E (m/s)	0,868	0,884	0,792	1,081	1,184	0,265
A (m/s)	0,608	0,677	0,462	0,861	0,936	0,642
E/A	1,591	1,649	0,857	1,121	1,290	0,629
E/e' promedio	14,357	16,162	0,118	15,167	18,046	0,148
E/e' septal	16,311	18,757	0,116	17,208	20,635	0,166
E/e' lateral	12,134	13,860	0,143	13,143	15,787	0,146
e' septal (cm/s)	5,597	4,926	0,036	6,740	6,343	0,465
e' lateral (cm/s)	7,762	6,975	0,236	8,491	8,558	0,925
IMVI (g/m ²)	104,278	117,744	0,028	88,857	95,393	0,256
<u>Contractilidad</u>						
FEVI_BI	37,852	40,607	0,473	60,574	63,974	0,166
SLG (%)	-10,163	-9,279	0,200	-16,238	-15,968	0,715
SC (%)	-10,951	-10,969	0,985	-21,268	-21,430	0,906
Índice TEI VD	0,603	0,617	0,708	0,458	0,542	0,030
TAPSE (mm)	18,039	18,418	0,659	19,800	19,436	0,695
TAPSE_PAPS	0,438	0,418	0,652	0,500	0,393	0,027
S' VD (m/s)	9,828	10,426	0,276	11,903	11,260	0,257
SVD (%)	-17,032	-18,003	0,241	-19,528	-18,673	0,348

B ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	1,083	1,005-1,176	0,044	1,033	0,931-1,152	0,543
VTDVI (ml)	1,003	0,994-1,012	0,531	1,010	0,988-1,036	0,391
VTDVI_Index (ml/m ²)	1,008	0,990-1,028	0,404	1,017	0,974-1,066	0,449
Grado_DiIVTDVIBi	2,013	0,790-5,271	0,146	3573764	0->10000000	0,994
VTSVI (ml)	1,005	0,995-1,017	0,363	1,017	0,973-1,069	0,466
VTSVI_Index (ml/m ²)	1,012	0,991-1,036	0,287	1,030	0,945-1,130	0,512
Grado_DiIVTSVIBi	2,313	0,423-17,478	0,351	2,400	0,283-50,585	0,463
DbasalVD (mm)	1,045	0,963-1,141	0,301	0,951	0,855-1,051	0,335
Vol_AI (ml)	1,004	0,988-1,019	0,654	1,001	0,983-1,020	0,902
Vol_AI_Index (ml/m ²)	1,012	0,982-1,046	0,437	1,000	0,968-1,034	0,990
Grado_VAIBi	5352412	0->10000000	0,992	4,063	0,775-30,791	0,117
AD (cm ²)	1,029	0,952-1,116	0,478	0,977	0,88-1,078	0,637
VCI (mm)	0,995	0,903-1,098	0,924	1,070	0,948-1,220	0,289
PAPS (mmHg)	1,015	0,975-1,059	0,466	1,046	1,003-1,106	0,067
TAP (cm/s)	0,990	0,965-1,015	0,446	1,007	0,981-1,036	0,618
E (m/s)	1,268	0,223-7,329	0,788	2,977	0,468-22,340	0,260
A (m/s)	2,065	0,292-17,285	0,477	2,063	0,112-57,647	0,631
E/A	1,059	0,578-1,993	0,853	1,409	0,372-7,497	0,626
E/e' promedio	1,082	0,983-1,204	0,124	1,064	0,978-1,179	0,183
E/e' septal	1,061	0,988-1,148	0,119	1,051	0,981-1,141	0,189
E/e' lateral	1,079	0,977-1,209	0,157	1,071	0,975-1,204	0,192
e' septal (cm/s)	0,686	0,465-0,970	0,042	0,889	0,639-1,211	0,460
e' lateral (cm/s)	0,896	0,743-1,067	0,229	1,011	0,797-1,289	0,927
IMVI (g/m ²)	1,022	1,003-1,044	0,037	1,017	0,988-1,049	0,269
Contractilidad						
FEVI_BI	1,011	0,983-1,048	0,491	1,057	0,982-1,172	0,218
SLG (%)	0,900	0,762-1,053	0,197	0,961	0,767-1,194	0,722
SC (%)	1,001	0,891-1,125	0,985	1,009	0,872-1,169	0,902
Índice TEI VD	1,804	0,086-43,079	0,704	210,824	1,648-109969,8	0,054
TAPSE (mm)	1,029	0,908-1,169	0,653	0,966	0,807-1,154	0,696
TAPSE_PAPS	0,462	0,016-11,863	0,638	0,003	0,000-0,421	0,041
S' VD (m/s)	1,119	0,919-1,381	0,273	0,840	0,595-1,132	0,271
SVD (%)	1,082	0,951-1,240	0,239	0,923	0,763-1,097	0,377

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal VD. Vol_AI: volumen aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspoid annular plane svstolic excussion. SVD: *strain* de VD

3.A.2.C.2. Ecocardiograma en la visita ambulatoria

Tabla 51-A Valores medios del ecocardiograma en la visita ambulatoria para el evento reingreso por IC según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	P valor	No	Si	P valor
DTDVI (mm)	56,743	59,206	0,124	48,500	48,429	0,971
VTDVI (ml)	145,071	165,809	0,112	78,163	84,191	0,473
VTDVI_Index (ml/m ²)	77,626	90,232	0,052	45,653	47,509	0,669
Grado_DiIVTDVIBi	0,543	0,765	0,054	0,000	0,095	0,162
VTSVI (ml)	79,432	106,914	0,017	29,412	32,458	0,476
VTSVI_Index (ml/m ²)	42,313	58,270	0,008	17,149	18,224	0,632
Grado_DiIVTSVIBi	0,743	0,882	0,141	0,050	0,095	0,587
DbasalVD (mm)	40,129	40,794	0,657	36,825	39,662	0,197
Vol_AI (ml)	96,286	97,441	0,880	86,150	82,800	0,688
Vol_AI_Index (ml/m ²)	51,941	53,821	0,671	50,215	47,253	0,508
Grado_VAIBi	0,857	0,941	0,252	0,900	0,850	0,643
AD (cm ²)	20,989	21,294	0,815	18,620	21,938	0,064
VCI (mm)	15,700	17,714	0,210	16,646	17,024	0,297
PAPS (mmHg)	39,778	44,482	0,139	41,421	48,667	0,131
TAP (cm/s)	98,314	97,061	0,843	89,650	93,143	0,542
E (m/s)	0,911	0,849	0,423	1,094	1,264	0,087
A (m/s)	0,724	0,726	0,987	0,921	1,176	0,163
E/A	1,407	1,364	0,886	1,048	1,118	0,730
E/e' promedio	13,742	15,083	0,324	14,713	17,566	0,094
E/e' septal	16,419	18,145	0,349	16,724	19,993	0,086
E/e' lateral	11,065	11,980	0,452	12,991	15,138	0,242
e' septal (cm/s)	6,060	5,047	0,027	7,070	6,386	0,240
e' lateral (cm/s)	8,721	7,833	0,207	9,060	9,095	0,963
IMVI (g/m ²)	104,571	122,895	0,009	96,800	95,095	0,802
Contractilidad						
FEVI_BI	47,301	37,932	0,001	62,803	62,706	0,958
SLG (%)	0,429	0,147	0,009	1,000	0,952	0,329
SLG categorizado	-13,316	-10,929	0,006	-16,640	-17,214	0,583
SC (%)	-14,663	-10,629	0,002	-19,021	-22,108	0,220
Índice TEI VD	0,517	0,576	0,114	0,434	0,523	0,018
TAPSE (mm)	18,617	17,624	0,243	20,150	19,476	0,605
TAPSE_PAPS	0,489	0,426	0,175	0,512	0,419	0,145
S' VD (m/s)	10,701	10,435	0,649	11,290	10,640	0,292
SVD (%)	-19,127	-18,010	0,249	-19,848	-19,231	0,587

B ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	1,061	0,986-1,150	0,127	0,998	0,900-1,107	0,970
VTDVI (ml)	1,008	0,999-1,018	0,116	1,009	0,986-1,035	0,465
VTDVI_Index (ml/m ²)	1,019	1,000-1,041	0,058	1,010	0,965-1,061	0,662
Grado_DiIVTDVIBi	2,737	0,994-8,009	0,057	1647511	0->10000000	0,992
VTSVI (ml)	1,014	1,003-1,027	0,023	1,018	0,972-1,071	0,470
VTSVI_Index (ml/m ²)	1,031	1,008-1,058	0,013	1,022	0,936-1,124	0,626
Grado_DiIVTSVIBi	2,596	0,751-10,505	0,147	2,000	0,177-45,201	0,584
DbasalVD (mm)	1,018	0,942-1,103	0,651	1,064	0,972-1,180	0,200
Vol_AI (ml)	1,001	0,986-1,017	0,878	0,995	0,970-1,020	0,679
Vol_AI_Index (ml/m ²)	1,006	0,980-1,033	0,666	0,984	0,938-1,030	0,498
Grado_VAIBi	2,667	0,531-19,615	0,262	0,630	0,076-4,251	0,635
AD (cm ²)	1,011	0,925-1,106	0,812	1,158	1,006-1,384	0,078
VCI (mm)	1,020	0,965-1,081	0,485	1,043	0,981-1,123	0,203
PAPS (mmHg)	1,038	0,990-1,093	0,141	1,042	0,992-1,107	0,130
TAP (cm/s)	0,998	0,979-1,017	0,838	1,011	0,977-1,049	0,536
E (m/s)	0,536	0,112-2,387	0,417	6,641	0,831-75,557	0,095
A (m/s)	1,016	0,153-6,976	0,987	20,112	0,615-3208,417	0,141
E/A	0,952	0,490-1,869	0,883	1,715	0,106-32,413	0,700
E/e' promedio	1,045	0,959-1,144	0,319	1,116	0,987-1,294	0,104
E/e' septal	1,031	0,968-1,102	0,343	1,107	0,991-1,263	0,092
E/e' lateral	1,040	0,942-1,155	0,444	1,072	0,960-1,221	0,248
e' septal (cm/s)	0,738	0,546-0,963	0,034	0,802	0,538-1,137	0,236
e' lateral (cm/s)	0,895	0,749-1,059	0,206	1,006	0,771-1,316	0,962
IMVI (g/m ²)	1,024	1,006-1,046	0,013	0,996	0,966-1,026	0,794
<u>Contractilidad</u>						
FEVI_BI	0,931	0,884-0,973	0,003	0,997	0,895-1,111	0,957
FEVI_BI cat	0,230	0,066-0,698	0,013	0,000	0->10000000	0,995
SLG (%)	0,822	0,702-0,946	0,009	1,056	0,873-1,291	0,574
SC (%)	0,782	0,645-0,916	0,005	1,095	0,959-1,280	0,206
Índice TEI VD	14,050	0,566-442,661	0,116	2155,75	4,524-855352	0,029
TAPSE (mm)	0,920	0,794-1,055	0,240	0,960	0,820-1,117	0,598
TAPSE_PAPS	0,097	0,002-2,515	0,179	0,050	0,001-2,142	0,149
S' VD (m/s)	0,954	0,776-1,165	0,643	0,835	0,575-1,153	0,294
SVD (%)	0,926	0,809-1,050	0,240	0,952	0,793-1,132	0,582

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal VD. Vol_AI: volumen aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricupid annular plane svstolic excussion. SVD: *strain* de VD

Tabla 52-A Valores medios del ecocardiograma en la visita ambulatoria para el evento mortalidad cardiovascular según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	P valor	No	Si	P valor
DTDVI (mm)	57,917	58,222	0,917	48,387	48,700	0,858
VTDVI (ml)	156,408	147,833	0,684	80,395	83,900	0,680
VTDVI_Index (ml/m ²)	84,068	82,304	0,874	46,628	46,527	0,980
Grado_DiIVTDVIBi	0,650	0,667	0,927	0,065	0,000	0,161
VTSVI (ml)	92,504	96,105	0,863	30,459	32,562	0,628
VTSVI_Index (ml/m ²)	49,681	53,477	0,735	17,605	17,993	0,857
Grado_DiIVTSVIBi	0,817	0,778	0,807	0,097	0,000	0,083
DbasalVD (mm)	40,025	43,333	0,247	37,145	41,790	0,123
Vol_AI (ml)	96,100	101,889	0,533	83,774	86,889	0,722
Vol_AI_Index (ml/m ²)	52,256	56,946	0,394	48,695	48,870	0,972
Grado_VAIBi	0,883	1,000	0,007	0,871	0,889	0,890
AD (cm ²)	20,978	22,211	0,468	19,139	23,980	0,142
VCI (mm)	16,3767	19,8889	0,197	15,419	20,800	0,015
PAPS (mmHg)	40,800	48,778	0,131	40,571	58,556	0,011
TAP (cm/s)	99,864	83,556	0,060	93,258	85,800	0,245
E (m/s)	0,877	0,904	0,795	1,171	1,214	0,674
A (m/s)	0,709	0,842	0,548	1,066	0,887	0,113
E/A	1,358	1,560	0,747	1,068	1,126	0,809
E/e' promedio	13,857	18,045	0,030	16,174	16,173	0,999
E/e' septal	16,232	24,185	0,018	17,865	20,052	0,272
E/e' lateral	11,449	11,904	0,637	14,671	12,294	0,144
e' septal (cm/s)	5,812	3,889	<0,001	6,939	6,040	0,134
e' lateral (cm/s)	8,389	7,644	0,376	8,736	10,140	0,070
IMVI (g/m ²)	110,207	136,222	0,079	94,065	101,700	0,363
Contractilidad						
FEVI_BI	43,169	39,453	0,512	63,163	61,483	0,465
FEVI bicat	0,317	0,111	0,128	1,000	0,900	0,343
SLG (%)	-12,383	-10,522	0,278	-17,407	-15,470	0,186
SC (%)	-13,082	-10,817	0,360	-20,950	-19,313	0,528
Índice TEI VD	0,545	0,551	0,920	0,450	0,564	0,045
TAPSE (mm)	18,343	16,689	0,167	20,807	16,700	0,012
TAPSE_PAPS	0,474	0,373	0,073	0,524	0,299	0,001
S' VD (m/s)	10,739	9,444	0,080	11,348	9,744	0,052
SVD (%)	-18,926	-16,454	0,112	-20,45	-16,609	0,028

B ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	1,007	0,906-1,125	0,897	1,009	0,893-1,137	0,887
VTDVI (ml)	0,997	0,981-1,010	0,654	1,005	0,977-1,032	0,714
VTDVI_Index (ml/m ²)	0,997	0,968-1,023	0,853	0,999	0,944-1,052	0,984
Grado_DiIVTDVIBi	1,077	0,256-5,509	0,922	0,000	0->10000000	0,993
VTSVI (ml)	1,002	0,986-1,015	0,832	1,011	0,957-1,065	0,667
VTSVI_Index (ml/m ²)	1,006	0,977-1,032	0,670	1,008	0,903-1,112	0,879
Grado_DiIVTSVIBi	0,786	0,162-5,753	0,781	0,000	0->10000000	0,994
DbasalVD (mm)	1,101	0,976-1,261	0,137	1,114	0,996-1,282	0,083
Vol_AI (ml)	1,006	0,983-1,027	0,606	1,005	0,975-1,034	0,748
Vol_AI_Index (ml/m ²)	1,013	0,975-1,050	0,471	1,001	0,945-1,056	0,973
Grado_VAIBi	1963847	0,000-NA	0,995	1,185	0,147-24,946	0,886
AD (cm ²)	1,042	0,914-1,183	0,520	1,186	1,022-1,481	0,075
VCI (mm)	1,046	0,974-1,127	0,212	1,124	1,035-1,256	0,015
PAPS (mmHg)	1,059	0,997-1,132	0,069	1,124	1,047-1,248	0,006
TAP (cm/s)	0,964	0,922-0,999	0,068	0,975	0,929-1,016	0,262
E (m/s)	1,305	0,131-11,003	0,810	1,544	0,151-15,434	0,705
A (m/s)	3,160	0,189-51,090	0,403	0,083	0,000-7,797	0,393
E/A	1,235	0,428-3,027	0,655	1,556	0,039-59,524	0,801
E/e' promedio	1,131	1,004-1,284	0,045	1,000	0,869-1,142	0,999
E/e' septal	1,145	1,043-1,275	0,007	1,063	0,943-1,204	0,319
E/e' lateral	1,018	0,872-1,159	0,795	0,917	0,773-1,050	0,264
e' septal (cm/s)	0,319	0,116-0,661	0,009	0,724	0,424-1,115	0,182
e' lateral (cm/s)	0,909	0,686-1,165	0,470	1,304	0,954-1,874	0,113
IMVI (g/m ²)	1,029	1,005-1,058	0,023	1,017	0,983-1,053	0,324
Contractilidad						
FEVI_BI	0,975	0,917-1,033	0,398	0,952	0,837-1,077	0,430
FEVI_BI cat	0,270	0,014-1,625	0,232	0,000	0->10000000	0,994
SLG (%)	0,864	0,694-1,053	0,162	0,839	0,663-1,040	0,117
SC (%)	0,883	0,695-1,080	0,255	0,957	0,829-1,100	0,526
Índice TEI VD	1,290	0,011-136,084	0,914	5491,04	7,983-23028120	0,019
TAPSE (mm)	0,862	0,678-1,064	0,190	0,723	0,531-0,907	0,014
TAPSE_PAPS	0,007	0,000-1,367	0,108	0,000	0,000-0,001	0,007
S' VD (m/s)	0,755	0,501-1,054	0,134	0,566	0,298-0,903	0,038
SVD (%)	0,851	0,705-1,018	0,080	0,732	0,559-0,907	0,009

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal VD. Vol_AI: volumen aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Tabla 53-A Valores medios del ecocardiograma en la visita ambulatoria para el evento MACE según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	P valor	No	Si	P valor
DTDVI (mm)	56,849	58,972	0,185	48,611	48,348	0,894
VTDVI (ml)	146,773	163,097	0,205	77,597	84,109	0,438
VTDVI_Index (ml/m ²)	78,328	88,889	0,098	44,974	47,879	0,499
Grado_DiIVTDVIBi	0,546	0,750	0,079	0,000	0,087	0,162
VTSVI (ml)	80,890	104,051	0,041	29,402	32,201	0,508
VTSVI_Index (ml/m ²)	42,966	56,785	0,019	17,010	18,239	0,579
Grado_DiIVTSVIBi	0,758	0,861	0,284	0,056	0,087	0,703
DbasalVD (mm)	39,894	40,972	0,465	37,139	39,170	0,347
Vol_AI (ml)	96,000	97,639	0,832	85,333	83,773	0,858
Vol_AI_Index (ml/m ²)	51,629	54,002	0,592	49,362	48,220	0,805
Grado_VAIBi	0,849	0,944	0,202	0,889	0,864	0,815
AD (cm ²)	20,927	21,333	0,759	19,022	21,335	0,171
VCI (mm)	31,267	33,521	0,410	32,741	37,165	0,210
PAPS (mmHg)	39,560	44,345	0,127	41,471	47,900	0,150
TAP (cm/s)	97,849	97,571	0,964	88,611	93,652	0,362
E (m/s)	0,896	0,867	0,705	1,122	1,228	0,295
A (m/s)	0,697	0,745	0,635	0,937	1,107	0,285
E/A	1,423	1,354	0,825	1,063	1,091	0,886
E/e' promedio	13,339	15,378	0,128	15,050	17,053	0,252
E/e' septal	15,649	18,755	0,086	16,927	19,550	0,189
E/e' lateral	11,030	11,961	0,437	13,496	14,557	0,558
e' septal (cm/s)	6,185	4,989	0,010	7,189	6,352	0,170
e' lateral (cm/s)	8,643	7,957	0,332	8,956	9,174	0,776
IMVI (g/m ²)	103,394	122,957	0,005	94,722	96,870	0,754
Contractilidad						
FEVI_BI	46,756	38,953	0,007	62,646	62,836	0,920
FEVI bicat	0,424	0,167	0,020	1,000	0,957	0,328
SLG (%)	-13,274	-11,100	0,013	-16,761	-17,070	0,767
SC (%)	-14,450	-11,183	0,013	-18,517	-22,100	0,138
Índice TEI VD	0,526	0,564	0,316	0,437	0,512	0,039
TAPSE (mm)	18,503	17,783	0,394	20,222	19,478	0,563
TAPSE_PAPS	0,489	0,430	0,202	0,514	0,426	0,161
S' VD (m/s)	10,683	10,467	0,710	11,378	10,628	0,212
SVD (%)	-19,082	-18,119	0,310	-19,903	-19,241	0,540

B ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	1,052	0,978-1,138	0,187	0,993	0,894-1,102	0,890
VTDVI (ml)	1,006	0,997-1,016	0,211	1,010	0,986-1,037	0,434
VTDVI_Index (ml/m ²)	1,016	0,997-1,037	0,108	1,016	0,971-1,070	0,499
Grado_DiIVTDVIBi	2,500	0,917-7,143	0,078	0,000	0->10000000	0,992
VTSVI (ml)	1,011	1,001-1,024	0,052	1,016	0,970-1,071	0,509
VTSVI_Index (ml/m ²)	1,026	1,004-1,052	0,029	1,026	0,939-1,132	0,580
Grado_DiIVTSVIBi	1,984	0,588-7,283	0,277	1,619	0,143-36,605	0,704
DbasalVD (mm)	1,030	0,953-1,116	0,465	1,044	0,954-1,152	0,357
Vol_AI (ml)	1,002	0,987-1,017	0,828	0,998	0,973-1,023	0,847
Vol_AI_Index (ml/m ²)	1,007	0,981-1,035	0,587	0,994	0,949-1,041	0,794
Grado_VAIBi	3,036	0,604-22,342	0,204	0,792	0,095-5,354	0,810
AD (cm ²)	1,014	0,928-1,111	0,753	1,094	0,967-1,285	0,221
VCI (mm)	1,024	0,969-1,087	0,401	1,040	0,979-1,120	0,236
PAPS (mmHg)	1,039	0,990-1,096	0,136	1,037	0,987-1,101	0,176
TAP (cm/s)	1,000	0,980-1,019	0,964	1,016	0,982-1,056	0,378
E (m/s)	0,747	0,163-3,340	0,701	3,083	0,414-28,988	0,290
A (m/s)	1,571	0,236-11,777	0,644	7,111	0,248-710,209	0,301
E/A	0,926	0,475-1,826	0,819	1,243	0,076-22,818	0,876
E/e' promedio	1,072	0,982-1,180	0,134	1,077	0,956-1,233	0,246
E/e' septal	1,059	0,993-1,137	0,093	1,083	0,972-1,228	0,172
E/e' lateral	1,041	0,943-1,158	0,436	1,033	0,927-1,166	0,562
e' septal (cm/s)	0,694	0,507-0,912	0,014	0,763	0,504-1,086	0,155
e' lateral (cm/s)	0,919	0,772-1,086	0,327	1,041	0,798-1,370	0,767
IMVI (g/m ²)	1,027	1,0081,049	0,009	1,005	0,976-1,037	0,744
Contractilidad						
FEVI_BI	0,944	0,900-0,985	0,011	1,006	0,902-1,121	0,917
FEVI_BI cat	0,271	0,084-0,799	0,022	0,000	0->10000000	0,995
SLG (%)	0,839	0,720-0,963	0,017	1,030	0,849-1,252	0,764
SC (%)	0,831	0,702-0,961	0,019	1,110	0,972-1,299	0,146
Índice TEI VD	5,230	0,220-145,108	0,313	469,017	1,298-712590,4	0,062
	0,942	0,816-1,080	0,393	0,956	0,816-1,113	0,563
TAPSE_PAPS	0,117	0,003-2,946	0,207	0,065	0,001-2,553	0,171
S' VD (m/s)	0,962	0,784-1,176	0,706	0,949	0,785-1,129	0,558
SVD (%)	0,936	0,818-1,061	0,309	0,812	0,553-1,125	0,233

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal VD. Vol_AI: volumen aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspíd anular plane svstolic excussion. SVD: *strain* de VD

3.A.2.C.3. Ecocardiograma *delta*

Tabla 54-A Valores medios de la variación (*delta*) del ecocardiograma para el evento reingreso por IC según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	P valor	No	Si	P valor
DTDVI (mm)	-0,814	-1,794	0,137	0,560	0,286	0,812
VTDVI (ml)	-3,486	3,382	0,245	1,288	0,048	0,768
VTDVI_Index (ml/m ²)	-1,683	2,776	0,177	0,553	-0,156	0,771
VTSVI (ml)	-14,514	-1,268	0,010	-1,673	-1,551	0,959
VTSVI_Index (ml/m ²)	-7,846	-0,014	0,006	-1,034	-0,937	0,944
DbasalVD (mm)	0,129	-1,132	0,264	-2,375	1,067	0,015
Vol_AI (ml)	-0,100	-2,324	0,663	-3,700	-5,900	0,715
Vol_AI_Index (ml/m ²)	0,359	-0,613	0,728	-2,524	-3,410	0,798
AD (cm ²)	-0,054	-0,924	0,342	-2,480	0,557	0,010
VCI (mm)	-2,327	-1,753	0,656	-0,670	-0,752	0,949
PAPS (mmHg)	-3,917	-1,808	0,431	-2,474	-3,533	0,816
TAP (cm/seg)	5,800	8,516	0,581	3,500	2,191	0,816
E/e' promedio	-0,158	-0,866	0,527	-0,645	-0,637	0,996
e' septal (cm/s)	0,419	0,089	0,317	0,265	-0,191	0,352
e' lateral (cm/s)	0,924	0,890	0,957	0,150	0,400	0,760
IMVI (g/m ²)	-1,200	6,160	0,077	4,850	4,286	0,877
<u>Contractilidad</u>						
FEVI_BI	9,373	2,818	0,001	2,502	2,417	0,959
D FEVI >5%	0,6571	0,3529	0,011	0,450	0,286	0,288
SLG (%)	-3,254	-1,860	0,008	-0,950	-0,767	0,804
SC (%)	-3,552	-0,160	0,002	0,283	0,257	0,989
Índice TEI VD	-0,068	-0,056	0,653	-0,019	0,004	0,517
TAPSE (mm)	0,414	-0,818	0,162	0,475	0,029	0,676
TAPSE_PAPS	0,049	0,002	0,337	0,031	0,033	0,972
S' VD (m/s)	0,855	-0,134	0,055	-0,379	-0,597	0,708
SVD (%)	,983	,380	0,019	-0,492	-0,524	0,963

B ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	0,872	0,720-1,041	0,140	0,979	0,816-1,166	0,809
VTDVI (ml)	1,012	0,992-1,034	0,242	0,993	0,946-1,041	0,763
VTDVI_Index (ml/m ²)	1,026	0,990-1,068	0,176	0,988	0,908-1,072	0,766
VTSVI (ml)	1,034	1,008-1,065	0,015	1,002	0,921-1,091	0,958
VTSVI_Index (ml/m ²)	1,071	1,021-1,137	0,011	1,005	0,869-1,164	0,943
DbasalVD (mm)	0,941	0,841-1,044	0,262	1,204	1,038-1,439	0,023
Vol_AI (ml)	0,995	0,972-1,018	0,658	0,994	0,959-1,028	0,707
Vol_AI_Index (ml/m ²)	0,992	0,950-1,035	0,724	0,992	0,934-1,053	0,792
AD (cm ²)	0,939	0,821-1,066	0,337	1,293	1,064-1,675	0,023
VCI (mm)	1,021	0,932-1,122	0,651	0,995	0,847-1,167	0,946
PAPS (mmHg)	1,025	0,965-1,093	0,428	0,992	0,933-1,053	0,795
TAP (cm/seg)	1,007	0,982-1,034	0,572	0,996	0,960-1,032	0,810
E/e' promedio	0,966	0,867-1,072	0,521	1,000	0,892-1,121	0,996
e' septal (cm/s)	0,833	0,575-1,184	0,315	0,818	0,517-1,228	0,350
e' lateral (cm/s)	0,995	0,813-1,215	0,956	1,040	0,807-1,357	0,757
IMVI (g/m ²)	1,028	0,998-1,064	0,087	0,996	0,942-1,052	0,873
Contractilidad						
FEVI_BI	0,885	0,810-0,952	0,003	0,997	0,881-1,127	0,957
D FEVI >5%	0,285	0,103-0,752	0,013	0,489	0,128-1,756	0,278
SLG (%)	0,725	0,554-0,918	0,012	0,966	0,725-1,269	0,799
SC (%)	0,713	0,535-0,885	0,007	1,002	0,823-1,220	0,988
TAPSE	0,906	0,780-1,036	0,164	0,960	0,789-1,158	0,666
TAPSE_PAPS	0,188	0,004-5,128	0,339	1,079	0,013-98,090	0,972
Índice TEI VD	2,872	0,031-322,000	0,648	6,834	0,025-2614,033	0,507
S' VD (m/s)	0,790	0,603-0,999	0,063	0,933	0,649-1,326	0,699
SVD (%)	0,784	0,622-0,954	0,024	1,007	0,749-1,357	0,962

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal VD. Vol_AI: volumen aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Tabla 55-A Valores medios de la variación (*delta*) del ecocardiograma para el evento mortalidad cardiovascular según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	P valor	No	Si	P valor
DTDVI (mm)	-1,267	-1,500	0,816	0,974	-1,300	0,070
VTDVI (ml)	-0,500	2,556	0,757	0,153	2,200	0,673
VTDVI_Index (ml/m ²)	-0,111	4,921	0,381	-0,048	0,926	0,712
VTSVI (ml)	-9,279	0,632	0,284	-1,706	-1,314	0,890
VTSVI_Index (ml/m ²)	-4,993	3,060	0,168	-1,018	-0,881	0,932
DbasalVD (mm)	-0,433	-0,889	0,830	-1,419	1,890	0,077
Vol_AI (ml)	-1,258	-0,778	0,948	-5,419	-2,667	0,604
Vol_AI_Index (ml/m ²)	-0,195	0,504	0,873	-3,418	-1,413	0,511
AD (cm ²)	-0,420	-0,900	0,814	-2,023	2,480	<0,001
VCI (mm)	-1,890	-3,022	0,563	-0,810	-0,410	0,710
PAPS (mmHg)	-2,976	-2,111	0,765	-2,800	-3,333	0,936
TAP (cm/seg)	7,158	6,556	0,896	2,323	4,400	0,746
E/e' promedio	-0,389	-1,293	0,707	-0,332	-1,598	0,475
e' septal (cm/s)	0,347	-0,347	0,101	-0,012	0,164	0,709
e' lateral (cm/s)	0,960	0,583	0,735	-0,304	1,966	0,006
IMVI (g/m ²)	2,374	2,778	0,963	4,871	3,600	0,781
<u>Contractilidad</u>						
FEVI_BI	6,773	1,944	0,175	2,393	2,663	0,905
D FEVI > 5%	0,567	0,111	0,003	0,355	0,400	0,811
SLG (%)	-2,717	-1,567	0,201	-0,997	-0,420	0,641
SC (%)	-2,275	-0,333	0,147	-0,733	2,275	0,118
Índice TEI VD	-0,071	-0,003	0,034	-0,030	0,062	0,043
TAPSE (mm)	0,123	-2,300	0,100	0,677	-1,090	0,158
TAPSE_PAPS	0,033	-0,013	0,333	0,049	-0,015	0,239
S' VD (m/s)	0,503	-0,533	0,095	-0,539	-0,333	0,773
SVD (%)	-1,465	0,378	0,029	-0,569	-0,320	0,726

B ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	0,969	0,748-1,260	0,810	0,787	0,583-1,005	0,083
VTDVI (ml)	1,005	0,975-1,034	0,723	1,012	0,958-1,069	0,670
VTDVI_Index (ml/m ²)	1,027	0,973-1,081	0,321	1,017	0,924-1,118	0,726
VTSVI (ml)	1,020	0,989-1,053	0,201	1,007	0,915-1,115	0,885
VTSVI_Index (ml/m ²)	1,053	0,993-1,118	0,078	1,007	0,853-1,196	0,931
DbasalVD (mm)	0,979	0,840-1,141	0,782	1,184	1,005-1,433	0,057
Vol_AI (ml)	1,001	0,968-1,036	0,949	1,009	0,969-1,058	0,694
Vol_AI_Index (ml/m ²)	1,005	0,941-1,072	0,870	1,019	0,950-1,106	0,619
AD (cm ²)	0,967	0,802-1,170	0,720	1,876	1,293-3,257	0,006
VCI (mm)	0,958	0,829-1,097	0,545	1,027	0,854-1,242	0,779
PAPS (mmHg)	1,010	0,936-1,098	0,802	0,996	0,930-1,064	0,908
TAP (cm/seg)	0,998	0,958-1,033	0,931	1,007	0,967-1,052	0,743
E/e' promedio	0,958	0,820-1,118	0,580	0,962	0,848-1,096	0,536
e' septal (cm/s)	0,647	0,330-1,135	0,160	1,078	0,676-1,770	0,754
e' lateral (cm/s)	0,938	0,673-1,232	0,678	1,660	1,132-2,773	0,024
IMVI (g/m ²)	1,001	0,959-1,041	0,947	0,990	0,925-1,054	0,758
<u>Contractilidad</u>						
FEVI_BI	0,932	0,849-1,015	0,113	1,011	0,878-1,172	0,884
D FEVI >5%	0,096	0,005-0,568	0,032	1,212	0,2620-5,211	0,797
SLG (%)	0,782	0,546-1,082	0,150	0,902	0,659-1,233	0,496
SC (%)	0,867	0,677-1,096	0,233	0,844	0,646-1,035	0,134
TAPSE (mm)	0,828	0,670-1,008	0,065	0,836	0,635-1,052	0,153
TAPSE_PAPS	0,162	0,001-12,616	0,465	0,075	0,000-9,722	0,311
Índice TEI VD	2363,06	0,906-613210	0,078	9277,49	4,756>1000000	0,032
S' VD (m/s)	0,767	0,505-1,097	0,177	1,067	0,711-1,621	0,752
SVD (%)	0,798	0,611-1,019	0,074	0,946	0,664-1,328	0,747

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal VD. Vol_AI: volumen aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspoid annular plane svstolic excussion. SVD: *strain* de VD

Tabla 56-A Valores medios de la variación (*delta*) del ecocardiograma para el evento MACE según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	P valor	No	Si	P valor
DTDVI (mm)	-0,894	-1,667	0,249	0,900	0,044	0,430
VTDVI (ml)	-5,197	4,569	0,091	1,292	0,152	0,781
VTDVI_Index (ml/m ²)	-2,602	3,388	0,063	0,537	-0,083	0,792
VTSVI (ml)	-15,614	-0,995	0,003	-1,222	-1,914	0,763
VTSVI_Index (ml/m ²)	-8,441	0,100	0,002	-0,754	-1,165	0,757
DbasalVD (mm)	-0,197	-0,764	0,613	-2,333	0,735	0,028
Vol_AI (ml)	-0,985	-1,389	0,937	-3,167	-6,136	0,614
Vol_AI_Index (ml/m ²)	-0,087	-0,137	0,986	-2,172	-3,618	0,670
AD (cm ²)	-0,209	-0,733	0,565	-2,644	0,422	0,011
VCI (mm)	-2,425	-1,697	0,568	-0,467	-0,904	0,747
PAPS (mmHg)	-3,909	-1,964	0,465	-1,412	-4,471	0,467
TAP (cm/seg)	5,273	8,879	0,458	2,056	3,435	0,809
E/e' promedio	-0,480	-0,532	0,962	-0,393	-0,834	0,798
e' septal (cm/s)	0,500	0,033	0,162	0,259	-0,147	0,404
e' lateral (cm/s)	0,956	0,864	0,885	-0,088	0,561	0,397
IMVI (g/m ²)	-1,273	5,818	0,087	4,722	4,435	0,938
<u>Contractilidad</u>						
FEVI_BI	9,215	3,328	0,003	1,946	2,860	0,569
D FEVI >5%	0,667	0,361	0,011	0,389	0,348	0,794
SLG (%)	-3,260	-1,932	0,011	-0,861	-0,852	0,990
SC (%)	-3,734	-0,286	0,001	0,320	0,234	0,964
Índice TEI VD	0,415	-0,750	0,181	0,306	0,200	0,924
TAPSE (mm)	0,049	0,006	0,391	0,019	0,045	0,648
TAPSE_PAPS	-0,069	-0,055	0,614	-0,016	0,000	0,652
S' VD (m/s)	0,838	-0,063	0,082	-0,393	-0,565	0,762
SVD (%)	-2,101	-0,360	0,009	-0,463	-0,544	0,910

B ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
DTDVI (mm)	0,898	0,745-1,071	0,242	0,936	0,769-1,113	0,460
VTDVI (ml)	1,018	0,997-1,041	0,101	0,993	0,946-1,042	0,783
VTDVI_Index (ml/m ²)	1,037	0,999-1,083	0,073	0,989	0,910-1,074	0,796
VTSVI (ml)	1,039	1,012-1,073	0,008	0,988	0,905-1,074	0,768
VTSVI_Index (ml/m ²)	1,083	1,029-1,156	0,006	0,978	0,841-1,130	0,764
DbasalVD (mm)	0,974	0,875-1,079	0,611	1,176	1,016-1,397	0,041
Vol_AI (ml)	0,999	0,976-1,022	0,936	0,991	0,955-1,026	0,614
Vol_AI_Index (ml/m ²)	1,000	0,958-1,043	0,986	0,987	0,927-1,047	0,669
AD (cm ²)	0,963	0,844-1,093	0,561	1,285	1,062-1,653	0,022
VCI (mm)	1,027	0,937-1,130	0,567	0,972	0,824-1,140	0,723
PAPS (mmHg)	1,023	0,963-1,090	0,467	0,978	0,914-1,036	0,457
TAP (cm/seg)	1,010	0,985-1,038	0,454	1,005	0,969-1,042	0,802
E/e' promedio	0,998	0,898-1,108	0,962	0,986	0,874-1,103	0,802
e' septal (cm/s)	0,770	0,527-1,097	0,158	0,837	0,532-1,259	0,407
e' lateral (cm/s)	0,986	0,805-1,204	0,884	1,110	0,860-1,473	0,431
IMVI (g/m ²)	1,027	0,997-1,063	0,098	0,998	0,944-1,055	0,936
Contractilidad						
FEVI_BI	0,902	0,830-0,966	0,007	1,036	0,917-1,177	0,570
D FEVI >5%	0,283	0,102-0,748	0,013	0,838	0,231-3,056	0,787
SLG (%)	0,738	0,566-0,933	0,016	0,998	0,752-1,316	0,990
SC (%)	0,701	0,519-0,875	0,006	1,005	0,820-1,222	0,961
TAPSE (mm)	0,911	0,785-1,042	0,188	0,990	0,818-1,199	0,919
TAPSE_PAPS	0,227	0,006-6,215	0,389	2,829	0,037-316,174	0,637
Índice TEI VD	3,255	0,035-363,604	0,610	3,694	0,013-1294,093	0,650
S' VD (m/s)	0,811	0,624-1,021	0,089	0,947	0,659-1,349	0,761
SVD (%)	0,761	0,597-0,931	0,015	1,018	0,757-1,377	0,905

DTDVI: diámetro telediastólico de VI. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal VD. Vol_AI: volumen aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar IMVI: índice de masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricúspide anular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Comentario Ecocardiograma subgrupos

En el subgrupo de FEVI deprimida

En el ingreso

- un mayor tamaño del VI (DTDVI y grado de dilatación), fue predictor de reingreso por IC. Una peor e' septal fue predictor de manera débil.
- un mayor tamaño de la VCI, un acortamiento del TAP y un índice E/ e' (promedio y septal) peores a expensas de un peor valor de e' septal fueron predictores de mortalidad CV. Un mayor IMVI fue predictor de manera débil
- un mayor tamaño de VI (DTDVI e IMV), un peor valor de la e' septal, en el ETT del ingreso fueron predictores del *endpoint* combinado en el seguimiento.

En la visita ambulatoria

- Un mayor tamaño de VI (VTSVI e IMVI), un peor valor de e' y una peor contractilidad de VI (FEVI, SLG y SC) al mes del ingreso, fueron predictores de reingreso por IC y del *endpoint* combinado (fundamentalmente por la influencia de los reingresos por IC).
- Un mayor tamaño de VI (IMVI) y un peor cociente E/ e' septal a expensas de un peor valor de la e' septal pero ninguna variable de contractilidad ventricular, fueron predictores de mortalidad CV

En la variación de las variables (*delta*)

- Una mejoría de la contractilidad de VI (FEVI, FEVI >5%) a expensas de la reducción en el VTSVI, y mejoría de la deformación de VI (SLG y SC) y VD (SVD) fueron predictores de menor reingreso por IC y del *endpoint* combinado (a expensas principalmente de una menor tasa de reingresos por IC) en el seguimiento.
- Un incremento de la FEVI > 5% fue el único predictor de menor incidencia de mortalidad CV en el seguimiento (SVD lo fue de manera débil)

En el subgrupo de FEVI preservada

En el ingreso

- un peor índice de TEI fue predictor de reingreso por IC.
- un mayor tamaño de la VCI, de PAPS, peor valor de e'septal junto con una peor contractilidad de VD (índice TAPSE/PAPS y S') y deformación biventricular (SVD y SLG) fueron predictores de mortalidad CV
- El cociente TAPSE/PAPS y cerca de la significación estadística el índice de TEI y la PAPS, fueron predictores de *endpoint* combinado en el seguimiento.

En la visita ambulatoria

- tan solo el índice de TEI fue predictor de reingreso por IC y de manera débil de MACE.
- En el subgrupo de FEVI preservada una peor PAPS, VCI y peor contractilidad derecha (índice de TEI, TAPSE, TAPSE/PAPS, S' y SVD) fueron predictores de mortalidad CV

En la variación de las variables (*delta*)

- una reducción del diámetro basal de VD y de la AD, supusieron una menor tasa de reingresos por IC y del *endpoint* combinado en este subgrupo.
- Una reducción en el tamaño de la AD, una mejoría en la e' lateral y, de manera más débil, una mejoría en el índice de TEI (aunque con mucha dispersión en el análisis univariante) alcanzaron la significación estadística en la predicción de mortalidad CV. El diámetro basal de VD quedó al borde de la significación.

Figura 30- Representación visual regresión logística de parámetros ecocardiográficos clasificados según el subgrupo de FEVI con mayor rendimiento pronóstico para estimar MACE: FEVI deprimida (azul), preservada (amarillo) o común para toda la cohorte (verde) y según el momento de la medición (ingresado o ambulatorio). La intensidad del color determina también el grado de significación.

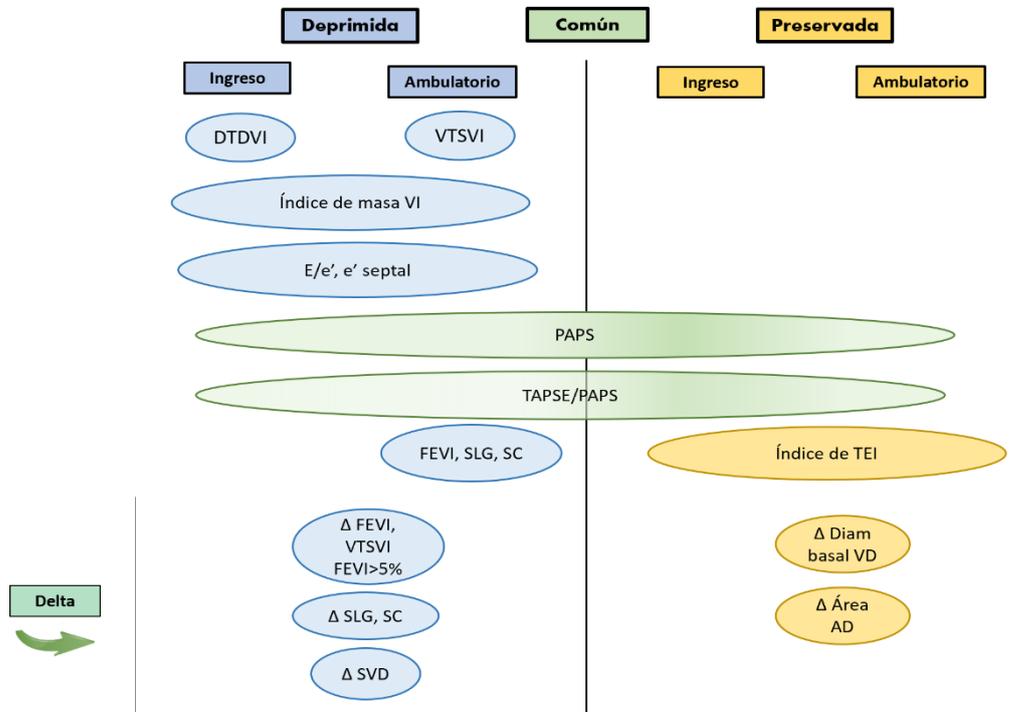
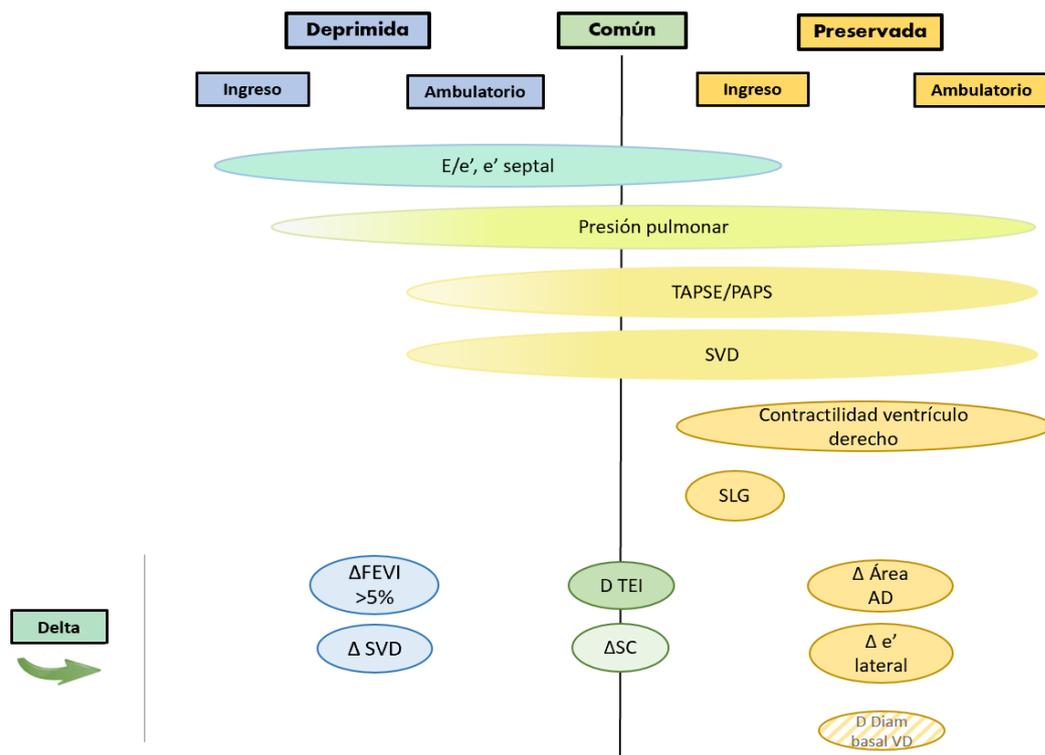


Figura 31- Representación visual regresión logística de parámetros ecocardiográficos clasificados según el subgrupo de FEVI con mayor rendimiento pronóstico para estimar mortalidad cardiovascular y según el momento de la medición. Las variables sombreadas (*delta* diámetro basal VD) presentan significación estadística débil (p valor entre 0,05 y 0,1).



3.A.2.D. BIOMARCADORES

3.A.2.D.1. Biomarcadores en el ingreso

Tabla 56-A Valores medios de los biomarcadores en el ingreso para el evento reingreso por IC según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	Pvalor	No	Si	Pvalor
NTproBNP (pg/ml)	4113,38	5972,97	0,080	2779,43	4518,79	0,098
HGF (pg/ml)	406,67	495,22	0,354	480,10	462,66	0,867
ST2 (pg/ml)	13780,36	12938,98	0,765	13055,96	13493,99	0,896
Cal25 (U/ml)	64,85	45,88	0,205	32,14	45,65	0,181
TnTus (ng/l)	40,89	42,01	0,904	32,85	42,14	0,334
Cistatina-C (mg/l)	1,35	1,55	0,030	1,83	2,07	0,242
IST (%)	13,93	15,99	0,415	12,79	14,00	0,638
Ferritina (ng/ml)	124,34	110,28	0,597	132,56	98,20	0,359
Sodio (mEq/L)	141,045	141,568	0,438	140,174	139,423	0,542
Cr (mg/dl)	1,10	1,16	0,541	1,19	1,47	0,076
EFG (ml/min/1,73m2)	67,609	60,328	0,147	51,534	43,004	0,130
Hb (g/dl)	13,787	13,008	0,141	12,257	12,012	0,622
VCM (fl)	89,684	90,162	0,797	91,591	91,577	0,994

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
NTproBNP (pg/ml)	1,588	0,956-2,773	0,085	1,636	0,925-3,135	0,107
HGF (pg/ml)	1,295	0,760-2,272	0,348	0,938	0,438-1,999	0,866
ST2 (pg/ml)	0,921	0,537-1,569	0,761	1,045	0,543-2,017	0,895
Cal25 (U/ml)	0,773	0,513-1,143	0,205	1,557	0,828-3,119	0,184
TnTus (ng/l)	1,030	0,641-1,660	0,903	1,378	0,731-2,893	0,347
Cistatina-C (mg/l)	7,179	1,239-48,868	0,034	2,611	0,546-14,364	0,242
IST (%)	1,324	0,685-2,647	0,409	1,273	0,475-3,536	0,632
Ferritina (ng/ml)	0,871	0,522-1,439	0,591	0,755	0,408-1,349	0,349
Sodio (mEq/L)	1,066	0,910-1,263	0,434	0,958	0,832-1,095	0,537
Cr (mg/dl)	1,509	0,414-5,790	0,535	3,679	0,899-18,755	0,087
EFG (ml/min/1,73m2)	0,984	0,962-1,005	0,147	0,977	0,946-1,006	0,131
Hb (g/dl)	0,856	0,686-1,049	0,144	0,921	0,656-1,277	0,620
VCM (fl)	1,008	0,951-1,069	0,794	1,000	0,917-1,090	0,994

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. IST: índice saturación de transferrina Cr: creatinina. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina. VCM: volumen corpuscular medio.

Tabla 57-A Valores medios de los biomarcadores en el ingreso para el evento mortalidad cardiovascular según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	Pvalor	No	Si	Pvalor
NTproBNP (pg/ml)	4442,62	9946,74	0,021	2998,90	5961,04	0,041
HGF (pg/ml)	435,28	544,57	0,447	423,27	633,34	0,201
ST2 (pg/ml)	12759,10	17641,33	0,180	11778,13	18564,38	0,077
Cal25 (U/ml)	50,65	89,48	0,109	36,09	47,13	0,376
TnTus (ng/l)	40,00	52,20	0,432	28,59	79,52	0,008
Cistatina-C (mg/l)	1,42	1,60	0,209	1,81	2,41	0,014
IST (%)	16,02	9,48	0,048	12,82	15,12	0,474
Ferritina (ng/ml)	127,49	70,11	0,036	111,39	116,98	0,887
Sodio (mEq/L)	141,011	143,200	0,016	140,333	138,231	0,240
Cr (mg/dl)	1,13	1,12	0,931	1,20	1,74	0,009
EFG (ml/min/1,73m2)	65,483	54,486	0,102	50,873	36,305	0,027
Hb (g/dl)	13,611	12,050	0,158	12,183	11,969	0,712
VCM (fl)	89,977	89,550	0,894	90,208	95,392	0,009

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
NTproBNP (pg/ml)	2,574	1,240-5,872	0,015	2,039	1,052-4,343	0,046
HGF (pg/ml)	1,319	0,617-2,754	0,460	1,983	0,866-4,987	0,114
ST2 (pg/ml)	1,535	0,711-3,500	0,284	1,897	0,889-4,448	0,113
Cal25 (U/ml)	1,554	0,862-3,012	0,160	1,382	0,686-2,866	0,366
TnTus (ng/l)	1,312	0,662-2,539	0,421	4,969	1,890-17,410	0,004
Cistatina-C (mg/l)	5,207	0,432-73,508	0,200	9,204	1,500-76,843	0,024
IST (%)	0,294	0,086-0,849	0,033	1,565	0,522-5,099	0,431
Ferritina (ng/ml)	0,473	0,196-1,014	0,069	1,046	0,547-2,022	0,890
Sodio (mEq/L)	1,423	1,068-2,014	0,027	0,892	0,763-1,034	0,135
Cr (mg/dl)	0,927	0,121-5,786	0,938	8,131	1,711-51,201	0,014
EFG (ml/min/1,73m2)	0,977	0,944-1,007	0,141	0,958	0,918-0,993	0,027
Hb (g/dl)	0,734	0,527-0,990	0,050	0,931	0,641-1,352	0,702
VCM (fl)	0,993	0,916-1,084	0,874	1,154	1,031-1,327	0,024

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. IST: índice saturación de transferrina Cr: creatinina. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina. VCM: volumen corpuscular medio.

Tabla 58-A Valores medios de los biomarcadores en el ingreso para el evento MACE según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	Pvalor	No	Si	Pvalor
NTproBNP (pg/ml)	3889,36	6173,37	0,029	2487,42	4740,98	0,026
HGF (pg/ml)	418,22	478,19	0,538	493,24	454,86	0,708
ST2 (pg/ml)	13493,99	13226,80	0,924	12887,33	13588,78	0,831
Cal25 (U/ml)	60,70	49,60	0,464	31,28	45,47	0,158
TnTus (ng/l)	37,90	45,02	0,447	28,47	46,06	0,047
Cistatina-C (mg/l)	1,33	1,56	0,009	1,78	2,10	0,102
IST (%)	14,17	15,61	0,570	12,62	14,06	0,578
Ferritina (ng/ml)	125,71	109,84	0,546	127,23	103,65	0,538
Sodio (mEq/L)	140,908	141,667	0,258	140,095	139,536	0,652
Cr (mg/dl)	1,09	1,17	0,379	1,15	1,48	0,033
EFG (ml/min/1,73m2)	68,944	59,469	0,057	52,388	42,973	0,093
Hb (g/dl)	14,017	12,836	0,025	12,348	11,961	0,428
VCM (fl)	89,79	90,1	0,894	91,081	91,961	0,667

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
NTproBNP (pg/ml)	1,805	1,069-3,253	0,035	1,989	1,086-4,105	0,039
HGF (pg/ml)	1,190	0,699-2,074	0,525	0,868	0,402-1,855	0,710
ST2 (pg/ml)	0,974	0,569-1,665	0,923	1,075	0,556-2,089	0,829
Cal25 (U/ml)	0,862	0,577-1,272	0,456	1,611	0,848-3,287	0,161
TnTus (ng/l)	1,204	0,752-1,980	0,445	2,077	0,998-5,212	0,081
Cistatina-C (mg/l)	11,282	1,848-84,664	0,012	3,865	0,765-24,046	0,119
IST (%)	1,217	0,630-2,411	0,561	1,336	0,494-3,775	0,569
Ferritina (ng/ml)	0,855	0,511-1,412	0,542	0,826	0,449-1,484	0,524
Sodio (mEq/L)	1,099	0,937-1,307	0,260	0,969	0,841-1,108	0,648
Cr (mg/dl)	1,808	0,494-7,174	0,378	4,923	1,115-29,006	0,051
EFG (ml/min/1,73m2)	0,979	0,956-1,000	0,062	0,974	0,943-1,004	0,100
Hb (g/dl)	0,780	0,613-0,966	0,030	0,876	0,617-1,219	0,440
VCM (fl)	1,004	0,947-1,064	0,893	1,020	0,936-1,116	0,647

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. IST: índice saturación de transferrina Cr: creatinina. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina. VCM: volumen corpuscular medio.

