



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**ANÁLISIS DE LA RESISTENCIA A DIURÉTICOS EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA, CARACTERIZACIÓN Y PERFIL
CONGESTIVO**

**ANALYSIS OF DIURETIC RESISTANCE IN PATIENTS WITH ACUTE HEART
FAILURE, CHARACTERIZATION AND CONGESTIVE PROFILE**

Autor/es

Jorge Crespo Trullenque

Director/es

Jorge Rubio Gracia

Amelia Campos Sáenz de Santa María

Facultad de Medicina

Curso 2024/2025



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Resumen. La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo considerado una de las causas con mayor impacto en términos de morbilidad y mortalidad en nuestra sociedad. Presenta un pronóstico desfavorable, alta tasa de rehospitalizaciones y un alto coste sanitario. Los diuréticos de asa son un pilar fundamental en su tratamiento, y una respuesta diurética ineficaz perpetúa el estado congestivo agravando el cuadro. Conocer los mecanismos fisiopatológicos y los diferentes factores de riesgo es fundamental para optimizar y mejorar el tratamiento y pronóstico en estos pacientes.

Material y métodos. Análisis observacional, retrospectivo y unicéntrico de 537 pacientes. Se evaluaron distintas variables de carácter clínico, analítico y ecográfico elaborando un perfil multiparamétrico de cada paciente. Se compararon las variables en función de una toma de diurético superior o inferior a 80 mg, y posteriormente en función de la presencia o ausencia del evento combinado. Finalmente se investigaron las variables predictoras de mal pronóstico.

Resultados. La mediana de edad fue de 82 años, con una distribución equitativa de género en la muestra (50,8% mujeres). Predominó una clase funcional NYHA II (61,2%). El 81,5% estaban en tratamiento con diuréticos ambulatorios antes del ingreso. El subgrupo con dosis >80 mg estaba formado por un 3,7% de pacientes que fueron más longevos ($p=0,068$), con una clase NYHA más avanzada ($p=0,021$), mayores valores de biomarcadores de congestión y tasas de eventos adversos superiores frente a aquellos pacientes con dosis ≤ 80 mg ($p<0,001$). Se describieron como variables predictoras de riesgo independientes: el género masculino ($p=0,087$), la IC crónica ($p=0,001$), el uso de fármacos ARM (0,001) y los niveles plasmáticos de NT-ProBNP ($p=0,078$) y de urea ($p=0,004$) al ingreso. Niveles superiores de hemoglobina ($p=0,015$), hematocrito ($p=0,008$) y filtrado glomerular ($p<0,001$) se identificaron como factores protectores.

Conclusiones. Los pacientes que reciben dosis ambulatorias de diurético de asa >80 mg presentan mayores tasas de rehospitalización y mortalidad durante el primer año de seguimiento. Presentan un estado basal más desfavorable, mayores tasas de comorbilidades y parámetros congestivos superiores.

Abstract. Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome which is considered one of the leading causes of morbidity and mortality in our society. It is associated with a poor prognosis, a high rate of rehospitalizations, and significant healthcare costs. Loop diuretics are a cornerstone of its treatment, and an inadequate diuretic response perpetuates the congestive state, worsening the clinical condition. Understanding the pathophysiological mechanisms and the various risk factors is essential to optimizing treatment and improving outcomes in these patients.

Material and methods. Observational, retrospective, single-center study of 537 patients. Various clinical, laboratory, and echocardiographic variables were evaluated to develop a multiparametric profile for each patient. Variables were compared based on loop diuretic use greater or less than 80 mg, and subsequently according to the presence or absence of the combined event. Finally, predictors of poor prognosis were investigated.

Results. The median age was 82 years, with an equal gender distribution in the sample (50.8% women). NYHA functional class II predominated (61.2%). Prior to admission, 81.5% of patients were on outpatient loop diuretic therapy. The subgroup receiving >80 mg of diuretics comprised 3.7% of patients, who were older ($p=0.068$), had a more advanced NYHA class ($p=0.021$), higher levels of congestion biomarkers, and higher rates of adverse events compared to those receiving ≤ 80 mg ($p<0.001$). Independent predictors of risk identified were: male gender ($p=0.087$), chronic heart failure ($p=0.001$), use of MRAs ($p=0.001$), and plasma levels of NT-proBNP ($p=0.078$) and urea at admission ($p=0.004$). Higher levels of hemoglobin ($p=0.015$), hematocrit ($p=0.008$), and glomerular filtration rate ($p<0.001$) were identified as protective factors.

Conclusions. Patients receiving outpatient loop diuretic doses >80 mg exhibit higher rates of rehospitalization and mortality during the first year of follow-up. They present with a more unfavorable baseline status, a higher prevalence of comorbidities, and elevated congestion parameters.

Palabras clave/ abreviaturas

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide.

ARNI: inhibidores del receptor de la neprilisina-angiotensina.

BB: betabloqueantes.

BUN: blood urea nitrogen.

CA125: antígeno carbohidrato 125.

D.ASA: diuréticos de asa.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: enfermedad renal crónica.

FC: frecuencia cardíaca.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FG: filtrado glomerular.

IC: insuficiencia cardíaca.

ICA: insuficiencia cardíaca aguda.

ICC: insuficiencia cardíaca crónica.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IMC: índice de masa corporal.

iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

NT-ProBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral.

NYHA: New York Heart Association.

PAD: presión arterial diastólica.

PAS: presión arterial sistólica.

RIC: rango intercuartílico.

SNS: sistema nervioso simpático.

SRAA: sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

VCI: vena cava inferior.

VExUS: venous excess ultrasound grading system.

Listado de tablas

Tabla 1. Características basales de la muestra, distribuidas en función de la dosis de diurético de asa ambulatorio (≤ 80 mg vs. > 80 mg).

Tabla 2. Características basales de la muestra, distribuidas en función del evento combinado.

Tabla 3. Análisis de supervivencia al año de seguimiento.

Listado de figuras

Figura 1. Evolución habitual del paciente con insuficiencia cardíaca.

Figura 2. Mecanismos de resistencia diurética.

Figura 3. Comorbilidades en la muestra.

Figura 4. Tratamiento médico ambulatorio previo al ingreso.

Figura 5. Dosis ambulatoria de diurético de asa en función del género.

Figura 6. Niveles NT-ProBNP (ng/mL) en función de la dosis ambulatoria de diurético de asa.

Figura 7. Evento combinado (reingreso y/o muerte al año) en función NYHA basal.

Figura 8. Evento combinado (reingreso y/o muerte al año) en función de comorbilidades.

Figura 9. Curvas de supervivencia en función de la dosis diurética ambulatoria.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Insuficiencia cardíaca: fisiopatología e impacto	1
1.2 Resistencia diurética	3
2. HIPÓTESIS	8
3. OBJETIVOS	8
4. MATERIAL Y MÉTODOS	9
4.1 Diseño y población de estudio	9
4.2 Variables estudiadas	10
4.3 Análisis estadístico	11
4.4 Aspectos éticos	12
5. RESULTADOS	13
5.1 Análisis descriptivo	13
5.2 Contraste de hipótesis	18
5.3 Análisis de supervivencia	25
6. DISCUSIÓN	28
7. CONCLUSIONES	33
8. BIBLIOGRAFÍA	34
9. ANEXOS	38
9.1 Dictamen CEICA	38
9.2 Hoja de recogida de datos	39
9.3 Consentimiento informado	42

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Insuficiencia cardíaca: fisiopatología e impacto

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo basado en la incapacidad del corazón, como bomba del cuerpo humano, de abastecer de manera eficiente las necesidades metabólicas del organismo a causa de una anomalía funcional o estructural ¹.

La clínica característica de la IC se fundamenta en una serie de mecanismos fisiopatológicos responsables: la disminución del gasto cardíaco con el consecuente descenso de la perfusión del resto de órganos y la sobrecarga hemodinámica para revertir la presencia de congestión. El corazón es incapaz de abarcar el volumen sanguíneo que regresa desde los pulmones y la circulación sistémica, derivando en un acúmulo de líquido retrógrado, ocasionando disnea, ortopnea o crepitantes a la auscultación, siendo signos y síntomas propios de la congestión pulmonar por incompetencia del ventrículo izquierdo. Mientras que el edema periférico, ingurgitación yugular o el aumento ponderal orientan a la semiología de IC por fallo derecho ^{2,3}.

Se trata de una enfermedad compleja en la que se produce la activación de múltiples vías fisiopatológicas cuyo objetivo es readaptar el medio para tratar de compensar la disfunción cardíaca. Entre el gran abanico etiológico de la IC, destacan por encima del resto, entidades como la hipertensión arterial, la patología coronaria y la diabetes mellitus ⁴⁻⁶.

Según el curso temporal de la IC, ésta se puede catalogar en aguda o crónica. La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) se caracteriza por la aparición repentina o empeoramiento rápido de los síntomas y signos de disfunción cardíaca. Se trata de una entidad grave donde el manejo y tratamiento inmediatos son esenciales para lograr unos resultados terapéuticos favorables y un mejor pronóstico. La ICA puede ser el debut de una enfermedad cardíaca o tratarse de una descompensación en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) conocida, siendo el fenómeno más habitual ^{1,4}.

La IC es una enfermedad crónica que cursa con reagudizaciones en las que predomina la congestión como una de las principales dianas terapéuticas. Estas descompensaciones conllevan un deterioro progresivo y frecuentemente irreversible de la función miocárdica ^{4,7}.

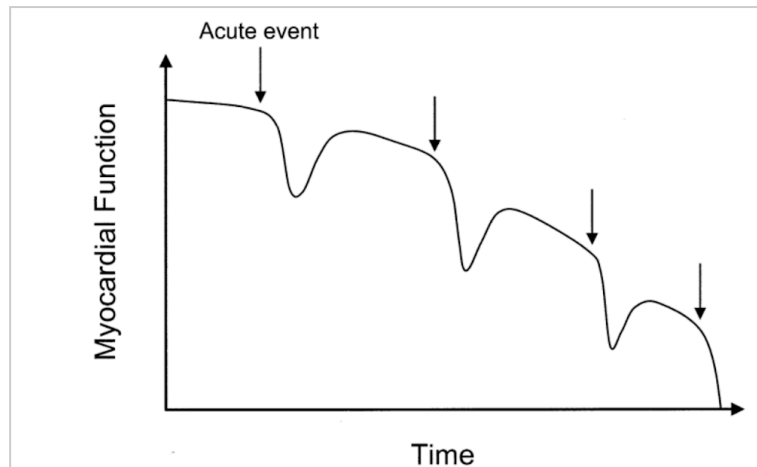


Figura 1. Evolución habitual del paciente con insuficiencia cardíaca ⁴

La IC afecta a millones de personas en todo el mundo y es uno de los motivos más importantes y prevalentes de hospitalización y mortalidad globales. En torno al 2% de la población adulta padece IC, con un aumento exponencial de la frecuencia con los años hasta alcanzar un 8,3% en estudios centrados en mayores de 75 años. Entre las principales causas de este aumento se encuentra el incremento notable de las enfermedades cardiovasculares, la mayor esperanza de vida y el envejecimiento progresivo de la población, con la consiguiente carga acumulada de factores de riesgo ^{6,8}. La IC supone la primera causa de ingreso en los servicios de Medicina Interna del territorio nacional ¹. En el global de los países desarrollados, es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, suponiendo el 3% del total de ingresos hospitalarios, y su porcentaje sigue creciendo año a año ⁶.