3.A.2.D.2. Biomarcadores en la visita ambulatoria

Tabla 59-A Valores medios de los biomarcadores en la visita ambulatoria para el evento reingreso por IC según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	Pvalor	No	Si	Pvalor
NTproBNP (pg/ml)	1486,23	3314,29	0,002	1584,46	2581,17	0,192
HGF (pg/ml)	323,11	460,36	0,076	417,80	479,14	0,443
ST2 (pg/ml)	8258,51	9442,73	0,460	10614,75	13266,54	0,416
Cal25 (U/ml)	19,49	22,00	0,632	28,42	27,03	0,875
TnTus (ng/l)	19,83	27,97	0,070	26,60	28,96	0,738
Cistatina-C (mg/l)	1,27	1,62	0,001	1,61	2,02	0,086

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
NTproBNP (pg/ml)	2,275	1,357-4,180	0,004	1,510	0,839-2,934	0,187
HGF (pg/ml)	1,805	0,966-3,807	0,087	1,624	0,488-6,028	0,437
ST2 (pg/ml)	1,283	0,673-2,523	0,453	1,409	0,638-3,288	0,403
Cal25 (U/ml)	1,123	0,704-1,814	0,626	0,944	0,469-1,880	0,868
TnTus (ng/l)	1,831	0,967-3,740	0,076	1,171	0,479-3,071	0,723
Cistatina-C (mg/l)	21,303	3,51-178,96	0,002	4,647	0,860-33,162	0,091

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible

Tabla 60-A Valores medios de los biomarcadores en la visita ambulatoria para el evento mortalidad cardiovascular según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	Pvalor	No	Si	Pvalor
NTproBNP (pg/ml)	1937,20	5388,38	0,003	1649,12	3695,98	0,021
HGF (pg/ml)	375,40	451,24	0,556	404,24	612,16	0,044
ST2 (pg/ml)	8324,85	12990,84	0,065	9623,85	22719,98	0,008
Cal25 (U/ml)	18,73	39,33	0,068	24,48	41,60	0,168
TnTus (ng/l)	21,93	35,95	0,085	23,06	49,90	0,058
Cistatina-C (mg/l)	1,38	1,81	0,017	1,69	2,15	0,139

B ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
NTproBNP (pg/ml)	2,695	1,307-6,398	0,013	2,201	1,015-5,928	0,072
HGF (pg/ml)	1,283	0,539-2,747	0,532	4,422	1,049-25,137	0,059
ST2 (pg/ml)	2,657	0,915-9,361	0,096	4,613	1,571-17,850	0,012
Cal25 (U/ml)	1,861	0,986-3,676	0,057	1,845	0,823-4,497	0,148
TnTus (ng/l)	2,460	0,939-7,390	0,082	7,632	1,632-80,394	0,042
Cistatina-C (mg/l)	15,624	1,66-202,33	0,022	4,238	0,672-29,985	0,127

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible

Tabla 61-A Valores medios de los biomarcadores en la visita ambulatoria para el evento MACE según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A- MEDIAS	Deprimida			Preservada		
	No	Si	Pvalor	No	Si	Pvalor
NTproBNP (pg/ml)	1409,51	3320,93	0,001	1430,82	2697,28	0,082
HGF (pg/ml)	319,90	455,78	0,070	405,86	484,93	0,321
ST2 (pg/ml)	8046,56	9604,62	0,319	9749,78	14002,62	0,176
Cal25 (U/ml)	17,43	24,29	0,186	28,08	27,47	0,943
TnTus (ng/l)	19,13	28,33	0,037	24,73	30,66	0,369
Cistatina-C (mg/l)	1,25	1,63	<0,001	1,54	2,05	0,024

B ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
NTproBNP (pg/ml)	2,464	1,445-4,656	0,002	1,728	0,948-3,468	0,091
HGF (pg/ml)	1,827	0,970-3,894	0,086	1,912	0,568-7,572	0,313
ST2 (pg/ml)	1,394	0,730-2,764	0,321	1,778	0,794-4,416	0,179
Cal25 (U/ml)	1,387	0,864-2,326	0,189	0,975	0,487-1,950	0,942
TnTus (ng/l)	2,019	1,054-4,215	0,044	1,536	0,627-4,640	0,382
Cistatina-C (mg/l)	29,466	4,47-281,83	0,001	8,467	1,356-86,157	0,038

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible

3.A.2.D.3. Biomarcadores *delta*

Tabla 62-A Valores medios de la variación (*delta*, en porcentaje) de los biomarcadores para el evento reingreso por IC según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A - PORCENTAJE	Deprimida			Preservada		
	No	Si	Pvalor	No	Si	Pvalor
D NTproBNP	-61,3	-44,7	0,146	-45,0	-37,1	0,651
D HGF	-27,5	1,0	0,240	-13,5	4,9	0,523
D ST2	-39,9	-21,3	0,203	-19,6	8,4	0,174
D CAI25	-67,8	-51,8	0,117	-12,5	-41,0	0,119
D TnTus	-45,6	-24,6	0,060	-15,2	-11,1	0,804
D Cistatina-C	-5,4	7,6	0,011	-10,8	-0,1	0,078

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
D NTproBNP	1,453	0,891-2,516	0,151	1,191	0,573-2,607	0,641
D HGF	1,314	0,845-2,144	0,242	1,282	0,621-2,792	0,506
D ST2	1,490	0,824-2,952	0,211	2,084	0,765-6,513	0,170
D CAI25	1,455	0,917-2,432	0,126	0,471	0,157-1,155	0,130
D TnTus	2,080	0,994-5,160	0,076	1,162	0,364-3,902	0,795
D Cistatina-C	31,685	2,298-782,364	0,019	28,265	0,826-1760,019	0,081

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible

Tabla 63-A Valores medios de la variación (*delta*, en porcentaje) de los biomarcadores para el evento mortalidad cardiovascular según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A - PORCENTAJE	Deprimida			Preservada		
	No	Si	Pvalor	No	Si	Pvalor
D NTproBNP	-54,5	-48,7	0,720	-47,2	-17,9	0,063
D HGF	-15,4	-6,8	0,813	-4,1	-8,7	0,917
D ST2	-32,9	-18,2	0,303	-17,0	31,5	0,136
D CAI25	-61,7	-54,3	0,502	-30,5	-16,3	0,433
D TnTus	-36,9	-31,6	0,809	-14,9	-8,1	0,814
D Cistatina-C	-1,4	17,0	0,066	-6,1	-5,1	0,900

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
D NTproBNP	1,132	0,572-2,506	0,740	2,066	0,780-7,881	0,206
D HGF	1,079	0,569-2,007	0,811	0,940	0,394-2,226	0,885
D ST2	1,379	0,592-4,189	0,517	3,438	0,970-16,938	0,081
D CAI25	1,167	0,599-2,252	0,642	1,387	0,513-4,042	0,524
D TnTus	1,188	0,467-4,195	0,752	1,266	0,323-4,960	0,723
D Cistatina-C	42,448	1,580-1767,152	0,031	1,327	0,022-65,841	0,887

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible

Tabla 64-A Valores medios de la variación (*delta*, en porcentaje) de los biomarcadores para el evento MACE según el subgrupo de FEVI. B análisis univariante

A - PORCENTAJE	Deprimida			Preservada		
	No	Si	Pvalor	No	Si	Pvalor
D NTproBNP	-60,7	-46,5	0,213	-43,7	-39,2	0,796
D HGF	-31,0	3,4	0,151	-18,7	8,8	0,316
D ST2	-40,2	-22,0	0,208	-25,1	12,2	0,057
D CAI25	-69,0	-51,2	0,087	-11,0	-39,6	0,122
D TnTus	-42,5	-29,7	0,253	-6,5	-19,0	0,438
D Cistatina-C	-5,0	6,4	0,025	-11,3	-0,6	0,066

B- ANÁLISIS UNIVARIANTE	Deprimida			Preservada		
	OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
D NTproBNP	1,373	0,847-2,333	0,212	1,105	0,527-2,349	0,788
D HGF	1,405	0,896-2,332	0,157	1,463	0,706-3,290	0,321
D ST2	1,469	0,815-2,874	0,221	2,793	0,989-9,502	0,069
D CAI25	1,531	0,960-2,591	0,088	0,475	0,160-1,163	0,132
D TnTus	1,507	0,763-3,268	0,257	0,629	0,169-1,983	0,442
D Cistatina-C	18,775	1,511-388,493	0,036	31,396	0,87-2175,14	0,078

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible

Comentario Biomarcadores subgrupos

En el subgrupo de FEVI deprimida

En el ingreso:

- Tan solo el valor de la Cistatina-C fue predictor de reingreso por IC.
- El NT-proBNP, el menor IST y la mayor concentración de sodio fueron predictores de mortalidad CV.
- El NT-proBNP, Cistatina-C (y el EFG de manera débil) fueron predictores de MACE

En la visita ambulatoria:

- NT-proBNP y la Cistatina-C demostraron ser predictores de reingreso por IC, de mortalidad CV y de MACE.
- TnTus fue predictor de MACE y predijo mortalidad CV de manera débil.
- HGF quedó cerca de la significación en reingreso por IC y MACE

En la variación de las variables (*delta*)

- la disminución de las cifras de Cistatina-C presentaron capacidad pronóstica en reingreso por IC y *endpoint* combinado, siendo significativa de manera más débil en el caso de mortalidad CV.
- La variación del resto de BMCs no presentaron capacidad pronóstica.

En el subgrupo de FEVI preservada

En el ingreso:

- Ningún parámetro analítico alcanzó la significación estadística para reingreso por IC.
- El NT-proBNP, TnTus, Cistatina-C y peor EFG, predijeron mortalidad CV.
- NT-proBNP y en menor medida la TnTus y Creatinina predijeron MACE.

En la visita ambulatoria:

- Cistatina-C demostró capacidad pronóstica para predecir MACE
- ST2 predijo mortalidad CV
- NT-proBNP, TnTUs y HGF mostraron asociación débil con mortalidad CV.

En la variación de las variables (*delta*)

- La disminución de las cifras de Cistatina-C presentaron capacidad pronóstica con reingresos por IC y el *endpoint* combinado de manera débil.

Figura 32- Representación visual de la regresión logística de los **biomarcadores sanguíneos** clasificados según el subgrupo de FEVI con mayor rendimiento pronóstico para estimar **MACE** y según el momento de la medición (ingresado o ambulatorio). La intensidad del color determina también la relación pronóstica según el momento del tiempo. Las variables sombreadas presentan significación estadística débil (p valor entre 0,05 y 0,1).

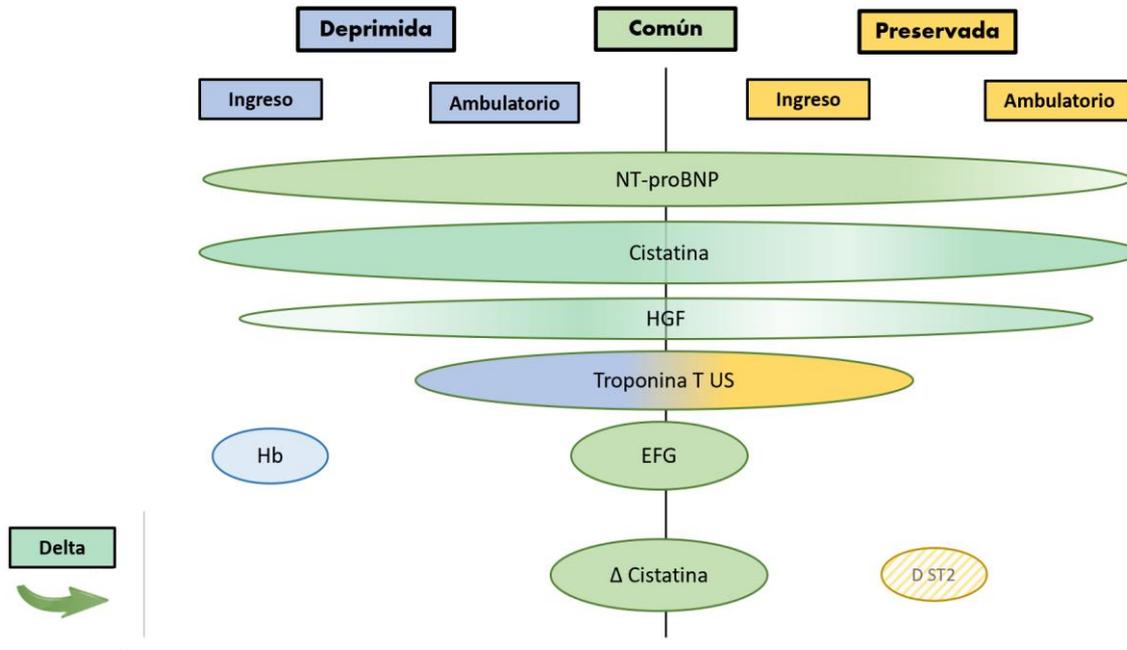
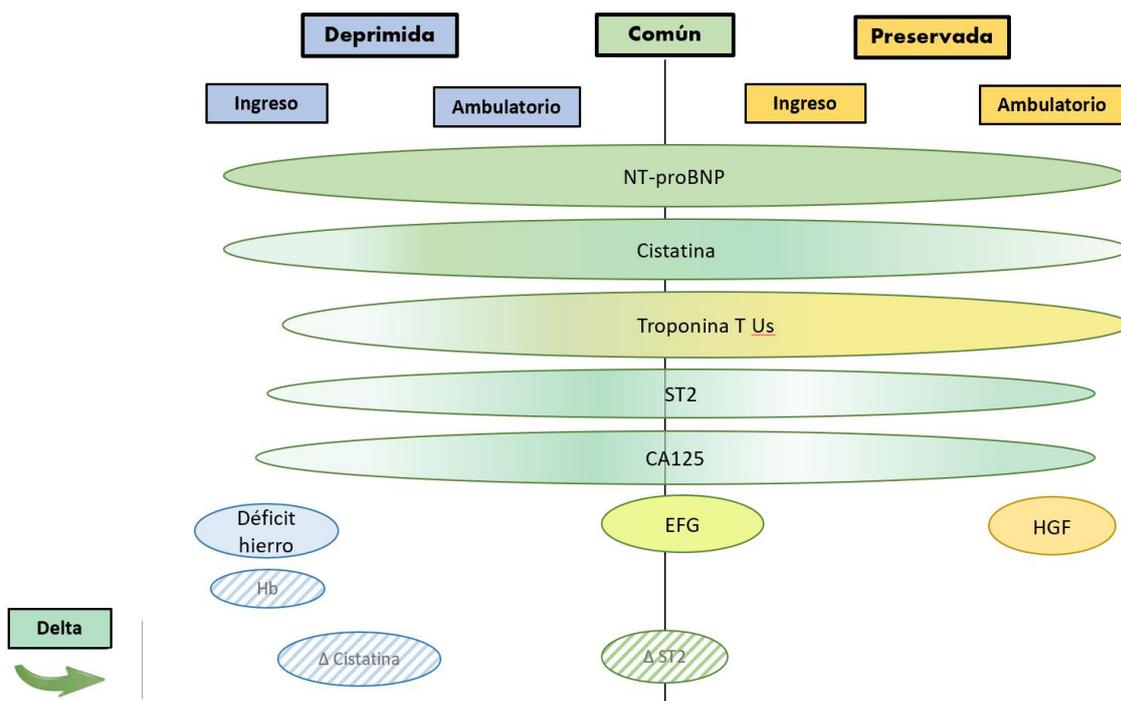


Figura 33- Representación visual de la regresión logística de los **biomarcadores sanguíneos** clasificados según el subgrupo de FEVI con mayor rendimiento pronóstico para estimar **mortalidad cardiovascular** y según el momento de la medición (ingresado o ambulatorio). La intensidad del color determina también la relación pronóstica según el momento del tiempo. Las variables sombreadas presentan significación estadística débil (p valor entre 0,05 y 0,1).

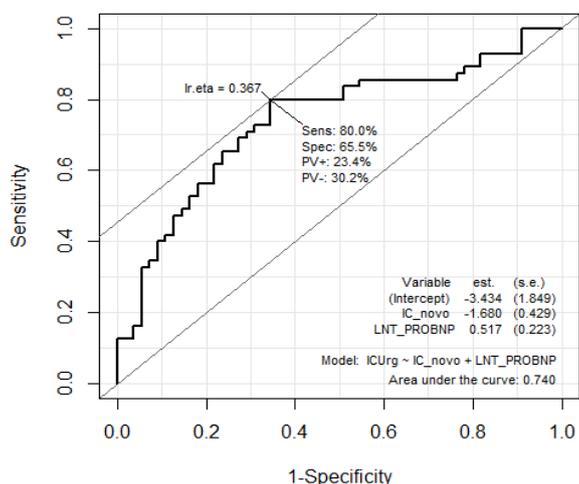


3.B. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE

3.B.1.- REGRESIÓN MULTIVARIANTE CON LAS VARIABLES DEL INGRESO HOSPITALARIO

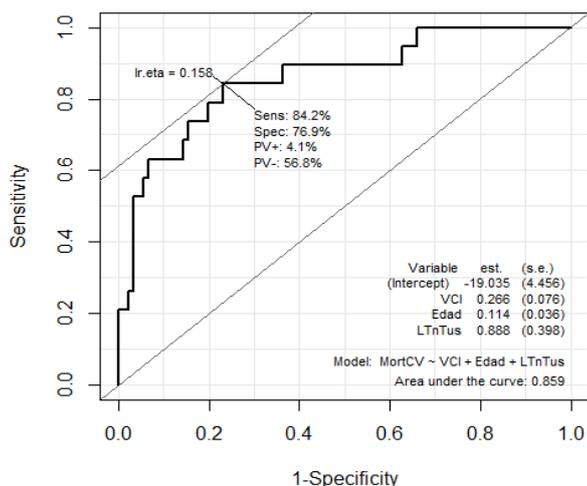
Teniendo en cuenta solo las variables en el ingreso hospitalario (0) los modelos multivariantes obtenidos son:

Figura 34- Modelo de regresión logística multivariante para el evento reingresos por IC



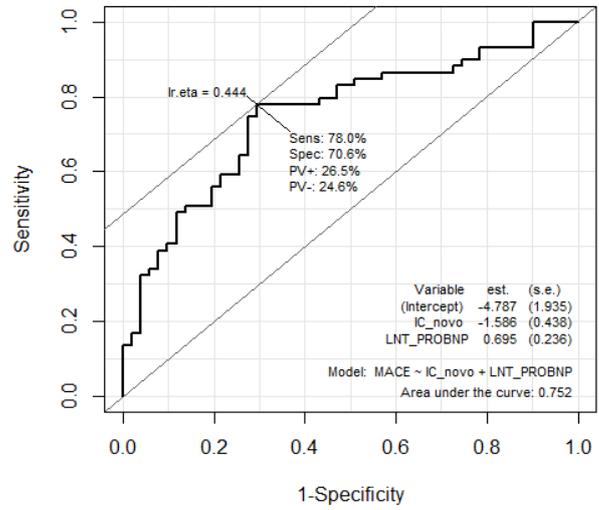
	Beta	Lim inf	Lim sup	p valor
IC_novo	0,1865	0,0780	0,4230	0,0001
NT_PROBNP-0	1,6764	1,0963	2,6495	0,0206

Figura 35- Modelo de regresión logística multivariante para el evento mortalidad cardiovascular



	Beta	Lim inf	Lim sup	p valor
VCI-0	1,3050	1,1376	1,5401	0,0005
Edad	1,1205	1,0516	1,2150	0,0018
TnTus-0	2,4297	1,1264	5,5497	0,0256

Figura 36- Modelo de regresión logística multivariante para el evento MACE

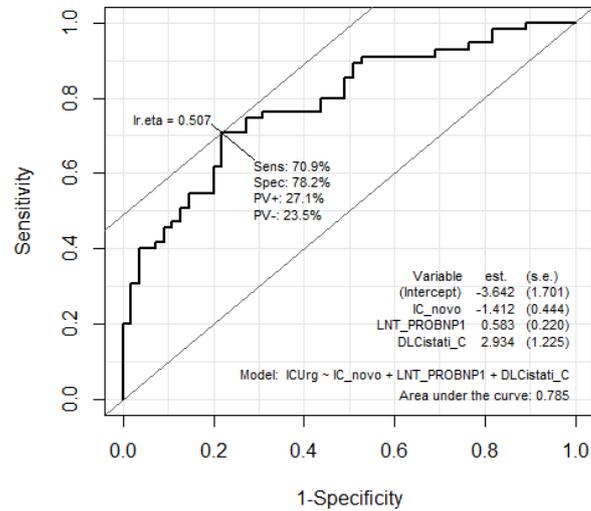


	Beta	Lim inf	Lim sup	p valor
IC_novo	0,2047	0,0840	0,4713	0,0003
NT_PROBNP-0	2,0044	1,2883	3,2762	0,0032

3.B.2- REGRESIÓN MULTIVARIANTE CON TODAS LAS VARIABLES

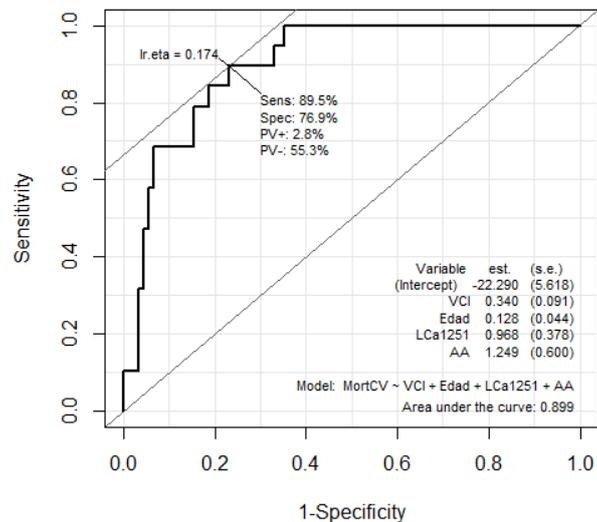
Teniendo en cuenta las variables del ingreso hospitalario, de la visita ambulatoria y del delta resultante entre los dos estudios los modelos multivariantes obtenidos son:

Figura 37- Modelo de regresión logística multivariante para el evento reingresos por IC



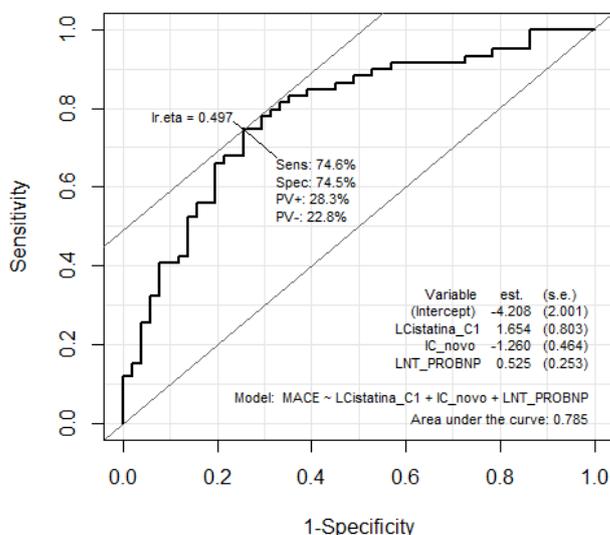
	Beta	Lim inf	Lim sup	p valor
IC_novo	0,2436	0,0996	0,5726	0,0015
NT_PROBNP-1	1,7914	1,1827	2,8289	0,0082
Dif LCistati-C	18,8009	1,9122	242,4224	0,0166

Figura 38- Modelo de regresión logística multivariante para el evento mortalidad cardiovascular



	Beta	Lim inf	Lim sup	p valor
VCI-0	1,4056	1,1991	1,7213	0,0002
Edad	1,1367	1,0520	1,2537	0,0037
CA125-1	2,6328	1,3049	5,9085	0,0105
AA	3,4854	1,1030	12,2267	0,0373

Figura 39- Modelo de regresión logística multivariante para el evento MACE



	Beta	Lim inf	Lim sup	p valor
Cistatina-C-1	5,2277	1,1472	27,5287	0,0394
IC_novo	0,2835	0,1112	0,6937	0,0066
LNT_PROBNP-0	1,6905	1,0447	2,8397	0,0378

Comentario Análisis Multivariante

La combinación del debut de IC (como factor protector), del valor de NT-proBNP en la visita ambulatoria y la variación (delta) del valor de Cistatina-C desde el ingreso hasta la visita ambulatoria, obtuvo la máxima capacidad predictiva en el análisis multivariante para estimar reingresos por IC.

La combinación de edad avanzada, diámetro de VCI dilatado, la concentración de CA125 en la visita ambulatoria y la toma de antiagregantes durante el ingreso, obtuvo la mejor capacidad pronóstica en el análisis multivariante para estimar mortalidad CV.

La combinación del debut de IC (como factor protector), del valor de Cistatina-C en la visita ambulatoria y el valor de NT-proBNP durante el ingreso, obtuvo la máxima capacidad predictiva en el análisis multivariante para el *endpoint* combinado (MACE).

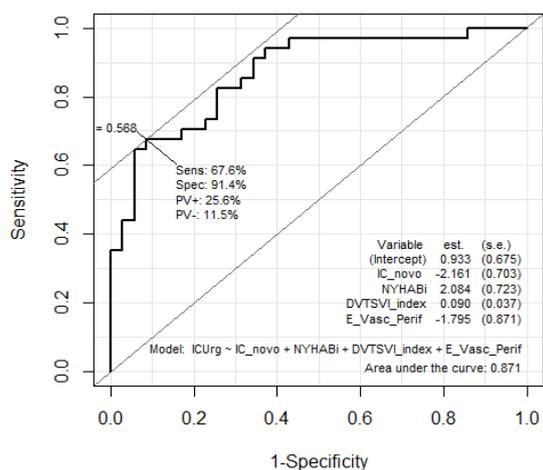
Todos los modelos multivariantes que incluyeron las variables del ingreso, del seguimiento y *delta*, presentaron una capacidad predictora superior a únicamente los valores del ingreso.

3.B.3. SUBGRUPOS

Al diferenciar por subgrupos teniendo en cuenta las variables del ingreso hospitalario, de la visita ambulatoria y del Δ resultante entre los dos estudios los modelos multivariantes obtenidos para cada una de los eventos estudiados son:

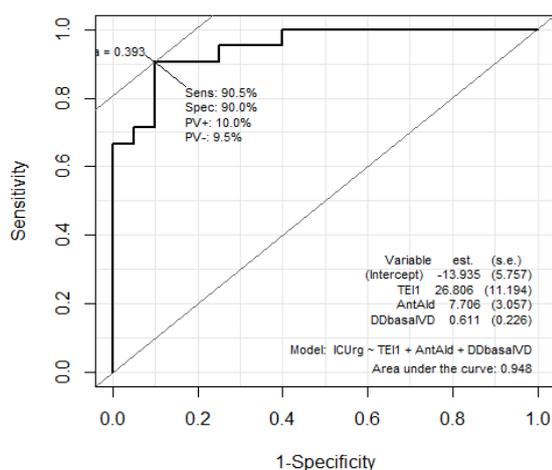
Al evaluar **REINGRESOS POR IC**:

Figura 40- Modelo de regresión logística multivariante para el subgrupo de FEVI deprimida



	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
IC_novo	0,1152	0,0255	0,4223	0,0021
NYHABi	8,0388	2,1285	37,8784	0,0039
DVTSVI_index	1,0943	1,0243	1,1869	0,0161
E_Vasc_Perif	0,1661	0,0256	0,8285	0,0393

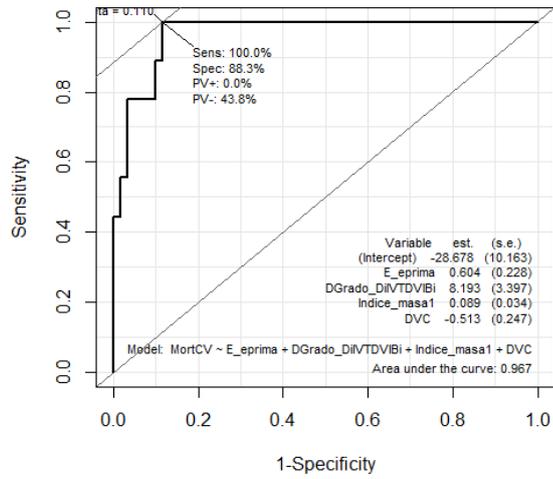
Figura 41- Modelo de regresión logística multivariante para el subgrupo de FEVI preservada



	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
TEI-1	431933537	34454,49	166646800	0,0168
Antialdosterónicos	2214,61	26,35	5973826,4	0,0118
Dif DbasaIVD	1,84	1,30	3,27	0,0068

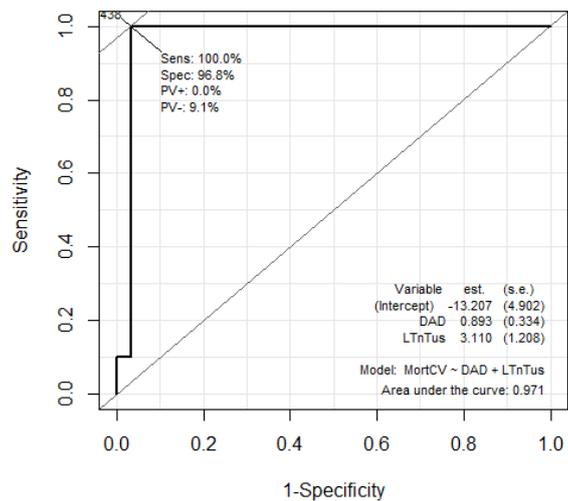
Al evaluar **MORTALIDAD CARDIOVASCULAR**

Figura 42- Modelo de regresión logística multivariante para el subgrupo de FEVI deprimida



	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
E/e'	1,83	1,30	3,30	0,0081
Dif Grado_DiVTDVIBi	3617,22	22,68	22960005,8	0,0159
IMVI-1	1,09	1,04	1,19	0,0081
Dif VCI	0,5988	0,3213	0,8869	0,0382

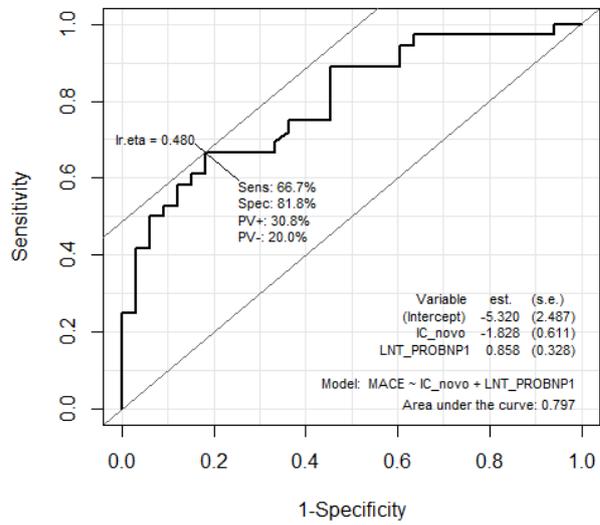
Figura 43- Modelo de regresión logística multivariante para el subgrupo de FEVI preservada



	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
Dif AD	2,4425	1,4744	5,8785	0,0074
TnTus-0	22,4158	3,4029	533,1917	0,0101

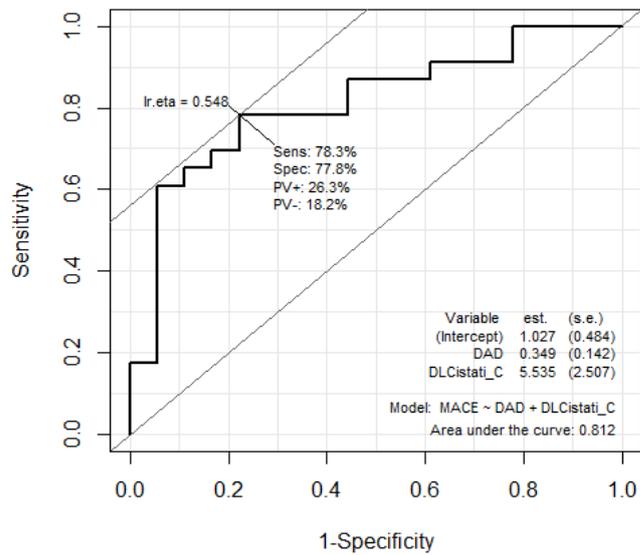
Al evaluar **MACE**

Figura 44- Modelo de regresión logística multivariante para el subgrupo de FEVI deprimida



	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
IC_novo	0,1608	0,0447	0,5071	0,0028
NT_PROBNP-1	2,3583	1,2995	4,8003	0,0088

Figura 45- Modelo de regresión logística multivariante para el subgrupo de FEVI preservada



	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
Dif AD	1,42	1,12	1,98	0,0136
Dif Cistatina_C	253,38	2,84	64926,03	0,0272

Comentario Análisis Multivariante por Subgrupos

Subgrupo de FEVI deprimida

La combinación del debut de IC, y enfermedad vascular periférica (como factores protectores), la peor clase funcional durante el ingreso y la reducción del VTSVI fueron seleccionados en el análisis multivariante para reingresos por IC.

La combinación de una E/e' elevada, un VI dilatado (IMVI y grado de dilatación) y una menor variación en el tamaño de VCI entre el ingreso y la visita ambulatoria, obtuvo la mejor capacidad pronóstica en el análisis multivariante para mortalidad CV

El debut de IC (como factor protector) y el NT-proBNP en la visita ambulatoria, obtuvo la máxima capacidad predictiva en el análisis multivariante para el *endpoint* combinado (MACE)

Subgrupo de FEVI preservada

La combinación del índice de TEI alterado en la visita ambulatoria, la toma de antialdosterónicos y la mayor disminución del diámetro basal de VD desde el ingreso a la visita ambulatoria, fueron seleccionados en el análisis multivariante para estimar reingresos por IC.

La combinación de una mayor disminución del área de AD desde el ingreso a la visita ambulatoria y el valor elevado de TnTus en el ingreso hospitalario, obtuvo la mejor capacidad pronóstica en el análisis multivariante para mortalidad CV

La disminución del área de AD y de los valores de Cistatina-C desde el ingreso a la visita ambulatoria, fueron seleccionados por el análisis multivariante para predecir MACE.

4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

4.A. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA (MORTALIDAD GLOBAL)

4.A.1. COHORTE

Un total de 37 pacientes fallecieron durante el seguimiento.

4.A.1.A.ANTECEDENTES, EXPLORACIÓN FÍSICA Y MEDICACIÓN

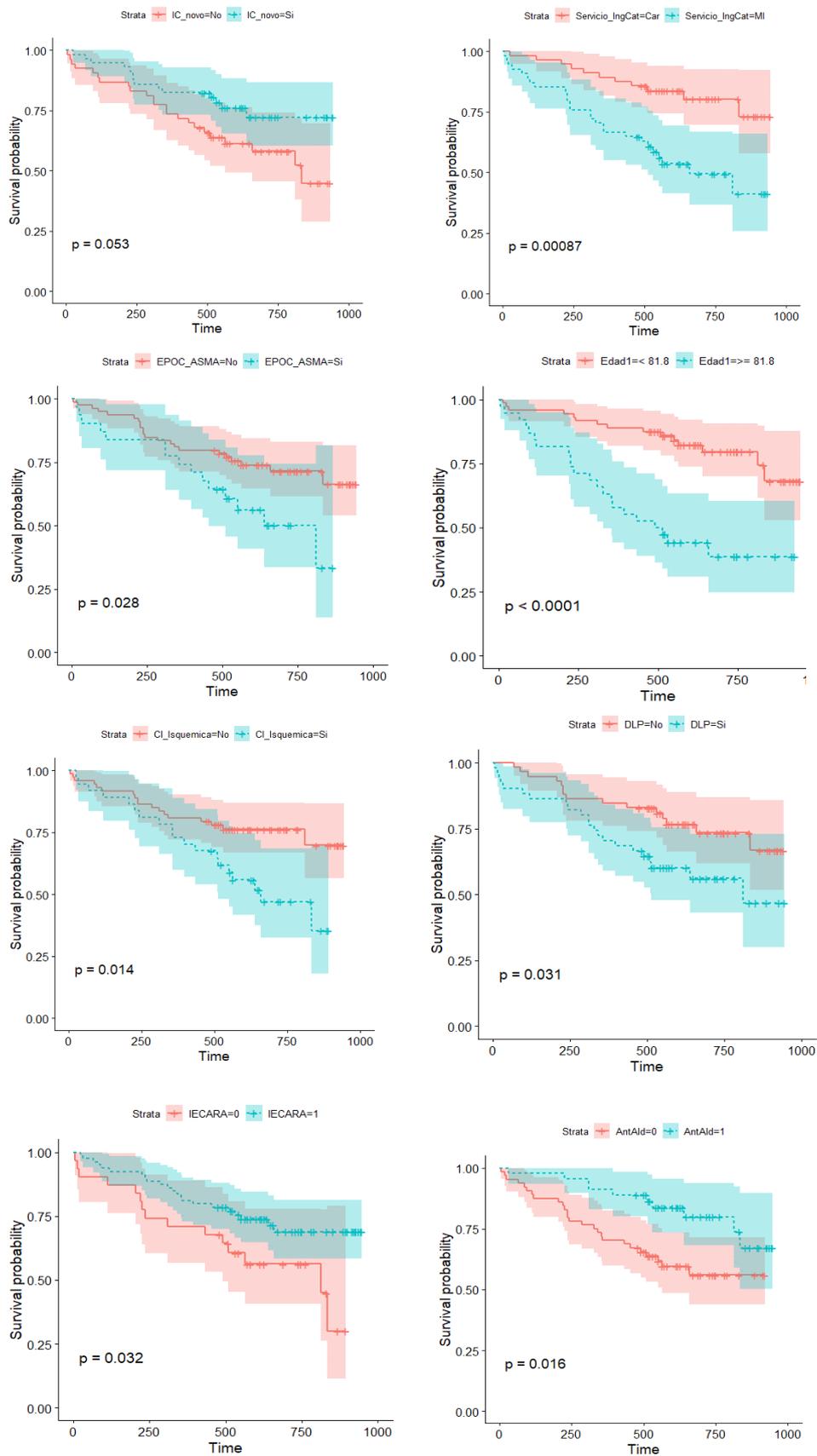
Tabla 65-Modelo de regresión de COX, antecedentes y exploración física (A) y medicación (B)

	Mortalidad global			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
Sexo (Hombre)	1,0459	0,5252	2,0830	0,8980
Servicio_Ing(MedInt)	3,1324	1,5430	6,3580	0,0016
CI_previa_revasc	1,4981	0,7062	3,1780	0,2920
CI_previa_norevasc	2,1366	1,0320	4,4260	0,0410
Cardiopatía isquémica	2,1935	1,1510	4,1810	0,0170
EPOC_ASMA	2,0649	1,0660	4,0010	0,0316
DLP	2,0370	1,0540	3,9370	0,0343
IC_novo	0,5252	0,2701	1,0220	0,0578
Edad	1,0704	1,0316	1,1108	0,0002
NYHA	29,5360	2,6651	327,330	0,0058

	Mortalidad global			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
IECA/ ARA II	0,4951	0,2567	0,9550	0,0323
Antialdosterónicos	0,4153	0,1987	0,8681	0,0161

CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. DLP: dislipemia IC: insuficiencia cardíaca. NYHA: New York Heart Association. IECA: inhibidores enzima convertora de angiotensina

Figura 46- Curvas de Kaplan Meier Antecedentes, exploración física y medicación



4.A.1.B. ECOCARDIOGRAMA

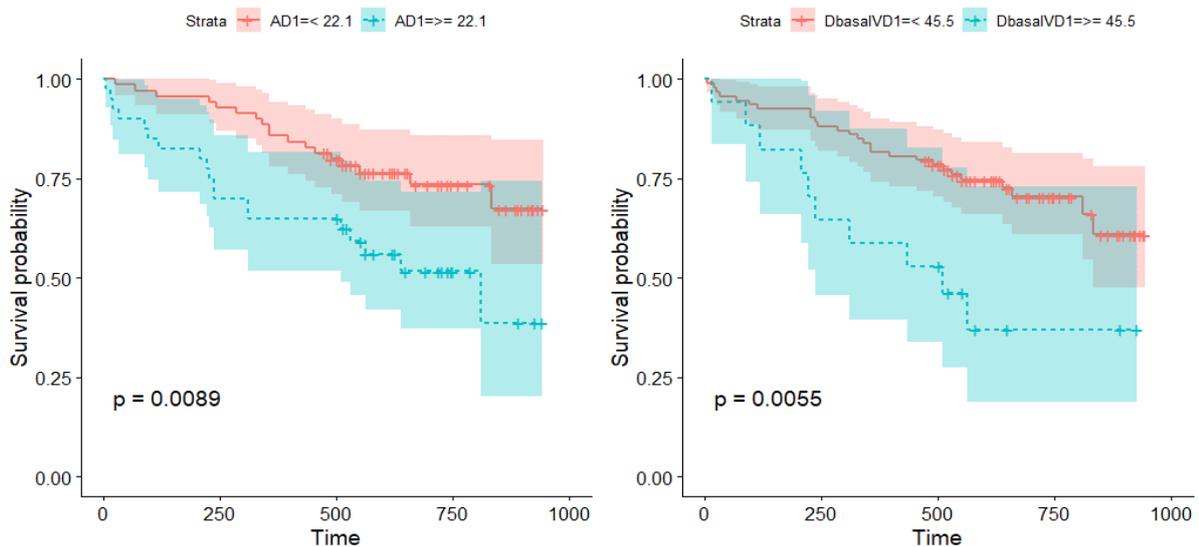
Tabla 66-Modelo de regresión de COX ecocardiograma

	Mortalidad global			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
DbasalVD (mm)	1,0704	1,0130	1,1310	0,0154
VCI (mm)	1,0838	1,0200	1,1510	0,0088
PAPS (mmHg)	1,0588	1,0320	1,0860	<0,0001
TAP (cm/s)	0,9814	0,9652	0,9979	0,0272
E/e' septal	1,0628	1,0173	1,1103	0,0057
e' septal (cm/s)	0,8125	0,6731	0,9808	0,0306
IMVI (g/m²)	1,0126	1,0020	1,0240	0,0225
FEVI_BI	0,9929	0,9703	1,0160	0,5410
SLG (%)	0,9362	0,8663	1,0120	0,0900
SC (%)	0,9609	0,9003	1,0260	0,2310
TAPSE (mm)	0,9054	0,8281	0,9900	0,0292
TAPSE_PAPS	0,0040	0,0002	0,0814	0,0003
S' VD (m/s)	0,8308	0,7095	0,9729	0,0214
SVD (%)	0,8752	0,8078	0,9481	0,0011

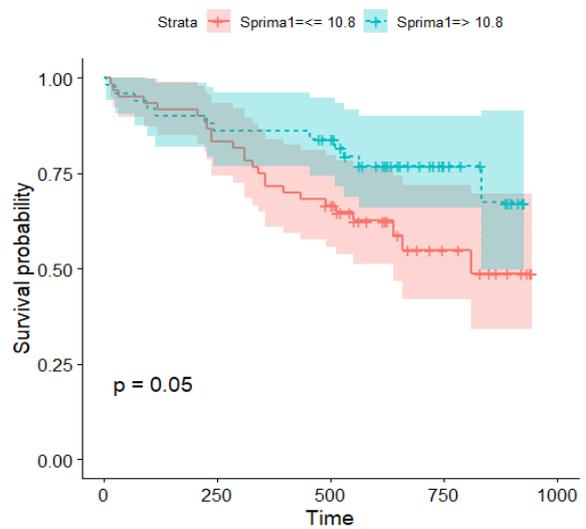
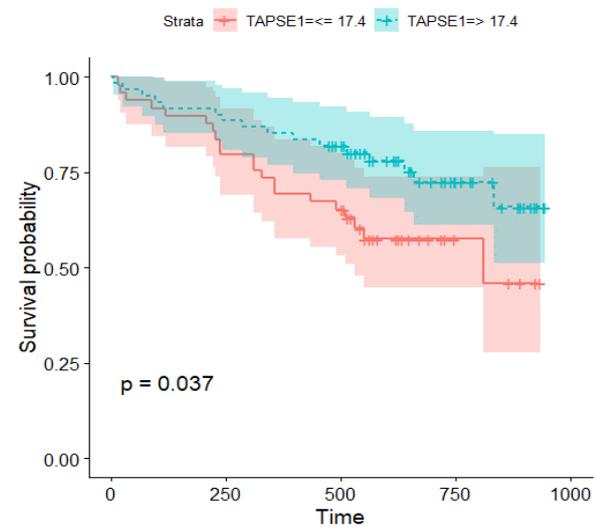
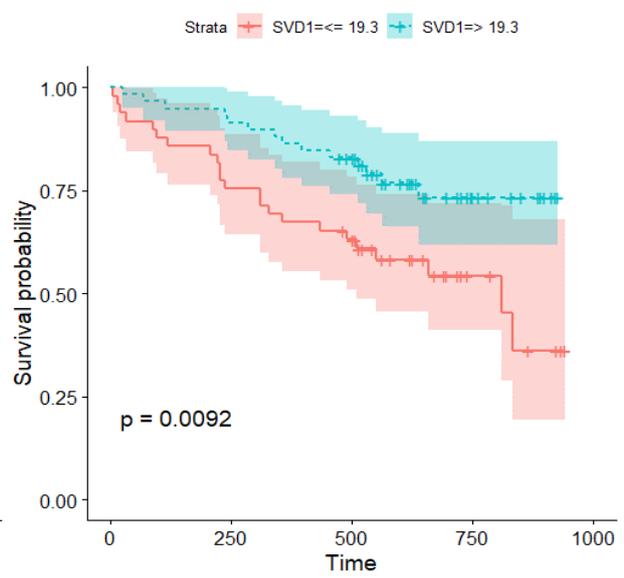
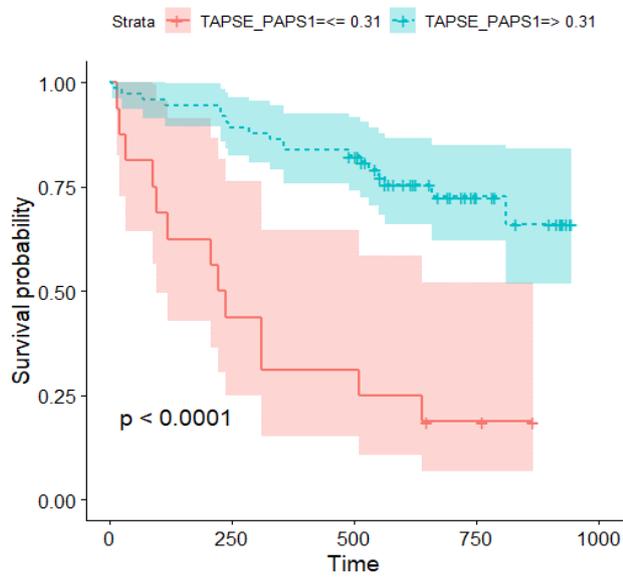
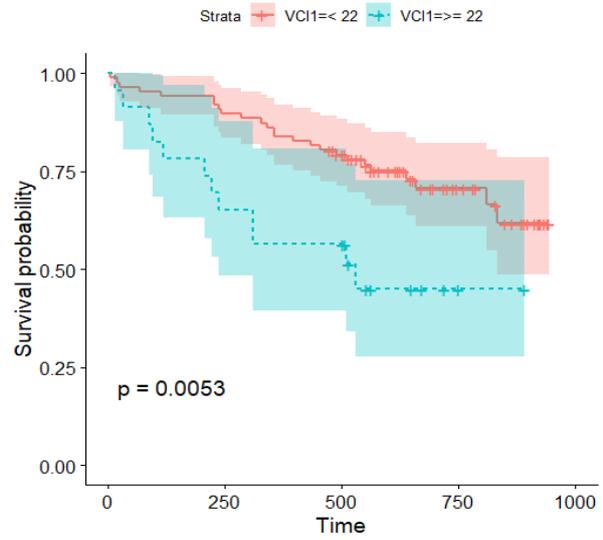
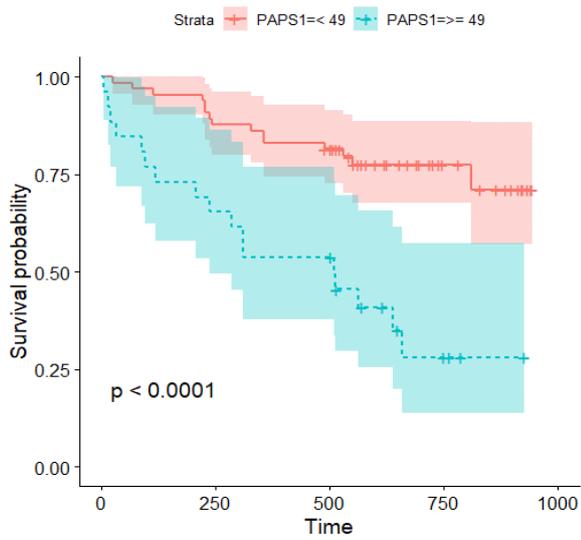
DbasalVD: diámetro basal VD. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. IMVI: índice de masa de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricúspid anular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Figura 47- Curvas de Kaplan Meier ecocardiograma

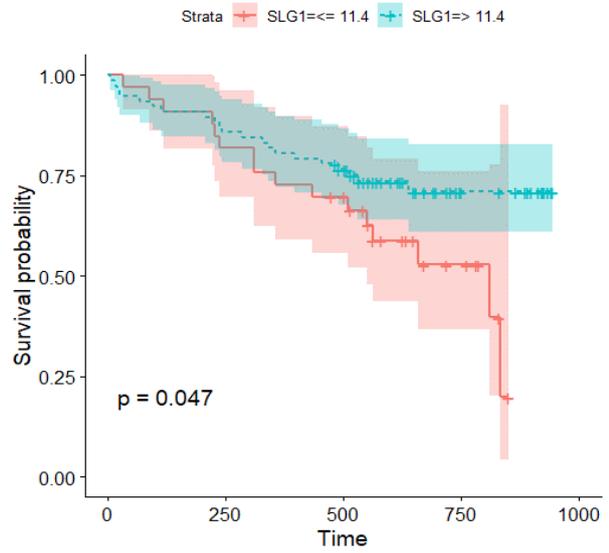
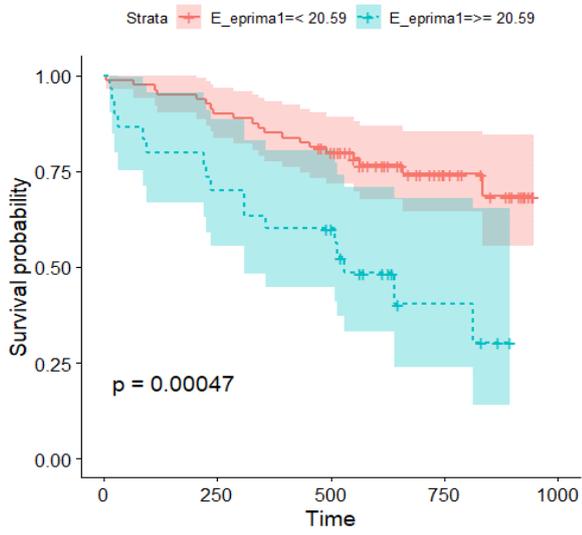
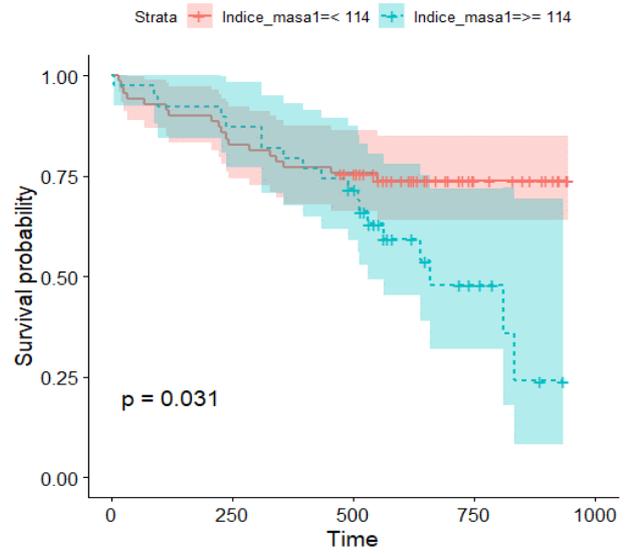
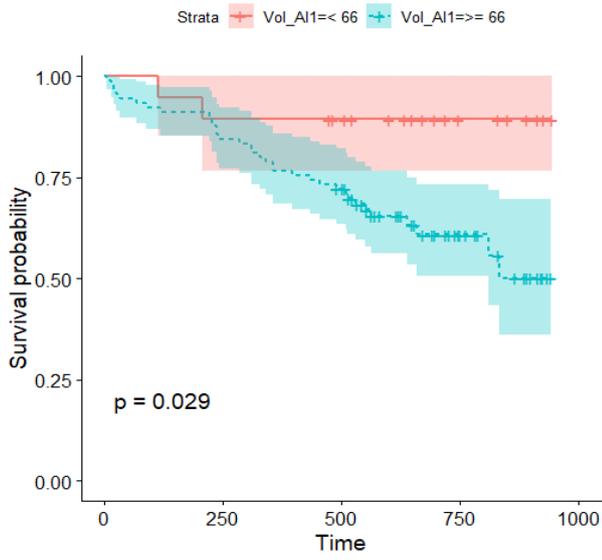
A- Tamaño cavidades derechas



B- Presión pulmonar/ contractilidad VD



C- Cavidades izquierdas



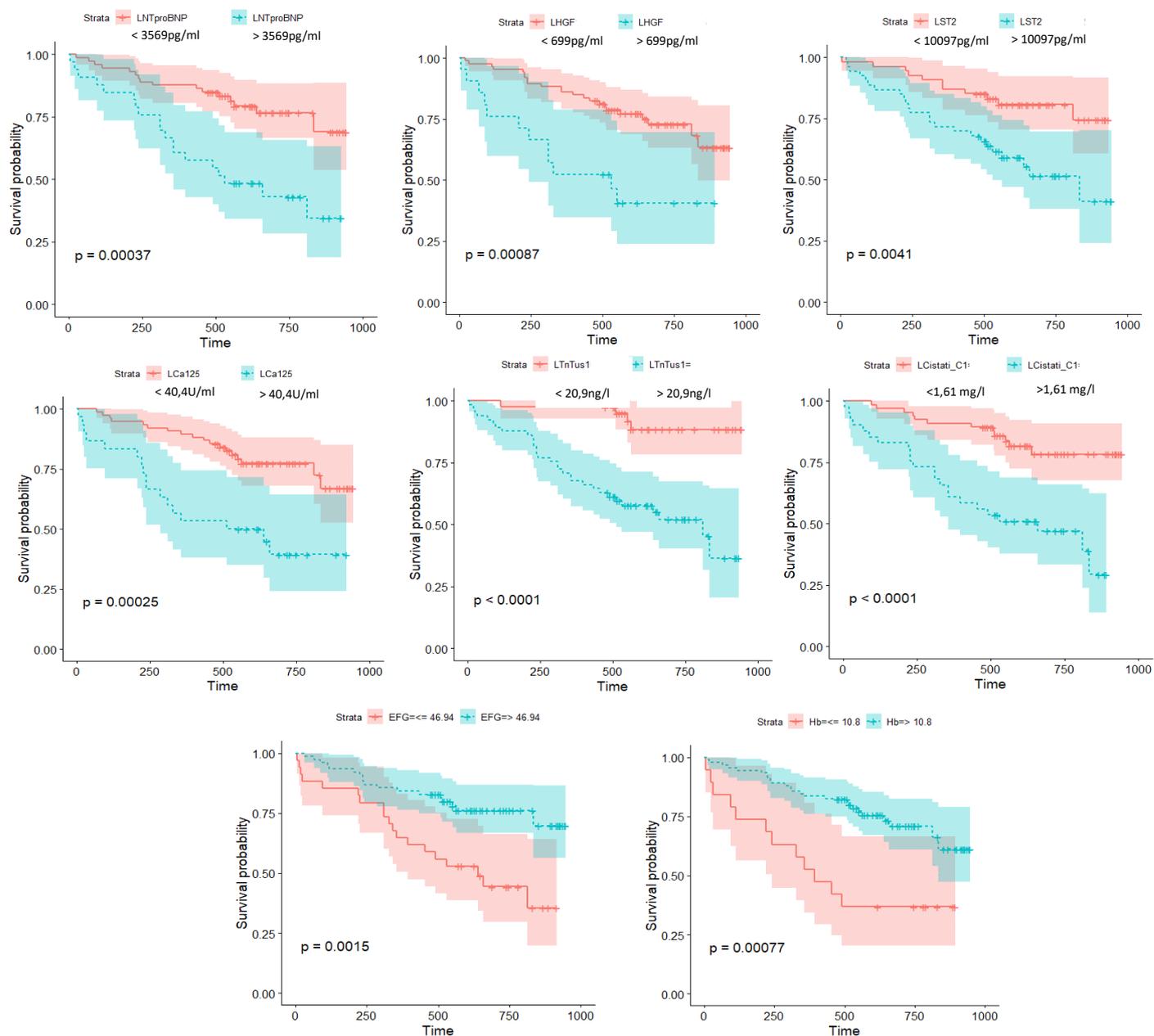
4.A.1.C. BIOMARCADORES

Tabla 67- Modelo de regresión de COX biomarcadores

	Mortalidad global			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
NT PROBNP	1,6413	1,2120	2,2220	0,0014
HGF	1,4420	1,0190	2,0410	0,0389
ST2	2,1368	1,3270	3,4410	0,0018
Ca125	1,6179	1,2150	2,1540	0,0010
TnTus	2,3275	1,5340	3,5310	0,0001
Cistatina-C	4,2064	1,8460	9,5830	0,0006
EFG (ml/min/1,73m2)	0,9736	0,9590	0,9885	0,0005
Hb (g/dL)	0,7901	0,6703	0,9314	0,0050
L Ferritina	0,909	0,6441	1,2816	0,5847

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. . CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina

Figura 48- Curvas de Kaplan Meier biomarcadores



4.A.1.D. DIFERENCIAS (DELTA) ENTRE EL INGRESO Y LA VISITA AMBULATORIA

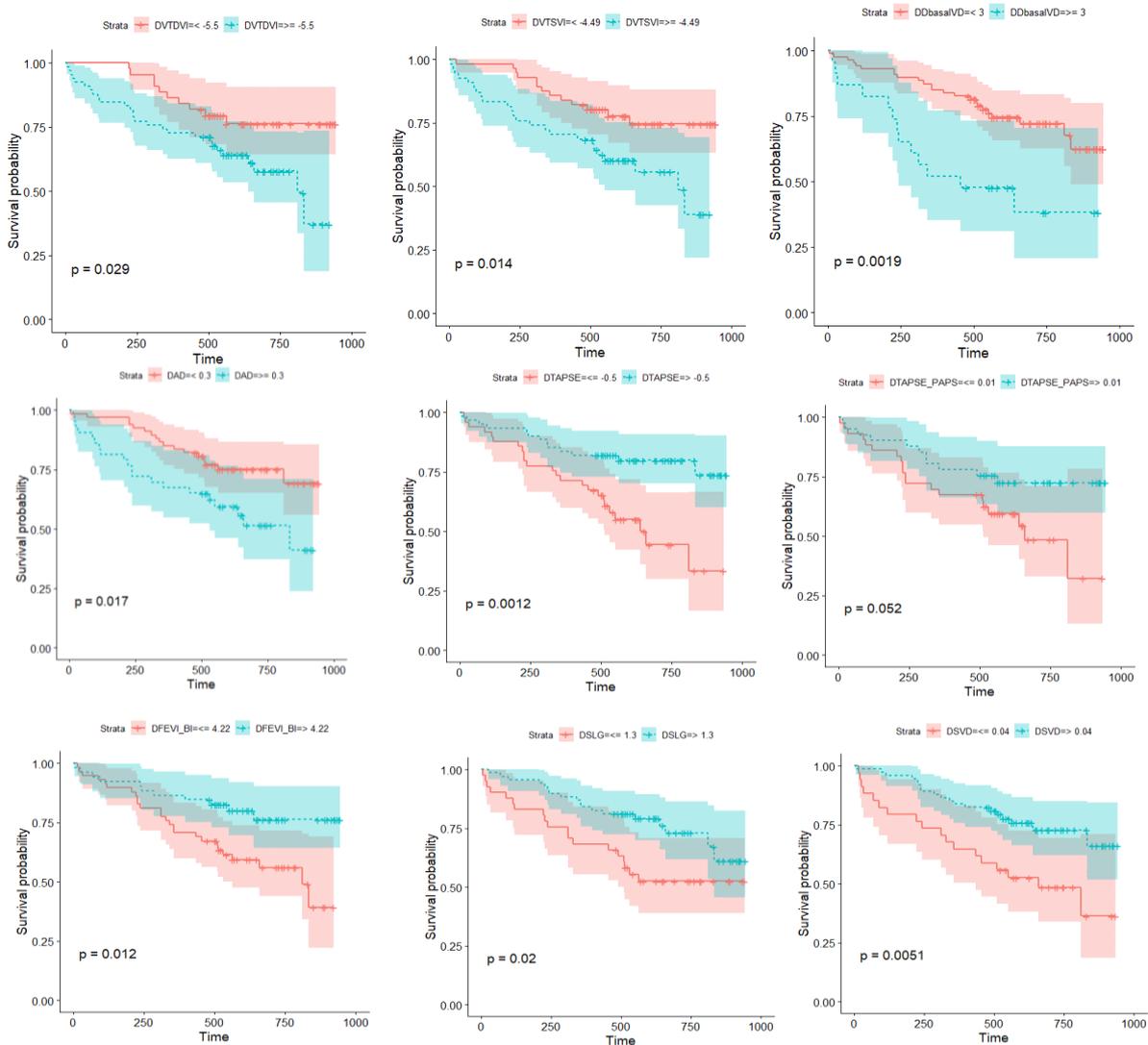
4.A.1.D.1. Diferencias exploración física y ecocardiograma

Tabla 68- Modelo de regresión de COX diferencias

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor
DVTSVI	1,0193	1,0021	1,0368	0,0278
D DbasalVD	1,0842	1,0065	1,1680	0,0331
D Vol_AI	1,0050	0,9880	1,0223	0,5658
D AD	1,0862	0,9915	1,1899	0,0755
D FEVI_BI	0,9550	0,9141	0,9978	0,0394
D SLG	0,8415	0,7374	0,9604	0,0105
D SC	0,8892	0,8221	0,9618	0,0034
D TAPSE	0,8572	0,7776	0,9450	0,0020
D TAPSE/PAPS	0,1599	0,0201	1,2724	0,0832
D TEI	141,2486	4,4663	4467,074	0,0050
D S' VD	0,8268	0,6965	0,9814	0,0297
D SVD	0,8818	0,7851	0,9904	0,0338

VTSVI: volumen telesistólico de VI. Dbasal VD: diámetro basal VD. Vol_AI: volumen AI. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excussion. SVD: *strain* de VD

Figura 49- Curvas de Kaplan Meier diferencias exploración física y ETT



4.A.1.D.2. Diferencias Biomarcadores

Tabla 69- Modelo de regresión de COX diferencias biomarcadores

	Mortalidad global			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
D NT_PROBNP	1,4651	1,0042	2,1375	0,0475
D CA125	1,3207	0,9695	1,7989	0,0778

NT-proBNP: fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral. CA125: antígeno carbohidrato 125.

Figura 50- Curvas de Kaplan Meier diferencias biomarcadores

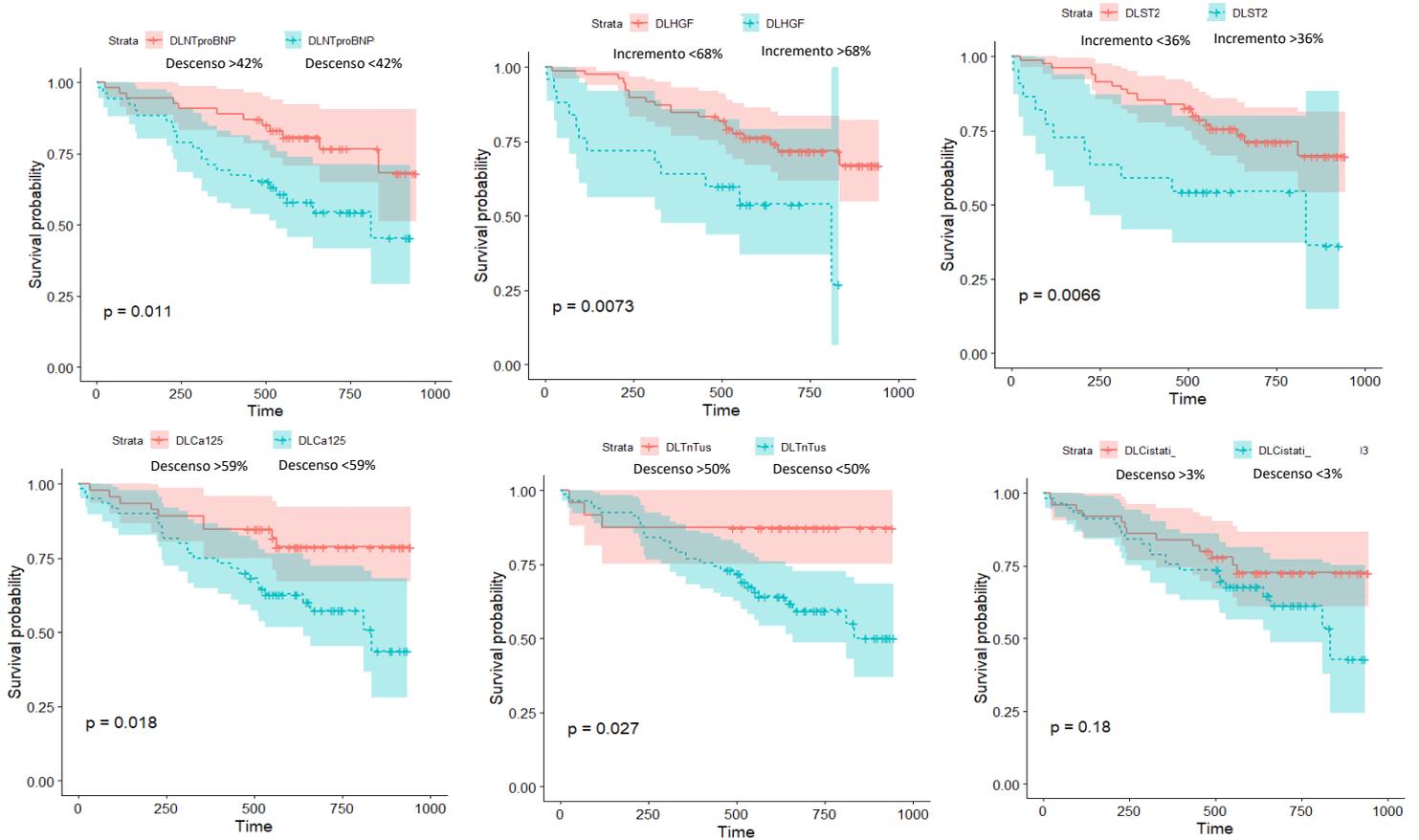


Tabla 70- Análisis multivariante Supervivencia

	Mortalidad global			
	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
CA125-1	1,7411	1,1762	2,5774	0,0056
D DbasalVD	1,0484	0,9892	1,1110	0,1111
D SVD	0,8121	0,6989	0,9435	0,0065
Edad	1,0698	1,0267	1,1147	0,0013
Concordancia	0,7800		n	104

4.A.2. SUBGRUPOS

4.A.2.A. FEVI DEPRIMIDA

En el subgrupo de FEVI deprimida un total de 21 pacientes fallecieron en el seguimiento.

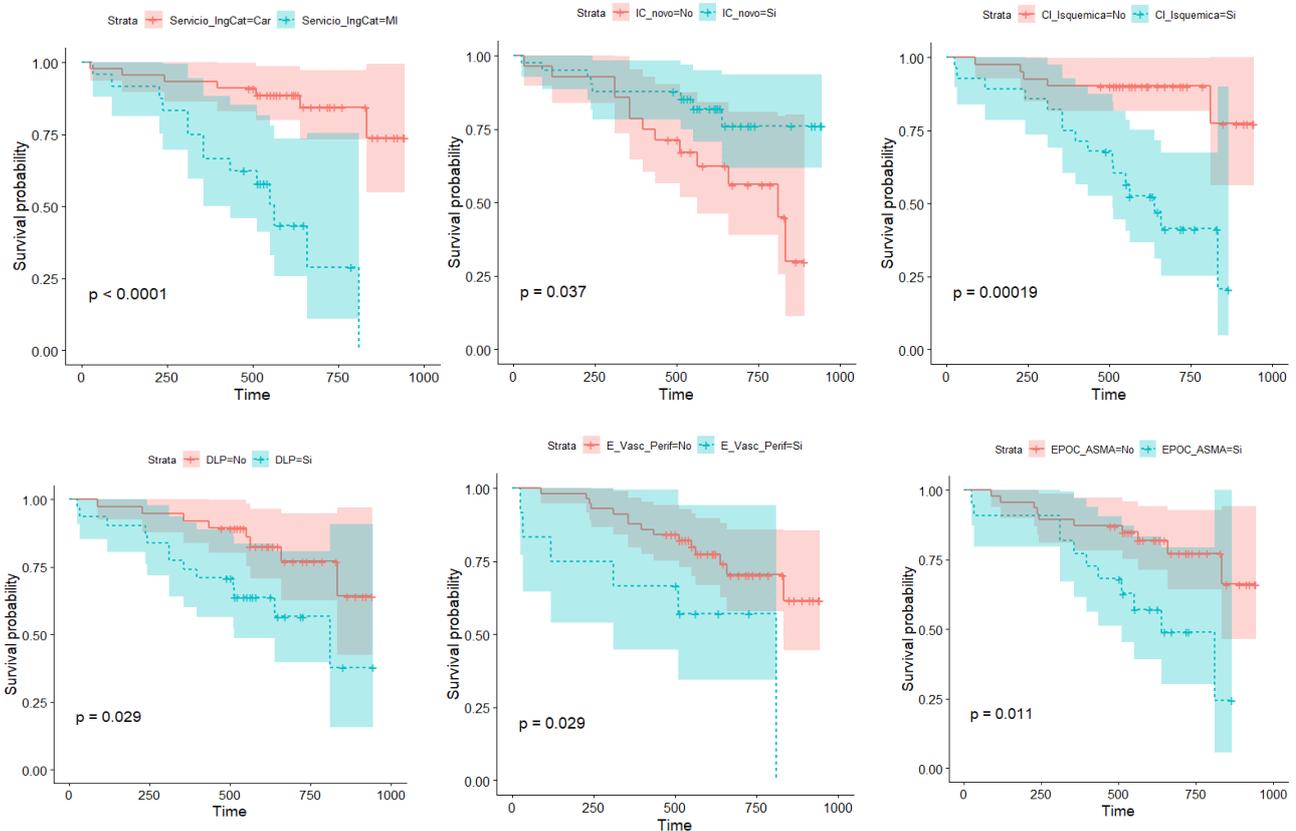
4.A.2.A.1. ANTECEDENTES, EXPLORACIÓN FÍSICA Y MEDICACIÓN

Tabla 71- Regresión de COX antecedentes, exploración física y medicación subgrupo FEVI deprimida

	Mortalidad global			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
Servicio_Ing (MedInt)	6,7040	2,5185	17,8452	0,0001
CI_previa_norevasc	3,4240	1,3900	8,4339	0,0074
Cardiopatía isquémica	5,5128	2,0135	15,0938	0,0009
EPOC_ASMA	2,9347	1,2367	6,9639	0,0146
DLP	2,5979	1,0709	6,3023	0,0347
Enf_Vasc_Periferica	2,7894	1,0677	7,2870	0,0363
IC_novo	0,4032	0,1666	0,9756	0,0439
Edad	1,0845	1,0338	1,1378	0,0009
NYHA	3,1278	1,2242	7,9913	0,0172

CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. DLP: dislipemia IC: insuficiencia cardíaca. NYHA: New York Heart Association.

Figura 51- Curvas de Kaplan Meier antecedentes, exploración física y medicación subgrupo de FEVI deprimida



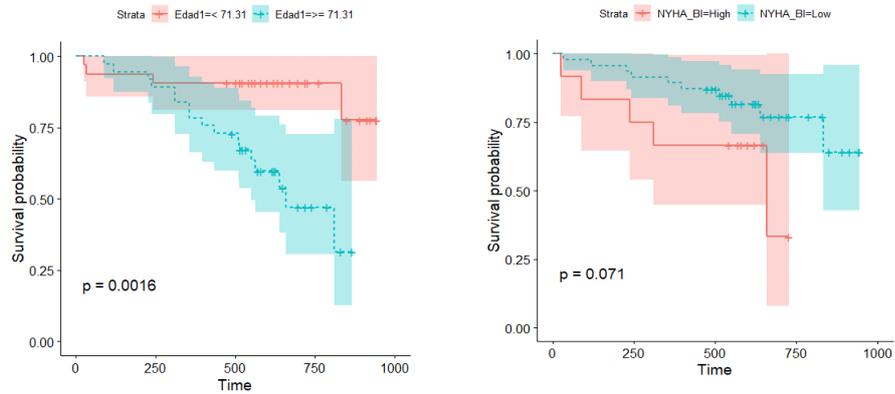
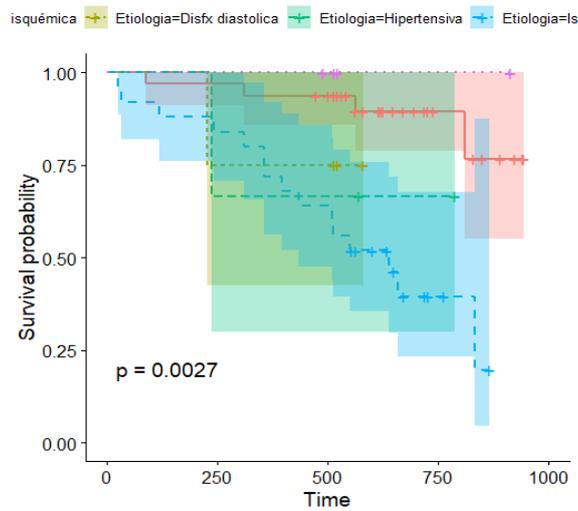


Figura 52- Kaplan Meier etiología miocardiopatía subgrupo FEVI deprimida



	Mortalidad global (respecto a MCD no isquémica)			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
Disfunción diastólica	3,3608	0,3672	30,7625	0,2832
Hipertensiva	3,7698	0,4155	34,2048	0,2382
Isquémica	6,2583	2,0642	18,9744	0,0012
Taquimiocardiopatía	0,0000	0,0000	Inf	0,9983
Miocardiopatía dilatada	1	-	-	-

4.A.2.A.2 ECOCARDIOGRAMA

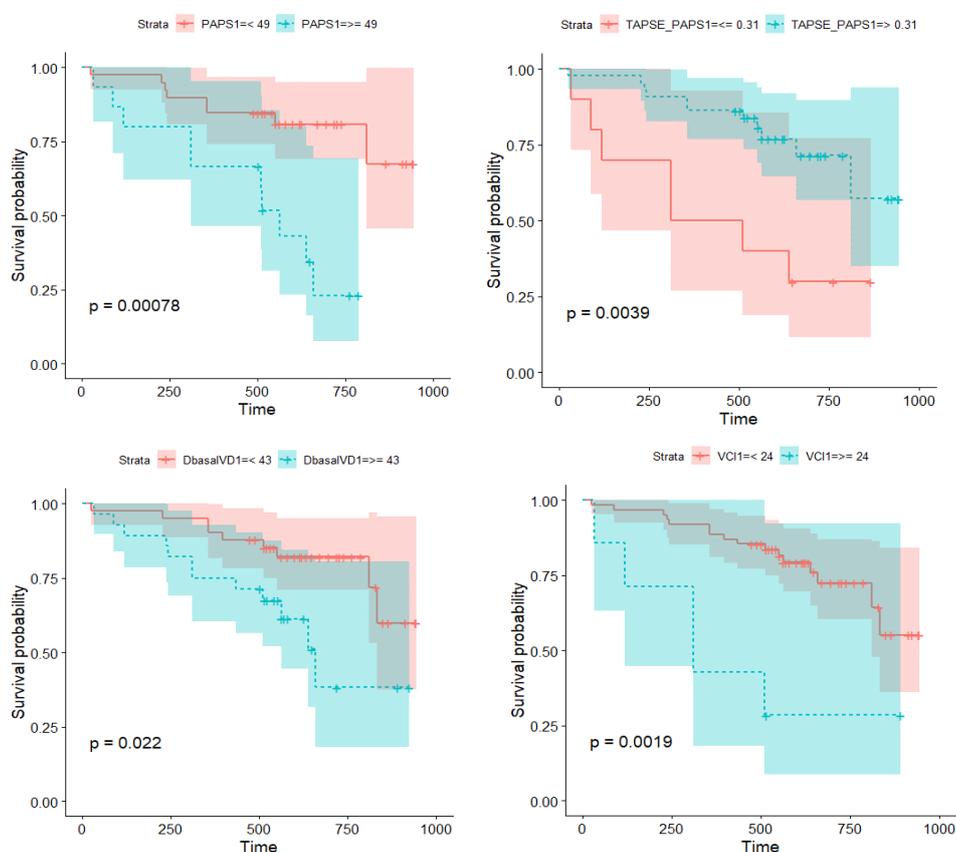
Tabla 72- Modelo de regresión de COX ecocardiograma subgrupo FEVI deprimida

	Mortalidad global			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
DbasalVD (mm)	1,0943	1,0128	1,1824	0,0225
PAPS (mmHg)	1,0504	1,0138	1,0883	0,0065
TAP (cm/s)	0,9736	0,9519	0,9958	0,0200
E (m/s)	0,6443	0,4699	0,8835	0,0064
E/e' promedio	1,0823	1,0156	1,1534	0,0148
E/e' septal	1,0864	1,0291	1,1468	0,0027
e' septal (cm/s)	0,6443	0,4699	0,8835	0,0064
IMVI (g/m2)	1,0242	1,0101	1,0384	0,0007
TAPSE_PAPS	0,0168	0,0005	0,5962	0,0248
FEVI_BI	0,9670	0,9310	1,0044	0,0829
SLG	0,8893	0,7825	1,0106	0,0707
SVD	0,9154	0,8218	1,0196	0,1138

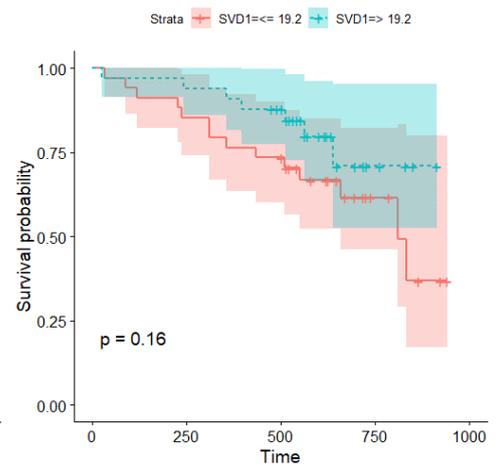
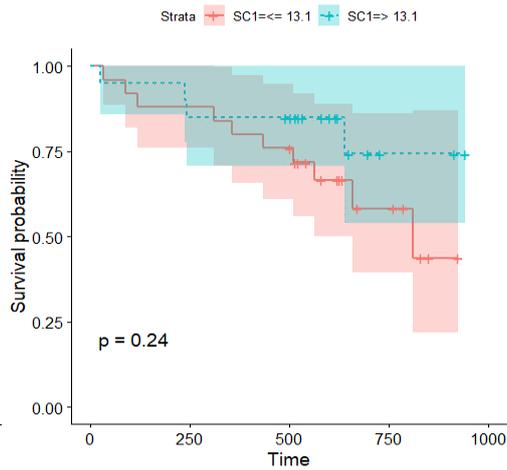
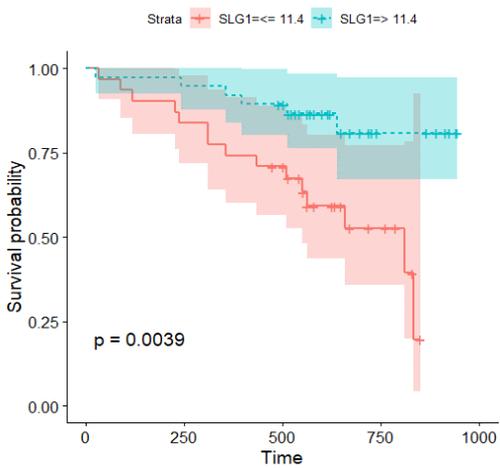
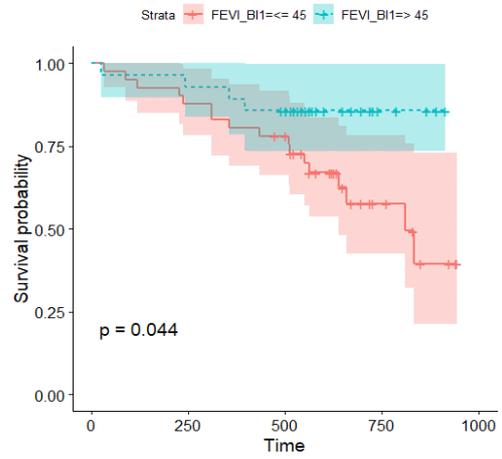
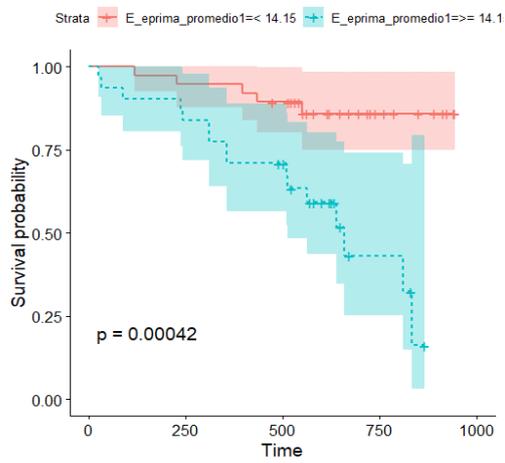
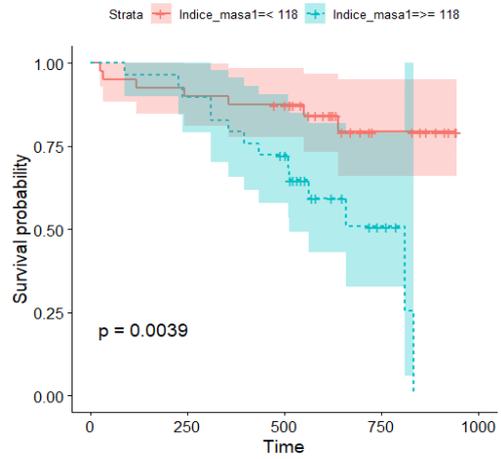
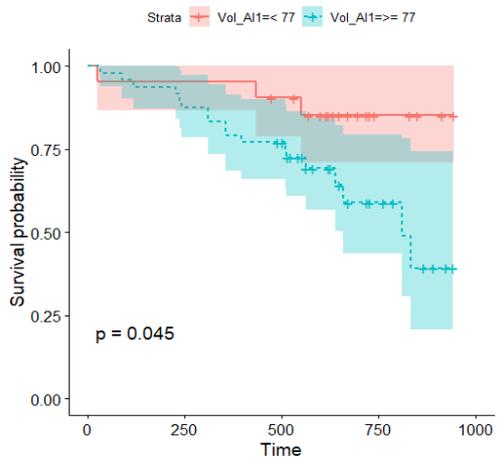
DbasalVD: diámetro basal VD. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar. IMVI: índice de masa de VI. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excursion. SLG: *strain* longitudinal global. SVD: *strain* de VD

Figura 53- Curvas de Kaplan Meier ecocardiograma subgrupo FEVI deprimida

A- Cavidades derechas / presión pulmonar



B - Cavidades izquierdas/ parámetros de deformación (strain)



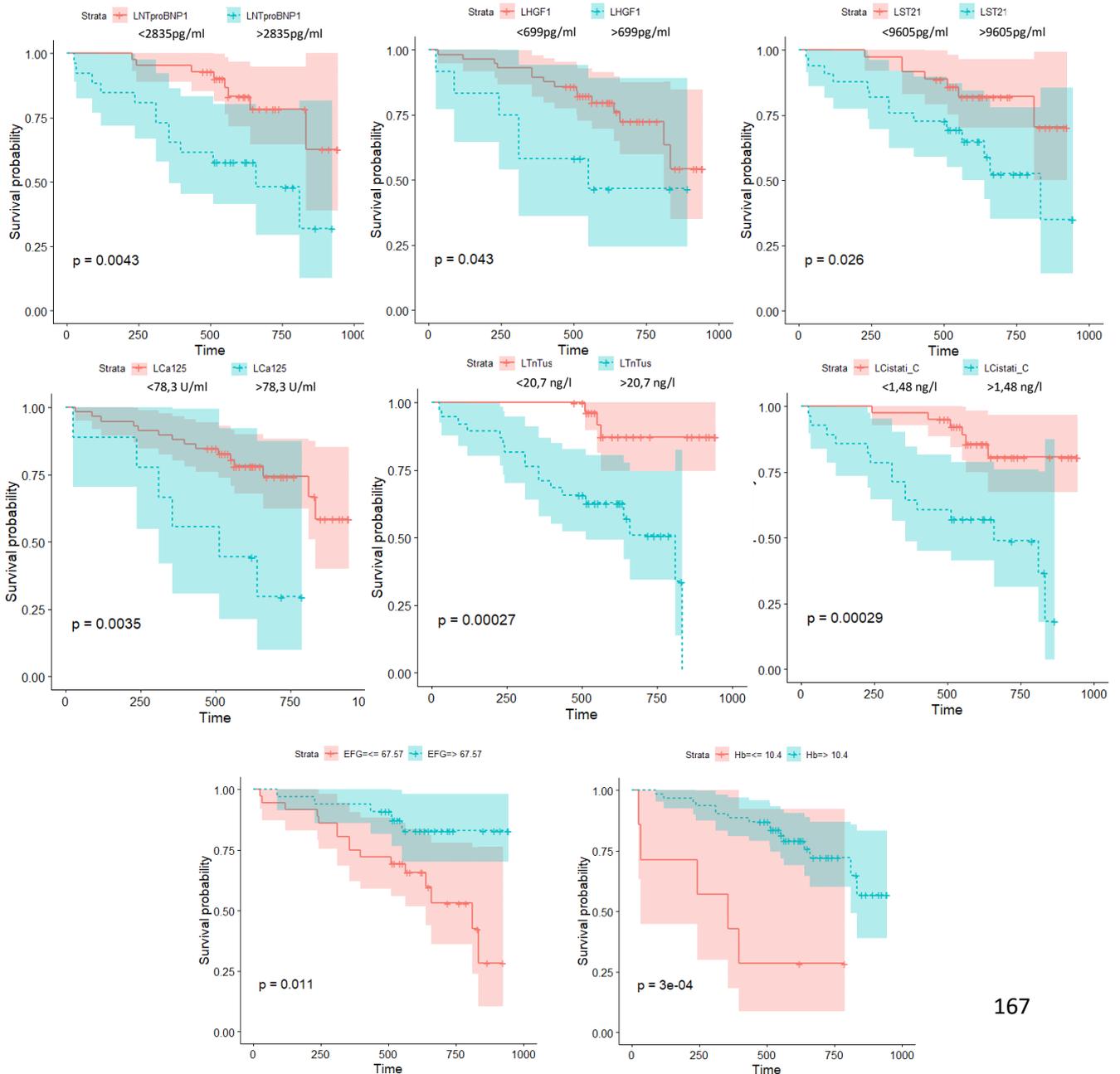
4.A.2.A.3 BIOMARCADORES

Tabla 73- Modelo de regresión de COX biomarcadores subgrupo FEVI deprimida

	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
NT_PROBNP	1,5918	1,0935	2,3173	0,0152
ST2	1,7068	0,9071	3,2118	0,0974
Ca125	1,4101	0,9757	2,0377	0,0674
TnTus	2,2514	1,2579	4,0298	0,0063
HGF	1,1972	0,7693	1,8632	0,4448
Cistatina-C	5,7027	1,7104	19,0131	0,0046
EFG (ml/min/1,73m2)	0,9756	0,9566	0,9950	0,0140
Hb (g/dL)	0,7537	0,6009	0,9455	0,0145
L Ferritina	0,7853	0,4871	1,2661	0,3161

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina

Figura 54- Curvas de Kaplan Meier biomarcadores subgrupo FEVI deprimida



4.A.2.A.4. DIFERENCIAS (DELTA) ENTRE EL INGRESO Y LA VISITA AMBULATORIA

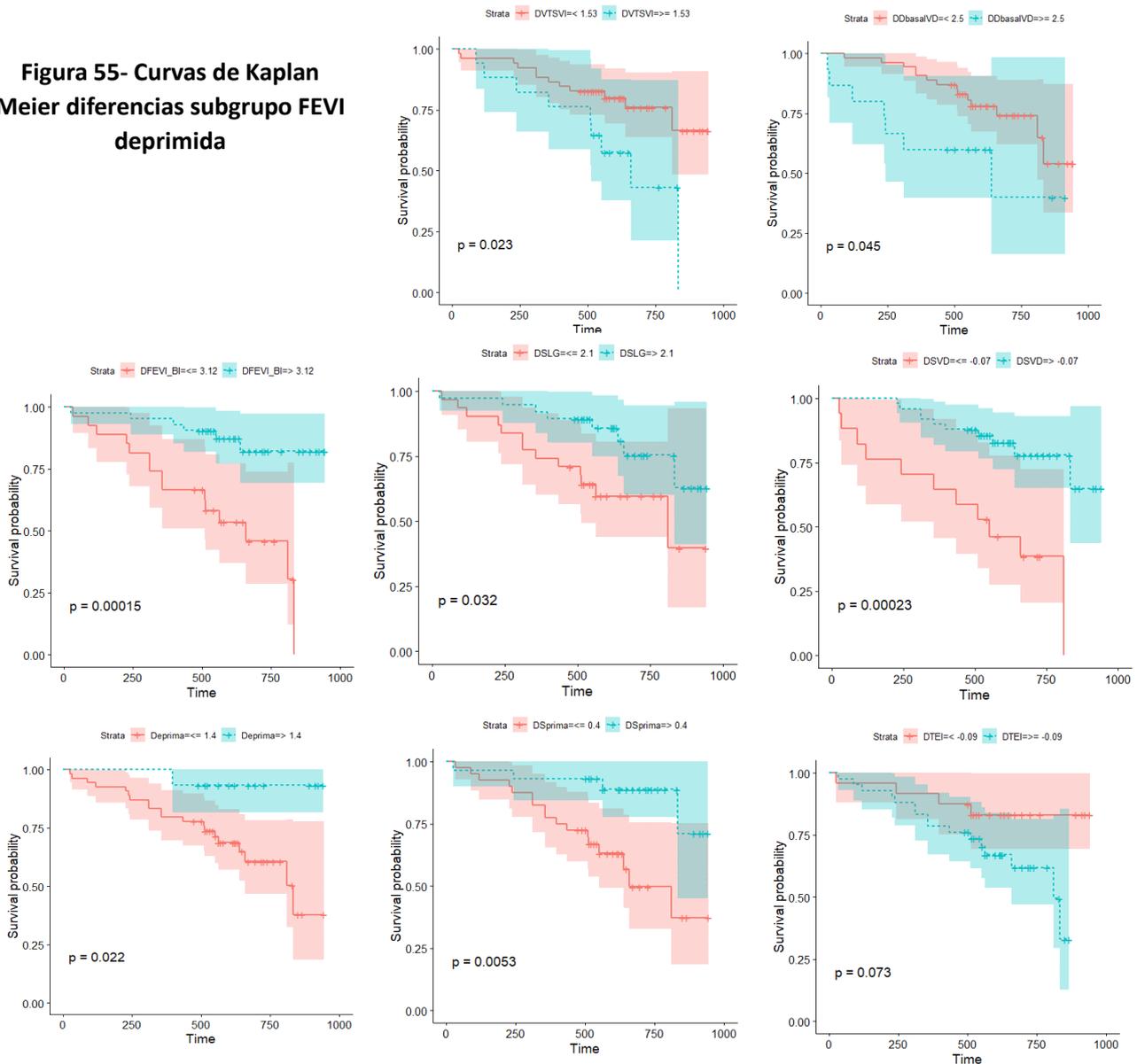
4.A.2.A.4.A. Diferencias exploración física y ecocardiograma

Tabla 74- Modelo de regresión de COX diferencias subgrupo FEVI deprimida

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor
D peso	0,9653	0,9039	1,0308	0,3367
D VTSVI	1,0201	1,0011	1,0395	0,0378
D e' septal	0,7388	0,5268	1,0361	0,0793
D FEVI_BI	0,9428	0,8975	0,9903	0,0188
D SLG	0,8173	0,6699	0,9973	0,0469
D SC	0,8561	0,7481	0,9798	0,0241
D TAPSE	0,8081	0,7109	0,9185	0,0011
D TAPSE/PAPS	0,0775	0,0035	1,7393	0,1071
D TEI	132,9923	1,0211	17320	0,0490
D S' VD	0,7077	0,5580	0,8976	0,0044
D SVD	0,8074	0,7064	0,9229	0,0017

VTSVI: volumen telesistólico de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Figura 55- Curvas de Kaplan Meier diferencias subgrupo FEVI deprimida



4.A.2.A.4.B. Diferencias Biomarcadores

Tabla 75- Modelo de regresión de COX diferencias biomarcadores subgrupo FEVI deprimida

	Mortalidad global			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
D NT_PROBNP	1,2189	0,0801	1,8540	0,3548
D HGF	1,1652	0,8316	1,6325	0,3742
D ST2	0,9797	0,5700	1,6839	0,9409
D Ca125	1,2559	0,8707	1,8116	0,2228
D Cistatina-C	6,4332	1,1271	36,7191	0,0362

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125.

Figura 56- Curvas de Kaplan Meier diferencias biomarcadores subgrupo FEVI deprimida

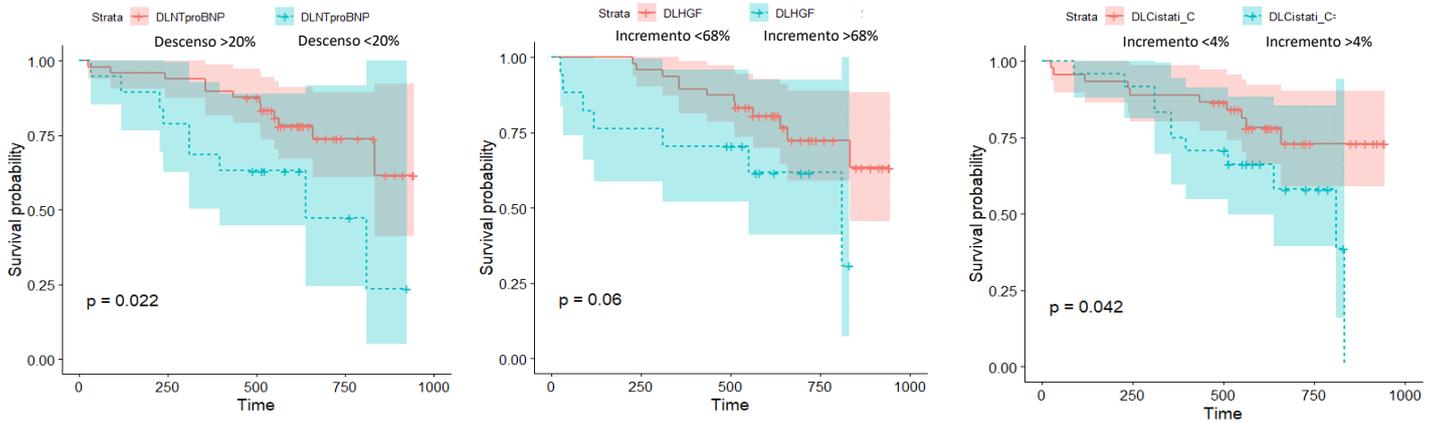


Tabla 76- Análisis multivariante supervivencia subgrupo FEVI deprimida

	Mortalidad global			
	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
DLP	2,6189	1,0420	6,5836	0,0407
D SVD	0,7681	0,6470	0,9118	0,0026
Edad	1,0858	1,0320	1,1422	0,0015
Concordancia	0,8070		n	67

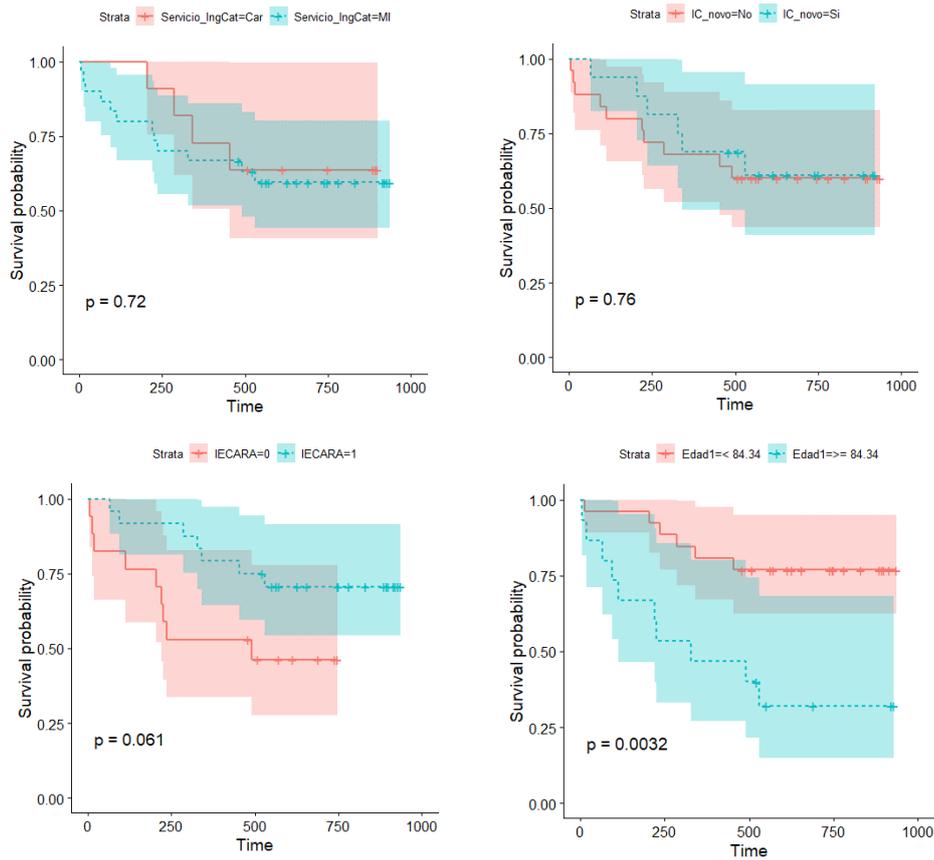
4.A.2.B. FEVI PRESERVADA

Fallecieron un total de 16 pacientes pertenecientes a este subgrupo

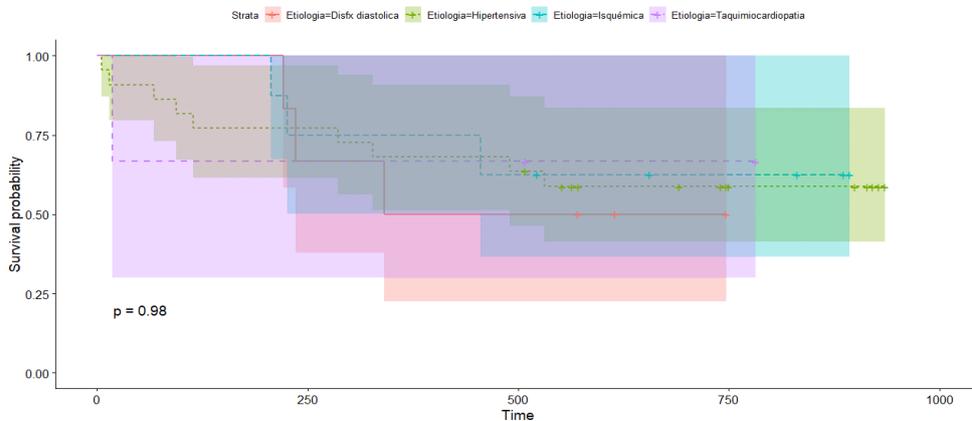
4.A.2.B.1 ANTECEDENTES, EXPLORACIÓN FÍSICA Y MEDICACIÓN

REGRESIÓN DE COX: Ninguna variable alcanzó la significación estadística

Figura 57- Curvas de Kaplan Meier antecedentes, exploración física y medicación subgrupo FEVI preservada



• Figura 58- Kaplan Meier etiología miocardiopatía subgrupo FEVI preservada



4.A.2.B.2. ECOCARDIOGRAMA

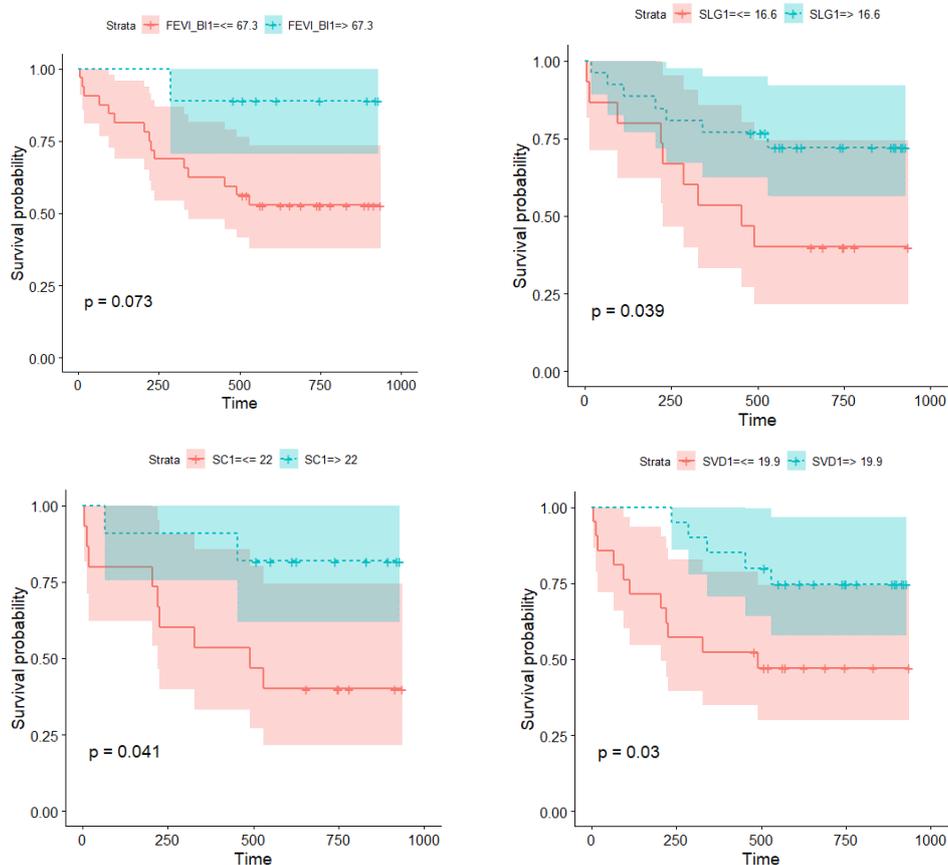
Tabla 77- Modelo de regresión de COX ecocardiograma subgrupo FEVI preservada

	Mortalidad global			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
AD (cm2)	1,0614	0,9911	1,1366	0,0881
VCI (mm)	1,0860	0,9844	1,1982	0,0998
PAPS (mmHg)	1,0629	1,0249	1,1022	0,0010
TAP (cm/s)	0,9922	0,9651	1,0200	0,5783
FEVI_BI	0,9553	0,8810	1,0359	0,2683
SLG (%)	0,8588	0,7536	0,9788	0,0225
SC (%)	0,9219	0,8437	1,0074	0,0723
Índice TEI VD	3865,8080	27,4704	544020,1	0,0011
TAPSE (mm)	0,8480	0,7318	0,9826	0,0283
TAPSE_PAPS	0,0008	0,0000	0,1152	0,0050
S' VD (m/s)	0,6541	0,4501	0,9507	0,0261
SVD (%)	0,7720	0,6680	0,8921	0,0005

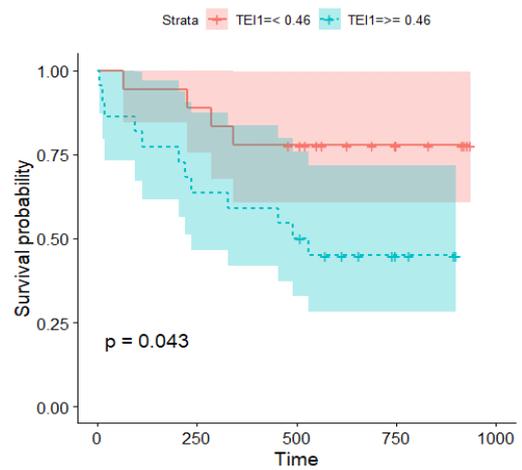
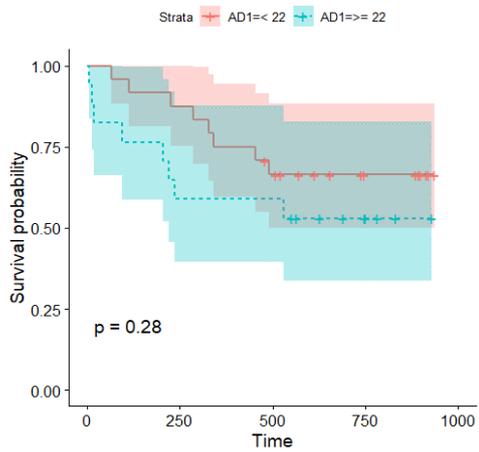
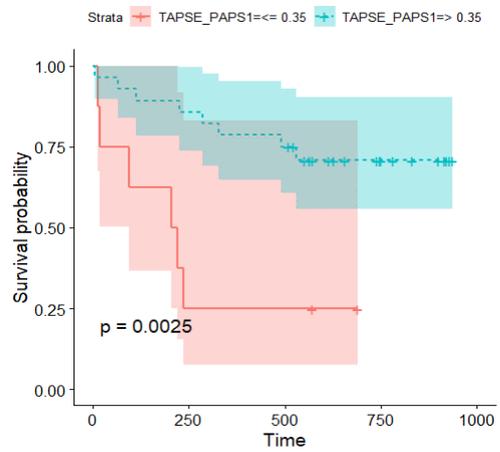
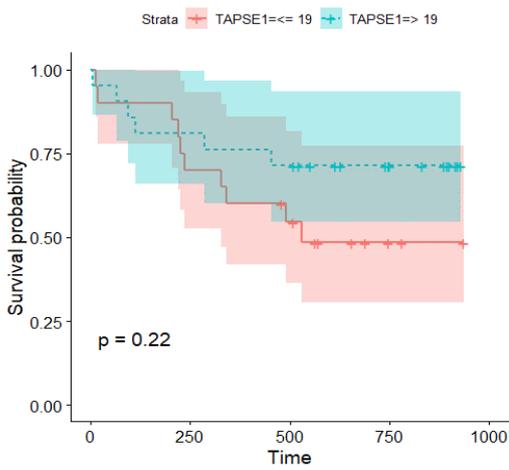
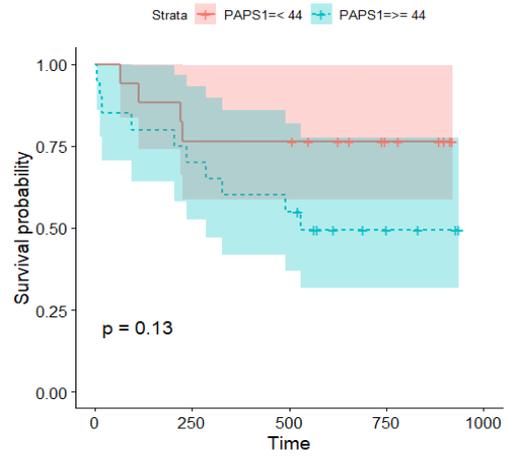
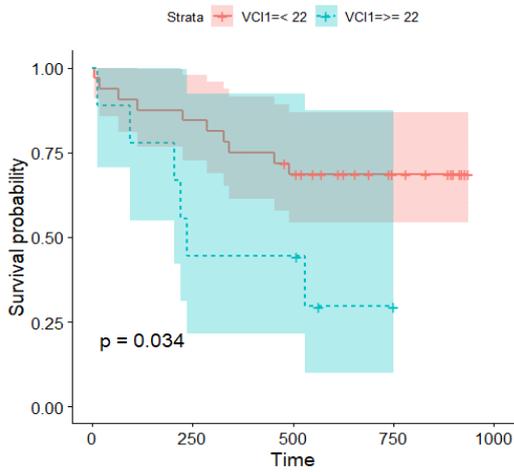
AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricúspid anular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Figura 59- Curvas de Kaplan Meier ecocardiograma subgrupo FEVI preservada

A- FEVI y *strain*



B-Cavidades derechas / presión pulmonar



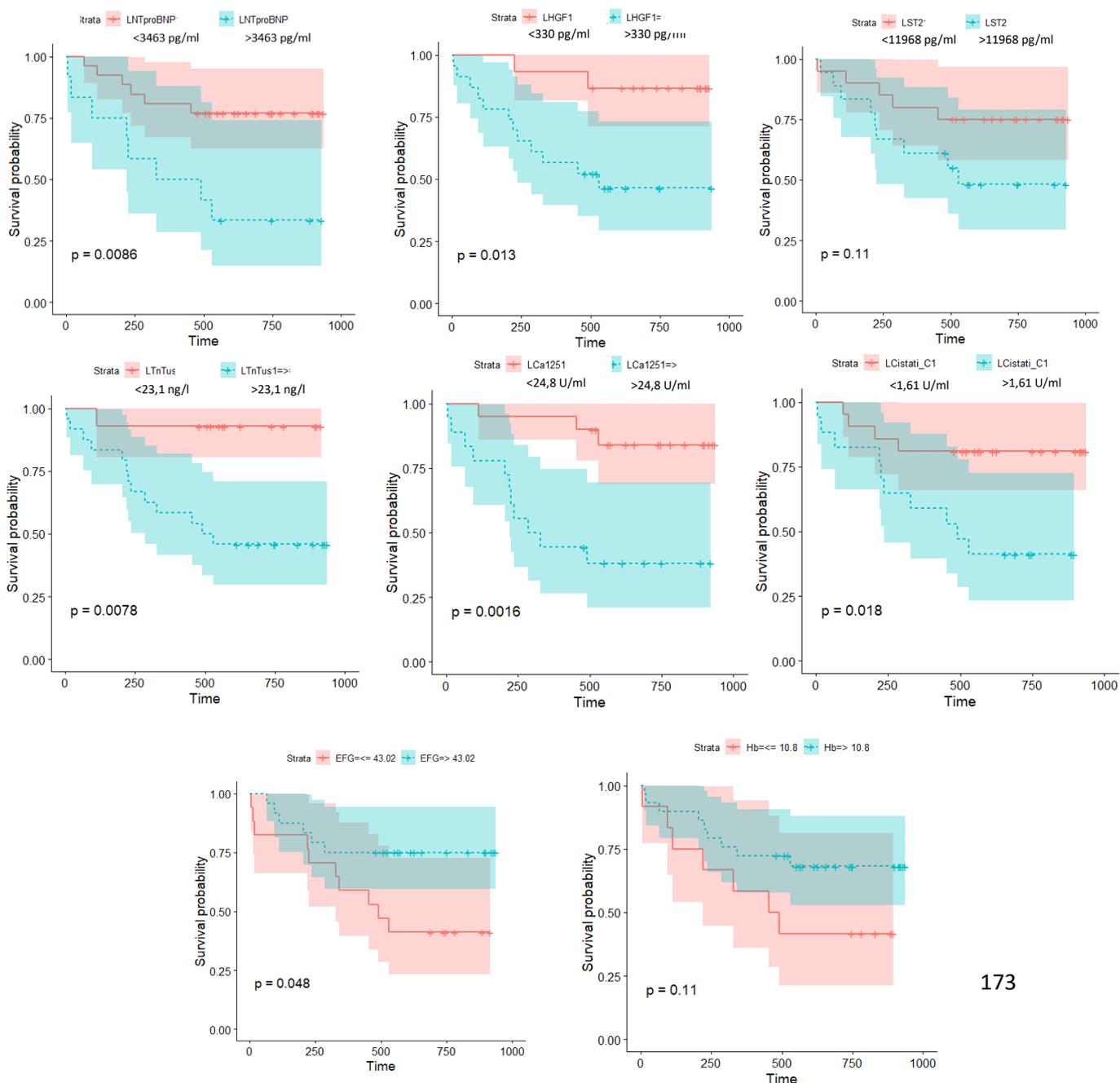
4.A.2.B.3. BIOMARCADORES

Tabla 78- Modelo de regresión de COX biomarcadores subgrupo FEVI preservada

	Mortalidad global			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
NT_PROBNP	1,8041	1,0524	3,0927	0,0319
HGF	3,0073	1,3491	6,7033	0,0071
ST2	2,5039	1,2074	5,1924	0,0136
Ca125	2,5941	1,3799	4,8766	0,0031
TnTus	2,4263	1,3468	4,3711	0,0032
Cistatina-C	3,1074	0,8991	10,7395	0,0731
EFG (ml/min/1,73m2)	0,9723	0,9476	0,9976	0,0322
Hb (g/dL)	0,8185	0,6144	1,0904	0,1711
Ferritina	1,0989	0,6730	1,7944	0,7058

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina

Figura 60- Curvas de Kaplan Meier biomarcadores subgrupo FEVI preservada



4.A.2.B.4. DIFERENCIAS (DELTA) ENTRE EL INGRESO Y LA VISITA AMBULATORIA

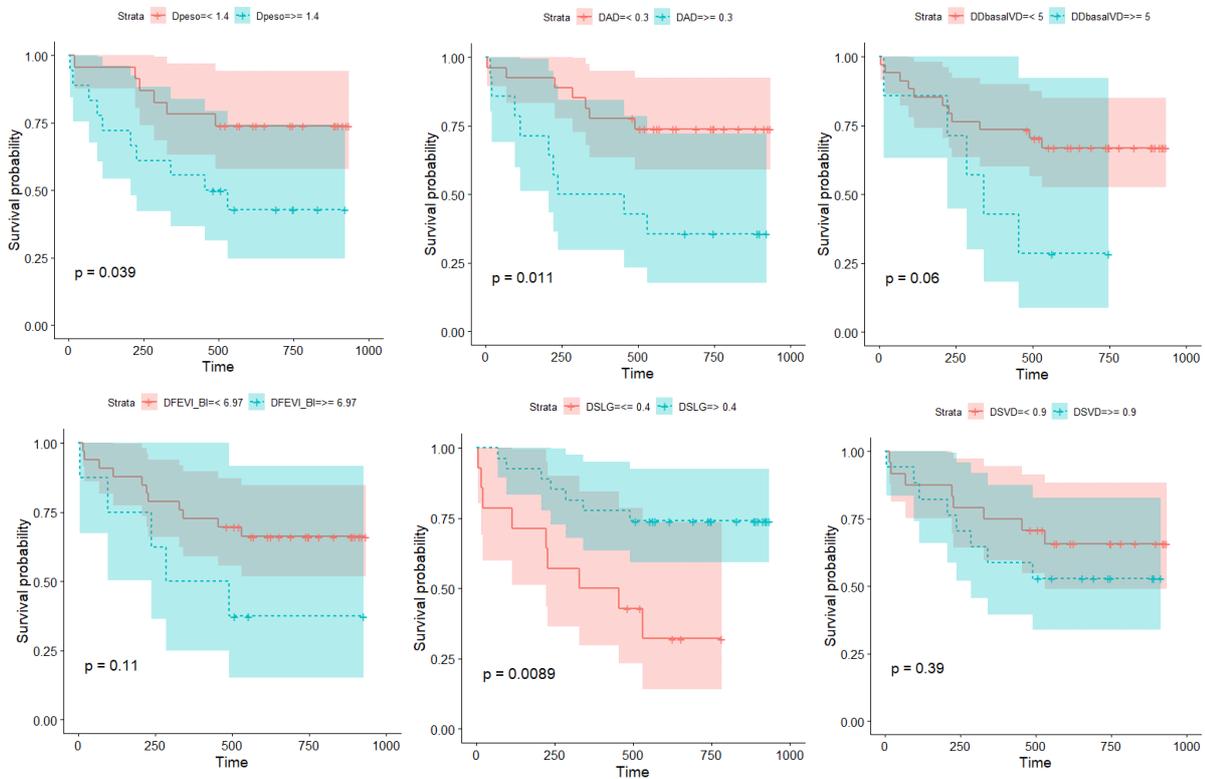
4.A.2.B.4.A. Diferencias exploración física y ecocardiograma

Tabla 79- Modelo de regresión de COX diferencias subgrupo FEVI preservada

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor
D peso	1,1746	1,0160	1,3580	0,0297
D DbasalVD	1,1096	0,9885	1,2455	0,0776
D AD	1,2034	1,0319	1,4035	0,0182
D SLG	0,8892	0,7255	1,0897	0,2859

DiambasalVD: diámetro basal VD. AD: aurícula derecha. SLG: *strain* longitudinal global.