De hecho, y a pesar de los avances terapéuticos en IC, esta enfermedad continúa teniendo un pronóstico desfavorable con una elevada mortalidad a los 5 años del diagnóstico y con un alto porcentaje de rehospitalizaciones y complicaciones. Además, se trata de un problema de salud pública con consecuencias socioeconómicas significativas, con una alta carga hospitalaria y alto costo de la atención médica continuada, sumado a la elevada mortalidad y merma en la calidad de vida. Esto hace que la IC sea considerada como una de las enfermedades con mayor impacto en nuestro medio ^{9,10}.

En cuanto a las medidas a adoptar para paliar los episodios de congestión en la ICA, los diuréticos de asa establecen la primera línea de tratamiento, siendo un pilar fundamental para la descongestión del paciente con la consecuente mejoría clínica y aumento en la

calidad de vida, disminuyendo así el riesgo de descompensaciones y por ende, de rehospitalizaciones ².

No obstante, el empleo crónico del tratamiento diurético puede conllevar ciertos efectos adversos como desequilibrios hidroeléctricos, afectación de la función renal o la propia resistencia a los diuréticos, elemento central de este trabajo. Por ello, la optimización de la terapia diurética es primordial para alcanzar un equilibrio entre la seguridad y eficacia de la misma. Esto mismo exige una evaluación individualizada del paciente, un ajuste de dosis y una monitorización periódica tanto de la función renal como del medio interno ^{2,11}.

1.2 Resistencia diurética

La resistencia a los diuréticos es un fenómeno clínico de gran relevancia entre los pacientes hospitalizados por ICA. A pesar de una administración coherente y continua de diuréticos de asa en estos pacientes, la falta de respuesta a dicha terapia diurética impacta negativamente sobre el pronóstico de los pacientes. Se caracteriza por la persistencia de signos y síntomas de congestión y la incompetencia para alcanzar una excreción suficiente de sodio y agua, pese a un aumento escalonado de las dosis diuréticas ¹².

Actualmente, la definición más practicada y defendida es considerar la presencia de resistencia diurética a toda administración oral de >80 mg de furosemida o la necesidad de combinación de varios fármacos diuréticos por vía oral para tratar de alcanzar la euvolemia. Otra definición aceptada en la literatura se inclina hacia la necesidad de duplicar la dosis inicial de furosemida ante uno de los siguientes sucesos: una natriuresis aislada inferior a 50 mmol/L o una diuresis a las 6 horas menor a 100 mL/h ¹³.

Sin embargo, la epidemiología exacta se desconoce y es difícil de determinar dada la ausencia de una definición y criterios universalmente aceptados y la disparidad de consideraciones respecto a ello ¹². A su vez, el ensayo 3T requirió de 1651 pacientes para poder incluir a 60 con una verdadera resistencia a los diuréticos de asa. Este estudio hace pensar que la percepción médica sobre la resistencia a diuréticos podría ser también mayor a la real, y que puede deberse en ciertos casos a una dosificación ineficaz o a pautas diuréticas inadecuadas más que a un auténtico fenómeno de resistencia ¹⁴.

Una respuesta deficiente al tratamiento con diuréticos de asa va a originar una persistencia o empeoramiento de la clínica congestiva, con un riesgo mayor de agravamiento de la IC, abocando a un porcentaje de rehospitalizaciones futuras y mayor mortalidad ¹².

Estudios como *Valente et al.*¹⁵ realizaron un análisis retrospectivo según la base de datos PROTECT, con 1745 pacientes hospitalizados por ICA. Concluyeron que una respuesta diurética deficiente y una peor situación renal estaban asociados de manera independiente con un mayor riesgo de rehospitalización y mortalidad. La misma hipótesis fue planteada por *Voors et al.*¹⁶ en el análisis post-hoc del ensayo RELAX-AHF.

En relación a las causas de la resistencia al tratamiento diurético se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos responsables. A día de hoy se considera un problema multifactorial en relación con el estado basal del paciente. Una de las piezas fundamentales es la disfunción cardiorrenal que aparece en la ICA: en primer lugar, se lleva a cabo una acusada activación neurohormonal. Aunque en un principio el estímulo y activación tanto del Sistema Nervioso Simpático (SNS) como del Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona (SRAA) actúan como fenómenos compensadores, terminan agravando el estado de congestión mediante la constante retención hidrosódica y la reducción de la disponibilidad de los fármacos diuréticos, en su lugar de acción, el sistema tubular renal ^{11,12}.

La propia congestión sistémica y el deterioro del gasto cardíaco conducen a nivel renal a dos fenómenos que se potencian y empeoran el cuadro clínico: primeramente, se produce una hipoperfusión renal, situación que desencadena más mecanismos compensatorios incrementando de nuevo la reabsorción de agua y sodio en los riñones. No obstante, el protagonismo de la hipoperfusión como principal factor impulsor del síndrome cardiorrenal está siendo cada vez más cuestionado ¹².

En segundo lugar, la congestión venosa retrógrada alcanza el territorio renal, la presión venosa renal aumentada comprime el circuito tubular renal dificultando una posible excreción de agua y sodio, bien fisiológica o bien estimulada por los diuréticos administrados ^{2,12,17}. El aumento importante de la presión venosa central generalizada sumado a la rigidez de la cápsula renal, puede derivar en el fenómeno de taponamiento intracapsular renal. Se trata de una condición que se manifiesta en forma de lesión renal aguda originada por la sobrecarga retrógrada de volumen y una presión inabarcable por el sistema intersticial renal llegando a producir un fallo renal agudo en estos pacientes ¹⁸.

El círculo vicioso que se crea (presiones venosas elevadas y retención de volumen junto con la hipoperfusión renal y disminución de la diuresis) contribuye en parte a la resistencia diurética y la persistencia del estado congestivo ¹⁹.

*Mullens et al.*¹⁷ demuestran que la causa principal que favorece el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con IC descompensada es la presión venosa central elevada en lugar de la hipoperfusión renal, secundaria a la disminución del gasto cardíaco. En esa misma línea, *Rubio et al.*²⁰ analizaron la relación entre la presión intraabdominal elevada en la IC y una peor respuesta a la terapia diurética, con unas mayores tasas de mortalidad y rehospitalización.

De igual manera, el riñón es capaz de adaptar su funcionamiento y limitar la acción de los diuréticos administrados por medio de dos procesos: el denominado fenómeno de frenado diurético, mecanismo de protección fisiológica renal ante una exposición crónica a la terapia con diuréticos de asa que en situaciones como la ICA se pueden llegar a intensificar. Se manifiesta como un descenso en la excreción tubular de sodio, impidiendo una depleción severa del volumen intravascular mediante la liberación de sustancias como la aldosterona que estimula la reabsorción de sodio a nivel del túbulo distal o la hormona antidiurética en el túbulo colector. Adicionalmente, se intensifica la reabsorción sódica en sectores de la nefrona no afectados por el diurético de asa como es el túbulo proximal ^{3,12,21}.

El segundo fenómeno renal a destacar es el remodelado de la nefrona, relacionado con el uso diurético repetido, generalmente a altas dosis. Se producen cambios estructurales en la disposición renal, mediante una marcada hipertrofia celular y un aumento en la expresión de transportadores de sodio en el túbulo contorneado distal. Factores como la liberación de aldosterona por el SRAA o el aumento de flujo de sodio y agua en los segmentos más distales también estimulan el remodelado ^{2,3,11}.

Sumado a los mecanismos fisiopatológicos citados, hay circunstancias en las que la propia farmacocinética de los diuréticos puede verse afectada limitando su resultado terapéutico. La congestión vascular a nivel digestivo con edematización de asas intestinales puede dificultar una correcta absorción del fármaco administrado vía oral. También, unos niveles bajos de albúmina en plasma reducen el efecto terapéutico, al verse aumentada la eliminación de la porción libre del fármaco ¹². Por último, algunos estudios sugieren la presencia de ciertos polimorfismos genéticos en los transportadores de sodio renales que pueden influir de igual modo en la respuesta al tratamiento. Estos factores constan de una relevancia menor en comparación con los anteriormente nombrados ²¹.

Hay que considerar que los distintos mecanismos fisiopatológicos mencionados no son excluyentes entre sí, pueden aparecer de manera simultánea en los pacientes actuando de forma sinérgica, perpetuando el estado congestivo y dificultando su manejo ¹².

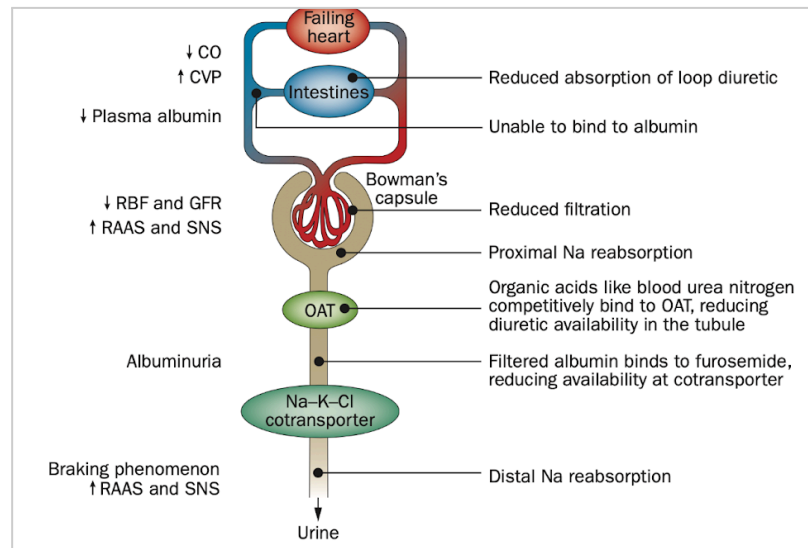


Figura 2. Mecanismos de resistencia diurética ¹².

CO: cardiac output; CVP: central venous pressure; GFR: glomerular filtration rate; OAT: organic anion transporter; RBF: renal blood flow; SNS: sympathetic nervous system; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system ¹²

Se acepta que una mayor comorbilidad general en el paciente puede aumentar la probabilidad de una respuesta a los diuréticos deficiente. El factor de riesgo más señalado en la literatura médica es el uso crónico diurético a dosis elevadas, mostrado en pacientes con un peor perfil analítico y resultados clínicos desfavorables. Patologías como la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus o la aterosclerosis también han mostrado relación con respuestas pobres a los diuréticos de asa ^{15, 22}.

En referencia al contexto analítico de estos pacientes: los parámetros de función renal alterados como creatinina o BUN están asociados a una peor respuesta diurética ^{15, 22}. Paralelamente, se han observado en un número considerable de casos, elevaciones significativas en los niveles del antígeno carbohidrato 125 (CA125), tradicionalmente vinculado al cáncer de ovario. Aunque el mecanismo fisiopatológico no está todavía claro, existe correlación positiva con los estados congestivos de la IC, correlación respaldada de estudios prometedores que defienden la utilidad de este biomarcador en la ICA ². La hipopotasemia por su parte, es un desequilibrio electrolítico que predispone a una tasa mayor de eventos adversos, al igual que la hiponatremia e hipocloremia ¹⁴. El impacto analítico de la hipocloremia se encuentra en estudio al ser un factor pronóstico

recientemente destacado en la IC, valores bajos de cloro sérico se vinculan con una probabilidad mayor de rescate diurético y un empeoramiento pronóstico ^{23, 24}.

La natriuresis (sodio en orina) también ha experimentado recientemente un renovado interés como indicador de la respuesta diurética. Aunque varios estudios han ilustrado el valor pronóstico de la natriuresis tras una primera administración de diurético, su valor pronóstico a lo largo de los días de seguimiento continúa siendo un campo de investigación por descubrir ¹¹.

Es fundamental identificar de manera precoz aquellos pacientes en riesgo. Sin embargo, no existe una sistemática clara y universal para la evaluación de estos pacientes. Se han propuesto scores como BAN-ADHF para proceder a una identificación precoz y un ajuste terapéutico individualizado ²⁵. De igual manera, el protocolo VExUS (Venous excess ultrasound grading system) está adquiriendo mayor relevancia como marcador ecográfico en la IC descompensada dentro de la evaluación multiparamétrica de la enfermedad y en el seguimiento intrahospitalario precoz ²⁶.

El fenómeno de resistencia diurética representa un impacto en el pronóstico vital de los pacientes con ICA, aumentando de manera considerable su morbimortalidad. La caracterización precoz de los enfermos es crucial para poder adoptar estrategias terapéuticas que contrarresten esta disfunción cardiorrenal durante la descompensación aguda ^{3,15}.

2. HIPÓTESIS

La presencia de factores clínicos, analíticos y ecográficos específicos en pacientes hospitalizados por ICA se asocia con una mayor probabilidad de resistencia diurética, y en consecuencia, con un peor pronóstico clínico, evidenciado en mayores tasas de rehospitalización y mortalidad.

La identificación precoz de los factores de riesgo y marcadores predictivos de resistencia es fundamental para mejorar el manejo y pronóstico de estos pacientes.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

- Evaluar el estado de congestión en pacientes hospitalizados y describir sus características clínicas, analíticas y ecográficas.
- Buscar correlaciones entre los diferentes parámetros a estudio y determinar perfiles de pacientes con mayor riesgo de complicaciones y con un peor pronóstico.
- Valorar el impacto de la terapia diurética en el paciente a lo largo del periodo de estudio.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño y población de estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, unicéntrico y sin intervención farmacológica que se ha llevado a cabo en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza desde octubre de 2024 hasta mayo de 2025. Se evaluaron diferentes parámetros de congestión clínica, ecográficos y analíticos en tres tiempos: al ingreso, al alta y al mes de seguimiento.

Además, se ha realizado una revisión bibliográfica en Pubmed y Mendeley consultando la metodología y resultados de estudios previos similares para contrastar nuestros resultados, generar nuevas hipótesis o validar hipótesis previas sobre factores predictores de mortalidad en pacientes con IC.

Población a estudio:

Se incluyeron aquellos pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna con los diagnósticos de ICA o ICC descompensada y que cumplieran los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con una edad igual o superior a 18 años.
- Presencia de síntomas y/o signos sugestivos de insuficiencia cardíaca descompensada (edemas, ingurgitación venosa yugular, ortopnea, crepitantes, ascitis).
- Niveles elevados de péptidos natriuréticos durante las primeras 24h de ingreso (NT-proBNP >1000 ng/mL).
- Consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión:

- Ingreso procedente de la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Ingreso procedente de la sala de observación de Urgencias, y cuya estancia haya sido igual o superior a 24h.
- Negativa del paciente a participar en el estudio ya sea de manera oral o por ausencia de consentimiento informado por escrito.

- Dependencia funcional significativa, entendido como aquel que impide acudir a los controles posteriores ambulatorios presenciales.
- Deterioro cognitivo significativo, entendido como aquel que impide acudir a los controles posteriores ambulatorios presenciales.
- Trasplante renal, enfermedad renal crónica avanzada (estadío V según la fórmula CKD-EPI-Creatinina) o pacientes en tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal.

4.2 Variables estudiadas

Con el objetivo de estudiar la evolución, el pronóstico y la mortalidad se recogieron los siguientes parámetros:

4.2.1 Variables sociodemográficas y antropométricas

Datos identificativos del paciente, donde se recogía el número que representaba el paciente dentro de la muestra. Se anotó la fecha de ingreso y la fecha de alta, o de exitus en su defecto. Se recogió la edad y género. Se agregaron medidas como la altura, peso, IMC, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y frecuencia cardíaca (FC) de cada paciente.

4.2.2 Variables clínicas

- Diagnóstico previo de IC y etiología.
- Episodio de debut de IC o nuevo episodio de descompensación.
- Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA).
- Signos y síntomas como la presencia de edemas e ingurgitación yugular.
- Comorbilidades: se registró si el paciente padecía hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, dislipemia, enfermedad renal crónica, anemia y si era portador de marcapasos o desfibrilador automático implantable.
- Tratamiento médico ambulatorio previo al ingreso: se registraron los principales fármacos involucrados en la fisiopatología de la IC. Los fármacos registrados fueron: diuréticos de asa y dosis, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II),

inhibidores del receptor de la angiotensina-neprilisina (ARNI), antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).

- Se registraron los siguientes eventos: reingreso al año de seguimiento, mortalidad al año de seguimiento y evento combinado (reingreso y/o muerte) al año de seguimiento.

4.2.3 Variables ecográficas

Se reunieron las siguientes variables acordes a los parámetros ecográficos:

- Datos de ecocardiograma reglado realizado durante el ingreso o en los 12 meses previos: se recogió la fracción eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el valor del desplazamiento del anillo tricuspídeo (TAPSE).
- Ecografía a pie de cama: se valoró la existencia de líneas B pulmonares. Se analizó la vena cava inferior y se realizó la medición tanto de su diámetro como de su grado de colapso.

4.2.4 Variables analíticas

- Se recogió el valor plasmático del NT-ProBNP y CA125 en los tres tiempos de estudio. Se analizó al ingreso los niveles de urea, creatinina, filtrado glomerular, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, pH, bicarbonato, hemoglobina y hematocrito.

4.3 Análisis estadístico

En el análisis descriptivo de la muestra las variables cualitativas se hallan expresadas en porcentajes y las variables cuantitativas mediante una medida de tendencia central y de dispersión. En función de si la variable cuantitativa sigue una distribución normal (Gauss), se utiliza la media \pm desviación típica. Si se trata de una distribución no normal, debido a su distribución asimétrica, se utiliza la mediana como medida de tendencia central junto con el rango intercuartílico (RIC) como medida de dispersión. Se comprobó la normalidad de las variables mediante el test de Shapiro-Wilk. Para el análisis se utilizó el programa Jamovi, considerando todos los contrastes a dos colas y un nivel de significación estadística para $p < 0,05$ y un intervalo de confianza de 95%.

En el contraste de hipótesis se han utilizado diferentes test en función de las variables:

- En las variables cualitativas respecto a los grupos: se ha llevado a cabo mediante la prueba chi cuadrado (X^2).
- En caso de las variables cuantitativas, si mantienen una distribución normal, se realiza mediante test paramétrico T de Student para muestras independientes. Si por el contrario, tienen una distribución no normal, se utiliza el test de la U de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis de supervivencia de COX univariante con el fin de obtener aquellas variables predictoras de riesgo en nuestra muestra. Posteriormente se practicó un análisis multivariante con todas aquellas variables significativas en el univariante y todas aquellas con una repercusión clínica sólida con resultado no significativo, con el fin de obtener aquellas variables predictoras de riesgo independientes.

Cabe mencionar las limitaciones inherentes secundarias a un tamaño muestral limitado, pudiendo cometer error tipo II por escasa potencia estadística.

4.4 Aspectos éticos

De acuerdo con la declaración Helsinki 2013 el propósito principal de esta investigación médica es comprender el estado de congestión en pacientes con IC y determinar el impacto global que tiene la resistencia diurética en éstos, mejorando las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. El estudio está sujeto a normas éticas que sirven para promover el respeto a los pacientes, proteger su salud y sus derechos individuales.

Para la realización de este proyecto académico se obtuvo el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (*Dictamen CEICA*).

Este trabajo no conllevó ningún riesgo para el paciente, ni precisa de nuevas pruebas complementarias ni otros exámenes de salud para su realización.

Dicho trabajo se ha llevado a cabo sin financiación y no contempla compensación económica ni de ningún tipo para los pacientes, ni para el equipo de investigación. Se ha llevado a cabo estudiando datos personales de manera confidencial e identificando a los pacientes a través de códigos numéricos, siendo el equipo investigador los únicos con acceso a estos datos.

5. RESULTADOS

5.1 Análisis descriptivo

Se evaluaron un total de 537 pacientes, con una mediana de edad de 82 años (RIC 10,0). Se observó una distribución equitativa de género con un 50,8% de mujeres. Respecto al perfil clínico de la muestra, el 61,2% presentaba una clase funcional II de la NYHA, el 21,9% clase III, el 15,2% clase I y únicamente un 0,3% fueron catalogados como clase IV. En cuanto a los datos antropométricos, la mediana del IMC (índice de masa corporal) fue de 29,1 (RIC 7,5). El 77,2% presentó algún grado de edema, mientras que el 65,3% mostró ingurgitación yugular.

Acerca de las comorbilidades, el 64,6% de la muestra presentó IC crónica, el 84,7% hipertensión arterial y el 62,9% la fibrilación auricular. Considerando otros factores de riesgo cardiovascular, un 47,6% padecían dislipemia, un 39,1% diabetes mellitus y un 28,8% cardiopatía isquémica. Un 10,6% eran portadores de marcapasos. En cuanto al resto de comorbilidades, un 33,8% tenían enfermedad renal crónica, un 19,9% EPOC y otro 19,9% anemia (Hb <12 gr/dL) en el momento del ingreso. La distribución de comorbilidades se muestra en la *figura 3*.

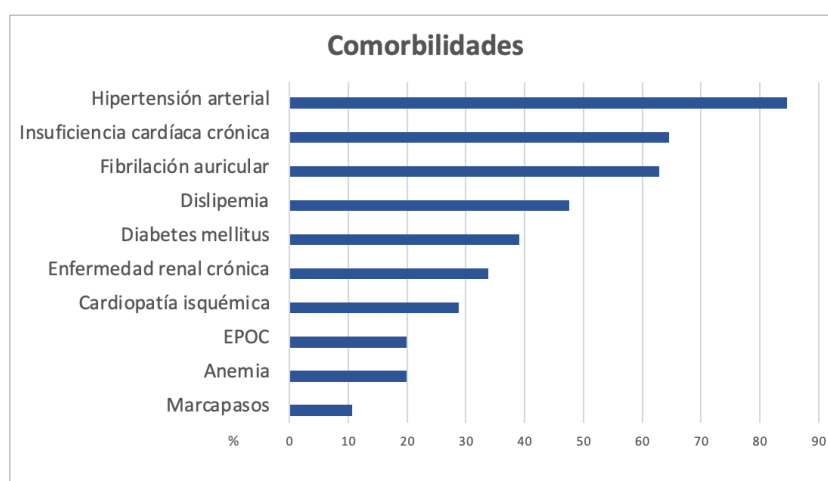


Figura 3. Comorbilidades en la muestra.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se evidenció que un 81,5% de los pacientes tomaban de manera ambulatoria diuréticos de asa, con una dosis mediana de 24,5 mg (RIC 20,0), el uso de antihipertensivos de familias

IECA, ARA-II o ARNI apareció en el 62,9%. Un 54,3% tomaban betabloqueantes, un 24,7% antagonistas del receptor mineralocorticoide y un 7% iSGLT2. La distribución del tratamiento médico previo al ingreso se muestra en la *figura 4*.