Figura 61- Curvas de Kaplan Meier diferencias subgrupo FEVI preservada



4.A.2.B.4.B. Diferencias Biomarcadores

Tabla 79- Modelo de regresión de COX diferencias biomarcadores subgrupo FEVI preservada

	Mortalidad global			
	HR	Lim inf	Lim sup	P valor
D NT_PROBNP	2,3841	5,7950	9,8085	0,0256
D HGF	1,4202	0,7031	2,8687	0,3220
D ST2	2,0873	0,7447	5,8506	0,1486

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2

Figura 62- Curvas de Kaplan Meier diferencias biomarcadores subgrupo FEVI preservada

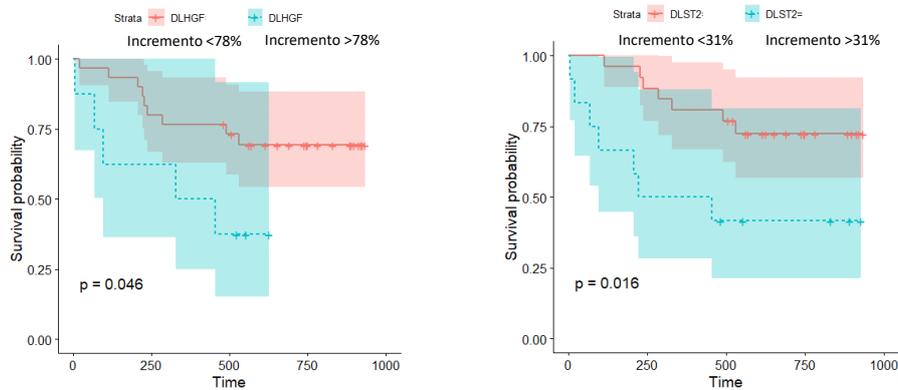


Tabla 80- Análisis multivariante supervivencia subgrupo FEVI preservada

	Mortalidad global			
	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
TEI	33680000	1528,4620	74230000000	0,0007
CA125-1	2,7030	1,3350	5,4730	0,0057
Diferencia peso	1,5560	1,1670	2,0750	0,0026
Concordancia	0,8820		n	37

4.A.3. COMENTARIO SUPERVIVENCIA

Entrevista

El ingreso en el servicio de medicina interna, el antecedente de cardiopatía isquémica (sobre todo la no revascularizada), EPOC, el no debut de IC, la DLP, la edad avanzada (superior a 81,8 años en la cohorte, superior a 71,3 años en el subgrupo de deprimida) y la peor clase funcional (NYHA 3 o 4) se relacionaron con mortalidad en la cohorte a expensas del subgrupo de FEVI deprimida. Únicamente la edad avanzada (superior a 84 años) y el incremento de peso alcanza la significación estadística en el subgrupo de preservada

Ecocardiograma

El pronóstico a partir de las variables ecocardiográficas presenta un diferente comportamiento según el grupo perteneciente de los pacientes estratificados según la FEVI.

De manera global en la cohorte alcanzan la significación estadística varias variables, influenciado por los subgrupos, principalmente el de FEVI deprimida (más numeroso y por tanto con más potencia estadística). Las variables de presión pulmonar (PAPS, algo mejor en el caso de deprimida), el SLG (ligeramente mejor en preservada) y de manera más robusta, el cociente TAPSE/PAPS (para toda la cohorte), presentan rendimientos pronósticos en toda la cohorte y al desglosar por subgrupos. La disminución del tamaño de VD se quedó cerca de la significación estadística, principalmente en el subgrupo de preservada

Otras variables claramente se posicionan y son significativas en uno de los dos subgrupos:

FEVI deprimida

Los tamaños ventriculares (diámetro basal de VD e IMVI) y las presiones de llenado (cocientes E/e' sobre todo valores de e' septales) se relacionaron con la supervivencia.

En cuanto a la contractilidad, el cociente TAPSE/PAPS alcanzó la significación estadística pero el resto de variables de contractilidad, las variables S' de VD, SLG y FEVI en Kaplan Meier alcanzaron la significación estadística, solo de manera débil en la regresión de COX (tablas).

Sin embargo, la variación de los parámetros de contractilidad tanto izquierda como derecha si se relacionaron con una disminución en la mortalidad en este subgrupo.

FEVI preservada

Las variables de contractilidad derecha, con especial mención al índice de TEI y al SVD demostraron su relación con la mortalidad global. El cociente TAPSE PAPS alcanzó la significación estadística. Las otras variables de deformación izquierda (SLG y SC) demostraron su relación con la mortalidad. La disminución del tamaño de AD presentó relación inversa con la mortalidad. La mejoría en el SLG mostró significación estadística en Kaplan Meier pero no en la regresión de COX (p 0,2)

Biomarcadores

Los valores de NT-proBNP y los de TnTus presentaron valor pronóstico en la cohorte y también al distinguir por subgrupos de deprimida y preservada. CA125 presentó un valor pronóstico en ambos subgrupos.

La función renal (EFG estimada mediante creatinina y Cistatina-C) alcanzaron también la significación estadísticas, siendo discretamente superior el valor pronóstico en el subgrupo de deprimida.

La Hb se relacionó con mortalidad global en el subgrupo de deprimida. ST2 y sobre todo HGF, aunque se observó en toda la cohorte, mostró una mejor capacidad predictora de mortalidad en el subgrupo de FEVI preservada.

En cuanto a la reducción del nivel de BMCs, la reducción de NT-proBNP presentó relación con una disminución de la mortalidad. La disminución de la cifra de Cistatina-C mostró relación en el subgrupo de deprimida. De manera más débil la reducción de otros BMCs (ST2 en preservada y HAG y CA125 para la cohorte global) se intuían útiles para la reducción de la mortalidad aunque con un efecto no significativo.

COMENTARIO ANALISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante del estudio de supervivencia para el total de la cohorte el valor ambulatorio de CA125, la edad, la variación del SVD y la variación del diámetro basal de VD fueron las variables seleccionadas (concordancia 0,780)

Al distinguir por subgrupos de FEVI:

- Para el subgrupo de FEVI deprimida la DLP, la edad y el debut de IC y la variación del SVD fueron las variables seleccionadas (concordancia 0,807)
- Para el subgrupo de FEVI preservada el valor ambulatorio de TEI, el valor ambulatorio de CA125 y la variación del peso fueron las variables seleccionadas (concordancia 0,882)

Figura 63- Representación visual del análisis de supervivencia de los parámetros ecocardiográficos obtenidos en la visita ambulatoria clasificados según el subgrupo de FEVI con mayor rendimiento pronóstico para estimar mortalidad global: FEVI deprimida (azul), preservada (amarillo) o común para toda la cohorte (verde)

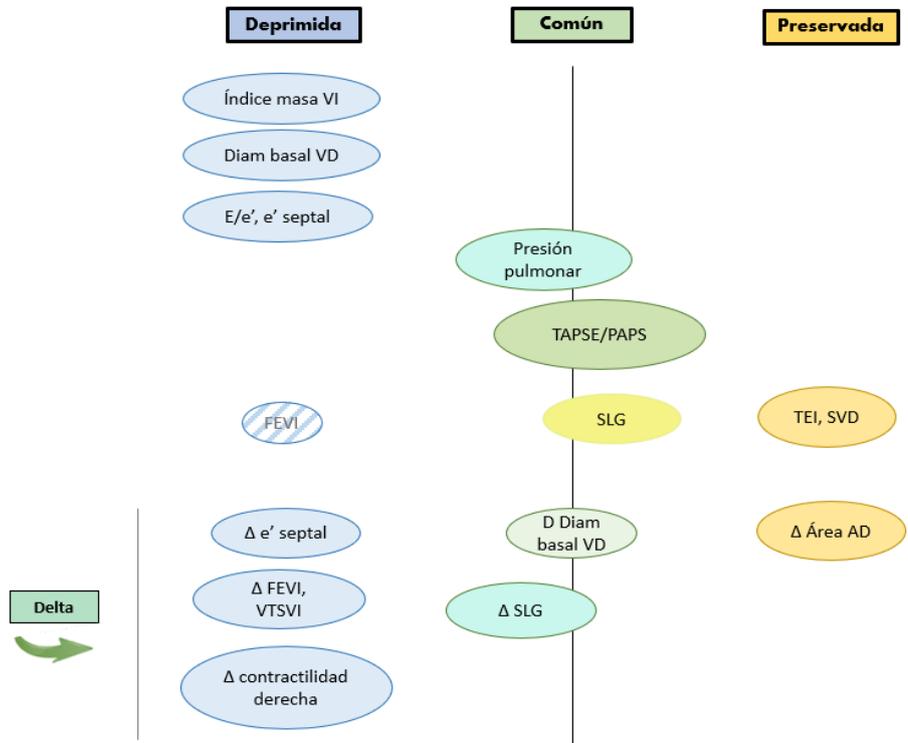
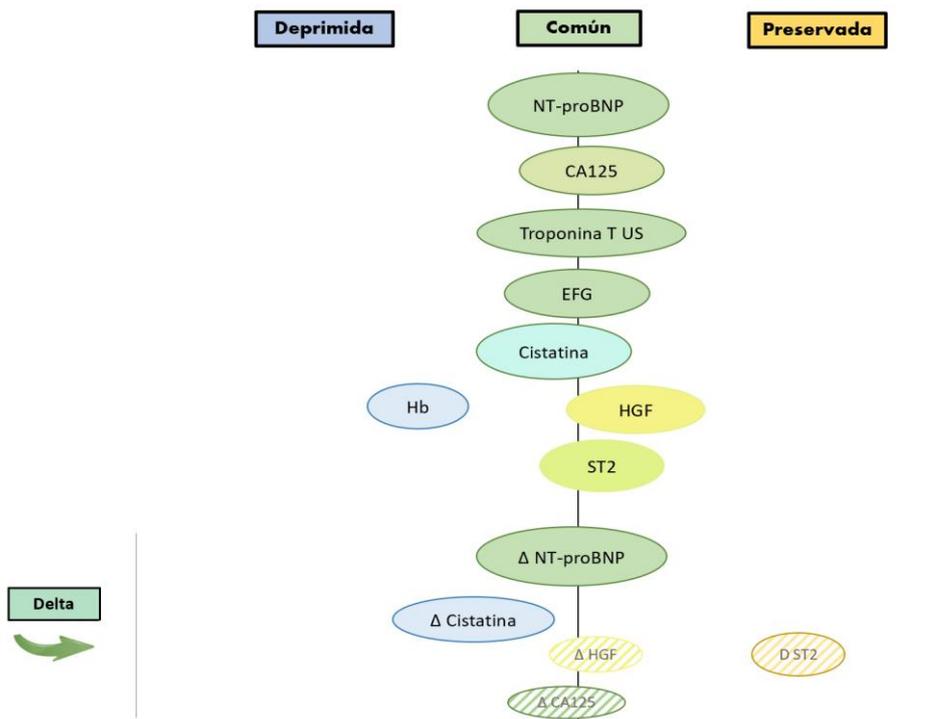


Figura 64- Representación visual del análisis de supervivencia de los biomarcadores sanguíneos obtenidos en la visita ambulatoria clasificados según el subgrupo de FEVI con mayor rendimiento pronóstico para estimar mortalidad global: FEVI deprimida (azul), preservada (amarillo) o común para toda la cohorte (verde)



4.B. ESTUDIO DE INCIDENCIA MACE

Un total de 59 pacientes presentaron el *endpoint* combinado de reingresos por IC y mortalidad CV.

4.B.1. COHORTE

4.B.1.A. ANTECEDENTES, MEDICACIÓN Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Tabla 81- Modelo de azar específico- regresión de COX para antecedentes-exploración física (A), etiología (B) y medicación al alta (C)

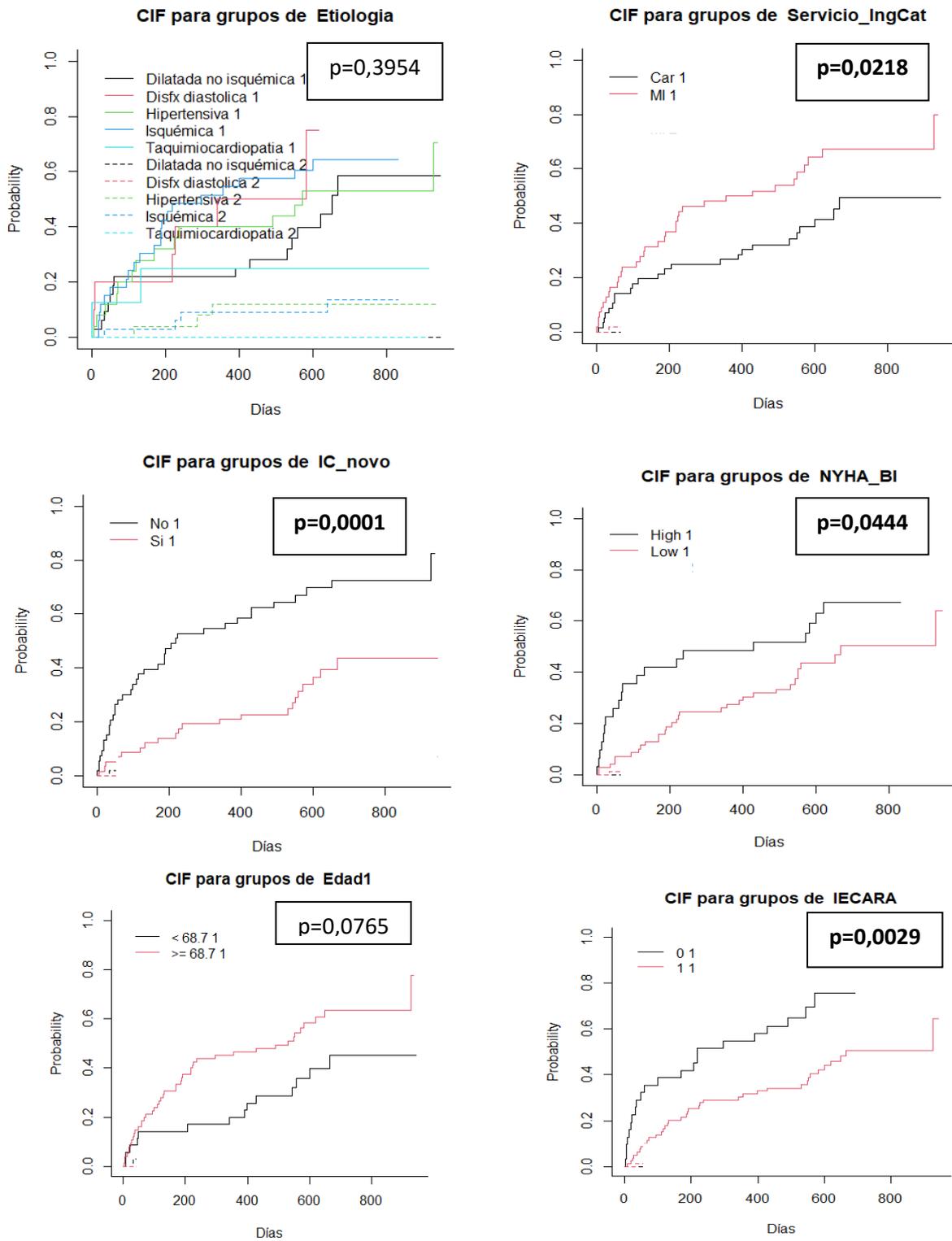
Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
Servicio_IngCat(MedInt)	1,9386	1,1494	3,2697	0,0115
Sexo (hombre)	0,9709	0,5696	1,6549	0,9135
ECG alterado	0,6168	0,3177	1,1974	0,0931
IC_novo	0,3180	0,1852	0,5458	<0,0001
NYHA_BILow	0,5487	0,3111	0,9679	0,0354
Edad	1,0220	0,9989	1,0455	0,0606

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor
EtiologiaDisfx	1,6867	0,6506	4,3730	0,2821
EtiologiaHipertensiva	1,3381	0,6429	2,7852	0,4362
Etiologiasquémica	1,8432	0,9458	3,5919	0,0724
EtiologiaTaquimiocardiopatía	0,6022	0,1375	2,6378	0,5010
MCD no isquémica	1	-	-	-

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
IECA/ARA II	0,3998	0,2331	0,6859	0,0006

ECG: electrocardiograma IC: insuficiencia cardíaca. NYHA: New York Heart Association. MCD: miocardiopatía dilatada. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Figura 65- Curvas de incidencia- azar de subdistribución



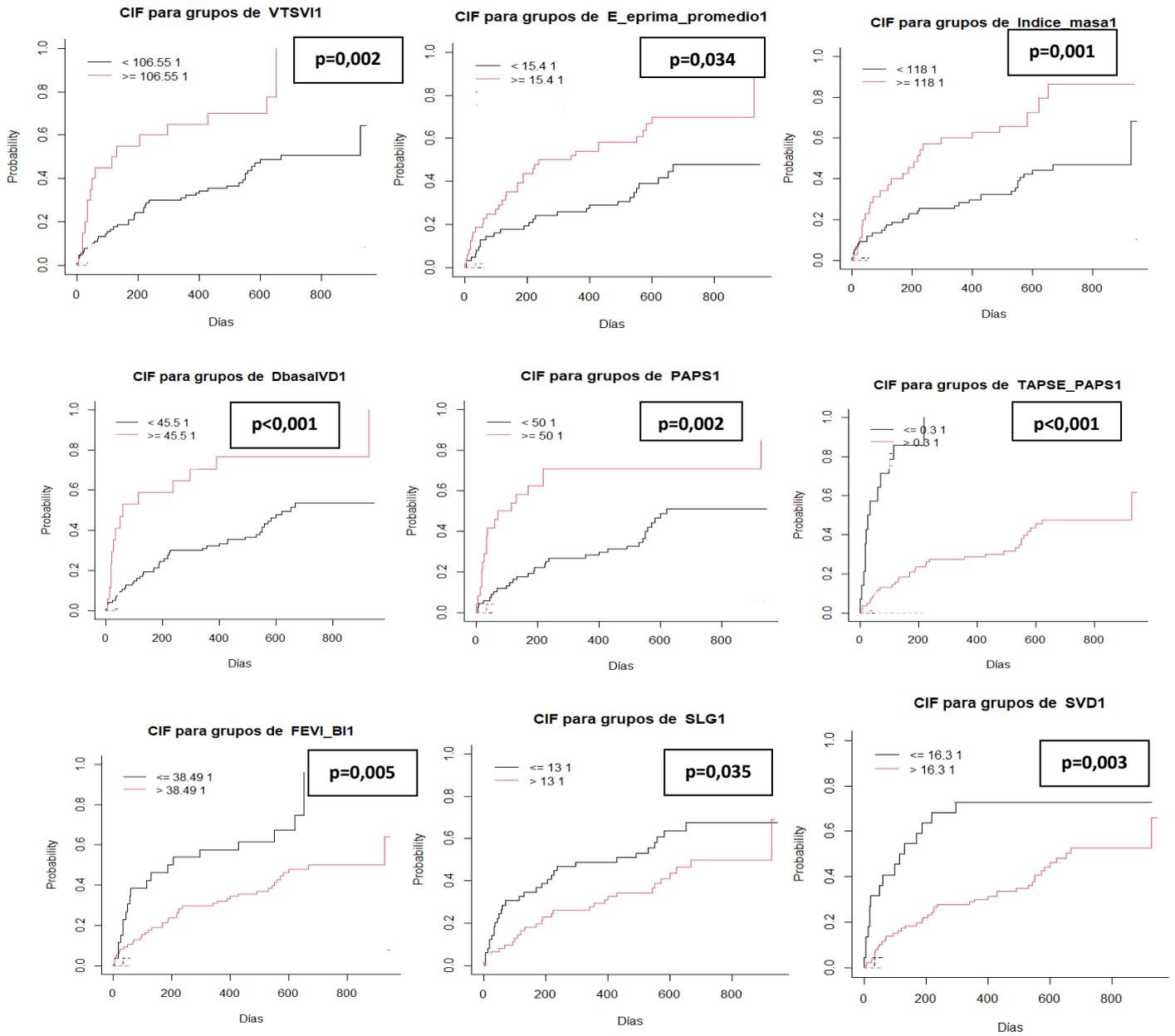
4.B.1.B. ECOCARDIOGRAMA

Tabla 82- Modelo de azar específico- regresión de COX ecocardiograma

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
VTDVI (ml)	1,0031	0,9984	1,0079	0,1944
VTSVI (ml)	1,0056	1,0002	1,0109	0,0400
DbasalVD (mm)	1,0498	1,0035	1,0981	0,0346
AD (cm ²)	1,0503	0,9999	1,1031	0,0503
VCI (mm)	1,0574	1,0047	1,1128	0,0313
PAPS (mmHg)	1,0369	1,0143	1,0599	0,0012
TAP (cm/s)	1,0007	0,9887	1,0129	0,9086
e' septal (cm/s)	0,8049	0,6960	0,9307	0,0032
E/e' promedio	1,0628	1,0187	1,1089	0,0047
E/e' septal	1,0606	1,0237	1,0989	0,0010
E/e' lateral	0,9762	0,8901	1,0707	0,6094
IMVI (g/m ²)	1,0179	1,0079	1,0281	0,0004
FEVI_BI (%)	0,9818	0,9629	1,0010	0,0620
SLG (%)	0,9405	0,8819	1,0029	0,0605
SC (%)	0,9707	0,9185	1,0258	0,2894
TAPSE (mm)	0,9421	0,8756	1,0138	0,1104
TAPSE_PAPS	0,0459	0,0055	0,3854	0,0042
TEI	10,4587	1,7011	64,3019	0,0108
S' de VD (cm/s)	0,9186	0,8070	1,0456	0,1995
SVD (%)	0,9236	0,8616	0,9900	0,0248

VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal de VD. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Figura 66- Curvas de incidencia- azar de subdistribución ecocardiograma



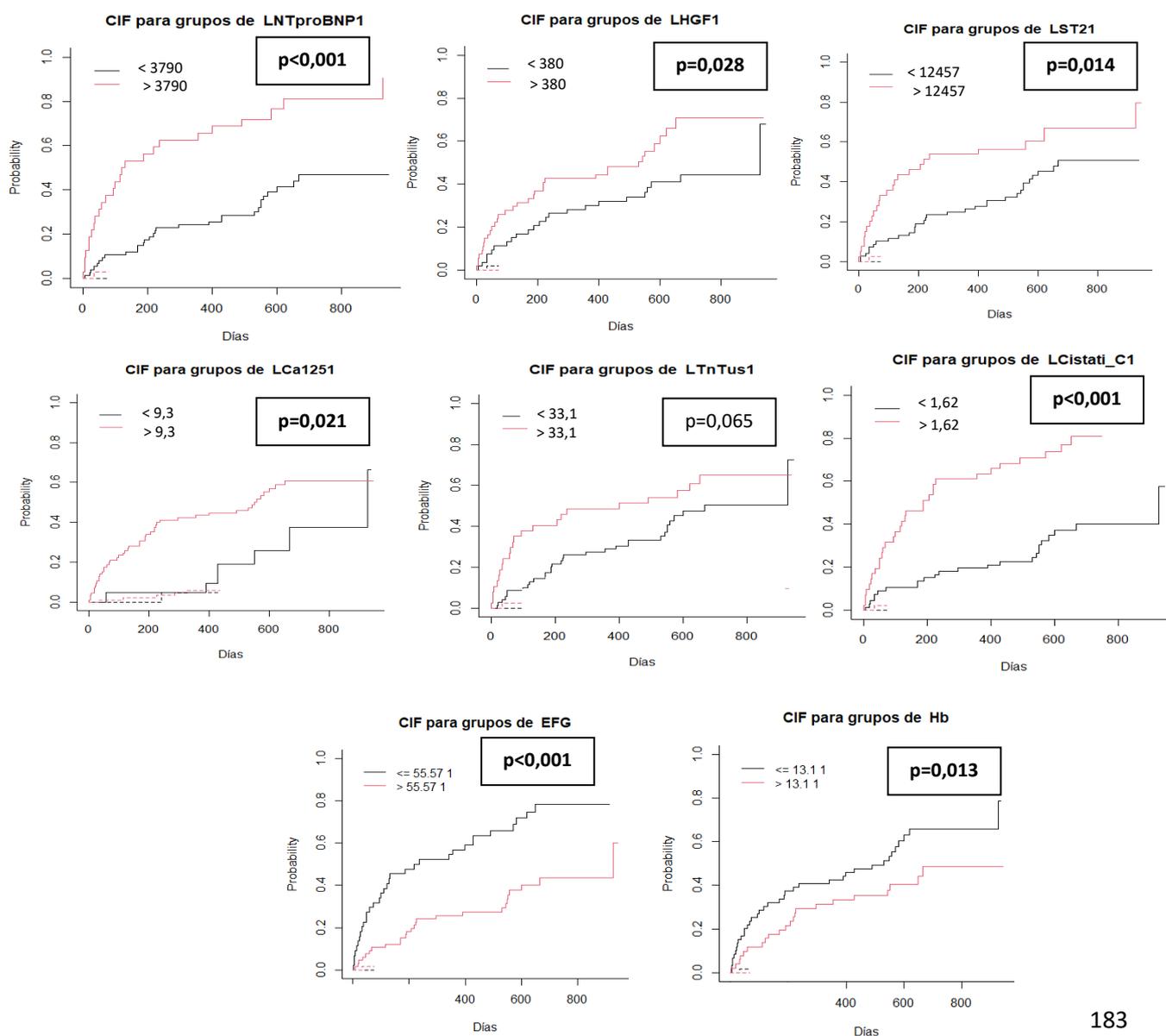
4.B.1.C. BIOMARCADORES

Tabla 83- Modelo de azar específico- regresión de COX biomarcadores

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
NTproBNP	1,7520	1,3533	2,2680	<0,0001
HGF	1,4130	1,0611	1,8816	0,0185
ST2	1,7457	1,1755	2,5926	0,0057
CA125	1,227	0,9608	1,5663	0,1005
TnTus	1,7124	1,2186	2,4061	0,0025
Cistatina_C	5,6173	2,7672	11,4028	<0,0001
EFG (ml/min/1,73m2)	0,9775	0,9658	0,9894	0,0002
Hb (g/dL)	0,8120	0,7096	0,9293	0,0024
Ferritina	0,8787	0,6661	1,1592	0,3596

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTUs: troponina T ultrasensible. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina

Figura 67- Curvas de incidencia- azar de subdistribución biomarcadores



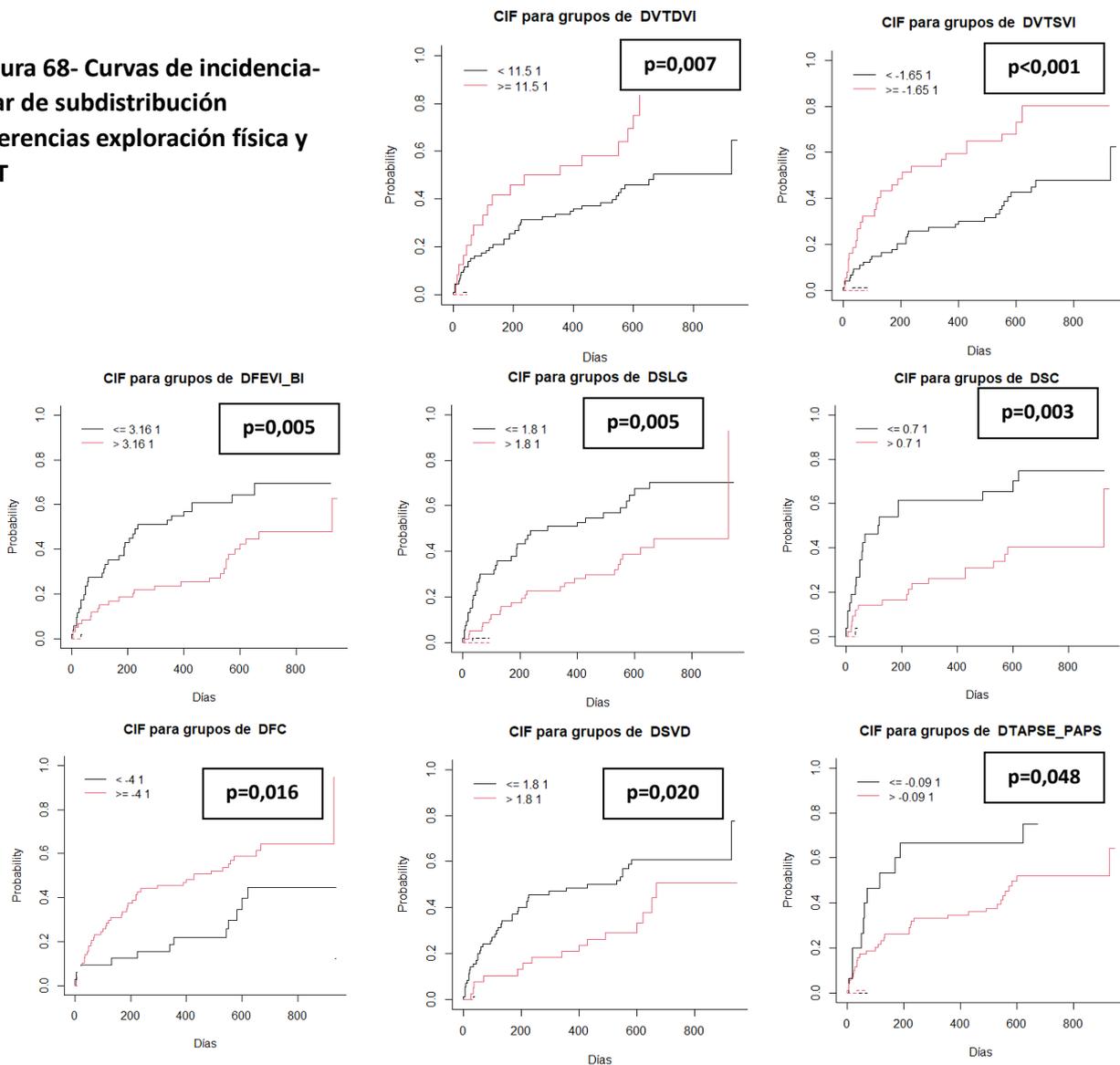
4.B.1.D. DIFERENCIAS (*DELTA*) ENTRE EL INGRESO Y LA VISITA AMBULATORIA

4.B.1.D.1. Diferencias exploración física y ecocardiograma

Tabla 84- Modelo de azar específico- regresión de COX diferencias

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor
D FC	1,0206	1,0040	1,0374	0,0150
D VTDVI	1,0140	1,0016	1,0266	0,0277
D VTSVI	1,0324	1,0161	1,0489	0,0001
D e' septal	0,8058	0,6662	0,9746	0,0257
D IMVI	1,0187	1,0014	1,0364	0,0363
D FEVI_BI	0,9353	0,8998	0,9723	0,0010
D SLG	0,8384	0,7509	0,9362	0,0019
D SC	0,8965	0,8377	0,9594	0,0015
D TAPSE	0,9396	0,8727	1,0116	0,0990
D TAPSE/PAPS	0,4463	0,0889	2,2410	0,3289
D SVD	0,8653	0,7813	0,9583	0,0059

Figura 68- Curvas de incidencia-azar de subdistribución diferencias exploración física y ETT



4.B.1.D.2. Diferencias Biomarcadores

Tabla 85- Modelo de azar específico- regresión de COX diferencias biomarcadores

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
D NTproBNP	1,2917	0,9748	1,7117	0,0753
D HGF	1,2928	1,0227	1,6341	0,0339
D ST2	1,7166	1,1133	2,6470	0,0160
D Cistatina_C	7,2257	1,9419	26,8867	0,0035

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2

Figura 69- Curvas de incidencia- azar de subdistribución diferencias biomarcadores

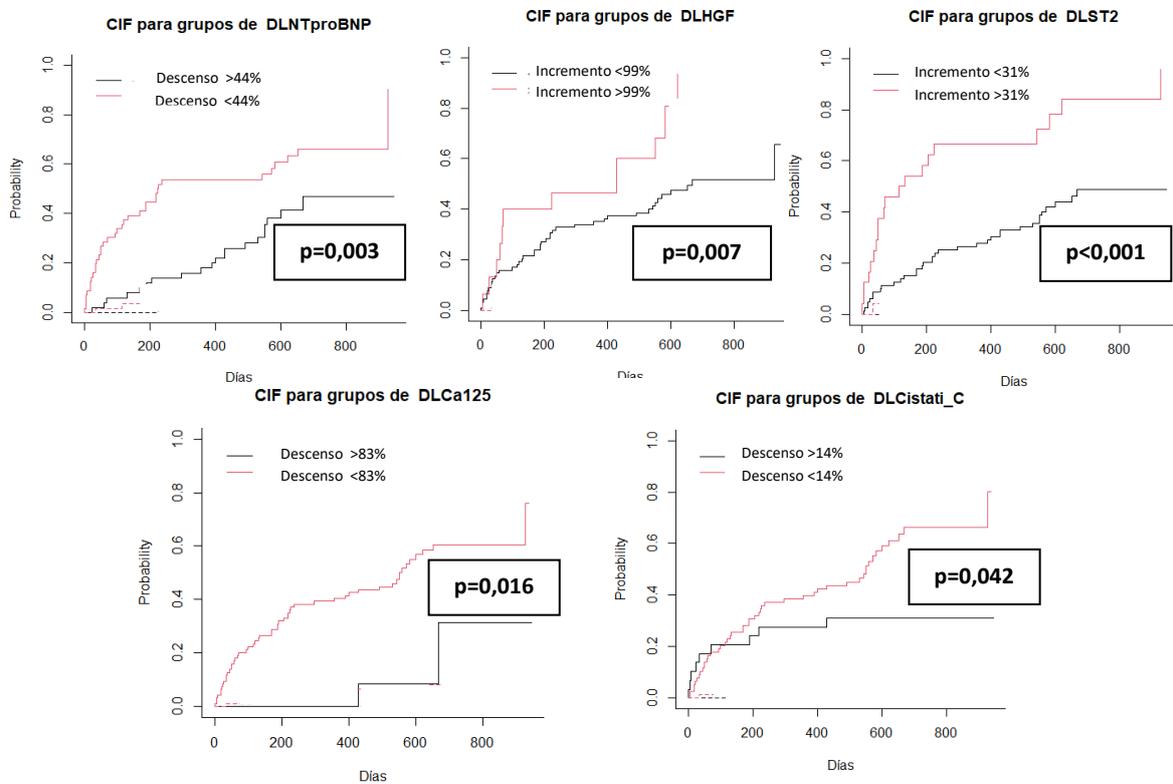


Tabla 86- Análisis multivariante MACE

	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
HGF1	1,5883	1,1381	2,2165	0,0065
Cistatina_C-1	3,9985	1,7287	9,2486	0,0012
Diferencia FEVI_BI	0,9508	0,9115	0,9917	0,0188
Diferencia LST2	1,5735	1,0317	2,3998	0,0353
Concordancia	0,7140		n	103

4.B.2. SUBGRUPOS

4.B.2.A. FEVI DEPRIMIDA

En el subgrupo de FEVI deprimida 36 pacientes presentaron el *endpoint* combinado (MACE)

4.B.2.A.1. ANTECEDENTES Y EXPLORACIÓN FÍSICA

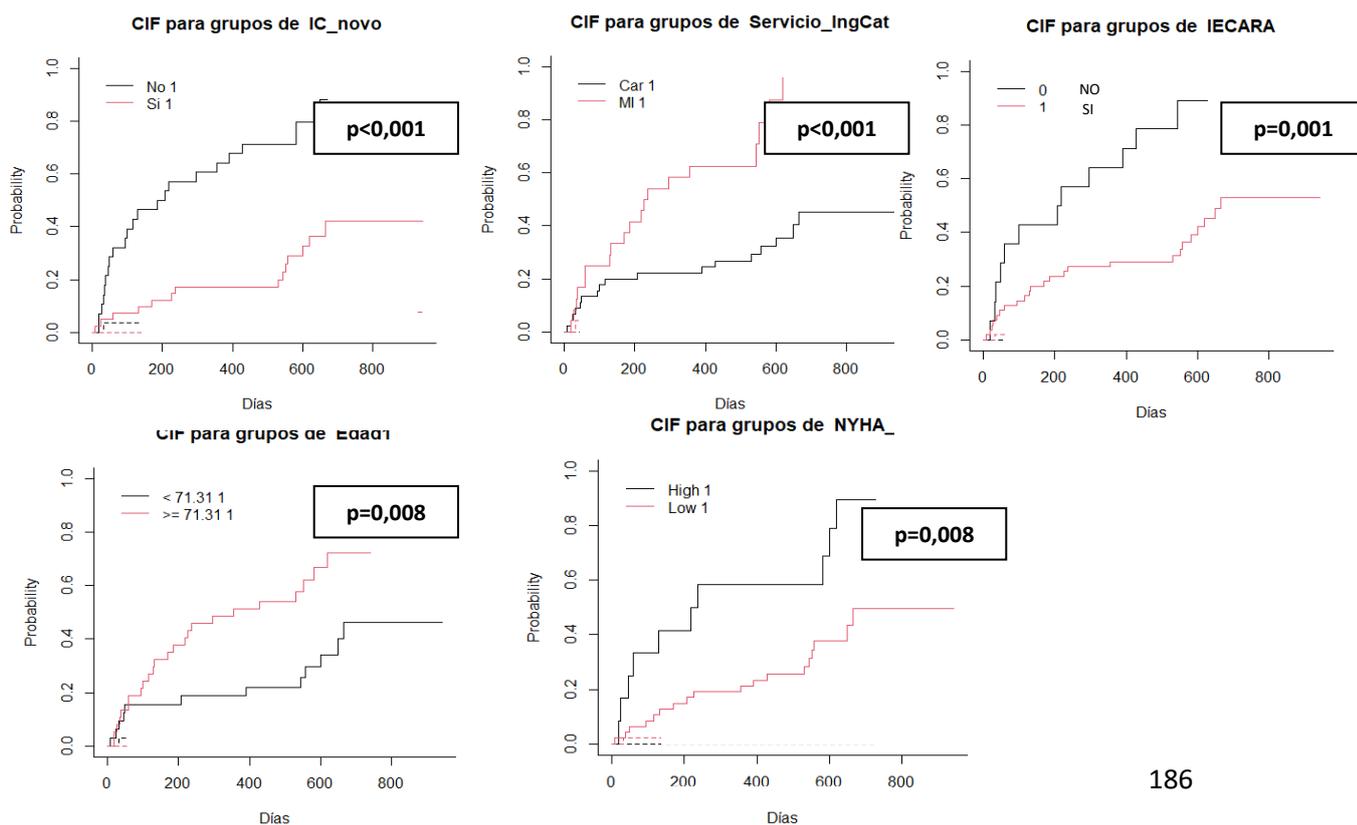
Tabla 87- Modelo de azar específico- regresión de COX para antecedentes-exploración física (A), etiología (B) y medicación al alta (C) subgrupo de FEVI deprimida

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
Servicio_IngCat(MedInt)	4,0651	1,9975	8,2731	<0,0001
CI_Isquemica	1,7781	0,9206	3,4340	0,0824
IC_novo	0,1992	0,0988	0,4016	<0,0001
NYHA_BI	0,3405	0,1565	0,7410	0,0044
Edad	1,0388	1,0082	1,0704	0,0119
Etiología Disfunción sistólica	1,2368	0,2797	5,4694	0,7793
- Etiología Hipertensiva	2,2075	0,4983	9,7790	0,2971
-Etiologia Isquémica	1,8766	0,9229	3,8161	0,0822
- Etiología Taquimiocardiopatía	0,4632	0,0610	3,5174	0,4569
- MCD no isquémica	1	-	-	-

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor
IECA/ARA II	0,2886	0,1402	0,5945	0,0003

CI: cardiopatía isquémica. IC: insuficiencia cardíaca. NYHA: New York Heart Association. MCD: miocardiopatía dilatada. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Figura 70- Curvas de incidencia- azar de subdistribución antecedentes, exploración física y medicación al alta subgrupo FEVI deprimida



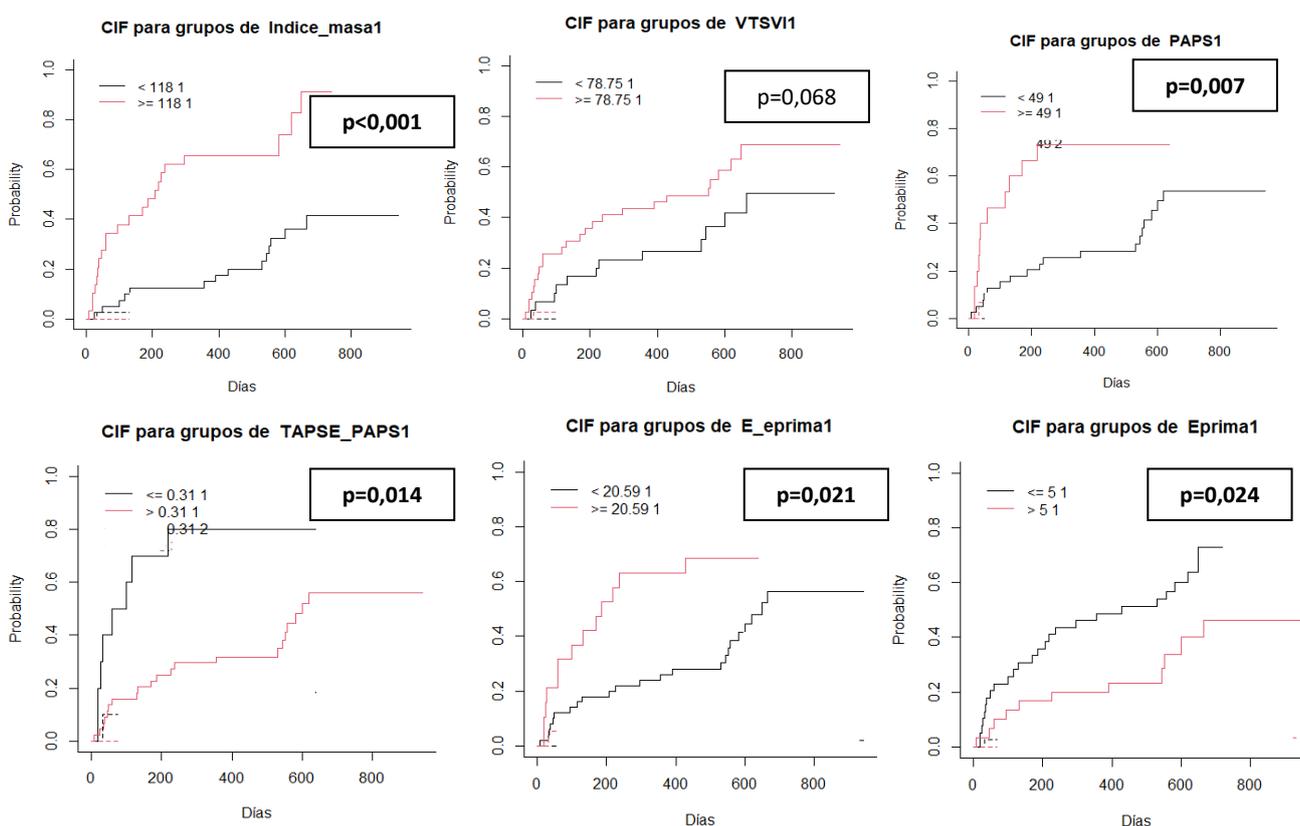
4.B.2.A.2. ECOCARDIOGRAMA

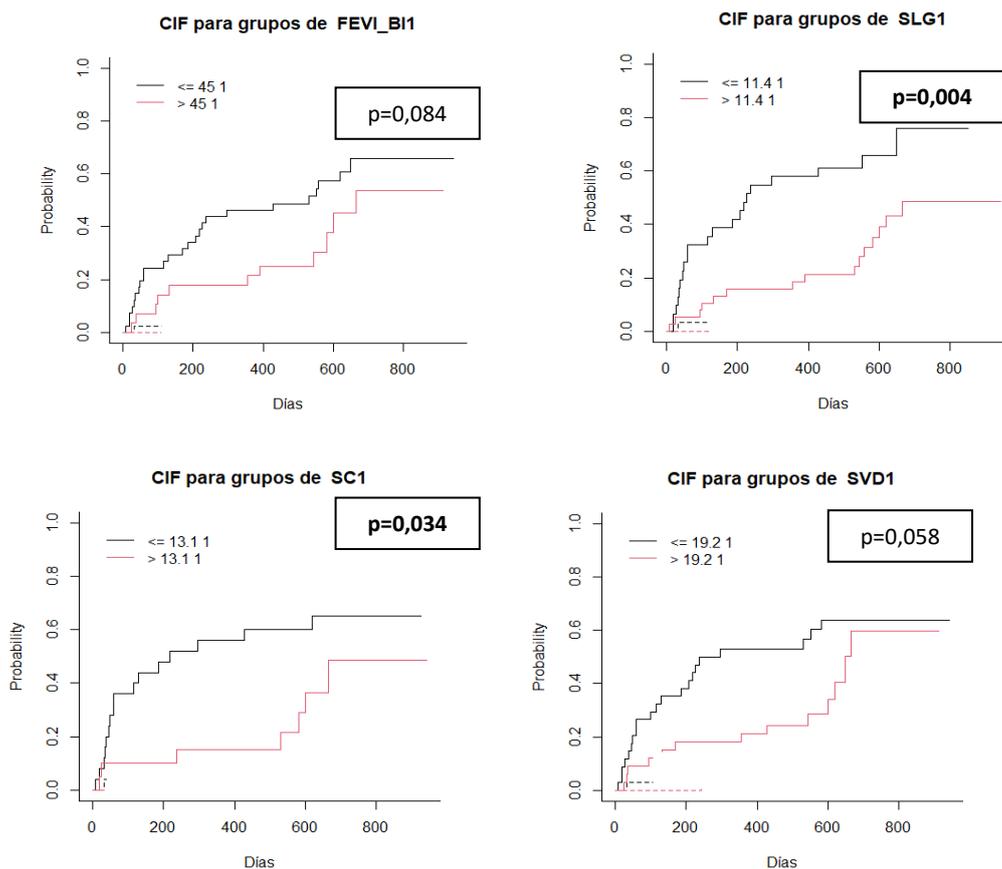
Tabla 88- Modelo de azar específico- regresión de COX ecocardiograma subgrupo deprimida

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
VTDVI (ml)	1,0068	1,0007	1,0131	0,0295
VTSVI (ml)	1,0103	1,0037	1,0169	0,0017
DbasalVD (mm)	1,0612	1,0004	1,1256	0,0481
AD (cm ²)	1,0347	0,9754	1,0975	0,2563
VCI (mm)	1,0636	0,9963	1,1354	0,0625
PAPS (mmHg)	1,0441	1,0129	1,0763	0,0048
TAP (cm/s)	0,9954	0,9801	1,0110	0,5623
E/e' promedio	1,0713	1,0164	1,1292	0,0094
e' septal (cm/s)	0,7641	0,6265	0,9318	0,0069
E/e' septal	1,0661	1,0215	1,1127	0,0028
IMVI (g/m ²)	1,0179	1,0079	1,0281	0,0004
FEVI_BI (%)	0,9492	0,9194	0,9799	0,0011
SLG (%)	0,8598	0,7774	0,9508	0,0029
SC (%)	0,8652	0,7773	0,9632	0,0066
TAPSE_PAPS	0,0532	0,0038	0,7443	0,0278
SVD (%)	0,9407	0,8637	1,0246	0,1608

VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal de VD. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar. IMVI: índice masa de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricúspid anular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Figura 71- Curvas de incidencia- azar subdistribución ecocardiograma subgrupo FE deprimida





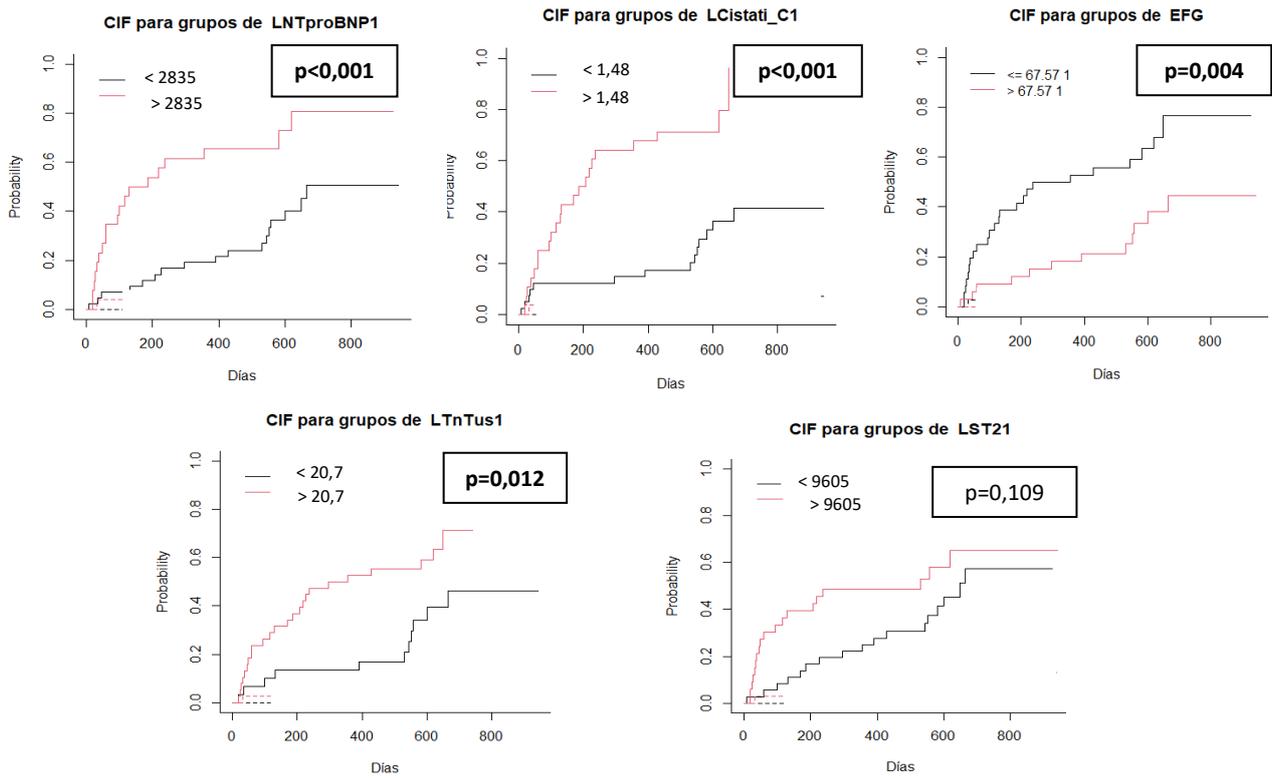
4.B.2.A.3. BIOMARCADORES

Tabla 89- Modelo de azar específico- regresión de COX biomarcadores subgrupo FEVI deprimida

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
NTproBNP	1,7724	1,3194	2,3810	0,0001
HGF	1,3344	0,9638	1,8475	0,0825
ST2	1,5738	0,9383	2,6398	0,0857
CA125	1,2206	0,9239	1,6127	0,1594
TnTus	1,9303	1,2205	3,0528	0,0051
Cistatina_C	10,2495	3,5470	29,6177	<0,0001
EFG (ml/min/1,73m2)	0,9746	0,9592	0,9902	0,0012
Hb (g/dL)	0,7756	0,6565	0,9163	0,0027
Ferritina	0,8602	0,5987	1,2359	0,4147

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina

Figura 72- Curvas de incidencia- azar de subdistribución biomarcadores subgrupo FEVI deprimida



4.B.2.A.4 DIFERENCIAS (DELTA) ENTRE EL INGRESO Y LA VISITA AMBULATORIA

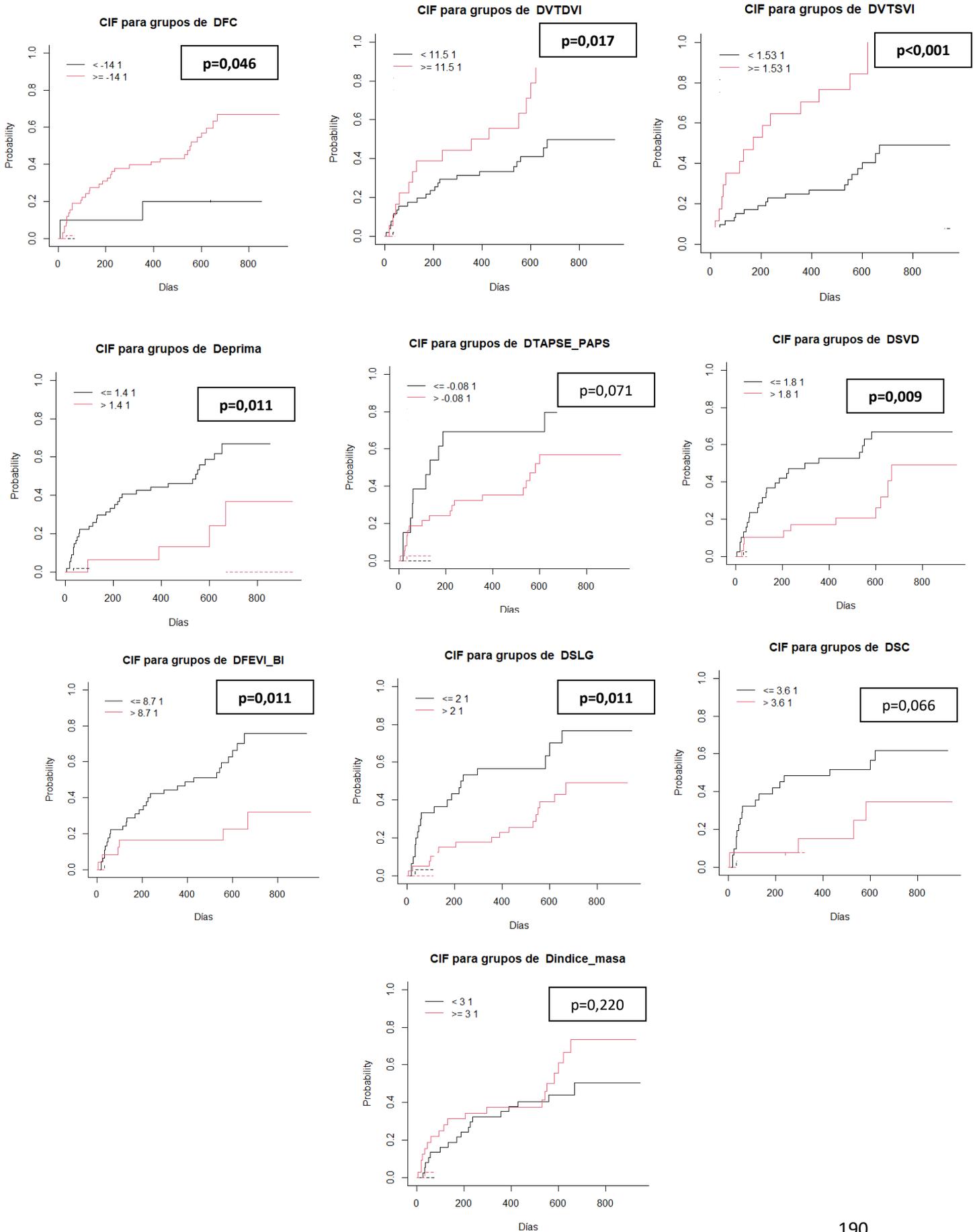
4.B.2.A.4.A. Diferencias exploración física y ecocardiograma

Tabla 90- Modelo de azar específico- regresión de COX diferencias subgrupo FEVI deprimida

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
D FC	1,0276	1,0044	1,0513	0,0196
D VTDVI	1,0145	1,0006	1,0285	0,0410
D VTSVI	1,0337	1,0163	1,0515	0,0001
D DbasalVD	0,9987	0,9242	1,0792	0,9745
D AD	0,9612	0,8766	1,0540	0,4001
D PAPS	1,0351	0,9895	1,0828	0,1315
D e' septal	0,7968	0,6289	1,0094	0,0583
D E/e' septal	1,0215	0,8336	1,1127	0,5347
D IMVI	1,0241	1,0043	1,0442	0,0193
D FEVI_BI	0,9192	0,8801	0,9600	0,0002
D SLG	0,7188	0,6001	0,8609	0,0003
D SC	0,8091	0,7174	0,9124	0,0004
D TAPSE	0,9215	0,8404	1,0104	0,0832
D TAPSE_PAPS	0,2518	0,0287	2,2126	0,2154
D SVD	0,8020	0,7094	0,9067	0,0005

FC: frecuencia cardíaca. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal de VD. AD: aurícula derecha. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. IMVI: índice masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excussion. SVD: *strain* de VD

Figura 73- Curvas de incidencia- azar de subdistribución diferencias subgrupo FEVI deprimida



4.B.2.A.4.B. Diferencias Biomarcadores

Tabla 91- Modelo de azar específico- regresión de COX diferencias biomarcadores deprimida

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
D NTproBNP	1,3249	0,9628	1,8232	0,0853
D HGF	1,2527	0,9628	1,6299	0,0961
D ST2	1,5061	0,9234	2,4564	0,1028
D Ca125	1,2888	0,9925	1,6734	0,0571
D TnTus	1,6041	0,8892	2,8938	0,1183
D Cistatina_C	9,1816	1,8317	46,0246	0,0082

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible.