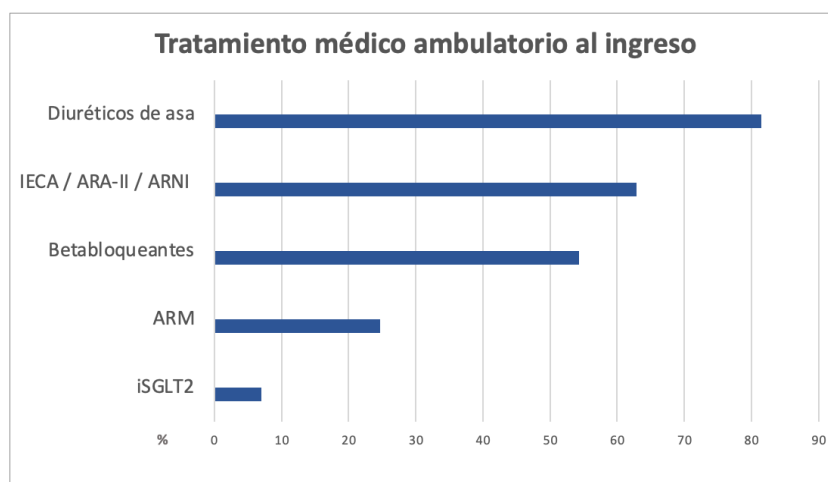


Figura 4. Tratamiento médico ambulatorio previo al ingreso.

ARA-II: antagonistas receptor angiotensina II; ARM: antagonistas receptor mineralocorticoide; ARNI: antagonistas receptor neprilisina y receptor de la angiotensina; IECA: inhibidores enzima convertidora angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Como variables analíticas a destacar, la evolución de los niveles de NT-ProBNP en los tres momentos de estudio (ingreso, alta y control al mes) tomó una mediana de valores de 3832 ng/mL (RIC 5671,2), 2339 ng/mL (RIC 3445,0) y 2320,5 ng/mL (RIC 3308,7) respectivamente. Se registró una mejoría que se estabilizó en la medición del mes. Por otra parte, el CA125 mostró una tendencia diferente con valores en los mismos tiempos de: 51,4 U/mL (RIC 84,8), 52,8 U/mL (RIC 96,7) y 27,2 U/mL (RIC 49,3). La distribución de valores analíticos se muestra de forma extensa en la tabla 1.

En la valoración ecográfica, la congestión pulmonar medida mediante las líneas B estaba presente en el 50,2%. De igual manera, en la valoración de la congestión intravascular se objetivó distensión de la vena cava inferior en el 30,3%, con ausencia de colapso en el 36,1%. Se identificó una FEVI deprimida (<50%) en el 32% de los pacientes. La medición del parámetro TAPSE tomó una media de $18,0 \pm 4,9$ mm.

Se objetivó una estancia hospitalaria mediana de 9 días (RIC 6,0). En términos pronósticos, un 33% requirió reingreso a lo largo del primer año tras alta y un 27,7% fallecieron a lo largo de este periodo de tiempo. Un total del 49% de la muestra sufrió alguno de los dos eventos adversos.

Tabla 1. Características basales de la muestra, distribuidas en función de la dosis de diurético de asa ambulatorio (≤ 80 mg vs. > 80 mg).

Variable	Total	≤80 mg	>80 mg	p valor
N (%)	537	517 (96.3)	20 (3.7)	
Edad (años)	82.0 (10.0)	82.0 (10.0)	86.0 (7.5)	0.068
Mujer (%)	273 (50.8)	263 (50.9)	10 (50.0)	0.924
NYHA				0.021
NYHA I (%)	82 (15.2)	80 (15.5)	1 (5.0)	
NYHA II (%)	329 (61.2)	311 (60.1)	9 (45.0)	
NYHA III (%)	118 (21.9)	105 (20.3)	10 (50.0)	
NYHA IV (%)	2 (0.3)	2 (0.3)		
Examen físico				
Altura (cm)	160.0 (15.0)	160.0 (15.5)	151.0 (5.5)	0.048
Peso día 1 (kg)	75.5 (20.1)	76.4 (21.0)	63.0 (16.5)	0.208
IMC (kg/m2)	29.1 (7.5)	29.0 (7.6)	31.2 (6.7)	0.974
PAS (mmHg)	135.0 (34.0)	135.0 (35.0)	124 (29.5)	0.031
PAD (mmHg)	73.0 (21.0)	73.0 (20.7)	68.0 (12.0)	0.170
FC (lpm)	80.0 (25.2)	80.0 (25.2)	73.0 (24.0)	0.419
Ingurgitación yugular (>6) (%)	351 (65.3)	327 (63.2)	16 (80.0)	0.199
Edemas (%)	415 (77.2)	386 (74.7)	18 (90.0)	0.200
Comorbilidades				
Insuficiencia Cardíaca Crónica (%)	347 (64.6)	322 (62.2)	17 (85.0)	0.054
Hipertensión arterial (%)	455 (84.7)	427 (82.5)	16 (80.0)	0.551
Dislipemia (%)	256 (47.6)	241 (46.6)	12 (60.0)	0.289
Cardiopatía isquémica (%)	155 (28.8)	143 (27.6)	7 (35.0)	0.524
Diabetes (%)	210 (39.1)	201 (38.9)	6 (30.0)	0.372
Fibrilación auricular (%)	338 (62.9)	312 (60.3)	16 (80.0)	0.103

Anemia (%)	107 (19.9)	100 (19.3)	2 (10.0)	0.447
EPOC (%)	107 (19.9)	96 (18.5)	6 (30.0)	0.227
ERC (%)	182 (33.8)	167 (32.3)	9 (45.0)	0.276
Marcapasos (%)	57 (10.6)	47 (9.0)	8 (40.0)	<0.001
Tratamiento médico previo				
D.ASA (%)	438 (81.5)	418 (80.8)	20 (100.0)	0.045
Dosis D.ASA (mg)	24.5 (20.0)	20.0 (20.0)	120.0 (5.0)	<0.001
BB (%)	292 (54.3)	276 (53.3)	16 (80.0)	0.026
IECA / ARA-II / ARNI (%)	338 (62.9)	331 (64.0)	7 (35.0)	0.005
ARM (%)	133 (24.7)	128 (24.7)	5 (25.0)	0.952
iSGLT2 (%)	38 (7.0)	28 (5.4)	10 (50.0)	0.003
Parámetros analíticos				
NT-ProBNP (ng/mL) ingreso	3832.0 (5671.2)	3753.0 (5563.2)	6903.5 (10025.0)	0.002
NT-ProBNP (ng/mL) alta	2339.0 (3445.0)	2241.0 (3333.0)	3490.0 (4741.0)	0.045
NT-ProBNP (ng/mL) mes	2320.5 (3308.7)	2210.0 (2988.0)	4972.0 (3244.0)	0.007
CA125 (U/mL) ingreso	51.4 (84.8)	49.6 (80.2)	55.2 (132.9)	0.581
CA125 (U/mL) alta	52.8 (96.7)	50.0 (83.5)	133.9 (96.5)	0.100
CA125 (U/mL) mes	27.2 (49.3)	26.5 (49.0)	50.6 (43.2)	0.699
Urea (mg/dL)	60.0 (37.0)	59.0 (38.0)	71.0 (35.0)	0.046
Creatinina (mg/dL)	1.16 (0.62)	1.15 (0.62)	1.27 (0.67)	0.191
FG (mL/min/1.73m2)	52.4 (28.9)	52.8 (29.3)	46.1 (23.9)	0.126
Ac. úrico (mg/dL)	7.8 (3.0)	7.7 (3.0)	7.5 (4.0)	0.834
Sodio (mmol/L)	141.7 (4.8)	141.8 (4.6)	140.6 (3.2)	0.319

Potasio (mmol/L)	4.07 (0.67)	4.07 (0.66)	4.21 (0.62)	0.498
Cloro (mmol/L)	101.0 (7.0)	101.0 (7.0)	100.0 (5.0)	0.196
pH	7.42 (0.09)	7.42 (0.09)	7.38 (0.09)	0.115
Bicarbonato (mmol/L)	25.1 (5.7)	24.8 (5.6)	24.8 (8.1)	0.977
Hemoglobina (gr/dL)	12.06 ± 2.01	12.05 ± 2.01	12.58 ± 2.12	0.250
Hematocrito (%)	36.6 (7.9)	36.4 (8.2)	37.9 (8.0)	0.349
Parámetros ecográficos				
Líneas B (%)	270 (50.2)	247 (47.8)	16 (80.0)	0.159
Distensión VCI (%)	163 (30.3)	142 (27.4)	15 (75.0)	0.006
Ausencia de colapso VCI (%)	194 (36.1)	174 (33.6)	14 (70.0)	0.196
TAPSE (mm)	18.0 ± 4.9	18.1 ± 4.9	16.7 ± 4.3	0.416
FEVI (%)	54.3 (22.0)	54.0 (21.0)	59.2 (28.7)	0.706
FEVI reducida (<50%) (%)	172 (32.0)	163 (31.5)	4 (20.0)	0.692
Parámetros pronósticos				
Estancia hospitalaria (días)	9.0 (6.0)	9.0 (7.0)	10.5 (15.5)	0.011
Reingreso al año (%)	177 (33.0)	166 (32.1)	10 (50.0)	0.115
Mortalidad global al año (%)	149 (27.7)	124 (23.9)	12 (60.0)	<0.001
Evento combinado al año (%)	263 (49.0)	233 (45.0)	17 (85.0)	<0.001
<p>ARA-II: antagonistas receptor angiotensina II; ARM: antagonistas receptor mineralocorticoide; ARNI: inhibidores del receptor de la neprilisina-angiotensina; BB: betabloqueantes; CA125: antígeno carbohidrato 125; D.ASA: diuréticos de asa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FC: frecuencia cardíaca; FG: filtrado glomerular; FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores enzima convertidora angiotensina; IMC: índice masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; NT-ProBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TAPSE: desplazamiento del plano del anillo tricuspídeo; VCI: vena cava inferior.</p>				

5.2 Contraste de hipótesis

5.2.1 Dosis de diurético de asa (≤ 80 mg vs. >80 mg).

Se clasificó la muestra a estudio en función de la dosis ambulatoria de diurético de asa, con un punto de corte de 80 mg. El grupo con tratamiento diurético con dosis ≤ 80 mg presentó una dosis mediana de 20 mg (RIC 20,0), a su vez, en el grupo con dosis >80 mg ésta misma tomó un valor de 120 mg (RIC 5,0), ($p < 0,001$). Al igual que en la distribución global de la muestra, la distribución por género en los dos grupos de tratamiento siguió siendo equitativa.

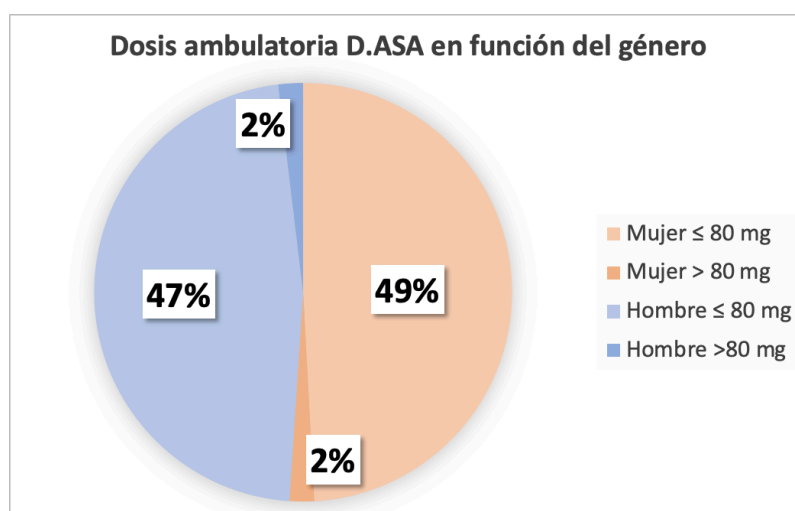


Figura 5. Dosis ambulatoria de diurético de asa en función del género.