Figura 73- Curvas de incidencia- azar de subdistribución diferencias biomarcadores subgrupo FEVI deprimida

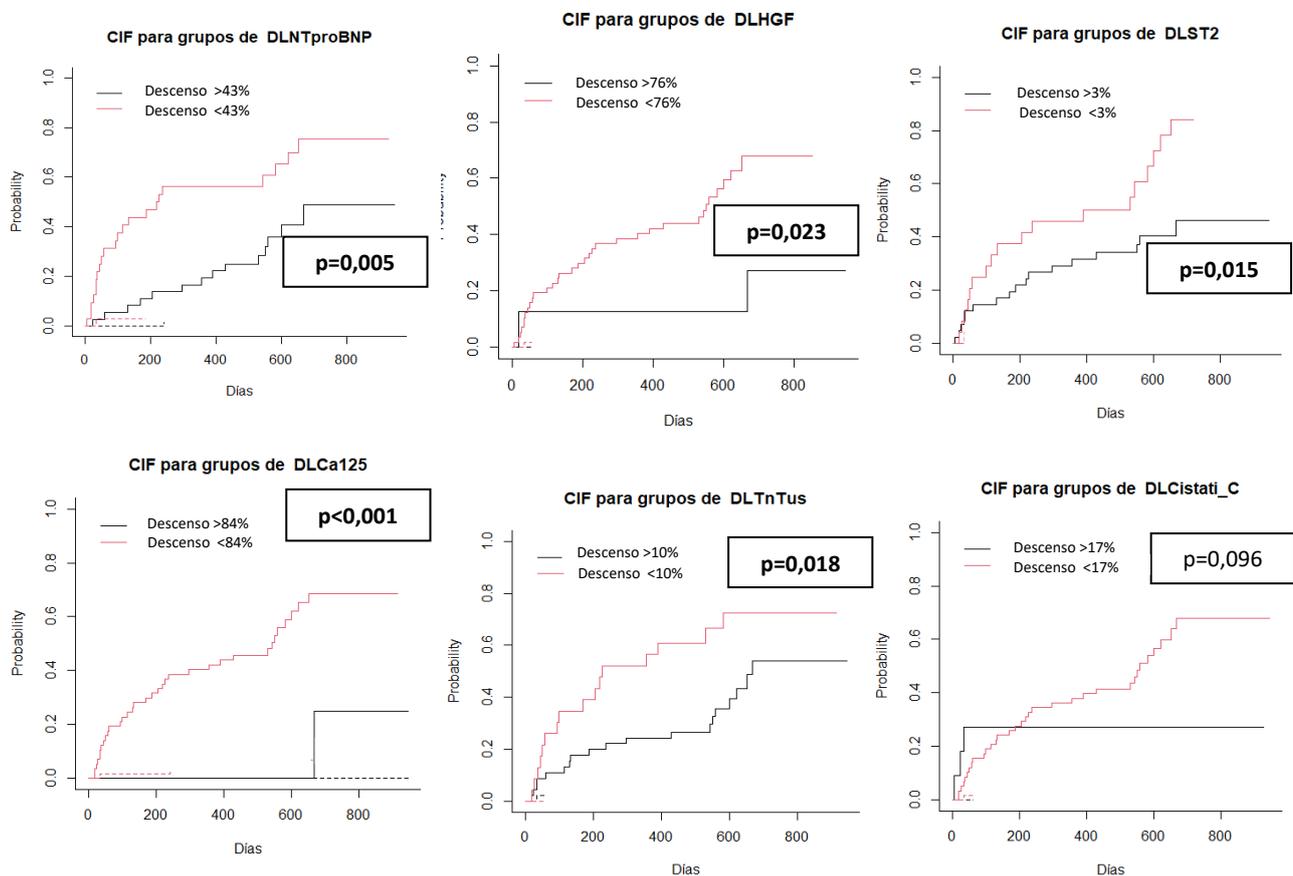


Tabla 92- Análisis multivariante MACE FEVI deprimida

	Mortalidad global			
	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
IC_novo	0,3018	0,1381	0,6596	0,0027
NTproBNP-1	1,5030	1,0913	2,0702	0,0126
Diferencia SLG	0,8522	0,7150	1,0159	0,0744
Concordancia	0,7900		n	68

4.B.2.B. FEVI PRESERVADA

En el subgrupo de FEVI preservada 23 pacientes presentaron el *endpoint* combinado.

4.B.2.B.1. ANTECEDENTES Y EXPLORACIÓN FÍSICA

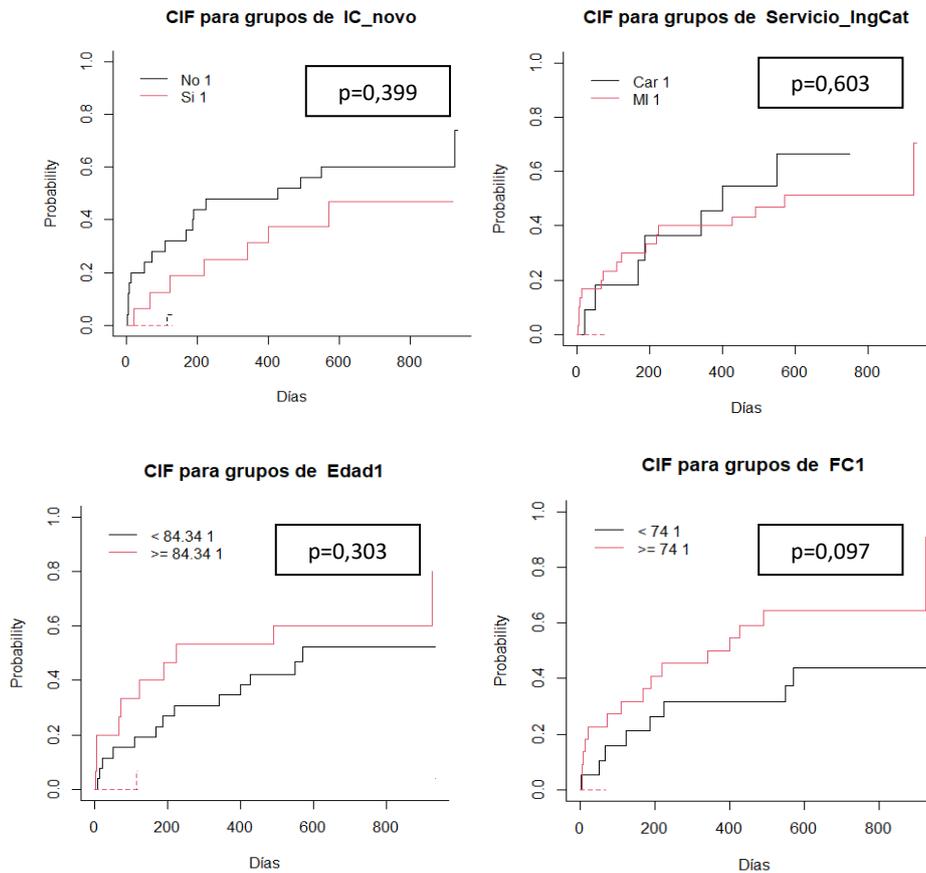
Tabla 93- Modelo de azar específico- regresión de COX antecedentes FEVI preservada

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
Frecuencia cardíaca	1,0266	0,9994	1,0545	0,0512

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor
Etiología Hipertensiva	0,6262	0,1988	1,9730	0,4241
Etiología Isquémica	0,8804	0,2358	3,2877	0,8497
Etiología Taquimiocardiopatía	0,4538	0,0505	4,0762	0,4805
Miocardopatía dilatada no isquémica	1	-	-	-

Ninguna **medicación** se relacionó con la predicción de MACE

Figura 74- Curvas de incidencia- azar de subdistribución antecedentes subgrupo FEVI preservada



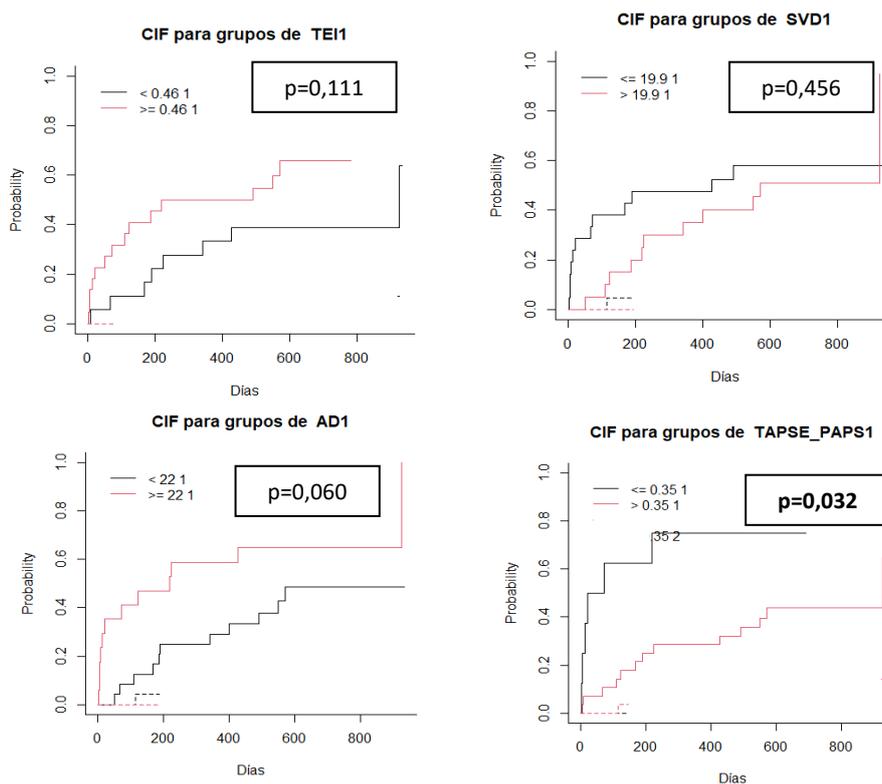
4.B.2.B.2 ECOCARDIOGRAMA

Tabla 94- Modelo de azar específico- regresión de COX ecocardiograma FEVI preservada

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
VTDVI (ml)	1,0039	0,9878	1,0202	0,6376
VTSVI (ml)	1,0105	0,9803	1,0416	0,4986
D basalVD (mm)	1,0413	0,9693	1,1187	0,2668
AD (cm ²)	1,0898	1,0063	1,1803	0,0368
VCI (mm)	1,0529	0,9692	1,1439	0,2198
PAPS (mmHg)	1,0291	0,9956	1,0638	0,0902
TAP (cm/s)	1,0155	0,9922	1,0392	0,1938
E_e' promedio	1,0529	0,9777	1,1338	0,1742
e' septal (cm/s)	0,8022	0,6143	1,0477	0,1075
IMVI (g/m ²)	0,9983	0,9792	1,0177	0,8604
FEVI_BI	0,9819	0,9127	1,0564	0,6245
SLG (%)	0,9658	0,8531	1,0933	0,5817
SC (%)	1,0291	0,9325	1,1358	0,5674
TAPSE (mm)	0,9314	0,8282	1,0476	0,2329
TAPSE_PAPS	0,0491	0,0015	1,5791	0,0897
Índice TEI	4426,0464	40,1236	488238,3	0,0003
S' de VD	0,7632	0,5521	1,0549	0,1104
SVD	0,8668	0,7576	0,9918	0,0355

VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal de VD. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar. IMVI: índice masa de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Figura 75- Curvas de incidencia- azar de subdistribución ecocardiograma subgrupo FEVI preservada



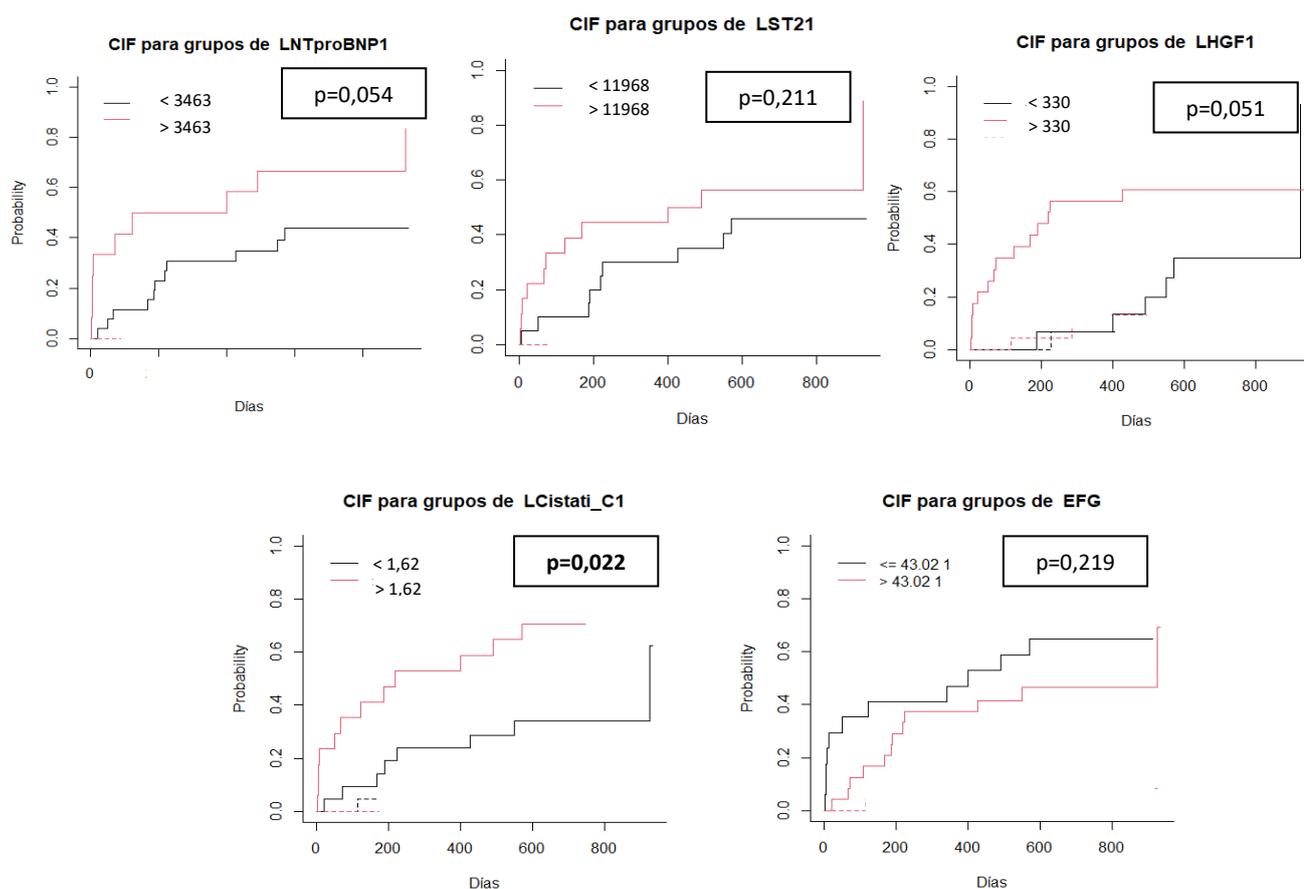
4.B.2.B.3. BIOMARCADORES

Tabla 95- Modelo de azar específico- regresión de COX biomarcadores FEVI preservada

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
NTproBNP	1,6564	0,9985	2,7478	0,0471
HGF	2,1600	1,0116	4,6119	0,0461
ST2	2,1078	1,1184	3,9725	0,0195
CA125	1,2601	0,7557	2,1012	0,3736
TnTus	1,4706	0,8382	2,5801	0,1821
Cistatina_C	4,6566	1,4758	14,6930	0,0062
EFG	0,9773	0,9559	0,9992	0,0389
Hb	0,8449	0,6362	1,1221	0,2430
Ferritina	0,8889	0,5836	1,3539	0,5828

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina

Figura 76- Curvas de incidencia- azar de subdistribución biomarcadores subgrupo FEVI preservada



4.B.2.B.4. DIFERENCIAS (*DELTA*) ENTRE EL INGRESO Y LA VISITA AMBULATORIA

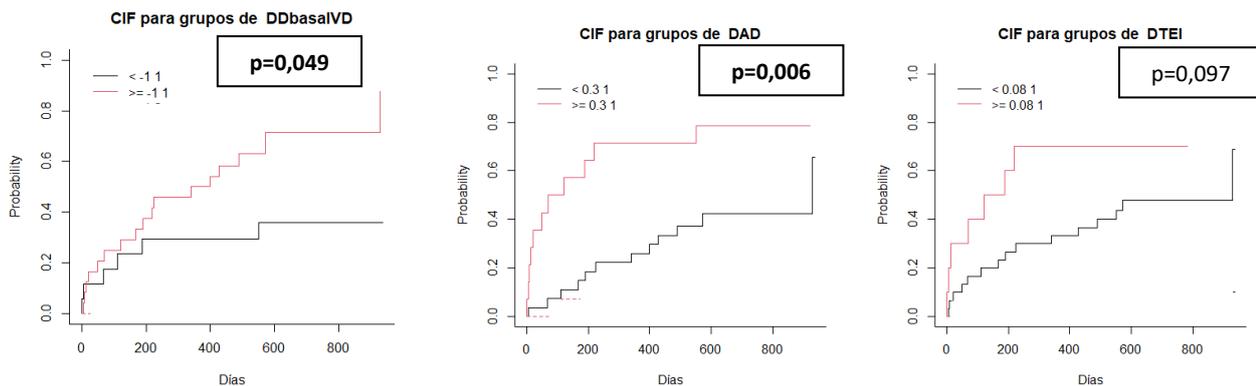
4.B.2.B.4.A. Diferencias exploración física y ecocardiograma

Tabla 96- Modelo de azar específico- regresión de COX diferencias FEVI preservada

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
D peso	1,1182	0,9921	1,2603	0,0684
D VTDVI	1,0156	0,9834	1,0489	0,3475
D VTSVI	1,0340	0,9731	1,0986	0,2809
D DbasalVD	1,1203	1,0155	1,2359	0,0210
D Vol_AI	0,9979	0,9741	1,0223	0,8639
D AD	1,3014	1,1019	1,5370	0,0016
D PAPS	0,9927	0,9479	1,0396	0,7559
DE/e' promedio	0,9912	0,9175	1,0708	0,8225
D e' septal	0,8652	0,6333	1,1819	0,3636
D IMVI	1,0048	0,9685	1,0425	0,7970
D FEVI_BI	0,9907	0,9064	1,0827	0,8360
D SLG	0,9243	0,7569	1,1287	0,4405
D SC	0,9521	0,8526	1,0631	0,3809
D TAPSE/PAPS	1,3207	0,0737	23,67	0,8502
D TEI	10,9916	0,1320	915,4	0,2874
D SVD	1,0115	0,8394	1,2189	0,9040

VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal de VD. Vol_AI: volumen AI. AD: aurícula derecha. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. IMVI: índice masa de VI. FEVI_BI: FEVI biplano. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD

Figura 77- Curvas de incidencia- azar de subdistribución diferencias subgrupo FEVI preservada



4.B.2.B.4.B. Diferencias Biomarcadores

Tabla 97- Modelo de azar específico- regresión de COX diferencias biomarcadores FEVI preservada

Variables	HR	lower 95%	upper 95%	pvalor log-rank
D NTproBNP	1,2163	0,7050	2,0985	0,4804
D HGF	1,5760	0,8658	2,8689	0,1362
D ST2	2,5675	1,1197	5,8873	0,0242
D Ca125	0,7413	0,4226	1,3003	0,2995
D TnTus	0,6959	0,2781	1,7411	0,4404
D Cistati_C	5,3837	0,4819	60,1388	0,1687

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible

Figura 78- Curvas de incidencia- azar de subdistribución diferencias biomarcadores subgrupo FEVI preservada

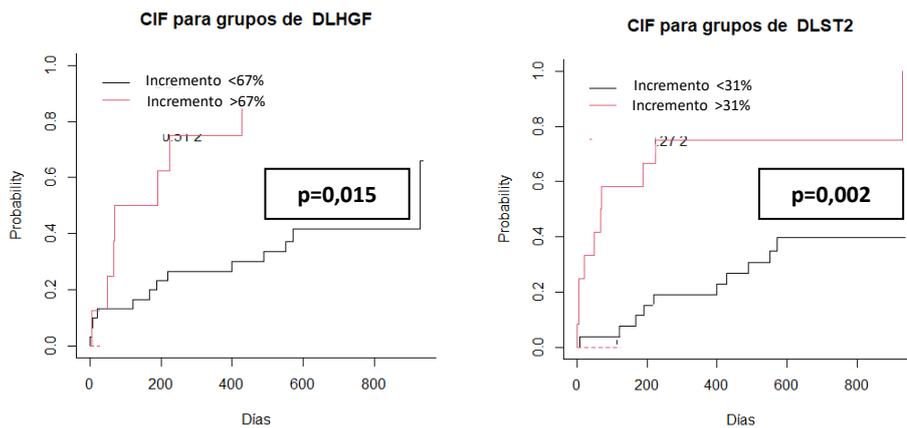


Tabla 98- Análisis multivariante MACE FEVI preservada

	Beta	Lim inf	Lim sup	P valor
ST2-1	2,3270	1,2100	4,4750	0,0113
D AD	1,2960	1,1010	1,5250	0,0019
Concordancia	0,7500		n	38

4.B.3 COMENTARIO INCIDENCIA MACE

Entrevista

En la cohorte, principalmente a expensas del efecto de los sujetos del subgrupo de FEVI deprimida, el ingreso en medicina interna, el no debut de IC, la edad avanzada (superior a 68,7 años en la cohorte, superior a 71,3 años en el subgrupo de deprimida), la peor clase funcional (NYHA 3 o 4), la escasa reducción en la FC y la no toma de IECAs se relacionaron con la incidencia del *endpoint* combinado en el seguimiento.

Ecocardiograma

El ETT ambulatorio en la cohorte para evaluar el *endpoint* combinado alcanzan la significación estadística varias variables, influenciado por cada subgrupo principalmente el de FEVI deprimida (más numeroso). La variable TAPSE/PAPS presenta relación con el pronóstico en la cohorte. Las variables de presión pulmonar (principalmente la PAPS) se presentaron buen rendimiento en toda la cohorte, aunque principalmente en el subgrupo de FEVI deprimida. Se observa un efecto del SVD a lo largo de toda la cohorte, no significativo al desglosar por subgrupos. Al desglosar según subgrupos de FEVI se observa:

FEVI deprimida

El IMVI, la e' septal, la PAPS, los parámetros de deformación izquierda (SLG y SC), junto con el cociente TAPSE/PAPS se relacionaron con la incidencia de MACE en el seguimiento. FEVI, VTSVI y diámetro basal de VD presentaron relación únicamente en regresión de COX.

La mejoría de los parámetros de la e' septal, de contractilidad izquierda (como representación del VD, el SVD), si se relacionaron con menor MACE en el seguimiento

FEVI preservada

TAPSE/PAPS se relacionó en Kaplan Meier y de manera débil en regresión de COX. El tamaño de AD, índice de TEI y SVD demostraron su relación en la regresión de COX. La PAPS se asoció de manera débil.

La disminución del tamaño de las cavidades derechas (diámetro basal de VD y área de AD) presentaron relación con menor MACE.

Biomarcadores

Los BMCs analizados ambulatoriamente concluyeron que NT-proBNP y parámetros relacionados con la función renal (Cistatina-C y EFG estimado a partir de la creatinina) presentaron muy buen valor pronóstico para ambos subgrupos, intuyéndose superior en deprimida. CA125 presentó también un efecto débil a lo largo de la cohorte analizada, sin relacionarse con ningún subgrupo concreto.

TnTus y la Hb presentaron mejor valor pronóstico en el subgrupo de FEVI deprimida. ST2 y sobre todo HGF presentaron utilidad pero principalmente en el subgrupo de preservada.

En cuanto a la reducción del nivel de los BMCs, La reducción del HGF presentó relación con menor MACE en toda la cohorte.

La reducción de ST2, aunque útil en toda la cohorte, resultó significativa de una manera más marcada en FEVI preservada. disminución de la cifra de Cistatina-C se mostró superior en el subgrupo de deprimida. La reducción de cifras de CA125 predijo la incidencia de MACE en el subgrupo de FEVI deprimida. La reducción de NT-proBNP y TnTus aunque se intuyó más útil en el subgrupo de deprimida no alcanzó la significación estadística para estimar MACE.

COMENTARIO ANALISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante para estimar la incidencia de MACE, para el total de la cohorte el valor ambulatorio de HGF, el valor ambulatorio de Cistatina-C, la variación de la FEVI y la variación del ST2 fueron las variables seleccionadas (concordancia 0,714)

Al distinguir por subgrupos de FEVI:

- Para el subgrupo de FEVI deprimida el debut de IC, el NT-proBNP ambulatorio y la variación del SLG fueron las variables seleccionadas (concordancia 0,79)
- Para el subgrupo de FEVI preservada el valor ambulatorio de ST 2 y la variación del área de AD fueron las variables seleccionadas (concordancia 0,75)

Figura 79- Representación visual del análisis de incidencia de los parámetros ecocardiográficos obtenidos en la visita ambulatoria clasificados según el subgrupo de FEVI con mayor rendimiento pronóstico para estimar MACE: FEVI deprimida (azul), preservada (amarillo) o común para toda la cohorte (verde)

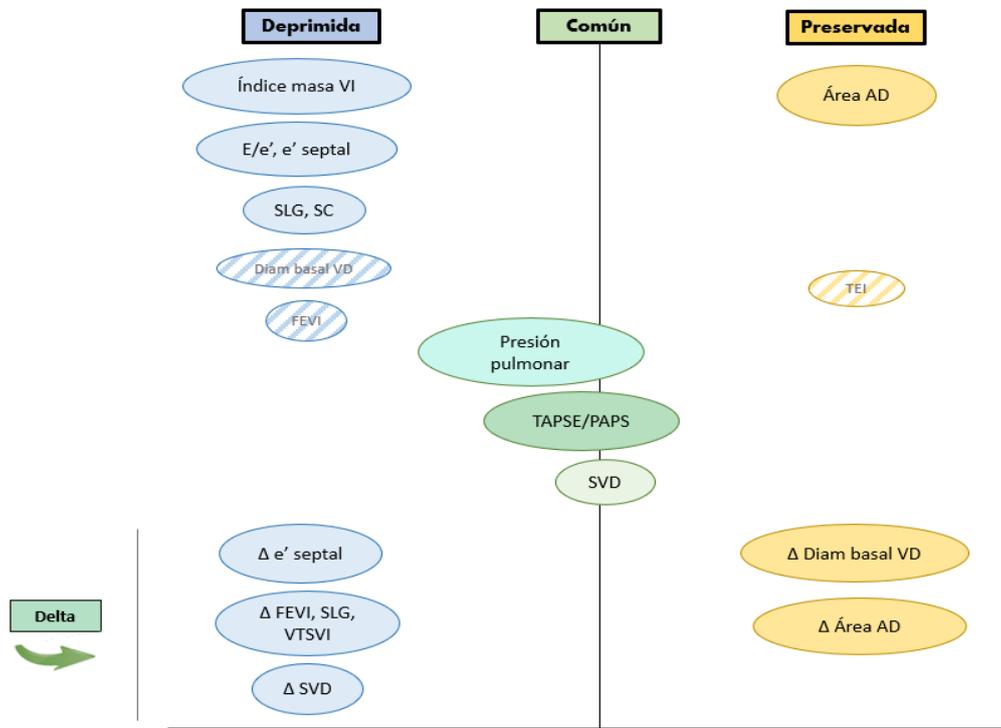
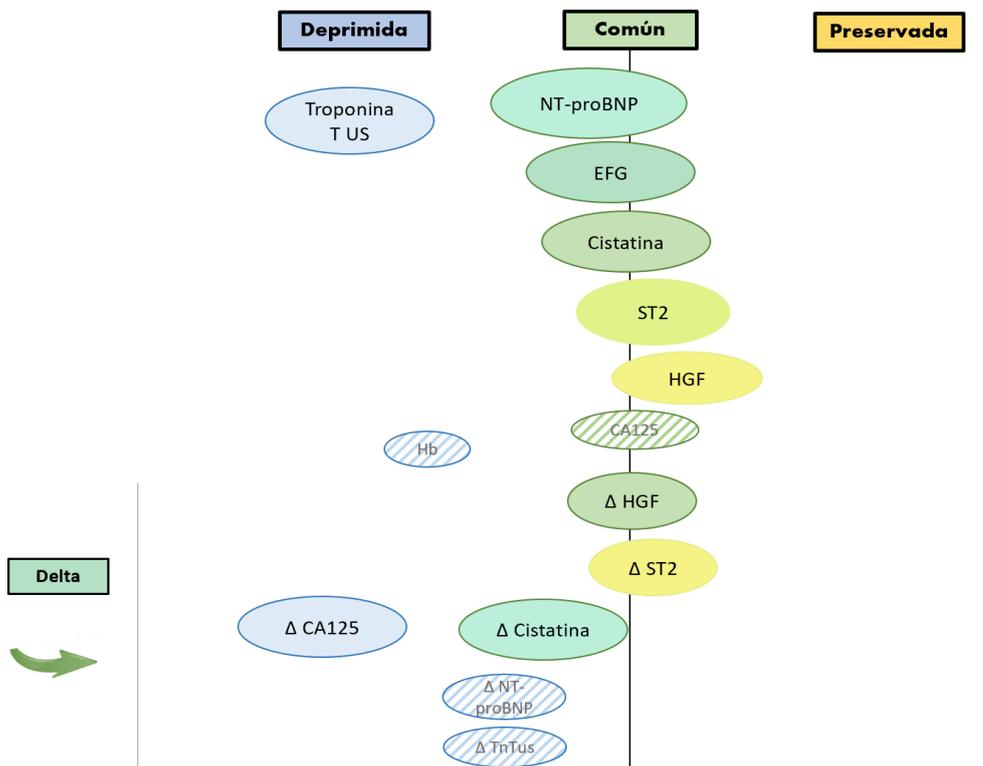


Figura 80- Representación visual del análisis de incidencia de los biomarcadores sanguíneos obtenidos en la visita ambulatoria clasificados según el subgrupo de FEVI con mayor rendimiento pronóstico para estimar MACE: FEVI deprimida (azul), preservada (amarillo) o común para la cohorte



5. ESTUDIO ANALÍTICO FEVI MEJORADA/RECUPERADA

5.A. JUSTIFICACIÓN DEL PUNTO DE CORTE PRONÓSTICO

Tabla 99- (A) Punto óptimos FEVI mejorada según el evento estudiado y (B) rendimiento

ReglaFEVIMej PUNTOSOPTIMOS							
Eventos	Corte	n	Chi cuadrado	OddsRatio	StdErr	Pvalor	AUC
Reingresos IC	4,56	50	0,013	0,350	0,139	0,008	0,627
Mortalidad Global	4,07	53	0,011	0,312	0,134	0,007	0,639
Mortalidad CV	2,89	62	0,032	0,288	0,155	0,021	0,650
Mortalidad IC	3,48	55	0,005	0,122	0,096	0,008	0,712
MACE	3,13	60	0,029	0,394	0,156	0,019	0,613

Óptimos	Puntos de corte (D FEVI)
Reingresos IC	4,56
Mortalidad Global	4,07
Mortalidad CV	2,89
Mortalidad IC	3,48
MACE	3,13

Tabla 100- (A) Punto óptimos REDONDEADOS FEVI mejorada según el evento estudiado y (B) rendimiento

ReglaFEVIMej PUNTOSOPTIMOS REDONDEADOS							
Eventos	Corte	n	Chi cuadrado	OddsRatio	StdErr	Pvalor	AUC
Reingresos IC	5,0	50	0,013	0,350	0,139	0,008	0,627
Mortalidad Global	5,0	53	0,010	0,306	0,134	0,007	0,639
Mortalidad CV	3,0	63	0,041	0,302	0,163	0,026	0,644
Mortalidad IC	3,5	55	0,006	0,122	0,096	0,008	0,712
MACE	4,0	60	0,037	0,412	0,162	0,024	0,609

Redondeados	Puntos de corte (D FEVI)
Reingresos IC y Mort Global	5,0
Mortalidad CV	3,0
Mortalidad IC	3,5
MACE	4,0

Se buscó un punto óptimo para determinar el umbral a partir del cual una variación positiva de la FEVI tuviera relación con el evento estudiado.

Se consideraron reglas de predictoras del pronóstico resultantes de la variación de FEVI, esto es el *delta* FEVI (DFEVI) entre los valores de FEVI_BI del estudio ambulatorio y del estudio basal para la estimación de eventos en el seguimiento (reingresos por IC, mortalidad CV, mortalidad por IC, mortalidad global y MACE). Se analizaron los pvalores y las áreas bajo la curva ROC (AUC) del modelo de regresión logística binaria de la variable DFEVI para cada evento analizado. Se estimó el punto de corte óptimo discriminante de DFEVI (*cut off value*) mediante un procedimiento discreto de cálculo del valor de la AUC para cada evento. Para conseguir una mayor utilidad práctica al valor calculado, se buscó que éste fuese un número entero. Los valores variaron en función del evento, pero se determinó tomar el valor de DFEVI > 5% como punto de corte para determinar una mejora en los niveles de FEVI significativo tomando un criterio de corte específico: si FEVI>5 todos los eventos del seguimiento fueron estimados con una probabilidad muy alta.

Tabla 101- Puntos óptimos en FEVI DEPRIMIDA

FEVI inicial	FEVI <50%											
Variación	>0%				>5%				>10%			
FEVI al mes	cualquiera		FEVI >50%		cualquiera		FEVI >50%		cualquiera		FEVI >50%	
Evento analizado	Pvalor	AUC	Pvalor	AUC	Pvalor	AUC	Pvalor	AUC	Pvalor	AUC	Pvalor	AUC
Reingreso IC	0,058	0,591	0,039	0,582	<u>0,026</u>	<u>0,600</u>	0,029	0,582	0,011	0,600	0,011	0,591
Mort. global	0,071	0,592	0,181	0,556	<u>0,002</u>	<u>0,654</u>	0,032	0,589	0,047	0,583	0,119	0,555
Mortalidad CV	0,048	0,628	0,548	0,531	<u>0,024</u>	<u>0,660</u>	0,160	0,573	0,125	0,584	0,305	0,545
Mortalidad IC	0,038	0,651	0,176	0,582	-	-	-	-	-	-	-	-
MACE	0,052	0,593	0,121	0,561	<u>0,019</u>	<u>0,606</u>	0,040	0,577	0,014	0,596	0,017	0,582
Número casos	58		23		<u>35</u>		19		21		14	

Los umbrales en números enteros, evaluados para determinar el valor del delta que fuera pronóstico en el subgrupo de FEVI deprimida mostraron igualmente que la mejoría superior al 5% presentó el mejor rendimiento pronóstico en los pacientes estudiados, para cualquiera de los eventos analizados y de manera genérica con un mejor área bajo la curva que el resto de valores propuestos más específicos como DFEVI> 10% o muy inespecíficos como DFEVI>0%.

De igual manera la mejoría de la FEVI por encima del 5% (DFEVI>5%), sin necesidad de alcanzar valores finales de FEVI>50% fueron adecuados (incluso superiores a los valores de FEVI final >50%) para predecir los eventos en el seguimiento.

5.B. VARIABLES PREDICTORAS DE MEJORÍA DE FEVI >5%

5.B.1. COHORTE

Tabla 102- Características clínicas, ecocardiográficas y analíticas de la cohorte según la variación de la FEVI menor o mayor del 5%. Se muestran también las medias de las diferencias de los valores entre estudios. Se muestran los % de casos de cada grupo o los valores medios, la desviación estándar, la diferencia de proporciones y el pvalor (p) del contraste de diferencia de proporciones;

N=110	Variación FEVI <5% (n=60)		Variación FEVI ≥5% (n=50)		Diferencias	p
	Media	Std	Media	Std		
Sexo hombres (%)	66,70	7,65	64,00	5,66	-2,70	0,7696
Edad (años)	75,63	10,73	71,63	14,26	-4,00	0,1060
Servicio Ingreso (Med Int)	60,00	6,55	36,00	6,53	-24,00	0,0122
HTA (%)	76,70	8,63	80,00	4,31	3,30	0,6734
DM2 (%)	41,70	6,42	52,00	7,00	10,30	0,2792
FA (%)	55,00	7,42	64,00	5,95	9,00	0,3391
EPOC (%)	35,00	5,37	20,00	7,18	-15,00	0,0816
DLP (%)	50,00	6,51	42,00	6,91	-8,00	0,4021
Debut IC (%)	36,70	6,62	70,00	6,07	33,30	0,0005
CI revascularizada (%)	18,30	4,05	16,00	8,41	-2,30	0,7472
CI no revascularizada (%)	23,30	4,41	8,00	6,39	-15,30	0,0304
TA sistólica (mmHg)	124,23	19,29	126,68	20,53	-2,45	0,5240
TA diastólica (mmHg)	71,12	12,86	75,80	11,45	-4,68	0,0460
Frecuencia cardíaca	73,93	12,01	78,00	11,41	-4,07	0,0720
IMC (kg/m ²)	28,96	4,60	28,60	5,62	0,35	0,7250
Ecocardiograma						
DTDVI (mm)	56,01	9,28	53,96	6,63	2,05	0,1930
VTDVI (ml)	132,80	66,70	121,17	45,34	11,63	0,2970
VTDVI indexado (ml/m ²)	72,12	33,16	66,22	20,00	-5,90	0,2560
VTSVI (ml)	79,20	56,25	71,01	37,94	8,19	0,3830
VTSVI indexado (ml/m ²)	42,57	42,57	38,67	18,10	-3,90	0,3970
IMVI (g/m ²)	107,53	30,27	99,30	21,52	8,23	0,0990
Diámetro basal VD (mm)	40,72	6,43	39,54	4,85	1,18	0,2770
Volumen AI (ml)	94,55	34,23	95,03	29,37	-0,49	0,9360
Volumen AI index (ml/m ²)	52,39	18,85	52,46	14,31	0,07	0,9830
PAPS (mmHg)	47,62	13,32	45,12	16,24	2,50	0,4330
VCI (mm)	18,52	4,71	17,99	4,89	0,52	0,5730
E/e'	16,31	7,01	14,79	4,11	1,52	0,1800
e' (m/s)	5,76	1,77	5,89	1,61	-0,13	0,6960
FEVI (%)	46,45	15,15	44,13	11,41	-2,32	0,3630
SLG (%)	11,93	4,75	12,08	3,51	-0,16	0,8440
SC (%)	14,09	7,07	14,55	5,82	-0,46	0,7210
TAPSE (mm)	19,41	3,39	18,03	3,45	1,38	0,0390
TAPSE/PAPS	0,42	0,12	0,45	0,19	-0,03	0,3850
SVD (%)	10,95	2,02	10,32	2,43	0,63	0,1480
Índice TEI VD	0,57	0,16	0,55	0,16	0,02	0,5000
Analítica						
NTproBNP (pg/ml) (IQ)	8,42	1,09	8,30	0,85	0,12	0,5280
Cistatina-C (mg/l) (IQ)	0,5250	0,3460	0,3791	0,3220	0,1460	0,0240
Ca125 (U/ml) (IQ)	3,67	1,04	4,03	1,16	-0,35	0,0980
ST 2 (pg/ml) (IQ)	9,57	0,85	9,30	0,87	0,26	0,1220
TnTus (ng/l) (IQ)	3,60	0,75	3,55	1,00	0,04	0,8070
EFG (ml/min/1,73m ²)	53,1112	21,2554	66,3499	21,2895	-13,2390	0,0020
Sodio (mEq/l)	140,5417	4,0270	141,1620	2,4936	-0,6200	0,3450
Hb (g/dL)	12,8733	2,3284	13,1280	1,9842	-0,2550	0,5370
Medicación						
IECA/ ARA II (%)	65,00	8,57	80,00	4,50	15,00	0,0816

Beta-bloqueantes (%)	84,70	9,29	88,00	3,35	3,30	0,6231
Antialdosterónicos (%)	39,00	6,10	44,00	7,40	5,00	0,5960
Digoxina (%)	15,30	3,88	28,00	9,36	12,70	0,1041
Diurético de Asa (%)	93,20	7,59	86,00	3,51	-7,20	0,2124
DIFERENCIAS (D)						
D Frecuencia cardíaca	4,6167	15,2628	-2,1429	14,7012	6,7600	0,0210
D TA sistólica (mmHg)	5,8300	24,3400	11,8800	21,1800	6,0500	0,2010
D TA diastólica (mmHg)	2,8500	17,5300	2,2100	17,3200	14,4700	0,8570
Diferencias Ecografía						
D DTDVI (mm)	-0,8250	2,8026	-0,4560	3,6504	-0,3690	0,5600
D VTDVI (ml/m ²)	3,0833	23,0166	-3,3050	17,4063	6,3880	0,1010
D VTSVI (ml/m ²)	2,4295	17,0719	-15,2576	13,4022	-17,6871	<0,0001
D Diámetro basal VD (mm)	-0,0600	4,5686	-1,1100	4,6525	1,0500	0,2370
D Volumen AI (ml/m ²)	0,0867	18,1436	-5,7082	22,1247	5,7950	0,1440
D PAPS (mmHg)	-1,4130	8,7116	-4,6316	12,1487	3,2190	0,1760
D VCI (mm)	-1,2033	4,3538	-1,9531	5,3830	0,7500	0,4330
D E/e'	-0,1376	5,6573	-1,0600	4,0315	0,9220	0,3220
D e' (m/s)	-0,1960	1,2991	0,6146	1,4783	-0,8110	0,0030
D IMVI (g/m ²)	3,7407	16,9531	2,6000	13,2218	1,1410	0,6930
D FEVI (%)						
D SLG (%)	0,8992	2,2013	3,1656	2,0059	-2,2660	<0,0001
D SC (%)	-0,1795	3,9469	3,0679	3,4435	-3,2470	0,0010
D TAPSE (mm)	-1,1533	3,1386	1,3200	3,4976	-2,4730	<0,0001
D TAPSE_PAPS	-0,0071	0,1155	0,0699	0,2071	0,0770	0,0460
D Índice de TEI	-0,0123	0,1103	-0,0760	0,1058	0,0640	0,0030
D SVD (%)	0,2164	2,5372	1,8628	2,2956	-1,6460	0,0010
D S prima	-0,4119	1,9763	0,6034	2,0417	-1,0150	0,0100
Diferencias Analítica						
D NTproBNP (pg/ml)	-0,5970	0,9048	-0,7855	1,0408	0,1880	0,3250
D Cistatina-C (mg/l)	-0,0015	0,2471	-0,0329	0,1488	0,0310	0,4350
D Ca125 (U/ml)	-0,5954	0,7666	-0,8572	1,2358	0,2620	0,1860
D ST 2 (pg/ml)	-0,2999	0,8382	-0,2203	0,7561	-0,0800	0,6130
D TnTus (ng/l)	-0,3502	0,6256	-0,3283	0,7505	-0,0220	0,8720

HTA: hipertensión arterial DM2: diabetes tipo 2. DLP: dislipemia. CI: cardiopatía isquémica. TA: tensión arterial. IMC: índice masa corporal. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal de VD. AI: aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar. IMVI: índice masa de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricúspid anular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD. NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina. IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina.

Etiología	D FEVI_BI<=5	D FEVI_BI>5	pvalor
	Prop	Prop	
Dilatada no isquémica	23,70	36,70	
Disfx diastolica	11,90	5,10	
Hipertensiva	22,00	24,00	0,2462
Isquémica	37,30	22,40	
Taquimiocárdica	5,10	10,20	

Los pacientes con mejoría de la FEVI (>5%) resultaron presentar más frecuentemente debut de IC, hospitalización en el servicio de Cardiología y mayor valor de la TA diastólica. Entre las variables ecocardiográficas, únicamente un TAPSE menor durante el ingreso alcanzó la significación estadística. Además presentaron una mejor función renal (EFG estimada a partir de la creatinina y Cistatina-C mejores)

En el estudio ambulatorio la mejoría de FEVI se relacionó con una reducción significativa de la FC, VTSVI, e' septal y una mejoría en los parámetros de deformación y contractilidad

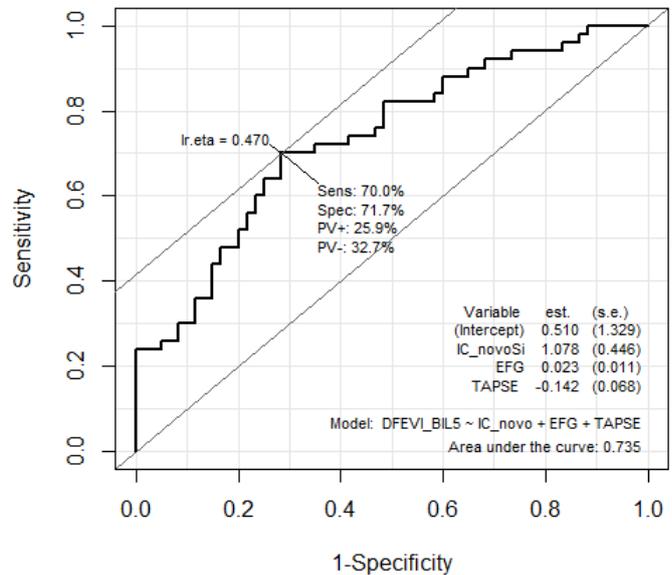
miocárdica tanto izquierda como derecha. Las diferencias en los BMCs sanguíneos estudiados no resultaron predictores de mejoría de FEVI.

La etiología de la cardiopatía en la cohorte no predijo de manera significativa la mejoría de FEVI por encima del 5%. Se observaron algunas tendencias: mejoría más habitual en no isquémica (idiopática) y en la taquimiocardiopatía y menos en etiología isquémica y disfunción diastólica.

Figura 81- Modelo de regresión logística multivariante mostrando las variables seleccionadas predictoras de mejoría de FEVI superior al 5% en el grupo de FEVI deprimida, los odds-ratio (OR), sus intervalos de confianza al 95% y el valor predictivo del modelo. (AUC 0.735). Selección de variables bidireccional utilizando las covariables que tienen un pvalor <=0.05: n=110

Análisis Multivariante			
	OR	IC 95%	P valor
Debut IC	2,9376	1,236-7,157	0,0156
EFG	1,0235	1,003-1,046	0,0308
TAPSE	0,8673	0,752-0,986	0,0377

EFG: estimación filtrado glomerular. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excussion



El debut de IC, el mejor EFG y el TAPSE disminuido en el ingreso fueron factores asociados con mejoría de FEVI superior al 5% en el seguimiento y fueron elegidos también por el análisis multivariante.

El servicio de ingreso (Cardiología) y la cifra de Cistatina-C fueron alcanzaron también la significación pronóstica en el análisis univariante.

5.B.2. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS

5.B.2.A. FEVI DEPRIMIDA

Tabla 103- Características clínicas, ecocardiográficas y analíticas de los pacientes con FEVI reducida (<50%) según la variación de la FEVI menor o mayor del 5%. Se muestran también las medias de las diferencias de los valores entre estudios. En las variables cualitativas se muestran los % de casos de cada grupo junto el número de individuos entre paréntesis, la diferencia de proporciones y el pvalor (p) de la diferencia de proporciones; en las variables cuantitativas se muestran los valores medios \pm los errores estándar o las medianas y el rango intercuartílico (IQ), la diferencia de valores y el pvalor (p) del contraste t de diferencias entre los valores.