D.ASA: diuréticos de asa

Acerca de la evaluación funcional de la muestra, los pacientes con dosis ≤ 80 mg presentaron un NYHA más favorable (I 15,5%, II 60,1%, III 20,3%) versus el grupo con dosis diurética >80 mg, en el cual el 50% fueron clase III, el 45% en clase II y únicamente un 5% en clase I ($p=0,021$).

Respecto a valores hemodinámicos, los pacientes con dosis de diurético >80 mg presentaron una PAS (124 mmHg; RIC 29,5) significativamente menor que el grupo con dosis diuréticas ≤ 80 mg (135 mmHg; RIC 35,0) ($p=0,031$).

La indicación de marcapasos se relacionó significativamente con el uso de dosis >80 mg de diurético de asa ($p < 0,001$), siendo portadores del dispositivo el 40% de estos pacientes,

frente al 9% en el grupo con dosis ≤ 80 mg. El grupo con dosis de diurético >80 mg presentó una frecuencia mayor en la toma de betabloqueantes (80%) y iSGLT2 (50%) que el grupo con dosis ≤ 80 mg de diurético (53,3% y 5,4% respectivamente; $p=0,026$, $p=0,003$). Por contra, se encontró un menor uso de antihipertensivos (IECA / ARA-II / ARNI) respecto al grupo ≤ 80 mg (35% vs. 64%; $p=0,005$).

Los niveles de NT-ProBNP fueron superiores en pacientes con dosis >80 mg en los tres tiempos de medición: al ingreso (6903,5 ng/mL (RIC 10025,0) vs. 3753,0 ng/mL (RIC 5563,2); $p=0,002$), al alta (3490,0 ng/mL (RIC 4741,0) vs. 2241,0 ng/mL (RIC 3333,0); $p=0,045$), y al mes (4972,0 ng/mL (RIC 3244,0) vs. 2210,0 ng/mL (RIC 2988,0); $p=0,007$). En cuanto a otros valores analíticos, cabe destacar la asociación entre los niveles plasmáticos elevados de urea y el uso de mayores dosis de diurético de asa ($p=0,046$). La distribución completa de las variables se muestra de forma extensa en la *tabla 1*.

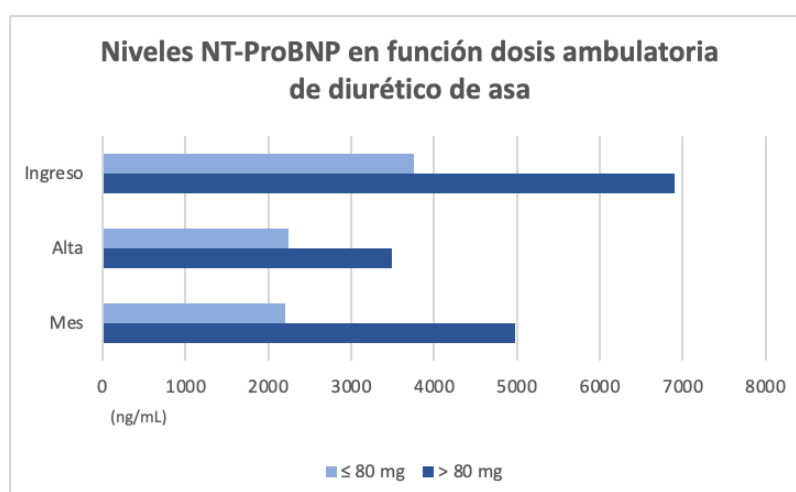


Figura 6. Niveles NT-ProBNP (ng/mL) en función de la dosis ambulatoria de diurético de asa.

NT-ProBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral.

En lo que respecta a la evaluación ecocardiográfica, se detectó una mayor frecuencia de distensión de VCI (75% vs. 27,4%; $p=0,006$) en el grupo con dosis >80 mg. Mientras que no se evidenciaron diferencias significativas en los parámetros de función ventricular izquierda (FEVI) y derecha (TAPSE).

Se identificó una estancia hospitalaria superior en pacientes con una dosis diurética >80 mg, 10,5 días (RIC 15,5) frente a los 9 días (RIC 7,0) de los pacientes con dosis diurética ≤ 80 mg ($p=0,011$).

En cuanto al pronóstico de la muestra desglosado por grupos, los pacientes con dosis diuréticas >80 mg presentaron mayor mortalidad al año (60% vs 23,9%, $p<0,001$). Análogamente, el evento combinado (reingresos y/o mortalidad al año) también mostró mayor número de eventos en aquellos que tomaban dosis ambulatorias de diurético >80 mg (85% vs. 45%, $p<0,001$).

5.2.2 Evento combinado (sin reingreso y/o muerte al año de seguimiento vs. con reingreso y/o muerte al año de seguimiento)

Se clasificaron los pacientes en función de la presencia o ausencia del evento combinado (reingreso y/o muerte durante el primer año tras alta). La distribución de las variables se muestra en la *tabla 2*.

Tabla 2. Características basales de la muestra, distribuidas en función del evento combinado.				
Variable	Total	Sin evento combinado (reingreso-muerte) al año	Con evento combinado (reingreso-muerte) al año	p valor
N (%)	537	274 (51.0)	263 (49.0)	
Edad (años)	82.0 (10.0)	82.0 (9.0)	83.0 (8.5)	0.022
Mujer (%)	273 (50.8)	155 (56.5)	118 (44.8)	0.007
NYHA				<0.001
NYHA I (%)	82 (15.2)	56 (20.4)	26 (9.8)	
NYHA II (%)	329 (61.2)	174 (63.5)	155 (58.9)	
NYHA III (%)	118 (21.9)	40 (14.5)	78 (29.6)	
NYHA IV (%)	2 (0.3)		2 (0.7)	
Examen físico				
Altura (cm)	160.0 (15.0)	160.0 (15.0)	160.0 (17.0)	0.237
Peso día 1 (kg)	75.5 (20.1)	75.0 (21.0)	77.7 (20.0)	0.618
IMC (kg/m2)	29.1 (7.5)	29.2 (7.4)	28.6 (7.4)	0.756
PAS (mmHg)	135.0 (34.0)	140.0 (39.0)	130.0 (33.0)	<0.001
PAD (mmHg)	73.0 (21.0)	74.0 (21.0)	72.0 (20.0)	0.060
FC (lpm)	80.0 (25.2)	79.0 (26.0)	80.0 (24.0)	0.371

Ingurgitación yugular (>6) (%)	351 (65.3)	168 (61.3)	183 (69.5)	0.024
Edemas (%)	415 (77.2)	211 (77.0)	204 (77.5)	0.608
Comorbilidades				
Insuficiencia Cardíaca Crónica (%)	347 (64.6)	152 (55.4)	195 (74.1)	<0.001
Hipertensión arterial (%)	455 (84.7)	226 (82.4)	229 (87.0)	0.139
Dislipemia (%)	256 (47.6)	117 (42.7)	139 (52.8)	0.015
Cardiopatía isquémica (%)	155 (28.8)	69 (25.1)	86 (32.6)	0.055
Diabetes (%)	210 (39.1)	104 (37.9)	106 (40.3)	0.577
Fibrilación auricular (%)	338 (62.9)	166 (60.5)	172 (65.3)	0.248
Anemia (%)	107 (19.9)	53 (19.3)	54 (20.5)	0.934
EPOC (%)	107 (19.9)	46 (16.7)	61 (23.1)	0.063
ERC (%)	182 (33.8)	70 (25.5)	112 (42.5)	< 0.001
Marcapasos (%)	57 (10.6)	25 (9.1)	32 (12.1)	0.240
Tratamiento				
D.ASA (%)	438 (81.5)	214 (78.1)	224 (85.1)	<0.001
Dosis D.ASA (mg)	24.5 (20.0)	20.0 (30.0)	40.0 (20.0)	<0.001
BB (%)	292 (54.3)	154 (56.2)	138 (52.4)	0.781
IECA / ARA-II / ARNI (%)	338 (62.9)	179 (65.3)	159 (60.4)	0.638
ARM (%)	133 (24.7)	53 (19.3)	80 (30.4)	<0.001
iSGLT2 (%)	38 (7.0)	20 (7.2)	18 (6.8)	0.606
Valores analíticos				
NT-ProBNP (ng/mL) ingreso	3832.0 (5671.2)	3010.0 (4360.5)	5350.0 (6483.0)	<0.001
NT-ProBNP (ng/mL) alta	2339.0 (3445.0)	1812.0 (2736.6)	3185.0 (5362.0)	<0.001

NT-ProBNP (ng/mL) mes	2320.5 (3308.7)	1915.0 (2528.5)	2980.0 (4833.2)	<0.001
CA125 (U/mL) ingreso	51.4 (84.8)	44.4 (84.1)	57.0 (80.6)	0.018
CA125 (U/mL) alta	52.8 (96.7)	40.2 (84.2)	72.5 (114.7)	0.002
CA125 (U/mL) mes	27.2 (49.3)	23.4 (35.8)	40.7 (66.0)	0.002
Urea (mg/dL)	60.0 (37.0)	54.0 (33.2)	65.5 (38.7)	<0.001
Creatinina (mg/dL)	1.16 (0.62)	1.08 (0.54)	1.24 (0.64)	<0.001
FG (mL/min/1.73m ²)	52.4 (28.9)	56.5 (33.7)	49.4 (27.7)	<0.001
Ac. úrico (mg/dL)	7.8 (3.0)	7.3 (2.8)	8.1 (3.0)	<0.001
Sodio (mmol/L)	141.7 (4.8)	142.0 (4.4)	141.4 (4.8)	0.425
Potasio (mmol/L)	4.07 (0.67)	4.04 (0.67)	4.10 (0.67)	0.192
Cloro (mmol/L)	101.0 (7.0)	101.0 (6.0)	101.0 (7.0)	0.223
pH	7.42 (0.09)	7.41 (0.09)	7.42 (0.09)	0.441
Bicarbonato (mmol/L)	25.1 (5.7)	24.5 (6.0)	25.4 (5.3)	0.070
Hemoglobina (gr/dL)	12.06 ± 2.01	12.2 ± 2.0	11.8 ± 1.9	0.017
Hematocrito (%)	36.6 (7.9)	37.3 (8.2)	35.8 (7.5)	0.016
Parámetros ecográficos				
Líneas B (%)	270 (50.2)	133 (48.5)	137 (52.0)	0.068
Distensión VCI (%)	163 (30.3)	83 (30.2)	80 (30.4)	0.172
Ausencia de colapso VCI (%)	194 (36.1)	100 (36.4)	94 (35.7)	0.146
TAPSE (mm)	18.0 ± 4.9	18.3 ± 4.6	17.7 ± 5.1	0.503
FEVI (%)	54.3 (22.0)	56.0 (20.7)	51.9 (21.6)	0.027
FEVI reducida (<50%) (%)	172 (32.0)	72 (26.2)	100 (38.0)	0.003

Parámetros pronósticos				
Estancia hospitalaria (días)	9.0 (6.0)	8.0 (6.0)	9.0 (7.0)	0.028
<p>ARA-II: antagonistas receptor angiotensina II; ARM: antagonistas receptor mineralocorticoide; ARNI: inhibidores del receptor de la neprilisina-angiotensina; BB: betabloqueantes; CA125: antígeno carbohidrato 125; D.ASA: diuréticos de asa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FC: frecuencia cardíaca; FG: filtrado glomerular; FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores enzima convertidora angiotensina; IMC: índice masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; NT-ProBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TAPSE: desplazamiento del plano del anillo tricuspídeo; VCI: vena cava inferior.</p>				

La edad y el género masculino se asociaron con mayor tasa de eventos adversos ($p=0,022$ y $p=0,007$ respectivamente). Una mayor puntuación en la clase funcional NYHA también se relacionó con peor pronóstico ($p<0,001$). Su distribución puede verse en la *figura 7*.