FEVI DEPRIMIDA (<50%) (n=69)				
	Variación FEVI <5% (n=34)	Variación FEVI \geq 5% (n=35)	Diferencias	p
Sexo hombres (%)	85,30 (29)	71,40 (25)	-13,90	0,1627
Edad (años)	73,56 \pm 11,75	67,08 \pm 13,89	-6,48	0,0400
Servicio Ingreso (Med Int)	52,9 \pm 7,44	17,1 \pm 7,7	-35,80	0,0018
HTA (%)	67,60 (23)	74,30 (26)	6,70	0,5434
DM2 (%)	38,20 (13)	45,70 (16)	7,50	0,5292
FA (%)	44,10 (15)	60,00 (21)	15,90	0,1867
EPOC (%)	44,10 (15)	20,00 (7)	-24,10	0,0316
DLP (%)	55,90 (19)	34,30 (12)	-21,60	0,0714
Debut IC (%)	35,30 (12)	82,90 (29)	47,60	0,0001
CI revascularizada (%)	17,60 (6)	17,10 (6)	-0,50	0,9559
CI no revascularizada (%)	35,30 (12)	11,40 (4)	-23,90	0,0189
TA sistólica (mmHg)	119,21 \pm 16,64	122,74 \pm 17,22	3,54	0,3890
TA diastólica (mmHg)	70,47 \pm 10,57	76,37 \pm 10,67	5,90	0,0240
Frecuencia cardíaca	73,47 \pm 11,57	79,80 \pm 11,14	6,33	0,0240
IMC (kg/m ²)	27,90 \pm 4,40	28,48 \pm 5,89	0,58	0,6480
Ecocardiograma				
DTDVI (mm)	62,00 \pm 6,40	56,59 \pm 5,42	-5,41	<0,0001
VTVDI (ml)	174,06 \pm 57,1	137,26 \pm 42,98	36,80	0,0040
VTVDI indexado (ml/m ²)	93,21 \pm 27,89	73,93 \pm 17,80	-19,28	0,0010
VTSVI (ml)	116,21 \pm 47,33	86,15 \pm 35,14	30,05	0,0040
VTSVI indexado (ml/m ²)	62,23 \pm 24,41	46,44 \pm 15,86	-15,79	0,0030
IMVI (g/m ²)	121,24 \pm 28,97	101,40 \pm 22,44	-19,84	0,0020
Diámetro basal VD (mm)	42,28 \pm 6,50	39,66 \pm 4,53	-2,62	0,0570
Volumen AI (ml)	98,96 \pm 33,26	97,16 \pm 28,93	1,80	0,8110
Volumen AI index	53,29 \pm 17,94	52,54 \pm 13,21	-0,75	0,8450
PAPS (mmHg)	46,69 \pm 9,76	43,07 \pm 14,08	-3,62	0,2690
VCI (mm)	19,19 \pm 4,8	18,38 \pm 4,62	-0,82	0,4790
E/e'	15,35 \pm 5,16	14,48 \pm 3,99	-0,86	0,4410
e' (m/s)	5,06 \pm 1,22	5,55 \pm 1,57	0,49	0,1500
FEVI (%)	34,70 \pm 7,86	38,33 \pm 8,08	3,63	0,0630
SLG (%)	8,34 \pm 2,50	10,77 \pm 2,80	2,43	<0,0001
SC (%)	9,52 \pm 3,75	11,89 \pm 3,82	2,37	0,0130
TAPSE (mm)	18,88 \pm 3,10	17,77 \pm 3,72	-1,11	0,1830
TAPSE/PAPS	0,41 \pm 0,11	0,46 \pm 0,19	0,05	0,2490
SVD (%)	17,17 \pm 3,44	17,54 \pm 3,67	0,37	0,6690
Índice TEI VD	0,63 \pm 0,16	0,58 \pm 0,15	-0,05	0,1910
S prima VD	10,38 \pm 1,63	10,03 \pm 2,66	0,35	0,5170
Analítica				
NTproBNP (pg/ml) (IQ)	3891 (2554,75-10873,25)	4344 (2506,5-6016)	453	0,1540
Cistatina-C (mg/l) (IQ)	1,55 (1,19-1,85)	1,3 (1,165-1,51)	-0,25	0,1170
Ca125 (U/ml) (IQ)	44,15 (16,533-82,1)	81,4 (30,51-124,04)	37,25	0,1850
ST 2 (pg/ml) (IQ)	13174,91 (8424-27034,5)	11358 (5347-21634)	-1816,91	0,1910
TnTus (ng/l) (IQ)	34,7 (27,225-81,35)	27,3 (20,7-49,55)	-7,4	0,3730
EFG (ml/min/1,73m ²)	60 \pm 21,326	70,22 \pm 20,411	-10,217	0,0460
Sodio (mEq/l)	141,39 \pm 3,508	141,37 \pm 2,314	0,011	0,9880
Hb (g/dL)	13,64 \pm 2,415	13,39 \pm 2,112	0,247	0,6530

IECA/ ARA II (%)	70,60 (24)	88,60 (31)	18,00	0,0633
Beta-bloqueantes (%)	91,20 (31)	94,30 (33)	3,10	0,6184
Antialdosterónicos (%)	52,90 (18)	54,30 (19)	1,40	0,9108
Digoxina (%)	8,80 (3)	31,40 (11)	22,60	0,0196
Diurético de Asa (%)	97,10 (33)	82,90 (29)	-14,20	0,0508
DIFERENCIAS (D)				
D Frecuencia cardíaca	4,03 ±13,492	-5,32 ±15,207	-9,353	0,0090
D TA sistólica (mmHg)	6,71 ±25,130	10,24 ±20,530	3,530	0,5630
D TA diastólica (mmHg)	5,64 ±16,810	-1,45 ±16,190	-7,090	0,1110
Diferencias Ecografía				
D DTDVI (mm)	-1,44 ±2,596	-1,16 ±2,892	0,284	0,6690
D VTDVI (ml/m ²)	3,25 ±28,600	-3,36 ±19,067	-6,607	0,2650
D VTSVI (ml/m ²)	2,92 ±22,300	-18,58 ±14,184	11,270	<0,0001
D Diámetro basal VD	-0,37 ±4,639	-0,61 ±4,717	-0,246	0,8270
D Volumen AI (ml/m ²)	3,859 ±17,443	-6,106 ±23,102	-9,965	0,0470
D PAPS (mmHg)	1,040 ±7,586	-6,680 ±9,638	-7,720	0,0030
D VCI (mm)	-1,582 ±4,639	-2,497 ±5,842	-0,915	0,4770
D E/e'	0,091 ±5,041	-1,088 ±4,097	-1,179	0,2910
D e' (m/s)	-0,370 ±0,961	0,865 ±1,431	1,235	<0,0001
D IMVI (g/m ²)	3,278 ±19,905	1,600 ±14,421	-1,678	0,6910
D FEVI (%)	-0,27±5,43	12,37±5,53	12,640	<0,0001
D SLG (%)	1,290 ±1,787	3,808 ±1,847	2,518	<0,0001
D SC (%)	0,157 ±3,088	4,041 ±3,188	3,884	<0,0001
D TAPSE (mm)	-1,671 ±3,271	1,243 ±3,414	2,914	0,0010
D TAPSE_PAPS	-0,0415 ±0,103	0,0913 ±0,203	0,133	0,0050
D Índice de TEI	-0,032 ±0,112	-0,091 ±0,097	-0,059	0,0250
D SVD (%)	0,303 ±2,967	2,159 ±2,195	1,856	0,0050
D s prima	-0,903±2,184	0,8126±2,043	-0,9030	0,0810
Diferencias Analítica				
D NTproBNP (pg/ml)	-4632,98 ±7999,24	-3096,06± 6752,36	1536,92	0,2730
D Cistatina-C (mg/l)	0,12 ±0,4879	-0,048 ±0,1859	-0,168	0,0560
D Ca125 (U/ml)	-42,21 ±73,14	-64,75 ± 91,61	-22,54	0,1060
D ST 2 (pg/ml)	-7409,8 ±19392,17	-7059,42 ±18022,93	350,38	0,9620
D TnTus (ng/l)	-21,34 ±52,04	-30,85 ±96,22	-9,51	0,8700

HTA: hipertensión arterial DM2: diabetes tipo 2. DLP: dislipemia. CI: cardiopatía isquémica. TA: tensión arterial. IMC: índice masa corporal. VTDVI: volumen telediastólico de VI. VTSVI: volumen telesistólico de VI. D basalVD: diámetro basal de VD. AI: aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. TAP: tiempo aceleración pulmonar. IMVI: índice masa de VI. SLG: *strain* longitudinal global. SC: *strain* circunferencial. TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excursion. SVD: *strain* de VD. NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. HGF: factor de crecimiento hepatocitario. ST2: biomarcador ST2. CA125: antígeno carbohidrato 125. TnTus: troponina T ultrasensible. EFG: estimación filtrado glomerular. Hb: hemoglobina. IECA: inhibidores enzima convertidora de angiotensina.

Etiología	D FEVI_BI ≤ 5	D FEVI_BI > 5	pvalor
	Prop	Prop	
Dilatada no isquémica	41,20	51,40	0,05
Disfx diastolica	5,90	5,70	
Hipertensiva	8,80	0,00	
Isquémica	44,10	28,60	
Taquimiocardiopatía	0,00	14,30	

Los pacientes con FEVI reducida con mejoría de la FEVI (>5%) resultaron ser significativamente más jóvenes, con debut de IC e ingreso en el servicio de Cardiología, menor carga de cardiopatía isquémica no revascularizada y EPOC, presentaron al ingreso una mayor FC y TA diastólica. En el ETT del ingreso presentaban un menor tamaño de VI, un mejor SLG y SC y una mejor función renal.

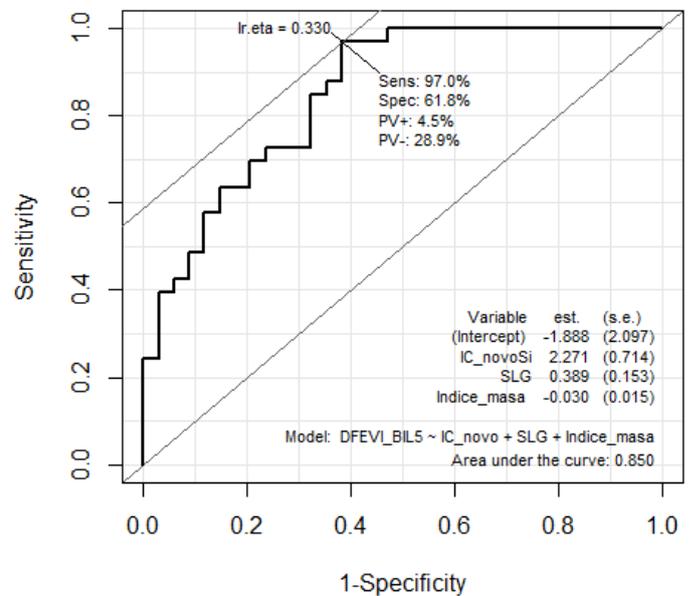
Además, en el estudio ambulatorio la mejoría de FEVI se relacionó con una reducción significativa de la FC, del VTSVI, de la AI, de la presión pulmonar y una mejoría en los parámetros de deformación y contractilidad miocárdica tanto izquierda como derecha. Los BMCs estudiados no resultaron predictores de mejoría de FEVI.

En cuanto a las etiologías la mejoría por encima del 5% ocurrió más frecuentemente en la etiología no isquémica (idiopática) de la IC y en la taquimiocardiopatía (100% de los casos), mientras que la etiología isquémica e hipertensiva en este subgrupo fue menos frecuente.

Figura 82- Modelo de regresión logística multivariante mostrando las variables seleccionadas predictoras de mejoría de FEVI superior al 5% en el grupo de FEVI deprimida, los odds-ratio (OR), sus intervalos de confianza al 95% y el valor predictivo del modelo (AUC=0.85). Selección de variables bidireccional utilizando las covariables que tienen un pvalor <=0.05: n=67, es decir, FEVI_BI deprimida: pentrada = 0.05, psalida=0.10

Análisis Multivariante			
	OR	IC 95%	P valor
Debut IC	9,693	2,631-45,935	0,0015
SLG	1,476	1,127-2,075	0,0110
IMVI	0,971	0,94-0,998	0,0469

SLG: *strain* longitudinal global. IMVI: índice de masa de VI



El debut de IC, el mejor SLG y el menor IMVI en el ingreso fueron factores asociados con mejoría de FEVI superior al 5% en el seguimiento y fueron elegidos por el análisis multivariante.

5.B.2.B. FEVI PRESERVADA

Tabla 104- Características clínicas, ecocardiográficas y analíticas significativas de los pacientes con FEVI preservada ($\geq 50\%$), según la mejoría mayor del 5% de la FEVI.

FEVI PRESERVADA ($\geq 50\%$) (n=41)				
	Variación FEVI <5% (n=26)	Variación FEVI ≥ 5 (n=15)	Dif	p
FEVI (%)	61,81 \pm 5,23	57,67 \pm 4,07	-4,14	0,0120
DIFERENCIAS (D)				
D VTSVI (ml/m ²)	1,7953 \pm 5,526	-7,5140 \pm 6,949	-9,309	<0,0001
D FEVI (%)	-0,556 \pm 3,78	7,684 \pm 2,07	8,24	<0,0001
D SLG (%)	0,3885 \pm 2,597	1,6667 \pm 1,537	1,278	0,0550

VTSVI: volumen telesistólico de VI. SLG: *strain* longitudinal global.

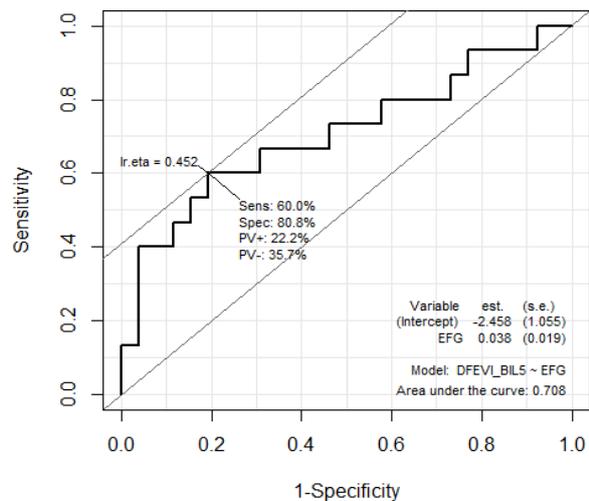
Etiología	D FEVI_BI <=5	D FEVI_BI >5	pvalor
	Prop	Prop	
Disfx diastolica	20,00	7,10	0,049
Hipertensiva	40,00	85,70	
Isquémica	28,00	7,10	
Taquimiocardiopatía	12,00	0,00	

En FEVI preservada únicamente un menor valor de FEVI inicial fue predictor de mejoría en la misma. Esto ocurrió a expensas de una reducción en el VTSVI en el ETT realizado en el seguimiento ambulatorio. La mejoría en la FEVI >5% fue principalmente a expensas del grupo de etiología hipertensiva de la IC, mientras que la disfunción diastólica, cardiopatía isquémica y taquimiocardiopatía en este subgrupo no alcanzaron la significación estadística.

Figura 83- Modelo de regresión logística multivariante mostrando las variables seleccionadas predictoras de mejoría de FEVI superior al 5% en el grupo de FEVI deprimida, los OR, sus intervalos de confianza al 95% y valor predictivo del modelo. Selección de variables bidireccional utilizando las covariables que tienen un pvalor ≤ 0.05 : n=41, es decir, FEVI_BI preservada

Análisis Multivariante			
	OR	IC 95%	P valor
EFG	1,0382	0,0196-1,9826	0,0474

EFG: estimación filtrado glomerular.

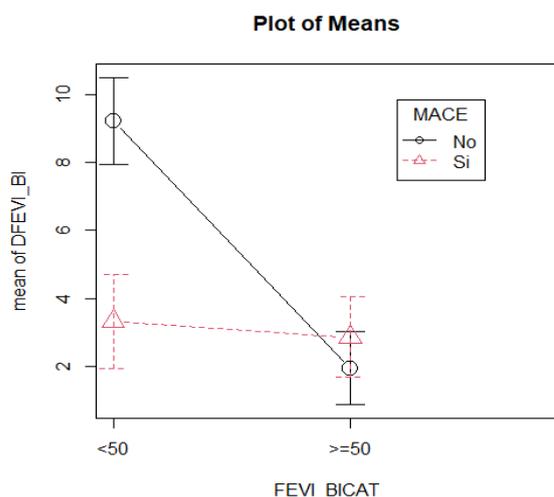


5.C. COMPARACIÓN D FEVI > 5% ANALIZADO POR SUBGRUPOS

5.C.1 MACE

Incremento FEVI

Figura 84- Diagramas de barras de error del 95% de confianza de los incrementos medios (*delta*) de FEVI categorizando entre FEVI deprimida (<50%) y preservada (≥50%) en función de presentar o no el evento

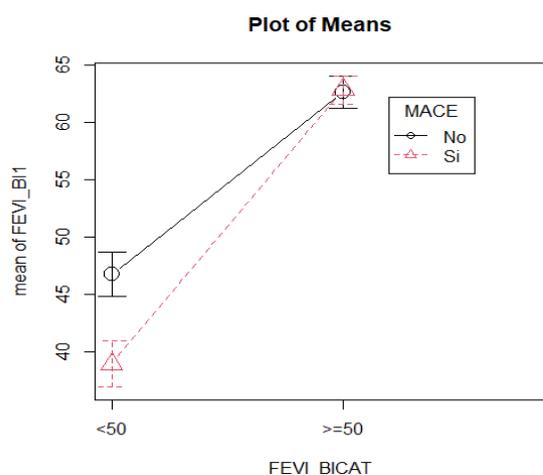


	Estimador	Std	P valor
DFEVI en FEVI deprimida sanos	9,22	1,22	
Efecto grupo FEVI (<50/>50)	-7,27	2,06	0,0006
Efecto Evento (Si/No)	-5,89	1,69	0,0007
Efecto interacción FEVI/ evento	6,80	2,78	0,0162
F-statistic:	6,45		
Pvalor del modelo	0,0005		

- En los pacientes con FEVI deprimida, el incremento del FEVI fue significativamente más alto en los pacientes que no presentaron MACE en el seguimiento (media DFEVI 9,22) que en los que si lo presentaron (media DFEVI 3,33). No se aprecian diferencias significativas en DFEVI en el grupo de FEVI preservada.
- En los pacientes que no presentaron MACE, el crecimiento del FEVI fue significativamente más elevado en los pacientes con FEVI deprimida (9,22) que en los pacientes con FEVI preservada (1,95). No se observaron diferencias de D FEVI en los sujetos que presentaron MACE.

FEVI final ambulatoria

Figura 85- Diagramas de barras de error del 95% de confianza de los valores de FEVI final categorizando entre FEVI deprimida (<50%) y preservada (≥50%) en función de presentar o no el evento



	Estimador	Std	P valor
FEVI en FEVI deprimida sanos	46,76	1,74	
Efecto grupo FEVI (<50/>50)	15,89	2,94	<0,0001
Efecto Evento (Si/No)	-7,80	2,42	0,0016
Efecto interacción FEVI/ evento	7,99	3,97	0,0467
F-statistic:	37,87		
Pvalor del modelo	0,0000		

- En los pacientes con FEVI deprimida, el valor medio de FEVI final fue significativamente mayor en los pacientes que no presentaron MACE (media FEVI final 46,76) que en los que si lo presentaron (media FEVI final 38,96). No se aprecian diferencias en FEVI final en el grupo de FEVI preservada.
- En los pacientes que presentaron y también los que no presentaron MACE, el valor de FEVI final fue significativamente más bajo en los pacientes con FEVI deprimida que en los pacientes con FEVI preservada.

Figura 86-A Diagrama de dispersión y curvas de regresión no paramétrica de los incrementos medios de FEVI resaltando el incremento FEVI $\geq 5\%$ (línea azul) sobre la FEVI inicial y distinguiendo entre sujetos que presentaron o no el evento. B- Idem que figura B pero de la FEVI final sobre la FEVI inicial

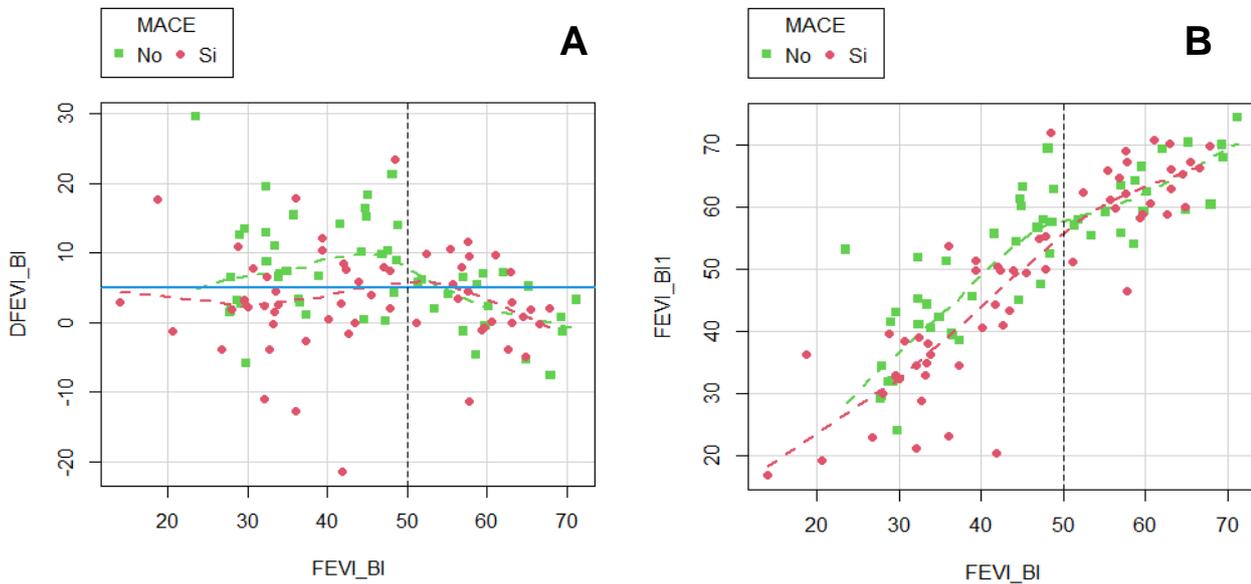


Tabla 105- Comparación rendimiento pronóstico de la mejoría de FEVI $>5\%$ para mortalidad cardiovascular en los subgrupos de FEVI deprimida y preservada

5%	FEVI deprimida (<50%) n = 69				FEVI preservada (>50%) n = 41			
MACE	No mejoría FEVI $>5\%$		Mejoría FEVI $>5\%$		No mejoría FEVI $>5\%$		Mejoría FEVI $>5\%$	
	Delta	% Casos (n)	Delta	% Casos (n)	Delta	% Casos (n)	Delta	% Casos (n)
No	1,39	32,35% (11)	13,12	62,86% (22)	-0,74	42,31% (11)	6,17	46,67% (7)
Si	-1,07	67,65% (23)	11,11	37,14% (13)	-0,42	57,69% (15)	9,01	53,33% (8)
Total	-0,27	100,00% (34)	12,37	100,00% (35)	-0,56	100,00% (26)	7,68	100,00%
Chi cuadrado	5,267				0,000			
Pvalor	0,022				1,000			
Odds Ratio	0,2826				0,838			
AUC	0,653				0,521			

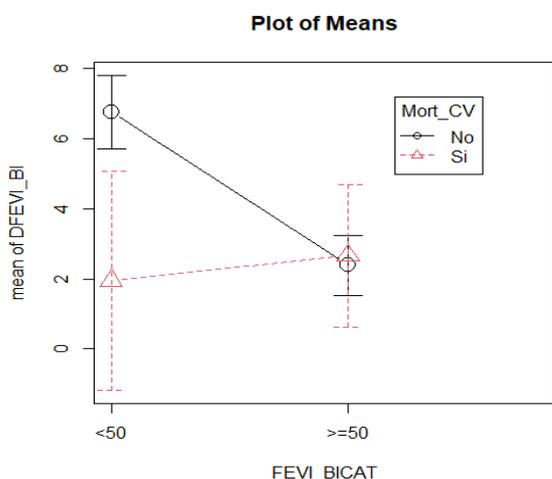
- Solamente en el subgrupo de FEVI deprimida el incremento de FEVI superior al 5% presenta utilidad pronóstica significativa.

Los resultados de MACE se encuentran muy influenciados por los reingresos IC ya que son la mayoría de los eventos que componen el MACE. Los resultados al analizar los reingresos IC por separados son muy similares al del MACE.

5.C.2. MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Incremento FEVI

Figura 87- Diagramas de barras de error del 95% de confianza de los incrementos medios (*delta*) de FEVI categorizando entre FEVI deprimida (<50%) y preservada (≥50%) en función de presentar o no el evento



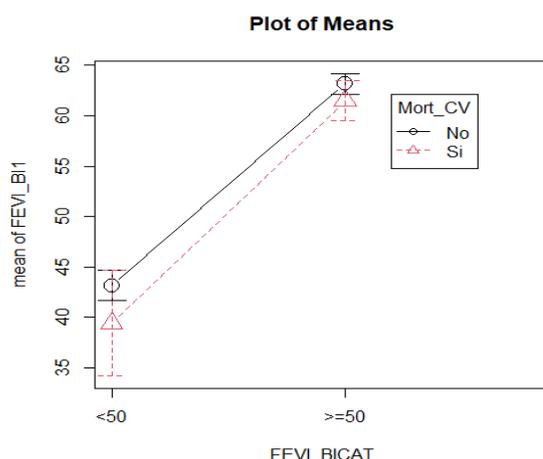
	Estimador	Std	P valor
DFEVI en FEVI deprimida sanos	6,77	0,94	
Efecto grupo FEVI (<50/>50)	-4,38	1,61	0,0078
Efecto evento (Si/No)	-4,83	2,61	0,0671
Efecto interacción FEVI/ evento	5,10	3,72	0,1737
F-statistic:	3,33		
Pvalor del modelo	0,0224		

- Los valores medios del incremento de FEVI en los función del grupo de FEVI (deprimida/preservada) fueron significativamente diferentes, siendo mayor en el grupo de deprimida. Sin embargo, los valores de DFEVI en función del evento (si/no) no fueron significativamente diferentes, no apreciándose efecto interacción significativo.

- En los pacientes de FEVI deprimida, el incremento medio de FEVI se estimó en 6,14 mientras que en los pacientes con FEVI preservada se estimó en 2,46.

FEVI final ambulatoria

Figura 88- Diagramas de barras de error del 95% de confianza de los valores medios de FEVI final categorizando entre FEVI deprimida (<50%) y preservada (≥50%) en función de presentar o no el evento



	Estimador	Std	P valor
FEVI en FEVI deprimida sanos	43,17	1,35	
Efecto grupo FEVI (<50/>50)	19,99	2,31	<0,0001
Efecto evento (Si/No)	-3,72	3,73	0,3220
Efecto interacción FEVI/ evento	2,04	5,33	0,7030
F-statistic:	32,05		
Pvalor del modelo	0,0000		

- Los valores medios de FEVI final en los función del grupo de FEVI (deprimida/preservada) fueron significativamente diferentes, siendo mayor en el grupo de preservada

- Sin embargo, los valores de FEVI final en función del evento (si/no) no fueron significativamente diferentes, no apreciándose tampoco un efecto interacción significativo.

Figura 89- A- Diagrama de dispersión y curvas de regresión no paramétrica de los incrementos medios de FEVI resaltando el incremento FEVI $\geq 5\%$ (línea azul) sobre la FEVI inicial y distinguiendo entre sujetos que presentaron o no el evento. B- Idem que figura B pero de la FEVI final sobre la FEVI inicial

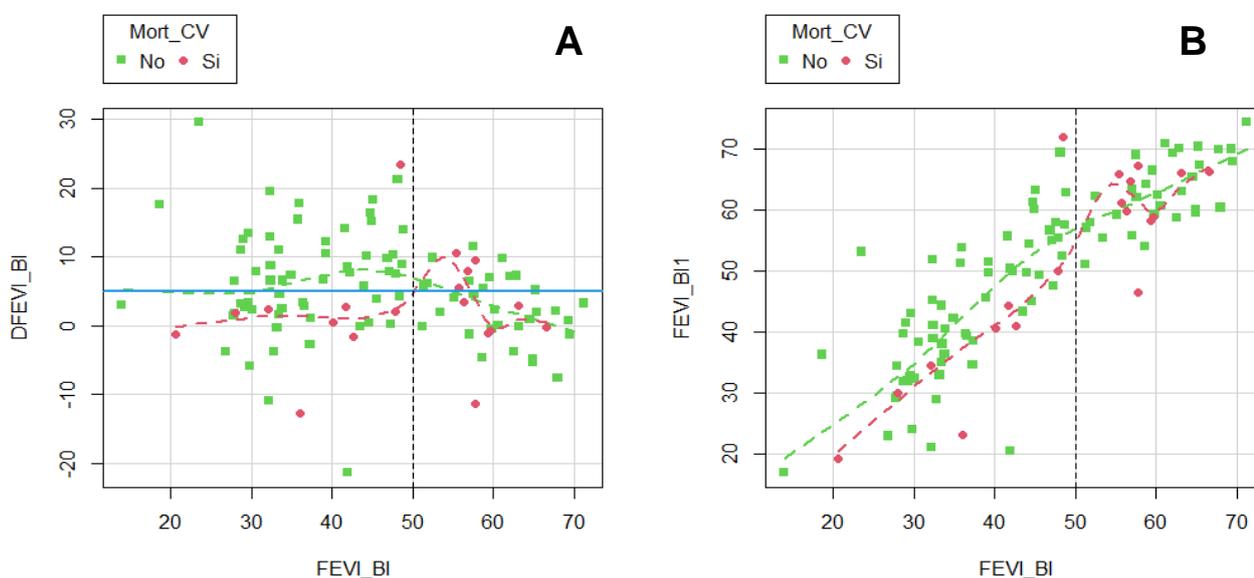


Tabla 106- Comparación rendimiento pronóstico de la mejoría de FEVI $>5\%$ para mortalidad cardiovascular en los subgrupos de FEVI deprimida y preservada

5%	FEVI deprimida (<50%) n = 69				FEVI preservada (>50%) n = 41			
Mortalidad cardiovascular	No mejoría FEVI $>5\%$		Mejoría FEVI $>5\%$		No mejoría FEVI $>5\%$		Mejoría FEVI $>5\%$	
	Delta	% Casos (n)	Delta	% Casos (n)	Delta	% Casos (n)	Delta	% Casos (n)
No	-0,12	76,47% (26)	12,05	97,14% (34)	-0,37	78,92% (21)	7,42	73,33% (11)
Si	-0,75	23,53% (8)	23,5	2,86% (1)	-1,17	21,08% (5)	8,41	26,67% (4)
Total	-0,27	100,00% (34)	12,37	100,00% (35)	-0,56	100,00% (26)	7,68	100,00% (15)
Chi cuadrado	4,803				0,000			
Pvalor	0,028				1,000			
Odds Ratio	0,0956				1,212			
AUC	0,728				0,523			

- Solamente en el subgrupo de FEVI deprimida el incremento de FEVI superior al 5% presenta utilidad pronóstica significativa y mayor que para reingreso por IC.

DISCUSIÓN

El trabajo presentado consiste en un estudio de cohortes prospectivo que incluyó pacientes ingresados por un cuadro de descompensación de IC.

Durante el ingreso, una vez superada la fase más aguda de descompensación, habiendo pasado al menos 24h desde su admisión, al paciente se le practicaba un ETT completo (valorando los parámetros habituales con especial énfasis en la valoración de parámetros de deformación miocárdica) y un panel de BMCs sanguíneos.

Estos dos procedimientos (ETT y analítica sanguínea) se volvían a practicar un mes más tarde, en una visita ambulatoria, con el objeto de reevaluar al mismo paciente fuera de un episodio de descompensación. Las variaciones observadas entre las dos valoraciones del paciente (ingresado y un mes más tarde, ambulatoriamente) fueron tenidas en cuenta para el análisis.

El seguimiento medio de la cohorte fue de 1,9 años, se cuantificaron los eventos de nueva descompensación de IC, mortalidad CV y el *endpoint* combinado de los dos eventos (*Mayor Adverse Cardiovascular Event*, MACE). Estos eventos fueron analizados en el estudio inferencial (comparación de valores medios y regresión logística univariante y multivariante). Para el estudio de supervivencia se valoró la incidencia de MACE y también la mortalidad global en el seguimiento. En este caso, a diferencia de la regresión logística, se tuvo en cuenta el factor tiempo hasta el evento analizado (MACE y mortalidad global) a partir de lo cual se estimó la regresión de COX y las curvas de incidencia y supervivencia mediante el test de Kaplan Meier. Al existir una mayor proporción de reingresos por IC que eventos por mortalidad CV, el evento MACE (que es la combinación de estos dos eventos, el *endpoint* combinado) está más influenciado por los reingresos por IC que la mortalidad CV.

1. ANTECEDENTES Y CARACTERÍSTICAS

La muestra de pacientes evaluada presenta características representativas de la población con IC: una edad media elevada (74,86 años), el grupo entre 80 y 90 años fue el más numeroso (casi el 40%) y presentó una alta proporción de FRCV (tabla 1), similar a los que podemos encontrar a otras cohortes con IC.^{30,84,87,94,180} La etiología predominante de fallo cardíaco fue la cardiopatía isquémica (31,45%). De manera global la cohorte no presentó grandes diferencias en las variables de exploración física, siendo una excepción la TA sistólica que demostró ser significativamente mayor en la visita ambulatoria, posiblemente debido al tratamiento en el momento del ingreso con diuréticos intravenosos y el inicio de medicación neurohormonal en ese momento. Por otro lado, la clase funcional como era de esperar fue mejor fuera de la fase aguda que en el momento de la hospitalización; sin embargo solo un porcentaje marginal de pacientes (5%) alcanzó el objetivo de clase funcional NYHA 1 que marcan las actuales guías de práctica clínica (figura 26), encontrándose la mayoría de sujetos en clase funcional NYHA 2 en el momento de la reevaluación ambulatoria, proporciones similares a los hallazgos del estudio Pathways, con más de 19000 sujetos con IC, en el que la mayoría de pacientes se encontraban en clases funcionales NYHA 2 o 3.¹⁸⁰

Los pacientes más jóvenes y con debut de IC tienen mejor pronóstico en el seguimiento:

La **edad avanzada** fue seleccionada en los análisis multivariantes de regresión logística y supervivencia para estimar mortalidad en toda la cohorte, no observando grandes variaciones en el pronóstico según el subgrupo de FEVI. El punto de corte óptimo estimado en las curvas

de Kaplan Meier para la cohorte fue de 81,8 años ($p < 0,0001$) y la edad mantuvo la significación también al analizar su valor pronóstico por subgrupos, aunque con distintos puntos de corte: 71,3 años en deprimida ($p = 0,002$) y 84,3 años en preservada ($p = 0,003$).

La mitad de la muestra (50,81%) presentaba, en el momento de la inclusión, **debut por fallo cardíaco (IC de novo)**. Solo el 38,1% de los pacientes con debut de fallo cardíaco ingresaron en Medicina Interna ($p = 0,004$). Estos pacientes presentaban menos a menudo EPOC, eran más jóvenes (71,2 años frente a 77,69, $p = 0,012$), se encontraban en una mejor clase funcional y la FC durante el ingreso fue más elevada que los sujetos que no presentaban debut del cuadro (78,9 latidos por minuto frente a 71,9, $p = 0,001$).

Los pacientes con debut de la enfermedad presentaron un mejor pronóstico que los ingresados por una descompensación de una IC ya diagnosticada previamente, principalmente en FEVI deprimida. Resultó un fuerte factor protector frente a los reingresos por IC en el seguimiento tanto en la regresión logística (OR 0,144 [IC 95% 0,049-0,391, $p < 0,001$]) como en el estudio de incidencia (HR 0,199, [IC95% 0,099-0,402, $p < 0,0001$]).

La IC *de novo* fue seleccionada en las regresiones logísticas multivariantes para la estimación de reingreso por IC y MACE en el subgrupo de FEVI deprimida y secundariamente, por efecto de este subgrupo, en el análisis de la cohorte conjunta, llegando a tener en este aspecto mayor relevancia pronóstica que la edad. Fue también seleccionado en el análisis multivariante de la incidencia de MACE (ver figuras 37,39,40 y 41). El debut de IC no obtuvo significación pronóstica sin embargo, en el subgrupo de FEVI preservada por separado.

La relación con un buen pronóstico clínico de los pacientes con debut de IC es conocida en la práctica clínica.^{1,8,67} El estudio de Soon Park y cols. que estudió la recuperación de la FEVI en pacientes con FEVI deprimida concluyó que el debut de IC fue un factor independiente de mejoría en la FEVI.⁶⁸ En el subgrupo de FEVI deprimida de nuestra cohorte, el debut de IC fue escogido también en el modelo de regresión logística multivariante para estimar la mejoría de la FEVI $> 5\%$ en la reevaluación ambulatoria (AUC del modelo = 0,850). Su mejor pronóstico está explicado en gran parte por el perfil del paciente que supone (más joven, con mejor clase funcional), pero también características atribuibles a la propia estructura cardíaca: en nuestra muestra el ECG fue patológico menos a menudo (12% frente a 31%, $p = 0,024$) y en el ETT presentaron menos signos de rigidez cardíaca, tales como un IMVI menor y cocientes E/e' menores ($p < 0,01$), un cociente TAPSE/PAPS superior (medias de 0,47 frente a 0,4, $p = 0,039$), mejor función renal (EFG 64,9 ml/min/1,73m² frente a 49 ml/min/1,73m², $p = 0,0001$) y concentraciones de Hb más elevadas. El tamaño de las cavidades y parámetros relacionados con la contractilidad y deformación miocárdica sin embargo no presentaron diferencias significativas entre los pacientes con debut de IC y los que no.

En resumen, el grupo de pacientes con debut de IC posiblemente conforme un perfil de paciente menos evolucionado y castigado por la enfermedad, que engloba características beneficiosas y en los que se pueden implementar terapias no prescritas previamente, que en definitiva resulten en una mejoría de la FEVI y del pronóstico clínico en el seguimiento.

La **clase funcional** fue evaluada mediante el sistema más comúnmente empleado en IC, la NYHA, que clasifica a los pacientes en 4 categorías basándose en las limitaciones para realizar actividad física. La NYHA asociado a otros parámetros ha demostrado su capacidad predictiva y forma parte de otros *score* más completos como la BCN Bio-HF calculator.^{116,124,181} La NYHA en nuestro estudio, tanto en el ingreso, en la visita ambulatoria y, en menor medida, el *delta* entre ambas valoraciones, presentó relación pronóstica principalmente en FEVI deprimida, tanto en la regresión logística como en el estudio de incidencia (HR para MACE = 0,341, [IC95% 0,157-

0,741]; $p=0,004$) (tabla 87). En base a los resultados de este estudio es principalmente en el subgrupo de FEVI deprimida donde la reevaluación de la clase funcional presenta mayor relevancia.

Otras entidades como los FRCV, la cardiopatía isquémica (especialmente la no revascularizada), la EPOC, un ECG patológico (definido como trastorno de la conducción ventricular tipo BRIHH o estimulación por marcapasos), un peor control de las constantes y una inadecuada pauta de tratamiento al alta se relacionaron con evolución adversa, principalmente en el subgrupo de FEVI deprimida al distinguir por subgrupos. El estudio de Lewis y cols. en una cohorte con IAM reciente, observó también una mayor incidencia de fallo cardíaco en el seguimiento en pacientes con HTA, cardiopatía isquémica, FC elevada y DM2.²⁰ Por tanto, la mayor carga de comorbilidades supone un factor de mal pronóstico, de manera que un adecuado control de los FRCV y manejo farmacológico de estos pacientes debería ser uno de los objetivos a conseguir para evitar reingresos y mortalidad.

En la distinción por **sexos**, en hombres se observó una mayor tasa de cardiopatía isquémica como etiología del fallo cardíaco, aparición del debut de IC una edad más precoz y con un fenotipo de FEVI reducida, mientras que en las mujeres las comorbilidades como la FA, la edad avanzada y la insuficiencia renal son factores más prevalentes y posiblemente precipitadores de la aparición de IC. Estos hallazgos son, nuevamente, representativos de la población con IC. El estudio ambulatorio de pacientes con IC de Aimo y cols. encontró una menor carga de cardiopatía isquémica en las mujeres (33% frente a 60%, $p<0,001$).⁹⁵ En nuestro estudio se observó un distinto perfil ecocardiográfico según el sexo: los hombres tuvieron tamaños de las cavidades cardíacas mayores a excepción del de la AI que fue similar (52,5ml/m² en mujeres y 51,09ml/m² en hombres, $p=0,656$) y las presiones de llenado medidas mediante cociente E/e' fueron mayores en mujeres (E/e' promedio 14,57 en hombres, 18,13 en mujeres, $p=0,0048$). La mayor proporción de FEVI preservada en las mujeres (FEVI media en mujeres 53,44% vs FEVI media en hombres 45,53%, $p=0,008$), entidad en la cual la disfunción diastólica presenta un rol relevante, podría encontrarse detrás de estos hallazgos. Además, los hombres presentaron una mayor congestión en el momento de la valoración al ingreso (diámetro de VCI en mujeres 16,5mm y 19,47mm en hombres, $p=0,0005$) (tabla 13).

La distinción de pacientes en función **del servicio hospitalario** en que se encontraban ingresados, demostró que la cohorte perteneciente a Cardiología era significativamente más joven (67,8 años frente a 81,5), presentaban más tasa de IC *de novo* (65% frente a 37,5%), un fenotipo más típico de FEVI deprimida (mayores volúmenes ventriculares y peores valores de contractilidad izquierda), mejor función renal y niveles de Hb. El ETT de los pacientes de Cardiología presentaba a grandes rasgos, un perfil más acorde con FEVI deprimida, mientras que pacientes ingresados en Medicina Interna presentaban un perfil concordante con FEVI preservada (tablas 15-17). Estos hallazgos, sumado a que la decisión del servicio donde ingresaba el paciente se realizaba una vez valorado el paciente por un profesional sanitario, consideramos que el servicio de ingreso suponía un sesgo de selección derivado de otras características más que un atributo de un paciente determinado, por lo que no fue incluido en el estudio estadístico analítico.

2. HALLAZGOS DEL ECOCARDIOGRAMA

2.A. DISTRIBUCIÓN Y RELACIÓN DE PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Al evaluar la cohorte es necesario comentar la diversidad existente en la muestra en cuanto a etiología del fallo cardíaco, tamaños de las cavidades cardíacas, función diastólica y parámetros de contractilidad como FEVI y de deformación (*strain*). La cohorte estudiada presentó una distribución normalizada de los parámetros de contractilidad de VI, sin asimetrías ni valores muy atípicos en su distribución, lo cual refuerza la robustez de la muestra como representativa de IC, en la que todos los grupos de FEVI se vieron representados.

Al comparar la **reevaluación ambulatoria respecto al estudio ingresado**, comprobamos una tendencia significativa a presentar diámetros de VI y presión pulmonar menores, así como una mejoría en los parámetros de contractilidad fundamentalmente izquierda y, en menor medida, derecha (índice de TEI y SVD). La AD también presentó tamaños menores en el seguimiento, aunque de manera no significativa (tabla 4). La explicación parece radicar en la mayor sobrecarga de volumen, descompensación hemodinámica, peor situación clínica y ausencia de implementación de los mecanismos de remodelado inverso en la fase hospitalaria, situación que mejora objetivamente en la visita ambulatoria. El resto de parámetros ecocardiográficos no variaron sustancialmente al considerar la cohorte en conjunto.

Al realizar la distinción de los antecedentes **en función de la FEVI** se observa que nuevamente la muestra representa adecuadamente las características predominantes en los subgrupos según la literatura.^{1,4,87} Al estratificar nuestra cohorte según la FEVI en deprimida (<50%) y preservada (>50%) se observan diferencias: los pacientes con FEVI deprimida fueron fundamentalmente varones (83% en el caso de FEVI<40%), más jóvenes y presentaban mayor tasa de cardiopatía isquémica. Los pertenecientes al grupo de FEVI deprimida se encuentran más habitualmente bajo tratamiento neurohormonal mientras que los diuréticos fueron prescritos de manera similar en ambos subgrupos ($p=0,48$). Aunque el diseño del estudio no se realizó específicamente para la comparación de los subgrupos según este parámetro, se observan ciertas tendencias sugestivas de ser genuinas de un subgrupo en concreto o de toda la cohorte independientemente del valor de FEVI. El subgrupo de FEVI preservada al ser menos numeroso, presenta menor potencia estadística en algunos resultados.

Algunas características, como la dilatación de AI, fueron prevalentes en toda la cohorte; solo un 9,7% de la muestra presentaba un tamaño normal, mientras que el 55% presentó además dilatación severa (por encima de 48ml/m²). Por otro lado, más de la mitad de la muestra presentaba un tamaño de VI dentro del rango de normalidad. Esto puede deberse a que tanto en FEVI deprimida como en preservada, donde predomina la disfunción diastólica, se observa dilatación de AI. La dilatación AI se ha postulado como marcador de presiones izquierdas elevadas y se ha relacionado como criterio ecocardiográfico presente en IC.²²

En nuestro estudio los pacientes con FEVI deprimida presentaron tamaños ventriculares significativamente mayores (VTDVI índice 91,5ml/m² en FEVI <40% frente a 45,5ml/m² en preservada, $p<0,0001$) y valores de e' de Doppler tisular del anillo mitral menores, aunque no del cociente E/e' ni de la presión pulmonar. De la misma manera, los parámetros de contractilidad y deformación miocárdica fueron menores en deprimida (SLG= -8,14 en FEVI<40% y SLG= -16,08 en FEVI > 50%, $p<0,0001$), con el subgrupo de FEVI ligeramente deprimida (40-50%) en un valor intermedio entre los otros dos grupos (tabla 9). Esto coincide con los hallazgos de otros estudios de pacientes hospitalizados como el de Yamamoto y cols.

cuyos VTDVI medios fueron distintos según el subgrupo perteneciente (159ml en deprimida vs 86ml en preservada, $p < 0,001$) pero no lo fueron el cociente E/e' (17,1 en deprimida vs 16,1 en preservada, $p = 0,128$), ni la presión pulmonar (35mmHg en deprimida vs 32mmHG en preservada, $p = 0,075$).⁹⁴ Por tanto, la diferencia en los subgrupos de FEVI es principalmente a nivel del VI, no siendo tan distintos otros valores del ETT en función del subgrupo de FEVI.

2.A.1. CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

En el estudio de correlación de las variables del ETT en la cohorte se observan efectos que resultan distintos en función del grupo de FEVI. Sin embargo, ciertas relaciones entre los parámetros y su evolución merecen ser comentados:

En el estudio basal, se observó una significativa e inversa relación entre el tamaño de VI y las variables de contractilidad izquierda. La correlación inversa fue más fuerte con los parámetros de deformación miocárdica (SLG -0,85 y SC -0,86) que con la FEVI (-0,7) (tabla 23).

Una mayor presión pulmonar se asoció con un perfil de BMCs elevados (ST2, HGF, NT-proBNP y TnTus) (tabla 23). Además, una disminución de las presiones pulmonares (descenso de PAPS, aumento de TAP) y de la congestión (descenso de la VCI) se correlaciona con una mejoría en el patrón de estos mismos BMCs lo cual parece reforzar el valor pronóstico de la presión pulmonar y de su mejoría en IC (tabla 24).

La correlación más significativa en la evolución de las variables ecocardiográficas se observa al contrastar la mejoría de los parámetros de contractilidad izquierda (FEVI 0,76, SLG 0,81, SC 0,81) y derecha (SVD 0,56, TAPSE 0,54,) frente a una disminución en la FC y del VTSVI, de manera que, a mayor disminución del volumen sistólico del VI, mejor contractilidad biventricular (tabla 24). La propia fórmula de la FEVI biplano se calcula a partir del VTSVI, por lo que la relación directa de ambas dimensiones parece consistente. Esta disminución no se correlaciona con una disminución del VTDVI ni tampoco de otras cavidades cardíacas. La mejoría en la FEVI parece fundamentarse por tanto en una disminución del VTSVI.

La correlación de las variables de cavidades derechas respecto a la recuperación o mejoría de la FEVI muchas veces no ha sido tenida en cuenta en los estudios, ignorándose su análisis como posible mecanismo concomitante o que pudiera influir en su aparición.^{12,85,90} Al estudiar la cohorte en conjunto, el TAPSE del ingreso fue elegido en las regresión multivariante para predecir mejoría en la FEVI en la reevaluación al mes. Esto coincide con el trabajo de Shah y cols. en pacientes ambulatorios con FEVI deprimida, donde un mayor TAPSE en la primera visita fue seleccionado también en las regresiones logísticas univariante y multivariante para estimar con una recuperación de la FEVI en el seguimiento.⁸⁹ En el estudio de Ghio, al evaluar pacientes con FEVI deprimida la causa principal del fallo de VD (medida mediante TAPSE) fue la propia disfunción del VI.⁴² En nuestro estudio observamos que al mejorar la FEVI, ocurre una mejoría concomitante de los parámetros de contractilidad derecha, fundamentalmente a expensas del subgrupo de FEVI deprimida. En base a estos hallazgos se observa pues una correlación entre la evolución de la contractilidad de ambos ventrículos, concordantes con un remodelado inverso adecuado del corazón con IC.

2.B. RELACIÓN DEL ECOCARDIOGRAMA CON EL PRONÓSTICO CLÍNICO

Al evaluar la **cohorte** de manera global es necesario comentar la heterogeneidad que supone la muestra en el estudio inferencial al buscar parámetros relacionados con el pronóstico.

La práctica clínica actual sigue caracterizando a la población con IC según la FEVI. Esto es debido a que la mayor parte de la evidencia disponible y de ensayos clínicos sobre terapias en pacientes con IC se han realizado estratificando a los sujetos según este parámetro.^{1,8}

Las variables del ETT elegidas en los análisis multivariantes de nuestro estudio suelen mostrarse más relevantes en uno de los dos subgrupos de FEVI (preservada o deprimida) y, al valorar los subgrupos por separado, se observan algunas variaciones pronósticas significativas que se mantienen en el conjunto de la muestra. Por el contrario, observamos que otros parámetros específicos de un subgrupo, al analizar conjuntamente la cohorte, se dilucidan en el grupo total. Los parámetros de cavidades derechas se relacionaron con mortalidad.

2.B.1. FACTORES PRONÓSTICOS PARA CUALQUIER VALOR DE FEVI

La presión pulmonar elevada (el parámetro con mejor rendimiento resulta la **PAPS**) en la cohorte presentó relación pronóstica significativa en la regresión logística, (siendo el efecto algo mayor en el subgrupo de FEVI preservada al desglosar por subgrupos). En el estudio de incidencia, la ocurrencia de MACE se correlacionó con una PAPS >50mmHg ($p=0,002$) en el conjunto de la cohorte (figura 66) manteniéndose la significación al dividir por subgrupos, mientras que una PAPS > 49mmHg se relacionó con mortalidad global ($p<0,0001$) (figura 47B), con un rendimiento discretamente superior en el caso de deprimida al dividir por subgrupos. El punto de corte de 50mmHg resultó adecuado para estratificar el riesgo. La HTP es un elemento frecuente en IC y su relación pronóstica se ha comunicado previamente independientemente de la etiología del fallo cardíaco, por lo que los resultados obtenidos corroboran las observaciones de otros estudios.^{42,52,182} Por tanto, la PAPS debería ser uno de los parámetros a evaluar tanto en el ingreso hospitalario como en el seguimiento de los pacientes, como un buen estimador de la presión pulmonar en IC, independientemente de la FEVI del paciente.

El cociente **TAPSE/PAPS** es un marcador del acoplamiento ventrículo-arterial que refleja la adaptación del VD al aumento de la poscarga pulmonar.⁴¹ En nuestro estudio este parámetro alcanza la significación pronóstica en el conjunto de la cohorte. Durante el ingreso, el TAPSE/PAPS en FEVI preservada presenta la significación pronóstica más clara, ya que se ve influenciado por dos variables que de por sí son importantes en ese subgrupo, la PAPS y el TAPSE (como variable de contractilidad derecha). Poscarga pulmonar elevada y contractilidad derecha son dos fenómenos relacionados. En el estudio de Ghio realizado en pacientes con IC ambulatoria que incluyó a pacientes con FEVI deprimida y preservada, la principal causa del fallo derecho en FEVI preservada fue la presión pulmonar elevada, aunque la implicación pronóstica de la disfunción derecha se observó independientemente del grupo de FEVI.⁴²

La reevaluación ambulatoria el cociente TAPSE/PAPS mostró su capacidad pronóstica para toda la cohorte, tanto en el subgrupo de deprimida como preservada para estimar mortalidad y MACE ($p<0,05$, ver tablas 72, 78, 82 y 88). El TAPSE/PAPS ha demostrado previamente su utilidad pronóstica independientemente del grupo de FEVI evaluado. Así, en el estudio de Guazzi realizado en pacientes ambulatorios con IC, el punto de corte $<0,36$ supuso el mejor valor pronóstico para el seguimiento.⁴¹ El valor TAPSE/PAPS $< 0,31\text{mm/mmHg}$ se ha descrito también como marcador pronóstico en HTP.⁵⁵ En base a los datos de nuestro estudio y la evidencia disponible se puede recomendar la medición de este parámetro principalmente una

vez superada la fase de descompensación en una revisión precoz, para estimar el riesgo en cualquier subgrupo de FEVI. El valor de corte TAPSE/PAPS < 0,3mm/mmHg resultó un adecuado punto de corte pronóstico en nuestra cohorte (<0,3mm/mmHg (p <0,0001) para MACE, y TAPSE/PAPS <0,31mm/mmHg para mortalidad global (p<0,0001) y supone un valor umbral adecuado y similar a otros estudios de la literatura. En IC aguda, el TAPSE/PAPS podría presentar más utilidad en el subgrupo de preservada, donde la contractilidad de VD es igualmente importante.

La **variación de los parámetros ecocardiográficos** tuvo, en general, un comportamiento distinto en los subgrupos de FEVI. La variación de algunos de ellos (mejoría de la FEVI, del SVD y del SC) que resultaron significativos para la predicción de eventos en la cohorte, lo fueron a expensas del subgrupo de FEVI deprimida con escasa importancia en el subgrupo de preservada, como se detalla más adelante. El VD, muchas veces escasamente considerado en IC, es importante independientemente de la etiología del fallo cardíaco y la mejoría en su contractilidad es relevante. La mejoría del índice de TEI fue el parámetro que demostró ser útil para mortalidad CV (p=0,003, tabla 32) en toda la cohorte evaluada, sin diferencias en subgrupos de FEVI (tabla 55).

El SLG y el SVD medidos ambulatoriamente resultan también adecuados en el conjunto de la cohorte al estimar mortalidad, como se detalla en el siguiente apartado.

2.B.2 PARÁMETROS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA

Los parámetros de deformación presentaron un buen rendimiento con numerosos matices en función del tipo de paciente y momento evaluado.

2.B.2.A. STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL

El **SLG** es el parámetro de deformación basado en *speckle tracking* más empleado en la práctica clínica habitual. Este parámetro se presupone más sensible a la detección temprana de disfunción sistólica debido a que las fibras subendocárdicas alineadas longitudinalmente, por la menor vascularización coronaria que reciben, son más propicias a disfuncionar.²⁶

El SLG ha demostrado ser capaz de estratificar a los pacientes con mayor riesgo de eventos en el seguimiento, a diferencia de la FEVI e independientemente del valor de la misma. Romano y cols. en un reducida serie retrospectiva de pacientes (n=204) ingresados por episodio agudo de IC, analizaron predictores de reingreso por fallo cardíaco (seguimiento medio de 44 meses) y fueron los primeros en observar que el SLG, tanto como variable continua como al desglosarla en cuartiles, fue el mejor parámetro pronóstico en el análisis multivariante, siendo superior a la FEVI en este sentido.¹⁸³ Park y cols. también en descompensación aguda de IC observaron una relación inversa proporcional entre los valores de SLG y riesgo de muerte al contrario que ocurrió con la FEVI.⁴ En nuestro estudio, el **SLG del ingreso** no se asoció a mortalidad CV en la regresión logística en el conjunto de la cohorte ni en el subgrupo de FEVI deprimida pero si en el subgrupo de FEVI preservada (OR 0,73, [IC95% 0,542-0,942]; p=0,023) (tabla 59). En el estudio de Buggie y cols. que incluyó pacientes con FEVI preservada hospitalizados por descompensación de IC un peor SLG se asoció de modo significativo con mortalidad ya a los 30 días del ingreso siendo incluido en el análisis multivariante.¹⁵ Este hallazgo supone un valor cualitativo importante en este subgrupo donde la FEVI, como era de esperar no supuso un valor añadido, y podría suponer un parámetro discriminante en el pronóstico en estos pacientes ya desde la propia hospitalización. Observamos que el SLG presenta una alta

correlación con la FEVI, tanto en valores estáticos como en su evolución (el *delta*) entre el ingreso y la visita ambulatoria (tablas 23 y 24). El SLG obtenido en el ingreso predijo la mejoría de FEVI pero por si solo no supuso un mejor pronóstico.

En pacientes ambulatorios con fallo cardíaco, el **SLG ambulatorio** ha demostrado ser de utilidad al estratificar los pacientes.^{184,185} Hay que resaltar que estos pacientes presentan una situación clínica, hemodinámica y del medio interno diferente al de los pacientes en fase aguda: mientras que el tratamiento en fase crónica tiene como objetivo la regulación neurohormonal, el manejo de comorbilidades y prevenir el remodelado adverso, en fase aguda los objetivos principales se basan en mantener un adecuado gasto cardíaco, reducir la congestión y revertir las causas de la descompensación. Además no todos los pacientes ambulatorios con fallo cardíaco han presentado ingresos por IC, lo cual supone un riesgo añadido. El SLG ambulatorio fue el único parámetro de contractilidad de VI con relación pronóstica para estimar mortalidad en toda la cohorte. Un valor de SLG > -11,4 presentó relación con mortalidad global ($p=0,047$) (figura 47C), siendo este punto de corte influenciado por el subgrupo de deprimida donde este valor fue más discriminante ($p=0,004$) (figura 53B), mientras que en preservada el punto de corte resultó superior (SLG>-16,6, $p=0,04$) (figura 59A). Saito en pacientes ingresados por IC halló un valor de SLG \geq -10,5 como predictor del pronóstico (mortalidad o reingreso a 30 días) sin tener en cuenta la FEVI (AUC 0.67). Las características de su muestra fueron similares a las de nuestra cohorte: FEVI media del 45% (la del presente estudio 46%) y la edad media fue también elevada. Al desglosar según la FEVI, observó un distinto punto de corte para la predicción en el subgrupo de pacientes con preservada (SLG \geq -14,5, AUC 0.70) que en deprimida (SLG \geq -7,2, AUC 0.60).³² Por tanto, aunque el parámetro resulta útil para la población con IC, los umbrales parecen distintos según el subgrupo estudiado, en parte a debido la heterogeneidad de las poblaciones con IC estudiadas.