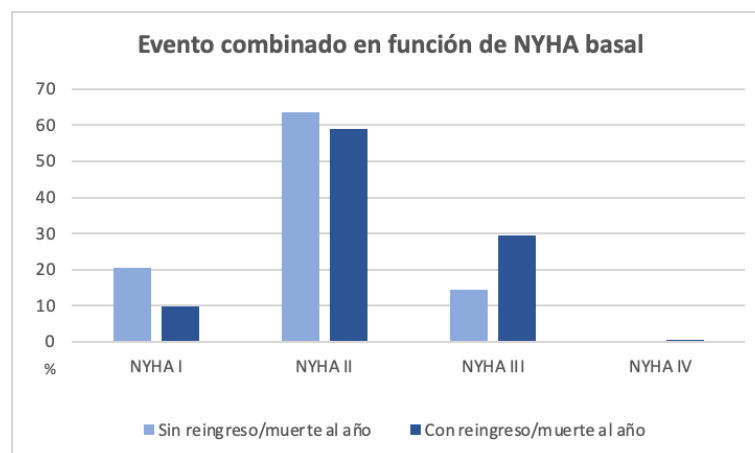


Figura 7. Evento combinado (reingreso y/o muerte al año) en función NYHA basal.

Los pacientes que sufrieron un reingreso y/o fallecieron al año presentaban una PAS menor (130 (RIC 33,0) vs. 140 (RIC 39,0); $p<0,001$). Igualmente, este mismo grupo de pacientes presentó porcentajes de ingurgitación yugular mayores (69,5% vs. 61,3%, $p=0,024$).

El análisis de comorbilidades presentó un mayor porcentaje global de cada una de las comorbilidades en el conjunto con presencia de reingreso y/o muerte en el primer año de seguimiento. A destacar la insuficiencia cardíaca crónica (74,1% vs. 55,4%, $p<0,001$), la

dislipemia (52,8% vs. 42,7%, $p=0,015$) y la enfermedad renal crónica (42,5% vs. 25,5%, $p<0,001$), como se muestra en la *figura 8*.

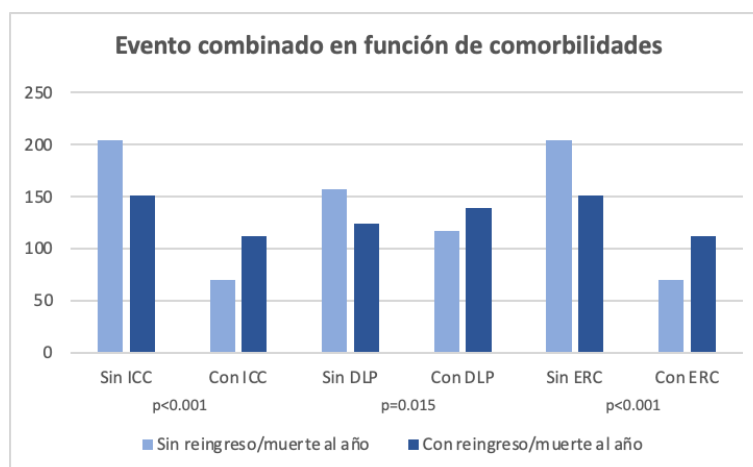


Figura 8. Evento combinado (reingreso y/o muerte al año) en función de comorbilidades.

DLP: dislipemia; ERC: enfermedad renal crónica; ICC: insuficiencia cardiaca crónica.

El porcentaje de pacientes con tratamiento ambulatorio diurético fue significativamente mayor en aquellos pacientes que presentaron el evento combinado al año que aquellos que no lo presentaron (85,1% vs. 78,1%, $p<0,001$). El empleo de fármacos ARM se asoció con la presencia del evento combinado (30,4% vs. 19,3%, $p<0,001$).

De igual manera, niveles elevados de los marcadores NT-ProBNP ($p<0,001$) y CA125 ($p=0,018$, $p=0,002$, $p=0,002$) en los tres tiempos de medición se relacionaron directamente con los pacientes con presencia del evento combinado. Además, se asociaron también con este grupo, variables como la urea ($p<0,001$), creatinina ($p<0,001$) y ácido úrico ($p<0,001$) que alcanzaron valores superiores comparado con el grupo sin evento combinado. Por contra, una hemoglobina ($p=0,017$) y hematocrito ($p=0,016$) bajos se vincularon de manera significativa con estos pacientes que padecieron el evento combinado.

La variable FEVI, en concreto “FEVI reducida” fue el único parámetro ecográfico asociado de manera significativa con el grupo que sufrió reingreso y/o muerte durante el primer año (38% vs. 26,2%, $p=0,003$).

En cuanto a la estancia hospitalaria, el grupo libre de eventos presentó un periodo de hospitalización menor, con una mediana de 8 días (RIC 6,0) versus 9 días (RIC 7,0) de aquellos que tuvieron algún evento ($p=0,028$).

5.3 Análisis de supervivencia

Tabla 3. Análisis de supervivencia al año de seguimiento.

Variable	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)	p valor
Edad	2.90 (0.87 – 9.70)	0.083		
Hombre	1.40 (1.10 - 1.79)	0.007	1.51 (0.94 - 2.44)	0.087
NYHA I NYHA II NYHA III NYHA IV	1.65 (1.09 - 2.50) 2.93 (1.88 - 4.57) 6.72 (1.59 - 28.39)	0.018 <0.001 0.010		
PAS	0.36 (0.19 – 0.67)	0.001		
Ingurgitación yugular	1.37 (1.05 - 1.80)	0.023		
Edemas	1.08 (0.79 - 1.46)	0.640		
ICC	1.98 (1.50 - 2.62)	<0.001	1.89 (1.13 - 3.15)	0.001
Dislipemia	1.41 (1.11 - 1.80)	0.006		
Fibrilación auricular	1.17 (0.91 - 1.51)	0.218		
EPOC	1.36 (1.02 - 1.82)	0.034		
ERC	1.72 (1.35 - 2.20)	<0.001		
Marcapasos	1.33 (0.92 - 1.92)	0.134		
D.ASA	1.99 (1.32 - 2.98)	0.001		
Dosis >80 mg	2.70 (1.62 - 4.49)	<0.001		
BB	0.98 (0.76 - 1.26)	0.883		
IECA / ARA-II / ARNI	0.94 (0.73 - 1.22)	0.667		
ARM	1.60 (1.22 - 2.09)	0.001	2.25 (1.39 - 3.65)	0.001
iSGLT2	1.12 (0.63 - 1.99)	0.695		
NT-ProBNP ingreso	1.40 (1.25 - 1.56)	<0.001	1.24 (0.97 - 1.57)	0.078

CA125 ingreso	1.23 (1.07 - 1.42)	0.003		
Urea	2.02 (1.54 - 2.64)	<0.001	2.27 (1.29 - 4.00)	0.004
Creatinina	2.07 (1.52 - 2.82)	<0.001		
FG	0.57 (0.44 - 0.76)	<0.001		
Cloro	0.20 (0.02 - 1.59)	0.127		
Hemoglobina	0.93 (0.87 - 0.99)	0.015		
Hematocrito	0.97 (0.95 - 0.99)	0.008		
Líneas B	1.38 (1.00 - 1.92)	0.053		
Distensión VCI	1.36 (0.93 - 1.99)	0.112		
Ausencia colapso VCI	1.42 (0.92 - 2.20)	0.111		
TAPSE	0.98 (0.93 - 1.02)	0.331		
FEVI <50%	1.52 (1.16 - 1.98)	0.002		

ARA-II: antagonistas receptor angiotensina II; ARM: antagonistas receptor mineralocorticoide; ARNI: inhibidores del receptor de la neprilina-angiotensina; BB: betabloqueantes; CA125: antígeno carbohidrato 125; D.ASA: diuréticos de asa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores enzima convertidora angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; NT-ProBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral; PAS: presión arterial sistólica; TAPSE: desplazamiento del plano del anillo tricuspídeo; VCI: vena cava inferior.

En el análisis de supervivencia univariante se han identificado como variables predictoras las siguientes variables: el género masculino (HR: 1,40 [1,10 – 1,79]; p=0,007), la clase NYHA II (HR: 1,65 [1,09 - 2,50]; p=0,018), la clase NYHA III (HR: 2,93 [1,88 - 4,57]; p<0,001), la clase NYHA IV (HR: 6,72 [1,59 - 28,39]; p=0,010), PAS (HR: 0,36 [0,19 – 0,67]; p=0,001), la presencia de ingurgitación yugular (HR: 1,37 [1,05 - 1,80]; p=0,023), la ICC (HR: 1,98 [1,50 - 2,62]; p<0,001), dislipemia (HR: 1,41 [1,11 - 1,80]; p=0,006), EPOC (HR: 1,36 [1,02 - 1,82]; p=0,034), ERC (HR: 1,72 [1,35 - 2,20]; p<0,001), D.ASA (HR: 1,99 [1,32 - 2,98]; p=0,001), dosis D.ASA >80 mg (HR: 2,70 [1,62 - 4,49]; p<0,001), ARM (HR: 1,60 [1,22 - 2,09]; p=0,001), NT-ProBNP al ingreso (HR: 1,40 [1,25 - 1,56]; p<0,001), CA125 al ingreso (HR: 1,23 [1,07 - 1,42]; p=0,003), urea (HR: 2,02 [1,54 - 2,64]; p<0,001), creatinina (HR: 2,07 [1,52 - 2,82]; p<0,001), FG (HR: 0,57 [0,44 - 0,76]; p<0,001), hemoglobina (HR: 0,93 [0,87 - 0,99]; p=0,015), hematocrito (HR: 0,97 [0,95 - 0,99]; p=0,008) y una FEVI <50% (HR: 1,52 [1,16 - 1,98]; p=0,002).

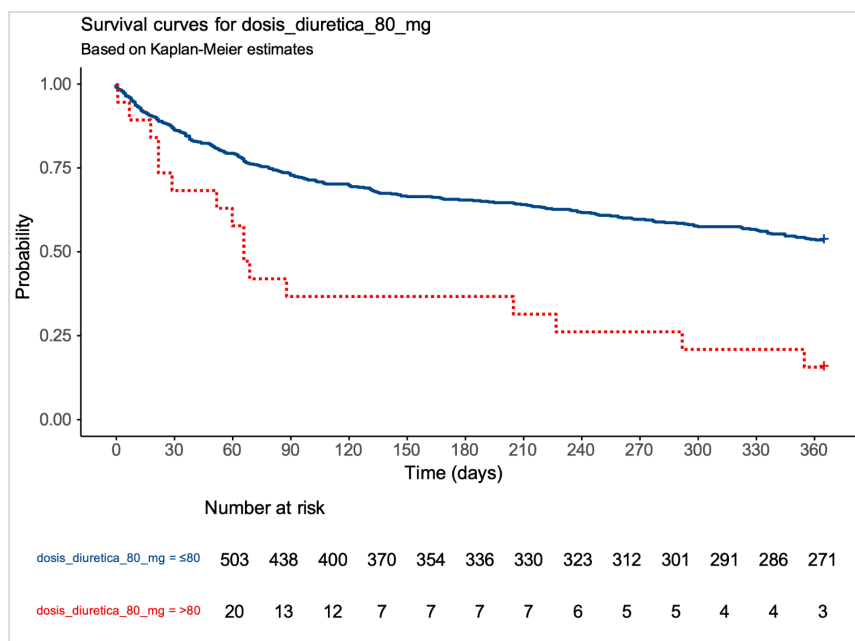


Figura 9. Curvas de supervivencia en función de la dosis diurética ambulatoria.