Al valorar por subgrupos en FEVI deprimida de nuestro estudio valores de SLG obtenidos en la visita ambulatoria al mes del alta hospitalaria fueron predictores de reingresos por IC y MACE tanto en la regresión logística como en el análisis de incidencia y resultaron de manera global, ligeramente superiores a la FEVI y el SC. Un valor ambulatorio de SLG > -11,4 resultó óptimo también para predecir MACE ($p =0,0037$) en este subgrupo (figura 71). Este valor de SLG -11,4 para determinar el pronóstico es similar al de otros estudios realizados de manera ambulatoria. Chang y cols. evaluaron pacientes ambulatorios con IC y FEVI *midrange* (41-49%). Valores basales del SLG presentaron asociación estadística con el pronóstico ($p 0,03$), a diferencia de los valores basales de la FEVI ($p 0,38$) y obtuvieron un punto de corte de SLG \geq -11 como valor óptimo para pronosticar mortalidad CV.³³

El hallazgo de que el *strain* longitudinal en FEVI deprimida se ha asociado con el pronóstico de una manera más robusta que la FEVI se ha descrito previamente.^{29,33} Una pequeña serie prospectiva multicéntrica de pacientes ambulatorios con IC ($n=147$, FEVI media 29,9%) fue la primera en demostrar la utilidad del SLG en esta población puesto que fue el factor pronóstico más importante de eventos cardíacos durante el primer año del seguimiento en la regresión logística multivariante (AUC 0,83), siendo superior a la FEVI (AUC 0,72).³⁴ En pacientes ambulatorios con IC y FEVI *midrange*, valores basales del SLG también presentaron asociación estadística con el pronóstico ($p 0,03$), a diferencia de los valores basales de la FEVI ($p 0,38$).³³ Los puntos de corte pronósticos propuestos por estudios realizados durante una descompensación son generalmente inferiores, entre -7,4 y -9.³² Un estudio de inclusión retrospectiva de 1824 pacientes ingresados por descompensación cardíaca (FEVI media 39%, edad media 70 años), el valor óptimo para SLG, hallado al estudiar la mortalidad fue de SLG \geq -

9.³¹ En el estudio de Park y cols. dividen a una muestra de sujetos hospitalizados por IC en terciles según el valor del SLG independientemente del valor de FEVI. Proponen de esta manera 3 puntos de corte: severamente alterado valores $SLG \geq -8$, moderadamente alterado $SLG < -8.1 - > -12,5$ y ligeramente alterados $SLG < -12,6$, presentando un riesgo de mortalidad mayor en terciles más patológicos (HR severamente deprimido 1.61 y HR moderadamente deprimido 1.31 frente a ligeramente deprimido).⁴ El contexto de una mayor sobrecarga hemodinámica y daño miocárdico podría estar en relación con la obtención de un punto de corte menos patológico en la evaluación ambulatoria fuera de una fase aguda (como es el caso de nuestro estudio) que durante una descompensación.

En el subgrupo de FEVI preservada el SLG fue la única variable propia del VI que mostró relación con la mortalidad (tabla 77). Esto es de gran importancia en esta población, ya que el resto de parámetros relativos al VI, encontrándose dentro de los umbrales considerados “normales”, no resultaron útiles para predecir eventos en el seguimiento. La FEVI, por ejemplo, no fue capaz de estratificar el pronóstico en este subgrupo. Un valor disminuido del SLG ambulatorio se asoció de manera significativa con la mortalidad global en la regresión de COX, estimándose el punto de corte pronóstico en $SLG < -16,6$ ($p=0,039$) para FEVI preservada. Similares resultados se han observado en otros estudios con FEVI preservada en los que el *strain* también se observó reducido y presentó relación pronóstica.⁴ Un estudio que incluyó pacientes con FEVI preservada hospitalizados por descompensación de IC, el 76% de la muestra presentó un SLG peor de -16, lo que se asoció significativamente con mortalidad tras ajustar por variables como la concentración de NT-proBNP, el cociente E/e' y la presencia de FRCV.¹⁵

El **delta de SLG** respecto al valor del ingreso, al igual que otros parámetros en la IC como la propia FEVI, resultó determinante tanto en la regresión logística como en el análisis de supervivencia e incidencia del MACE para el subgrupo de FEVI deprimida.

Una mejoría superior a 2,1 en el valor de SLG (mejoría media de 21,8% respecto al valor en el ingreso) en FEVI deprimida se relacionó de manera significativa con MACE ($p = 0,01$) en nuestro estudio (tabla 90 y figura 73). Además, el *delta* de SLG fue una de las variables seleccionadas (el único ecocardiográfico) en el análisis multivariante para la estimación de incidencia de MACE, por delante del *delta* de FEVI y junto con el valor de NT-proBNP ambulatorio y el debut de IC (concordancia del modelo=0,79) (tabla 92). La mejoría de $SLG > 2,1$ puntos permitió estimar mortalidad global en el estudio de supervivencia ($p=0,032$) (figura 55). La importancia pronóstica de la variación del *strain* no está tan estudiada como su valor estático en la IC.⁴ Se ha propuesto como significativo un porcentaje de variación relativo del 10 al 15% respecto a un valor previo para considerar este incremento significativo.²⁶ En el metaanálisis de Kalam que evaluó en una revisión sistemática el rendimiento del SLG respecto a la FEVI, cada desviación estándar de la variación del *strain* se asoció de manera independiente con la mortalidad total (HR 0.5, $p<0,002$).¹⁸⁶ Al igual que la FEVI, el *delta* de SLG en FEVI preservada presenta un margen de mejora más escaso que en FEVI deprimida y no se relacionó con el pronóstico.

Por tanto y en consonancia con los hallazgos de nuestro estudio: el SLG, parámetro de deformación miocárdica, presenta una gran correlación pronóstica con la FEVI, pero su obtención presenta valor pronóstico añadido respecto el cálculo de la FEVI; la utilidad del SLG no es competencia exclusiva de uno de los dos subgrupos, sino que en cada subgrupo podría tener implicación pronóstica en función del evento evaluado; en FEVI deprimida el valor de SLG ambulatorio aporta más información que el obtenido durante la fase aguda y es mejor predictor de reingresos por IC mientras que en preservada estima de una manera más exacta la

incidencia de mortalidad (tanto en el ingreso como en fase ambulatoria) y podría recoger un dato de mal pronóstico que no es posible inferir a partir de la FEVI. Así, aunque requiere de una mayor curva de aprendizaje y una mayor dedicación en el estudio *offline* que el mero cálculo de la FEVI biplano, el SLG resulta mejor predictor del pronóstico en población con IC.

Al igual que en la FEVI, el *delta* de SLG presenta importancia pronóstica en FEVI deprimida por lo que la evolución del SLG debería ser un parámetro a considerar monitorizar en el seguimiento de estos pacientes tras un episodio de descompensación, posiblemente superior al *delta* de FEVI al ser un parámetro más completo. Son necesarios más estudios para corroborar estos hallazgos.

2.B.2.B. STRAIN CIRCUNFERENCIAL

El **SC** evalúa de una manera precisa las fibras del mesocardio dispuestas circunferencialmente. La contribución al engrosamiento parietal ha demostrado ser superior a las dispuestas de manera longitudinal.³⁷ La valoración del SC a nivel del eje corto en los músculos papilares supone una valoración del miocardio técnicamente más simple que el SLG, al analizar 6 segmentos del miocardio en vez de 18.

En la regresión logística de nuestro estudio, el SC medido ambulatoriamente y su *delta* respecto al valor del ingreso resultaron buenos factores pronósticos de reingreso por IC y MACE, de manera muy similar a la FEVI y SLG, en el subgrupo de FEVI deprimida. En los análisis de supervivencia sin embargo, el rendimiento se mostró ligeramente inferior a la FEVI y al SLG, tanto en valores estáticos como en su *delta* al mes del alta, sin alcanzar la significación estadística. El SC ha demostrado ser un parámetro útil para estimar el pronóstico: el estudio de Zhang y cols. realizado en IC en fase ambulatoria obtuvo que la adición del SC a la FEVI mejoró el AUC para MACE respecto a la FEVI en solitario (UAC 0,697 vs. 0,633, $p=0,032$).¹⁸⁵ En un estudio prospectivo de pacientes hospitalizados por IC se calculó la FEVI, los parámetros de deformación junto con otros parámetros ecocardiográficos, se analizó su relación con los eventos cardíacos en el seguimiento medio de 39 ± 17 meses. En el análisis multivariante la edad y el SC fueron los únicos que se asociaron con los eventos en el seguimiento.¹⁸⁷ Sin embargo, otro estudio evaluó de manera prospectiva pacientes hospitalizados por IC y parámetros de deformación y contractilidad de VI. En el análisis univariante todos los parámetros tuvieron relación con eventos cardíacos a un mes, pero el SLG fue el único parámetro de VI elegido en el análisis multivariante.³²

Además, en nuestro estudio encuentra limitado por una pérdida de casi un 40% de los valores en el seguimiento. Por ello, la interpretación de los resultados ha de hacerse con cautela; aunque presenta una clara correlación con la FEVI y el SLG en la evaluación pronóstica, no demostró aportar valor sobreañadido al que ya aportan estos dos parámetros más extendidos en la práctica clínica y su cuantificación podría resultar redundante en el análisis ecocardiográfico de los pacientes con IC.

2.B.2.C. STRAIN DE PARED LIBRE DE VENTRÍCULO DERECHO

El SVD supuso un parámetro útil para la valoración de la contractilidad del VD en IC. Aunque la clasificación de los pacientes con IC se basa en la contractilidad izquierda (fundamentalmente la FEVI), la función sistólica del VD y su grado de afectación ha demostrado presentar una correlación evidente con el pronóstico, la clase funcional, la morbilidad y la mortalidad.^{31,40-43} Factores como la FC elevada, el ritmo cardíaco distinto a sinusal y la cardiopatía isquémica han sido descritos como factores relacionados con disfunción de VD.⁴²

La implicación pronóstica del SVD como parámetro de evaluación de la contractilidad de VD en IC se ha analizado previamente por otros autores. En un estudio retrospectivo (n=1824) donde se evaluó prospectivamente la mortalidad global de los pacientes en el seguimiento, el SLG y el SVD (en este caso incluyendo valores septales) presentaron significación estadística en el análisis multivariante en ambos casos (HR 1,057 y HR 1,022 respectivamente) junto con otros factores como la Hb, la función renal y la edad.³¹ En otro estudio con seguimiento prospectivo de los eventos se demostró que el SVD presentó una muy buena correlación con el resto de parámetros de función derecha (TAPSE, S', FAC e índice de TEI) pero, de una manera más robusta que otros parámetros de contractilidad derecha, aporta información pronóstica en el análisis multivariante al agregarlo a la FEVI y características clínicas.⁴⁰

En la **reevaluación ambulatoria** de nuestro estudio tuvo una relevancia pronóstica, aunque variable en función del evento y grupo de FEVI. En la estimación de la incidencia de MACE para toda la cohorte, el punto de corte de SVD > -16,3 presentó buen rendimiento pronóstico (p=0,0029) (figura 66), pero no se observó significación al desagregar por subgrupos de FEVI. Este punto de corte es superior al obtenido en otros estudios como el de Motoki realizado en pacientes ambulatorios con IC, principalmente con FEVI deprimida, que fue de -14,8 (p valor Log rank =0,004).⁴⁰ Otros estudios obtuvieron el punto de corte pronóstico en pacientes descompensados. Así, en pacientes hospitalizados Hamada-Harimura y cols. propusieron un valor algo más patológico, de SVD > -13,1 como el punto de corte óptimo tanto en FEVI deprimida (p valor Log rank = 0,01) como en preservada (p valor Log rank = 0,004).⁵⁰ El SVD resultó superior al SVD que incluía segmentos septales y parámetros de deformación de VI (SLG y SC), los cuales no fueron elegidos en ningún modelo multivariante.⁵⁰ El estudio de Park que estudió a pacientes ingresados por IC, obtuvo que un SVD >-12 asociado a un peor SLG > -9 presentó de manera conjunta el peor pronóstico clínico frente a otros valores de estas dos variables, por lo que ambos parámetros presentan valor añadido y complementario.³¹

En el subgrupo de FEVI preservada, la mayoría de parámetros relacionadas con contractilidad de VD, **tanto en el ingreso como en la visita ambulatoria**, resultan adecuadas para estimar mortalidad CV (tablas 49 y 52). La relación pronóstica para el conjunto de la cohorte y otros eventos sin embargo, solo se observa con SVD y no con otras variables de contractilidad de VD. El SVD además se mostró más sensible en este subgrupo al estimar la mortalidad con un punto de corte más sensible y por tanto menos patológico (-19,9, p= 0,03) (figura 59). Un estudio retrospectivo de 271 sujetos ambulatorios con FEVI preservada fue reevaluado a los 4 años del primer examen. La contractilidad de VD se determinó mediante SVD, observándose que los pacientes con disfunción de VD en el primer examen (12% de los sujetos evaluados) presentaban un aumento significativo de la mortalidad respecto al grupo con función ventricular derecha conservada. Los pacientes que desarrollaron disfunción derecha en la segunda reevaluación (23% del total de pacientes), presentaron un aumento significativo de la mortalidad respecto al grupo con función ventricular derecha conservada (HR 1,89, p=0,04).⁵¹

El **delta de SVD** se relacionó con el pronóstico de una manera muy robusta, en el subgrupo de FEVI deprimida, tanto en la regresión logística como en el estudio de supervivencia (HR para MACE 0,709 [IC 95% 0,70-0,907]; p=0,0005) (tabla 90). El incremento del SVD superior a 1,8 puntos se asoció con una disminución de la incidencia del *endpoint* combinado en el seguimiento (p=0,009) (figura 73). En general se obtuvo una mejoría de los parámetros de contractilidad del VD (índice de TEI, TAPSE, S' de VD y también SVD) que presentaron relación con un descenso en mortalidad global, pero el efecto fue especialmente significativo para el *delta* de SVD (HR 0,807 [IC 95% 0,706-0,923]; p=0,0017) (tabla 74). Además, el *delta* del SVD fue uno de los parámetros seleccionados por el análisis multivariante de supervivencia en el conjunto de la cohorte (concordancia del modelo=0,78), influenciado por el subgrupo de FEVI deprimida (concordancia modelo en FEVI deprimida=0,807). Puede concluirse, por tanto, que la mejoría en la contractilidad derecha es sinónimo de buen pronóstico en FEVI deprimida pero variación del SVD se mostró superior al resto de parámetros estándar de contractilidad derecha para estimar mortalidad global.

En resumen, la contractilidad de VD medida mediante SVD supone un mejor parámetro en relación a predecir el pronóstico que los parámetros más frecuentemente empleados en la práctica clínica. Resulta adecuado su cálculo en la valoración ambulatoria en el conjunto de la cohorte, principalmente en FEVI preservada donde también resulta útil su valoración durante el ingreso. La mejoría de la contractilidad de VD medida mediante este parámetro (*delta* SVD) recoge también de una manera más robusta la relación con el pronóstico en el subgrupo de FEVI deprimida. Por tanto, su extensión a la práctica clínica habitual al valorar al paciente con IC podría suponer una mejor valoración de la contractilidad de VD y del pronóstico de eventos adversos.

La mejoría de la contractilidad biventricular en el subgrupo de FEVI deprimida (subgrupo en el que potencialmente también puede mejorar la contractilidad) presenta clara correlación con el pronóstico y la mejoría del SVD parece ser el indicador de contractilidad derecha que recoge de manera más robusta este efecto. Por ello, la seriación de la contractilidad de ambos ventrículos en FEVI deprimida debería ser uno de los parámetros a reevaluar y objetivos a conseguir, en el seguimiento precoz de estos pacientes. Por el contrario en FEVI preservada el margen de mejora es menor y sin relación con el pronóstico.

Los puntos de corte pronósticos comentados para las variables TAPSE/PAPS, SLG y SVD resultan menos patológicos que los obtenidos en otros estudios. El contexto clínico y características de población de IC que se evalúa parece estar en relación con las diferencias en los resultados. Nuestro punto de corte presenta la peculiaridad de que se calculó tras una reciente descompensación y reevaluación precoz ambulatoria en un contexto relativamente controlado.

2.B.3. FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON FEVI DEPRIMIDA

El subgrupo de FEVI deprimida presenta en el momento del ingreso tamaños ventriculares (volúmenes e IMVI) mayores y parámetros de contractilidad-deformación miocárdica menores. Así, el margen de mejora de estos parámetros es mayor que en el subgrupo de preservada. Por tanto, la mayoría de parámetros relacionados con la mejoría clínica en el subgrupo de FEVI deprimida se encuentran relacionados con la potencial mejoría de estas variables.

El **doppler tisular del anillo mitral** está ampliamente extendido en la práctica clínica para evaluar a pacientes con IC y en FEVI deprimida ya que ha demostrado su valor pronóstico en el seguimiento en estudios prospectivos.^{1,15,188} Un valor alterado (e' disminuidos y cocientes E/e' elevados) dentro del grupo de FEVI deprimida se relacionó con todos los eventos tanto en el ingreso como en la visita ambulatoria. Una E/e' septal $< 20,6$ y una e' septal $> 5\text{m/s}$ resultaron los puntos de corte significativos tanto para la predicción de mortalidad y MACE. La significación de la onda e' obtenida en el anillo mitral en el septo interventricular resultó superior a los cociente E/e' promedios incluyendo el valor de la e' lateral. Además, un incremento de la e' septal $> 1,4$ puntos resultó significativo también en este subgrupo, tanto para predecir mortalidad global ($p=0,022$) (figura 55) como MACE ($p=0,011$) (figura 73).

El **tamaño del VI** en el ingreso y principalmente, en la visita ambulatoria, presentó relación con el pronóstico. Un reciente estudio que evaluó la importancia pronóstica del tamaño de VI en sujetos con FEVI deprimida e IC demostró que un mayor DTDVI, como principalmente el VTDVI, se correlacionaban con un peor pronóstico.¹⁸⁹ En nuestra cohorte, aunque los volúmenes y diámetros también presentaron relación pronóstica, el mejor parámetro de tamaño del VI resultó ser el **IMVI**, ya que presenta relación pronóstica tanto al ingreso como en la visita ambulatoria. El IMVI fue además seleccionado en la regresión logística multivariante para la estimación de mortalidad CV (figura 42) y fue una de las variables predictoras de la mejoría de FEVI en nuestro estudio (figura 82). Un IMVI $> 118\text{g/m}^2$ en la revaloración ambulatoria supuso el punto de corte óptimo para predecir el pronóstico ($p<0,0001$ para MACE y $p=0,0039$ para mortalidad global). La mejor capacidad pronóstica parece lógica, al ser éste un parámetro más completo que una simple medición del tamaño de la cavidad, ya que el IMVI aúna el grosor miocárdico y el diámetro y además es indexado por la superficie corporal del paciente.

El valor de FEVI en la visita ambulatoria en el subgrupo de FEVI deprimida se correlacionó de modo inverso y significativo con los reingresos por IC y MACE en la regresión logística (OR 0,944 [IC 95% 0,9-0,985]; $p=0,011$) (tabla 53), siendo menos evidente su efecto en el estudio de supervivencia. En este sentido, el SLG en fase ambulatoria estimó mejor el pronóstico de los pacientes. Además la variación en los parámetros de contractilidad de VI (es decir su *delta*) fue en realidad lo que se asoció con un mejor rendimiento pronóstico.

2.B.3.A. FEVI MEJORADA- RECUPERADA

La mejoría en la FEVI implica una mejoría en la contractilidad cardíaca y supone el tránsito desde valores de FEVI considerados deprimidos (habitualmente menores a 40% o 50%) a valores superiores. Existe discrepancia y heterogeneidad en la literatura según el diseño de los estudios, en cuestiones como qué valor de FEVI considerar como “normal”, porcentaje de incremento (*delta*) que debe presentar, circunstancia de la inclusión de los pacientes (estudios en hospitalizados o en fase ambulatoria) y el tiempo a esperar para las reevaluaciones de FEVI.^{82,88,90,91}

La utilidad práctica de la identificación de estos pacientes radica en el mejor pronóstico clínico que presentan. Park observó en una cohorte de pacientes hospitalizados por IC, que un 10% de los pacientes presentaban FEVI inicial superior al 40% empeoraba posteriormente por debajo del 40%. Esto suponía un peor pronóstico que aquellos que mantenían o mejoraban la FEVI durante el seguimiento.¹² Yamamoto observó en una cohorte de pacientes ingresados por IC y cuya FEVI empeoraba más de un 5% (un 13% de los pacientes de la cohorte) al año del seguimiento, presentaban peor pronóstico que los que la mantenían o mejoraba.⁹⁴

Por otro lado, Basuray encontró que un 10% de pacientes recuperaron la FEVI en su estudio que incluyó más de 1800 pacientes ambulatorios con IC, con una mejoría media del parámetro del 28%.⁹¹ Yamamoto en su estudio prospectivo de pacientes hospitalizados comprobaron que una mejoría de la FEVI superior al 5% en pacientes con FEVI deprimida se relacionó con menor incidencia de eventos (HR 0,951, $p < 0,001$).⁹⁴ Así, los pacientes cuya FEVI en el seguimiento empeora presentan un peor pronóstico mientras que una mejoría de la FEVI conlleva mejor pronóstico, por lo que mejorar la FEVI se ha postulado como un objetivo a conseguir en IC.

En nuestra cohorte, la mejoría de los parámetros de contractilidad del VI (*delta* FEVI, *delta* SLG y *delta* SC) también alcanzaron la significación pronóstica en el subgrupo de FEVI deprimida. La mejoría de la FEVI ocurrió a expensas de una disminución del VTSVI, mientras que los DTDVI y VTDVI no variaron de manera significativa. Esta relación pronóstica no se observó en el subgrupo de preservada y, si alcanzó la significación pronóstica en la cohorte, fue gracias exclusivamente al subgrupo de FEVI deprimida. Esto parece razonable, al presentar los pacientes de FEVI preservada un valor de FEVI dentro de los límites de normalidad y, en estos pacientes, son otros los factores que parecen influir en la fisiopatología y el pronóstico de la IC.

La mejoría de FEVI fue seleccionada en el análisis de incidencia de MACE en la cohorte global (tabla 86), pero influenciado por el subgrupo de FEVI deprimida. La disminución del VTSVI, marcador indirecto de mejoría de FEVI, fue seleccionado en la regresión logística multivariante para la estimación de reingresos por IC en el subgrupo de FEVI deprimida.

Obtuvimos que una mejoría de FEVI $> 8,7\%$ se relacionó de manera significativa con una menor incidencia del *endpoint* combinado de reingresos por IC y mortalidad global ($p = 0,01$) (figura 73) mientras que una mejoría de la FEVI superior a un $3,12\%$ ($p = 0,00015$) se relacionó con una menor mortalidad global (figura 55). En nuestro estudio se buscó el punto óptimo que identificara el *delta* de FEVI a partir del cual una variación positiva tuviera relación óptima con la aparición de los eventos. Para ello se determinaron los puntos óptimos para cada evento analizado en la curva ROC de su análisis univariante. Incrementos de FEVI inferiores al 5% son difíciles de discriminar y, de ser observados, pueden ser atribuidos a la variabilidad interindividual al calcular la FEVI y no a un cambio real en su valor, y en muchos estudios aparentan ser irrelevantes en cuanto al pronóstico mientras que incrementos superiores al 10%, aunque más específico y restrictivo, podrían resultar poco sensibles para identificar

sujetos con buen pronóstico tras una descompensación aguda.^{64,90} Wilcox, en la cohorte prospectiva IMPROVE- HF en el que se incluyeron más de 15000 pacientes ambulatorios con IC en los que se realizaba una revaloración de la FEVI a los 24 meses, observó que los pacientes que presentaron una mejoría superior al 10% entre los dos estudios (de media el incremento de la FEVI del 21.7%) eran más jóvenes, más a menudo mujeres y con etiología de IC diferente a isquémica con respecto a aquellos que mejoraron la FEVI <10% o que la empeoraban.⁸⁷

Para conseguir un mayor rendimiento práctico, se buscó además que el punto de corte fuese un número entero, por lo que buscando la mayor sensibilidad y rendimiento pronóstico se estableció el **delta de FEVI > 5%** como el valor óptimo para identificar sujetos con buen pronóstico (tabla 101). Otros autores han planteado este punto de corte para definir la mejoría en la FEVI.^{83,88,94} Breathett en su ensayo clínico en sujetos con FEVI deprimida, observó que un incremento entre estudios igual o mayor al 5% se asoció de manera significativa con una reducción en la mortalidad global y en la hospitalización por IC (HR 0,62 [0,52-0,73]; $p < 0,001$).⁹² Florea, en su análisis del ensayo clínico Val-HeFT que valoró la recuperación de la FEVI en pacientes con FEVI deprimida suscribe estos hallazgos y concluye que una mejoría en la FEVI debería ser de al menos un 5% respecto a la medición previa para ser considerada significativa.⁸⁸ Cintron concluyó que cambios de la FEVI superiores al 5% a los 6 meses de la determinación inicial fue el mejor predictor de supervivencia.⁹³ En nuestro estudio, un *delta* de FEVI > 5% fue un importante factor pronóstico para todos los eventos evaluados en el análisis estadístico y superior en ese sentido, a la valoración únicamente de la FEVI ambulatoria o a una mejoría simplemente superior al 0%.

En nuestro estudio, un *delta* de FEVI > 10% resultó menos sensible al seleccionar menos casos y debido a ello presentó rendimientos pronósticos inferiores al *delta* FEVI > 5% (AUC para mortalidad CV *delta* FEVI > 10% = 0,573 vs *delta* FEVI > 5% = 0,660) (tabla 101).

Los pacientes en los que el fenómeno de mejoría en la contractilidad puede ocurrir son, por tanto, aquellos que presentan disfunción sistólica, es decir, los que tienen margen de mejora o de normalización de la FEVI. Los pacientes con FEVI deprimida en el ingreso, y que tuvieron un mayor incremento en la FEVI en la reevaluación realizada ambulatoriamente, se asociaron con mejor pronóstico en el seguimiento. Los pacientes con FEVI preservada no presentaron diferencias en la variación de FEVI según el evento. Esto se observa gráficamente en la Figura 86A y 89 A. Las curvas de regresión del valor de FEVI según presentaron o no el evento permanecen esencialmente paralelas en el grupo de deprimida (FEVI < 50%), mostrando mejor pronóstico en los que mejoraron la FEVI al menos un 5% ($p = 0,022$). Al llegar a los valores de preservada (FEVI > 50%) las curvas de regresión se superponen y no discriminan entre ambos grupos ($p = 1$ para FEVI > 50%). Esta circunstancia observada en nuestro estudio refuerza el planteamiento de que **el valor de FEVI = 50%** supone el umbral más adecuado para discriminar los dos subgrupos. Los pacientes con FEVI ligeramente deprimida, al menos en el contexto agudo durante el ingreso, se comportan de una manera similar al resto del subgrupo de deprimida con FEVI < 40%, con reserva miocárdica a nivel del VI que permite que la FEVI pueda mejorar en el seguimiento.

Similar comportamiento se observa al reevaluar la FEVI ambulatoriamente (figura 86B) donde del valor de FEVI de los pacientes libres de eventos presentan valores superiores de que los pacientes con eventos, hasta el valor del 50% donde tienden a converger las curvas y no presentar significación estadística. El grado de mejoría de la FEVI, no obstante, resultó ser mejor marcador pronóstico que el valor absoluto de FEVI alcanzado en la visita ambulatoria (p valor curvas Kaplan Meier para *delta* FEVI = 0,011 vs FEVI ambulatoria = 0,084). Esto puede

atribuirse a que un mejor valor de FEVI en la visita ambulatoria en pacientes con FEVI inicial deprimida puede llevar implícito una **mejoría de FEVI**. Sin embargo, independientemente del valor final alcanzado, el *delta* de FEVI es capaz de identificar a pacientes con mejor pronóstico. Nadruz observó en su estudio con 944 pacientes ambulatorios con IC que los pacientes que pasaron de una FEVI < 40% a ligeramente deprimida (mayor de 40% pero sin llegar a 50%) presentaban un mejor pronóstico (en cuanto al *endpoint* combinado de mortalidad, implante de asistencia ventricular o trasplante) que los pacientes que presentaban persistentemente FEVI reducida o persistentemente FEVI *midrange*.⁶ Otro estudio concluyó que en pacientes con IC incrementos de FEVI >5% en el seguimiento, independientemente de si la FEVI alcanzó valores de preservada, fue predictor de supervivencia y permaneció significativo tras ajuste por la FEVI basal.⁹³ Este subgrupo de pacientes se reflejan en las guías de la AHA de 2022 bajo el término de “FEVI mejorada”. Se asume, que aunque no suponen una recuperación miocárdica total, constituyen un subgrupo de pacientes de mejor pronóstico frente a los que no presentan esta mejoría.⁸ Otros estudios observaron un mejor pronóstico en los pacientes con FEVI deprimida (<40%) que presentaron una mejoría de FEVI por encima del 50% (y que consecuentemente mejoraban su FEVI al menos un 10%), frente a aquellos que no alcanzaban la recuperación completa (quedaban en el grupo de FEVI ligeramente deprimida).⁶⁶ En nuestro estudio, aunque de menor base poblacional, esta circunstancia no se intuyó, siendo el efecto de mejorar la FEVI homogénea a lo largo de todo el subgrupo de FEVI deprimida y observando un comportamiento diferente a partir de FEVI>50% (preservada). La mejoría de FEVI>5% fue un importante factor pronóstico para la predicción de eventos en el seguimiento independientemente del valor de FEVI final alcanzado.

Otro elemento relevante a tener en cuenta en IC es **el contexto de la valoración de los pacientes**.

- En pacientes ambulatorios, Lupón y cols. en su base prospectiva observaron que uno de cada cuatro pacientes con disfunción sistólica consiguieron pasar tras un año de seguimiento a tener una FEVI normal.⁸² En el ensayo clínico Val-HeFT un 9,21% de los pacientes mejoraron la FEVI con tratamiento médico optimizado durante los 12 primeros meses del seguimiento.⁸⁸ Dunlay, en una revisión retrospectiva de pacientes ambulatorios con IC, obtuvo un 38% de pacientes que pasaron de tener FEVI < 50% a FEVI > 50% durante un seguimiento prolongado de 5 años, encontrando una mejora media de la FEVI del 6,9%.⁸⁵
- Durante una hospitalización por IC existe una situación de mayor sobrecarga hídrica, descompensación hemodinámica y riesgo clínico, diferente al contexto ambulatorio. Swat y cols. encontraron una tasa del 36% de recuperación de la FEVI en pacientes hospitalizados (definida además con un restrictivo incremento de al menos un 10% entre mediciones en los 18 meses del seguimiento). Los pacientes que recuperaron prácticamente doblaron el valor inicial de FEVI pasando de un 26% de media a un 51%.⁹⁰ Otro estudio prospectivo de 516 pacientes hospitalizados por IC aguda reevaluaron la FEVI 12 meses después de la descompensación. Obtuvieron que el 51% de los pacientes presentaron una mejoría de al menos un 5% en la FEVI, principalmente en el subgrupo de FEVI deprimida.⁹⁴ Joo Park en su estudio prospectivo de sujetos con FEVI deprimida hospitalizados por descompensación de IC observó que el 46% de los pacientes recuperó la FEVI por encima del 40% en el seguimiento (pasaron de una FEVI media inicial del 28% a un 53%).¹²

Las tasas de mejoría de FEVI en pacientes evaluados tras un episodio de descompensación superado son, por tanto, habitualmente superiores que en sujetos ambulatorios, hecho contrastado en numerosos estudios.^{82,84,88,91,94,66} En nuestra cohorte, incluimos a los pacientes en fase de IC aguda y se reevaluó la capacidad de remodelo inverso que presentan los pacientes de FEVI deprimida en una visita ambulatoria. Un 50,7% de los pacientes con FEVI deprimida (<50%) presentaron al mes del alta hospitalaria una mejoría en la FEVI de al menos un 5% (*delta* FEVI media 12,37%) (tabla 103), porcentajes similares a los estudios cuya inclusión también se realizó en fase aguda.

Ningún estudio ha determinado fehacientemente cuál es **el tiempo óptimo** que debe transcurrir para que los mecanismos del remodelado inverso tengan efecto sobre el corazón con IC y considerar la revaloración de FEVI. En muchas ocasiones en la literatura encontramos reevaluaciones de FEVI retrospectivas, con diferentes intervalos entre las mediciones. Así por ejemplo, tanto Kalogeropoulos como Dunlay en sus respectivos análisis retrospectivos sobre pacientes ambulatorios con IC, presentaban un tiempo medio entre reevaluaciones de FEVI de aproximadamente tres años.^{84,85}

Los estudios con intervalos de tiempo de reevaluación menores a 6 meses son escasos en la literatura. En un estudio Punnoose restringió al mínimo de un mes el tiempo transcurrido entre las reevaluaciones de la FEVI, observando en aquellos que recuperaban la FEVI una menor tasa de hospitalizaciones por descompensación.⁸³ Recientemente, en un estudio prospectivo de pacientes con FEVI deprimida hospitalizados por IC que tuvieron una segunda determinación de la FEVI ambulatoria (media de 4 meses), los pacientes que presentaban en la segunda medición una mejoría significativa de FEVI presentaron mejor pronóstico clínico en el seguimiento.⁶⁶ Un estudio con 516 pacientes hospitalizados por IC presentaron una medición de la FEVI al ingreso y al alta del episodio. Se observó un incremento significativo en la FEVI entre estas dos determinaciones (al ingreso 40 ± 15 vs al alta 46 ± 16 , $p<0.001$).⁹⁴

Un documento de 2021 publicado en el JACC, recomienda que el intervalo mínimo de tiempo transcurrido para la reevaluación de la FEVI debería ser de un mínimo de 3 meses.⁶⁴ No obstante, las guías americanas de IC del año 2022 adoptaron como definición de FEVI mejorada (HFimpEF, [*HF with improved EF*]) a toda mejoría que, partiendo de una FEVI inferior a 40%, supusiera pasar a un valor superior a ese límite, sin establecer plazos de medición o porcentajes de mejoría.⁸

En cualquier caso, aunque la literatura es extensamente heterogénea a la hora de definir con precisión la mejoría en la FEVI, la práctica totalidad de los estudios coinciden en que ésta repercute en un mejor pronóstico para los pacientes. Nuestro estudio aporta como novedad la utilidad, desde un punto de vista pronóstico, de una reevaluación prospectiva precoz de la FEVI, ya observada en el primer mes tras el alta (el tiempo medio de reevaluación tras la primera medición fue de 38 días) de un episodio de descompensación. La mejoría de FEVI>5% detectada en esta reevaluación precoz, independientemente del valor final alcanzado, implica una mejoría pronóstica durante un seguimiento medio de 1,9 años. La mejoría de la FEVI>5% es un parámetro objetivo de buen pronóstico y la monitorización de la evolución FEVI debe ser una medida a tener en cuenta, con la intención de discriminar precozmente el pronóstico clínico de los pacientes y poder evitar eventos en el futuro. Es por ello que el reconocimiento temprano de sujetos con FEVI mejorada ayuda a identificar precozmente a pacientes con buen pronóstico, e igualmente, permite detectar a otros sujetos que al mes de la hospitalización no mejoran su FEVI y presentan mayor riesgo de sufrir eventos adversos en el seguimiento, en los que se podría intensificar la terapia o reestructurar el seguimiento a uno más estrecho.

2.B.3.A.1 Características relacionadas con mejoría en la FEVI

La identificación de predictores fiables del remodelado directo e inverso permitiría adoptar un enfoque más personalizado de la IC, que propiciaría identificar pacientes con mayor probabilidad de presentar en el futuro disminución del tamaño de VI e incremento de la FEVI, relacionado con mejor pronóstico en el seguimiento. De esta manera, se podría estratificar todavía más precozmente el riesgo clínico de los pacientes.

En nuestro estudio, los pacientes con FEVI deprimida que mejoraron la FEVI eran significativamente más jóvenes, con debut de IC e ingreso en el servicio de Cardiología, menor carga de cardiopatía isquémica no revascularizada y EPOC, presentaron al ingreso una mayor FC y TA diastólica (tabla 103). Estos hallazgos coinciden con el perfil de pacientes que mejoran la FEVI descrito por otros autores.^{67,99} No se observaron diferencias entre sexos ($p=0,163$).

Algunas entidades etiológicas presentan mayores tasas de recuperación miocárdica y estas suelen ser aquellas que resultan de un daño agudo pero transitorio del miocardio: en la miocarditis aguda linfocítica y en la miocardiopatía periparto, la tasa de recuperación llega al 40-50% de los pacientes.^{96,97} En el estudio de Swat y cols., que incluyó pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica únicamente, los pacientes que recuperaron la FEVI $>10\%$ doblaron el valor inicial de FEVI pasando de un 26% de media a un 51%.⁹⁰ En nuestro estudio la mejoría de FEVI superior al 5% ocurrió más frecuentemente entre los pacientes no isquémicos (dilatada idiopática) y en la taquimiocardiopatía (100% de los casos), que en pacientes con etiología isquémica ($p=0,05$). Estos hallazgos coinciden con la capacidad de recuperación de FEVI atribuida a ciertas etiologías como la taquimiocardiopatía en la que Givertz estimó tasas de recuperación por encima del 60%, mientras que en cardiopatía isquémica fuera de un proceso de revascularización las tasas de mejoría en la FEVI son menores.⁹⁸ El sexo femenino se ha postulado también como predictor independiente de mejora en el tamaño de VI y de la FEVI.^{87,95} En nuestro estudio, aunque hubo una mayor tasa de mujeres, el sexo no alcanzó la significación estadística ($p=0,163$). La escasa proporción de mujeres con FEVI $<40\%$ (17,02% frente a un 82,98% de hombres) en nuestro estudio parece ser uno de los motivos de la no significación estadística.

En el ETT del ingreso, los pacientes que más tarde recuperaron la FEVI, presentaban un menor tamaño de VI y un mejor SLG y SC. Esto coincide con los hallazgos del estudio prospectivo de Abe en pacientes hospitalizados, en el que diámetros menores y valores de FEVI superiores se relacionaron con la presencia posterior de FEVI recuperada⁶⁶. Otros estudios han concluido sin embargo que VTDVI mayores se han relacionado con una mejoría en la FEVI, considerando que el margen de mejoría es mayor que en pacientes con tamaños de VI normales.⁶³ En nuestro estudio, un valor alto de SLG, se relacionó de manera significativa con la mejoría en la FEVI (medias de 10,8 frente a 8,34, $p < 0,0001$), no así con el valor de FEVI inicial (medias de 38,3% frente a 34,7%, $p = 0,06$). En el estudio de Swat de pacientes con FEVI deprimida, un mejor SLG se asoció también con una mejoría significativa de FEVI⁹⁰

Los BMCs analizados, a excepción de la función renal, no resultaron predictores de mejoría de FEVI. Los BMCs, al igual que la mejoría de FEVI, tienen relación con el pronóstico. Sin embargo, la correlación entre BMCs y el *delta* de FEVI no resultó significativa. Por tanto, la mejoría en la contractilidad y los marcadores sanguíneos resultan parámetros complementarios a la hora de identificar sujetos de buen pronóstico en IC y disfunción sistólica. Así, el análisis multivariante para predicción de MACE en el conjunto de la cohorte, se compuso del *delta* de FEVI junto con BMCs sanguíneos como Cistatina-C, HGF y el *delta* de ST2 (tabla 86).

El debut de IC, el mejor valor de SLG y el menor IMVI en el ingreso fueron factores asociados con mejoría de FEVI en el seguimiento y fueron también elegidos en el análisis multivariante, con un buen poder predictivo del modelo (figura 82, AUC del modelo= 0,850).

La mejoría en la FEVI coincidió con una reducción significativa de la FC, del VTSVI, del tamaño de AI, de la presión pulmonar y una mejoría en los parámetros de deformación y contractilidad miocárdica tanto izquierda como derecha, concordantes con un remodelado inverso adecuado del corazón insuficiente (tabla 103). Esto refuerza el hecho de que el remodelado inverso es un proceso de mejoría global a nivel cardíaco, que no solo implica al VI.

En el subgrupo de FEVI preservada el EFG y un menor valor de FEVI durante el ingreso hospitalario (más cercano a deprimida), fueron los únicos parámetros asociados con una mejoría de FEVI superior al 5% en la revaloración ambulatoria que, en cualquier caso, no presentó repercusión en el pronóstico (tabla 104). Por tanto, la identificación de pacientes que presentan mejoría de FEVI en este subgrupo no parece relevante para el pronóstico. No obstante, en estos pacientes es también adecuado revalorar la FEVI para no descuidar aquellos que puedan empeorar la FEVI.

2.B.4. FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON FEVI PRESERVADA

Los pacientes con FEVI preservada suelen presentar mayor edad y heterogeneidad en cuanto a las características y etiología de fallo cardíaco. Usualmente, cardiopatía isquémica y miocardiopatía dilatada son menos frecuentes, mientras que hay más comorbilidad extracardíaca. La capacidad pronóstica del ETT en este grupo se mostró mejor en la predicción de mortalidad global y CV, siendo menos efectiva en reingresos por IC. Los parámetros predictivos resultaron distintos a los observados en el subgrupo de FEVI deprimida.

En estos sujetos, las variables que evalúan tamaño de las **cavidades derechas y su evolución** mostraron relación pronóstica. Las cavidades derechas son más sensibles a la carga hemodinámica, y una vez superado el episodio de descompensación, en un contexto de menor sobrecarga hemodinámica, tienden a presentar tamaños menores:

- 1) El tamaño de la AD ambulatorio predijo la incidencia de MACE (HR 1,09 [IC95% 1,01-1,18];p=0,037)(tabla 94). Aún más importante, la disminución de su tamaño se asoció con una mejoría pronóstica en regresión logística y en el estudio de supervivencia, tanto para el *endpoint* combinado (OR 1,29 [IC 95% 1,06-1,65]; p=0,022) como para mortalidad global (HR 1,2 [IC 95% 1,03-1,40]; p=0,018)(tabla 96). El simple incremento del área de AD (> 0,3cm²) en el subgrupo de FEVI preservada fue suficiente para prever un peor pronóstico y fue incluido en varias de las estudios multivariantes.
- 2) La disminución del diámetro basal de VD para el conjunto de la cohorte fue elegido en el análisis multivariante para mortalidad (concordancia del modelo=0,780), pero fue en FEVI preservada donde el efecto pronóstico fue más evidente. Así, una disminución del diámetro menor de 1,1cm en la visita ambulatoria se relacionó con un peor pronóstico (HR para MACE 1,12 [IC 95% 1,020-1,236];p=0,021) (figura 77). Fue uno de los parámetros seleccionados en la regresión logística multivariante en FEVI preservada para predecir reingresos por IC (figura 41).

Las variables relacionadas con **contractilidad de VD** (medido tanto en el ingreso como en la visita ambulatoria) estimaron principalmente mortalidad CV, entre ellas SVD (OR 0,732 [0,559-0,907]; p=0,009) (tabla 52) que también se relacionó con el MACE para el conjunto de la

cohorte como se ha comentado. El SVD además se mostró más sensible en este subgrupo al estimar con un valor menos patológico la mortalidad (punto de corte SVD -19,9, $p=0,03$). El índice de TEI (HR 3865 [IC 95% 27,5-544020]; $p=0,0011$) y el SVD (HR 0,772 [IC 95% 0,668-0,892]; $p=0,0005$) alterados en la visita ambulatoria además demostraron relación con mortalidad global en este subgrupo el estudio de supervivencia (tabla 77). Un índice de TEI alterado se relacionó con reingresos por IC y fue seleccionado en el análisis multivariante de supervivencia para estimar reingresos por IC. El TEI en el ingreso resultó también de utilidad al predecir el pronóstico, siendo el único valor de VD ingresado que se relacionó con reingresos por IC ($p=0,029$) además de mortalidad.

La **HTP** es una factor importante en toda la cohorte, pero dentro del subgrupo de preservada destaca su capacidad para predecir mortalidad CV, tanto en el ingreso como en la visita ambulatoria. La PAPS, es la variable que mejor recoge este efecto: OR 1,05 [IC 95% 1,01-1,11]; $p=0,027$ en el ingreso y OR 1,12 [IC 95% 1,047-1,248]; $p=0,006$ en la visita ambulatoria (figuras 49 y 52). Más del 80% de los pacientes con IC y FEVI preservada presentaron HTP en el estudio de Lam y cols. siendo la PAPS un robusto predictor de mortalidad (HR 1.3 per 10 mmHg; $p < 0.001$).⁵⁴ En el estudio de Ghio y cols. diseñado para evaluar la contractilidad derecha en FEVI preservada, la PAPS resultó un potente predictor de la disfunción derecha (medida mediante TAPSE).⁴² Para la estimación de mortalidad en FEVI preservada, la HTP parece combinarse con una peor contractilidad derecha resultando, en conjunto, en un peor pronóstico para el paciente.

El **cociente TAPSE/PAPS** se posicionó de manera más robusta en este subgrupo para la predicción de eventos en la regresión logística. Además, en el análisis de la mortalidad global, aunque alcanza la significación en ambos subgrupos, el rendimiento es mayor en FEVI preservada (HR 0,0008 [IC 95% 0-0,115], $p=0,005$ en preservada vs HR 0,017 [IC 95% 0,0005-0,5962], $p=0,025$ en deprimida). El punto de corte óptimo de para este subgrupo resultó ser $< 0,35$ ($p=0,0025$)(figura 59), algo menos patológico que en el conjunto de la cohorte.

El delta de los parámetros de contractilidad derecha no fue especialmente relevante en el subgrupo de FEVI preservada. Únicamente la mejoría en el índice de TEI y la e' lateral, se relacionaron con una menor mortalidad CV en el seguimiento (tabla 55).

Por tanto, el SLG presenta relación pronóstica en FEVI preservada y tiene relevancia tanto en el ingreso como en la visita ambulatoria, principalmente con mortalidad. Las cavidades derechas, aunque importantes para el conjunto de la cohorte, ganan relevancia en este subgrupo: tanto la contractilidad de VD (con índice de TEI y SVD como mejores indicadores) como la reducción del tamaño de VD y AD. Presión pulmonar y cociente TAPSE/PAPS, indicadores con importancia para toda la cohorte, presentan un mejor rendimiento pronóstico en este subgrupo. Por ello, FEVI preservada resulta un subgrupo morfológicamente distinto a deprimida, en el que la valoración de las cavidades derechas debe ser prioritaria, ya que el pronóstico se ve en gran parte definido por sus parámetros y su evolución, mientras que en la valoración del corazón izquierdo, donde por ejemplo la FEVI presenta valores “normales”, solamente el SLG presenta relevancia pronóstica.

Figura 90- Propuesta valores de corte discriminantes de buen pronóstico del ecocardiograma para IC según el subgrupo de FEVI

	Todos los pacientes	Deprimida	Preservada
DELTA		<ul style="list-style-type: none"> ↑ FEVI >5% ↑ SLG > 2,1 ↑ SVD > 1,8 ↑ e' septal > 1,4 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ área AD < 0,3cm² ↓ diam VD > 1,1cm
ECOCARDIOGRAMA AMBULATORIO	<ul style="list-style-type: none"> PAPS < 49mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> SLG < -11,4 SVD < -16,3 TAPSE/PAPS < 0,31 E/e' septal < 20,6 e' septal < 5m/s IMVI < 118g/m² 	<ul style="list-style-type: none"> SLG < -16,6 SVD < -19,9 TAPSE/PAPS < 0,35 TEI < 0,46 Área AD < 22cm²

3. BIOMARCADORES

3.A. DISTRIBUCIÓN Y RELACIÓN ENTRE LOS BIOMARCADORES

Los BMCs fueron obtenidos a partir del análisis de sangre en el momento de la realización del ETT, tanto en el ingreso hospitalario como en la visita ambulatoria posterior. Para el mejor tratamiento de estas variables se consideró la transformación logarítmica de las concentraciones y sus variaciones, para conseguir una distribución normalizada y un mejor análisis estadístico de los datos, similar a la metodología de otros estudios con BMCs.¹³²

Se observó una reducción entre el valor del ingreso y la reevaluación ambulatoria de los BMCs de manera global, especialmente en los marcadores propios de congestión asociada a la fase aguda. Por ejemplo, el NT-proBNP se redujo de media un 50% y el CA125 un 51%. La reducción fue mucho más discreta en el caso de Cistatina-C, marcador de función renal (un 3%, no significativo) y HGF, de remodelado ventricular (10%, tampoco significativo)(tabla 6). Estos datos refuerzan el distinto contexto clínico y bioquímico del ingreso y la visita ambulatoria.

Al evaluar los **subgrupos de FEVI**, los pacientes con preservada durante el ingreso presentan peor función renal (EFG de 47 ml/min/1,73m² en preservada vs. 64 ml/min/1,73m² en deprimida, p<0,0001), Cistatina-C (1,95mg/l en preservada vs. 1,44 mg/l en deprimida, p<0,0001) y más proporción de anemia (p 0,0036). Además, el NT-proBNP presentó valores similares en FEVI deprimida y ligeramente deprimida (4964,16 pg/ml y 4865,87 pg/ml respectivamente) pero diferentes a preservada (3604,72 pg/mL). Este comportamiento fue similar al observado con el CA125 (valores medios de 54,6 U/ml en todo el rango de FEVI deprimida y 38,9U/ml en preservada), lo cual refuerza la similitud de los subgrupos de FEVI deprimida (<50%) y ligeramente deprimida (entre 40 y 50%). La mayor concentración de los marcadores de congestión en fase aguda en FEVI deprimida está bien documentada en la literatura.^{131,132} El resto de BMCs no obtuvo diferencias al categorizar por subgrupos. (tabla 10)

Al valorar **correlaciones** entre los BMCs del ingreso, se observó una asociación entre ellos (índices de correlación superiores a 0,65), con una correlación débil y opuesta con las variables de contractilidad derecha (índice de TEI (0,32) y cociente TAPSE/PAPS (0,44) y presión pulmonar (PAPS) (tabla 23). Esto pone de manifiesto que, un perfil de BMCs elevados durante el ingreso, en un contexto de mayor sobrecarga hidrodinámica, se relaciona con disfunción derecha y presión pulmonar elevada. Otros estudios han notificado una correlación significativa entre BMCs y variables ecocardiográficas: en el estudio de DeVore en pacientes con IC y FEVI preservada se observó una correlación significativa entre el NT-proBNP y el SLG (r=0.29, p<0.001) y un 65% de los pacientes presentaban un SLG > -16 (más patológico).^{30,190}

3.B. RELACIÓN DE LOS BIOMARCADORES CON EL PRONÓSTICO CLÍNICO

Los BMCs demostraron una fuerte asociación con la predicción de eventos.

El rendimiento pronóstico no difirió tanto según el subgrupo de FEVI como si ocurrió con las variables ecocardiográficas. Esto puede atribuirse a que la división en los distintos subgrupos de FEVI se obtienen a partir del ETT y, como se ha comentado, existe correlación entre las variables evaluadas mediante esta técnica (tablas 23-25). Por otro lado, los BMCs están evaluando la enfermedad desde una perspectiva diferente a la que evalúa el ETT. En consecuencia la preferencia pronóstica de los BMCs por un subgrupo concreto de FEVI no es tan marcada como en el ETT y resulta más global para la cohorte, aunque con excepciones como se comenta más adelante. La utilidad de los BMCs para toda la población en IC ha sido

evaluada previamente.^{131,149} La variación (*delta*) de los parámetros analíticos, de manera general, no mostró tan buen rendimiento pronóstico como sus valores medidos en el ingreso y en la visita ambulatoria por separado. Se puede también concluir un mejor rendimiento de la analítica ambulatoria respecto a la realizada en el ingreso hospitalario. Esto podría explicarse porque el análisis realizado de manera ambulatoria evalúa al paciente en una fase estable, posiblemente sin tantos factores de confusión como durante el ingreso y, además, temporalmente se encuentra más cercano a los eventos que ocurren durante el seguimiento.

Al igual que en otros estudios realizados en la fase aguda, las concentraciones medias de **NT-proBNP** fueron superiores en FEVI deprimida que en preservada.^{131,132} Los valores medios en nuestra cohorte fueron de 4915pg/ml en deprimida vs 3605pg/ml en preservada, aunque la significación pronóstica se observó en los 2 subgrupos de FEVI (tablas 73, 78, 89 y 95).

El valor del péptido natriurético al final de la hospitalización parece tener una mayor significación pronóstica que el obtenido en la admisión en el servicio de Urgencias: en el trabajo de Logeart y cols. los pacientes con un BNP >700 pg/ml en el momento del alta hospitalaria tenían un riesgo de muerte o readmisión incrementado más de 15 veces al compararse con pacientes con un BNP <350 pg/mL.¹³³ Otro estudio concluyó que un NT-proBNP >6779 pg/mL en el momento del ingreso predice el riesgo de reingreso o muerte, pero el valor de NT-proBNP al alta superior a 4137 pg/mL fue un predictor mucho más robusto, con un aumento del 8 % en la probabilidad de muerte o reingreso durante 6 meses por cada 1000 pg/mL de NT-proBNP por encima de este umbral.¹³⁴ En nuestro estudio, la medición del NT-proBNP durante la hospitalización fue medido en una fase relativamente estable, previamente al alta y resultó una de las variables incluidas en el análisis multivariante para estimación del MACE en la cohorte global (figura 39).

El rendimiento de la analítica realizada ambulatoriamente al mes del alta hospitalaria fue superior a la concentración de NT-proBNP durante el ingreso, especialmente en el subgrupo de deprimida. Esta determinación ambulatoria, fuera ya de la fase aguda, fue seleccionada en el subgrupo de deprimida en los análisis multivariante tanto de regresión como del estudio de supervivencia, para la predicción de MACE (figura 44, tabla 92). Los puntos de corte pronósticos para la cohorte fueron de 3568,8pg/ml para mortalidad global y 3789,54pg/ml para el MACE, similar a valores de otros estudios.¹³⁴ El valor de NT-proBNP ambulatorio presentó además relación pronóstica al desagregar por subgrupos de FEVI (HR 1,772 [IC95%1,319-2,381]; p=0,001 en FEVI deprimida y HR 1,656 [IC95%1-2,748]; p=0,047 en FEVI preservada) (tablas 89 y 95). No se observaron variaciones importantes en los puntos de corte pronósticos en dependencia de la FEVI (figuras 72 y 76), similares a otros estudios: Salah estableció el punto de corte en 3000pg/ml para distinguir entre niveles altos y bajos de NT-proBNP y tampoco obtuvo diferencias significativas en los dos subgrupos categorizados por FEVI.¹³² En IC ambulatoria, un estudio de 1088 pacientes con FEVI deprimida observó que añadir el NT-proBNP a otras variables como la clase funcional o la edad, incrementó el rendimiento de un modelo predictor de pronóstico adverso (AUC pasó de 0,773 a 0,790).¹⁸¹

Similar a lo observado en otros estudios, la disminución de la concentración de NT-proBNP se tradujo en un mejor pronóstico clínico.^{133,191} En nuestra cohorte se observa una tendencia general a la reducción de la concentración de todos los BMCs en la fase ambulatoria, una vez superada la descompensación. Sin embargo, tan solo las reducciones del NT-proBNP superiores al 42% respecto al valor inicial, alcanzaron la significación estadística en reducir la mortalidad global el conjunto de la cohorte (HR 1,465 [IC95% 1,004-2,138]; p=0,048) (figura 50). Una reducción mayor o igual al 44% en la concentración de NT-proBNP fue también predictora de

una menor incidencia de MACE en el seguimiento, principalmente a expensas del subgrupo de FEVI deprimida ($p=0,003$) (figuras 69 y 73). Este porcentaje en la reducción del de NT-proBNP, al evaluarse fuera de una fase aguda y habiendo pasado un tiempo prudencial desde la descompensación, parece ser superior a reducciones durante la hospitalización donde el grado de mejoría esperable es de menor cuantía, aunque la evidencia en este aspecto es también muy diversa: en el estudio de Bettencourt y cols., en el contexto de una hospitalización de IC, se postuló como adecuada para el pronóstico una reducción del NT-proBNP durante la hospitalización de al menos un 30%.¹⁹² La magnitud de la mejoría clínica demostró ser proporcional al grado de mejoría del NT-proBNP, ya que el pronóstico de los pacientes con una mejoría del NT-proBNP > 45% resultó mejor que aquellos que solo mejoraban un 30% en otro estudio en pacientes hospitalizados.¹³⁴ Un estudio multicéntrico europeo que agrupó cohortes de pacientes ingresados por IC aguda, observó que las reducciones del NT-proBNP durante la hospitalización demostraron un valor pronóstico tan solo en el caso de que la reducción fuese > 60% respecto al valor inicial, sin observar diferencias al distinguir entre FEVI preservada y deprimida.¹³² La no reducción del NT-proBNP o su incremento se ha relacionado también con la presencia de eventos en el seguimiento.¹³⁴ No obstante, en el contexto de una hospitalización, la medición del NT-proBNP previa al alta presenta buen rendimiento pronóstico y ha probado en algunos estudios ser superior al cambio porcentual del BMC.^{133,136} Así, el pronóstico de un hipotético paciente con una concentración al ingreso de 6000pg/ml, que al alta consigue una reducción hasta 3000pg/ml (reducción del 50%) es previsiblemente peor que el de otro paciente con concentraciones al ingreso de 600pg/ml y 450pg/ml al alta (una reducción del 25%). En cualquier caso, la combinación de estos dos datos, la reducción relativa y el NT-proBNP al final de las hospitalización, parecen ser superiores al valor del péptido al ingreso, cuya principal utilidad parece ser el diagnóstico de IC aguda.

La reducción de los niveles de péptido natriurético en fase ambulatoria también se ha asociado con el pronóstico: en el ensayo clínico PARADIGM-HF, 1292 pacientes con FEVI deprimida presentaban en el momento de la inclusión valores de NT-proBNP superiores a 1000pg/mL. El NT-proBNP fue medidos un mes más tarde, observando que un 24% de los pacientes redujeron el valor de NT-proBNP a <1000pg/ml; de esta manera, el riesgo del *endpoint* primario de rehospitalización por IC y mortalidad CV se redujo en un 59% respecto a los que no redujeron el valor de NT-proBNP. Por otro lado, duplicar el NT-proBNP en la medición al mes se tradujo en un incremento del riesgo de evento (HR 1,46). Esta reducción del NT-proBNP además se observó casi dos veces más frecuente en pacientes en tratamiento con Sacubitrilo/Valsartan que los que tomaban Enalapril (31% vs 17% respectivamente).¹⁹³

En pacientes con IC, los péptidos natriuréticos se encuentran elevados para todo el rango de FEVI (aunque en mayor medida en FEVI deprimida). Sin embargo, el SLG si ha mostrado una relación significativa con valores del NT-proBNP ($r=0.2$, $p=0.005$), incluso en el análisis multivariante tras ajustar por posibles factores distractores (como edad, E/e' y EFG), siendo esta asociación más significativa conforme empeoraba el valor de SLG. No se encontró esta asociación para el SC.³⁰ En nuestro estudio se observa también este efecto, siendo la correlación entre FEVI y NT-proBNP prácticamente nula y más evidente entre SLG y NT-proBNP (figura 29).

Por tanto, el NT-proBNP presenta valor pronóstico al final de la hospitalización, en su *delta* y en la reevaluación ambulatoria tras un episodio de descompensación. Los resultados de nuestro estudio refuerzan la utilidad del NT-proBNP como parámetro a evaluar en pacientes con IC.

La **disfunción renal** es un marcador pronóstico bien establecido en IC.^{1,16,176,194} En nuestro estudio el EFG se relacionó con la mortalidad global y MACE, tanto en la regresión logística como en el estudio de incidencia. Tuvo un buen rendimiento para el pronóstico de toda la cohorte (valores inferiores a 55ml/min/1,73m² predijeron MACE, $p < 0,001$) y también al distinguir en los subgrupos según FEVI (HR para mortalidad global en FEVI deprimida 0,976 [IC95% 0,957-0,995]; $p = 0,014$ vs HR en FEVI preservada 0,972 [IC95% 0,048-0,998]; $p = 0,032$) (tablas 73 y 78). Además el EFG durante el ingreso resultó predictor de mejoría en la FEVI >5% en el seguimiento en el análisis univariante ($p = 0,046$) (tabla 103) siendo el único BMC capaz de predecir esta mejoría, aunque no fue elegida dentro del modelo multivariante.

La correlación entre EFG y Cistatina-C resultó elevada (tabla 23). La función renal estimada mediante la concentración de Cistatina-C ha demostrado su utilidad en IC, habiéndose descrito un rendimiento superior al de la creatinina.¹⁷⁹ En el estudio de Manzano y cols. el EFG calculado a partir de la Cistatina (CKD-EPI) resultó ser significativamente superior para predecir el pronóstico adverso que el EFG estimado a partir de la creatinina (MDRD-4) ($p < 0,001$).¹⁷⁶ La capacidad pronóstica de la **Cistatina-C** en nuestro estudio resultó adecuada durante el ingreso pero presentó todavía mayor poder predictivo en la determinación ambulatoria al mes del alta hospitalaria (para toda la cohorte). La Cistatina-C ambulatoria fue seleccionada para estimar MACE en los análisis multivariantes para la cohorte global y fue superior a la concentración durante el ingreso para prácticamente cualquier evento estudiado (figura 39 y tabla 86). Estos hallazgos son similares a los de un estudio prospectivo de 102 pacientes con IC ambulatoria, con predominancia de FEVI deprimida, donde la Cistatina-C mostró su capacidad predictiva.¹⁷⁸

Los puntos de corte pronósticos de Cistatina-C en la analítica realizada ambulatoria resultaron ser 1,6mg/l en preservada y 1,48mg/l en el subgrupo de deprimida (figuras 72 y 76). Shlipak obtuvo un punto de corte pronóstico similar en pacientes ambulatorios con IC (1,56mg/l).¹⁷⁹ En fase aguda los puntos de corte pronósticos en la literatura son similares aunque algo inferiores: un estudio prospectivo que evaluó la utilidad pronóstica de la Cistatina-C durante un ingreso por IC, obtuvo que la concentración mayor a 1,25mg/l presentó mayor riesgo de mortalidad, siendo incluida también en su análisis multivariante.¹¹⁷ Otros estudios aportan puntos de corte pronósticos similares aunque variables en torno a 1,12 y 1,40, en este contexto.¹⁷⁷

Una disminución de la concentración de Cistatina-C mayor a un 14% entre el ingreso y la visita ambulatoria protegió frente al *endpoint* combinado en toda la cohorte ($p = 0,042$), siendo esta disminución seleccionada por el análisis multivariante para predecir reingresos por IC (figura 37). No obstante, al desglosar por subgrupos, el efecto del *delta* fue algo más marcado en el subgrupo de FEVI deprimida (donde el punto de corte pronóstico fue del 17%) (figura 73) y en este subgrupo también se relacionó de manera significativa con mortalidad global en el estudio de supervivencia ($p = 0,036$) (tabla 75). Además, en el subgrupo de FEVI preservada, el *delta* de Cistatina fue seleccionada como variable del análisis multivariante de la regresión logística para la estimación del MACE (figura 45).

Por tanto y aunque con diferentes matices, la concentración de Cistatina en el ingreso y su revaloración ambulatoria, como marcadores de función renal, resultan significativas para la población con IC. La reducción de la Cistatina se relacionó con un mejor pronóstico en toda la cohorte, intuyéndose algo mejor en FEVI deprimida y podría postularse como un BMC a seriar en el seguimiento de los pacientes con IC. Además, su combinación con NT-proBNP resulta complementaria para el pronóstico, principalmente al evaluar reingresos por IC. La valoración mediante estos dos BMCs de fenómenos intercurrentes pero diferentes que ocurren en IC

(estrés miocárdico/congestión en el caso del NT-proBNP y disfunción renal con la Cistatina) resulta pues adecuada y complementaria para estimar el riesgo de estos pacientes.

La anemia y el déficit de hierro son dos procesos habituales en pacientes con IC y con influencia en el pronóstico.^{1,123} De hecho, la feroterapia intravenosa se recomienda en pacientes con déficit de hierro y en FEVI <50% al mejorar su pronóstico clínico. Es precisamente en FEVI deprimida donde durante el ingreso observamos relación pronóstica, en la ferritina (valores medios para mortalidad CV 127 vs 70 en función de presentar o no el evento, p =0,036) y en Hb (OR para MACE 0,78[IC95% 0,613-0,966];p=0,03) (tabla 58), resultados consistentes con la evidencia disponible.

Figura 91- Propuesta valores de corte discriminantes de buen pronóstico de los biomarcadores para IC según su utilidad en los subgrupos de FEVI

	Todos los pacientes	Deprimida	Preservada
DELTA	<ul style="list-style-type: none"> ↓ NT-proBNP > 42% ↓ Cistatina > 14% 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ CA125 > 84% 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ ST2 < 31 %
ANÁLISIS AMBULATORIO	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP < 3569pg/ml TnTus <21ng/l 	<ul style="list-style-type: none"> Cistatina <1,48mg/l CA125 <78,3U/ml 	<ul style="list-style-type: none"> Cistatina <1,6mg/l CA125 <24,8U/ml HGF <330pg/ml ST2 < 11970pg/ml

La **TnTus**, marcador de necrosis miocárdica, demostró su utilidad pronóstica.

Al evaluar la incidencia del *endpoint* combinado presentó diferente comportamiento en cada subgrupo según el momento de la medición: la TnTus alcanzó la significación en el subgrupo de preservada durante el ingreso pero en el análisis ambulatorio estimó mejor los reingresos por IC en deprimida (tablas 57 y 61) Estos resultados son consistentes con lo observado en el ensayo clínico Astronaut que evaluó sujetos ingresados por IC con FEVI reducida que concluyó que la determinación realizada de manera ambulatoria al mes de la hospitalización se relacionó con el pronóstico y no la concentración del ingreso.¹⁹⁵ Además de manera similar a lo observado por Grodin en el ensayo clínico ASCEND, el *delta* TnTus no fue superior en nuestra cohorte a la revaloración ambulatoria del BMC al mes de la hospitalización.¹¹⁸ Un metaanálisis de 9289 pacientes ambulatorios con IC, en una mediana de seguimiento de 2,5 años, mostró que la TnTus se asoció significativamente con mortalidad y hospitalización de causa CV.¹⁹⁶

La mayor parte de la evidencia disponible en la literatura, tanto durante una descompensación como en fase ambulatoria, se ciñe al subgrupo de FEVI deprimida (donde por otro lado la incidencia de cardiopatía isquémica es mayor).¹⁴⁹ Un estudio que evaluó la mortalidad a 30

días tras un ingreso por IC, la troponina demostró ser pronóstica en FEVI deprimida y ligeramente deprimida pero no en preservada.¹⁹⁷ Sin embargo, la determinación de TnTus en nuestro estudio presentó buen rendimiento en toda la cohorte para estimar mortalidad global, incluyendo FEVI preservada cuya concentración de TnTus del ingreso fue seleccionada en la regresión logística multivariante para predecir mortalidad CV. (figura 43)

El valor de TnTus de 21 ng/l obtenido en la muestra ambulatoria de nuestro estudio fue el punto de corte óptimo para determinar mortalidad global en toda la cohorte y para MACE en el subgrupo de deprimida (figuras 48 y 72), siendo este similar al obtenido en el metaanálisis de Aimo (18ng/l), que incluyó pacientes con IC en fase ambulatoria.¹⁹⁶ En otro estudio en pacientes hospitalizados por IC aguda, la TnTus demostró utilidad pronóstica en mortalidad global, siendo el valor de corte pronóstico 23pg/ml (sensibilidad del 86%) e incrementándose de valor pronóstico con un HR de 1,16 por cada 0,1ng/ml mayor en su concentración.¹⁵⁵

El daño miocárdico es un proceso inherente a la IC, sobre todo en fase aguda. La concentración de TnTus resulta adecuada para valorar este fenómeno. Su determinación durante el ingreso presenta mayor utilidad, pese a un valor medio menos elevado, en FEVI preservada. Es posible que el mayor daño miocárdico agudo en estos pacientes, con menor tasa de cardiopatía isquémica, suponga una diferencia en el pronóstico. La determinación ambulatoria, fuera de una fase aguda es adecuada para pronosticar mortalidad en la cohorte. Una concentración elevada de troponina estima además los reingresos por IC en FEVI deprimida y por tanto el análisis ambulatorio aportaría más valor añadido al calcular su concentración en este subgrupo.

El **resto de BMCs analizados (ST2, CA125 y HGF)** no demostraron una clara utilidad pronóstica en la determinación del ingreso, pero sí en el análisis ambulatorio y en su *delta*:

La concentración de **ST2**, de manera similar a otros BMCs, resultó significativamente superior en el ingreso que en la visita ambulatoria (valores medios en la cohorte de 13708 pg/ml durante el ingreso y 9799pg/ml en la visita ambulatoria, $p=0,0001$) (tabla 6).

El ST2 obtenido en fase ambulatoria resultó útil para el pronóstico y se comportó de manera similar a la TnTus para predecir mortalidad, pero con un rendimiento algo inferior. Al evaluar la incidencia de MACE, el ST2 ambulatorio fue pronóstico para la cohorte principalmente por efecto del subgrupo de FEVI preservada siendo seleccionado en el análisis multivariante junto con la reducción de AD (concordancia del modelo = 0,79)(tabla 98). El punto de corte óptimo resultó 11968pg/ml para el subgrupo de FEVI preservada (figura 76). No obstante, aunque sin alcanzar la significación estadística, se observa también un efecto pronóstico en FEVI deprimida, hecho que se constató en un estudio prospectivo de pacientes con FEVI deprimida en fase ambulatoria, comparó la utilidad pronóstica de la concentración de ST2 con otros BMCs como la troponina T US, el GDF 15 y NT-proBNP, concluyó que todos los BMCs predijeron de manera significativa el pronóstico de estos pacientes. Al evaluar las mediciones seriadas de los BMCs tan solo la variación de ST2 influyó en el pronóstico y también para mejorar la FEVI.¹⁹⁸ La utilidad pronóstica de una medición seriada de ST2 en un contexto de ambulatorio se ha contrastado también en otros estudios.¹⁹⁸ Van-vark en su medición seriada durante un año en pacientes con IC aguda en el momento de la inclusión, obtuvo un incremento significativo del riesgo de eventos clínicos en el seguimiento ($p=0,044$). Además, el ST2 se elevó semanas antes del evento clínico mientras que la estabilización del ST2 fue predictor de un mejor pronóstico (ausencia de evento o evento más alejado en el tiempo).¹⁵¹

En IC aguda, un estudio que evaluó el perfil de bioquímico según la FEVI, concluyó un perfil de BMCs que miden inflamación (como el ST2) en FEVI preservada, mientras que los pacientes con FEVI deprimida los BMCs relacionados con estrés miocárdico resultaban más elevados.¹⁴⁹ Manzano-Fernández y cols. en su base prospectiva de 447 pacientes ingresados por IC evaluaron el valor pronóstico del ST2 en pacientes con FEVI deprimida (FEVI <50%) y preservada (>50%), hallando valores mayores en deprimida pero con rendimiento pronóstico similar en ambos subgrupos.¹⁹⁹ En nuestra muestra, no se observó relación pronóstica en fase aguda (p para MACE =0,952) (tabla 33), tampoco diferencias en la concentración según la FEVI (p=0,52)(tablas 10), pero si valores más elevados en los hombres (p=0,005) (tabla 14).

Un estudio prospectivo en pacientes ambulatorios con IC y FEVI deprimida evaluó la capacidad pronóstica de recuperación de la FEVI a los 12 meses de la inclusión. El modelo finalmente obtenido incluyó el ST2 junto con el tratamiento con betabloqueantes e IC de *novus*, (AUC del modelo 0,79).⁶³ En nuestro estudio ningún BMC (a excepción del EFG) resultó predictor de un incremento de FEVI >5% en el seguimiento (p valor ST2=0,191).

El delta de ST2 fue predictiva del *endpoint* combinado en toda la cohorte, con un comportamiento superior en FEVI preservada. Una medición seriada de ST2 ha demostrado su utilidad previamente: un estudio que evaluó los niveles de ST2 al ingreso (en la admisión en urgencias) y al alta hospitalaria concluyó que el descenso > 25% pronosticó la mortalidad a un año.²⁰⁰ Otro estudio con similar diseño, de 150 pacientes ingresados por descompensación de IC concluyó que la disminución del BMC durante la hospitalización superior al 15%, redujo la probabilidad de mortalidad en el seguimiento de un 33% a un 7%.¹⁵⁸ En nuestro estudio, la medición se realizó en la hospitalización y en la visita ambulatoria al mes del alta. La reducción del ST2 fue seleccionada, por efecto del subgrupo de FEVI preservada, en el modelo multivariante para la predicción de MACE en la cohorte global (concordancia del modelo 0,714)(tabla 86). Un incremento del BMC menor del 31% resultó adecuado en el subgrupo de FEVI preservada para estimar tanto mortalidad como MACE (figuras 62 y 78).

Así, la utilidad del ST2 radica principalmente en la determinación en una fase ambulatoria y su *delta* respecto al ingreso. Aunque obtiene significación estadística al evaluar la cohorte, se observa que el ST2 resulta más eficaz en FEVI preservada, por lo que de una manera práctica podría presentar una mayor utilidad pronóstica en estos pacientes. La capacidad de este BMC de evaluar persistencia de algunos procesos intercurrentes en IC, como la inflamación y el remodelado de matriz extracelular (incrementando la fibrosis y la hipertrofia ventricular) podrían explicar esta mayor utilidad en FEVI preservada. Sería necesario un estudio con más potencia estadística y diseñado específicamente para comprobar estas apreciaciones.

El **CA125** de la visita ambulatoria, presentó un buen comportamiento pronóstico para el conjunto de la cohorte principalmente al evaluar mortalidad. CA125 es considerado en la literatura fundamentalmente como un marcador pronóstico durante las descompensaciones, vinculado a la congestión.¹⁶⁶ En nuestro estudio, sin embargo, la determinación durante el ingreso (valores medios durante el ingreso significativamente más elevados 46,65U/ml vs 22,9U/ml ambulatorios, p<0,001) no se relacionó significativamente con ningún evento en el seguimiento. Sin embargo, una marcada disminución en el subgrupo de FEVI deprimida fue predictor del *endpoint* combinado en el análisis de incidencia (p<0,001). La mayor congestión observada en FEVI deprimida y un descenso significativo de la misma (superior al 84% del valor inicial) podrían estar detrás de este suceso en este subgrupo, donde también la disminución del diámetro de VCI resultó significativo (figura 73).

Se han descrito paralelismos en la elevación de valores de CA125 y los péptidos natriuréticos en IC aguda. Aunque esta correlación es positiva, en muchos casos la asociación es débil. La determinación de los BMCs podría sugerir el tipo de afectación cardíaca predominante; el CA125 se relacionaría más con el fallo derecho, mientras que los péptidos natriuréticos reflejan el fallo izquierdo.¹⁶⁴

En nuestro estudio se observó esta correlación inversa entre una mejor contractilidad derecha con una menor concentración de CA125 (marcador de congestión). Esto parece indicar que un menor nivel de congestión se correlaciona con una mejor contractilidad de VD y el CA125 resulta marcador objetivo de este fenómeno. La concentración de CA125 en la visita ambulatoria se asoció con la mortalidad global (HR 1,62 [IC95% 1,215-2,154]; p=0,001) (tabla 67) y CV (OR 1,89 [IC95% 1,159-3,204]; p=0,013) en nuestra cohorte, siendo elegido en los respectivos análisis multivariantes junto con variables de tamaño y función de VD (concordancia modelo=0,88) (tabla 70). Por tanto esta relación de variables de VD con el CA125 además de la concordancia en sus valores, presenta relevancia pronóstica. Su relación con MACE fue más débil. Resultados similares se han publicado en un estudio de FEVI reducida en fase estable, donde la determinación ambulatoria del BMC se relacionó con la mortalidad. Se postuló el CA125 > 47,6U/mL en fase aguda como marcador pronóstico.¹⁶⁷ Aunque para el conjunto de la cohorte de nuestro estudio se estimó una concentración pronóstica de CA125 > 40,5 U/ml (p= 0,0003), obtuvimos puntos discriminantes diferentes según la FEVI: en deprimida 78,3U/ml (p=0,035) y 24,8U/ml (p=0,0016) para preservada (tablas 54 y 60).

Por tanto, el descenso de CA125 relacionado con una mejoría en la congestión de los pacientes, presenta mayor utilidad en el subgrupo de FEVI deprimida los cuales durante el ingreso es posible que presenten un mayor grado de congestión. El CA125 menos elevado en fase ambulatoria, indicativo de menor sobrecarga hídrica, mediante resulta adecuado para predecir mortalidad en toda la cohorte.

La concentración de **HGF** presenta múltiples efectos angiogénicos beneficiosos sobre el remodelado ventricular actuando a nivel del endotelio, antiapoptóticos y antifibrótico.

En pacientes ingresados por IC aguda, Rychli y cols. en su cohorte de 351 pacientes (edad media 75 años y seguimiento medio de 16 meses), obtuvieron que los niveles de HGF se correlacionaron de manera independiente con la mortalidad, tanto CV como por todas las causas.¹⁷² Sin embargo, en nuestra cohorte el HGF durante la hospitalización no alcanzó la significación estadística para predecir eventos.

En nuestro estudio la medición ambulatoria del HGF resultó pronóstica en la cohorte global (OR para MACE=1,831 [IC 95% 1,044-3,475]; p=0,047) aunque con una predominancia evidente al dividir por subgrupos en FEVI preservada (HR=3 para mortalidad global [IC95% 1,349-6,703]; p=0,007) (tabla 78) y también al analizar mortalidad CV (p=0,044). En este subgrupo el punto de corte se estableció en 330pg/ml tanto para mortalidad (p=0,013) como para MACE (figuras 60 y 76)

Un estudio de 530 pacientes con IC y FEVI deprimida (<45%) ambulatorios estudió la utilidad pronóstica de este BMC, observándose peor pronóstico en valores elevados de HGF, obteniendo un valor superior a 802pg/ml como el asociado a mayor mortalidad CV.¹⁷⁰ En nuestra cohorte el punto de corte pronóstico de mortalidad resultó ser similar al de este estudio (699pg/ml, p<0,001) (figura 48) pero no resultó útil al estudiar el subgrupo de deprimida por separado (HR =1,2 para mortalidad global [IC95% 0,769-1,863]; p=0,45) (tabla 73)

La disminución del HGF se asoció con una menor incidencia del MACE (HR 1,293 [IC 95% 1,023-1,634], =0,0039)(tabla 85), con un comportamiento similar en ambos subgrupos de FEVI. Sin embargo como la determinación ambulatoria resulta más significativa en el subgrupo de FEVI preservada, quizás en este subgrupo sea donde más adecuado sea la monitorización del BMC.

La determinación de HGF elevada en suero resulta un marcador de la apoptosis y regeneración cardiomiocitaria y, por tanto, de remodelado cardíaco adverso.¹⁶⁸ Es por eso que su determinación ambulatoria, fuera de la fase aguda de IC, parece tener más sentido como se comprueba en el estudio actual.

La concentración en la visita ambulatoria resulta, en el subgrupo de FEVI preservada de nuestro estudio, más útil para valorar este fenómeno de remodelado cardíaco, donde fenómenos como la hipertrofia ventricular y la fibrosis donde existe apoptosis celular pueden tener mayor importancia que la variación de la FEVI, aunque es capaz de estimar eventos también en FEVI deprimida. Así tanto ST2 como HGF, BMCs de remodelado y fibrosis ventricular, resultan sobre todo útiles en el subgrupo de FEVI preservada.

Así una vez expuestos y comentados los hallazgos más significativos del presente estudio se realizó el siguiente algoritmo en IC con los parámetros más relevantes según el momento de evaluación y las características de los pacientes. (Figura 92)

Figura 92- Propuesta parámetros a considerar con relación pronóstica en IC. Durante el ingreso por una descompensación cardíaca, en la visita ambulatoria y en su evolución (*delta*) para todos los pacientes o específicamente según el subgrupo de FEVI.

		Todos los pacientes	Deprimida	Preservada
Ingreso 	CARACTERÍSTICAS	Edad, Antecedentes médicos	IC <i>de novo</i> , ECG, NYHA	
	ECOCARDIOGRAMA	PAPS	Tamaño VI (índice masa), E/e' septal	Contractilidad VD, SLG
	BIOMARCADORES	NT-proBNP, Fx renal-Cistatina	Hb- déficit hierro	TnTus
Delta <i>variación</i> 	CARACTERÍSTICAS		↓ FC	↓ peso
	ECOCARDIOGRAMA		↑ contractilidad biventricular, ↓ VCI, ↑ e' septal	↓ tamaño cavidades derechas
	BIOMARCADORES	↓ NT-proBNP, ↓ Cistatina	↓ CA125	↓ ST2, ↓ HGF
Ambulatorio al mes 	CARACTERÍSTICAS	Reevaluación clínica y del tratamiento		
	ECOCARDIOGRAMA	SLG, Contractilidad VD, PAPS	Tamaño VI (índice masa), E/e' septal	Área AD
	BIOMARCADORES	NT-proBNP, Cistatina, CA125	TnTus	ST2, HGF

LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones.

(I) El escaso tamaño muestral (124 pacientes incluidos con 110 pacientes analizados finalmente) limitan la significación de las conclusiones.

(II) La población en IC, muchas veces de anciana edad, con comorbilidades que limitan la calidad de imagen (como la EPOC y la obesidad) y con dificultad para acudir a la reevaluación ambulatoria (varios pacientes propuestos declinaron participar por este motivo), resultaron *hándicaps* a la hora de seleccionar los pacientes. El paciente incluido en el estudio debía ser adecuado para el mismo (no todos los pacientes fueron elegibles por ventanas ecocardiográficas inadecuadas para una determinación fiable de la gran cantidad de parámetros ecocardiográficos evaluados en este estudio como el *strain*) y comprometerse a una reevaluación ambulatoria precoz al mes de la inclusión. Algunas variables no pudieron obtenerse en todos los pacientes (como por ejemplo la estimación indirecta de la presión pulmonar mediante la IT y consecuentemente el cociente TAPSE/PAPS), lo que limitó el alcance pronóstico de estas variables.

(III) Nuestro estudio evaluó una muestra de pacientes que, aunque representativa de la población con IC, presenta una edad avanzada (edad media 74 años, mediana 78,5 años) y un seguimiento medio de los eventos de 1,9 años desde la inclusión en el estudio. Por todo ello los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a la totalidad de la población con IC o al realizar un seguimiento más prolongado de los eventos.

(IV) La variabilidad inter e intraobservador inherente al cálculo de los parámetros obtenidos en el ETT ha de tenerse en cuenta, estimándose la variabilidad en la FEVI y SLG de hasta un 4-5%.^{28,92} Pruebas de imagen más precisas, como la CRM podrían ayudar a disminuir la variabilidad del cálculo de parámetros como los de contractilidad miocárdica, una mejor visualización y evaluación del VD y aportar la caracterización tisular del miocardio.

(V) La categorización de la cohorte en los subgrupos de FEVI deprimida y preservada, redujo todavía más el número de integrantes de cada subgrupo evaluado, dificultando por tanto la capacidad de obtener variables predictoras del pronóstico específicas de estos subgrupos. Estos 2 subgrupos evaluados no presentaron el mismo tamaño muestral (mayor tamaño muestral en el subgrupo de FEVI deprimida) por lo que al interpretar los resultados obtenidos debe tenerse en cuenta esta consideración.

CONCLUSIONES

- 1) Los pacientes ingresados por su primer episodio de descompensación (**IC de novo**) evolucionan mejor que aquellos con ingresos previos. Esta diferencia es más acusada en los pacientes con FEVI deprimida.
- 2) El **ecocardiograma** aporta información pronóstica diferente en función del subgrupo de FEVI que se evalúe. La repetición de un ecocardiograma **precozmente, al mes tras un episodio de descompensación**, ayuda a estratificar mejor el riesgo de eventos en el seguimiento.
- 3) Los pacientes con FEVI deprimida que mejoran la contractilidad biventricular simultáneamente suponen un subgrupo de pacientes de buen pronóstico (**fracción de eyección mejorada**).
- 4) **Una mejoría del 5% en la FEVI** resulta significativa y se observó en el 50% del subgrupo con FEVI deprimida al ingreso. El SLG, un menor tamaño de VI en el ingreso y la *IC de novo* se asocian con una mayor probabilidad de que la FEVI mejore tras el alta.
- 5) El **SLG** tiene una correlación alta con otros parámetros que evalúan contractilidad de ventrículo izquierdo pero resulta superior para estimar el pronóstico en el conjunto de los pacientes.
- 6) La **presión pulmonar** y el **cociente TAPSE/PAPS ambulatorio** se relacionan con el pronóstico independientemente de la FEVI.
- 7) La **reducción del tamaño de las cavidades derechas** y la **mejor contractilidad de ventrículo derecho**, destacando el índice de TEI y el SVD, presentan relación pronóstica (menor mortalidad) principalmente en el subgrupo de FEVI preservada.
- 8) Los **biomarcadores sanguíneos** presentan una fuerte asociación con la aparición de eventos en el seguimiento independientemente de la FEVI.
- 9) Se observa una tendencia a **disminuir la concentración** de los biomarcadores en la reevaluación **ambulatoria** precoz al mes, momento en el que obtienen una mejor capacidad pronóstica.
- 10) El NT-proBNP y Cistatina-C se complementan para predecir el pronóstico en toda la cohorte. CA125 resulta útil para valorar mortalidad en el conjunto de los pacientes. La TnTus presentó mayor capacidad predictiva en pacientes con FEVI deprimida mientras que ST2 y HGF resultan más relevantes en FEVI preservada.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.
2. Hwang IC, Cho GY, Choi HM, Yoon YE, Park JJ, Park JB, et al. Derivation and validation of a mortality risk prediction model using global longitudinal strain in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:1412-20.
3. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: An integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:1642-50.
4. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1947-57.
5. Gurwitz JH, Magid DJ, Smith DH, Goldberg RJ, McManus DD, Allen LA, et al. Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Med*. 2013;126:393-400.
6. Nadruz W, West E, Santos M, Skali H, Groarke JD, Forman DE, et al. Heart failure and midrange ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2016;9.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:240-327.
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145.
9. Ponikowski P, Voors AA, D Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Unido R, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:214.
10. Lund LH. Heart Failure With “Mid-Range” Ejection Fraction—New Opportunities. *J Card Fail*. 2016;22:769-71.
11. Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Román A, Seijas Amigo J, Pascual-Figal DA, Delgado Jiménez J, et al. La fracción de eyección intermedia no permite estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:338-46.
12. Park JJ, Mebazaa A, Hwang IC, Park JB, Park JH, Cho GY. Phenotyping heart failure according to the longitudinal ejection fraction change: Myocardial strain, predictors, and outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2020;9.
13. Vaney C, Waeber B, Turini G, Margalith D, Brunner HR, Perret C. Renin and the complications of acute myocardial infarction. *Chest*. 1984;86:40-3.
14. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-analysis global group in chronic (MAGGIC) heart failure risk score: Validation of a simple tool for the prediction of morbidity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7.

15. Buggey J, Alenezi F, Yoon HJ, Phelan M, DeVore AD, Khouri MG, et al. Left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: outcomes following an acute heart failure hospitalization. *ESC Hear Fail*. 2017;4:432-9.
16. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Hear Fail*. 2016;4:464-72.
17. Jankowska EA, Coats AJ, Anker SD. Approach to the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Mid- Range Ejection Fraction. *Int Cardiovasc Forum J*. 2017;10:34-6.
18. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014;168:721-730.e3.
19. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry Methods and results. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1574-85.
20. Lewis EF, Moya LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold JMO, Warnica JW, et al. Predictors of Late Development of Heart Failure in Stable Survivors of Myocardial Infarction: The CARE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1446-53.
21. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJV, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112:3738-44.
22. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging : how useful is it in clinical decision making ? 2016:1196-207.
23. Rademakers FE, Rogers WJ, Guier WH, Hutchins GM, Siu CO, Weisfeldt ML, et al. Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart: Three-dimensional strain analysis by NMR tagging. *Circulation*. 1994;89:1174-82.
24. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: How useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016;37:1196-1207b.
25. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography: Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000;102:1158-64.
26. Marwick TH, Shah SJ, Thomas JD. Myocardial Strain in the Assessment of Patients with Heart Failure: A Review. *JAMA Cardiol*. 2019;4:287-94.
27. Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: Methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25:9-22.
28. Negishi T, Negishi K, Thavendiranathan P, Cho GY, Popescu BA, Vinereanu D, et al. Effect of Experience and Training on the Concordance and Precision of Strain Measurements. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:518-22.
29. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1351-9.

30. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:447-56.
31. Park JH, Park JJ, Park JB, Cho GY. Prognostic value of biventricular strain in risk stratifying in patients with acute heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:1-11.
32. Saito M, Negishi K, Eskandari M, Huynh Q, Hawson J, Moore A, et al. Association of left ventricular strain with 30-day mortality and readmission in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:652-66.
33. Chang WT, Lin CH, Hong CS, Liao C Te, Liu YW, Chen ZC, et al. The predictive value of global longitudinal strain in patients with heart failure mid-range ejection fraction. *J Cardiol*. 2021;77:509-16.
34. Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: A multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:1019-24.
35. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:392-401.
36. Hurlburt H, Aurigemma G, Hill J, Narayanan A, Gaasch W, Vinch C, et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography*. 2007;24:723-31.
37. Tanaka H, Oishi Y, Mizuguchi Y, Emi S, Ishimoto T, Nagase N, et al. Three-dimensional Evaluation of Dobutamine-induced Changes in Regional Myocardial Deformation in Ischemic Myocardium Using Ultrasonic Strain Measurements: The Role of Circumferential Myocardial Shortening. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1294-9.
38. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-361.
39. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;40:289-308.
40. Motoki H, Borowski A, Shrestha K, Hu B, Kusunose K, Troughton R, et al. Right ventricular global longitudinal strain provides prognostic value incremental to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:726-32.
41. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechio S, Menicanti L, Ghio S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure : an index of right ventricular contractile function and prognosis 2013.
42. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, Klersy C, Clemenza F, Carluccio E, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:873-9.
43. Damman K, Navis G, Smilde TDJ, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, et al.

- Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:872-8.
44. Leather HA, Ama' R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF, et al. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2006;290:2369-75.
 45. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Køber L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:610-6.
 46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233-71.
 47. Muraru D, Onciul S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, Aruta P, et al. Sex- and Method-Specific Reference Values for Right Ventricular Strain by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9.
 48. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Randé JL, Gueret P, Monin JL, et al. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circ J.* 2012;76:127-36.
 49. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Kushwaha SS, et al. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2013;111:143-8.
 50. Hamada-Harimura Y, Seo Y, Ishizu T, Nishi I, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, et al. Incremental Prognostic Value of Right Ventricular Strain in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1-11.
 51. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2019;40:689-98.
 52. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37:942-54.
 53. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43:3618-731.
 54. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1119-26.
 55. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the Internat. *Eur Heart J.* 2009;30:2493-537.
 56. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, Negri F, Pinamonti B, Barbati G, et al. Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001504.

57. Hellawell JL, Margulies KB. Myocardial Reverse Remodeling. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:172-81.
58. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Hear Fail.* 2019;7:782-94.
59. Hunter JJ, Chien KR. Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure. *N Engl J Med.* 1999;341:1276-83.
60. Fischer TH, Herting J, Tirilomis T, Renner A, Neef S, Toischer K, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase ii and protein kinase a differentially regulate sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak in human cardiac pathology. *Circulation.* 2013;128:970-81.
61. Abbate A, Narula J. Role of Apoptosis in Adverse Ventricular Remodeling. *Heart Fail Clin.* 2012;8:79-86.
62. Mann, Douglas L; Barger, Philip M; Burkhoff D. Myocardial Recovery and the Failing Heart. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2465-72.
63. Lupón J, Gaggin HK, De Antonio M, Domingo M, Galán A, Zamora E, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol.* 2015;184:337-43.
64. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:719-34.
65. Kass DA, Baughman KL, Pak PH, Cho PW, Levin HR, Gardner TJ, et al. Reverse remodeling from cardiomyoplasty in human heart failure: External constraint versus active assist. *Circulation.* 1995;91:2314-8.
66. Abe S, Yoshihisa A, Ichijo Y, Sato Y, Kanno Y, Takiguchi M, et al. Recovered left ventricular ejection fraction and its prognostic impacts in hospitalized heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int Heart J.* 2020;61:281-8.
67. Lupón, Josep ; Gavidia-Bovadilla, Giovana; Ferrer, Elena; de Antonio M et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:591-601.
68. Park CS, Park JJ, Mebazaa A, Oh IY, Park HA, Cho HJ, et al. Characteristics, Outcomes, and Treatment of Heart Failure With Improved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019;8.
69. Weinheimer CJ, Kovacs A, Evans S, Matkovich SJ, Barger PM, Mann DL. Load-Dependent Changes in Left Ventricular Structure and Function in a Pathophysiologically Relevant Murine Model of Reversible Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004351.
70. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, Minobe WA, Larrabee P, Ferguson D, et al. Myocardial Gene Expression in Dilated Cardiomyopathy Treated with Beta-Blocking Agents. *N Engl J Med.* 2002;346:1357-65.
71. Schnee PM, Shah N, Bergheim M, Poindexter BJ, Buja LM, Gemmato C, et al. Location and Density of α - and β -Adrenoreceptor Sub-types in Myocardium After Mechanical Left Ventricular Unloading. *J Hear Lung Transplant.* 2008;27:710-7.
72. Saavedra WF, Tunin RS, Paolocci N, Mishima T, Suzuki G, Emala CW, et al. Reverse remodeling and enhanced adrenergic reserve from passive external support in

- experimental dilated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2069-76.
73. Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, Hoorntje ET, Jongbloed JDH, Lekanne Deprez RH, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:512-21.
 74. Hazebroek MR, Moors S, Dennert R, Van Den Wijngaard A, Krapels I, Hoos M, et al. Prognostic Relevance of Gene-Environment Interactions in Patients with Dilated Cardiomyopathy Applying the MOGE(S) Classification. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1313-23.
 75. Cicoira M, Rigolli M, Bergamini C, Chiampan A, Rossi A, Vassanelli C. Progression of left ventricular dysfunction and remodelling under optimal medical therapy in CHF patients: Role of individual genetic background. *Cardiol Res Pract*. 2011;1.
 76. Hall JL, Birks EJ, Grindle S, Cullen ME, Barton PJ, Rider JE, et al. Molecular signature of recovery following combination left ventricular assist device (LVAD) support and pharmacologic therapy. *Eur Heart J*. 2007;28:613-27.
 77. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1949-61.
 78. Margulies KB, Matiwala S, Cornejo C, Olsen H, Craven WA, Bednarik D. Mixed messages: Transcription patterns in failing and recovering human myocardium. *Circ Res*. 2005;96:592-9.
 79. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label , pilot , randomised trial. *Lancet*. 2019;393:61-73.
 80. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, et al. Heart Failure With Recovered Ejection Fraction Clinical Description, Biomarkers, and Outcomes Anupam. *Circulation*. 2014;129:2380-7.
 81. Pereira J, Chaves V, Tavares S, Albuquerque I, Gomes C, Guiomar V, et al. Systolic function recovery in Heart Failure: Frequency, prognostic impact and predictors. *Int J Cardiol*. 2020;300:172-7.
 82. Lupón J, Díez-lópez C, Antonio M De, Domingo M, Zamora E, Moliner P, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1615-23.
 83. Punnoose LR, Givertz MM, Lewis EF, Pratibhu P, Stevenson LW, Desai AS. Heart failure with recovered ejection fraction: A distinct clinical entity. *J Card Fail*. 2011;17:527-32.
 84. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:510-8.
 85. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2012;5:720-6.
 86. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the predictors of response to crt (prospect) trial. *Circulation*. 2008;117:2608-16.

87. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Heywood JT, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: Findings from IMPROVE HF. *Am Heart J.* 2012;163:49-56.
88. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Oxon DP, Cohn JN. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival Results From the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation.* 2016;9:1-6.
89. Shah MA, Soofi MA, Jafary Z, Alhomrani A, Alsmadi F, Wani TA, et al. Echocardiographic parameters associated with recovery in heart failure with reduced ejection fraction. *Echocardiography.* 2020;37:1574-82.
90. Swat SA, Cohen D, Shah SJ, Lloyd-Jones DM, Baldrige AS, Freed BH, et al. Baseline longitudinal strain predicts recovery of left ventricular ejection fraction in hospitalized patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7.
91. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, et al. Heart failure with recovered ejection fraction clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation.* 2014;129:2380-7.
92. Breathett K, Allen LA, Udelson J, Davis G, Bristow M. Changes in Left Ventricular Ejection Fraction Predict Survival and Hospitalization in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Circ Hear Fail.* 2016;9.
93. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1993;87.
94. Yamamoto M, Seo Y, Ishizu T, Nishi I, Hamada-Harimura Y, Machino-Ohtsuka T, et al. Different impact of changes in left ventricular ejection fraction between heart failure classifications in patients with acute decompensated heart failure. *Circ J.* 2019;83:584-94.
95. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Barison A, Pasanisi E, Petersen C, et al. Effect of Sex on Reverse Remodeling in Chronic Systolic Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2017;5:735-42.
96. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Scarabelli TM. Peripartum cardiomyopathy: A comprehensive review. *Int J Cardiol.* 2007;118:295-303.
97. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Di Sciascio G, Sinagra G, Di Lenarda A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: A review. *Heart.* 2001;85:499-504.
98. Givertz MM, Mann DL. Epidemiology and natural history of recovery of left ventricular function in recent onset dilated cardiomyopathies. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10:321-30.
99. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, Boehmer JP, Mather PJ, Janosko KM, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: Results of the IMAC (intervention in myocarditis and acute cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1112-8.
100. Reiken S, Wehrens XHT, Vest JA, Barbone A, Klotz S, Mancini D, et al. β -blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation.* 2003;107:2459-66.
101. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised

- Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
102. Hale TM. Persistent phenotypic shift in cardiac fibroblasts: Impact of transient renin angiotensin system inhibition. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;93:125-32.
 103. Wittstein IS, Kass DA, Pak PH, Maughan WL, Fetters B, Hare JM. Cardiac nitric oxide production due to angiotensin-converting enzyme inhibition decreases beta-adrenergic myocardial contractility in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:429-35.
 104. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation*. 1995;91:2573-81.
 105. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1228-33.
 106. Galvan Ruiz M, Singh M, Fernandez De Sanmamed M, Groba Marco M, Perez Nogales E, Medina Gil JM, et al. Use of sacubitril-valsartan in an extensive long term follow up cohort in real life. *Eur Heart J*. 2019;40.
 107. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) according to background therapy. *Circ Hear Fail*. 2016;9.
 108. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of change in n-terminal pro-b-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 322, American Medical Association; 2019, p. 1085-95.
 109. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
 110. Ukkonen H, Beanlands RSB, Burwash IG, De Kemp RA, Nahmias C, Fallen E, et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation*. 2003;107:28-31.
 111. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoon M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: The MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2366-73.
 112. Park JS, Kim JW, Seo KW, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH, et al. Recurrence of left ventricular dysfunction in patients with restored idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2014;37:222-6.
 113. Adamo L, Perry A, Novak E, Makan M, Lindman BR, Mann DL. Abnormal Global Longitudinal Strain Predicts Future Deterioration of Left Ventricular Function in Heart Failure Patients with a Recovered Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ Hear Fail*. 2017;10:1-7.
 114. De Groote P, Fertin M, Pentiah AD, Goémine C, Lamblin N, Bauters C. Long-term

- functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after β -blocker therapy. *Circ Hear Fail*. 2014;7:434-9.
115. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Adverse effects of beta-blockade withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1980;44:134-42.
 116. Lupón J, De Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Zamora E, et al. Development of a novel heart failure risk tool: the barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One*. 2014;9.
 117. Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales-Rull JL, Manzano-Fernández S, Galisteo-Almeda L, et al. Prognostic value of serum cystatin C and N-terminal pro b-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur J Intern Med*. 2012;23:599-603.
 118. Grodin JL, Butler J, Metra M, Felker GM, Voors AA, McMurray JJ, et al. Circulating Cardiac Troponin I Levels Measured by a Novel Highly Sensitive Assay in Acute Decompensated Heart Failure: Insights From the ASCEND-HF Trial. *J Card Fail*. 2018;24:512-9.
 119. Chen X, Wu M, Xu K, Huang M, Zhuo X. Prognostic value of carbohydrate antigen 125 combined with N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Acta Cardiol*. 2021;76:87-92.
 120. Januzzi JL, Maisel AS, Silver M, Xue Y, Defilippi C. Natriuretic Peptide Testing for Predicting Adverse Events Following Heart Failure Hospitalization. *Congest Hear Fail*. 2012;18.
 121. AbouEzzeddine O., McKie P, Scott C, Rodeheffer R, Chen H, Felker M, et al. Biomarker-based risk prediction in the community. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1342-50.
 122. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, et al. Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:677-88.
 123. Díez-López C, Lupón J, De Antonio M, Zamora E, Domingo M, Santesmases J, et al. Cinética de la hemoglobina y pronóstico a largo plazo en insuficiencia cardiaca HemoglobinKineticsandLong-termPrognosisinHeartFailure 2019;69:820-6.
 124. Bayes-Genis A, Voors AA, Zannad F, Januzzi JL, Richards AM, Díez J. Transitioning from usual care to biomarker-based personalized and precision medicine in heart failure: Call for action. *Eur Heart J*. 2018;39:2793-8.
 125. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981;28:89-94.
 126. Green SM, Martinez-Rumayor A, Gregory SA, Baggish AL, O'Donoghue ML, Green JA, et al. Clinical uncertainty, diagnostic accuracy, and outcomes in emergency department patients presenting with dyspnea. *Arch Intern Med*. 2008;168:741-8.
 127. McKie PM, Burnett JC. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2437-9.
 128. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:742-8.

129. Maeder MT, Mariani JA, Kaye DM. Hemodynamic determinants of myocardial B-type natriuretic peptide release: Relative contributions of systolic and diastolic wall stress. *Hypertension*. 2010;56:682-9.
130. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:715-31.
131. Kang SH, Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, et al. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart*. 2015;101:1881-8.
132. Salah K, Stienen S, Pinto YM, Eurlings LW, Metra M, Bayes-Genis A, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart*. 2019;105:1182-9.
133. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:635-41.
134. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110:2168-74.
135. Bayés-Genís A, Santaló-Bel M, Zapico-Muñiz E, López L, Cotes C, Bellido J, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:301-8.
136. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail*. 2011;4:628-36.
137. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbühl H, Gutmann M, Erne P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1148-56.
138. Daubert MA, Adams K, Yow E, Barnhart HX, Douglas PS, Rimmer S, et al. NT-proBNP Goal Achievement Is Associated With Significant Reverse Remodeling and Improved Clinical Outcomes in HF rEF. *JACC Hear Fail*. 2019;7:158-68.
139. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LWM, Erntell H, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35:1559-67.
140. Wessler BS, Kramer DG, Kelly JL, Trikalinos TA, Kent DM, Konstam MA, et al. Drug and device effects on peak oxygen consumption, 6-minute walk distance, and natriuretic peptides as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:578-88.
141. Cleland JGF, Taylor J, Freemantle N, Goode KM, Rigby AS, Tendera M. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart

- failure: A report from the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:487-94.
142. The Elevated Troponin - Emergency Medicine Kenya Foundation s. f.
 143. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J.* 2013;35:271-81.
 144. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2012;126:1596-604.
 145. Pascual-Figal DA, Casas T, Ordonez-Llanos J, Manzano-Fernández S, Bonaque JC, Boronat M, et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J.* 2012;163:1002-10.
 146. Parissis JT, Papadakis J, Kadoglou NPE, Varounis C, Psarogiannakopoulos P, Rafouli-Stergiou P, et al. Prognostic value of high sensitivity troponin T in patients with acutely decompensated heart failure and non-detectable conventional troponin T levels. *Int J Cardiol.* 2013;168:3609-12.
 147. Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Kristensen SL, Welsh P, Desai AS, et al. Comparison of bnp and nt-probnp in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ Hear Fail.* 2020;13.
 148. Packer M, Januzzi JL, Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Concentration-dependent clinical and prognostic importance of high-sensitivity cardiac troponin T in heart failure and a reduced ejection fraction and the influence of empagliflozin: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1529-38.
 149. Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, O'Connor CM, Metra M, Dittrich HC, et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5:507-17.
 150. Jhund PS, Claggett BL, Voors AA, Zile MR, Packer M, Pieske BM, et al. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. *Circ Heart Fail.* 2014;7:953-9.
 151. van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG, et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2378-88.
 152. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007;117:1538-49.
 153. Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard?*. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2389-92.
 154. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL, et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin Chem.* 2012;58:1673-81.
 155. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic

- peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:718-25.
156. Espriella RD La, Bayés-Genis A, REVUELTA-LÓPEZ E, Miñana G, Santas E, Llácer P, et al. Soluble ST2 and Diuretic Efficiency in Acute Heart Failure and Concomitant Renal Dysfunction. *J Card Fail.* 2021;27:427-34.
 157. Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Pastor-Pérez FJ, Bonaque-González JC, Boronat-Garcia M, Pascual-Figal DA, et al. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure. *Cardiology.* 2012;122:158-66.
 158. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, et al. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *J Card Fail.* 2008;14:732-8.
 159. Lloyd KO, Yin BWT. Synthesis and secretion of the ovarian cancer antigen CA 125 by the human cancer cell line NIH:OVCAR-3. *Tumour Biol.* 2001;22:77-82.
 160. Huang F, Zhang K, Chen J, Cai Q, Liu X, Wang T, et al. Elevation of carbohydrate antigen 125 in chronic heart failure may be caused by mechanical extension of mesothelial cells from serous cavity effusion. *Clin Biochem.* 2013;46:1694-700.
 161. Kouris NT, Kontogianni DD, Papoulia EP, Goranitou GS, Zaharos ID, Grassos HA, et al. Clinical and prognostic value of elevated CA125 levels in patients with congestive heart failure. *Hell J Cardiol.* 2006;47:269-74.
 162. Durak-Nalbantic A, Resic N, Kulic M, Pecar E, Zvizdic F, Dzubur A, et al. Serum level of tumor marker carbohydrate antigen-CA125 in heart failure. *Med Arh.* 2013;67:241-4.
 163. Zhang M, Zhang Y, Fu J, Zhang L. Serum CA125 levels are decreased in rectal cancer but increased in fibrosis-associated diseases and in most types of cancers. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;162:241-52.
 164. Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, Santas E, Llácer P, Núñez E, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1445-57.
 165. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: Relation to clinical severity, hemodynamic and doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1805-11.
 166. Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grassos HE, et al. The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:199-203.
 167. Yilmaz MB, Zorlu A, Tandogan I. Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: A retrospective analysis. *Int J Cardiol.* 2011;149:80-2.
 168. Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H, Moriguchi A, Sakonjo H, Shokei-Kim, et al. Potential contribution of a novel antifibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of myocardial fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamsters. *Circulation.* 2000;102:246-52.
 169. Wencker D, Chandra M, Nguyen K, Miao W, Garantziotis S, Factor SM, et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *J Clin Invest.*

2003;111:1497-504.

170. Lamblin N, Susen S, Dagorn J, Mouquet F, Jude B, Van Belle E, et al. Prognostic significance of circulating levels of angiogenic cytokines in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2005;150:137-43.
171. Ueno S, Ikeda U, Hojo Y, Arakawa H, Nonaka M, Yamamoto K, et al. Serum hepatocyte growth factor levels are increased in patients with congestive heart failure. *J Card Fail*. 2001;7:329-34.
172. Rychli K, Richter B, Hohensinner PJ, Ali KM, Neuhold S, Zorn G, et al. Hepatocyte growth factor is a strong predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Heart*. 2011;97:1158-63.
173. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2004;41:467-550.
174. Yang S, Song L, Zhao L, Dong P, Lai L, Wang H. Predictive value of cystatin C in people with suspected or established coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;263:60-7.
175. Naruse H, Ishii J, Kawai T, Hattori K, Ishikawa M, Okumura M, et al. Cystatin C in Acute Heart Failure Without Advanced Renal Impairment. *Am J Med*. 2009;122:566-73.
176. Manzano-Fernández S, Flores-Blanco PJ, Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales-Rull JL, et al. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2013;19:583-91.
177. Chen S, Tang Y, Zhou X. Cystatin C for predicting all-cause mortality and rehospitalization in patients with heart failure: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019:20181761.
178. Damman K, Van Der Harst P, Smilde TDJ, Voors AA, Navis G, Van Veldhuisen DJ, et al. Use of cystatin C levels in estimating renal function and prognosis in patients with chronic systolic heart failure. *Heart*. 2012;98:319-24.
179. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried L, Seliger S, Newman A, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:268-71.
180. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:31-8.
181. Spinar J, Spinarova L, Malek F, Ludka O, Krejci J, Ostadal P, et al. Prognostic value of NT-proBNP added to clinical parameters to predict two-year prognosis of chronic heart failure patients with mid-range and reduced ejection fraction – A report from FAR NHL prospective registry. *PLoS One*. 2019;14.
182. Lam CSP, Voors AA, De Boer RA, Solomon SD, Van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: From mechanisms to therapies. *Eur Heart J*. 2018;39:2780-92.
183. Romano S, Mansour IN, Kansal M, Gheith H, Dowdy Z, Dickens CA, et al. Left Ventricular global longitudinal strain predicts heart failure readmission in acute decompensated heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15:1-6.
184. Iacoviello M, Citarelli G, Antoncicchi V, Romito R, Monitillo F, Leone M, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain Measures Independently Predict Chronic Heart Failure

- Mortality. *Echocardiography*. 2016;33:992-1000.
185. Zhang KW, French B, May Khan A, Plappert T, Fang JC, Sweitzer NK, et al. Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2014;3.
 186. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: A systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100:1673-80.
 187. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-Dimensional Strain as a New Prognosticator in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:618-24.
 188. Acil T, Wichter T, Stypmann J, Janssen F, Paul M, Grude M, et al. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2005;103:175-81.
 189. Ito K, Li S, Homma S, Thompson JLP, Buchsbaum R, Matsumoto K, et al. Left ventricular dimensions and cardiovascular outcomes in systolic heart failure: the WARCEF trial. *ESC Hear Fail*. 2021;8:4997-5009.
 190. DeVore A, McNulty S, Alenezi F, Ersboll M, Vader J, Oh J, et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:893-900.
 191. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure. A meta-analysis. *JACC Hear Fail*. 2014;2:148-58.
 192. Bettencourt P, Januzzi JL. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing for Inpatient Monitoring and Treatment Guidance of Acute Destabilized Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2008;101:S67-71.
 193. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJV, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2425-36.
 194. Grigorian Shamagian L, Varela Román A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgós Lamela A, González-Juanatey JR. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:99-108.
 195. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC, Subacius HP, Ambrosy AP, Vaduganathan M, et al. Pre-discharge and early post-discharge troponin elevation among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: findings from the ASTRONAUT trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:281-91.
 196. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro GGV, Ripoli A, Latini R, Masson S, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;137:286-97.
 197. Ledwoch J, Kraxenberger J, Krauth A, Schneider A, Leidgschwendner K, Schneider V, et al. Prognostic impact of high-sensitive troponin on 30-day mortality in patients with acute heart failure and different classes of left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels*. 2022;37:1195.
 198. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S, et al.

Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2014;2:65-72.

199. Manzano-Fernndez S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011;107:259-67.
200. Breidhardt T, Balmelli C, Twerenbold R, Mosimann T, Espinola J, Haaf P, et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J Card Fail.* 2013;19:821-8.