Posteriormente en el análisis de supervivencia multivariante, tras ajustar el modelo por las variables significativas del análisis univariante ($p < 0,200$) y otras variables respaldadas por la literatura, se han detectado como variables predictoras independientes: el género masculino (HR: 1,51 [0,94 – 2,44]; $p = 0,087$), la ICC (HR: 1,89 [1,13 - 3,15]; $p = 0,001$), el uso de ARM (HR: 2,25 [1,39 - 3,65]; $p = 0,001$), NT-ProBNP al ingreso (HR: 1,24 [0,97 - 1,57]; $p = 0,078$) y los niveles de urea (HR: 2,27 [1,29 - 4,00]; $p = 0,004$).

6. DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo llevado a cabo en pacientes hospitalizados por ICA se ha evaluado la relación entre la dosis ambulatoria de diuréticos de asa y la aparición de eventos adversos como futuros reingresos o muerte durante el primer año de seguimiento. En nuestro análisis, la presencia de resistencia diurética fue predictora de riesgo de rehospitalizaciones y mortalidad, reflejó un perfil de pacientes con un fenotipo clínico más desfavorable y un peor pronóstico global. Al utilizar como umbral >80 mg de diurético, se opta por un criterio basado en la práctica clínica habitual, coherente con las definiciones más frecuentemente utilizadas en los trabajos más recientes ^{12, 22}.

Sin embargo, no existe un criterio universal para definir la resistencia a los diuréticos. Existen estudios de referencia con resultados prometedores que hacen uso de otros parámetros clínicos para determinar la resistencia diurética. Los ensayos de *Valente et al.* ¹⁵ y *Ter Maaten et al.* ²² valoran la respuesta a la terapia diurética en función de la diferencia de peso dividido por 40 mg de furosemina. Por su parte, *Gupta et al.* ²¹ sugieren que la respuesta diurética debe ser evaluada en relación a la cuantificación de la diuresis total y la natriuresis tras la administración del diurético. Esta falta de consenso dificulta la comparación y el contraste de resultados entre estudios, lo cual es esencial en la investigación y desarrollo de nuevas estrategias. Además, esta ausencia de denominación común no permite conocer con certeza la verdadera prevalencia e impacto de la resistencia diurética en los pacientes.

No obstante, podemos observar paralelismos en las prevalencias obtenidas por otros estudios con mayor tamaño muestral como el *ensayo 3T* ¹⁴, donde requirieron 1651 pacientes para poder catalogar a 60 como verdaderos fenómenos de resistencia diurética, un 3,6% de la muestra. En nuestro caso, aportamos 537 pacientes con 20 de ellos en tratamiento con >80 mg de diurético, un 3,7%.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con dosis de diurético >80 mg revelaban un estado basal más deteriorado, acorde probablemente a una IC más avanzada. En concordancia con estudios como el de *Valente et al.* ¹⁵ y *Cox et al.* ¹⁴, este subgrupo era más longevo, presentaba una clase funcional NYHA más avanzada y un menor gasto cardíaco evidenciado con cifras de PAS significativamente menores. Al igual que *Mullens* ¹⁷ y *Rubio* ²⁰ encontramos en estos pacientes un mayor grado de congestión intravascular, determinada a través de la medición de VCI.

Consideramos reseñable la elevada proporción de comorbilidades en estos pacientes. Nuestro estudio muestra un aumento en la tasa de la gran mayoría de comorbilidades analizadas, al igual que la tasa de indicación de marcapasos, también descrita por *Ter Maaten et al.* ²².

Resulta relevante destacar la influencia de la ERC en torno al fenómeno de resistencia diurética, condición ampliamente documentada en la literatura, incluyendo los trabajos de *Felker et al.* ³ y *Gupta et al.* ²¹. En consonancia con este planteamiento, los estudios de *Cox et al.* ¹⁴ y *Segar et al.* ²⁵ llegan a unas conclusiones similares a las nuestras. Al analizar nuestros hallazgos defendemos la importancia del eje cardiorrenal como mecanismo fisiopatológico clave en la menor respuesta a los diuréticos. Si bien es cierto, que en muchas ocasiones la fisiopatología cardiorrenal puede ser causa por el propio deterioro de la nefrona o consecuencia de la resistencia diurética por la nefropatía congestiva persistente debido a una infradosificación de diurético. Por ello, creemos firmemente que es fundamental realizar un análisis exhaustivo individualizado que permita delinear el tratamiento adecuado.

En cuanto a los biomarcadores, la elevación persistente del NT-ProBNP en los tres tiempos de estudio, reafirma su papel como biomarcador establecido de disfunción ventricular y sobrecarga hemodinámica. Esta observación podría reflejar la dificultad para lograr una descongestión efectiva en los pacientes con dosis más elevada de diurético. La persistencia de valores altos de NT-ProBNP en el seguimiento mensual puede interpretarse como un signo de alarma y un mal control del estado de sobrecarga hemodinámica que si se perpetúa puede preceder a una descompensación congestiva. La presencia de congestión residual significativa al séptimo día o, en su defecto al alta, se asocia de manera independiente con un mayor riesgo de rehospitalizaciones y de mortalidad en los estudios recientes ²⁰. Encontramos coincidencias con nuestros resultados, donde el NT-ProBNP ha emergido como factor de riesgo independiente de eventos adversos. En cuanto al papel del CA125, se han obtenido semejanzas en los tiempos de medición con respecto al NT-ProBNP, reafirmando su utilidad como biomarcador congestivo fiable ^{2,11}. No obstante, la evaluación aislada de los biomarcadores congestivos puede inducir a error y debe de acompañarse de una valoración multiparamétrica de la congestión para asegurar el éxito diagnóstico y terapéutico.

En términos pronósticos, la tasa de eventos adversos durante el primer año de seguimiento en los pacientes con dosis >80 mg fue del 85%, frente al 45% del grupo con dosis ≤80 mg. Estos datos realzan el valor pronóstico desfavorable vinculado al uso de dosis elevadas de

diurético de asa. Este hallazgo ya fue descrito en la literatura, como en el estudio de *Pellicori et al.* ²⁷ en el que los pacientes ingresados por ICA en tratamiento con diurético de asa presentaron un peor pronóstico en forma de rehospitalizaciones y mortalidad a lo largo de un seguimiento mediano de 934 días. Incluyeron subgrupos delimitados por dosis diurética semejante a nuestro estudio, con un aumento gradual del riesgo de eventos adversos directamente proporcional a la dosis diurética administrada. Al igual que en nuestro estudio, en el análisis multivariante hubo variables clínicas y analíticas que se asociaron de forma independiente con un desenlace negativo, pero el uso de dosis elevadas de diurético no se alzó como predictor independiente. Con todo ello, postulamos que la dosis diurética no es un factor de mal pronóstico per se sino porque es un indicador indirecto de mayor gravedad secundario a tener una IC avanzada, incluyendo aquí a pacientes con resistencia diurética.

Como variables predictoras independientes obtenidas en el análisis multivariante, destacamos el género masculino, la ICC, el uso ambulatorio de ARM y los valores analíticos NT-ProBNP y urea plasmática. Se presentan de nuevo unos factores que delinean un fenotipo clínico de congestión persistente y disfunción multiorgánica, característico de los pacientes que requieren tratamiento intensivo con diuréticos.

Merece especial atención el aumento objetivado de eventos adversos en pacientes tratados con ARM, hallazgo que se opone de manera radical a los estudios más recientes que analizan el papel de estos fármacos. El ensayo FINEARTS-HF ²⁸ expone una reducción significativa del riesgo de progresión de IC y de mortalidad cardiovascular con el uso de finerenona (ARM no esteroideo) en pacientes con ICC establecida. Este escenario que hemos observado podría deberse a la prescripción de ARM como alternativa de segunda línea ante una insuficiente respuesta a los diuréticos de asa, a pesar de una escalada progresiva de dosis. Hecho que refleja de manera indirecta un estado basal desfavorable de estos pacientes, intrínsecamente propensos a padecer eventos adversos. El efecto cascada derivado de la resistencia diurética dirige la atención hacia el uso de ARM como factor de mal pronóstico, cuando realmente hay evidencia sólida de adoptar una postura totalmente contraria, tanto en la IC con FEVI preservada ²⁹ como reducida ²⁸. Esta discrepancia plantea la necesidad de investigar con mayor profundidad el rol que cumplen los ARM en contextos de vulnerabilidad como es la resistencia diurética en pacientes hospitalizados con ICA. Futuros estudios, diseñados específicamente, pueden aportar nuevas hipótesis y alternativas al manejo y pronóstico de estos pacientes.

Los resultados de este estudio subrayan la importancia de una evaluación individualizada de la terapia diurética, evitando la escalada empírica de dosis sin una valoración funcional previa. La identificación precoz de pacientes con factores predictores de riesgo y bajo rendimiento diurético podría facilitar la implementación de estrategias alternativas como el uso secuencial de diuréticos o la evaluación mediante herramientas como el protocolo VExUS, que ha demostrado utilidad para valorar la congestión sistémica en la ICA ²⁶.

Asimismo, la dosis de diurético administrada podría actuar como un potencial marcador indirecto de gravedad, siendo útil en la estratificación de riesgo en el seguimiento ambulatorio, considerando este parámetro como señal de alerta para una revisión, optimización y monitorización de la estrategia terapéutica. Este enfoque cobra especial importancia en un escenario clínico como el de la IC avanzada, donde la capacidad de intervenir precozmente puede influir de forma significativa en la morbimortalidad y pronóstico de los pacientes.

Futuros estudios prospectivos son necesarios para validar estos hallazgos y definir estrategias terapéuticas individualizadas, así como para evaluar el impacto de una optimización precoz del tratamiento diurético sobre la morbimortalidad en la IC tanto aguda como crónica. Lograr una homogeneidad en base a los criterios es fundamental para alcanzar resultados más robustos y aplicables en la práctica clínica y así, poder cambiar el paradigma impreciso del uso de diuréticos.

Para finalizar, cabe resaltar que una de las limitaciones de nuestro estudio radica en su carácter local y retrospectivo, dado que los datos clínicos fueron obtenidos a partir de la historia clínica electrónica. El amplio intervalo temporal en la inclusión de pacientes también es una limitación ya que la terapia farmacológica de la IC ha avanzado mucho de la mano de la investigación clínica.

Como fortalezas del estudio, presentamos una población muy bien fenotipada gracias a un amplio análisis clínico, analítico y ecográfico que aportan solidez a los resultados. Las semejanzas en la prevalencia de resistencia diurética respecto a estudios con un tamaño muestral notablemente superior y por ende, potencia estadística mayor, también otorgan a nuestro trabajo solidez y validez externa.

A pesar de que el grupo a estudio, pacientes con dosis >80 mg, cuenta únicamente con 20 individuos y puede condicionar la potencia estadística, hemos objetivado diferencias significativas respecto al grupo con menor dosis. Por ello, continuaremos trabajando para aumentar el tamaño muestral y probablemente desenmascarar nuevas diferencias de gran relevancia con la finalidad de mejorar la asistencia de nuestros pacientes.

7. CONCLUSIONES

1. Dosis de diurético ambulatorio superiores a 80 mg están asociadas con mayores tasas de reingreso y mortalidad durante el primer año de seguimiento.
2. Los pacientes con >80 mg de diurético ambulatorio presentan un peor perfil clínico basal: mayor edad, clases NYHA más avanzadas y mayor frecuencia de comorbilidades.
3. El género masculino, la concentración plasmática de NT-ProBNP y el empleo de ARM se muestran como factores de riesgo independiente de mal pronóstico.
4. Valores elevados de hemoglobina, hematocrito y filtrado glomerular actúan como factores protectores de padecer eventos adversos en estos pacientes.
5. La FEVI <50% es el único parámetro ecográfico asociado de manera significativa con un mayor riesgo de eventos adversos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Pazos-López P, Peteiro-Vázquez J, Carcía-Campos A, García-Bueno L, de Torres JPA, Castro-Beiras A. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:237–54.
2. De la Espriella R, Santos E, Zegri Reiriz I, Górriz JL, Cobo Marcos M, Núñez J. Cuantificación y tratamiento de la congestión en insuficiencia cardíaca: una visión clínica y fisiopatológica. *Rev Nefrol*. 2022;42(2):145–162.
3. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1178-1195.
4. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(6A):11-17.
5. Setoguchi S, Warner L, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154(2):260-6.
6. Sayago I, García F, Segovia J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(8):649-656.
7. Aguirre Tejedo A, Miró Ò. Prevalencia de factores precipitantes de insuficiencia cardíaca aguda y su impacto pronóstico: una revisión sistemática. *Emergencias*. 2016;28:185-193.
8. Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart* 2022;108:1351–1360.
9. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–78.
10. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Insuficiencia cardíaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(3):245-8.

11. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 Feb;21(2):137-155.
12. Ter Maaten JM, Valente MAE, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure —pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(3):184–192.
13. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension*. 2020 Oct;76(4):1045-1054.
14. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC Heart Fail*. 2020 Mar;8(3):157-168.
15. Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, Cleland JG, Givertz MM, Bloomfield DM, Fiuzat M, Dittrich HC, Hillege HL. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J*. 2014 May 14;35(19):1284-93.
16. Liu LC, Voors AA, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Chen Y, Greenberg BH, Ponikowski P, Pang PS, Prescott MF, Hua TA, Severin TM, Metra M. Effects of serelaxin in acute heart failure patients with renal impairment: results from RELAX-AHF. *Clin Res Cardiol*. 2016 Sep;105(9):727-37.
17. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 17;53(7):589-596.

18. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Renal Compression in Heart Failure: The Renal Tamponade Hypothesis. *JACC Heart Fail.* 2022 Mar;10(3):175-183.
19. Bellomo R, Prowle JR, Echeverri JE. Diuretic therapy in fluid-overloaded and heart failure patients. *Contrib Nephrol.* 2010;164:153-163.
20. Rubio-Gracia J, Giménez-López I, Sánchez-Martel M, Josa-Laorden C, Pérez-Calvo JI. Intra-abdominal pressure and its relationship with markers of congestion in patients admitted for acute decompensated heart failure. *Heart Vessels.* 2020 Nov;35(11):1545-1556.
21. Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(2):57–66.
22. Ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MAE, et al. Diuretic response in acute heart failure – an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J.* 2015.
23. Palazzuoli A, Nuti R. Heart failure: pathophysiology and clinical picture. *Contrib Nephrol.* 2010;164:1-10.
24. De Peralta García P, Bolzoni M, Yebra Yebra M, et al. Impact of hypochloremia as a prognostic factor in patients with heart failure, a retrospective cohort study. *Rev Clin Esp (Barc).* 2024 May;224(5):259-266.
25. Segar MW, Khan MS, Patel KV, et al. A Phenomapping Tool and Clinical Score to Identify Low Diuretic Efficiency in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2024 Mar;12(3):508-520.
26. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J.* 2020;12(1):16.
27. Pellicori P, Cleland J.G.F, Zhang J, Kallvikbacka-Bennett A, Urbinati A, Shah P, Kazmi S, et al. Cardiac dysfunction, congestion and loop diuretics: their relationship to prognosis in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30:599–609.

28. McDonagh TA. FINEARTS-HF - The Latest Masterpiece for MRAs in Heart Failure. N Engl J Med. 2024 Oct 24;391(16):1540-1541.
29. Grundmann S, von Zur Mühlen C. Europäische Leitlinien Herzinsuffizienz: medikamentöse Therapie [European guidelines on heart failure: pharmacotherapy]. Herz. 2023 Mar;48(2):89-94.

9. ANEXOS

9.1 Dictamen CEICA



Informe Dictamen Favorable

C.P. - C.I. PI22/481

16 de noviembre de 2022

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 16/11/2022, Acta Nº 20/2022 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Cuantificación automática del grado de congestión sistémica mediante inteligencia artificial a partir de técnicas ecográficas (protocolo VeXuS) en pacientes con síndrome cardio-renal

Investigadora Principal: Jorge Rubio Gracia, HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: Versión 1.1. 09 de noviembre 2022

Versión documento de información y consentimiento: Versión 1.1. 09 de noviembre 2022

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de investigación biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2022.11.18
15:00:43 +01'00'

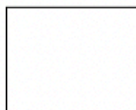
María González Hínjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

9.2 Hoja de recogida de datos

Colección Cardio-REN (COL21/003)

Grupo GHS 0043

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE BIBLIOTECA CONGESTIÓN CARDIO RENAL



ETIQUETA DEL PACIENTE
EDAD, FECHA NACIMIENTO.

FASE DEL INGRESO

FECHA DE INGRES Y ALTA HOSPITALARIA: ____/____/____ - ____/____/____

CLASE FUNCIONAL NYHA (PREVIA AL INGRESO): I II III IV

ESCALA DE NORTON: ESCALA DE BARTHEL:

INGRESO PREVIO POR IC (AÑO ANTERIOR): SI NO

ETIOLOGÍA DE LA IC:

COMORBILIDADES (RODEAR)

HTA DM TIPO II AC X FA EPOC/ASMA C.ISQUEMICA

MARCAPASOS/DAI VALVULOPATÍA SEVERA DISLIPEMIA

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (FGe < 60 mL/min 3 meses previos): SI NO

TRATAMIENTO PREVIO AL INGRESO

Diurético de asa:	SI	NO	Dosis			
Tiazídico	SI	NO	Dosis			
Espironolactona	SI	NO	Dosis			
IECA/ARA II	SI	NO	Dosis	Baja	Media	Alta
BETABLOQUEANTES	SI	NO	Dosis	Baja	Media	Alta
ARNI	SI	NO	Dosis	Baja	Media	Alta
ESTATINAS	SI	NO				
DIGOXINA	SI	NO				
AMIODARONA	SI	NO				
SINTROM/NACO	SI	NO				
iSGLT2	SI	NO	EMPA	DAPA	CANA	
iGLP-1	SI	NO				
Antag.calcio	SI	NO				

DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS

(AÑO PREVIO O DURANTE EL INGRESO)

FECHA DE REALIZACIÓN:

FEVI:

TAPSE:

VOLUMEN INDEXADO DE LA AURÍCULA IZQUIERDA:

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA: SI NO

COCIENTE E/a (ritmo sinusal):

Cociente E/e' (AC x FA):

TAS/TAD al ingreso:

TAS/TAD a las 48 horas

PIA al ingreso

PIA a las 48 horas

DATOS ANALÍTICOS (petición CREN)

Fecha extracción ingreso: __/__/__

Nº de petición

Fecha extracción 48 horas: __/__/__

Nº de petición

Fecha extracción al alta: __/__/__

Nº de petición

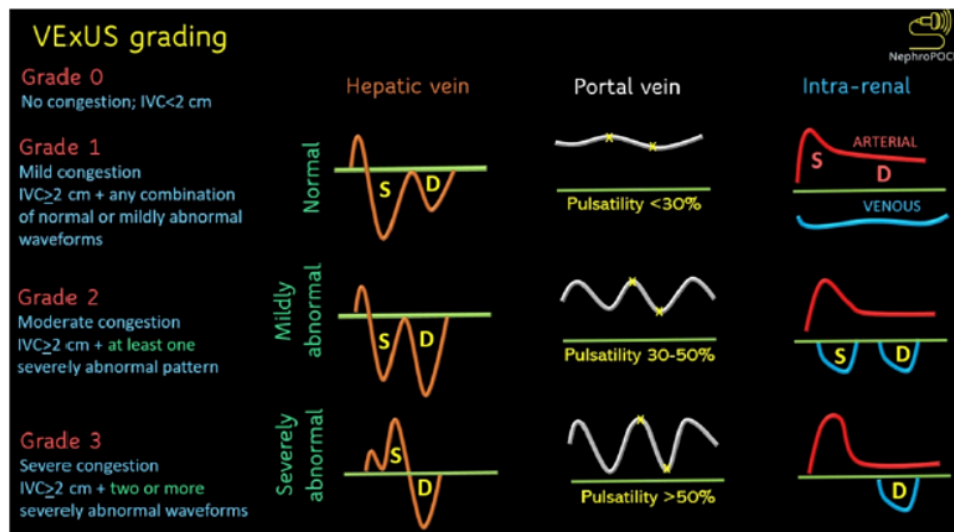
VALORACIÓN CLÍNICA DE LA CONGESTIÓN

<u>SCORE DE CONGESTIÓN CLÍNICA</u>				
	0	1	2	3
Ortopnea	No	1 almohada	2 almohadas	> 30 grados
Edemas	No	Leves	Moderados	Severos
IVY	< 6 cm	6-10 cm	> 10 cm	_____

FORMATO: ANOTAR CADA UNA DE LAS CATEGORIAS**INGRESO:****48 HORAS:****ALTA:**

DATOS DE ECOGRAFÍA CLÍNICA

INGRESO		48 HORAS		ALTA	
LÍNEAS B	SI/NO	LÍNEAS B	SI/NO	LÍNEAS B	SI/NO
BILATERALES	SI/NO	BILATERALES	SI/NO	BILATERALES	SI/NO
Nº CAMPOS	___/8	Nº CAMPOS	___/8	Nº CAMPOS	___/8
D.PLEURAL	S/N	D.PLEURAL	S/N	D.PLEURAL	S/N
ASCITIS	S/N	ASCITIS	S/N	ASCITIS	S/N
V.CAVA (mm):		V.CAVA (mm):		V.CAVA(mm):	
COLAPSO > 50%: S/N		COLAPSO > 50%: S/N		COLAPSO > 50% S/N	

DATOS ECOGRAFIA RENAL**Formato: Anotar cada una de las categorías****INGRESO:****48 h:****ALTA:**

9.3 Consentimiento informado

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: Dr Jorge Rubio Gracia

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Acepto que el equipo investigador pueda contactarme de manera telefónica si precisan algún dato adicional

SI NO (marque lo que proceda)

Acepto que las muestras biológicas recogidas durante el estudio sean incluidas en la colección de muestras denominada "CARDIO-REN" y que una vez utilizadas los sobrantes sean donados al biobanco de Aragón.

SI NO (marque lo que proceda)

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha: