

Isabel Torres Courchoud

Análisis de potenciales nuevos
biomarcadores de congestión
pulmonar y sistémica en
insuficiencia cardiaca

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Pérez Calvo, Juan Ignacio

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



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ANÁLISIS DE POTENCIALES NUEVOS BIOMARCADORES DE CONGESTIÓN PULMONAR Y SISTÉMICA EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Autor

Isabel Torres Courchoud

Director/es

Pérez Calvo, Juan Ignacio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2018



Universidad
Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

**ANÁLISIS DE POTENCIALES NUEVOS BIOMARCADORES DE CONGESTIÓN
PULMONAR Y SISTÉMICA EN INSUFICIENCIA CARDIACA**

Doctorando: Isabel Torres Courchoud

Director: Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo

“Es preciso sacudir enérgicamente el bosque de las neuronas cerebrales adormecidas; es menester hacerlas vibrar con la emoción de lo nuevo e infundirles nobles y elevadas inquietudes”

Santiago Ramón y Cajal

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer este trabajo a todas las personas, que directamente o indirectamente, han estado implicadas en él.

Gracias de corazón al profesor Juan Ignacio Pérez Calvo, por confiar en mí y animarme a superarme. Por transmitirme sus conocimientos y pasión por la investigación, su dedicación y su paciencia infinita.

Gracias a mis compañeros, adjuntos y residentes, de medicina interna y urgencias. Por su disponibilidad y sus ánimos constantes. Especialmente a mis compañeros del grupo de insuficiencia cardiaca Claudia Josa, Pilar Sampérez, Fernando Ruiz, Beatriz Amores, Marta Sánchez, Vanesa Garcés, Jorge Rubio, Miguel Martínez e Ignacio Giménez por dejarme aprender de vosotros, por vuestro apoyo y cariño, por vuestra amistad.

Gracias a mi familia, especialmente a mis padres y hermana, por acompañarme paso a paso, por enseñarme que el esfuerzo merece la pena, que del trabajo bien hecho siempre se recogen frutos, por su amor incondicional. A mis amigos por su comprensión y sacarme una sonrisa en los momentos difíciles. A Jorge por estar siempre ahí, por su apoyo, por ser mi compañero y confidente en este camino.

Gracias a los pacientes, que nos han brindado su confianza desinteresada, ya que sin ellos no habría sido posible este proyecto.

Gracias a todos.

ABREVIATURAS

AA: Antialdosterónicos

ACxFA: Arritmia Completa por Fibrilación Auricular

ADH: Hormona Antidiurética

AI: Aurícula Izquierda

AKIN: Acute Kidney Injury Network

Ang I: Angiotensina I

Ang II: Angiotensina II

ANP: Péptido Natriurético Auricular

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

ARA II: Antagonista Receptor Angiotensina II

ARC: Concentración de renina activa

AT1: Receptor de Angiotensina II tipo 1

AT2: Receptor de Angiotensina II tipo 2

ATP: Adenosín trifosfato

AVP: Arginina-vasopresina

BNP: Péptido Natriurético Cerebral

CA125: Carbohidrato de antígeno 125

CisC: Cistatina C

CK: cretinina quinasa

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CK-MB: isoenzima MB de cretinina quinasa

Cl⁻: Ion cloro

CNP: Péptido Natriurético tipo C

DE: Desviación Estándar

DPPIV: Dipeptidil peptidasa IV

ECA: Enzima Conversora De Angiotensina

ECA-2: Enzima Conversora de Angiotensina 2

ECG: Electrocardiograma

eFG: Fitrado glomerular estimado

ESC: European Society of Cardiology

ET: Endotelina

FEVI: Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo

FG: Filtrado Glomerular

GC: Gasto Cardíaco

GCi: Guanilato Ciclasa

GGT: Gamma-glutamil transferasa

GMPc: Guanosín monofosfato cíclico
GTP: Guanosín trifosfato
H₂O: Agua
IC: Insuficiencia Cardíaca
ICA: Insuficiencia Cardíaca Aguda
ICC: Insuficiencia Cardíaca Crónica
IC-FEP: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada
IC-FED: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Deprimida
IECA: Inhibidor de la Enzima Conversora de Angiotensina
IL-1: Interleucina 1
IL-6: Interleucina 6
IL-10: Interleucina 10
IMC: Índice de Masa Corporal
IR: Insuficiencia renal
IRC: Insuficiencia Renal Crónica
K⁺: Ion potasio
kD: Kilo Dalton
LBK: Líneas B de Kerley
LPS: Lipopolisacárido
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
MMP: Metaloproteinasas Matriciales
mmHg: Milímetros de Mercurio
Na⁺: Ión sodio
NEP: Endopeptidasa neutra
NIH: National Institutes of Health
NO: Óxido Nítrico
NOS: Óxido Nítrico Sintetasa
NPR-A: Receptor Péptido Natriurético Tipo A
NPR-B: Receptor Péptido Natriurético Tipo B
NPR-C: Receptor Péptido Natriurético Tipo C
NT-proANP: fracción N-terminal del propéptido natriurético auricular
NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral
NT-proCNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo C
NYHA: New York Heart Association
PAM: Presión Arterial Media
PAPs: Presión Arterial Pulmonar
PCR: Proteína C Reactiva
PCP: Presión Capilar Pulmonar

PCPE: presión capilar pulmonar enclavada
PCT: Procalcitonina
PDE: Fosfodiesterasa
PK: Proteína quinasa
PTDVI: presión telediastólica ventricular izquierda
pro-ANP: Pro-péptido natriurético auricular
pro-BNP: Pro-péptido natriurético cerebral
PN: Péptidos Natriuréticos
PRA: Actividad Renina Plasmática
PVC: Presión Venosa Central
RAA: Renina-Angiotensina-Aldosterona
RIC: Rango Intercuartílico
RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease
ROS: Especies Reactivas De Oxígeno
RVS: Resistencia Vascular Sistémica
SCR: Síndrome cardiorenal
SNC: Sistema Nervioso Central
SNS: Sistema Nervioso Simpático
SP-B: Proteína B Surfactante
SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
sST2: factor soluble del ST2
TAS: Tensión Arterial Sistólica
TAD: Tensión Arterial Diastólica
TIMP: Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas
TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral α
URO: Urodilatina
VI: Ventrículo Izquierdo
VD: Ventrículo Derecho
VS: Volumen Sistólico
VSG: Velocidad sedimentación globular

INDICE

INTRODUCCIÓN

- 1. INSUFICIENCIA CARDIACA**
 - 1.1 Definición de insuficiencia cardiaca
 - 1.2 Epidemiología de la insuficiencia cardiaca
 - 1.3 Clasificación de la insuficiencia cardiaca
 - 1.3.1. Clasificación según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 - 1.3.2. Clasificación según la evolución en el tiempo
 - 1.3.3. Clasificación según la capacidad funcional
 - 1.4. Etiología de la insuficiencia cardiaca
 - 1.5. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca
 - 1.5.1. Hipótesis del "continuum cardiovascular"
 - 1.5.2. Adaptación hemodinámica
 - 1.5.3. Adaptación neurohormonal
 - 1.5.4. Otras neurohormonas: Péptidos natriuréticos
 - 1.5.5. Inflamación y estrés oxidativo
 - 1.5.5.1. Inflamación
 - 1.5.5.2. Estrés oxidativo
 - 1.5.6. Remodelado ventricular
 - 1.5.7. Congestión pulmonar
 - 1.5.7.1. Anatomía de la membrana alveolo-capilar
 - 1.5.7.2. Definición de congestión pulmonar
 - 1.5.7.3. Etiopatogenia de la congestión pulmonar
 - 1.5.7.4. Valoración de la congestión pulmonar
 - 1.5.7.5. Consecuencias de la congestión sobre la barrera alveolo-capilar
 - 1.5.7.6. Marcadores periféricos de congestión pulmonar
 - 1.6. Pronóstico de la insuficiencia cardiaca
 - 1.7. Biomarcadores en insuficiencia cardiaca
 - 1.8. Biomarcadores en insuficiencia cardiaca: Nuevas moléculas
 - 1.8.1. Enzima Conversora de Angiotensina
 - 1.8.2. Procalcitonina

HIPÓTESIS

- 1. HIPÓTESIS**

OBJETIVOS

- 1. OBJETIVOS**

MATERIAL Y MÉTODOS

- 1. DISEÑO DEL ESTUDIO**
- 2. POBLACIÓN A ESTUDIO**
 - 2.1. Criterios de inclusión
 - 2.2. Criterios de exclusión
- 3. METODOLOGÍA**
 - 3.1. Protocolo del estudio. Obtención y análisis de las muestras
- 4. VARIABLES DEL ESTUDIO**
- 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**
 - 5.1. Estudio descriptivo
 - 5.2. Estudio inferencial
 - 5.2.1. Análisis bivalente
 - 5.2.2. Análisis multivalente
 - 5.2.2.1. Regresión logística
 - 5.2.2.2. Análisis de supervivencia:
 - 5.2.2.2.1. Kaplan-Meier
 - 5.2.2.2.2. Regresión de Cox

RESULTADOS

- 1. POBLACIÓN A ESTUDIO**
 - 1.1 Datos demográficos
 - 1.2 Datos antropométricos
 - 1.3 Etiología de la insuficiencia cardiaca

- 1.4. Constantes vitales
 - 1.5. Comorbilidad y trastornos asociados
 - 1.6. Variables analíticas
 - 1.6.1. Insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal
 - 1.7. Datos ecocardiográficos
 - 1.8. Tratamiento farmacológico
- 2. ANÁLISIS DE LA CONGESTIÓN PULMONAR Y SISTÉMICA**
- 2.1. Congestión pulmonar
 - 2.2. Congestión sistémica
- 3. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES**
- 3.1. Nuevos biomarcadores: Enzima Conversora de Angiotensina
 - 3.1.1. Enzima Conversora de Angiotensina en fase de descompensación
 - 3.1.2. Enzima Conversora de Angiotensina en fase de estabilidad
 - 3.2. Nuevos biomarcadores: Procalcitonina
 - 3.2.1. Procalcitonina en fase de descompensación
 - 3.2.2. Procalcitonina en fase de estabilidad
- 4. ANÁLISIS DE REINGRESOS**
- 4.1. Reingresos durante el primer mes
 - 4.2. Reingresos durante los seis primeros meses
 - 4.3. Reingresos durante el primer año
- 5. ANÁLISIS DE MORTALIDAD**
- 5.1. Mortalidad según las características clínicas
 - 5.2. Mortalidad según los biomarcadores
 - 5.3. Modelo de regresión logística
- 6. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS**

DISCUSIÓN

1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

2. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES

2.1. Enzima Conversora de Angiotensina

2.1.1. Concentraciones de la enzima conversora de angiotensina en insuficiencia cardiaca durante la descompensación y en la fase de estabilidad clínica

2.1.2. Relación de la enzima conversora de angiotensina con parámetros clínicos y analíticos

2.1.3. Relación de la enzima conversora de angiotensina con otros biomarcadores

2.1.4. La enzima conversora de angiotensina como predictor de gravedad, reingresos y mortalidad en insuficiencia cardiaca

2.2. Procalcitonina

2.2.1. Concentraciones de procalcitonina durante la descompensación de insuficiencia cardiaca y evolución en el tiempo

2.2.2. Características de la muestra según las concentraciones de procalcitonina

2.2.3. Relación entre procalcitonina y congestión pulmonar

2.2.4. Relación entre procalcitonina y otros biomarcadores

2.2.4.1. Relación entre procalcitonina y NT-proBNP

2.2.4.2. Relación entre procalcitonina y carbohidrato de antígeno 125

2.2.4.3. Relación entre procalcitonina y cistatina C

2.2.5. Valor pronóstico de procalcitonina: relación con la gravedad clínica, reingresos y mortalidad en insuficiencia cardiaca

2.2.5.1. Relación entre procalcitonina y gravedad clínica de la insuficiencia cardiaca

2.2.5.2. Relación entre procalcitonina y reingresos por insuficiencia cardiaca

2.2.5.3. Relación entre procalcitonina y mortalidad

3. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS DE BIOMARCADORES

4. ANÁLISIS DE MORTALIDAD

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

LISTADO DE TABLAS

- Tabla 1:** Clasificación IC según FEVI
- Tabla 2:** Clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)
- Tabla 3:** Clasificación ACC/AHA
- Tabla 4:** Principales acciones in vitro de las citoquinas a nivel del sistema cardiovascular
- Tabla 5:** Marcadores pronósticos en la insuficiencia cardiaca
- Tabla 6:** Biomarcadores en insuficiencia cardiaca
- Tabla 7:** Etiología de la insuficiencia cardiaca según sexos
- Tabla 8:** Comorbilidades asociadas a IC
- Tabla 9:** Estudio analítico durante las primeras 24-48 horas del ingreso
- Tabla 10:** Distribución de pacientes según su FGe por las distintas fórmulas
- Tabla 11:** Características poblacionales según la función renal
- Tabla 12:** Hallazgos ecocardiográficos en la población a estudio
- Tabla 13:** Características poblacionales según la FEVI
- Tabla 14:** Clasificación de los pacientes según su fracción de eyección
- Tabla 15:** Características poblacionales según la nueva clasificación según FEVI
- Tabla 16:** Etiología IC según la nueva clasificación FEVI
- Tabla 17:** Toma de fármacos según edad
- Tabla 18:** Prescripción farmacológica en el momento del alta hospitalaria
- Tabla 19:** Características de los pacientes según la presencia o no de LBK
- Tabla 20:** Evolución temporal de los artefactos en líneas de cometa
- Tabla 21:** Características poblacionales según concentraciones de CA125 al ingreso
- Tabla 22:** Concentraciones plasmáticas de los biomarcadores analizados en la muestra según el momento de su determinación
- Tabla 23:** Concentraciones de biomarcadores séricos según edad
- Tabla 24:** Concentraciones de biomarcadores séricos según sexo
- Tabla 25:** Concentraciones de biomarcadores séricos según IMC
- Tabla 26:** Concentraciones de biomarcadores séricos según la existencia o no de IR al ingreso
- Tabla 27:** Concentraciones de biomarcadores séricos según la FEVI
- Tabla 28:** Medianas y rangos intercuartílicos de NT-proBNP, CA125 y ECA en fase aguda (ingreso) y en fase estable (al mes tras el alta)
- Tabla 29:** Correlaciones entre NT-proBNP, ECA y CA125
- Tabla 30:** Características de la muestra según concentraciones de ECA al ingreso

- Tabla 31:** Concentraciones de ECA al ingreso según la toma previa de IECA
- Tabla 32:** Concentraciones de ECA al ingreso según la toma previa de ARAll
- Tabla 33:** Concentraciones de ECA al ingreso según la toma previa de Antialdosterónicos
- Tabla 34:** Concentraciones de ECA al ingreso según la toma previa de algún bloqueador del SRAA
- Tabla 35:** Concentraciones de ECA al ingreso según la toma de bloqueadores del SRAA
- Tabla 36:** Concentraciones de ECA al ingreso según la toma de beta bloqueantes previamente
- Tabla 37:** Concentraciones de ECA al ingreso según la toma de diuréticos previamente
- Tabla 38:** Características poblacionales según concentraciones de ECA estable
- Tabla 39:** Correlación entre las concentraciones de ECA al ingreso y ECA al mes
- Tabla 40:** Concentraciones de ECA estable según la toma previa de IECA
- Tabla 41:** Concentraciones de ECA estable según la toma previa de ARA II
- Tabla 42:** Concentraciones de ECA estable según la toma previa de Antialdosterónicos
- Tabla 43:** Concentraciones de ECA estable según la toma previa de algún bloqueador del SRAA
- Tabla 44:** Concentraciones de ECA estable según la toma previa de bloqueadores del SRAA
- Tabla 45:** Concentraciones de ECA estable según la toma de IECA al alta
- Tabla 46:** Concentraciones de ECA estable según la toma de ARA II al alta
- Tabla 47:** Concentraciones de ECA estable según la toma de Antialdosterónicos al alta
- Tabla 48:** Concentraciones de ECA estable según la toma de algún bloqueador del SRAA al alta
- Tabla 49:** Concentraciones de ECA estable según la toma de beta bloqueantes al alta
- Tabla 50:** Características clínicas de los pacientes según la evolución en el tiempo de la ECA
- Tabla 51:** Correlación entre las concentraciones de Procalcitonina y Cistatina C al ingreso
- Tabla 52:** Características de la muestra según las concentraciones de Procalcitonina al ingreso
- Tabla 53:** Concentraciones medias de Procalcitonina según las características poblacionales
- Tabla 54:** Concentraciones de Procalcitonina al Ingreso y en Fase Estable
- Tabla 55:** Características poblacionales según las concentraciones de Procalcitonina en fase estable
- Tabla 56:** Características poblacionales según la evolución en el tiempo de Procalcitonina
- Tabla 57:** Características poblacionales según los reingresos durante el primer mes
- Tabla 58:** Concentraciones de los distintos biomarcadores según los reingresos durante el primer mes
- Tabla 59:** Características poblacionales según los reingresos durante los primeros seis meses
- Tabla 60:** Concentraciones de los distintos biomarcadores según los reingresos durante los primeros seis meses
- Tabla 61:** Características poblacionales según los reingresos durante el primer año
- Tabla 62:** Concentraciones de los distintos biomarcadores según los reingresos durante el primer año
- Tabla 63:** Mortalidad al año según características poblacionales

Tabla 64: Mortalidad durante el primer año según concentraciones de los biomarcadores incluidos en el estudio

Tabla 65: Covariables que se pretende estudiar su influencia sobre la mortalidad

Tabla 66: Estimación de los odds-ratio de Mortalidad

Tabla 67: Sensibilidad/especificidad del modelo de regresión logística

LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1:** Hipótesis de “Continuum” cardiovascular
- Figura 2:** Fisiopatología del “Continuum” cardiovascular
- Figura 3:** El círculo vicioso de la Insuficiencia Cardíaca
- Figura 4:** Sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona
- Figura 5:** Receptores de los péptidos natriuréticos y sistema de transducción
- Figura 6:** Representación esquemática de las principales acciones biológicas de los péptidos natriuréticos y su metabolización.
- Figura 7:** Teoría de la activación inmune e inflamatoria en insuficiencia cardíaca.
- Figura 8:** Proteína surfactante de tipo B (PS-B) y barrera alveolo-capilar
- Figura 9:** Fisiopatología de la congestión pulmonar 1
- Figura 10:** Fisiopatología de la congestión pulmonar 2
- Figura 11:** Distribución por edades de los pacientes incluidos en el estudio
- Figura 12:** Distribución según el índice de masa corporal
- Figura 13:** Distribución del índice de masa corporal según sexos
- Figura 14:** Etiología de la IC en la población a estudio
- Figura 15:** Etiología de la IC según sexos
- Figura 16:** Correlación de Pearson entre las distintas fórmulas de cálculo del FGe
- Figura 17:** Distribución de los pacientes según las fórmulas de eFG CKD-EPI y MDRD
- Figura 18:** Correlación entre FEVI y edad
- Figura 19:** Etiología de IC según FEVI
- Figura 20:** Correlación entre FEVI y NT-proBNP
- Figura 21:** Tratamiento farmacológico al ingreso
- Figura 22:** Supervivencia al año según la estancia media
- Figura 23:** Supervivencia al año según la clase funcional de la NYHA
- Figura 24:** Supervivencia al año según la presencia o no de IRC como antecedente
- Figura 25:** Supervivencia al año según TAS
- Figura 26:** Supervivencia al año según FEVI
- Figura 27:** Supervivencia al año según MDRD
- Figura 28:** Supervivencia al año según las concentraciones de NT-proBNP al ingreso
- Figura 29:** Supervivencia al año según las concentraciones de NT-proBNP al mes
- Figura 30:** Supervivencia al año según las concentraciones de Cistatina C al ingreso
- Figura 31:** Supervivencia al año según las concentraciones de Cistatina C al mes
- Figura 32:** Supervivencia al año según las concentraciones de Procalcitonina al ingreso

Figura 33: Curva ROC asociada al modelo de regresión logística

INTRODUCCIÓN

1. INSUFICIENCIA CARDIACA

1.1. Definición de insuficiencia cardiaca

La Insuficiencia Cardiaca (IC) se define como una alteración de la estructura o de la función cardiaca que provoca la incapacidad del corazón para suministrar oxígeno a un ritmo acorde a los requerimientos tisulares, a pesar de las presiones normales de llenado (o sólo a expensas de un aumento de las presiones de llenado) (1)(2).

La definición actual de la IC se limita a etapas en las cuales los síntomas clínicos son evidentes. Previamente a la manifestación de éstos, los pacientes pueden presentar anomalías cardíacas, bien estructurales o funcionales, encontrándose asintomáticos (disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo (VI)), que son precursores de la IC (2).

El reconocimiento de estos precursores es importante debido a que el inicio del tratamiento en etapas precoces pueden reducir la mortalidad en pacientes asintomáticos con disfunción sistólica de VI (2).

1.2. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca

La IC es un problema sanitario de importante magnitud (3). Aproximadamente un 1-2% de la población adulta de los países desarrollados padece IC, pero la prevalencia aumenta hasta más del 10% entre las personas de 70 o más años (2), incluso algunos autores estiman una prevalencia aproximada en torno al 5% en la población general (4).

La IC es la causa del 5% de los ingresos hospitalarios urgentes, ocupa el 10% de las camas hospitalarias (1), y ocupa el cuarto puesto entre las causas de mortalidad en España (2010) (5). Además, representa aproximadamente entre el 1,5 y 2% de los gastos nacionales sanitarios, debido en gran parte al coste de las hospitalizaciones (5).

1.3. Clasificación de la insuficiencia cardiaca

1.3.1. Clasificación según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, intermedia y deprimida.

Clásicamente se ha clasificado la IC según los valores de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) (2). Históricamente se había dividido a los pacientes según existiera disfunción sistólica (asociada a FEVI deprimida) o diastólica (asociada a FEVI preservada) (6) aunque actualmente se sabe que esta clasificación no sería tan estanca y resultaría algo arbitraria, ya que en la mayoría de los pacientes con IC hay evidencia de disfunción sistólica y diastólica, tanto en reposo como durante el ejercicio (1), y ambas (tanto la disfunción sistólica como la diastólica) no deben considerarse entidades separadas (7). Más recientemente, se clasificó a los pacientes en dos grupos: aquellos pacientes con FEVI < del 35%, se consideraban pacientes con IC con Fracción de Eyección Deprimida (IC-FED) (1), y aquellos con FEVI mayor del 50%, se definían como IC con Fracción de Eyección Preservada (IC-FEP) (1), y definían los pacientes con FEVI en el intervalo entre 35 y 50% como una “zona gris” (1). Más recientemente se ha perfilado un nuevo grupo denominado IC con Fracción de Eyección Intermedia (IC-FEM) (1) para agrupar a estos pacientes en zona gris. Por tanto, en las guías actuales se ha revisado esta definición y se ha reclasificado en los siguientes grupos (2):

- IC- FEP aquella con FEVI ≥ 50%
- IC-FED aquella con FEVI < 40%
- IC-FEM aquella con FEVI entre 40 y 49%

Tabla 1. Clasificación IC según FEVI. Adaptado de Ponikowski “et al” (2)

TIPO DE IC		IC-FED	IC-FEM	IC-FEP
CRITERIOS	1	Síntomas ± signos	Síntomas ± signos	Síntomas ± signos
	2	FEVI <40%	FEVI 40-49%	FEVI ≥50%
	3	---	Péptidos natriuréticos elevados * Al menos un criterio adicional: • Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAi) • Disfunción diastólica	Péptidos natriuréticos elevados * Al menos un criterio adicional: • Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAi) • Disfunción diastólica

BNP: péptido natriurético de tipo B; DAi: dilatación auricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FED: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida; IC-FEM: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia; IC-FEP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. *BNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml.

1.3.2. Clasificación según su evolución en el tiempo

Un paciente que nunca ha presentado síntomas y/o signos típicos de IC y con una FEVI deprimida se describe como disfunción sistólica de VI asintomática (2).

Los pacientes que han tenido IC en algún momento de sus vidas, se definen como IC "crónica" (ICC) (2).

Un paciente tratado de síntomas y signos de IC que se ha mantenido sin cambios durante al menos 1 mes, se define como "estable" (2). Si un paciente con ICC estable se deteriora clínicamente y desarrolla síntomas y signos típicos de IC esto se describe como IC "descompensada" o IC "aguda" (ICA) (2).

Por otra parte, la IC de nueva aparición, IC "de novo", también puede presentarse de forma aguda (2).

Por último, la IC "congestiva" es un término que se usa ocasionalmente para describir la IC aguda o crónica con evidencia de sobrecarga de volumen (2).

1.3.3. Clasificación según la clase funcional

Tradicionalmente se ha empleado la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) para describir la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio, según se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA). Modificada de Raphael "et al" (8)

CLASE FUNCIONAL NYHA	CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES
I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta

NYHA: New York Heart Association

Posteriormente la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) completó la clasificación de las etapas de desarrollo de la IC, basados en los síntomas y los cambios estructurales, según se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Clasificación ACC/AHA. Modificado de Hunt “et al” (9)

Clase	Definición
A	Pacientes en alto riesgo de desarrollar IC, sin anormalidad estructural aparente
B	Pacientes asintomáticos, con anormalidad estructural
C	Pacientes sintomáticos, con anormalidad estructural
D	Pacientes sintomáticos, con anormalidad estructural, refractarios al tratamiento estándar.

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association

1.4. Etiología de la insuficiencia cardiaca

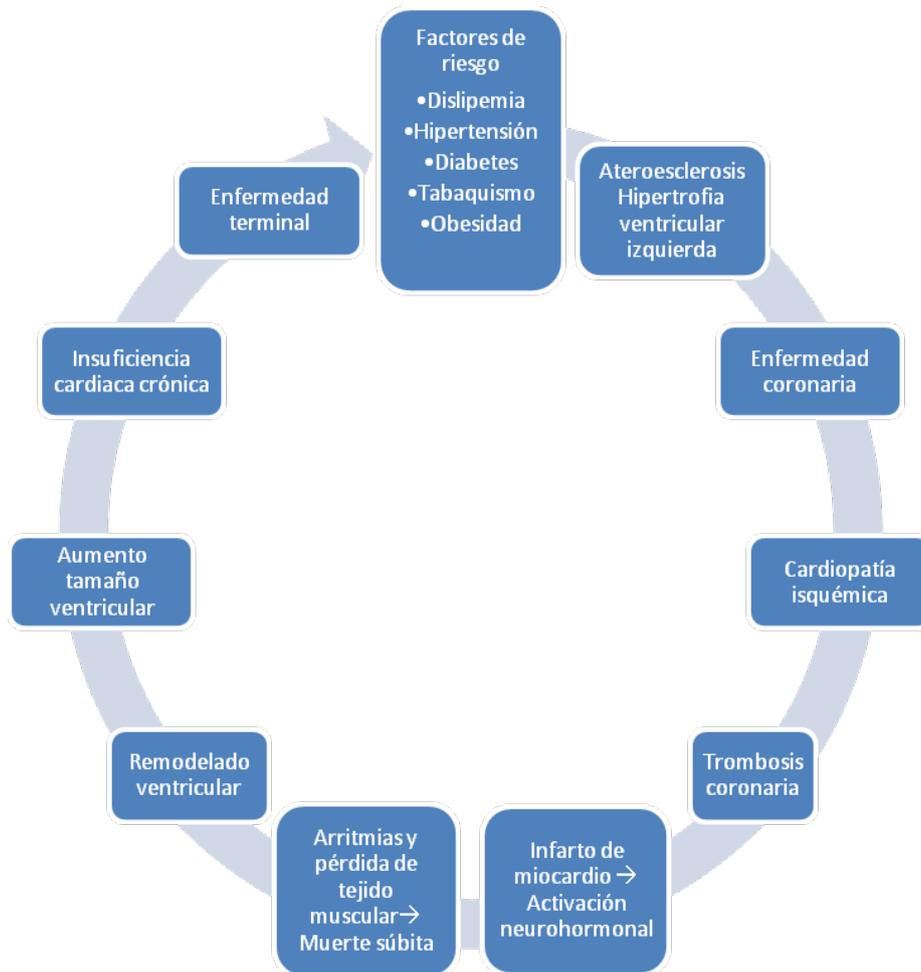
La IC está causada por la pérdida de una cantidad crítica de células miocárdicas funcionales, tras la lesión cardiaca de diverso origen (10). Las causas más comunes son la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) (11). Menos comunes, pero importantes, son las miocardiopatías, infecciones (miocarditis viral, enfermedad de Chagas, etc.), cardiopatías tóxicas (alcohol, drogas citotóxicas, etc.), valvulopatías y las arritmias prolongadas (10).

1.5. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca

1.5.1. Hipótesis del “Continuum Cardiovascular”

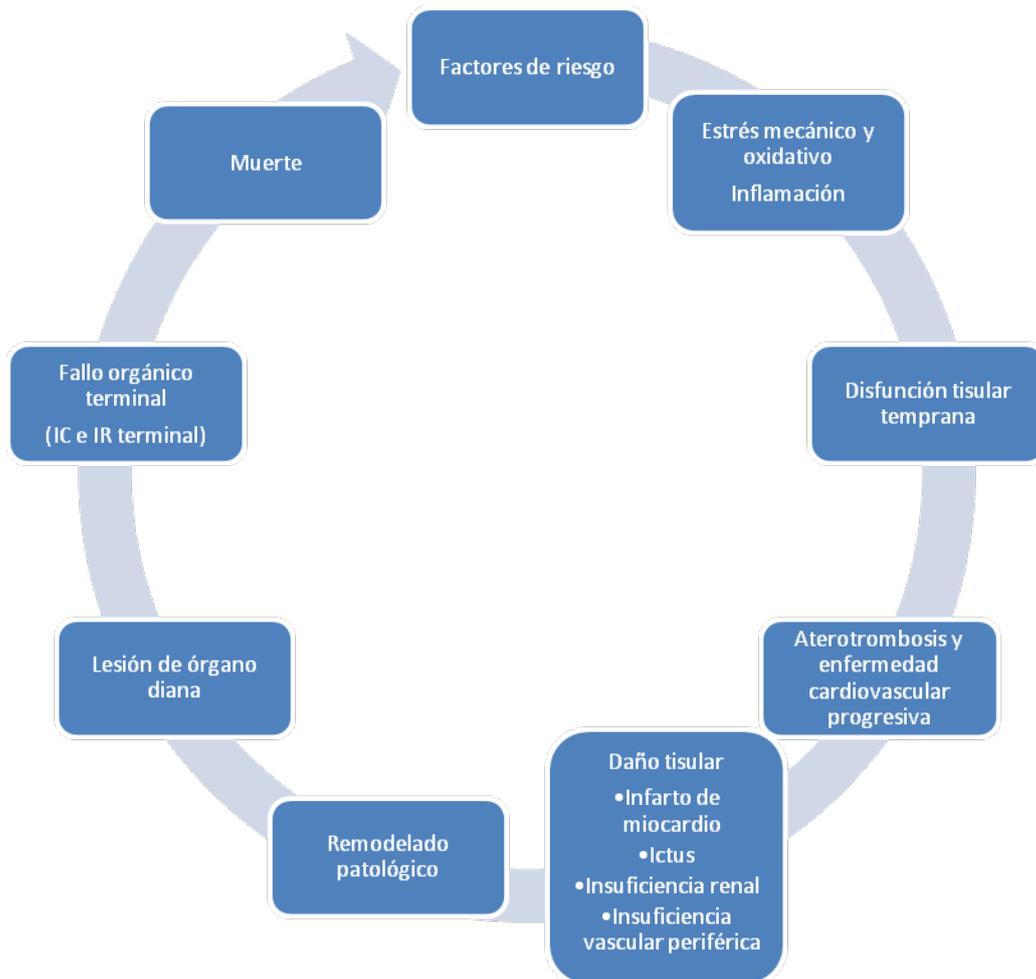
Actualmente la fisiopatología de la IC se entiende como un “Continuum Cardiovascular”. Esta hipótesis describe las enfermedades cardiovasculares como una cadena de acontecimientos, iniciada por un conjunto de factores de riesgo, relacionados o no, que progresan a través de numerosas vías y procesos fisiológicos, y que terminan desarrollando enfermedades cardiacas (12). Se encuentra representada en la Figura 1.

Figura 1. Hipótesis del “Continuum” cardiovascular. Adaptado de Dzau “et al” (12)



Estos factores de riesgo tales como la hipercolesterolemia, la HTA, la DM y el tabaquismo, promueven el estrés oxidativo y pueden causar disfunción endotelial, iniciando una cascada de eventos, que incluye alteraciones en mediadores vasoactivos, respuesta inflamatoria, y remodelado vascular, que culmina en el desarrollo de patologías a nivel de órganos diana (12). La fisiopatología se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Fisiopatología del “Continuum” cardiovascular. Adaptado de Dzau “et al” (12)

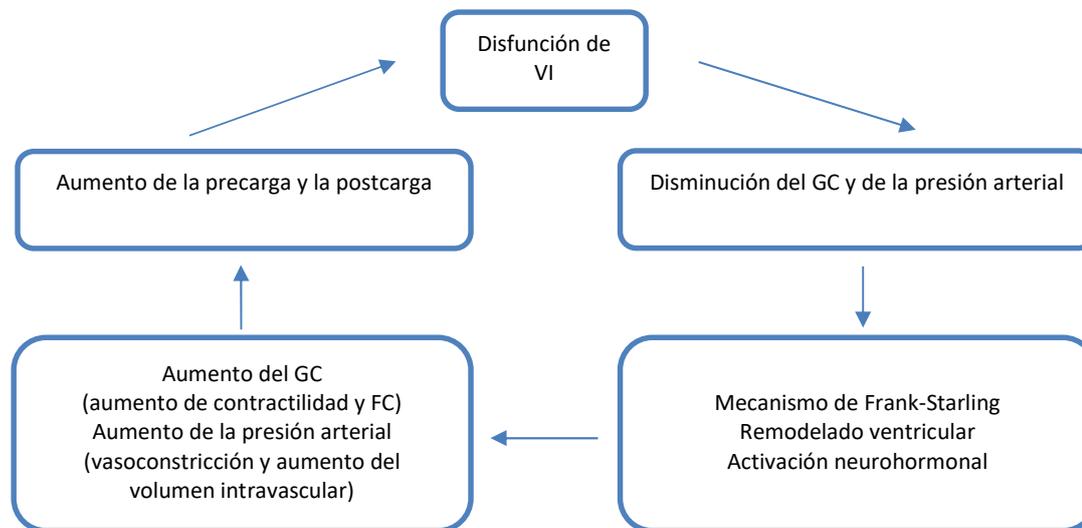


IC: Insuficiencia cardiaca; IR: Insuficiencia renal

Estos eventos descritos previamente desencadenan finalmente en una incapacidad miocárdica de bombear sangre. El miocardio, con intención de mantener la perfusión tisular periférica, activa una serie de mecanismos compensadores, que inicialmente permiten al paciente encontrarse asintomático durante meses o incluso años (10)(13), aunque a largo plazo, supondrán efectos deletéreos y el establecimiento de un círculo vicioso (10).

Estos mecanismos adaptativos incluyen la activación de los sistemas neurohormonales como el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema nervioso simpático (SNS), así como la activación de una serie de vasodilatadores, que participan en el mantenimiento del gasto cardiaco (GC) a través del incremento de la retención de sal y agua. En la adaptación a largo plazo, el remodelado miocárdico tiene un papel fundamental (10).

Figura 3. El círculo vicioso de la Insuficiencia Cardíaca. Modificado de Kemp "et al" (10)



FC: Frecuencia cardíaca; GC: Gasto cardíaco; VI: Ventrículo izquierdo

1.5.2. Adaptación hemodinámica

El mecanismo de Frank Starling consiste en un aumento de la precarga (aumento del volumen diastólico y la presión telediastólica) para intentar mantener la caída del GC. El efecto deletéreo de este mecanismo a largo plazo, es el aumento de la congestión retrógrada (congestión pulmonar) y la incapacidad de mantenimiento del GC (14).

1.5.3. Adaptación neurohormonal

La activación neurohormonal juega un papel importante en el mantenimiento de la presión arterial media (PAM) y en la compensación durante las primeras etapas de la IC (10). La PAM depende del GC, la resistencia vascular sistémica (RVS) y de la presión venosa central (PVC), según la siguiente fórmula: $PAM = (GC \times RVS) + PVC$.

La activación neurohormonal tiene como objetivo aumentar PAM mediante el aumento de la RVS. Además, muchas neurohormonas también promueven la retención de sodio y agua, lo que maximiza el volumen sistólico (VS) y el aumento el GC a través del mecanismo de Frank-Starling (10).

La disminución de la PAM que se produce en la IC conduce a una estimulación del SNS y la liberación de catecolaminas como adrenalina y noradrenalina (15). Esta estimulación produce un aumento de la frecuencia y la contractilidad cardíaca, así como vasoconstricción a nivel de la vasculatura periférica, que aumenta el VS y las RVS respectivamente, incrementando finalmente la PAM (10).

Los efectos del SNS son mediados a través de tres receptores: β_1 , β_2 , y α_1 . A nivel de la vasculatura periférica, la activación de los receptores β_1 y α_1 conduce a la activación del SRAA, que causa vasoconstricción, retención de sodio y sed, lo que también aumenta la PAM (15).

Sobre el riñón, la activación simpática así como la hipoperfusión renal, provocan la liberación de renina (16). La renina actúa sobre el angiotensinógeno a nivel hepático, produciendo angiotensina I (Ang I). La Ang I circulante es convertida por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en angiotensina II (Ang II), que produce vasoconstricción y promueve la liberación de aldosterona. El resultado final de esta activación neurohormonal es facilitar la liberación de norepinefrina, promover la reabsorción de sodio, estimular la liberación de vasopresina e incrementar la contractilidad (10).

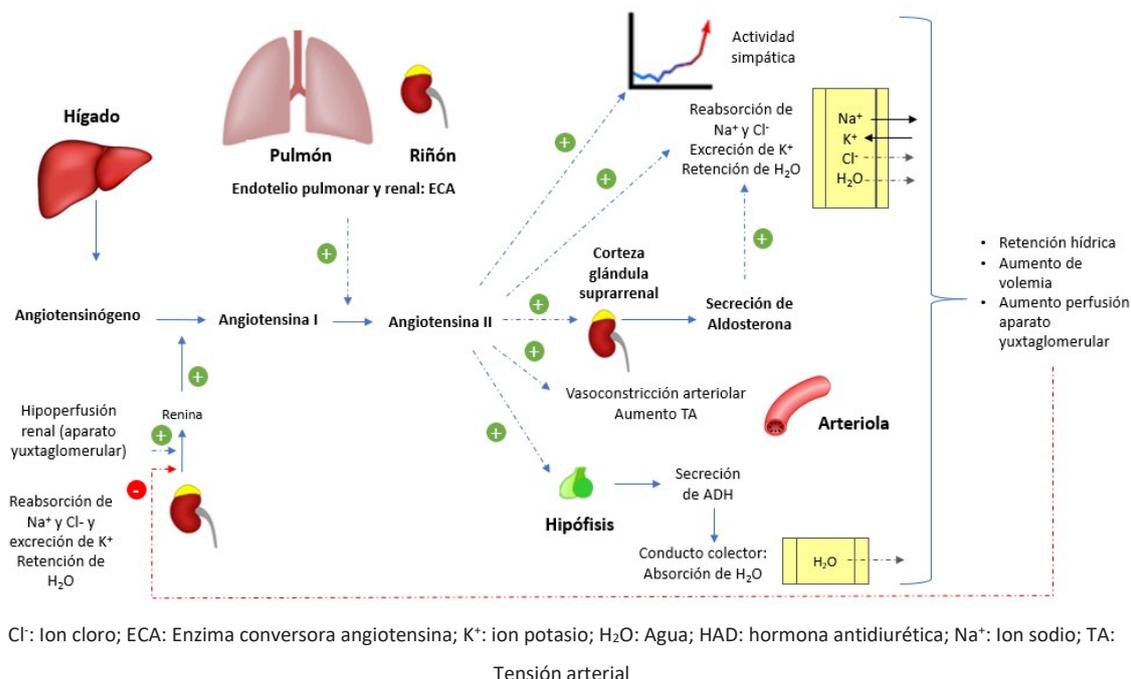
La hormona antidiurética (ADH) o vasopresina es sintetizada a nivel hipotalámico y secretada por la glándula pituitaria posterior. Su liberación está facilitada por la formación de Ang II y también se controla a través de un feedback negativo (10). La caída de la PAM en la IC, es detectada por barorreceptores centrales que disminuyen sus impulsos inhibitorios al hipotálamo, provocando a un aumento de la secreción de ADH y el estímulo de la sed (10)(17). El incremento de la vasopresina provoca vasoconstricción, así como una mayor retención de agua libre a nivel tubular (10), así como aumento de la postcarga y remodelación miocárdica, afectando de forma adversa la función ventricular(17).

La combinación de la reducción de la excreción de agua y el aumento de la ingesta a través de la sed, a menudo conduce a una caída en la concentración plasmática de sodio. La gravedad de estos defectos es paralela a la gravedad de la IC. Por ello, el grado de hiponatremia es un predictor importante de la supervivencia en estos pacientes (18)(19).

Aún a pesar del importante papel compensador de este sistema neurohormonal durante las primeras etapas de la IC, a largo plazo genera remodelado ventricular, que incrementa aún más

la disfunción miocárdica (10). A continuación, en la Figura 4 se muestra de manera esquemática el SRAA.

Figura 4. Sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona



1.5.4. Otras neurohormonas: Péptidos natriuréticos

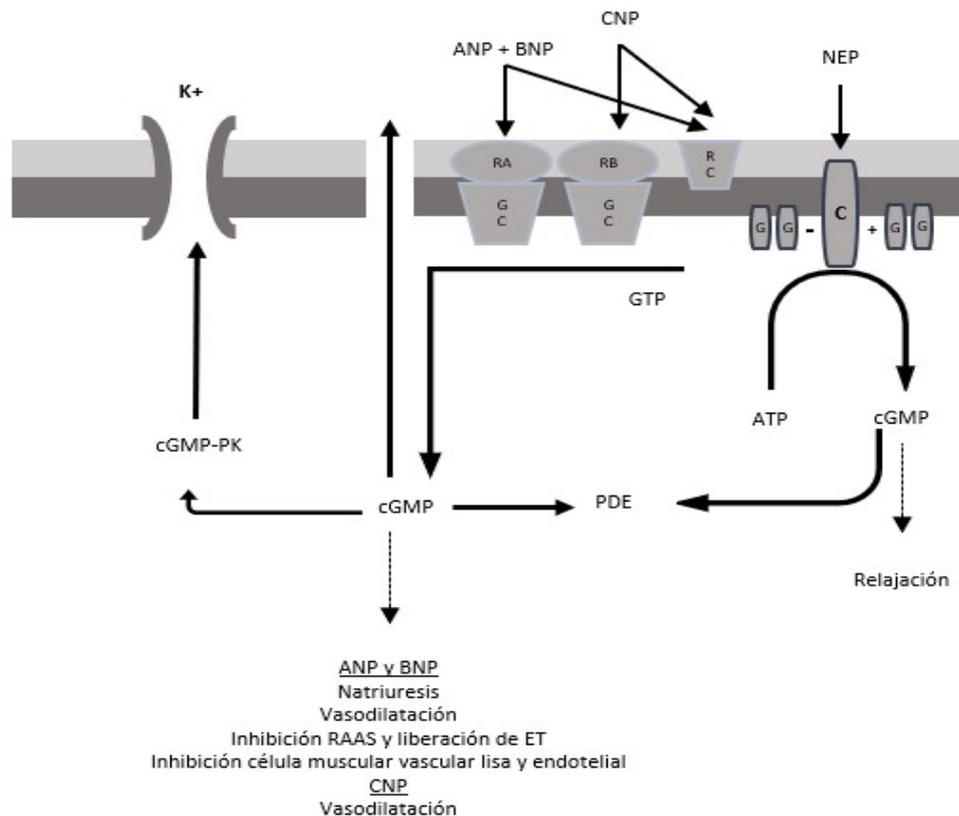
En la IC tienen un importante papel otras neurohormonas como los péptidos natriuréticos (PN). En respuesta a la activación de los sistemas descritos previamente, se estimulan otras hormonas con efecto vasodilatador y natriurético como son los PN, cuyas acciones se consideran contrareguladoras, ya que pretenden compensar los efectos derivados de los mecanismos reguladores que se activan en IC.

Los PN son una familia de péptidos estructuralmente similares, pero genéticamente distintos, con diferentes acciones a nivel cardiorrenal y sobre la homeostasis de los fluidos (20).

Se han descrito al menos cuatro PN. El péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético tipo B (BNP), tienen su origen a nivel de las células miocárdicas. El péptido natriurético tipo C (CNP) es de origen endotelial, y la urodilatina (URO) se cree que se deriva de la transformación de la prohormona-ANP a nivel renal (21).

Estos péptidos ANP, BNP, CNP y URO se unen al receptor péptido natriurético tipo A (NPR-A), que produce natriuresis, inhibición de la renina, antimitogénesis, y efectos lusotrópicos positivos vía guanosín monofosfato cíclico (GMPc). CNP carece de efectos natriuréticos, pero sí posee propiedades vasodilatadoras, inhibidoras de crecimiento, vía guanilato ciclasa (GCi) unida al receptor péptido natriurético tipo B (NPR-B). Los cuatro péptidos son eliminados a través del receptor péptido natriurético tipo C (NPR-C) y degradados por endopeptidasa neutra (NEP), ampliamente expresados a nivel renal, pulmonar y pared vascular. NPR-C también activa la Fosfodiesterasa C y la Proteína Gi, disminuyendo los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) intracelular. Este proceso inhibe los efectos de Ang I, endotelina, y vasopresina (22).

Figura 5. Receptores de los péptidos natriuréticos y sistema de transducción. Adaptado de Chen HH “et al” (23)

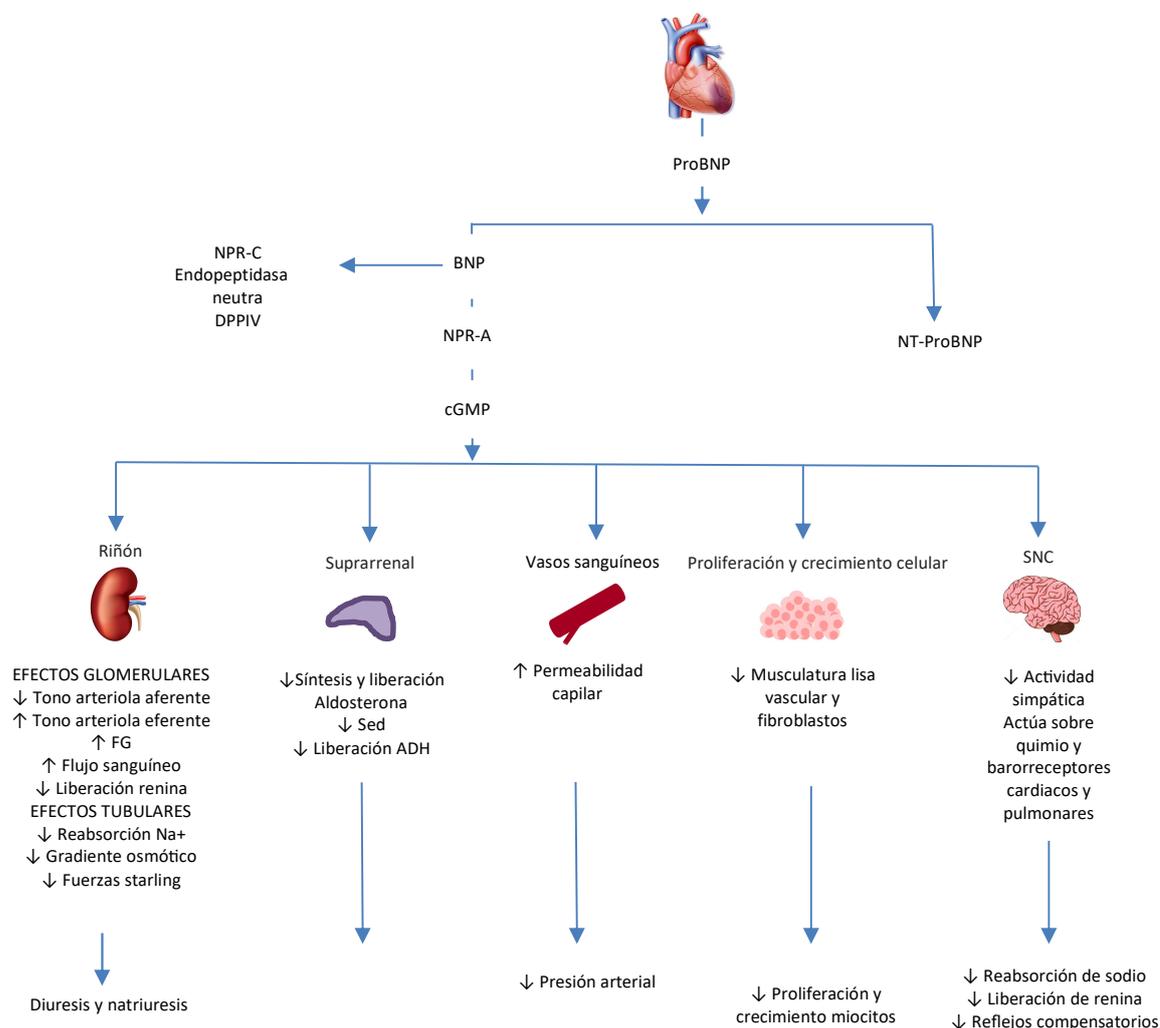


ANP: Péptido natriurético atrial; ATP: Adenosín trifosfato; BNP: Péptido natriurético cerebral; CNP: Péptido natriurético tipo C; cGMP: Guanosín monofosfato cíclico; ET: Endotelina; GC: Guanilato ciclasa; GTP: Guanosín trifosfato; K⁺: Ion potasio; NEP: Endopeptidasa neutra; PDE: Fosfodiesterasa; PK: Proteína quinasa; RA: Receptor natriurético tipo A; RAAS: Sistema renina angiotensina aldosterona; RB: Receptor natriurético tipo B; RC: Receptor natriurético tipo C.

Estas hormonas actúan directamente sobre los vasos sanguíneos provocando vasodilatación (10), que a nivel de la circulación general se traduce en una reducción de la precarga y la postcarga. A nivel renal, produce vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la

eferente, que produce un aumento de la tasa de filtrado glomerular (FG), antagoniza la acción de la ADH en el túbulo colector, favoreciendo la natriuresis y la excreción de agua, así como la inhibición de la secreción de renina, aldosterona y vasopresina (10)(23)(24)(25). Entre sus efectos a nivel del sistema nervioso central (SNC) también se encuentra la inhibición del tono simpático con la consecuente disminución de catecolaminas y la inhibición de la secreción de ADH (25). Además, ejercen un efecto antifibrótico que atenúa la fibrosis intersticial y la hipertrofia cardíaca, protegiendo del remodelado patológico que se produce en IC (20).

Figura 6. Representación esquemática de las principales acciones biológicas de los péptidos natriuréticos y su metabolización. Adaptado de Correa de Sa "et al" (22)



BNP: Péptido natriurético cerebral; H₂O: Agua; K⁺: Ion potasio; Na⁺: Ion sodio; NPR-A: Receptor Péptido Natriurético Tipo A; NPR-C: Receptor Péptido Natriurético Tipo C; NT-proBNP: Fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral; pro-BNP: pro-péptido natriurético cerebral; DPP-IV: dipeptidil peptidasa IV

1.5.5. Inflamación y estrés oxidativo

1.5.5.1. Inflamación

Como sabemos, la inflamación es un conjunto de reacciones generadas por el organismo en respuesta a una agresión.

La activación de mediadores inflamatorios hace tiempo que se ha perfilado como contribuidor de la patogénesis de la ICC (26).

Las citoquinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares que actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamatoria (27).

Las últimas décadas han confirmado una elevación de citoquinas séricas inflamatorias en pacientes con IC (28), lo que la señalaría como un estado proinflamatorio, y que éste favorecería la progresión de la enfermedad y el deterioro clínico (28)(29), mediante la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, induciendo anemia, apoptosis de los miocitos y la pérdida progresiva de músculo esquelético (30). Estas citoquinas son moléculas que se entrelazan, amplifican y propagan la respuesta inmune, y están involucradas en el reclutamiento de células en las zonas de inflamación, estimulando la división celular, la proliferación y la diferenciación (30).

Como ya se ha comentado, se han observado niveles elevados de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleuquinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6) (28) (31) y proteína C reactiva (PCR) en pacientes con IC (32).

Existen diferentes hipótesis que justifiquen la activación inmune en la IC. La producción de citoquinas proinflamatorias se ha atribuido principalmente a las células mononucleares, sin embargo, el miocardio, parece ser también una importante fuente de estas moléculas (33), así como los fibroblastos, plaquetas, células endoteliales y células de la musculatura lisa vascular (30).

Literatura reciente sugiere que estas citoquinas serían liberadas bajo estímulos como la hipoxia/hipoperfusión periférica, el estrés miocárdico, la liberación catecolaminérgica y la

liberación de endotoxinas por a la translocación bacteriana secundaria al edema intestinal (30)(33).

A continuación, se muestra la teoría de la activación inmune e inflamatoria en la IC (Figura 7) y las principales acciones de las citoquinas a nivel cardiovascular (Tabla 4).

Figura 7. Teoría de la activación inmune e inflamatoria en insuficiencia cardiaca. Adaptado de Anker “et al” (33)

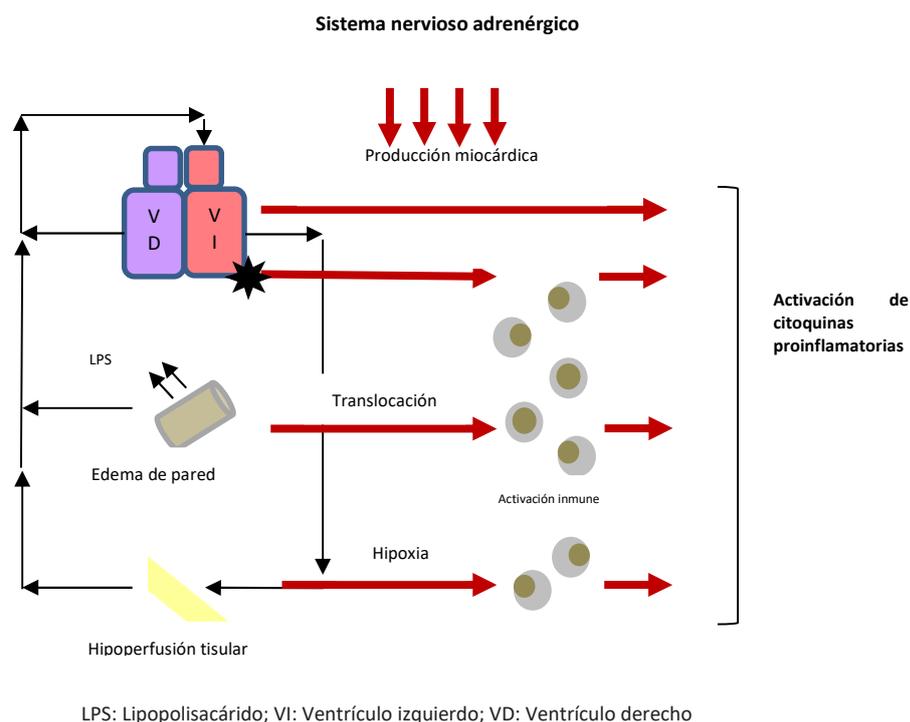


Tabla 4. Principales acciones in vitro de las citoquinas a nivel del sistema cardiovascular.

Adaptado de Candia “et al” (30)

Toxicidad directa sobre los miocardiocitos
Inducción de la apoptosis, la hipertrofia y necrosis de los miocardiocitos
Estímulo directo sobre las metaloproteinasas de la matriz extracelular
Generación de radicales libres a nivel del tejido miocárdico
Estimulación de la síntesis de otras citoquinas proinflamatorias como la IL-1 y la IL-6
Alteración directa del metabolismo cálcico a nivel intramiocítico
Promover la disfunción endotelial
Promover la síntesis de moléculas de adhesión y proteínas de fase aguda

IL- 1: Interleuquina 1; IL-6: Interleucina 6

1.5.5.2. Estrés oxidativo

Como se ha comentado previamente, la IC se ha considerado un estado proinflamatorio sistémico, inducido por las comorbilidades como causa de las alteraciones estructurales y funcionales del miocardio (34).

El deterioro de la función ventricular izquierda conduce a la activación neurohormonal, lo que podría dar lugar a procesos inflamatorios dentro de la vasculatura. Entre ellos, el desequilibrio redox hacia mayores concentraciones de especies reactivas de oxígeno (ROS) afecta de manera fundamental a la integridad de la función vascular (35).

El aumento del estrés oxidativo resulta de un desequilibrio entre las ROS (incluyendo el anión superóxido, peróxido de hidrógeno, y el radical hidroxilo) y los mecanismos de defensa antioxidante endógenos (36). Este desequilibrio puede ejercer efectos profundamente deletéreos sobre función endotelial, así como en la patogénesis y la progresión de la IC (36). El estrés oxidativo puede producir daño sobre las proteínas celulares y causar apoptosis y necrosis de los miocitos. Se asocia con arritmias y disfunción endotelial. La disfunción se produce a través de la reducción de la actividad de la óxido nítrico sintetasa (NOS), así como la inactivación del óxido nítrico (NO) (36). La inflamación y la activación inmune, la activación del SRAA y el SNS, así como el aumento de los niveles de catecolaminas circulantes y el peroxinitrito formado a partir de la interacción del anión superóxido y el NO, podría aumentar el estrés oxidativo (36).

Además de lo mencionado anteriormente, el edema pulmonar propio de la ICA, que se produce tras el aumento de permeabilidad de la barrera alveolocapilar, aumenta la concentración de neutrófilos, citoquinas proinflamatorias y biomarcadores de estrés oxidativo con especial interés los radicales libres de oxígeno (37).

La inflamación en la IC ha demostrado su capacidad para precipitar su descompensación, así como ser un factor independiente de mortalidad a largo plazo como han señalado algunas publicaciones (38).

1.5.6. Remodelado ventricular

El remodelado cardíaco comprende los cambios intersticiales, celulares, moleculares y de expresión genómica que se manifiestan por modificaciones en la forma, el volumen y la función cardíaca tras un daño o un estrés mecánico sobre el mismo (39) (40) (41). Este daño puede ser un infarto de miocardio, la sobrecarga hipertensiva, las miocarditis, la miocardiopatía dilatada o las sobrecargas de volumen de diversa etiología (39). Estos cambios juegan un papel importante en la progresión de la IC (36).

Como se ha mencionado previamente, en el proceso de remodelado cardíaco, influyen la carga hemodinámica, la activación neurohormonal y finalmente la isquemia, necrosis celular y la apoptosis (39).

El miocito es la principal célula cardíaca implicada en el remodelado, aunque también se encuentran implicados otros componentes como el intersticio, los fibroblastos, el colágeno y la vasculatura coronaria (39) (40).

En la IC la matriz extracelular, una red estructural tridimensional de colágenos intersticiales a los que otros componentes matriciales están adjuntos, el recambio es el principal factor determinante de remodelado cardíaco (40). Las funciones fisiológicas principales de esta red, son asegurar la integridad del tejido y la función de la bomba cardíaca (40). La matriz extracelular proporciona un "esqueleto" para los miocitos y determina su tamaño y forma (36). La síntesis de colágeno se regula en las células, mientras que la deposición de estas proteínas depende de un equilibrio entre las metaloproteinasas matriciales (MMP) y los inhibidores de tejido de las MMP (40). Normalmente, hay un equilibrio entre las MMP (enzimas proteolíticas que degradan el colágeno fibrilar) y los inhibidores tisulares de las mismas (36). Un desequilibrio, con predominio de MMP sobre los inhibidores tisulares de las mismas, se asocia a una dilatación ventricular y al remodelado del mismo (36). Parece probable que un efecto paracrino/autocrino de un repertorio de citoquinas en las células inflamatorias y miocárdicas puede conducir a un desequilibrio y resultar en una arquitectura alterada de la matriz extracelular del miocardio (40). Además de por citoquinas inflamatorias, el depósito del colágeno se controla y se puede modular por factores hormonales, factores de crecimiento, citoquinas, proteínas reguladoras y/o factores hemodinámicos (40). Se precisa un balance apropiado en la síntesis de la matriz extracelular y su degradación para la morfogénesis normal y el mantenimiento de la arquitectura del tejido (40). El acúmulo excesivo de colágeno

conduce a la disfunción diastólica y sistólica ventricular y en último término contribuye a la IC (40). Por consiguiente, aunque el remodelado inicialmente sea una respuesta de adaptación, se convierte gradualmente en una mala adaptación y conduce a la descompensación progresiva (40).

Se ha demostrado que las citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α , e IL-6 inducen la expresión de las MMP (40). El TNF- α tiene múltiples funciones fisiológicas mediadas por su unión a receptores específicos. En los miocitos cardiacos se han identificado células activadas presentes en el tejido cardiaco, como macrófagos, células endoteliales y miocitos, productoras de TNF- α , y receptores del TNF- α de tipos 1 (TNF-RI) y 2 (TNF-RII). Se pueden detectar ambos receptores como formas solubles, sTNF-RI y sTNF-RII, y sus concentraciones en sangre y orina están elevadas en la IC avanzada. Por el contrario, se sabe que la interleucina 10 (IL-10), una citoquina antiinflamatoria, suprime la síntesis de citoquinas proinflamatorias. En particular, la IL-10 podría disminuir la producción de TNF- α (40).

Esta significativa regulación al alta de las citoquinas proinflamatorias puede extenderse a la zona no infartada o lesionada por otro motivo, y disparar una segunda fase de elevación de citoquinas que promuevan la fibrosis intersticial y el depósito de colágeno en el miocardio (40). Un aumento anormal en la síntesis de colágeno puede también ser perjudicial para la función cardíaca debido al exceso de fibrosis que impide la correcta función ventricular (36).

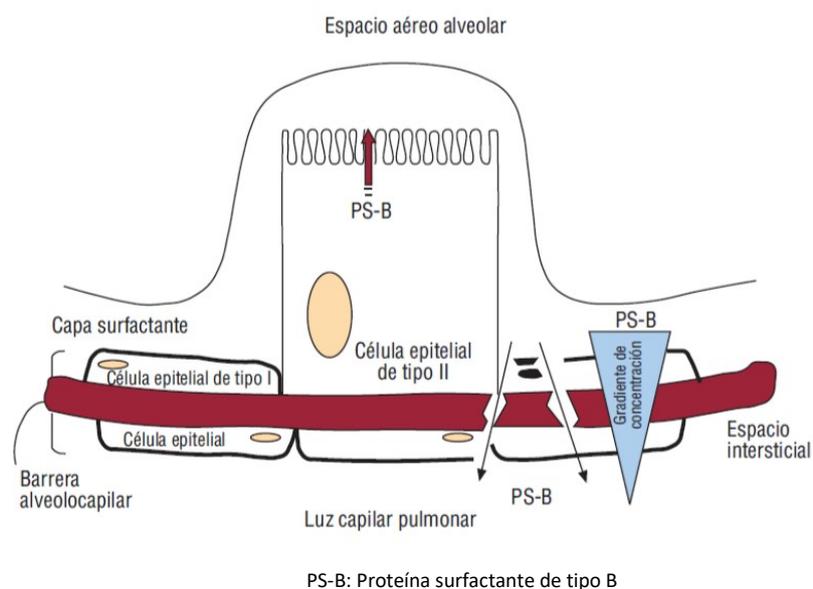
Por último, se sabe que tras un evento isquémico coronario, el proceso de necrosis y el aumento en el estrés mecánico de la pared, desencadenan una serie de fenómenos que incluyen una respuesta inflamatoria local de fase aguda, que tienden a generalizarse con acúmulo de polimorfonucleares y macrófagos en el lugar de la lesión miocárdica, y una activación de los reactantes plasmáticos de fase aguda como son los leucocitos, la PCR y un importante número de citoquinas pro y antiinflamatorias (40). Además, se presentan con un curso temporal más lento, respuestas adaptativas del miocardio al estrés mecánico en un intento de adaptarse a la elevación de la tensión de la pared y mantener el GC (40). Entre estas respuestas se encuentran la hipertrofia de los miocitos, su apoptosis y cambios en la composición y distribución de los componentes de la matriz extracelular, sobre todo el colágeno, generando así la fibrosis que se extiende hasta la región no afectada (40).

1.5.7. Congestión pulmonar

1.5.7.1. Anatomía de la membrana alveolo-capilar

La barrera alveolo-capilar separa los gases alveolares de la sangre pulmonar. Se trata de una estructura extremadamente delgada, y tiene una gran superficie para permitir una difusión rápida y suficiente de los gases a su través (42). Las células epiteliales alveolares forman la capa externa y las células endoteliales la interna, y ambas capas celulares se apoyan en sus respectivas membranas basales. Entre la membrana basal epitelial y endotelial, se encuentra el espacio intersticial pulmonar (42). Representa tan sólo un espacio virtual en las regiones de intercambio gaseoso. Existen distintos tipos de células epiteliales: Las células epiteliales alveolares de tipo I, que son células grandes y aplanadas, y cubren el 95% de la superficie pulmonar. Estas células forman un recubrimiento fino de la interfase externa (superficie alveolar) y se unen a las células adyacentes a través de uniones intercelulares estrechas. Las células epiteliales alveolares de tipo II son las células más complejas del epitelio alveolar: son células cuboideas, metabólicamente muy activas, cuya función mejor conocida es la síntesis y secreción de surfactante pulmonar. Las células endoteliales pulmonares recubren internamente los capilares situados en el parénquima pulmonar (42).

Figura. 8. Proteína surfactante de tipo B y barrera alveolo-capilar. Adaptado de Pasquale CG (42)



1.5.7.2. Definición de congestión pulmonar

La congestión pulmonar puede definirse como el acúmulo de líquido a nivel pulmonar, que provoca la alteración del intercambio de gases a través de la membrana alveolo-capilar y en consecuencia, hipoxemia arterial y disnea (37).

1.5.7.3. Etiopatogenia de la congestión pulmonar

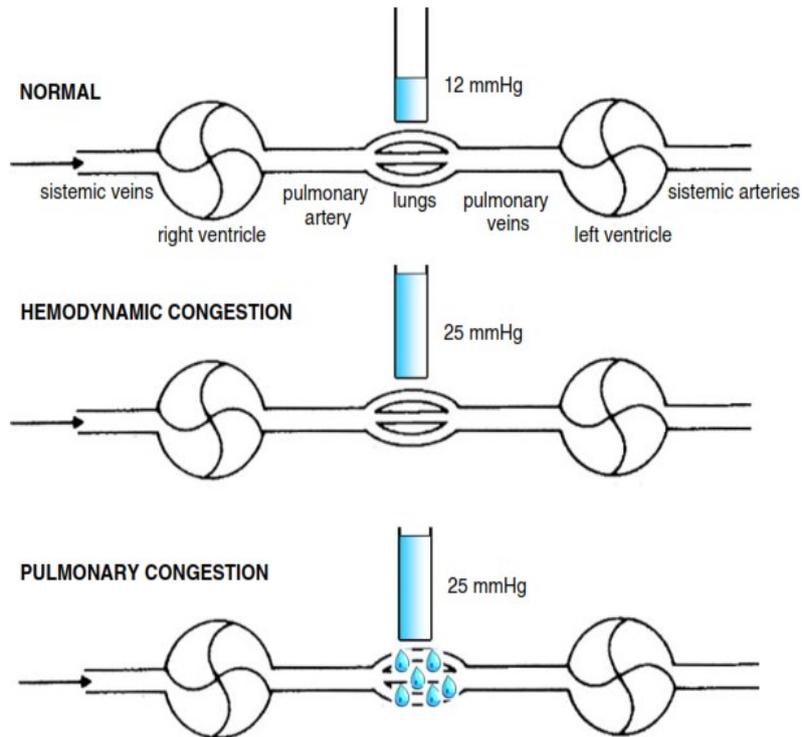
El acúmulo de líquido a nivel pulmonar es consecuencia de la elevación de la presión de llenado del ventrículo izquierdo (VI) que conduce al aumento de la presión capilar pulmonar (PCP) (37). Este aumento de la presión hidrostática capilar provoca un aumento de la permeabilidad a nivel de las células endoteliales (43), y por tanto el paso de líquido a su través (44). Como la fuerza se transmite a través de un fluido como una onda de presión, la presión a través de los capilares pulmonares, es decir la PCP, es una buena estimación de la presión a través de la columna de líquido (44). El aumento de la PCP representa la “congestión hemodinámica” (44). El aumento de PCP puede conducir a la redistribución del exceso de líquido dentro de los pulmones, resultando en edema intersticial y alveolar, que caracteriza lo que definimos como congestión pulmonar (44).

Como se ha mencionado previamente, la congestión pulmonar es generalmente, pero no siempre, secundaria a una elevación de la presión de llenado de VI.

Tanto el aumento de la PCP aislada como el edema intersticial incipiente, pueden estar presentes en ausencia de síntomas y signos clínicos de congestión (44), que consisten en disnea, edema, estertores, y distensión venosa yugular (44). El desarrollo de sintomatología representa el principal motivo de hospitalización en pacientes con IC, y este hecho se produce a menudo varios días después del inicio de la elevación de la PCP (44).

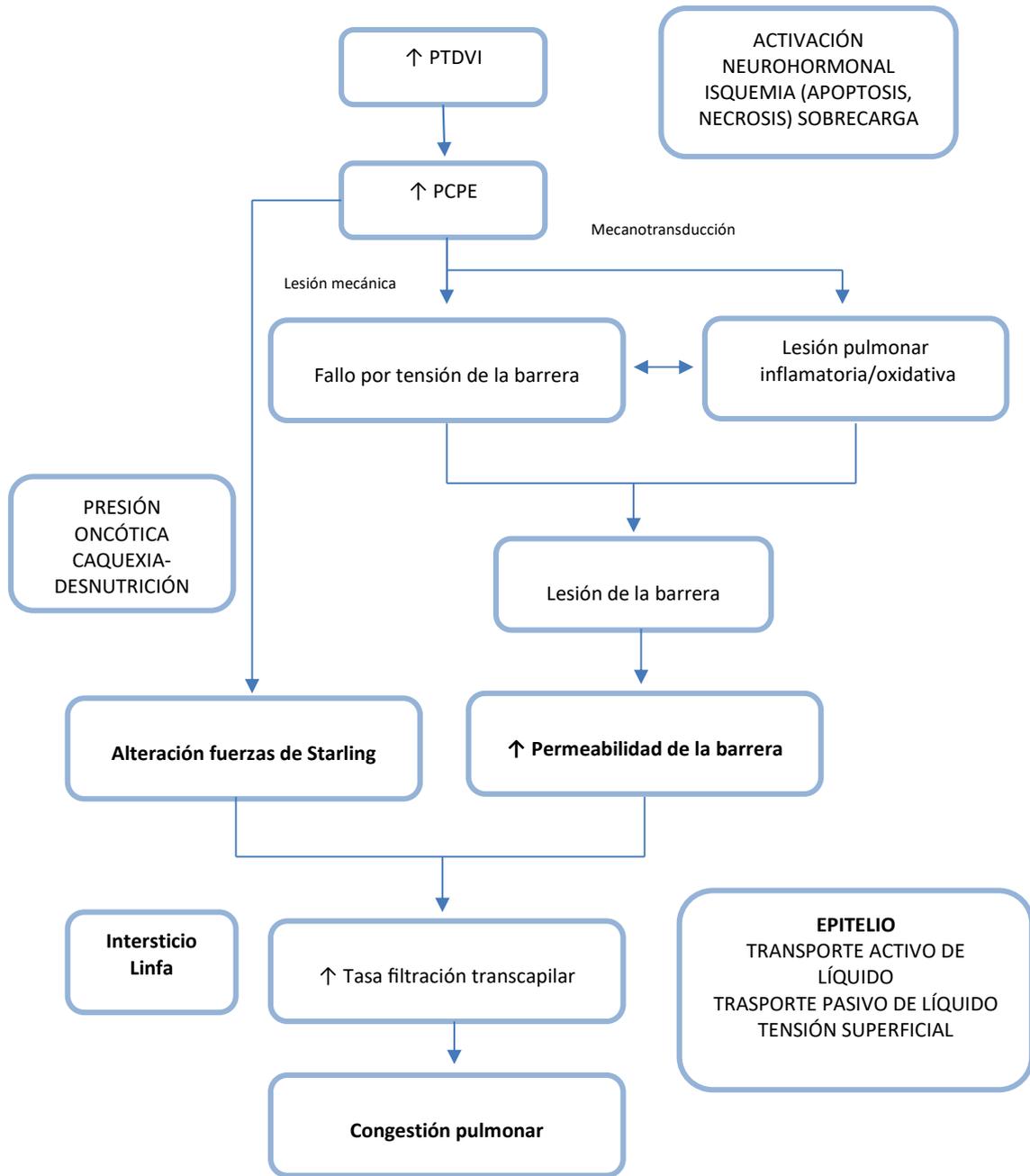
A continuación, en las figuras 9 y 10 se muestra la fisiopatología de la congestión pulmonar.

Figura 9. Fisiopatología de la congestión pulmonar 1. Adaptado de Picano E "et al" (44)



Hemodynamic congestion: Congestión hemodinámica; Left ventricle: Ventriculo izquierdo; Lungs: Pulmones; Pulmonary artery: Arteria pulmonar; Pulmonary congestion: Congestión pulmonar; Pulmonary veins: Venas pulmonares; Right ventricle: Ventriculo derecho; Systemic arteries: Arterias sistémicas; Systemic veins: Venas sistémicas.

Figura 10. Fisiopatología de la congestión pulmonar 2. Adaptado de Pappas “et al” (37)



PCPE: presión capilar pulmonar enclavada; PTDVI: presión telediastólica ventricular izquierda

1.5.7.4. Valoración de la congestión pulmonar

La medición directa de PCP mediante cateterismo todavía es considerado el “gold standard” para evaluar la congestión hemodinámica, pero su naturaleza invasiva limita su utilidad clínica (44).

Otra forma de monitorizar la congestión es a través del peso corporal (44). El ensayo “*WHARF*” (Weight Monitoring in Heart Failure) de Goldberg “et al” mostró que algo tan simple como el cambio de peso podría influir en la tasa de hospitalización (44). Sin embargo, la monitorización del peso corporal en el tiempo tiene una fiabilidad limitada como predictor de IC, ya que el peso corporal no tiene en cuenta el agua sistémica, y el aumento de peso puede presentar fluctuaciones normales en el tiempo (44). Además puede influenciarse también por el aumento de apetito con la mejora clínica de la IC, o la bajada de peso debida a la pérdida de músculo/grasa (caquexia cardiaca) puede enmascarar una mayor retención de líquido (44).

La tecnología actual para la medición del edema pulmonar puede ser inexacta (radiografía de tórax), dificultosa (medicina nuclear y otras técnicas radiológicas como tomografía computerizada), o invasiva (indicador de dilución), aunque existe un gran potencial tecnológico que podría cuantificar el edema pulmonar de manera no invasiva en tiempo real, libre de radiación y con un método portátil (44).

La ecocardiografía se ha considerado útil para el diagnóstico de IC y la evaluación de la función sistólica y diastólica, y proporciona información sobre el VI y el diámetro de la aurícula izquierda (AI) (44), así como datos sobre la hemodinámica y la congestión pulmonar (44). Más recientemente, la ecografía torácica abrió una nueva oportunidad para evaluar el agua y la congestión pulmonar (44). La presencia de artefactos en cola de cometa mediante la ecografía pulmonar es un signo simple, no invasivo y semicuantitativo del aumento de agua extravascular (44). Con la ecografía torácica, el pulmón normal es “negro”, mientras que el moderadamente enfermo (con agua intersticial) es “blanco y negro” con líneas blancas que corresponden a artefactos en cola de cometa pulmonares, y el marcadamente enfermo (con edema alveolar) es “blanco” (difusamente brillante) (44).

1.5.7.5. Consecuencias de la congestión sobre la barrera alveolo-capilar

El aumento brusco de la PCP provoca una lesión mecánica, que produce cambios estructurales de la barrera alveolo-capilar induciendo la rotura del endotelio capilar pulmonar y alveolar (37). Además, el aumento persistente de PCP y la exposición a hormonas y citoquinas, conduce inicialmente a una lesión inflamatoria de la barrera alveolo-capilar (que provoca un aumento de permeabilidad) y posteriormente hacia la fibrosis (42), por engrosamiento de la misma a causa del depósito excesivo de colágeno (37). Este proceso de remodelado puede tener efectos protectores iniciales frente a la elevación de la presión, aumentando la resistencia del pulmón al desarrollo de edema pulmonar en el paciente con ICC (37). Sin embargo, este engrosamiento provoca una reducción significativa de la capacidad de difusión alveolar y deteriora la transferencia de gases y la capacidad de ejercicio (37).

Durante este proceso, algunas proteínas específicas del epitelio pulmonar pueden atravesar la barrera alveolo-capilar y pasar a la circulación, lo que supondría la posibilidad de emplearlas como marcadores de lesión de la barrera (37), como por ejemplo la proteína B surfactante (SP-B) (37) que, en estudios recientes, se ha comprobado que se encuentra elevada en el síndrome de distrés respiratorio agudo, en el edema pulmonar cardiogénico agudo y en la ICC (42)(45).

1.5.7.6. Marcadores periféricos de congestión pulmonar

Como se ha comentado previamente, proteínas específicas del epitelio pulmonar, pueden pasar a través de la barrera alveolo-capilar hacia la circulación general y servir de marcadores de daño de membrana (37). Puesto que la elevación de la presión de llenado de VI precede a la clínica de congestión en días, o incluso semanas (46), se intuye que pueden existir a nivel de sangre periférica marcadores inflamatorios que estén traduciendo una congestión pulmonar y una activación del sistema inflamatorio y neurohormonal incipiente en el paciente con IC.

1.6. Pronóstico de la insuficiencia cardíaca

La IC es una enfermedad cardiovascular cuya prevalencia e incidencia siguen en aumento (47), lo que conlleva una importante carga sanitaria, que probablemente seguirá progresando en las próximas décadas (48). También es causa de un importante número de reingresos hospitalarios (48). Se ha constatado que la mortalidad por IC es ya elevada después de iniciarse la enfermedad: algunos estudios han evaluado que tras una descompensación que precise

ingreso hospitalario, la mortalidad al año se sitúa entre el 24 y el 32% (48). De hecho, su mortalidad es comparable a la de los procesos cancerosos más prevalentes, con cifras de supervivencia a los 4 años en muchos casos inferiores al 50% (49).

Aun así, los avances actuales en el tratamiento de la IC han permitido mejorar la calidad de vida y la supervivencia (49).

Numerosos marcadores pronósticos de muerte y/o hospitalización por IC han sido identificados en estos pacientes. Sin embargo, su aplicabilidad clínica es limitada y la estratificación del riesgo continúa siendo un reto (2).

Debido al gran impacto de esta patología, muchas investigaciones se han volcado en la identificación de factores e indicadores pronósticos. Han demostrado utilidad, variables clínicas y demográficas (como la edad, la clasificación funcional de la NYHA), parámetros analíticos (función renal, hemoglobina, marcadores de daño miocárdico como la troponina), o parámetros ecocardiográficos entre otros. A continuación, en la tabla 5, mostramos los marcadores pronósticos más destacados en IC.

Tabla 5. Marcadores pronósticos en la insuficiencia cardiaca. Adaptado de Ponikowski “et al” (2)

Datos demográficos	Edad avanzada, sexo masculino, estatus socioeconómico bajo
Gravedad de la insuficiencia cardiaca	Clase de la NYHA avanzada, mayor duración de la IC, consumo pico de oxígeno reducido, curva pronunciada de VE-VCO ₂ , respiración de Cheyne-Stokes, poca distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha, fuerza muscular disminuida, mala calidad de vida
Estado clínico	Frecuencia cardiaca alta en reposo, presión arterial baja, características clínicas de sobrecarga de fluidos (congestión pulmonar y edema periférico, dilatación venosa yugular, hepatomegalia), hiperfusión periférica, pérdida de masa corporal, fragilidad
Remodelado miocárdico y gravedad de la disfunción cardiaca	FEVI baja, dilatación del VI, disfunción diastólica del VI grave, presión de llenado del VI alta, regurgitación mitral, estenosis aórtica, hipertrofia del VI, dilatación de la AI, disfunción del VD, hipertensión pulmonar, disincronía, zona amplia de hipocinesia o acinesia, QRS ancho, sospecha de inflamación o infiltración en RMC, isquemia inducible y mala calidad de las pruebas de imagen
Biomarcadores de activación neurohormonal	Baja concentración de sodio y alta de péptidos natriuréticos, alta actividad de renina plasmática, altas concentraciones de aldosterona y catecolaminas, endotelina-1, adrenomedulina y vasopresina
Otros biomarcadores	Marcadores de función renal, marcadores de inflamación, marcadores de estrés cardiaco, marcadores de daño cardiaco, marcadores metabólicos, marcadores de colágeno, marcadores de disfunción y/o daño orgánico
Pruebas genéticas	Ciertas mutaciones en miocardiopatías heredadas asociadas con riesgo alto de muerte súbita cardiaca o rápida progresión de la IC
Comorbilidades cardiovasculares	Fibrilación auricular, arritmia ventricular, enfermedad arterial coronaria no revascularizable, historia de ACV/AIT, enfermedad arterial periférica
Comorbilidades no cardiovasculares	Diabetes mellitus, anemia, déficit de hierro, EPOC, insuficiencia renal, disfunción hepática, apnea del sueño, disfunción cognitiva, depresión
Falta de adherencia	Falta de adherencia al tratamiento recomendado para la IC
Complicaciones clínicas	Hospitalización por IC, parada cardiaca abortada, DAI

AI: aurícula izquierda; AIT: accidente isquémico transitorio; DAI: desfibrilador automático implantable; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association; QRS: complejo formado por las ondas Q, R y S; RMC: resonancia magnética cardiaca; VD: ventrículo derecho; VE-VCO₂: equivalente ventilatorio para el dióxido de carbono; VI: ventrículo izquierdo.

Como se describe en la tabla previa, los episodios de descompensación de ICA se han asociado con un significativo aumento de la morbimortalidad tanto a corto como a largo plazo (50).

Algunos estudios han demostrado que los pacientes hospitalizados por IC tenían un riesgo tres veces mayor de mortalidad por todas las causas, en comparación con los pacientes sin hospitalización, tras el ajuste de predictores conocidos de mortalidad (51).

Por lo tanto, hay necesidad de un diagnóstico precoz, una mejor estratificación de riesgo y un tratamiento coste-efectivo, para reducir las tasas de hospitalización por IC y mejorar el pronóstico (50).

1.7. Biomarcadores en insuficiencia cardíaca

Uno de los mayores retos de la medicina actual es intentar predecir o estimar el riesgo de sufrir un evento patológico en una persona sana o un paciente concreto. De ahí el interés creciente en el papel de los biomarcadores diagnósticos y pronósticos que puedan ser identificados en sangre (52).

El National Institutes of Health (NIH), estableció la definición de biomarcador como aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas o fisiológicas entre otras, objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica (53)(54).

Generalmente se usa el término biomarcador para referirse a sustancias circulantes que pueden determinarse mediante análisis, que quedan fuera de las pruebas estándar de bioquímica y hematología usadas en el manejo clínico habitual (54).

Existen diferentes tipos de biomarcadores: diagnósticos, pronósticos, y terapéuticos (52). El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, predictivo, rápido y económico, estable “in vivo” e “in vitro”, no invasivo, y que tenga suficiente relevancia preclínica y clínica, como para modificar las decisiones relativas al proceso patológico en que se aplica (52)(55).

Algunos autores han establecido tres criterios que un biomarcador debe cumplir para ser útil clínicamente. En primer lugar, que sea preciso, que las mediciones puedan repetirse y estar disponibles para el médico a un costo razonable y en un corto periodo de tiempo. En segundo

lugar, el biomarcador debe proporcionar información no disponible a partir de una cuidadosa evaluación clínica. Finalmente, el conocer el nivel medido del biomarcador en concreto debe ayudar en la toma de decisiones médicas (56).

Aunque la base de la evaluación de la IC deberá ser siempre una historia clínica y una exploración física estándar, se ha demostrado que las pruebas complementarias que respaldan el juicio clínico mejoran la exactitud del diagnóstico y facilitan el pronóstico y el manejo de los pacientes (57). A este respecto, a lo largo de la última década han aparecido varios biomarcadores que facilitan el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el manejo de la IC (57), que han impactado drásticamente en la manera de evaluar y manejar a los pacientes afectados por esta patología (58).

Los biomarcadores de interés en la IC pueden agruparse de forma general según el conocimiento actual de su papel en la fisiopatología del trastorno. El subgrupo mejor conocido es el de las neurohormonas, que incluye los PN, los componentes del SRAA, las catecolaminas, la arginina-vasopresina y los péptidos vasoactivos derivados del endotelio, como endotelina, adrenomedulina y urocortinas. Estas sustancias endocrinas, paracrinas o autocrinas, biológicamente activas, reflejan la respuesta sistémica o local a la lesión cardíaca aguda o crónica (54).

A continuación, en la tabla 6 se muestran los principales biomarcadores en IC

Tabla 6. Biomarcadores en insuficiencia cardíaca. Adaptado de Richards AM (54) y Paredes et al (32)

BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA CARDIACA	
Marcadores neurohormonales	
Péptidos natriuréticos cardíacos	Péptidos natriuréticos tipo B (BNP, NT-ProBNP, proBNP) ANP, NT-proANP, proANP región media Péptidos natriuréticos tipo C (CNP, NT-proCNP)
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	PRA Angiotensina II Aldosterona
Sistema nervioso adrenérgico	Noradrenalina Adrenalina
Arginina-vasopresina	AVP Copeptina
Péptidos derivados de la endotelina	Endotelina 1, endotelina grande Adrenomedulina, proadrenomedulina región media Urocortinas I, II, III

BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA CARDIACA	
Marcadores inflamatorios	PCR TNF- α Interleucinas 1, 6 y 18
Marcadores de estrés oxidativo	Lipoproteínas de baja densidad oxidadas Mieloperoxidasa Biopirinas urinarias Isoprostanos urinarios y plasmáticos Malondialdehído plasmático Carbonilproteínas
Marcadores del remodelado de la matriz intersticial	MMP TIMP Propéptido procolágeno I Procolágeno III
Marcadores de lesión miocitaria	Troponina I y T cardiacas Cinasa de cadenas ligera de miosina I Proteínas fijadoras de ácidos grasos cardiacos CK, CK-MB Albúmina modificada por isquemia
Otros/nuevos biomarcadores	sST2 Factor de diferenciación del crecimiento 15 Osteoprotegerina Adiponectina Galectina 3 Coenzima Q10

ANP: Péptido natriurético auricular; AVP: Arginina-vasopresina; BNP: Péptido natriurético cerebral; CNP: Péptido natriurético tipo C; CK: creatinina quinasa; CK-MB: isoenzima MB de creatinina quinasa; PCR: Proteína C reactiva; MMP: Metaloproteinasas de matriz; NT-proANP: fracción N-terminal del propéptido natriurético auricular ; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral ; NT-proCNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo C; PRA: Actividad renina plasmática; proANP: Pro-péptido natriurético auricular; proBNP: Pro-péptido natriurético cerebral; sST2: Factor soluble del ST2; TIMP: Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas; TNF- α : Factor necrosis tumoral α .

De entre los biomarcadores utilizados en la IC, los PN son los mejor estudiados y validados (58), y constituyen el patrón de referencia con el que se comparan todos los demás marcadores (57). Varios estudios importantes han demostrado la utilidad del BNP y el NT-proBNP, conjuntamente con el juicio clínico, para diagnosticar o descartar la IC (57), con utilidad tanto en la IC-FED como en la IC-FEP (aunque con una ligera disminución de la sensibilidad en estos últimos pacientes, ya que sus concentraciones generalmente son algo inferiores) (57). Según las últimas guías europeas, se consideran concentraciones elevadas de PN para BNP aquella > 35 pg/ml y para NT-proBNP aquella > 125 pg/ml (2). Además de su valor diagnóstico en la IC, los PN, también han demostrado ser útiles en la estratificación del riesgo de rehospitalización o muerte de los pacientes con IC (57).

Como marcadores neurohormonales, además de los PN, las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, la actividad de renina en plasma y la aldosterona están relacionadas con el pronóstico de la IC (54).

Otro marcador destacable es la adrenomedulina (ADM), una hormona peptídica con propiedades natriuréticas, vasodilatadoras e hipotensoras, que se expresa en varios de órganos y tejidos, y cuyas concentraciones se encuentran aumentadas en la IC (57). Esta molécula muestra una correlación con el empeoramiento de la función sistólica, con el consiguiente aumento de las presiones arteriales pulmonares y la disfunción diastólica (57). La región media de la pro adrenomedulina (MR-proADM) es más estable y fácil de medir, y ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de la IC aguda, así como ser un predictor independiente de mortalidad (32).

Un marcador destacado de lesión miocárdica es la troponina. Cuando un paciente presenta una ICA, las guías de práctica clínica recomiendan la determinación de troponina, con el objetivo de determinar la posible presencia de un infarto de miocardio de tipo 1 como desencadenante de la IC (2)(57). Sin embargo, un aumento de las mismas no asegura la existencia de un infarto de miocardio (2)(57), ya que la troponina puede elevarse por causas no isquémicas como la ICA (59). Una liberación continua de troponinas por parte del miocardio podría reflejar una muerte continuada de miocardiocitos, y este fenómeno parece ser independiente de una etiología isquémica de la enfermedad (60). Algunos autores como Pascual-Figal “et al” (61) apuntan a que, aunque el mecanismo de liberación de la troponina en el seno de la IC sigue siendo especulativo, su elevación, independientemente de la presencia o no de un síndrome coronario agudo (SCA) se asocia a peor pronóstico. En la revisión realizada por Kociol “et al” (62), también constataron que independientemente de las variaciones en el diseño de los estudios revisados, poblaciones de pacientes y características del ensayo, existía una asociación consistente entre elevación de troponina circulante y un peor pronóstico en IC.

Otros biomarcadores que han surgido más recientemente como el receptor soluble de la familia de la interleuquina 1 ST2 soluble (sST2) (proteína regulada al alza en los estados de *strain* mecánico de los miocitos cardiacos y que ha demostrado desempeñar un papel importante en la hipertrofia y la fibrosis miocárdica (57)), el factor de diferenciación de crecimiento (GDF)-15 y Galectina-3 (péptido soluble secretado por macrófagos activados, que secretan colágeno, que conduce hacia la fibrosis, incluida la cardiaca (57)), muestran un potencial en la determinación del pronóstico más allá de los PN, pero su papel en la atención clínica del paciente está todavía parcialmente definido y se necesitan más estudios (58).

Como se ha descrito previamente, la inflamación ha demostrado ser clave en la patogénesis y la progresión de la IC, por lo que los biomarcadores de inflamación se han convertido en

objeto de una intensa investigación (36). Se han observado mayores concentraciones de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6 y PCR en pacientes con IC (63). Estas citoquinas tienen efectos tóxicos directos sobre el corazón y contribuyen a la pérdida de tejido (33). En 1990 Levine y colaboradores observaron las concentraciones en suero de TNF- α eran más elevadas en los pacientes con ICC que en sujetos sanos, y además ésta se relacionaba con la gravedad de la enfermedad (33). TNF- α no es la única citoquina que empeora la IC, y esto es debido a que las citoquinas exacerbaban las alteraciones hemodinámicas y además ejercen un efecto tóxico directo sobre el miocardio (64). Asimismo, también se ha observado un aumento de las concentraciones de IL-6 en pacientes con IC que produce hipertrofia de los miocitos, disfunción miocárdica y pérdida muscular (64). Otros estudios también han establecido una conexión entre las concentraciones de PCR e IC (33). Al igual que la IL-6, la PCR se asocia con la clase funcional NYHA y los reingresos hospitalarios por IC (65).

Recientemente el biomarcador antígeno carbohidrato 125 (CA125), que se ha empleado tradicionalmente para la monitorización del cáncer de ovario, ha mostrado ser útil como marcador de congestión/retención hídrica y de inflamación en ICA (66), e incluso se perfila como un potencial marcador asociado a gravedad clínica y pronóstico (67)(68)(69).

Por último, destacar que la combinación de dos o más biomarcadores circulantes, que reflejen diferentes aspectos de la fisiopatología de la IC y con relación independiente con el resultado clínico, puede mejorar la capacidad pronóstica (54).

1.8. Biomarcadores: nuevas moléculas

A continuación, destacamos dos moléculas que podrían, según la bibliografía revisada, cumplir características de biomarcadores en IC.

1.8.1. Enzima Conversora de Angiotensina

Es conocida la activación de la cascada neurohormonal y el SNS en los pacientes con IC, destacando la activación del SRAA (70)

Como ya se ha comentado, el SRAA actúa como un mecanismo de defensa que se activa en respuesta a la hipoperfusión. Ante este estímulo, las células yuxtaglomerulares del riñón sintetizan la renina, que se libera a la sangre circulante (71). Ésta rompe el angiotensinógeno sintetizado en el hígado, que produce un decapeptido inactivo, la Ang I, la cual recibe la acción de la ECA, secretada por las células endoteliales de los pulmones, fundamentalmente, y de los riñones, e hidroliza la Ang I, convirtiéndola en la Ang II, molecularmente activa (72)(73).

La Ang II estimula los receptores de la Angiotensina II tipo 1 y tipo 2 (AT₁ y AT₂ respectivamente), y produce una respuesta vasoconstrictora (que incrementa las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial), aumentando la actividad del sistema simpático, estimulando la liberación de vasopresina, incrementando el cronotropismo cardíaco, y favoreciendo la aparición de cambios en la funciones glomerular y tubular del riñón, con un aumento en la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal que es la que produce retención renal de sodio y agua (74)(75). La Ang II además, provoca crecimiento celular y la proliferación, dependiendo del tipo de células y órganos, la estimulación de estas señales de transducción conduce a la contracción celular, la proliferación de hipertrofia y/o apoptosis (76). Todos estos cambios se ponen inicialmente en marcha como mecanismo compensador en la IC, aunque a la larga provocan efectos deletéreos en estos pacientes.

La ECA está expresada en el plasma, en el intersticio celular y a nivel intracelular. La ECA tisular está presente a nivel cardíaco, cerebral, vasos sanguíneos, suprarrenales, riñón, hígado, y órganos reproductores (75). Es una metalopeptidasa de cinc transmembranar expresada en grandes cantidades en las células endoteliales vasculares. Tiene un papel fundamental en la regulación del tono vascular al convertir el decapeptido inactivo Ang I en el octapeptido activo, Ang II (75). Además de su acción sobre la Ang I, la ECA actúa sobre otros sustratos, teniendo un papel central en la inactivación del nonapeptido bradicinina (75).

La inhibición del SRAA con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), ha demostrado tener un efecto beneficioso en el pronóstico de pacientes con ICC. La favorable evolución clínica de los pacientes con IC en tratamiento con IECA se basa en la reducción de la formación de Ang II (77). Sin embargo, en los pacientes en tratamiento crónico con IECA, se ha observado que los niveles de Ang II y aldosterona se elevan de nuevo, a pesar de que la concentración de ECA plasmática se mantiene suprimida y que los efectos antihipertensivos no desaparecen (77) (78).

Sin embargo, la elevación de las concentraciones de ECA se ha relacionado con determinadas enfermedades pulmonares especialmente la sarcoidosis, aunque algunos estudios indican que el SRAA juega un papel crítico en las enfermedades pulmonares agudas, especialmente en el síndrome de distrés respiratorio agudo (79) y en la IC como se ha mencionado previamente, por lo que la monitorización de sus valores podría ser de interés en el estudio de la congestión sistémica y pulmonar.

1.8.2. Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es un péptido precursor de la calcitonina, sintetizada en las células C de la glándula tiroides, que da lugar a la calcitonina hormonalmente activa. Sin embargo, en las infecciones graves, es capaz de sintetizarse en tejidos extratiroideos, presumiblemente en células del sistema mononuclear fagocítico, de ahí que múltiples estudios hayan demostrado la utilidad de la PCT como marcador específico de infección bacteriana sistémica (80).

Sin embargo, estudios recientes ponen de manifiesto que la elevación de la PCT no es exclusiva de la infección bacteriana, habiéndose constatado concentraciones elevadas de la misma en algunas enfermedades inflamatorias no infecciosas (81), como por ejemplo el shock cardiogénico (82). Algunas publicaciones incluso destacan la utilidad de su determinación en el servicio de urgencias para guiar el inicio de tratamiento antibiótico precoz en pacientes con IC (83)(84).

En esta línea, algunos estudios han observado que los pacientes con IC aguda tenían concentraciones significativamente más altas de PCT que los controles sanos, independientemente de la existencia de cuadro infeccioso subyacente, e incluso podrían relacionarse estos niveles de PCT con la gravedad de la enfermedad (81).

Otros estudios recientes han tenido el objetivo de comparar las concentraciones circulantes de PCT y NT-proBNP durante la hospitalización, como predictores de mortalidad por cualquier causa y hospitalización a los 3 meses en pacientes con IC aguda descompensada sin signos clínicos de infección al ingreso (50). Este estudio demostró que el aumento de las concentraciones de PCT tanto basales como al alta en pacientes con IC aguda descompensada sin signos clínicos de infección al ingreso hospitalario, asociaba un aumento del riesgo de mortalidad y hospitalización (50).

Otros como Wang “et al” (85), constataron un aumento significativo de las concentraciones de PCT con el aumento de la gravedad de la IC en los pacientes no infectados y que la concentración de PCT en pacientes con IC en clase IV NYHA fueron significativamente más altos(85) y por último, que su valor predictivo positivo disminuye con la gravedad de la IC (85).

La PCT es un marcador de endotoxemia, en muchos casos debido a la infección, pero no en todos. Niebauer “et al” (63), demostraron que los pacientes con ICC presentaban concentraciones ligeramente elevadas de PCT en comparación con controles. Los paciente con IC se caracterizan por tener alterada la permeabilidad intestinal, debido a la congestión del intestino o isquemia, lo que conduce a la translocación de las endotoxinas bacterianas (86). En el seno de la IC, se ha sugerido que la PCT pueda liberarse desde el hígado y las células mononucleares de sangre periférica, estimuladas por citoquinas proinflamatorias y endotoxinas, liberadas desde el intestino delgado congestionado (81)(85)(87), por lo que podría relacionarse asimismo con la congestión pulmonar.

HIPÓTESIS

La congestión, tanto sistémica como pulmonar, juega un papel determinante en la mediación del daño o disfunción orgánica, durante las descompensaciones de la IC. La activación inmune o de mecanismos inflamatorios puede generar concentraciones circulantes detectables de algunos biomarcadores que podrían estar relacionados con el daño tisular y por consiguiente con el pronóstico.

La congestión pulmonar podría estimular la actividad macrofágica alveolar y la sistémica generar una pérdida de eficacia de la mucosa intestinal y permitir el paso de endotoxinas al torrente circulatorio con la consiguiente activación inmune.

Postulamos que la ECA procedente de los macrófagos alveolares y la PCT como expresión de la pérdida de la función de barrera del epitelio intestinal, son marcadores subrogados de gravedad durante los episodios de descompensación de IC.

OBJETIVOS

- Evaluar el significado pronóstico de nuevos biomarcadores en IC.
- Valorar la correlación de estos biomarcadores con parámetros clínicos y analíticos.
- Evaluar y comparar las concentraciones de estos biomarcadores durante la fase de descompensación y durante la fase de estabilidad clínica.
- Evaluar el valor pronóstico de estos biomarcadores, en relación a la tasa de reingresos y mortalidad al mes, a los 6 y a los 12 meses tras la descompensación clínica.
- Analizar si existe asociación entre el comportamiento de las concentraciones de PCT y la ECA con respecto a otros biomarcadores.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo, prospectivo y sin intervención farmacológica, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza de pacientes ingresados con el diagnóstico principal de IC. Estos pacientes fueron seleccionados entre enero de 2013 y febrero de 2015.

2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Los pacientes ingresados consecutivamente con criterios clínicos de ICA, fueron evaluados e incluidos o excluidos en el estudio, según los siguientes criterios:

2.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con criterios clínicos de IC de acuerdo a los criterios clínicos de Framingham.
- Presencia de clase funcional de la NYHA I, II o III
- Realización de ecocardiograma reglado por especialistas en Cardiología en los 6 meses previos o posteriores al alta.
- Se considerará que un paciente padece IC-FED en caso de presentar una FEVI inferior al 50%, medida por ecocardiografía 2D. Cuando sea superior a este límite se considerará como caso de IC-FEP (independientemente de la presencia o no de alteraciones ecocardiográficas de relajación ventricular).

2.2. Criterios de exclusión:

- Negativa a la participación en el estudio
- Insuficiencia renal (IR) con FG calculado según la fórmula Modificación of Diet in Renal Disease (MDRD) < 30 ml/min en el momento de inclusión del estudio
- Shock cardiogénico o tratamiento inotrópico al ingreso
- Esperanza de vida menor a 6 meses
- Deterioro cognitivo avanzado
- Alergia o intolerancia a diuréticos

3. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión diaria de los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna. Tras comprobar que cumplían criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se les ofrecía la participación en el estudio. En caso de aceptación, se les proporcionaba un documento explicativo del estudio (Anexo 1) y un documento de consentimiento informado por escrito (Anexo 2), y se procedía a la recogida del conjunto mínimo de datos según modelo que se adjunta (Anexo 3).

Si no se habían realizado previamente en el servicio de Urgencias, se solicitaron electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax, y ecocardiograma si no se hubiera hecho en los 6 meses anteriores o la situación clínica aconsejara su nueva realización. Se llevó a cabo una analítica sanguínea completa durante las primeras 24- 48 horas de ingreso, coincidiendo con la analítica general de rutina, a primera hora de la mañana, con el paciente en ayunas y en posición de decúbito supino. Tras la estabilización clínica del paciente, y una vez que el diurético se encontraba por vía oral, 24- 48 horas antes del alta, se realizó nueva extracción sanguínea. Posteriormente, un mes después de alta, con el paciente en situación clínica estable sin tratamiento diurético, o el mínimo para mantener la estabilidad, se realizó una tercera extracción sanguínea. En total se realizaron tres extracciones sanguíneas para determinación de biomarcadores (la primera al ingreso, la segunda 24-48 horas antes del alta, y la tercera al mes del alta). De todas ellas, se reservaron 9 cc de suero, se repartieron entre 4 y 6 muestras de 5 mcl y se congelaron a -80°C.

Se realizó seguimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio. La primera visita se llevó a cabo un mes tras el alta hospitalaria en la consulta de IC, y posteriormente según necesidades clínicas, hasta cumplir un año de seguimiento o hasta la pérdida del sujeto por fallecimiento o cualquier otra causa.

Una vez finalizado el año de seguimiento, se revisaron en la base de datos del centro, el número de reingresos por IC descompensada, así como mortalidad de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. En aquellos pacientes en los que no se detectaban reingresos, se contactó telefónicamente para obtener dicha información. Se consideró finalizado el estudio cuando el último de los pacientes incluidos alcanzó un seguimiento de 12 meses a contar desde el ingreso índice.

Las alícuotas sobrantes, se almacenaron como parte de la colección de muestras biológicas con fines de investigación denominada BIOMIC, “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 del Instituto de Salud Carlos III (sección colecciones) código de referencia C.0000400 con fecha 5 de octubre de 2012.

Una vez aceptada la realización de este estudio con dictamen positivo del CEIC Aragón (Acta Nº CP12/2015), se procedió a la determinación de nuevos biomarcadores sobre las alícuotas obtenidas durante la primera fase del estudio. Sobre la alícuota obtenida de la primera extracción (fase de descompensación) y sobre aquella reservada un mes tras el alta hospitalaria (fase de estabilidad clínica), se determinaron PCT y ECA.

Las técnicas empleadas para la determinación de los tres biomarcadores fueron:

- Procalcitonina:
 - Fabricante: BRAHMS
 - Técnica: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA). Es una técnica sandwich que usa un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-CPT y un anticuerpo monoclonal anti-CPT marcado con quelato de rutenio.
- Enzima Conversora de Angiotensina:
 - Fabricante: Trinity Biotech
 - Técnica: Espectrofotometría cinética. Se mide la disminución de absorbancia a 340nm al disminuir la concentración de FAPGG por acción de la ECA

4. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio siguió las directrices fundamentales de la Declaración Internacional de Helsinki y previo a su implantación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), con el expediente C.P. – C.I. PI13/0019 el 30 de enero de 2013, más la enmienda (Acta Nº CP12/2015), para utilizar las muestras de la colección en la determinación de los nuevos biomarcadores.

5. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables y datos de los pacientes recogidos se adjuntan en el Anexo 3, aunque los principales fueron:

- Datos de filiación
- Variables clínicas: peso, talla, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidad, etiología de IC
- Variables de laboratorio
- Tratamiento al ingreso y al alta
- Datos de ECG y ecocardiograma
- Datos de ecografía pulmonar
- Datos evolutivos: reingresos por IC y mortalidad por causa cardiovascular al año

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recogieron en una base de datos realizada con el programa Microsoft® Excel para Windows. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 20.0.

El análisis estadístico se ha dividido en dos partes fundamentalmente:

- Análisis descriptivo
- Análisis inferencial

6.1. Estudio descriptivo

Las variables en estudio se han descrito utilizando medidas descriptivas tales como frecuencias, porcentajes, mínimos, máximos, medias, desviaciones típicas, medianas, rangos intercuartílicos y gráficos. Los resultados se describieron mediante los estadísticos más adecuados. En primer lugar, se analizaron las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar si seguían una distribución normal. Las variables continuas se definieron mediante la media y desviación típica o mediana e intervalo intercuartílico si no seguían la normalidad. Asimismo, las variables cualitativas se describieron mediante porcentajes.

6.2. Estudio inferencial

6.2.1. Análisis Bivariante

Se han realizado multitud de cruces de diferentes variables. Para las variables que toman valores cuantitativos se ha aplicado el test de la T-Student para muestras independientes o el análisis de varianza, si se cumplen las hipótesis necesarias, si no, se han utilizado las técnicas no paramétricas de la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis dependiendo del número de categorías de la variable en estudio. En aquellos casos en donde el ANOVA o el test de Kruskal-Wallis es significativo, se han realizado las comparaciones múltiples entre los grupos para ver cuáles de ellos son significativamente diferentes entre sí. Para datos pareados, se ha aplicado el test de la T-Student para muestras relacionadas, si se cumplen las hipótesis necesarias, si no, se ha utilizado la técnica no paramétrica de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

Para estudiar la asociación entre variables que toman valores cuantitativos, se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, que nos medirá el grado de asociación entre las variables. Este coeficiente oscila entre -1 y 1 . Un valor próximo a 1 indica una fuerte relación positiva entre ambas variables, es decir valores altos de una variable se corresponden con valores altos en la otra variable. Un valor próximo a -1 indica una fuerte relación negativa entre ambas variables, es decir valores altos de una variable se corresponden con valores bajos en la otra variable. Un valor próximo a 0 nos indica que no existe relación entre las dos variables.

Para las variables en estudio que toman valores cualitativos se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario. Igualmente, el nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

6.2.2. Análisis Multivariante

6.2.2.1. Regresión Logística

Se ha llevado a cabo una regresión logística para evaluar el efecto de una serie de variables (cuantitativos o cualitativos en forma de variables dummy) sobre la presencia o ausencia de un suceso. En este caso se ha utilizado para evaluar el efecto de una serie de variables

(biomarcadores y diferentes factores de riesgo, considerados conjuntamente) sobre el hecho de presentar mortalidad.

El objetivo de esta técnica es el de predecir el resultado que un cierto suceso ocurra o no en función de un conjunto de covariantes (variables independientes). No se realiza exactamente una previsión, sino que lo que se calcula es la probabilidad de ocurrencia que tiene dicho suceso. El modelo de regresión logística estima la probabilidad de que suceda un evento dados los valores de algunas características en el individuo:

$$P(\text{Ocurra el suceso}) = \frac{e^Z}{1 + e^Z} = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

$$\text{donde } Z = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_p \cdot X_p$$

También se ha utilizado la regresión logística no tanto para estimar la probabilidad de ocurrencia de un suceso, sino por su habilidad para estimar la ventaja relativa (odds-ratio) de que ocurra el suceso a que no ocurra dadas determinadas condiciones. Para reconocer las variables con influencia significativa se ha utilizado un método de selección paso-a-paso hacia delante. El criterio de selección se basa en el *score statistic* a un nivel de significación de 0,05. Por otro lado, el criterio de eliminación se basa en la probabilidad del estadístico de razón de verosimilitud (likelihood ratio) basándose en las estimaciones de máxima verosimilitud parcial, exigiendo un nivel de significación superior a 0,10 para salir.

6.2.2.2. Análisis de Supervivencia

Se han realizado un análisis de supervivencia, con el objetivo de determinar qué variables influyen o modifican el riesgo de padecer un evento, en nuestro caso, evento muerte, considerando el tiempo transcurrido en días desde que el ingreso hasta la aparición del evento muerte, si lo ha habido, o hasta que se terminó el tiempo de seguimiento sin haberse producido el evento, o dejó de tener información acerca del paciente (casos censurados).

Para ello se ha utilizado un conjunto de técnicas estadísticas denominadas “Análisis de Supervivencia”, estas técnicas son de tipo no paramétrico, ya que únicamente se pretende contrastar cómo se modifica el riesgo de fallo por efecto de variables externas, y no se dispone de información acerca de la distribución que sigue dicho riesgo, en todo caso y de forma intuitiva se examinarán los gráficos (función de supervivencia y función de riesgo acumulado

estimados) que proporcionarán una idea aproximada de cómo evoluciona el riesgo en función del tiempo transcurrido desde que se inició el seguimiento.

6.2.2.2.1. Kaplan-Meier

Se ha procedido a analizar de una forma puramente descriptiva la función de supervivencia y la función de riesgo acumulado (estimador producto límite de Kaplan-Meier), contrastando si la función de riesgo es diferente en función de la presencia de ciertos factores. Para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, haciendo el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) por parejas de grupos para variables cualitativas, y el de tendencia lineal para variables ordinales o continuas. Anteriormente se ha contrastado la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis exige que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se crucen, y que los logaritmos de los estimadores de la función de riesgo acumulado en los grupos sean líneas paralelas.

6.2.2.2.1. Regresión de Cox

Se ha llevado a cabo regresión de Cox de riesgo proporcional para contrastar el efecto simultáneo, de las variables en estudio que resultan significativas en el análisis de Kaplan-Meier.

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo $h(t)$, viene dada por una función de riesgo base $h_0(t)$ (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ($\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Las estimaciones de los coeficientes son los valores de B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe de llevar a cabo con $\exp(B)$ que indica el ratio entre las funciones de riesgo de las personas que tienen la característica a aquellas que no la tienen (variables cualitativas) o el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable (variables cuantitativas).

Se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo de regresión de Cox multivariante (incluyendo más de una covariable): método introducir, paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, paso a paso hacia atrás de razón de verosimilitud, paso a paso hacia delante manual y paso a paso hacia atrás manual. Finalmente se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante, por ser el que nos proporcionaba un mejor ajuste.

Anteriormente a la estimación del modelo se ha contrastado la hipótesis de riesgo proporcional que exige esta regresión. Esta hipótesis exige que la ratio entre los riesgos para dos casos debe ser constante a lo largo del tiempo.

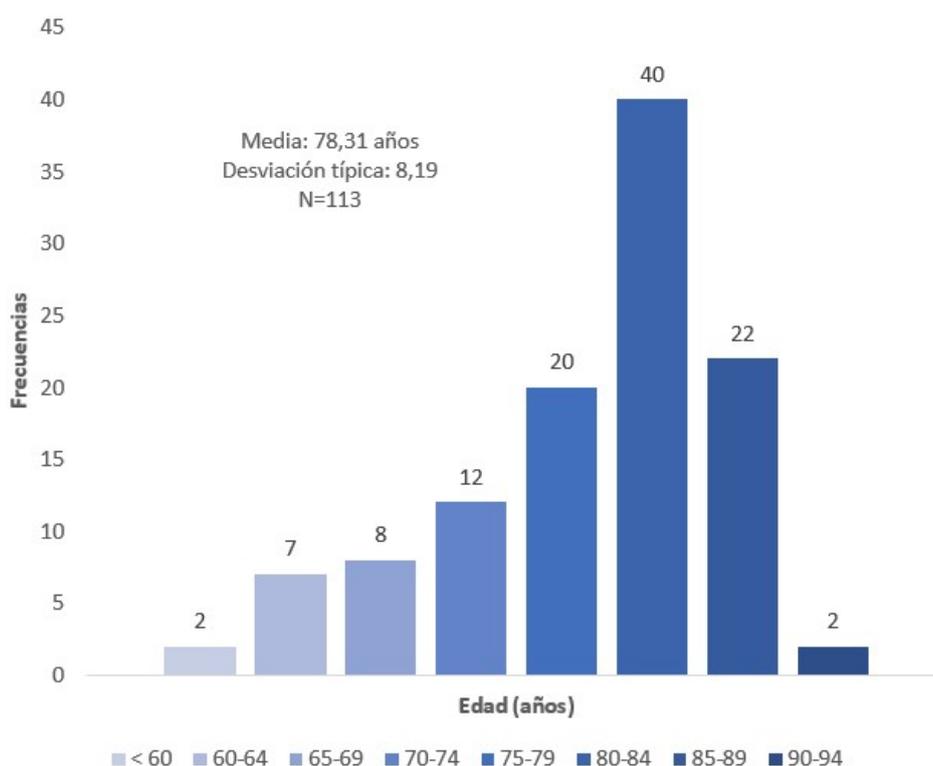
RESULTADOS

1. POBLACIÓN A ESTUDIO

1.1. Datos demográficos

Durante el estudio se incluyeron un total de 115 pacientes con edades comprendidas entre los 48 y 92 años, distribuidos según se puede observar la figura 11. La edad media fue de 78,31 años y la mediana de 80 años (rango intercuartílico (RIC) de 10 años).

Figura 11. Distribución por edades de los pacientes incluidos en el estudio



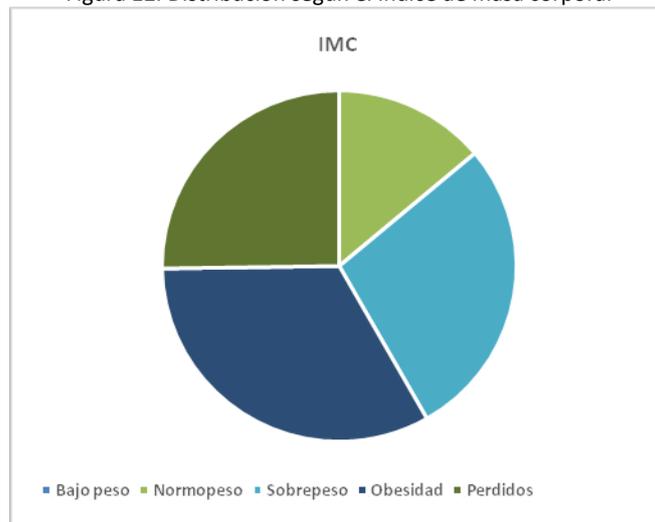
Del total de pacientes incluidos, 55 (47,8%) eran hombres, y 58 (50,4%) eran mujeres, sin observar diferencias significativas entre ambos sexos según la edad (media $77,04 \pm 9,55$ años; mediana 81 (RIC 13) años en el caso de los hombres y $79,52 \pm 6,5$ años, mediana 80 (RIC 10) años en el caso de las mujeres, $p 0,320$). La estancia media fue de $10,28 \pm 7,8$ días, con una mediana de 8 días (RIC 5).

1.2. Datos antropométricos

El peso medio de los pacientes fue de $77,16 \pm 15,3$ Kg y el Índice de Masa Corporal (IMC) $29,64 \pm 5,58$ Kg/m². En el caso de los hombres el peso medio fue de $83,11 \pm 13,33$ Kg y el de las mujeres $70,34 \pm 14,77$ Kg, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p 0,000$). El IMC de los hombres fue de $29,79$ Kg/m² y el de las mujeres $29,46$ Kg/m² sin observarse

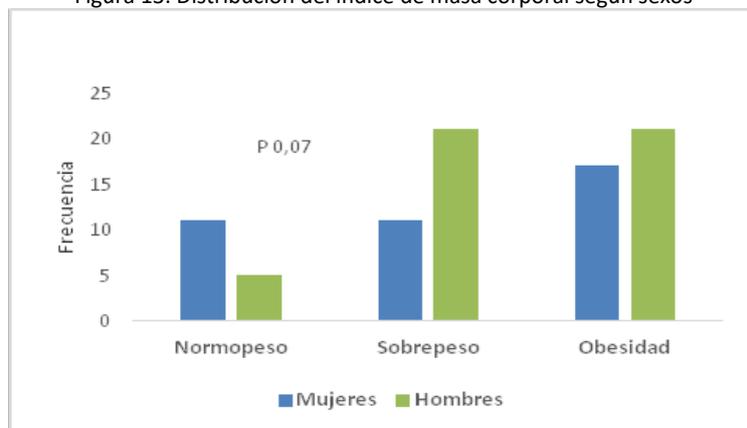
diferencias significativas ($p 0,477$). Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del IMC (bajo peso: $IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$; normal: IMC entre $18,5$ y $24,99 \text{ Kg/m}^2$; sobrepeso: IMC entre 25 y $29,99 \text{ Kg/m}^2$; obesidad: $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), los pacientes presentaban la distribución que se muestra en la Figura 12. El 18,6% de los pacientes presentaban normopeso, el 37,2% sobrepeso y el 44,2% obesidad.

Figura 12. Distribución según el índice de masa corporal



No existen diferencias de la distribución del peso según edad ($p 0,70$), y tras el análisis según sexo, aunque no de manera significativa, sí se observan ciertas diferencias ($p 0,07$): los hombres presentan una mayor proporción de sobrepeso y obesidad frente a las mujeres (89,4% vs 71,8%). En la figura 13 se muestra la distribución del índice de masa corporal según sexos.

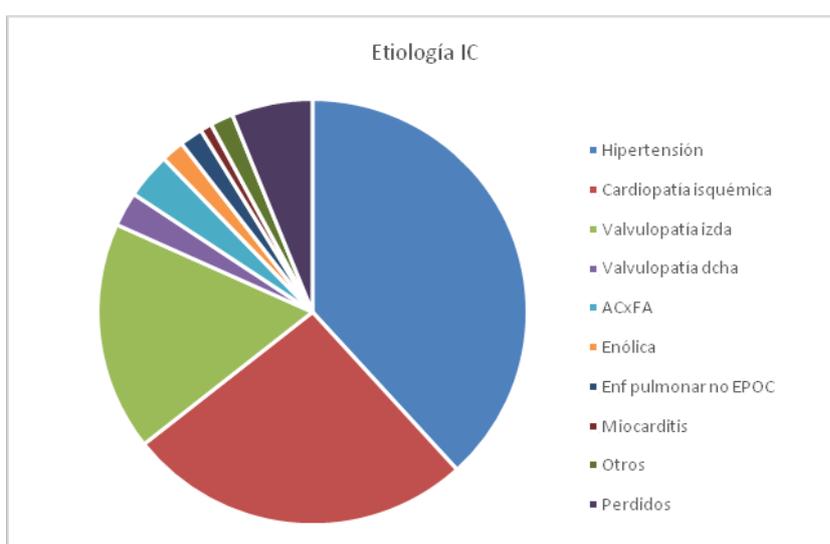
Figura 13. Distribución del índice de masa corporal según sexos



1.3. Etiología de la insuficiencia cardiaca

La etiología más frecuente de los pacientes incluidos en el estudio fue la cardiopatía hipertensiva (40,7% de los casos), seguido de la cardiopatía isquémica que contaba con un 27,8% de los casos. La enfermedad valvular suponía el 21,3% de los casos (11,1% la aórtica, 7,4% la mitral y 2,8% la valvulopatía derecha). El 10,3% restante, presentaba otras etiologías: 3,7% Arritmia Completa por Fibrilación Auricular (ACxFA), 1,9% miocardiopatía de origen enólico, 1,9% enfermedad pulmonar no EPOC, 0,9% miocarditis y 1,9% idiopática. Estos datos se muestran en la Figura 14.

Figura 14. Etiología de la IC (%) en la población a estudio



ACxFA: Arritmia completa por fibrilación auricular; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En el análisis comparativo entre sexos pudo observarse que la cardiopatía isquémica (40% vs 16%) y la miocardiopatía enólica (3,8% vs 0%) fueron más frecuentes en varones, mientras que en mujeres fueron más frecuentes la cardiopatía hipertensiva (46,4% vs 34,6%), la patología valvular (28,6% vs 13,4%), así como la ACxFA (5,4% vs 1,9%), aunque no pudo realizarse test estadístico debido a la escasez de datos en alguna de las categorías. Ver Tabla 7 y Figura 15.

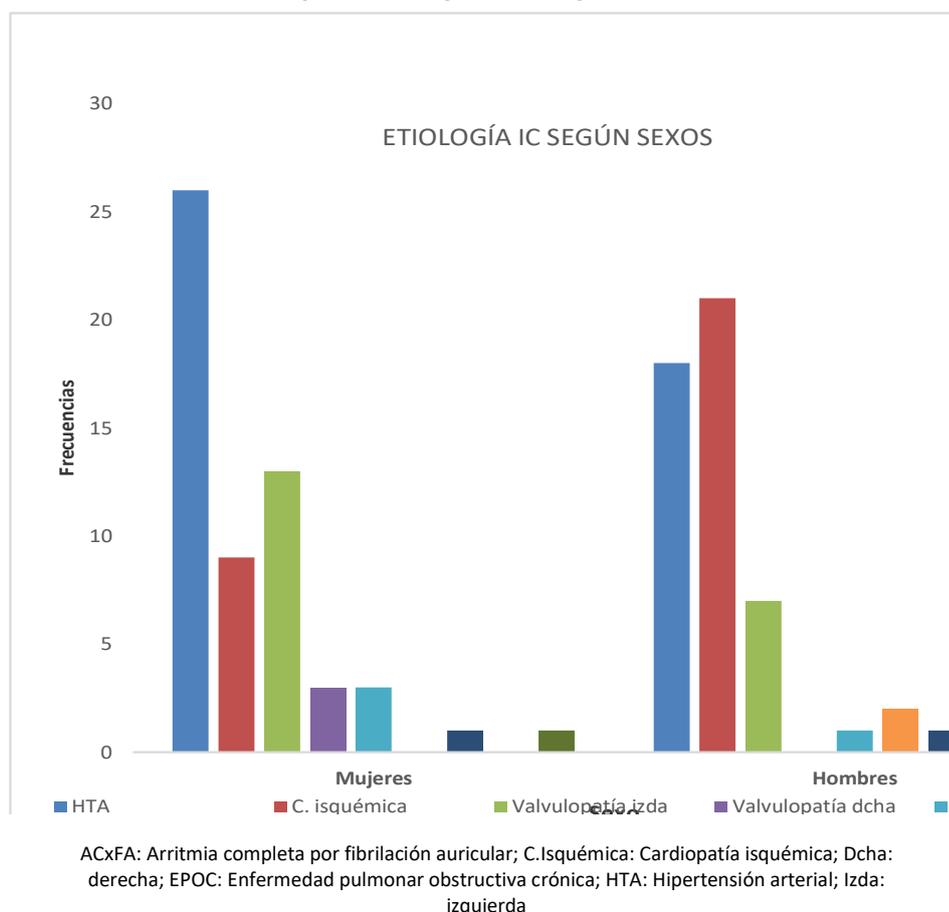
Tabla 7. Etiología de la IC según sexos

ETIOLOGÍA	MUJER (N, %)	HOMBRE (N, %)
Hipertensión	26 (46,4)	18 (34,6)
Cardiopatía isquémica	9 (16,1)	21 (40,4)
Valvulopatía mitral	7 (12,5)	1 (1,9)
Valvulopatía aórtica	6 (10,7)	6 (11,5)
Valvulopatía derecha	3 (5,4)	0 (0)
ACxFA	3 (5,4%)	1 (1,9)
Enólica	0 (0)	2 (3,8)

ETIOLOGÍA	MUJER (N, %)	HOMBRE (N, %)
Enfermedad pulmonar no EPOC	1 (1,8)	1 (1,9)
Miocarditis	0 (0)	1 (1,9)
Otras	1 (1,8)	1 (1,9)

ACxFA: Arritmia completa por fibrilación auricular; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Figura 15. Etiología de la IC según sexos



1.4. Constantes vitales

La media de tensión arterial sistólica (TAS) al ingreso fue de $144,24 \pm 27,30$ mmHg y de tensión arterial diastólica (TAD) de $75,65 \pm 13,66$ mmHg. Los pacientes presentaron una frecuencia cardiaca media de $84,83 \pm 21,22$ latidos por minuto, y en cuanto a la saturación de oxígeno, se observó una cifra media de $93,68 \pm 3,95$ %.

Analizando las variables según sexos, no se observaron diferencias significativas de estas variables, salvo en el caso de la TAD donde se observó que las mujeres presentaban cifras

significativamente inferiores (79 mmHg en hombres vs 72 mmHg en mujeres, p 0,009). Tampoco se han observado diferencias según la edad.

1.5. Comorbilidad y trastornos asociados

El estudio de las comorbilidades asociadas a la IC, se muestra en la Tabla 8. Como puede observarse, la comorbilidad más frecuente fue la HTA presente en el 85,7% de los pacientes, seguida de ACxFA que la presentaban el 62,8%, y DM que afectaba al 39,8% de los pacientes.

Tabla 8. Comorbilidades asociadas a IC

PATOLOGÍA PREVIA	SI (N, %)	NO (N, %)
Tabaquismo		
No fumador	31 (52,5%)	28 (47,5%)
Fumador-Exfumador	28 (47,5%)	31 (52,5%)
Cardiopatía isquémica	37 (32,7)	76 (67,3)
EPOC	20 (17,7)	93 (82,3)
Hipertensión arterial	96 (85,7)	16 (14,3)
ACxFA	71 (62,8)	42 (37,2)
Diabetes Mellitus	45 (39,8)	68 (60,2)
Insuficiencia Renal	26 (23,0)	87 (77,0)
Anemia	21 (18,6)	92 (81,4)
Diagnóstico previo de IC	78 (69)	35 (31)
Otras	35 (31,3)	77 (68,8)

ACxFA: Arritmia completa por fibrilación auricular; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: Insuficiencia cardiaca

A continuación, se han estudiado las comorbilidades según sexos. Hubo diferencias significativas de algunas de ellas en función del sexo, con una mayor prevalencia en hombres de EPOC (15 [27,3%] vs 5 [8,6%] en mujeres, p 0,019) y tabaquismo (25 [71,4%] activo o inactivo en hombres vs 3 [12,5%] en mujeres, p 0,000), y cardiopatía isquémica (23 [41,8%] en hombres vs 14 [24,1%] en mujeres, con una asociación próxima a la significación p 0,072). No se observaron diferencias en el resto de las patologías.

Según la edad, se observó una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes menores de 80 años (26 [45,6%] vs 11 [19,6%] en mayores de 80, p 0,006) y de EPOC (14 [24,6%] en menores de 80 vs 6 [10,7%] en mayores de 80, con una asociación próxima a la significación, p 0,093). No se ha observado diferente prevalencia de otras comorbilidades según la edad de los pacientes.

1.6. Variables analíticas

Los principales valores de laboratorio presentes en la analítica realizada en las primeras 24-48 horas, se pueden revisar en la Tabla 9, mostradas como media (DE) y mediana (RIC).

Tabla 9. Estudio analítico durante las primeras 24-48 horas del ingreso

	MEDIA	DE	MEDIANA	RIC
Hemoglobina (g/dL)	12,23	2,1	12,2	3,1
Hematocrito (%)	37,55	6,26	37,3	8,6
ADE (%)	17,11	7,40	15,4	2,9
VCM (fl)	97,13	75,48	91,3	9,7
Leucocitos (u/mm ³)	7046,85	2511,13	6700	2700
Urea (mg/dL)	0,56	0,24	0,51	0,29
Creatinina (mg/dL)	1,16	0,38	1,09	0,55
eFG– MDRD (mL/min/1,73m ²)	59,62	22,52	57,10	28
CKD-EPI (mL/min/1,73 m ²)	57,43	19,85	57	30
Ácido úrico (mg/dL)	7,97	2,19	7,6	2,6
Sodio (mEq/L)	141,99	2,98	142,4	3,8
Potasio (mEq/L)	3,99	0,46	4,04	0,68
GGT (U/L)	69,18	78,01	41	63
Colesterol total (mg/dL)	144,18	34,69	141	47
Triglicéridos (mg/dL)	102,62	44,56	90	43
Proteínas totales (g/dL)	6,41	0,59	6,44	0,74
Albúmina (g/dL)	3,22	0,39	3,2	0,5
Ferritina (ng/mL)	166,09	239,57	85	190
VSG (mm/h)	41,74	27,13	36	40

ADE: ancho de distribución eritrocitaria; DE: desviación estándar; eFG: filtrado glomerular estimado; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; MDRD: Modification of Diet Renal Disease; RIC: rango intercuartílico; VCM: volumen corpuscular medio; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Estudiando estos datos según sexos, se han observado diferencias entre hombres y mujeres respectivamente, en la hemoglobina (12,99 ±2,09 g/dL vs 11,52 g/dL, p 0,000), hematocrito (39,75 ±6,35 % vs 35,46 ±5,46 %, p 0,000), VCM (93,14±7,86 fl vs 100,91±105,38 fl, p 0,002), creatinina (1,21 [0,46] mg/dL vs 0,97 [0,52] mg/dL, p 0,002), ácido úrico (8,20 [2,5] mg/dL vs

7,30 [2,8] mg/dL, p 0,047) y ferritina (122 [211] ng/mL vs 60 [109] ng/mL, p 0,003). No se observaron diferencias significativas en el resto de parámetros según sexos, ni según la edad de los pacientes.

1.6.1. Insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal

Como se ha descrito previamente, el 23% de los pacientes presentaban antecedente de insuficiencia renal crónica (IRC). Dividiendo a los pacientes según la función renal al ingreso, según los distintos grados de IR de la clasificación de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (Sin Enfermedad Renal Crónica: $FG > 90$ mil/min/1,73m² con factor de riesgo; estadio 1: $FG > 90$ mil/min/1,73m²; estadio 2: FG 60-89 mil/min/1,73m²; estadio 3: FG 30-59 mil/min/1,73m²; estadio 4: FG 15-29 mil/min/1,73m²; estadio 5: $FG < 15$ mil/min/1,73m² o diálisis). Modificado de "Clasificación según la KDOQI" (88), se observó la siguiente distribución (Tabla 10).

Tabla 10. Distribución de pacientes según su FGe por las distintas fórmulas

ESTADIO IR SEGÚN FG	N (%) SEGÚN CKD- EPI	N (%) SEGÚN MDRD
1	8 (7,08%)	12 (10,62%)
2	44 (38,94%)	39 (34,51%)
3	55 (48,67%)	56 (49,56%)
4	6 (5,31%)	6 (5,31%)
5	0 (0%)	0 (0%)

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; FGe: Filtrado Glomerular estimado; IR: Insuficiencia Renal; MDRD: Modification of Diet Renal Disease

Según CKD-EPI el 46% de los pacientes presentaron un FG estimado al ingreso > 60 mL/min/1.73 m², y el 54% presentaban IR. Según la fórmula MDRD, el 45,1% de los pacientes presentó FG estimado > 60 mL/min/1.73 m², y el 54,9% IR, por lo que ambas ecuaciones clasifican de manera similar a los pacientes con IR. El coeficiente de correlación de Pearson confirma una fuerte asociación lineal entre CKD-EPI y MDRD (0,968). Ver Figuras 16 y 17.

Figura 16. Correlación de Pearson entre las distintas fórmulas de cálculo del eFG.

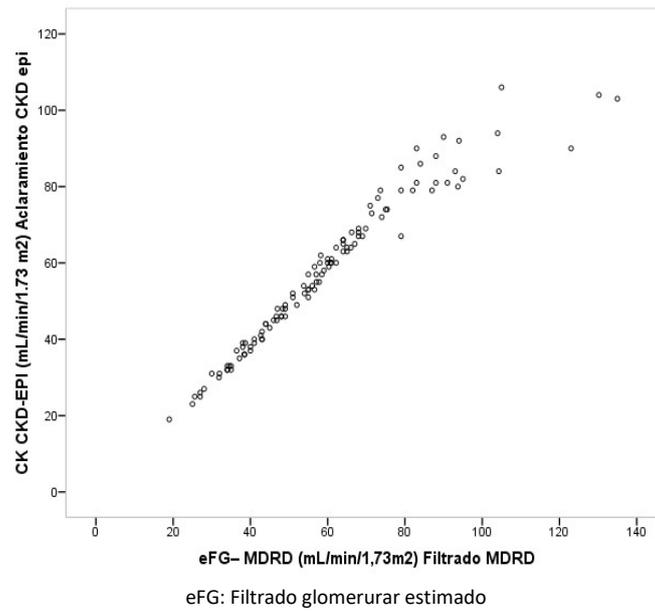
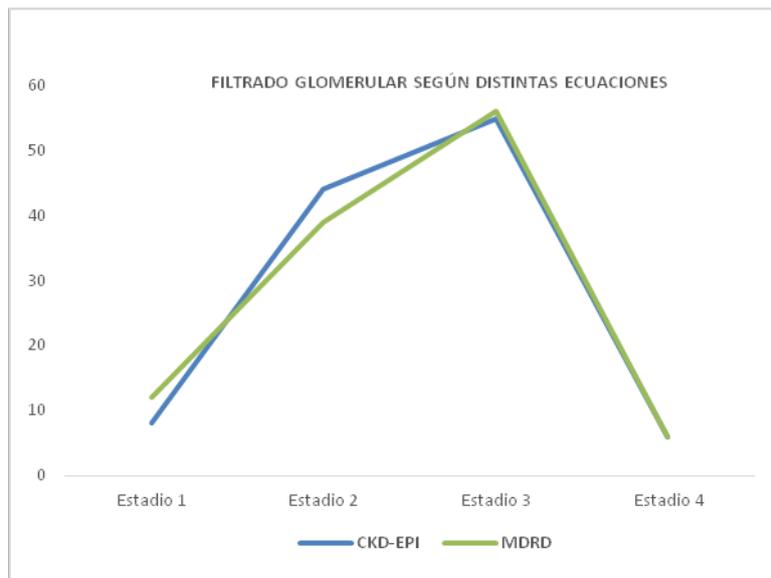


Figura 17. Distribución de los pacientes según las fórmulas de eFG CKD-EPI y MDRD



CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eFG: Filtrado Glomerular estimado; MDRD: Modification of Diet Renal Disease

Las características de los pacientes según la presencia o no de IR durante el ingreso se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Características poblacionales según la función renal

	eFG < 60 mL/min/1,73m ²	eFG _e ≥ 60 mL/min/1,73m ²	p
DATOS DEMOGRÁFICOS			
Edad (años)	81(8)	78 (15)	0,018
Mayores de 80 años	35 (57,4)	21 (40,4)	0,107
Varones	28 (45,9%)	27 (51,9%)	0,653
Estancia (días)	9,00 (7)	8,00 (4)	0,079
COMORBILIDADES			
HTA	54 (90,0%)	42 (80,8%)	0,262
Cardiopatía isquémica	21 (34,4%)	16 (30,8%)	0,832
Insuficiencia renal crónica	24 (39,3%)	2 (3,8%)	0,000
Diabetes mellitus	26 (42,6%)	19 (36,5%)	0,641
EPOC	12 (19,7%)	8 (15,4%)	0,550
Anemia	14 (23,0%)	7 (13,5%)	0,294
DATOS ANALÍTICOS			
Hemoglobina g/dL	11,76±1,94	12,79±2,17	0,009
ADE, %	15,90 (3,1)	15,30 (2,1)	0,078
Ácido úrico, mg/dL	8,68±2,38	7,15±1,64	0,000
Urea, g/L	0,65 (0,33)	0,41 (0,19)	0,000
Creatinina, mg/dL	1,41±0,32	0,87±0,20	0,000
Cistatina C ingreso, mg/L	1,71 (0,62)	1,22 (0,46)	0,000
NtproBNP, ingreso, pg/mL	3841 (5755)	2611 (4139)	0,022
CA125 ingreso, UI/mL	59,34 (94,16)	45,81 (70,44)	0,261
Colesterol total, mg/dL	143,53±34,95	144,94±34,73	0,832
Albúmina, g/dL	3,21±0,41	3,24±0,39	0,704
GGT, UI/mL	38,50 (66)	43,00 (67)	0,705
Ferritina, mg/dL	73,00 (101)	94,50 (211)	0,445
VSG, mm	36,50 (36)	35,50 (43)	0,766
Sodio, mEq/L	142,00 (4,0)	142,75 (3,5)	0,754
Potasio, mEq/L	4,11±0,46	3,86±0,43	0,003
DATOS CLÍNICOS			
IMC, kg/m ²	27,61 (7)	29,83 (7)	0,117
Estertores crepitantes	59 (96,7%)	50 (96,2%)	1,000
Edema extremidades inferiores	47 (77%)	36 (69,2%)	0,469
Ingurgitación yugular	38 (63,3%)	25 (48,1%)	0,152

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. ADE: ancho de distribución eritrocitaria; CA125: antígeno carbohidrato CA125; eFG: filtrado glomerular estimado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; HTA: Hipertensión Arterial; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; VSG: Velocidad de Sedimentación Glomerular

Los pacientes con IR eran más ancianos y presentaban al ingreso concentraciones más elevadas de ácido úrico, urea, creatinina y potasio, y más bajas de hemoglobina. También presentaban cifras más elevadas de NT-proBNP y Cistatina C (CisC), no así de CA125.

Los pacientes con dilatación de vena cava inferior mediante ecografía abdominal, presentan aclaramientos de creatinina (mediante la fórmula CKD-EPI) menores que los pacientes sin dilatación de la misma ($57,88 \pm 18,27$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$ vs $65 \pm 22,25$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$) aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas (p 0,209). Sin embargo, los pacientes con una vena cava inferior no colapsable presentaban una peor función renal que aquellos con cava colapsable ($55,94 \pm 17,34$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$ vs $70,76 \pm 22,13$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$, p 0,011).

1.7. Datos ecocardiográficos

Los datos que se muestran a continuación corresponden a 105 pacientes a los que se realizó ecocardiograma, que corresponde al 91,3% del total. Los pacientes a los que no se realizó ecocardiograma (8,7%) fueron principalmente aquellos que fallecieron de forma precoz durante el ingreso hospitalario, o aquellos de edad más avanzada ($80,77 \pm 9,4$ vs $77,99 \pm 8$ años, p 0,11) y estancias más cortas ($7,08 \pm 4$ vs $10,7 \pm 8$ días, p 0,03). Las características ecocardiográficas se muestran a continuación en la Tabla 12.

Tabla 12. Hallazgos ecocardiográficos en la población a estudio

	N	MEDIA	DE	MEDIANA	RIC
FEVI	89	49,66	15,71	50,00	25
Diámetro AI	98	48,37	9,57	47,00	12
Índice AI	30	63,58	28,95	58,72	26,02
Índice masa VI	91	118,79	42,25	115,00	48
Índice E/A	28	3,21	9,60	1,08	1,21
TAPSE	20	17,30	3,11	16,50	4

DE: Desviación estándar; FEVI: Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo; AI: Aurícula Izquierda; RIC: Rango intercuartílico; TAPSE: Tricuspid annulus plane systolic excursion.

En la muestra se observó un diámetro medio de AI de $48,37 \pm 9,57$ mm, sin diferencias según la FEVI, con un 80% de pacientes con diámetro ≥ 40 mm (69,9% del total de pacientes de la muestra). Un 54% de los pacientes presentaba un índice masa de VI ≥ 100 g/m², con diferencias en la masa del VI entre los distintos grupos según la FEVI, siendo más elevada en aquellos con IC-FED ($127,79$ g/m² vs $109,04$ g/m², p 0,01). Un 73,3% de los pacientes presentaban una presión de la arteria pulmonar (PAPs) mayor o igual a 30 mmHg, y un 34,7% de los pacientes presentaba dilatación de Ventrículo Derecho (VD). En el 55% de los pacientes

se recogieron alteraciones de la contractilidad, y de éstos el 42,2% presentaron alteraciones de la contractilidad (26,6% segmentaria, 15,6% global), y además sí hubo diferencias significativas según la FEVI, presentando mayor porcentaje de alteraciones segmentarias de la contractilidad los pacientes con IC-FED con respecto a los pacientes con IC-FEP (53,8% vs 7,9%, p 0,000).

Se han estudiado las características poblacionales según los pacientes presentasen FEVI deprimida o preservada, y se muestra a continuación en la tabla 13.

Tabla 13. Características poblacionales según la FEVI

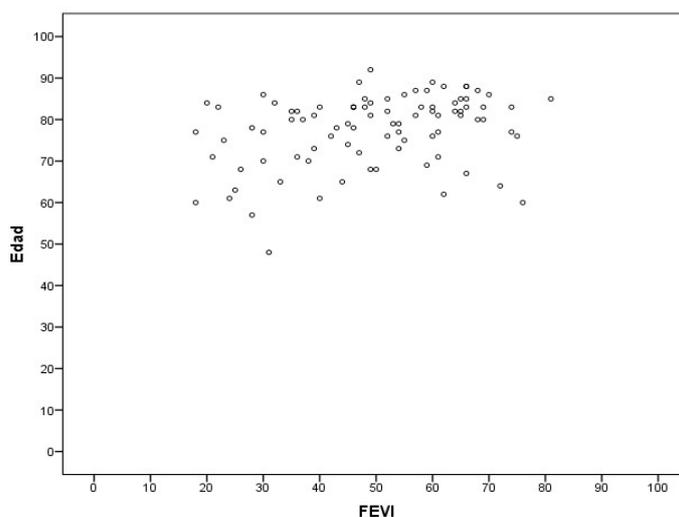
	FEVI DEPRIMIDA	FEVI PRESERVADA	P
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
Edad, años	78,00 (13)	81,00 (9)	0,037
Estancia, días	8,00 (5)	8,00 (6)	0,679
Mujeres, n (%)	13 (27,1%)	38 (66,7%)	0,000
TAS al ingreso, mmHg	139,28 ±26,51	147,88±28,46	0,121
NYHA III-IV	10 (9,9%)	11 (10,9%)	0,830
COMORBILIDADES			
HTA	38 (80,9%)	50 (87,7%)	0,488
C isquémica	25 (52,1%)	12 (21,1%)	0,002
ACxFA	24 (50,0%)	42 (73,7%)	0,021
IRC	13 (27,1%)	11 (19,3%)	0,476
Diabetes mellitus	24 (50,0%)	19 (33,3%)	0,126
EPOC	17 (35,4%)	3 (5,3%)	0,000
Anemia	10 (20,8%)	9 (15,8%)	0,679
DATOS ANALÍTICOS			
Hemoglobina, g/dL	12,43 ± 0,45	12,19 ± 0,56	0,568
Ácido úrico, mg/dL	8,30 (3,5)	7,30 (1,9)	0,112
Urea, g/L	0,54 (0,23)	0,47 (0,32)	0,546
Creatinina, mg/dL	1,21 (0,44)	1,00 (0,57)	0,040
Proteínas totales, g/dL	6,47 ± 0,54	6,35 ± 0,66	0,340
Albumina, g/dL	3,28 ± 0,40	3,18 ± 0,42	0,229
Colesterol total, mg/dL	137,50 (46)	141,00 (44)	0,217
GGT, UI/mL	47,00 (70)	36,00 (54)	0,092
Sodio, mEq/L	141,95 (4,1)	142,40 (3,7)	0,887
Potasio, mEq/L	4,40 ± 0,40	3,98 ± 0,51	0,811
DATOS CLÍNICOS			
IMC Sobrepeso-obesidad (n, %)	37 (90,2%)	33 (73,3%)	0,083
Edemas extremidades inferiores	35 (72,9%)	43 (75,4%)	0,944
Ingurgitación yugular	27 (57,4%)	32 (56,1%)	1,000

	FEVI DEPRIMIDA	FEVI PRESERVADA	P
DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS			
Diámetro AI	48,00 (13)	46,50 (13)	0,489
Índice masa VI	128,00 (50)	101,00 (37)	0,001
PAPs mayor de 30	30 (69,8%)	36 (76,6%)	0,622
Alteraciones contractilidad			0,000
Segmentaria	14 (50,0%)	4 (9,5%)	
Global	9 (32,1%)	2 (4,8%)	

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. ACxFA: Arritmia completa por fibrilación auricular; AI: Aurícula Izquierda; CA125: antígeno carbohidrato 125; eFG: filtrado glomerular estimado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GGT: gamma-glutamil transferasa; HTA: hipertensión arterial; IMC: Índice de masa corporal; LBK: líneas B de Kerley; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; PAPs: Presión de Arteria Pulmonar; VI: Ventrículo Izquierdo.

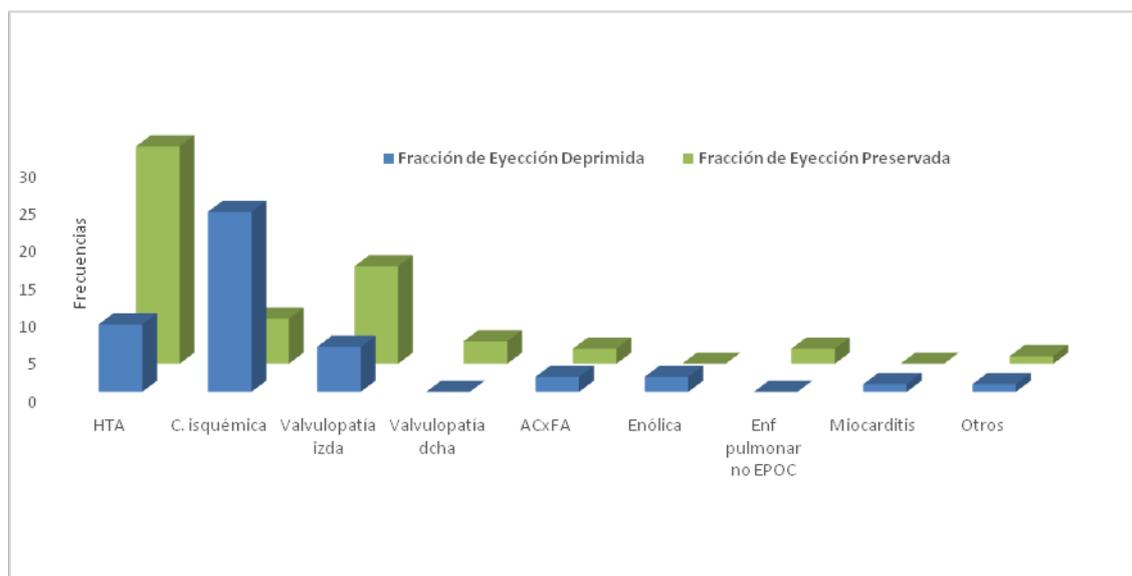
Los pacientes con IC-FED eran más frecuentemente varones (72,9% en IC-FED vs 33,3% en IC-FEP, p ,000), presentaban cardiopatía isquémica en más casos (52,1% vs 21,1%, p 0,002) y EPOC (35,4% vs 5,3%, p 0,000), y menor prevalencia de ACxFA (50% vs 73,7%, p 0,021). Los pacientes con IC-FED presentan mayores concentraciones de creatinina (1,21 [0,44] mg/dl vs 1 [0,57] mg/dl, p 0,04). La edad y la FEVI presentaron una correlación positiva débil, aunque significativa (r=0,312, p 0,003).

Figura 18. Correlación entre FEVI y Edad



En cuanto a la etiología de la IC, los pacientes con IC-FED presentaban cardiopatía isquémica como principal causa (53,3% vs 10,7%) mientras que los pacientes con IC-FEP presentaban mayoritariamente causa hipertensiva (20,0% vs 51,8%), aunque no pudo realizarse test estadístico debido a la escasez de datos en alguna de las categorías. A continuación, se muestra el gráfico de barras de la etiología de IC según la FEVI fuera deprimida o preservada.

Figura 19. Etiología de IC según FEVI



ACxFA: arritmia completa por fibrilación auricular; C. isquémica: cardiopatía isquémica; dcha: derecha; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; izda: izquierda.

En cuanto a la distribución según la FEVI, 48 pacientes (45,7%) presentaban FEVI deprimida y 57 (54,3%) preservada. Sin embargo, las nuevas guías europeas de IC, han propuesto una nueva categoría de IC, según la FEVI, apareciendo por primera vez un grupo denominado fracción de eyección intermedia (IC-FEM: FEVI 40-49%). En la siguiente tabla podemos ver la distribución de los pacientes según la nueva clasificación de la FEVI.

Tabla 14: Clasificación de los pacientes según su fracción de eyección

	IC FEVI deprimida (<40%)	IC FEVI intermedia (40 y 49%)	IC FEVI preservada (> 50%)
Clasificación clásica (*)	48 (45,7%)	-	57 (54,3%)
Clasificación nueva (**)	26 (29,2%)	18(20,2%)	45 (50,6%)

* McMurray "et al" (1); ** Ponikowski "et al" (2)

Como puede observarse, el número de pacientes con FEVI preservada que se muestra en la tabla 14, no coinciden entre ambas clasificaciones. Esto es debido a que en 16 pacientes no se disponía del dato numérico del porcentaje de la FEVI sino sólo si se trataba de FEVI deprimida o preservada y esto ha hecho que no todos los pacientes pudieran ser reclasificados según las nuevas guías (sólo se han reclasificado aquellos en los que se disponía del dato numérico de FEVI).

Como se puede ver, los pacientes previamente clasificados como IC con FEVI deprimida se desdoblan en aquellos con una FEVI < 40%, y FEVI entre 40 y 49%. Este nuevo grupo de FEVI

intermedia constituye el 40% de los pacientes previamente descritos como con FEVI deprimida.

A la luz de esta nueva clasificación, es importante analizar y perfilar las características clínicas de este nuevo subgrupo de pacientes (Tabla 15).

Tabla 15. Características poblacionales según la nueva clasificación según FEVI

	FEVI: DEPRIMIDA (A)	FEVI: INTERMEDIA (B)	FEVI: PRESERVADA (C)	P
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS				
Edad, años	74,00 (17)	82,00 (8)	82,00 (9)	0,005 A-B: 0,048 A-C: 0,006
Estancia, días	8,00 (3)	8,00 (12)	8,00 (4)	0,746
Mujeres, n (%)	4 (15,4%)	7 (38,9%)	31 (68,9%)	0,000
COMORBILIDADES				
HTA	21 (84,0%)	15 (83,3%)	41 (91,1%)	-
Cardiopatía isquémica	14 (53,8%)	10 (55,6%)	9 (20,0%)	0,003
Fibrilación auricular	13 (50,0%)	10 (55,6%)	33 (73,3%)	0,112
Insuficiencia renal crónica	5 (19,2%)	8 (44,4%)	10 (22,2%)	0,125
Diabetes mellitus	12 (46,2%)	10 (55,6%)	18 (40,0%)	0,528
EPOC	9 (34,6%)	6 (33,3%)	2 (4,4%)	-
Anemia	4 (15,4%)	5 (27,8%)	7 (15,6%)	-
DATOS ANALÍTICOS				
NT-proBNP ingreso, g/mL	3901,50 (6948)	4748,00 (3787)	3010,00 (3730)	0,048
Cistatina C ingreso, mg/L	1,50 ± 0,34	1,64 ± 0,57	1,46 ± 0,57	0,443
CA125 ingreso, UI/mL	52,96 (68,24)	51,41 (91,09)	38,38 (88,77)	0,681
Hemoglobina, g/dL	12,92 ± 2,56	11,62 ± 1,65	12,12 ± 2,01	0,121
Ácido úrico, mg/dL	8,05 (3,0)	8,40 (3,6)	7,20 (2,2)	0,182
Urea, g/L	0,51 (0,22)	0,55 (0,31)	0,47 (0,36)	0,808
Creatinina, mg/dL	1,20 (0,34)	1,30 (0,63)	0,99 (0,59)	0,107
Proteínas totales, g/dL	6,49 ± 0,64	6,49 ± 0,40	6,37 ± 0,69	0,679
Albumina, g/dL	3,40 ± 0,38	3,16 ± 0,43	3,15 ± 0,44	0,069
Colesterol total, mg/dL	137,65 ± 32,65	133,50 ± 30,81	149,52 ± 38,26	0,189
GGT, UI/mL	58,00 (116)	46,00 (50)	32,00 (54)	0,054
Sodio, mEq/L	142,35 (4,0)	141,65 (4,3)	142,40 (3,4)	0,728
Potasio, mEq/L	3,91 ± 0,41	4,19 ± 0,32	3,95 ± 0,52	0,108
DATOS CLÍNICOS				
IMC, Sobrepeso-Obesidad (n, %)	20 (90,9%)	13 (86,7%)	25 (71,4%)	-
Edema extremidades	17 (65,4%)	16 (88,9%)	33 (73,3%)	0,212

	FEVI: DEPRIMIDA (A)	FEVI: INTERMEDIA (B)	FEVI: PRESERVADA (C)	P
inferiores				
Ingurgitación yugular	17 (65,4%)	9 (52,9%)	24 (53,3%)	0,576
DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS				
Diámetro AI	48,00 (16)	48,00 (8)	46,00 (13)	0,353
Índice masa VI	128,00 (49)	127,00 (37)	101,00 (43)	0,008 C-B: 0,046 C-A: 0,028
PAPS mayor de 30, n (%)	18 (78,3%)	10 (62,5%)	27 (75,0%)	0,523
Alteraciones contractilidad, n (%)				
Segmentaria	8 (61,5%)	5 (41,7%)	3 (9,1%)	-
Global	5 (38,5%)	3 (25,0%)	2 (6,1%)	

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CA125: antígeno carbohidrato 125; eFG: filtrado glomerular estimado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GGT: gamma-glutamil transferasa; HTA: hipertensión arterial; IMC: Índice de Masa Muscular; LBK: líneas B de Kerley; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; PAPS: Presión arterial pulmonar; VI: Ventrículo izquierdo.

Los pacientes con FEVI deprimida son más jóvenes que los que presentan FEVI intermedia o preservada, principalmente hombres, con mayor prevalencia de cardiopatía isquémica y concentraciones más altas de GGT. Además, su índice masa de VI es mayor en comparación con los otros dos grupos. A continuación, se muestra en la Tabla 16 las causas de IC de los distintos grupos, aunque no se ha podido realizar el test estadístico debido al tamaño de los mismos.

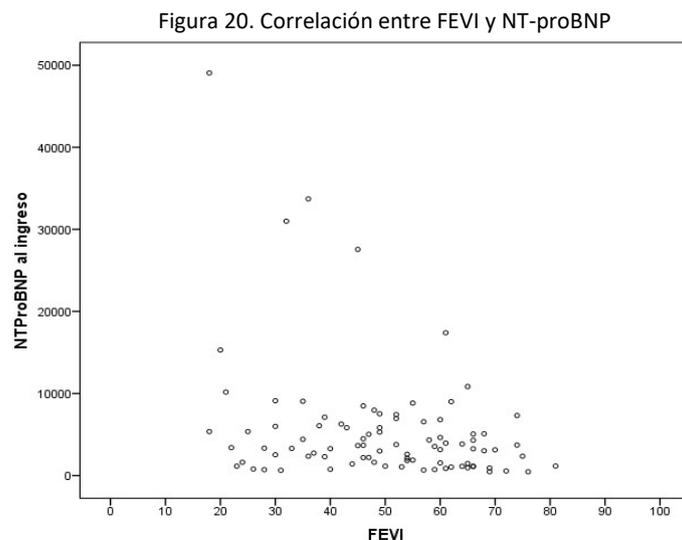
Tabla 16. Etiología IC según la nueva clasificación FEVI

ETIOLOGÍA	FEVI		
	Deprimida (n, %)	Intermedia (n, %)	PRESERVADA (n, %)
Hipertensión	7 (28,0)	2 (11,8)	24 (54,5)
Cardiopatía isquémica	13 (52)	10 (58,8)	6 (13,6)
Valvulopatía mitral	0 (0)	1 (5,9)	4 (9,1)
Valvulopatía aórtica	0 (0)	3 (17,6)	5 (11,4)
Valvulopatía derecha	0 (0)	0 (0)	3 (6,8)
ACxFA	1 (4)	1(5,9)	1 (2,3)
Enólica	2 (8)	0 (0)	0 (0)
Enfermedad pulmonar no EPOC	0 (0)	0 (0)	1 (2,3)
Miocarditis	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Otras	1 (4)	0 (0)	0 (0)

ACxFA: Arritmia completa por fibrilación auricular; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Relación entre FEVI y biomarcadores habituales en IC

Hemos constatado mayores concentraciones de NT-proBNP al ingreso en pacientes con FEVI deprimida en comparación con los que presentan FEVI preservada (4748,00 [5536] g/mL vs 2353,00 [3375] g/mL, $p = 0,005$). También hemos observado diferencias según la nueva clasificación de la FEVI en las concentraciones de NT-proBNP (3901,50 [6948] g/ml en FEVI deprimida, 4748,00 [3787] g/ml en FEVI intermedia y 3010,00 [3730] g/ml en FEVI preservada, $p = 0,048$). La FEVI y los niveles de NT-proBNP presentaron una correlación negativa ($r = -0,268$, $p < 0,011$).



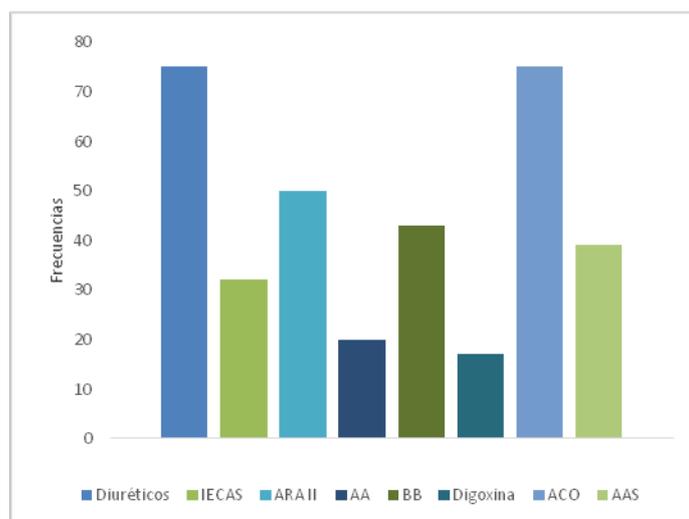
FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B

No hemos observado diferencias en las concentraciones de CisC y CA125 según la FEVI, ni tampoco correlación entre ellas.

1.8. Tratamiento farmacológico

El 74,42% de los pacientes tomaban diurético al ingreso, y el 15% digoxina. El 28,3% se encontraba en tratamiento con IECA, el 44,2% con antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) (1 paciente se encontraba en tratamiento con un IECA y un ARA II) y el 17,7% con antagonistas de los receptores de aldosterona. El 38,1% estaba tomando un betabloqueante, el 65,5% se encontraba en tratamiento anticoagulante y el 33,6% con un antiagregante.

Figura 21. Tratamiento farmacológico al ingreso



AA: Antialdosterónico; AAS: Antiagregante; ACO: Anticoagulante oral; ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BB: Bloqueador beta; IECAS: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina

A continuación, se ha estudiado la toma de fármacos, en función de determinados factores.

Según sexos, no se observaron diferencias significativas en la toma de fármacos salvo que en el grupo de mujeres se constató una mayor prescripción de digoxina (22,4% vs 7,3%, p 0,047), y en hombres mayor prescripción de IECA (20,7% vs 36,4%, p 0,101), aunque éste último no fue significativo. En el resto de tratamientos no se observaron diferencias significativas.

Por edades, tampoco se observaron diferencias significativas salvo en el tratamiento betabloqueante, aunque sí ciertas tendencias. Estos resultados se muestran en la Tabla 17. Como puede observarse, los pacientes que tomaban betabloqueante eran significativamente más jóvenes.

Tabla 17. Toma de fármacos según edad

	MENOR DE 80 N (%)	MAYOR DE 80 N (%)	P
IECA previamente	15 (26,3%)	17 (30,4%)	0,789
ARA II previamente	30 (52,6%)	20 (35,7%)	0,105
Antialdosterónico previamente	10 (17,5%)	10 (17,9%)	1,000
Betabloqueante previamente	30 (52,6%)	13 (23,2%)	0,002
Diurético previamente	39 (68,4%)	36 (64,2%)	0,97
Digoxina previamente	9 (15,8%)	8 (14,3%)	1,000

ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

En la siguiente tabla, se muestran los tratamientos prescritos tras el alta hospitalaria.

Tabla 18. Prescripción farmacológica en el momento del alta hospitalaria

FÁRMACO	SI N (%)	NO N (%)
Diurético	113 (98,2)	2 (1,7)
IECA	46 (40,7)	67 (59,3)
ARA II	43 (38,4)	69 (61,6)
Antialdosterónicos	37 (33)	75 (67)
Toma de IECA, ARA II o Antialdosterónico	99 (88,4)	13 (11,6)
Beta Bloqueante	55 (48,7)	58 (51,3)

ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Como puede observarse se prescribió diurético a 113 pacientes, mientras que no se prescribió a dos. Sin embargo, esos dos casos corresponden a dos valores perdidos: por lo que el porcentaje real de prescripción de diuréticos sería del 100%. En torno al 40% de los pacientes se les prescribió IECA y a un porcentaje similar ARA II.

2. ANÁLISIS DE CONGESTIÓN PULMONAR Y SISTÉMICA

2.1. Congestión pulmonar

Se realizó ecografía pulmonar a un total de 111 pacientes (96,52%). La ecografía pulmonar realizada puso de manifiesto que 52 pacientes (46,8%) ingresados por IC tenían líneas de B de Kerley (LBK) o “artefacto en cola de cometa” al ingreso. En la Tabla 19 se muestran las características de los pacientes según la presencia o no de LBK en la ecografía pulmonar.

Tabla 19: Características de los pacientes según la presencia o no de LBK

	LBK NEGATIVO (N= % O MEDIA (DE)/MEDIANA (RI))	LBK POSITIVO (N= % O MEDIA (DE)/MEDIANA (RI))	p
DATOS DEMOGRÁFICOS			
Edad, años	81,00 (10)	80,00 (8)	0,491
Sexo, varones	29 (49,2)	26 (50)	1,00
Estancia media, días	7,00 (4)	9,00 (7)	0,116
Clase funcional NYHA II	39 (67,2)	26 (53,1)	0,311
Clase funcional NYHA III	9 (15,5)	12 (24,5)	0,311
IC crónica descompensada	38 (64,4)	38 (73,1)	0,438
FEVI preservada	31 (60,8)	23 (47,9%)	0,199
COMORBILIDADES			
Hipertensión arterial	53 (89,8)	41 (80,4)	0,259
Cardiopatía isquémica	19 (32,2)	17 (32,7)	1,000

	LBK NEGATIVO (N= % O MEDIA (DE)/MEDIANA (RI))	LBK POSITIVO (N= % O MEDIA (DE)/MEDIANA (RI))	p
Insuficiencia renal crónica	13 (22)	12 (23,1)	1,000
Diabetes mellitus	25 (42,4)	18 (34,6)	0,521
EPOC	11 (18,6)	8 (15,4)	0,840
DATOS ANALÍTICOS			
Cistatina C ingreso, mg/L	1,43 (0,76)	1,45 (0,60)	0,761
NT-proBNP ingreso, pg/mL	2359,00 (2918)	4394,50 (5427)	0,006
CA125 ingreso, UI/mL	53,47 (85,30)	57,00 (88,66)	0,935
Procalcitonina ingreso, ng/mL	0,053 (0,046)	0,056 (0,044)	0,493
ECA ingreso, UI/mL	21,29±18,93	21,42±15,98	0,969
Hemoglobina, g/dL	12,64 ± 2,02	11,86 ± 2,11	0,050
Urea, g/L	0,50 (0,28)	0,51 (0,28)	0,685
Creatinina, mg/dL	1,06 (0,55)	1,15 (0,55)	0,624
eFG MDRD, mL/min/1,73m ²	58,48 (38)	56,80 (24)	0,634
eFG CKD-EPI, mL/min/1,73m ²	59,25 ± 21,51	56,29 ± 17,65	0,433
Proteínas totales, g/dL	6,47 (0,95)	6,39 (0,67)	0,557
Albumina, g/dL	3,24 ± 0,42	3,19 ± 0,38	0,570
Colesterol total, mg/dL	143,00 (50)	140,00 (44)	0,291
Triglicéridos, mg/dL	93,00 (43)	84,50 (43)	0,122
DATOS CLÍNICOS			
Auscultación pulmonar patológica	56 (94,9%)	51 (98,1%)	0,621
Edemas	41 (69,5%)	41 (78,8%)	0,367
Ingurgitación yugular	33 (55,9%)	29 (55,8%)	1,000
Hepatomegalia	12 (21,8%)	7 (14,0%)	0,432
Ascitis	2 (3,4%)	1 (1,9%)	1,000
Días de clínica	4,00 (68)	8,50 (-)	0,639

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CA125: antígeno carbohidrato 125; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ECA: Enzima Convertora de angiotensina; eFG: filtrado glomerular estimado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GGT: gamma-glutamil transferasa; HTA: hipertensión arterial; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B.

Como puede observarse, la visualización de artefactos en cola de cometa no tuvo relación con la edad, sexo, FEVI ni comorbilidades asociadas, pero sí con el estrés ventricular, determinado por concentraciones significativamente más elevadas de NT-proBNP. Los pacientes que no presenta artefacto tipo cometa en la ecografía pulmonar, presentan valores más bajos de NT-proBNP al ingreso y menos anemia que aquellos pacientes sin LBK. No se ha observado asociación entre la presencia de líneas B de Kerley con otros signos clínicos de congestión periférica como edemas en extremidades, hepatomegalia o ingurgitación yugular. También hemos observado concentraciones más elevadas de CA125 al ingreso en pacientes con LBK en

comparación con los que no las presentaban (53,47 (85,30) UI/mL vs 57,00 (88,66) UI/mL), aunque estas diferencias no han sido estadísticamente significativas.

Evolución temporal de las LBK

Las LBK permanecieron presentes una media de 2 días (RIC 3). Las LBK se resolvieron en las primeras 24 horas tras el tratamiento diurético intravenoso en el 41,2% de los pacientes, pero persistieron durante al menos 72 horas en el 39,4%, y durante más de 4 días 29,6% de los pacientes.

Tabla 19. Evolución temporal de los artefactos en cola de cometa o LBK

	N	MEDIA	DE	MEDIANA	RIC
Presencia LBK, días	51	2,71	2,37	2,00	3

2.2. Congestión sistémica

Se ha estudiado la congestión sistémica según las concentraciones de CA125 al ingreso. Los resultados se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Características poblacionales según concentraciones de CA125 al ingreso (UI/mL)

	CA125≤MEDIANA (53,97) N=55 (50,5%)	CA125>MEDIANA (53,97) N=54 (49,5%)	P
DATOS DEMOGRÁFICOS			
Edad	80,00 (13)	81,00 (8)	0,291
Varones	23 (41,8%)	30 (55,6%)	0,214
Estancia media	8,00 (6)	8,00 (3)	0,959
Clase funcional NYHA II	34 (65,4%)	60 (56,6%)	0,381
III	8 (15,4%)	14 (26,4%)	
Diagnóstico previo de IC	30 (54,5%)	45 (83,3%)	0,002
COMORBILIDADES			
Hipertensión arterial	50 (90,4%)	43 (79,6%)	0,164
Cardiopatía isquémica	19(34,5%)	17 (31,5%)	0,892
Insuficiencia renal crónica	12 (21,8%)	14 (25,9%)	0,781
Diabetes mellitus	21 (38,2%)	24 (44,4%)	0,639

	CA125≤MEDIANA (53,97) N=55 (50,5%)	CA125>MEDIANA (53,97) N=54 (49,5%)	P
EPOC	11 (20,0%)	8 (14,8%)	0,645
DATOS ANALÍTICOS			
Cistatina C, mg/L	1,44 (0,61)	1,49 (0,72)	0,486
NT-proBNP, pg/mL	2298,00 (3921)	4068,00 (5279)	0,002
PCT ingreso, ng/mL	0,052 (0,039)	0,065 (0,051)	0,184
ECA ingreso, UI/mL	20 (26)	20 (28)	0,676
Hemoglobina, g/dL	12,23 ± 2,20	12,11 ± 1,99	0,773
Urea, g/L	0,47 (0,28)	0,55 (0,30)	0,184
Creatinina, mg/dL	1,15 ± 0,39	1,19 ± 0,51	0,559
eFG MDRD, mL/min/1,73m ²	59,70 ± 23,24	58,89 ± 22,15	0,854
eFGCKD-EPI, mL/min/1,73m ²	57,80 ± 20,20	56,19 ± 19,42	0,671
Proteínas totales, g/dL	6,53 ± 0,67	6,30 ± 0,52	0,050
Albúmina, g/dL	3,26 ± 0,40	3,18 ± 0,41	0,338
Colesterol total, mg/dL	153,33 ± 36,61	134,57 ± 30,16	0,005
Triglicéridos, mg/dL	95,00 (53)	83,00 (30)	0,020
DATOS CLÍNICOS			
Auscultación pulmonar patológica	53 (96,4%)	52 (96,3%)	1,000
Ingurgitación yugular	24 (44,4%)	37 (68,5%)	0,020
Edemas	39 (70,9%)	41 (75,9%)	0,707
Hepatomegalia	7 (13,5%)	13 (25,5%)	0,196
Ascitis	0 (0,0%)	3 (5,6%)	0,118
Días de clínica	20,40 ± 38,99	No puede realizarse el test ya que la categoría >Mediana solo presenta un caso	

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CA125: antígeno carbohidrato 125; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ECA: Enzima conversora angiotensina; eFG: filtrado glomerular estimado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GGT: gamma-glutamil transferasa; HTA: hipertensión arterial; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; PCT: Procalcitonina.

Como puede observarse, los pacientes con concentraciones de CA125 más elevados (> mediana) se asocian al diagnóstico previo de IC y presencia de ingurgitación yugular, cifras más

elevadas de NT-proBNP al ingreso y valores más bajos de proteínas totales, colesterol total y triglicéridos. También hemos constatado mayores concentraciones de CA125 en pacientes con vena cava inferior dilatada (64,72(97,61) UI/mL vs 56,00 (122) UI/mL), y ausencia de colapsabilidad de la misma (63,23 (107,26) UI/mL vs 43,83 (111,25) UI/mL), aunque estas diferencias no han sido significativas.

3. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES

Los biomarcadores analizados en las muestras de sangre de nuestros pacientes fueron: NT-proBNP (ingreso, alta, mes), CisC (ingreso, alta, mes), CA125 (ingreso, alta, mes), PCT (al ingreso y alta), ECA (al ingreso y alta). Sus estadísticos quedan resumidos en la Tabla 22.

Tabla 22: Concentraciones plasmáticas de los biomarcadores analizados en la muestra según el momento de su determinación

	CONCENTRACIONES DE BIOMARCADOR AL INGRESO	CONCENTRACIONES DE BIOMARCADOR AL ALTA	CONCENTRACIONES DE BIOMARCADOR AL MES
NT-proBNP, pg/mL	3273 (4757)	1709,50 (2803)	2060,50 (2494)
Cistatina C, mg/L	1,53 ± 0,51	1,48 (0,55)	1,48 (0,63)
CA125, UI/ml	53,97 (87,10)	54,84 (113,87)	24,21 (45,18)
Procalcitonina, ng/mL	0,056 (0,048)	-	0,046 (0,042)
ECA, UI/mL	20,00 (28)	-	26,00 (36)

CA125: antígeno carbohidrato 125; ECA: Enzima Convertora de Angiotensina; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B

Tomando el NT-proBNP como referencia y considerando que sus concentraciones pueden verse modificadas por la edad, sexo, obesidad o el grado de disfunción renal, se analizó el comportamiento de las concentraciones de estos biomarcadores en dichas circunstancias. El resumen de los resultados obtenidos es el siguiente:

Concentraciones de biomarcadores según edad

Tabla 23. Concentraciones de biomarcadores séricos según edad

	MENOR DE 80 AÑOS	MAYOR DE 80 AÑOS	P
NT-proBNP ingreso, pg/mL	2707,00 (5224)	3467,50 (4184)	0,355
NT-proBNP alta, pg/mL	1385,00 (2663)	2045,00 (3050)	0,109
NT-proBNP mes, pg/mL	1722,00 (2182)	2183,50 (2623)	0,370

	MENOR DE 80 AÑOS	MAYOR DE 80 AÑOS	P
Cistatina C ingreso, mg/L	1,46 ± 0,46	1,59 ± 0,55	0,161
Cistatina C alta, mg/L	1,43 (0,56)	1,59 (0,73)	0,076
Cistatina C mes, mg/L	1,48 (0,78)	1,47 (0,57)	0,540
CA125 ingreso, UI/mL	47,92 (62,78)	57,88 (99,80)	0,262
CA125 alta, UI/mL	48,77 (89,84)	77,24 (122,86)	0,381
CA125 mes, UI/mL	19,94 (32,53)	30,11 (68,78)	0,030
Procalcitonina ingreso, ng/mL	0,055 (0,044)	0,056 (0,049)	0,897
Procalcitonina mes, ng/mL	0,046 (0,043)	0,046 (0,032)	0,914
ECA ingreso, UI/mL	23,00 (29)	17,50 (22)	0,063
ECA mes, UI/mL	29,93 ± 22,79	23,96 ± 18,74	0,133

CA125: antígeno carbohidrato 125; ECA: Enzima Convertora de Angiotensina; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B

Los pacientes mayores de 80 años presentan valores significativamente más altos en CA125 al mes.

Concentraciones de biomarcadores según sexo

Tabla 24. Concentraciones de biomarcadores séricos según sexo

	MUJER	HOMBRE	P
NT-proBNP ingreso, pg/mL	3000,50 (5297)	3400,00 (4377)	0,816
NT-proBNP alta, pg/mL	1806,00 (2862)	1679,00 (2728)	0,763
NT-proBNP mes, pg/mL	1867,50 (1991)	2510,50 (2871)	0,064
Cistatina C ingreso, mg/L	1,50 ± 0,58	1,55 ± 0,43	0,593
Cistatina C alta, mg/L	1,57 (0,81)	1,47 (0,47)	0,575
Cistatina C mes, mg/L	1,47 (0,85)	1,48 (0,42)	0,642
CA125 ingreso, UI/mL	42,85 (90,90)	64,62 (83,03)	0,577
CA125 alta, UI/mL	51,26 (113,79)	62,54 (117,22)	0,777
CA125 mes, UI/mL	24,26 (46,18)	24,21 (45,19)	0,832
Procalcitonina ingreso, ng/mL	0,053 (0,048)	0,059 (0,045)	0,549
Procalcitonina mes, ng/mL	0,049 (0,041)	0,044 (0,040)	0,932
ECA ingreso, UI/mL	23,00 (25)	15,00 (27)	0,106
ECA mes, UI/mL	26,50 (30)	25,50 (37)	0,264

CA125: antígeno carbohidrato 125; ECA: Enzima Convertora de Angiotensina; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B

No se observan diferencias según sexos.

Concentraciones de biomarcadores según IMC

Tabla 25. Concentraciones de biomarcadores séricos según IMC

	IMC NORMAL-BAJO	IMC SOBREPESO-OBESIDAD	P
NT-proBNP ingreso, pg/mL	4721,00 (8325)	3316,00 (5083)	0,244
NT-proBNP alta, pg/mL	2013,50 (4304)	1511,00 (2578)	0,349
NT-proBNP mes, pg/mL	2379,00 (2067)	2136,00 (2982)	0,643
Cistatina C ingreso, mg/L	1,58 (0,93)	1,40 (0,66)	0,782
Cistatina C alta, mg/L	1,68 (0,81)	1,39 (0,49)	0,174
Cistatina C mes, mg/L	1,70 (0,90)	1,44 (0,41)	0,519
CA125 ingreso, UI/mL	56,59 (78,79)	54,78 (89,87)	0,674
CA125 alta, UI/mL	62,90 (139,69)	60,48 (101,48)	0,677
CA125 mes, UI/mL	29,04 (65,50)	23,32 (36,80)	0,583
Procalcitonina ingreso, ng/mL	0,056 (0,028)	0,050 (0,043)	0,267
Procalcitonina mes, ng/mL	0,043 (0,044)	0,043 (0,034)	0,879
ECA ingreso, UI/mL	22,50 (17)	22,00 (31)	0,510
ECA mes, UI/mL	27,63 ± 19,89	28,23 ± 21,93	0,919

CA125: antígeno carbohidrato 125; ECA: Enzima Convertora de Angiotensina; IMC: Índice Masa Corporal; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B

Tampoco se observaron diferencias según IMC

Concentraciones de biomarcadores según la existencia de insuficiencia renal

Tabla 26. Concentraciones de biomarcadores séricos según la existencia o no de IR al ingreso

	FG < 60	FG ≥ 60	P
NT-proBNP ingreso, pg/mL	3841,00 (5755)	2611,00 (4139)	0,022
NT-proBNP alta, pg/mL	2005,50 (3665)	1311,00 (2370)	0,023
NT-proBNP mes, pg/mL	2348,00 (2780)	1890,00 (2149)	0,085
Cistatina C ingreso, mg/L	1,71 (0,62)	1,22 (0,46)	0,000
Cistatina C alta, mg/L	1,71 (0,76)	1,28 (0,44)	0,000
Cistatina C mes, mg/L	1,75 (0,67)	1,26 (0,49)	0,000
CA125 ingreso, UI/mL	59,34 (94,16)	45,81 (70,44)	0,261
CA125 alta, UI/mL	77,24 (124,54)	46,85 (88,46)	0,313
CA125 mes, UI/mL	30,11 (70,10)	23,28 (24,60)	0,213
Procalcitonina ingreso, ng/mL	0,066 (0,064)	0,051 (0,032)	0,055
Procalcitonina mes, ng/mL	0,056 (0,048)	0,039 (0,025)	0,013
ECA ingreso, UI/mL	23,00 (29)	17,50 (22)	0,086
ECA mes, UI/mL	26,00 (36)	27,50 (35)	0,391

CA125: antígeno carbohidrato 125; ECA: Enzima Convertora de Angiotensina; FG: Filtrado Glomerular; IR: Insuficiencia renal; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B

Los pacientes con FG<60 presentan concentraciones significativamente más altas en NT-proBNP al ingreso y al alta, de CistC al ingreso, al alta y al mes, PCT al mes tras el alta y prácticamente significativa de PCT al ingreso también.

Concentraciones de biomarcadores según la FEVI

Tabla 27. Concentraciones de biomarcadores séricos según la FEVI

	DEPRIMIDA (<50%)	PRESERVADA (≥50%)	P
NT-proBNP ingreso, pg/mL	4748,00 (5536)	2353,00 (3375)	0,005
NT-proBNP alta, pg/mL	2083,50 (3122)	1236,00 (2388)	0,043
NT-proBNP mes, pg/mL	2626,00 (3308)	1787,00 (2096)	0,010
Cistatina C ingreso, mg/L	1,45 (0,65)	1,42 (0,68)	0,489
Cistatina C alta, mg/L	1,47 (0,49)	1,36 (0,56)	0,720
Cistatina C mes, mg/L	1,45 (0,55)	1,48 (0,62)	0,860
CA125 ingreso, UI/mL	57,00 (81,65)	40,12 (93,00)	0,610
CA125 alta, UI/mL	46,85 (87,99)	51,26 (130,25)	0,738
CA125 mes, UI/mL	21,43 (27,92)	27,55 (58,59)	0,462
Procalcitonina ingreso, ng/mL	0,056 (0,050)	0,052 (0,040)	0,974
Procalcitonina mes, ng/mL	0,045 (0,044)	0,043 (0,032)	0,870
ECA ingreso, UI/mL	18,00 (28)	22,00 (26)	0,255
ECA mes, UI/mL	29,93 ± 22,79	23,96 ± 18,74	0,513

CA125: antígeno carbohidrato 125; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B; ECA: Enzima Convertora Angiotensina.

Según la FEVI, los pacientes con FEVI deprimida presentan cifras significativamente más elevadas de NT-proBNP tanto al ingreso, al alta y al mes, no habiendo diferencias significativas en el resto de biomarcadores.

3.1. Nuevos Biomarcadores: Enzima de Convertora de Angiotensina

3.1.1. Enzima Convertora de Angiotensina en fase de descompensación

A continuación, en la Tabla 28, se muestran las medias y medianas (según la normalidad) de las variables NT-proBNP, CA125 y ECA, tanto al ingreso como al mes, confirmando diferencias estadísticamente significativas en estos periodos (p 0,000 para los tres biomarcadores) según los test pareados paramétricos y no paramétricos según corresponda.

Tabla 28: Medianas y rangos intercuartílicos de NT-proBNP, CA125 y ECA en fase aguda (ingreso) y en fase estable (al mes tras el alta)

	INGRESO	MES	p
NT-proBNP, pg/mL	3210,50 (4729)	2060,50 (2494)	0,000
CA125, UI/mL	57,50 (80,48)	24,39 (45,60)	0,000
ECA, UI/mL	20,00 (28)	26,00 (36)	0,000

CA125: antígeno carbohidrato 125; ECA: Enzima Conversora Angiotensina; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B

Viendo los p-valores=0,000 (<0,05) de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon se observa que, existen diferencias significativas de las concentraciones de NT-proBNP, CA125 y ECA entre el ingreso (fase aguda) y al mes (fase estable), siendo las concentraciones de NT-proBNP y CA125 más altas al ingreso y más bajas las de ECA. Posteriormente se han estudiado las correlaciones entre estos biomarcadores (Tabla 29).

Tabla 29. Correlaciones entre NT-proBNP, ECA y CA125

	N	Coefficiente Correlación de Spearman	p
NT-proBNP ingreso, pg/mL - ECA ingreso, UI/mL	112	0,006	0,951
NT-proBNP mes, pg/mL - ECA mes, UI/mL	101	-0,094	0,348
CA125 ingreso, UI/mL - ECA ingreso, UI/mL	108	-0,038	0,696
CA125 mes, UI/mL - ECA mes, UI/mL	85	-0,081	0,462

CA125: antígeno carbohidrato 125; NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B; ECA: Enzima Conversora Angiotensina.

Como puede observarse, no existe correlación lineal entre las variables estudiadas.

Analizando los biomarcadores entre sí, se observó una asociación positiva muy fuerte entre NT-proBNP al ingreso y al mes ($r= 0,701$, $p=0,000$), CA125 al ingreso y al mes ($r=0,738$, $p=0,000$), y entre ECA al ingreso y al mes ($r=0,580$, $p=0,000$).

A continuación, se muestran las características de la población según los pacientes presentasen concentraciones por encima o por debajo de los estándares de normalidad de la ECA (40 microgramos/L) y según su mediana en nuestra muestra (20 U/L).

Tabla 30. Características de la muestra según concentraciones de ECA al ingreso

	ECA INGRESO CON VALORES NORMALES (N= 97; 85,1%)	ECA INGRESO CON VALORES ELEVADOS (N= 17; 14,9%)	p	ECA INGRESO <MEDIANA (20) (N= 59; 51,8%)	ECA INGRESO > MEDIANA (20) (N= 55; 48,2%)	p
Edad	81 (9)	76 (13)	0,112	82,00 (9)	80,00 (10)	0,298
Varones	49 (51,6%)	5 (29,4%)	0,155	32 (56,1%)	22 (40,0%)	0,129
Estancia	8 (7)	9 (3)	0,791	8,00 (6)	8,00 (4)	0,363
Clase funcional NYHA III-IV	18 (19,8%)	3 (17,6%)	1,000	12 (21,8%)	9 (17,0%)	0,695
Hipertensión arterial	79 (83,2%)	16 (14,4%)	0,121	47 (82,5%)	48 (88,9%)	0,488
Cardiopatía isquémica	28 (29,5%)	8 (47,1%)	0,251	18 (31,6%)	18 (32,7%)	1,000
Fibrilación auricular	61 (64,2%)	9 (8%)	0,541	35 (61,4%)	35 (63,6%)	0,961
IRC	22 (23,2%)	3(2,7%)	0,759	17 (29,8%)	8 (14,5%)	0,086
Diabetes mellitus	35 (36,8%)	9 (52,9%)	0,326	19 (33,3%)	25 (45,5%)	0,263
EPOC	18 (18,9%)	1 (5,9%)	0,297	10 (17,5%)	9 (16,4%)	1,000
FC, lpm	80,50 (29)	74,00 (30)	0,799	85,00 (29)	80,00 (29)	0,512
TAS, mmHg	141,50 (38)	130,00 (48)	0,576	143,96±24,63	144,00±30,01	0,995
TAD, mmHg	75,69±14,30	74,76±9,92	0,798	76,36±15,27	74,72±11,94	0,534
FEVI deprimida (<50%)	40 (46,0%)	7 (41,2%)	0,922	27 (50,9%)	20 (39,2%)	0,315
CA 125 ingreso, U/ml	50,03 (87,54)	79,72 (87,32)	0,145	52,82 (78,47)	57,28 (90,96)	0,801
NT-proBNP ingreso, pg/mL	3133 (4358)	4321 (5878)	0,777	3133 (3921)	3643 (5017)	0,492
Hb, gr/dL	12,18±2,19	12,55±1,68	0,509	12,20±2,21	12,27±2,04	0,867
ADE, %	15,50 (3,2)	16,30 (2,6)	0,618	15,30 (3,1)	16,00 (2,8)	0,180
Ferritina, mg/dl	80,50 (209)	78,50 (67)	0,710	115,00 (212)	73,00 (103)	0,333
Urea, g/L	0,51 (0,28)	0,42 (0,34)	0,366	0,55 (0,35)	0,48 (0,24)	0,584
Creatinina, mg/dL	1,10 (0,54)	0,97 (0,61)	0,248	1,20±0,41	1,11±0,34	0,857
Sodio, mEq/L	141,81 ±3,06	142,65±2,05	0,279	141,63±3,29	142,26±2,52	0,265
eFG MDRD, mL/min/1,73m ²	59,06±21,81	64,21±26,32	0,387	56,60 (35)	57,80 (20)	0,760
eFG CKD-EPIcr, mL/min/1,73m ²	56,78±19,30	62,53±22,44	0,272	56,96±21,49	58,36±18,07	0,710
Acido úrico, mg/dL	8,02±2,19	7,55±2,25	0,414	8,20 (3,1)	7,25 (2,3)	0,076
Proteínas totales, g/dL	6,44±0,61	6,31±0,52	0,414	6,41±0,60	6,42±0,60	0,948
Albúmina, g/dL	3,23±0,42	3,21±0,31	0,916	3,14±0,42	3,32 ±0,37	0,026
Colesterol total, mg/dL	143,55±35,14	148,88±33,53	0,564	138,48±31,11	150,48±37,57	0,070

	ECA INGRESO CON VALORES NORMALES (N= 97; 85,1%)	ECA INGRESO CON VALORES ELEVADOS (N= 17; 14,9%)	p	ECA INGRESO <MEDIANA (20) (N= 59; 51,8%)	ECA INGRESO > MEDIANA (20) (N= 55; 48,2%)	p
Triglicéridos, mg/dL	87 (42)	90 (53)	0,464	87,00 (44)	90,00 (42)	0,565
GGT, UI/mL	41,00 (64)	43,00 (78)	0,766	44,00 (65)	38,00 (67)	0,652
LBK	47 (50,5%)	5 (29,4%)	0,180	27 (48,2%)	25 (46,3%)	0,992
PAPs elevada (mayor de 30 mmHg)	57 (74,0%)	8 (66,7%)	0,727	35 (77,8%)	30 (68,2%)	0,435
Ingurgitación Yugular	53 (56,4%)	9 (52,9%)	1,000	34 (59,6%)	28 (51,9%)	0,525
Hepatomegalia	18 (19,8%)	2 (13,3%)	0,731	13 (24,1%)	7 (13,5%)	0,251
Auscultación pulmonar patológica	92 (96,8%)	16 (94,1%)	0,487	56 (98,2%)	52 (94,5%)	0,359
Edemas periféricos	71 (74,7%)	11 (64,7%)	0,387	43 (75,4%)	39 (70,9%)	0,743
Vena cava inferior dilatada	28 (62,2%)	4 (50,0%)	0,698	14 (51,9%)	18 (69,2%)	0,311
Vena cava inferior colapsable	15 (33,3%)	2 (25,0%)	1,000	12 (44,4%)	5 (19,2%)	0,095
IMC sobrepeso- obesidad	56 (80,0%)	13 (86,7%)	0,726	32 (82,1%)	37 (80,4%)	1,000

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CA125: antígeno carbohidrato 125; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ECA: Enzima Convertora de Angiotensina; eFG: filtrado glomerular estimado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GGT: gamma-glutamil transferasa; IMC: Índice masa corporal; IRC: Insuficiencia renal crónica; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; PAPs: Presión arteria pulmonar; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica.

Como puede observarse en la Tabla 30, la única diferencia significativa es que los pacientes con concentraciones de ECA al ingreso más elevadas (por encima de la mediana) presentan valores significativamente más altos en albúmina.

A continuación, se ha estudiado si las concentraciones de ECA al ingreso se ven influenciadas por la toma previa de fármacos bloqueadores del SRAA como son los IECA, ARA II, y/o Antialdosterónicos (AA) (espironolactona o eplerenona).

Tabla 31. Concentraciones de ECA al ingreso según la toma previa de IECA

Tomaba IECA previamente	ECA Ingreso, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	80	26,06	17,34	24,00	22	0,000
Sí	32	9,00	10,65	5,50	7	

ECA: Enzima Convertora Angiotensina; IECA: Inhibidor de la Enzima Convertora de Angiotensina.

Como puede observarse en la Tabla 31, existen diferencias significativas en la ECA según los pacientes se encontraran en tratamiento previo con IECA, observándose que los pacientes que no los tomaban, presentan concentraciones significativamente más altas de ECA al ingreso.

Tabla 32. Concentraciones de ECA al ingreso según la toma previa de ARA II

Tomaba ARA II previamente	ECA Ingreso, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	63	15,06	15,34	10,00	19	0,000
Sí	49	29,06	17,04	28,00	20	

ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II; ECA: Enzima Conversora Angiotensina.

Sin embargo, como se muestra en la Tabla 32, a diferencia de la toma de IECA, se observa que, existen diferencias significativas en las concentraciones de ECA al ingreso según la toma de ARA II, pero en este caso, los pacientes en tratamiento previo, presentan concentraciones más altas de ECA que los pacientes sin tratamiento con ARA II.

Tabla 33. Concentraciones de ECA al ingreso según la toma previa de Antialdosterónicos

Tomaba AA previamente	ECA Ingreso, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	92	20,85	18,30	19,00	28	0,321
Sí	20	22,75	13,33	23,50	24	

AA: Antialdosterónico; ECA: Enzima Conversora Angiotensina.

Como se muestra en la Tabla 33, no existen diferencias significativas en las concentraciones de ECA al ingreso según los pacientes tomaran previamente AA o no.

Tabla 34. Concentraciones de ECA al ingreso según la toma previa de algún bloqueador del SRAA

Tomaba IECA, ARA II ó AA previamente	ECA Ingreso, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	27	20,33	17,30	20,00	25	0,711
Sí	85	21,46	17,63	20,00	28	

AA: Antialdosterónico; ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II; ECA: Enzima Conversora Angiotensina; IECA: Inhibidor de la Enzima Conversora de Angiotensina.

En la Tabla 34, puede observarse que al agrupar a los pacientes no existen diferencias significativas en la concentración de ECA al ingreso según los pacientes tomaran IECA, ARA II o AA previamente.

Por último, en la Tabla 35, se muestran el número y porcentaje de pacientes con ECA por encima o por debajo de la mediana, según tomaran previamente o no algún bloqueador del SRAA, no habiendo demostrado diferencias significativas (p 0,909).

Tabla 35. Concentraciones de ECA al ingreso según la toma de bloqueadores del SRAA

Toma previa de IECA, ARA II o AA	Concentraciones de ECA ingreso			
		Por debajo de la mediana	Por encima de la mediana	
	No	14 (12,5%)	13 (11,6%)	27 (24,1%)
	Si	43 (38,4%)	42 (37,5%)	85 (75,9%)
	57 (50,9%)	55 (49,1%)	112 (100%)	

AA: Antialdosterónico; ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II; ECA: Enzima Conversora Angiotensina; IECA: Inhibidor de la Enzima Conversora de Angiotensina.

Tabla 36. Concentraciones de ECA al ingreso según la toma de beta bloqueantes previamente

Toma betabloqueantes previamente	ECA ingreso, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	70	18,33	16,48	17,00	20	0,023
Sí	43	25,77	18,24	26,00	28	

ECA: Enzima Conversora Angiotensina

Como podemos observar en la tabla 36, existen diferencias significativas en las concentraciones de ECA al ingreso según la toma de betabloqueante, presentando concentraciones más altas de ECA aquellos pacientes en tratamiento. No hemos constatado diferencias según la toma de diuréticos (tabla 37).

Tabla 37. Concentraciones de ECA al ingreso según la toma de diuréticos previamente

Toma diuréticos previamente	ECA ingreso, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	38	18,05	13,83	17,00	18	0,354
Sí	75	22,80	18,97	22,00	31	

ECA: Enzima Conversora Angiotensina

3.1.2. Enzima Conversora de Angiotensina en fase de estabilidad

Se determinó ECA un mes tras el ingreso (fase estable) en 114 pacientes, observando una concentración media de $26,82 \pm 20,92$ UI/L. Se muestran a continuación las características poblacionales según las concentraciones de ECA en fase estable.

Tabla 38. Características poblacionales según concentraciones de ECA estable (un mes tras el alta hospitalaria)

	ECA ESTABLE CON VALORES NORMALES (N= 81; 71,1%)	ECA ESTABLE CON VALORES ELEVADOS (N= 33; 28,9%)	p	ECA ESTABLE <MEDIANA (26) (N= 58; 50,9%)	ECA ESTABLE > MEDIANA (26) (N= 56; 49,1%)	p
Edad, años	81,00 (9)	76,00 (12)	0,032	81,00 (8)	80,00 (10)	0,400
Sexo, varones	40 (50,6%)	14 (42,4%)	0,558	28 (49,1%)	26 (47,3%)	0,995
Estancia, días	8,00 (4)	9,00 (6)	0,100	7,00 (5)	8,00 (6)	0,116
Clase funcional NYHA III-IV	16 (21,1%)	5 (15,6%)	0,701	9 (16,1%)	12 (23,1%)	0,499
Hipertensión arterial	66 (83,5%)	29 (90,6%)	0,551	48 (84,2%)	47 (87,0%)	0,878
Cardiopatía isquémica	24 (30,4%)	12 (36,4%)	0,692	17 (29,8%)	19 (34,5%)	0,740
Fibrilación auricular	54 (68,4%)	16 (48,5%)	0,077	37 (64,9%)	33 (60,0%)	0,733
IRC	19 (24,1%)	6 (18,2%)	0,666	16 (28,1%)	9 (16,4%)	0,208
Diabetes mellitus	29 (36,7%)	15 (45,5%)	0,515	19 (33,3%)	25 (45,5%)	0,263
EPOC	15 (19,0%)	4 (12,1%)	0,544	11 (19,3%)	8 (14,5%)	0,676
FC, lpm	80,00 (30)	88,00 (30)	0,333	81,00 (28)	79,00 (30)	0,395
TAS, mmHg	141,00 (40)	132,00 (43)	0,630	142,00 (32)	134,50 (45)	0,611
TAD, mmHg	74,51±14,42	77,94±11,66	0,231	76,09±14,17	75,00±13,28	0,679
FEVI deprimida (<50%)	29 (40,3%)	18 (56,3%)	0,195	23 (44,2%)	24 (46,2%)	1,000
CA 125 ingreso, UI/mL	55,07 (87,39)	41,83 (86,71)	0,856	52,82 (87,12)	54,98 (86,49)	0,616
CA 125 estable, UI/mL	24,21 (65,45)	19,50 (25,89)	0,232	23,23 (46,66)	27,41 (45,87)	0,610
NT-proBNP ingreso, pg/mL	2868 (4227)	4329 (6333)	0,298	2868 (4734)	3769 (4662)	0,539
NT-ProBNP estable, pg/mL	2007 (2756)	2002,5 (1904)	0,821	2257,5 (3061)	1922 (1841)	0,737
Cistatina C ingreso, mg/L	1,50 (0,74)	1,35 (0,56)	0,117	1,53 (0,61)	1,41 (0,68)	0,182
Cistatina C al mes, mg/L	1,50 (0,59)	1,35 (0,74)	0,118	1,52 (0,62)	1,38 (0,65)	0,251
Procalcitonina ingreso, ng/mL	0,056 (0,051)	0,053 (0,045)	0,658	0,063 (0,051)	0,053 (0,048)	0,359
Procalcitonina estable, ng/mL	0,048 (0,038)	0,046 (0,051)	0,810	0,046 (0,034)	0,048 (0,051)	0,959

	ECA ESTABLE CON VALORES NORMALES (N= 81; 71,1%)	ECA ESTABLE CON VALORES ELEVADOS (N= 33; 28,9%)	p	ECA ESTABLE <MEDIANA (26) (N= 58; 50,9%)	ECA ESTABLE > MEDIANA (26) (N= 56; 49,1%)	p
ECA ingreso UI/L	13,00 (19)	40,0 (26)	0,000	10,00 (16)	31,50 (24)	0,000
Hb, g/dL	12,11±2,13	12,52±2,09	0,349	12,10±3,7	12,37±2,4	0,507
ADE, %	15,30 (2,8)	16,20 (3,1)	0,463	15,30 (3,4)	15,70 (2,6)	0,440
Ferritina, mg/dl	80,50 (200)	78,50 (140)	0,873	92,00 (162)	76,00 (235)	0,642
Urea, g/L	0,51 (0,30)	0,50 (0,32)	0,657	0,53 (0,33)	0,52 (0,25)	0,487
Creatinina, mg/dL	1,17± 0,39	1,12±0,36	0,550	1,17 ±0,40	1,14±0,36	0,604
Sodio, mEq/L	141,93±3,00	141,97±2,82	0,937	141,93±2,62	141,95±3,27	0,972
eFG MDRD, mL/min/1,73m ²	59,29±22,18	61,17±23,52	0,689	56,60 (31)	57,80 (23)	0,796
eFG CKD-EPIcr, mL/min/1,73m ²	56,61±19,01	60,15±21,69	0,390	56,74±20,05	58,60±19,69	0,621
Acido úrico, mg/dL	7,89±2,25	8,08±2,09	0,681	7,85±2,18	8,05±2,23	0,638
Proteínas totales, g/dL	6,46±0,64	6,33±0,47	0,329	6,43 (0,89)	6,48 (0,75)	0,270
Albumina, g/dL	3,23±0,40	3,20±0,41	0,701	3,26±0,35	3,19±0,44	0,436
Colesterol total, mg/dL	144,14±35,67	144,94±33,12	0,914	139,88±33,26	149,04±36,04	0,168
Triglicéridos, mg/dL	90,00 (42)	86 (50)	0,922	88,50 (45)	90,00 (43)	0,935
GGT, UI/mL	38,50 (68)	43,00 (63)	0,598	40,50 (63)	42,00 (74)	0,290
LBK	40 (51,9%)	12 (36,4%)	0,196	31 (56,4%)	21 (38,2%)	0,086
PAPs elevada (mayor de 30 mmHg)	48 (73,8)	17 (70,8%)	0,988	34 (72,3%)	31 (73,8%)	1,000
Ingurgitación Yugular	46 (59,0%)	16 (48,5%)	0,419	33 (58,9%)	29 (52,7%)	0,641
Auscultación pulmonar patológica	76 (96,2%)	32 (97,0%)	1,000	56 (98,2%)	52 (94,5%)	0,359
Edemas periféricos	59 (74,7%)	23 (69,7%)	0,757	42 (73,7%)	40 (72,7%)	1,000
Vena cava inferior dilatada	24 (60,0%)	8 (61,5%)	1,000	15 (51,7%)	17 (70,8%)	0,257
Vena cava inferior colapsable	15 (37,5%)	2 (15,4%)	0,183	12 (41,4%)	5 (20,8%)	0,194
IMC sobrepeso- obesidad	46 (80,7%)	23 (82,1%)	1,000	34 (81,0%)	35 (81,4%)	1,000

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CA125: antígeno carbohidrato 125; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ECA: Enzima Conversora de

Angiotensina; eFG: filtrado glomerular estimado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GGT: gamma-glutamyl transferasa; IMC: Índice masa corporal; IRC: Insuficiencia renal crónica; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; PAPS: Presión arteria pulmonar; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica.

Como puede observarse en la Tabla 38, no se observan características poblacionales distintas según las concentraciones de ECA al mes (fase estable), excepto que los pacientes con concentraciones de ECA en fase estable por encima de los valores establecidos como normales, presentan valores significativamente más altos en ECA en fase de descompensación, y edades más jóvenes. Al estudiar la correlación entre las concentraciones de ECA en fase de descompensación y en fase de estabilidad, se observa que la asociación lineal positiva entre las dos variables es aceptable (0,580).

Tabla 39. Correlación entre las concentraciones de ECA al ingreso y ECA al mes

	N	Coefficiente Correlación de Spearman	p
ECA ingreso, UI/mL - ECA mes, UI/mL	114	0,580	0,000

ECA: Enzima Conversora Angiotensina.

A continuación, hemos estudiado los niveles de ECA estable en función de la toma de IECA, ARAII y/o AA.

Tabla 40. Concentraciones de ECA estable según la toma previa de IECA

Tomaba IECA previamente	ECA estable, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	80	32,45	20,07	31,00	25	0,000
Sí	32	13,19	16,63	6,00	17	

IECA: Inhibidor de la Enzima Conversora de Angiotensina.

Como puede observarse, existen diferencias significativas en las concentraciones de ECA estable según la toma previa de IECA, siendo significativamente más elevadas las concentraciones en pacientes que no tomaban previamente IECA (Tabla 40).

Tabla 41. Concentraciones de ECA estable según la toma previa de ARA II

Tomaba ARAII previamente	ECA estable, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	63	19,21	18,91	15,00	28	0,000
Sí	49	36,90	19,40	33,00	22	

ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II; ECA: Enzima Conversora Angiotensina.

También se observan diferencias en las concentraciones de ECA según la toma o no previa de ARA II, siendo significativamente más elevadas en los pacientes que sí tomaban ARA II previamente (Tabla 41).

Tabla 42. Concentraciones de ECA estable según la toma previa de Antialdosterónicos

Tomaba AA previamente	ECA estable, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	92	27,09	22,02	25,00	38	0,924
Sí	20	26,30	15,80	30,00	25	

AA: Antialdosterónico; ECA: Enzima Conversora Angiotensina.

No se observan diferencias en las concentraciones de ECA estable según la toma previa de AA (Tabla 42).

Tabla 43. Concentraciones de ECA estable según la toma previa de algún bloqueador del SRAA

Tomaba IECA, ARAII ó AA previamente	ECA estable, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	27	24,07	19,70	20,00	31	0,485
Sí	85	27,86	21,40	28,00	37	

AA: Antialdosterónico; ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II; ECA: Enzima Conversora Angiotensina; IECA: Inhibidor de la Enzima Conversora de Angiotensina.

Tampoco se observan diferencias significativas en las concentraciones de ECA estable al agrupar a los pacientes según tomaran o no algún bloqueador del SRAA (Tabla 43).

Al igual que en el estudio de las concentraciones de ECA aguda, en el caso de la ECA estable, tampoco se han observado diferencias en las concentraciones de ECA estable según la toma de algún bloqueador del SRAA ($p, 0,150$) (Tabla 44).

Tabla 44. Concentraciones de ECA estable según la toma previa de bloqueadores del SRAA

Toma previa de IECA/ARA II o AA	Concentraciones de ECA estable			
		Por debajo de la mediana	Por encima de la mediana	
	No	17 (15,2%)	10 (8,9%)	27 (24,15)
Si	40 (35,7%)	45 (40,2%)	85 (75,9%)	
	57 (50,9%)	55 (49,1%)	112 (100%)	

AA: antialdosterónico; ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II; ECA: Enzima Conversora Angiotensina; IECA: Inhibidor de la Enzima Conversora de Angiotensina.

A continuación, se han estudiado las concentraciones de ECA en fase estable, según los fármacos prescritos al alta.

Tabla 45. Concentraciones de ECA estable según la toma de IECA al alta

Toma IECA	ECA estable, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	67	37,33	17,31	34,00	22	0,000
Sí	46	12,04	16,35	5,50	15	

ECA: Enzima Conversora Angiotensina; IECA: Inhibidor de la Enzima Conversora de Angiotensina.

Tabla 46. Concentraciones de ECA estable según la toma de ARA II al alta

Toma ARAII	ECA estable, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	69	20,68	19,56	15,00	32	0,000
Sí	43	35,93	18,28	33,00	21	

ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II; ECA: Enzima Conversora Angiotensina

Hemos observado diferencias estadísticamente significativas según la prescripción al alta de IECA o ARA II, con un comportamiento similar que en la determinación en fase aguda (tabla 45 y 46). Sin embargo, no se han constatado diferencias en las concentraciones de ECA estable según la prescripción de betabloqueantes o AA, o en global algún bloqueador del SRAA (tablas 47, 48 y 49).

Tabla 47. Concentraciones de ECA estable según la toma de Antialdosterónicos al alta

Toma AA	ECA estable, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	75	26,43	22,65	23,50	38	0,485
Sí	37	28,00	17,74	29,00	30	

AA: Antialdosterónico; ECA: Enzima Conversora Angiotensina.

Tabla 48. Concentraciones de ECA estable según la toma de algún bloqueador del SRAA al alta

Toma IECA, ARAII ó AA	ECA estable, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	13	36,54	18,90	31,00	38	0,065
Sí	99	25,58	21,08	25,00	38	

AA: Antialdosterónico; ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II; ECA: Enzima Conversora Angiotensina; IECA: Inhibidor de la Enzima Conversora de Angiotensina.

Tabla 49. Concentraciones de ECA estable según la toma de beta bloqueantes al alta

Toma betabloqueantes	ECA estable, UI/L					Significación U Mann-Whitney
	N	Media	D.T.	Mediana	RI	
No	58	25,47	21,00	25	35	0,401
Sí	55	28,47	21,04	28,00	37	

ECA: Enzima Conversora Angiotensina

Como se ha descrito previamente, las concentraciones de ECA fueron más elevadas en la fase de estabilización que en la fase de descompensación. Sin embargo, no todos los pacientes presentaron esta evolución en el tiempo. Un total de 43 pacientes (37,7%) sí desarrollaron un descenso de las concentraciones de ECA entre el ingreso y un mes tras al alta hospitalaria.

A continuación, hemos estudiado si existen diferencias en los perfiles clínicos de ambos grupos de pacientes.

Tabla 50. Características clínicas de los pacientes según la evolución en el tiempo de la ECA

	DESCENSO DE ECA ENTRE LA FASE AGUDA Y LA FASE ESTABLE (N = 43, 37,7%)	NO DESCENSO DE ECA ENTRE LA FASE AGUDA Y LA FASE ESTABLE (N=71, 62,3%)	p
Edad, años	81 (7)	80 (11)	0,440
Sexo, varones	20 (17,9%)	34 (30,4%)	0,776
Clase funcional, NYHA III-IV	7 (6,5%)	14 (13%)	0,499
TAS, mmHg	138,21 ±24,10	147,60±28,70	0,081
FEVI, deprimida	12 (11,5%)	35 (33,7%)	0,014
NT-proBNP, pg/mL	3326 (4371)	3010 (4757)	0,354
Urea, g/L	0,55 ±0,26	0,56±0,22	0,777
Creatinina, mg/dL	1,10±0,38	1,19±0,37	0,220
Sodio, mEq/L	142,02±2,71	141,89±3,09	0,820
GGT, UI/mL	41,50 (68)	41,50 (63)	0,858
eFG MDRD, mL/min/1,73m ²	62,45±22,09	58,22±22,74	0,335
eFG CKD EPI, mL/min/1,73m ²	60,26±19,41	56,03±20,01	0,274
SCR según AKIN-RIFLE	0 (0)	7 (6,5%)	0,040
Daño renal al mes	5 (5%)	9 (8,9%)	0,748
Vena cava inferior dilatada	9 (17%)	23 (43,4%)	0,268
Vena cava inferior no colapsable	13 (24,5%)	23 (43,4%)	0,631
LBK	22 (20,0%)	30 (27,3%)	0,399
IMC, sobrepeso-obesidad	28 (32,9%)	41 (48,2%)	0,490

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ECA: Enzima Convertora de Angiotensina; eFG: filtrado glomerular estimado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GGT: gamma-glutamyl transferasa; IMC: Índice masa corporal; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; TAS: Tensión arterial sistólica

Como puede observarse, los pacientes en los que las concentraciones de ECA descienden durante el seguimiento, se asocian a FEVI preservada y un menor desarrollo de deterioro de la función renal durante el ingreso.

3.2. Nuevos biomarcadores: Procalcitonina

No se observaron diferencias en las concentraciones de PCT al ingreso, según los pacientes presentasen algún tipo de cuadro infeccioso (bacteriano o vírico) como causa de ingreso (0,055 [0,06] ng/ml en pacientes con infección vs 0,055 [0,039] ng/ml en pacientes sin infección al

ingreso, p 0,611). Tampoco se observaron diferencias en las concentraciones de PCT al mes en pacientes con o sin cuadro infeccioso (0,036 [0,039] ng/ml en pacientes con infección vs 0,049 [0,039] ng/ml en pacientes no infectados, p 0,062).

3.2.1. Procalcitonina en fase de descompensación

Se determinó la concentración de PCT en fase aguda de la IC en 113 pacientes. La mediana fue 0,056 (RIC 0,048) ng/ml. En nuestra muestra sólo dos pacientes presentaron cifras por encima de 0,5 ng/mL, con una mediana de 2,78 (5,05) ng/ml, y sólo uno de ellos presentaba infección bacteriana como motivo de ingreso.

Hemos observado, una asociación lineal positiva significativa entre las concentraciones de PCT y CisC al ingreso, aunque ésta es baja ($r=0,360$, p 0,000). Sin embargo, no hemos observado una correlación significativa entre PCT y NT-proBNP al ingreso ($r=0,152$, $p > 0,05$).

Tabla 51. Correlación entre las concentraciones de Procalcitonina y Cistatina C al ingreso

	N	Coefficiente Correlación de Spearman	p
Procalcitonina Aguda - Cistatina C ingreso	108	0,360	0,000

A continuación, se muestran las características poblacionales según las concentraciones de PCT.

Tabla 52. Características de la muestra según las concentraciones de Procalcitonina al ingreso

	PROCALCITONINA INGRESO ≤ MEDIANA (N= 59; 52,2%)	PROCALCITONINA INGRESO > MEDIANA (N= 54; 47,8%)	p
Edad, años	80,00 (12)	81,00 (8)	0,463
Sexo, Varones	26 (44,1%)	28 (53,8%)	0,402
Estancia	7 (5)	9 (8)	0,005
Clase funcional NYHA III-IV	10 (17,2%)	11 (22,4%)	0,666
Hipertensión arterial	53 (89,8%)	41 (80,4%)	0,259
Cardiopatía isquémica	24 (40,7%)	12 (23,1%)	0,076
Fibrilación auricular	39 (66,1%)	31 (59,6%)	0,610
IRC	6 (10,2%)	19 (36,5%)	0,002
Diabetes mellitus	24 (40,7%)	19 (36,5%)	0,801
EPOC	12 (20,3%)	7 (13,5%)	0,479
FC, lpm	79,00 (26)	88,00 (34)	0,112
TAS, mmHg	143,50 (43)	140,50 (36)	0,164

	PROCALCITONINA INGRESO ≤ MEDIANA (N= 59; 52,2%)	PROCALCITONINA INGRESO > MEDIANA (N= 54; 47,8%)	p
TAD, mmHg	75,21±12,66	75,96±15,03	0,778
FEVI deprimida (<50%)	33 (57,9%)	23 (50,0%)	0,548
CA 125 ingreso, UI/mL	44,19 (86,23)	61,60 (90,55)	0,100
NTproBNP ingreso, pg/mL	2359 (4677)	3777,50 (5097)	0,036
Cistatina C ingreso, mg/L	1,29 (0,52)	1,63 (0,57)	0,000
ECA al ingreso, UI/mL	23,00 (24)	9,50 (25)	0,001
LBK	27 (45,8%)	25 (50,0%)	0,803
PAPs elevada (mayor de 30 mmHg)	33 (66,0%)	32 (82,1%)	0,146
Ingurgitación Yugular	33 (55,9%)	28 (54,9%)	1,000
Hepatomegalia	8 (14,0%)	12 (24,5%)	0,262
Auscultación pulmonar patológica	57 (96,6%)	50 (96,2%)	1,000
Edemas periféricos	41 (69,5%)	41 (78,8%)	0,367
Vena cava inferior dilatada	13 (50,0%)	19 (70,4%)	0,217
Vena cava inferior colapsable	10 (38,5%)	7 (25,9%)	0,495
IMC sobrepeso-obesidad	41 (82,0%)	27 (79,4%)	0,989
Hemoglobina, g/dL	12,43±1,91	12,03±2,35	0,327
ADE, %	15,50 (2,3)	15,30 (3,4)	0,834
Leucocitos, /mm ³	7012±2350	7151±2714	0,775
VSG, mm	39,42±26,13	43,26±28,30	0,545
Ferritina, mg/dl	73 (167)	94,00 (218)	0,299
Urea, g/L	0,46 (0,22)	0,61 (0,27)	0,003
Creatinina, mg/dL	0,97 (0,41)	1,23 (0,51)	0,000
Sodio, mEq/L	142,07±2,87	141,75±3,04	0,566
eFG MDRD, mL/min/1,73m ²	65,90±23,02	52,53±19,78	0,001
eFG CKD-EPIcr, mL/min/1,73m ²	63,25±18,71	50,67±18,69	0,001
Acido úrico, mg/dL	7,49±1,82	8,53±2,47	0,015
Prot tot, g/dL	6,45±0,58	6,38±0,63	0,585
Albúmina, g/dL	3,29±0,34	3,16±0,45	0,122
Colesterol total, mg/dL	147,46±35,58	140,46±34,12	0,299
Triglicéridos, mg/dL	95,00 (50)	82,50 (33)	0,077
GGT, UI/mL	46,00 (54)	37,50 (75)	0,702

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CA125: antígeno carbohidrato 125; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ECA: Enzima Conversora de Angiotensina; eFG: filtrado glomerular estimado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GGT: gamma-glutamyl transferasa; IMC: Índice masa corporal; IRC: Insuficiencia renal crónica; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; PAPs: Presión arteria pulmonar; TAD:Tensión arterial diastólica; TAS:Tensión arterial sistólica.

Los pacientes con concentraciones de PCT al ingreso más elevadas, presentan estancias significativamente más prolongadas, concentraciones de NT-proBNP y CisC al ingreso más elevadas, así como más prevalencia de IRC y deterioro de la función renal durante el ingreso.

Además, se observa que los pacientes con concentraciones de PCT en fase de descompensación más bajas, presentan con menor frecuencia IRC como antecedente.

Según lo analizado previamente parece existir relación entre la PCT y la IR.

Los pacientes con IRC presentan concentraciones más elevadas de PCT en fase de descompensación (p 0,033) que aquellos sin dicho antecedente.

Durante el ingreso, 7 de los 115 pacientes (6,08%) desarrollaron daño renal agudo o síndrome cardiorenal (SCR) según los criterios de AKIN (definido como la reducción brusca (en 48 horas) de la función renal definida como un aumento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dl o $\geq 50\%$ de la basal, u oligoanuria (diuresis menor a 0,5 ml/Kg/hora durante más de seis horas) (89). Los pacientes que desarrollan SCR presentan concentraciones de PCT significativamente más altas que aquellos sin deterioro de la función renal (0,093 [0,098] ng/ml vs 0,053 [0,045] ng/ml respectivamente, p 0,033).

Durante el primer mes posthospitalización, desarrollaron deterioro de la función renal 13 pacientes (11,2%) según los criterios descritos. A diferencia de lo observado durante el ingreso hospitalario (los pacientes con SCR durante el ingreso presentaban concentraciones más altas de PCT), los pacientes que presentan deterioro de la función renal durante el primer mes presentan concentraciones más altas de PCT durante el ingreso, aunque estas diferencias no son significativas con respecto a los pacientes sin deterioro de la función renal durante el mes posthospitalización (0,073 [RIC 0,045] ng/ml vs 0,055 [RIC 0,044] ng/ml, respectivamente, p 0,615).

Se ha analizado según el test de correlación de Spearman la relación entre PCT y CisC, observando una correlación positiva significativa ($r=0,360$, p 0,000), así como con la ECA, aunque ésta es negativa ($r= -0,319$, p 0,001).

Tabla 53: Concentraciones medias de Procalcitonina según las características poblacionales

	PROCALCITONINA EN FASE DESCOMPENSADA		PROCALCITONINA EN FASE DESCOMPENSADA	P
Edad menor de 80	0,055 (0,044)	Edad mayor de 80	0,056 (0,049)	0,897
Varones	0,059 (0,045)	Mujeres	0,053 (0,048)	0,549
Normotensos	0,070 (0,057)	Hipertensos	0,054 (0,045)	0,404
No cardiopatía isquémica	0,059 (0,052)	Cardiopatía isquémica	0,047 (0,038)	0,012
No IRC	0,052 (0,038)	IRC	0,081 (0,090)	0,002
NO Diabetes mellitus	0,056 (0,039)	Diabetes mellitus	0,053 (0,050)	0,596
No EPOC	0,056 (0,052)	EPOC	0,043 (0,038)	0,034
FEVI deprimida (<50%)	0,056 (0,050)	FEVI preservada	0,052 (0,040)	0,974
CA 125 ingreso, UI/mL, < mediana	0,052 (0,039)	CA125 ingreso > mediana	0,065 (0,051)	0,184
NT-proBNP ingreso, pg/mL < mediana	0,052 (0,047)	NT-proBNP ingreso pg/ml > mediana	0,059 (0,052)	0,298
Cistatina C ingreso <, mg/L mediana	0,047 (0,027)	Cistatina C ingreso > mediana	0,074 (0,095)	0,000
ECA al ingreso <, UI/ml mediana	0,073 (0,067)	ECA ingreso > mediana	0,051 (0,032)	0,017
MDRD > 60	0,050 (0,030)	MDRD < 60	0,070 (0,062)	0,033
NO LBK	0,053 (0,046)	LBK	0,056 (0,044)	0,493
PAPs menor de 30 mmHg	0,048 (0,034)	PAPs elevada (menor de 30 mmHg)	0,056 (0,052)	0,133
No Ingurgitación Yugular	0,055 (0,049)	Ingurgitación Yugular	0,056 (0,046)	0,880
No Hepatomegalia	0,053 (0,041)	Hepatomegalia	0,070 (0,049)	0,305
Auscultación pulmonar normal	0,063 (0,090)	Auscultación pulmonar patológica	0,055 (0,044)	0,962
No Edemas periféricos	0,053 (0,038)	Edemas periféricos	0,057 (0,051)	0,430
Vena cava inferior no dilatada	0,052 (0,44)	Vena cava inferior dilatada	0,070 (0,069)	0,159
Vena cava inferior colapsable	0,053 (0,051)	Vena cava inferior no colapsable	0,068 (0,047)	0,641
IMC bajo-normal sobrepeso-obesidad	0,056 (0,028)	Sobrepeso-obesidad	0,050 (0,043)	0,267
NYHA I-II	0,054 (0,038)	NYHA III-IV	0,059 (0,109)	0,329

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CA125: antígeno carbohidrato 125; ECA: Enzima Conversora de Angiotensina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice masa corporal; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; PAPs: presión arterial pulmonar

Los pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica y EPOC presentan valores significativamente más bajos de PCT en fase aguda. Aquellos pacientes con concentraciones de ECA al ingreso más bajas, también se relacionan con valores más bajos de PCT. En cambio, los pacientes con IRC, aquellos con concentraciones más altas de CisC al ingreso e IR (MDRD < 60) presentan valores significativamente más altos de PCT en fase aguda.

3.2.2. Concentraciones de Procalcitonina en fase de estabilidad

Se determinó PCT en fase estable en 113 pacientes. La mediana fue 0,046 (0,042) ng/ml. Con respecto a las concentraciones de PCT en fase aguda, se ha observado una correlación positiva significativa entre la determinación de PCT en fase aguda y fase estable ($r= 0,534$, $p 0,000$).

Tabla 54. Concentraciones de Procalcitonina al Ingreso y en Fase Estable

	INGRESO (FASE DESCOMPENSADA)	MES (FASE ESTABLE)	P	TEST
Procalcitonina, ng/ml	0,056 (0,048)	0,047 (0,042)	0,000	Wilcoxon

Como se puede observar en la tabla 54, existen diferencias significativas entre las concentraciones de PCT en fase aguda y en fase estable, siendo más elevadas las primeras.

A continuación, mostramos las características de los pacientes según las concentraciones de PCT en fase estable.

Tabla 55: Características poblacionales según las concentraciones de Procalcitonina en fase estable

	PROCALCITONINA ESTABLE < MEDIANA (N= 57; 50,0%)	PROCALCITONINA ESTABLE > MEDIANA (N= 57; 50,0%)	p
Edad, años	80,00 (14)	81,00 (7)	0,461
Sexo, varones	29 (50,9%)	25 (45,5%)	0,700
Estancia, días	8,00 (6)	8 (4)	0,895
Clase funcional NYHA III-IV	10 (17,9%)	11 (21,2%)	0,850
Hipertensión arterial	47 (82,5%)	48 (88,9%)	0,488
Cardiopatía isquémica	22 (38,6%)	14 (25,5%)	0,137
Fibrilación auricular	34 (59,6%)	36 (65,5%)	0,660
IRC	7 (12,3%)	18 (32,7%)	0,018
Diabetes mellitus	24 (42,1%)	20 (36,4%)	0,668
EPOC	12 (21,1%)	7 (12,7%)	0,357
FC, lpm	86,97±21,35	82,78±21,23	0,307
TAS, mmHg	141,68±24,90	146,50±29,74	0,360
TAD, mmHg	75,00 (16)	76,50 (19)	0,238
FEVI deprimida (<50%)	25 (44,6%)	22 (45,8%)	1,000
CA 125 ingreso, UI/mL	44,53 (65,77)	56,17 (95,92)	0,073
CA 125 al mes, UI/mL	19,94 (27,81)	26,74 (82,23)	0,130
NT-proBNP ingreso, pg/mL	3010 (4450)	3273 (4772)	0,198
NT- proBNP al mes pg/mL	2007 (2381)	2065,50 (2538)	0,226

	PROCALCITONINA ESTABLE < MEDIANA (N= 57; 50,0%)	PROCALCITONINA ESTABLE > MEDIANA (N= 57; 50,0%)	p
ECA al ingreso UI/ml	23,00 (27)	16,00 (29)	0,060
ECA estable, UI/ml	26,00 (34)	27,00 (37)	0,646
Cistatina C ingreso mg/L	1,39±0,55	1,66±0,42	0,003
Cistatina C al mes, mg/L	1,31 (0,47)	1,66 (0,64)	0,000
Hemoglobina, g/dL	12,61±2,26	11,84±1,90	0,056
ADE, %	15,30 (2,6)	15,70 (3,0)	0,590
Ferritina, mg/dl	70,00 (200)	93,50 (162)	0,927
Leucocitos, /mm ³	7640±2598	6510±2293	0,017
VSG, mm	41,49±24,37	42,03±30,41	0,932
Urea, g/L	0,46 (0,28)	0,55 (0,28)	0,066
Creatinina, mg/dL	1,06±0,33	1,26±0,40	0,004
Sodio, mEq/L	141,67±2,95	142,22±2,92	0,317
eFG MDRD, mL/min/1,73m ²	60,30 (32)	54,00 (27)	0,003
eFG CKD-EPIcr, mL/min/1,73m ²	63,18±19,03	51,93±19,11	0,002
Acido úrico, mg/dL	7,30 (2,1)	7,90 (3,2)	0,524
Proteínas totales, g/dL	6,53±0,61	6,31±0,57	0,065
Albúmina, g/dL	3,28±0,39	3,18±0,40	0,208
Colesterol total, mg/dL	141,32±34,60	147,54±35,04	0,351
Triglicéridos, mg/dL	91,00 (40)	84,50 (43)	0,247
GGT, UI/mL	43,50 (46)	40,00 (85)	0,371
LBK	28 (50,0%)	24 (44,4%)	0,560
PAPs elevada (mayor de 30 mmHg)	31 (67,4%)	34 (79,1%)	0,317
Ingurgitación Yugular	30 (53,6%)	32 (58,2%)	0,766
Hepatomegalia	8 (14,8%)	12 (23,1%)	0,402
Auscultación pulmonar patológica	54 (94,7%)	54 (98,2%)	0,618
Edemas periféricos	39 (68,1%)	43 (78,2%)	0,341
Vena cava inferior dilatada	15 (55,6%)	17 (65,4%)	0,652
Vena cava inferior colapsable	11 (40,7%)	6 (23,1%)	0,279
IMC sobrepeso-obesidad	39 (81,3%)	30 (81,1%)	1,000

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. ADE: ancho distribución eritrocitaria; CA125: antígeno carbohidrato 125; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ECA: Enzima Conversora de Angiotensina; eFG: filtrado glomerular estimado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GGT: gamma-glutamyl transferasa; IMC: Índice masa corporal; IRC: Insuficiencia renal crónica; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; PAPs: Presión arteria pulmonar; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica; VSG: velocidad sedimentación globular.

Los pacientes con concentraciones de PCT en fase de estabilidad más elevadas (por encima de la mediana) presentan valores significativamente más altos de CisC al ingreso, CisC al mes y Creatinina. Además, presentan valores significativamente más bajos de aclaramiento de

creatinina según las fórmulas eFG MDRD y eFG CKD-EPI. También se observa que los pacientes con concentraciones de PCT al mes más bajas (por debajo de la mediana) se asocian a menores tasas de IRC y mayores en el caso de concentraciones más elevadas.

Al igual que en el estudio de la PCT en fase de descompensación, se ha analizado la relación entre las concentraciones de PCT en fase estable y el desarrollo de daño renal durante el ingreso y durante el primer mes tras el alta hospitalaria. Los pacientes con daño renal durante el ingreso, presentan concentraciones más elevadas de PCT posteriormente durante la estabilización al mes (0,043 [0,036] ng/ml vs 0,075 [0,068] ng/ml, p 0,017). Sin embargo, a pesar de lo que sucede en la fase aguda, no se han observado diferencias significativas de las concentraciones de PCT en fase estable en los pacientes que presentan empeoramiento de su función renal durante el primer mes tras el alta, con respecto a los pacientes que mantienen su función renal (0,043 [0,030] ng/ml en las pacientes que mantienen su función renal vs 0,053 [0,052] ng/ml en los pacientes con empeoramiento renal, p 0,552).

También se observan valores significativamente más altos de CisC tanto al ingreso como al mes en pacientes con concentraciones de PCT más elevadas. Se constata asimismo una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de CisC al mes y los de PCT en fase estable según el test de correlación de Spearman ($r=0,471$, p 0,01).

En 76 pacientes (66,7%), las concentraciones de PCT descendieron entre el ingreso y la visita al mes tras el alta, mientras que en 38 pacientes (33,3%) no observó este hecho. Sin embargo, ninguna de las características analizadas difiere en función del comportamiento de la PCT durante este periodo (tabla 56).

Tabla 56. Características poblacionales según la evolución en el tiempo de Procalcitonina

	DESCENSO DE PCT AL MES DEL INGRESO (N=76, 66,7%)	NO DESCENSO DE PCT AL MES DEL INGRESO (N=38, 33,3%)	p
Edad, años	81 (10)	79,5 (11)	0,448
Sexo, varones	36 (32,1%)	18 (16,1%)	0,795
Clase funcional, NYHA III-IV	15 (13,9%)	6 (5,6%)	0,676
TAS, mmHg	142,68 ±27,79	145,86 ±26,43	0,624
FEVI, deprimida	31 (29,8%)	16 (15,4%)	0,939
NT-proBNP, pg/mL	3326 (4462)	3135,5 (4758)	0,779
Urea, g/L	0,54 ±0,23	0,60±0,25	0,217
Creatinina, mg/dL	1,16±0,38	1,14±0,37	0,834
Sodio, mEq/L	141,59±3,09	142,60±2,53	0,102
GGT, UI/mL	43,50 (66)	39 (54)	0,724
VSG, mm	41,50±27,21	41,22±27,67	0,913
eFG MDRD, mL/min/1,73m ²	56,91±19,67	58,31±19,84	0,811

eFG CKD-EPI, mL/min/1,73m ²	58,71±21,03	61,56±25,46	0,582
SCR según AKIN-RIFLE	5 (4,6%)	2 (1,9%)	1,000
Daño renal al mes	7 (6,9%)	7 (6,9%)	0,091
Vena cava inferior dilatada	20 (37,7%)	12 (22,6%)	0,502
Vena cava inferior no colapsable	23 (43,45)	13 (24,5%)	0,631
LBK	35 (31,8%)	17 (15,5%)	0,994
IMC, sobrepeso-obesidad	43 (50,6%)	26 (30,6%)	0,630

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. AKIN: Acute Kidney Injury Network; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ECA: Enzima Conversora de Angiotensina; eFG: filtrado glomerular estimado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GGT: gamma-glutamyl transferasa; IMC: Índice masa corporal; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; PCT: Procalcitonina; RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease; SCR: síndrome cardiorenal; VSG: velocidad sedimentación globular.

4. ANÁLISIS DE REINGRESOS

4.1. Reingresos durante el primer mes

Se han analizado las características los pacientes y las concentraciones de los distintos biomarcadores según los reingresos durante el primer mes tras hospitalización.

Tabla 57. Características poblacionales según los reingresos durante el primer mes

	REINGRESOS AL MES NO (N= 102; 90,3%)	REINGRESOS AL MES SÍ (N= 11; 9,7%)	P
Edad, años	80,50 (10)	80,00 (7)	0,934
Sexo, varones	46 (45,1%)	9 (81,8%)	0,046
Estancia, días	8,00 (5)	7,00 (5)	0,569
Clase funcional NYHA III-IV	19 (19,4%)	3 (27,3%)	0,825
Hipertensión arterial	86 (85,1%)	10 (90,9%)	1,000
Cardiopatía isquémica	30 (29,4%)	7 (63,6%)	0,038
Fibrilación auricular	63 (61,8%)	8 (72,7%)	0,744
IRC	23 (22,5%)	3 (27,3%)	0,713
Diabetes mellitus	41 (40,2%)	4 (36,4%)	1,000
EPOC	18 (17,6%)	2 (18,2%)	1,000
FC, lpm	80,00 (28)	78,00 (32)	0,714
TAS, mmHg	143,00 (43)	124,00 (15)	0,020
TAD, mmHg	75,00 (18)	76,00 (27)	0,546
FEVI deprimida (<50%)	41 (43,2%)	7 (70,0%)	0,180

Función renal según MDRD (IR)	56 (54,9%)	6 (54,5%)	1,000
Desarrollo SCR según AKIN/RIFLE (Sí)	6 (6,1%)	1 (9,1%)	0,536
Desarrollo de Daño Renal al mes (Sí)	14 (14,9%)	0 (0,0%)	0,595
LBK	47 (47,0%)	5 (45,5%)	1,000
PAPs elevada (mayor de 30 mmHg)	62 (73,8%)	4 (66,7%)	0,656
Ingurgitación Yugular	55 (54,5%)	8 (72,7%)	0,342
Hepatomegalia	18 (18,4%)	2 (22,2%)	0,674
Ascitis	3 (2,9%)	0 (0,0%)	1,000
Auscultación pulmonar patológica	98 (96,1%)	11 (100,0%)	1,000
Edemas periféricos	76 (74,5%)	7 (63,6%)	0,479
Vena cava inferior dilatada	29 (59,2%)	3 (75,0%)	1,000
Vena cava inferior colapsable	15 (30,6%)	2 (50,0%)	0,585
IMC sobrepeso-obesidad	64 (83,1%)	6 (66,7%)	0,359

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. AKIN: Acute Kidney Injury Network; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IMC: Índice masa corporal; IR: Insuficiencia renal; IRC: Insuficiencia renal crónica; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; PAPs: Presión arteria pulmonar; RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease; SCR: síndrome cardiorenal; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica.

Se han observado diferencias significativas entre los pacientes que reingresan y los que no reingresan al mes tras el ingreso hospitalario. Los pacientes que reingresan son predominantemente hombres, presentan mayor tasa de cardiopatía isquémica, y cifras significativamente más bajas de TAS, en comparación con los que no lo hacen. Como se refleja en la tabla 58, no se han observado diferencias significativas en las concentraciones de los distintos biomarcadores según los reingresos.

Tabla 58. Concentraciones de los distintos biomarcadores según los reingresos durante el primer mes

	REINGRESOS AL MES NO (N= 102; 90,3%)	REINGRESOS AL MES SÍ (N= 11; 9,7%)	P
NT-proBNP ingreso, g/mL	3071,50 (4354)	6073,00 (4632)	0,064
NT-proBNP alta, g/mL	1583,00 (2634)	2970,50 (2703)	0,074
NT-proBNP mes, g/mL	2060,50 (2531)	2172,00 (2083)	0,794
Cistatina C ingreso, mg/L	1,53 ± 0,52	1,50 ± 0,46	0,881
Cistatina C alta, mg/L	1,48 (0,61)	1,31 (0,58)	0,394
Cistatina C mes, mg/L	1,51 (0,65)	1,27 (0,50)	0,112
CA125 ingreso, UI/mL	52,32 (87,28)	57,00 (87,07)	0,439
CA125 alta, UI/mL	49,41 (109,60)	72,04 (114,73)	0,765
CA125 mes, UI/mL	24,57 (45,85)	13,37 (39,83)	0,235
Procalcitonina ingreso, ng/ml	0,056 (0,045)	0,052 (0,107)	0,933
Procalcitonina mes, ng/ml	0,046 (0,039)	0,045 (0,045)	0,837
ECA ingreso, UI/mL	22,00 (28)	6,00 (23)	0,149
ECA alta, UI/mL	26,00 (36)	31,00 (43)	0,938
Descenso de ECA durante el primer	40 (35,7%)	3 (2,7%)	0,425

mes			
-----	--	--	--

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CA125: antígeno carbohidrato 125; ECA: Enzima Conversora de Angiotensina; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B.

4.2. Reingresos durante los seis primeros meses

A continuación, se han analizado las características los pacientes y las concentraciones de los distintos biomarcadores según los reingresos durante los primeros 6 meses tras la hospitalización.

Tabla 59. Características poblacionales según los reingresos durante los primeros seis meses

	REINGRESOS A LOS 6 MESES NO (N= 80; 70,8%)	REINGRESOS A LOS 6 MESES SÍ (N= 33; 29,2%)	P
Edad, años	80,50 (12)	80,00 (7)	0,674
Sexo, varones	35 (43,8%)	20 (60,6%)	0,155
Estancia, días	8,00 (4)	8,00 (6)	0,448
Clase funcional NYHA III-IV	11 (14,3%)	11 (34,4%)	0,034
Hipertensión arterial	66 (83,5%)	30 (90,9%)	0,387
Cardiopatía isquémica	24 (30,0%)	13 (39,4%)	0,455
Fibrilación auricular	54 (67,5%)	17 (51,5%)	0,166
IRC	17 (21,3%)	9 (27,3%)	0,656
Diabetes mellitus	30 (37,5%)	15 (45,5%)	0,566
EPOC	15 (18,8%)	5 (15,2%)	0,853
FC, lpm	80,50 (29)	79,00 (29)	0,762
TAS, mmHg	146,46±26,70	138,58±28,44	0,175
TAD, mmHg	74,00 (19)	76,00 (19)	0,525
FEVI deprimida (<50%)	30 (40,0%)	18 (60,0%)	0,101
Función renal según MDRD (IR)	42 (52,5%)	20 (60,6%)	0,562
Desarrollo SCR según AKIN/RIFLE (Sí)	5 (6,4%)	2 (6,5%)	1,000
Desarrollo de Daño Renal al mes (Sí)	9 (12,2%)	5 (17,9%)	0,522
LBK	35 (44,3%)	17 (53,1%)	0,526
PAPs elevada (mayor de 30 mmHg)	48 (70,6%)	18 (81,8%)	0,448
Ingurgitación Yugular	41 (51,9%)	22 (66,7%)	0,220
Hepatomegalia	13 (16,7%)	7 (24,1%)	0,547
Ascitis	2 (2,5%)	1 (3,0%)	1,000
Auscultación pulmonar patológica	76 (95,0%)	33 (100,0%)	0,320
Edemas periféricos	59 (73,8%)	24 (72,7%)	1,000
Vena cava inferior dilatada	23 (54,8%)	9 (81,8%)	0,167
Vena cava inferior colapsable	15 (35,7%)	2 (18,2%)	0,469
IMC sobrepeso-obesidad	49 (81,7%)	21 (80,8%)	1,000

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. AKIN: Acute Kidney Injury Network; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IMC: Índice masa corporal; IR: insuficiencia renal, IRC: Insuficiencia renal crónica; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; PAPs: Presión arteria pulmonar; RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease; SCR: síndrome cardiorenal; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica.

Los pacientes que reingresan durante los primeros seis meses se asocian con una peor clase funcional con respecto a los que no lo hacen (NYHA III-IV los que ingresan vs NYHA I-II los que no).

Tabla 60. Concentraciones de los distintos biomarcadores según los reingresos durante los primeros seis meses

	REINGRESOS A LOS 6 MESES NO (N= 80; 70,8%)	REINGRESOS A LOS 6 MESES SÍ (N= 33; 29,2%)	P
NT-proBNP ingreso, g/mL	2802,50 (3912)	4629,00 (6231)	0,022
NT-proBNP alta, g/mL	1271,00 (2467)	2717,00 (3418)	0,004
NT-proBNP mes, g/mL	1908,00 (2577)	2390,00 (2490)	0,187
Cistatina C ingreso, mg/L	1,52 ± 0,55	1,55 ± 0,42	0,784
Cistatina C alta, mg/L	1,54 (0,61)	1,42 (0,53)	0,385
Cistatina C mes, mg/L	1,48 (0,63)	1,50 (0,64)	0,771
CA125 ingreso, UI/mL	46,94 (83,04)	64,62 (83,72)	0,507
CA125 alta, UI/mL	47,81 (132,89)	72,04 (98,48)	0,854
CA125 mes, UI/mL	23,28 (34,60)	30,30 (60,59)	0,300
Procalcitonina ingreso, ng/ml	0,053 (0,044)	0,059 (0,065)	0,288
Procalcitonina mes, ng/ml	0,043 (0,033)	0,052 (0,049)	0,523
ECA ingreso, UI/mL	20,00 (27)	21,00 (29)	0,824
ECA alta, UI/mL	23,50 (34)	31,00 (40)	0,295
Descenso de ECA durante el primer mes	35 (31,25%)	8 (7,1%)	0,065

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CA125: antígeno carbohidrato 125; ECA: Enzima Convertora de Angiotensina; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B.

Los pacientes con reingresos durante los primeros seis meses, se asocian a concentraciones significativamente más altas de NT-proBNP tanto al ingreso como al alta.

4.3. Reingresos durante el primer año

Por último, se han analizado las características los pacientes y las concentraciones de los distintos biomarcadores según los reingresos durante el primer año tras la hospitalización.

Tabla 61. Características poblacionales según los reingresos durante el primer año

	REINGRESOS AL AÑO NO (N= 66; 58,4%)	REINGRESOS AL AÑO SÍ (N= 47; 41,6%)	P
Edad, años	81,00 (11)	80,00 (8)	0,491
Sexo, varones	26 (39,4%)	29 (61,7%)	0,032
Estancia, días	8,00 (5)	8,00 (6)	0,756

	REINGRESOS AL AÑO NO (N= 66; 58,4%)	REINGRESOS AL AÑO SÍ (N= 47; 41,6%)	P
Clase funcional NYHA III-IV	9 (14,3%)	13 (28,3%)	0,120
Hipertensión arterial	55 (83,3%)	41 (89,1%)	0,556
Cardiopatía isquémica	17 (25,8%)	20 (42,6%)	0,095
Fibrilación auricular	44 (66,7%)	27 (57,4%)	0,422
IRC	14 (21,2%)	12 (25,5%)	0,756
Diabetes mellitus	24 (36,4%)	21 (44,7%)	0,487
EPOC	10 (15,2%)	10 (21,3%)	0,555
FC, lpm	80,50 (26)	79,00 (37)	0,831
TAS, mmHg	147,18±26,70	139,98±27,89	0,175
TAD, mmHg	73,69±13,71	78,49±13,23	0,070
FEVI deprimida (<50%)	21 (33,9%)	27 (62,8%)	0,006
Función renal según MDRD (IR)	32 (48,5%)	30 (63,8%)	0,154
Desarrollo SCR según AKIN/RIFLE (Sí)	5 (7,8%)	2 (4,4%)	0,697
Desarrollo de Daño Renal al mes (Sí)	8 (13,3%)	6 (14,3%)	1,000
LBK	27 (41,5%)	25 (54,3%)	0,255
PAPs elevada (mayor de 30 mmHg)	41 (71,9%)	25 (75,8%)	0,882
Ingurgitación Yugular	33 (50,8%)	30 (63,8%)	0,237
Hepatomegalia	12 (18,8%)	8 (18,6%)	1,000
Ascitis	2 (30,0%)	1 (2,1%)	1,000
Auscultación pulmonar patológica	63 (95,5%)	46 (97,9%)	0,640
Edemas periféricos	51 (77,3%)	32 (68,1%)	0,382
Vena cava inferior dilatada	20 (58,8%)	13 (63,2%)	0,987
Vena cava inferior colapsable	13 (38,2%)	4 (21,1%)	0,328
IMC sobrepeso-obesidad	40 (81,6%)	30 (81,1%)	1,000

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. AKIN: Acute Kidney Injury Network; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IMC: índice masa corporal; IR: insuficiencia renal; IRC: Insuficiencia renal crónica; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; PAPs: Presión arteria pulmonar; RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease; SCR: síndrome cardiorenal; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica.

Los pacientes que reingresan durante el primer año son predominantemente varones, y se asocian significativamente a FEVI deprimida.

Tabla 62. Concentraciones de los distintos biomarcadores según los reingresos durante el primer año

	REINGRESOS AL AÑO NO (N= 66; 58,4%)	REINGRESOS AL AÑO SÍ (N= 47; 41,6%)	P
NT-proBNP ingreso, g/mL	2519,00 (3261)	5092,00 (6285)	0,001
NT-proBNP alta, g/mL	1212,00 (1919)	2528,00 (3411)	0,001
NT-proBNP mes, g/mL	1787,00 (2179)	2643,00 (3541)	0,004
Cistatina C ingreso, mg/L	1,42 (0,81)	1,52 (0,54)	0,346
Cistatina C alta, mg/L	1,51 (0,63)	1,44 (0,50)	0,950
Cistatina C mes, mg/L	1,45 (0,61)	1,54 (0,66)	0,103
CA125 ingreso, UI/mL	43,84 (88,77)	59,30 (82,08)	0,479
CA125 alta, UI/mL	58,42 (137,73)	51,26 (94,01)	0,869

	REINGRESOS AL AÑO NO (N= 66; 58,4%)	REINGRESOS AL AÑO SÍ (N= 47; 41,6%)	P
CA125 mes, UI/mL	21,68 (41,48)	26,74 (52,13)	0,239
Procalcitonina ingreso, ng/ml	0,051 (0,046)	0,060 (0,046)	0,119
Procalcitonina mes, ng/ml	0,042 (0,028)	0,052 (0,045)	0,120
ECA ingreso, UI/mL	19,00 (23)	22,00 (32)	0,727
ECA alta, UI/mL	21,00 (31)	31,00 (39)	0,190
Descenso de ECA durante el primer mes	30 (26,8%)	13 (11,6%)	0,066

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CA125: antígeno carbohidrato 125; ECA: Enzima Conversora de Angiotensina; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B.

Los pacientes que reingresan durante el primer año, presentan concentraciones de NT-proBNP tanto al ingreso, al alta como al mes, significativamente más elevadas que aquellos que no ingresan. No se han observados diferencias significativas en el resto de biomarcadores.

5. ANÁLISIS DE MORTALIDAD

No se han observado fallecimientos durante el ingreso hospitalario. Un paciente falleció durante el primer mes desde el ingreso (0,9%), 9 durante los primeros 6 meses (8%) y 11 entre los 6 y los 12 meses (9,8%), siendo en total 13 los pacientes fallecidos durante el primer año (11,6%).

5.1. Mortalidad según las características clínicas

En la siguiente tabla, se muestran las características de los pacientes fallecidos y no fallecidos durante el seguimiento tras el ingreso hospitalario por descompensación cardiaca. Ver Tabla 63.

Tabla 63. Mortalidad al año según características poblacionales

	SUPERVIVIENTES (N= 99; 88,4%)	FALLECIDOS (N= 13; 11,6%)	P
Edad, años	80,00 (10)	83,00 (9)	0,074
Sexo, varones	47 (47,5%)	8 (61,5%)	0,510
Estancia, días	8,00 (4)	12,00 (9)	0,008
Clase funcional NYHA III-IV	14 (14,3%)	7 (53,8%)	0,003
Hipertensión arterial	84 (84,8%)	11 (91,7%)	1,000
Cardiopatía isquémica	32 (32,3%)	5 (38,5%)	0,756
Fibrilación auricular	62 (62,6%)	9 (69,2%)	0,765
IRC	18 (18,2%)	8 (61,5%)	0,002
Diabetes mellitus	40 (40,4%)	5 (38,5%)	1,000
EPOC	18 (18,2%)	2 (15,4%)	1,000
FC, lpm	80,00 (28)	87,00 (51)	0,427

	SUPERVIVIENTES (N= 99; 88,4%)	FALLECIDOS (N= 13; 11,6%)	P
TAS, mmHg	146,32 ± 27,44	128,42 ± 22,09	0,032
TAD, mmHg	76,06 ± 13,96	73,50 ± 11,14	0,542
FEVI deprimida (<50%)	38 (41,8%)	10 (76,9%)	0,037
Función renal según MDRD (IR)	48 (48,5%)	13 (100,0%)	0,001
Desarrollo SCR según AKIN/RIFLE (Sí)	6 (6,3%)	1 (8,3%)	0,573
Desarrollo de Daño Renal al mes (Sí)	13 (14,3%)	1 (10,0%)	1,000
LBK	43 (44,3%)	9 (69,2%)	0,164
PAPs elevada (mayor de 30 mmHg)	56 (71,8%)	9 (81,8%)	0,720
Ingurgitación Yugular	53 (54,1%)	9 (69,2%)	0,380
Hepatomegalia	15 (16,1%)	5 (38,5%)	0,067
Ascitis	3 (3,0%)	0 (0,0%)	1,000
Auscultación pulmonar patológica	95 (96,0%)	13 (100,0%)	1,000
Edemas periféricos	71 (71,7%)	12 (92,3%)	0,178
Vena cava inferior dilatada	30 (61,2%)	2 (50,0%)	1,000
Vena cava inferior colapsable	165 (32,7%)	1 (25,0%)	1,000
IMC Sobrepeso-obesidad (IMC >25)	61 (82,4%)	8 (72,7%)	0,426

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. AKIN: Acute Kidney Injury Network; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IMC: índice masa corporal; IR: Insuficiencia renal; IRC: Insuficiencia renal crónica; LBK: líneas B de Kerley; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; PAPs: Presión arteria pulmonar; RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease; SCR: Síndrome cardiorenal; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica.

Se ha observado mayor mortalidad durante el primer año postingreso en pacientes con clase funcional más avanzada (clase funcional de la NYHA III-IV), pacientes con IRC, FEVI deprimida, IR durante el ingreso, estancias hospitalarias más prolongadas y aquellos con cifras tensionales sistólicas más bajas.

A continuación, se muestran las curvas Kaplan-Meier de aquellas variables que han mostrado influir en la supervivencia.

Figura 22. Supervivencia al año según la estancia media. La supervivencia a los 365 días según la estancia en días: ≤ 8 días=95,4%; >8 días=78,7%. Log-rank: (estadístico=7,349; p-valor=0,007)

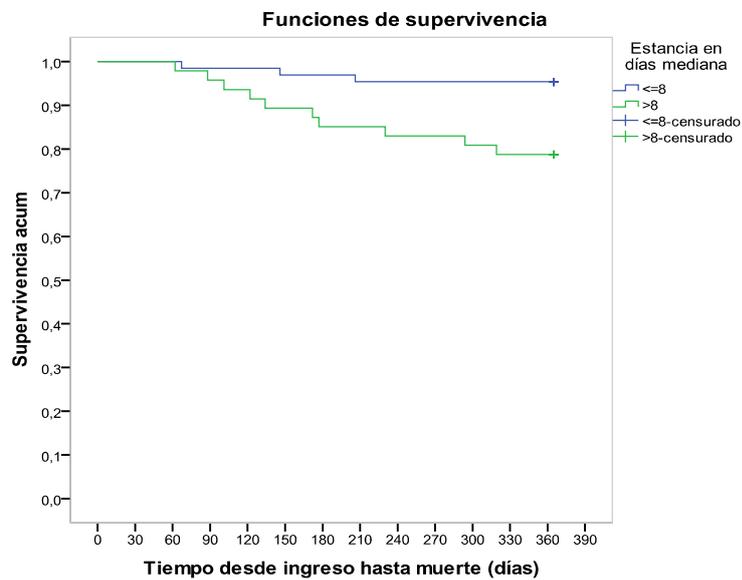


Figura 23. Supervivencia al año según la clase funcional de la NYHA. La supervivencia a los 365 días según Clase funcional NYHA: I-II=93,1%; III-IV=66,7%. Log-rank: (estadístico=12,077; p-valor=0,001).

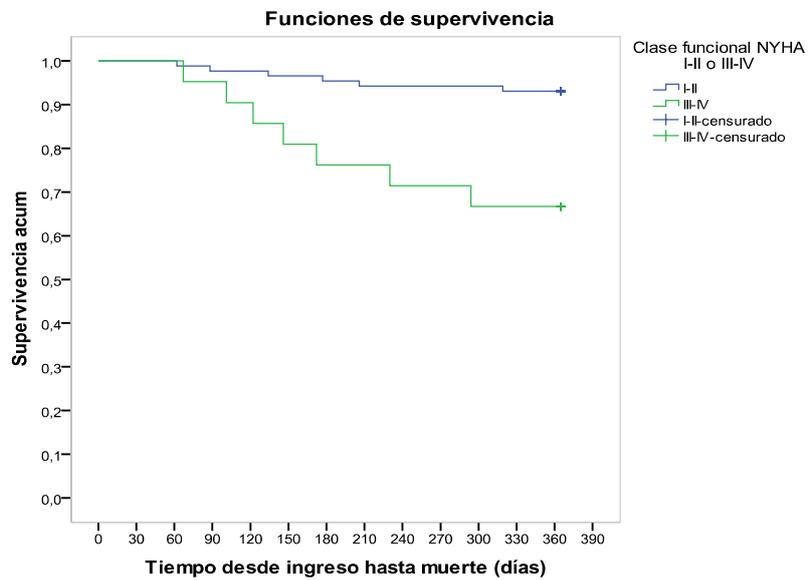


Figura 24. Supervivencia al año según la presencia o no de IRC como antecedente. La supervivencia a los 365 días según Insuficiencia renal: No=94,2%; Sí=69,2%. Log-rank: (estadístico=13,235; p-valor=0,000).

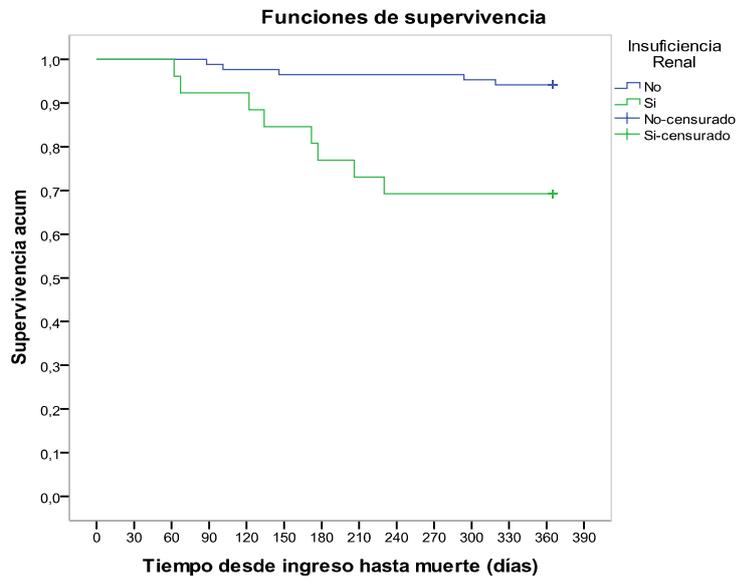


Figura 25. Supervivencia al año según TAS (o PAS). La supervivencia a los 365 días según las cifras de PAS: $\leq 141,0$ mmHg=81,8 %; $>141,0$ mmHg=93,3%. Log-rank: (estadístico=5,585; p-valor=0,018)

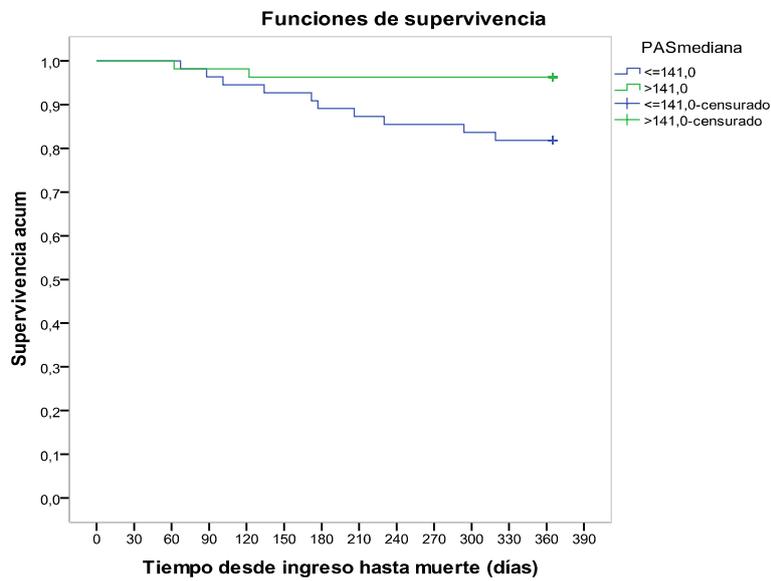


Figura 26. Supervivencia al año según FEVI. La supervivencia a los 365 días según FEVI: Deprimida=79,2%; Preservada=94,6%. Log-rank: (estadístico=5,971; p-valor=0,015)

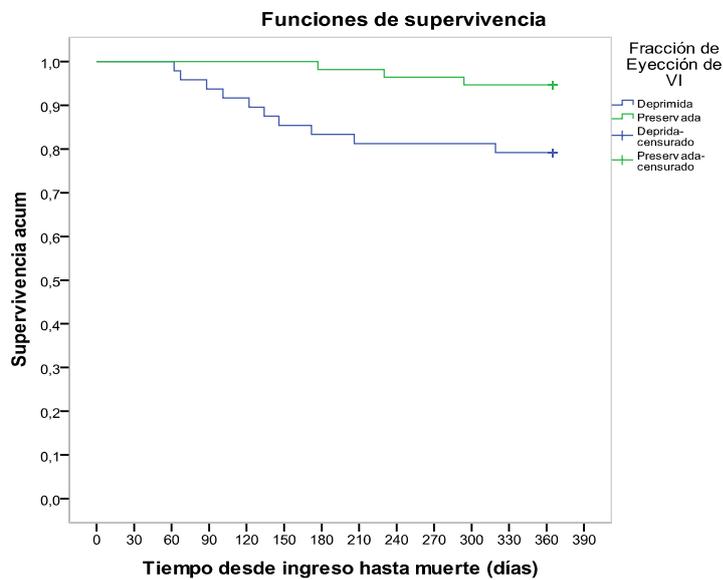
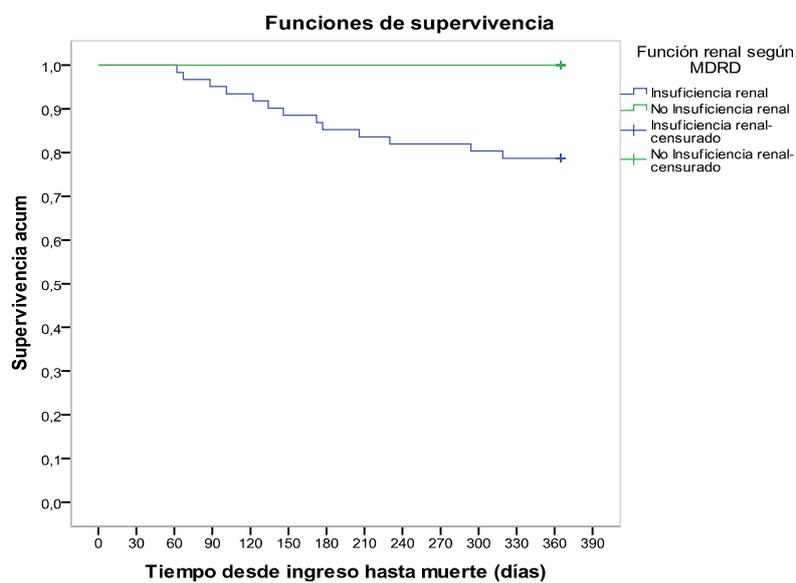


Figura 27. Supervivencia al año según MDRD. La supervivencia a los 365 días según Función renal según MDRD: Insuficiencia renal=78,7%; No insuficiencia renal=100,0%. Log-rank: (estadístico=12,098; p-valor=0,001)



5.2. Mortalidad según los biomarcadores

A continuación, se muestran las concentraciones de los biomarcadores analizados en el estudio según la mortalidad durante el seguimiento. Ver tabla 64.

Tabla 64. Mortalidad durante el primer año según concentraciones de los biomarcadores incluidos en el estudio

	Mortalidad No (N= 99; 88,4%)	Mortalidad Sí (n= 13; 11,6%)	P
NT-proBNP ingreso, pg/mL	2991,00 (4373)	7522,00 (12443)	0,001
NT-proBNP alta, pg/mL	1511,00 (2438)	4537,50 (5260)	0,000
NT-proBNP mes, pg/mL	1908,00 (2241)	5352,50 (5233)	0,001
Cistatina C ingreso, mg/L	1,47 ± 0,47	1,82 ± 0,40	0,011
Cistatina C alta, mg/L	1,43 (0,51)	1,81 (0,65)	0,014
Cistatina C mes, mg/L	1,44 (0,54)	1,93 (0,44)	0,005
CA125 ingreso, UI/mL	50,85 (89,47)	69,44 (73,09)	0,428
CA125 alta, UI/mL	48,77 (127,42)	79,55 (69,18)	0,789
CA125 mes, UI/mL	23,28 (46,45)	43,59 (42,67)	0,329
Procalcitonina ingreso, ng/mL	0,053 (0,040)	0,085 (0,124)	0,024
Procalcitonina mes, ng/mL	0,043 (0,034)	0,065 (0,069)	0,035
ECA ingreso, UI/mL	20,00 (26)	12,00 (32)	0,218
ECA mes, UI/mL	26,00 (36)	26,00 (46)	0,700
Descenso de ECA durante el primer mes	8 (7,2%)	4 (3,6%)	0,684

Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. CA125: antígeno carbohidrato 125; ECA: Enzima Conversora de Angiotensina; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B

Los pacientes que fallecen durante el primer año postingreso, presentan concentraciones significativamente más altas de NT-proBNP ingreso, NT-proBNP alta, NT-proBNP mes, CisC ingreso, CisC alta, CisC mes, PCT ingreso y PCT al mes. Se muestran a continuación se las curvas Kaplan-Meier de aquellos biomarcadores que han mostrado influir en la supervivencia.

Figura 28. Supervivencia al año según las concentraciones de NT-proBNP al ingreso. La supervivencia a los 365 días según NT-proBNP: $\leq 3273=96,4\%$; $>3273=80,4\%$. Log-rank: (estadístico=7,162; p-valor=0,007)

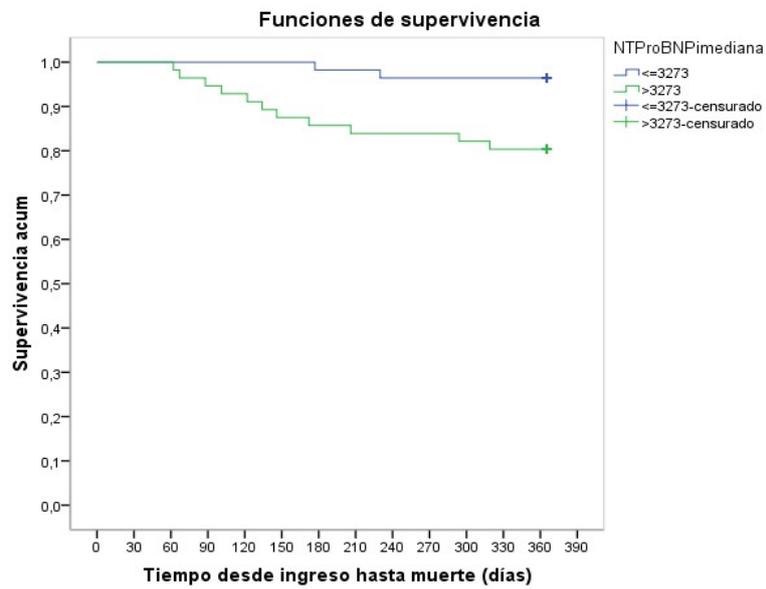


Figura 29. Supervivencia al año según las concentraciones de NT-proBNP al mes. La supervivencia a los 365 días según las concentraciones de NT-proBNP: $\leq 2060,5=98,0\%$; $>2060,5=82,4\%$.

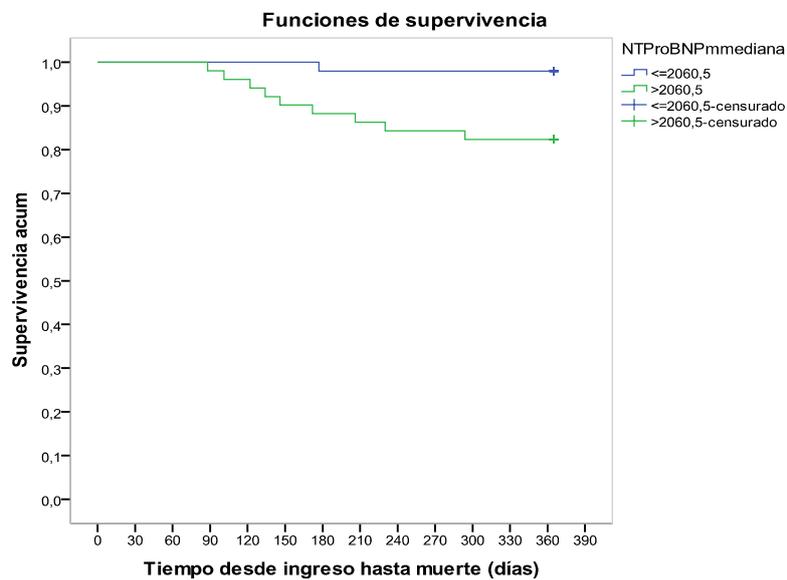


Figura 30. Supervivencia al año según las concentraciones de Cistatina C al ingreso. La supervivencia a los 365 días según las concentraciones de Cistatina C al ingreso: $<1,46\text{mg/L}=98,2\%$; $>1,46\text{mg/L}=77,8\%$. Log-rank:(estadístico=10,725; p-valor=0,001).

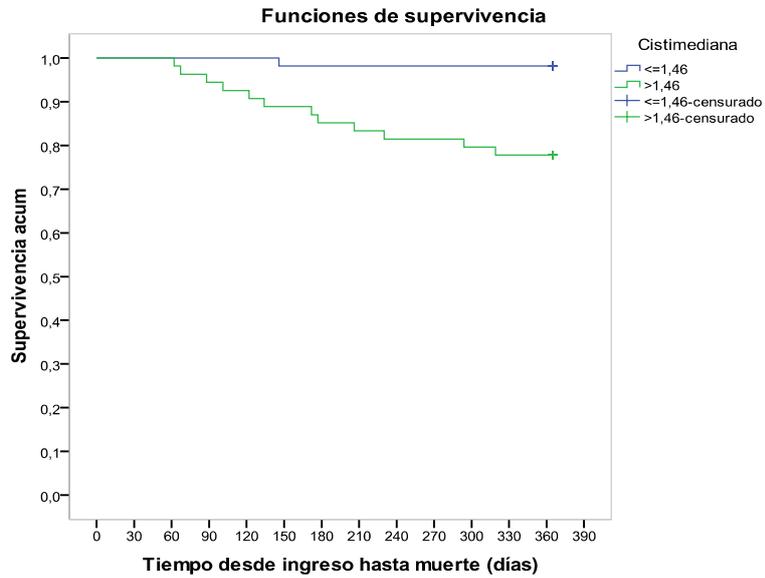


Figura 31. Supervivencia al año según las concentraciones de Cistatina C al mes. La supervivencia a los 365 días según Cistatina C al mes según mediana: $\leq 1,475=97,8\%$; $>1,475=80,0\%$, mg/L. Log-rank: (estadístico=7,141; p-valor=0,008).

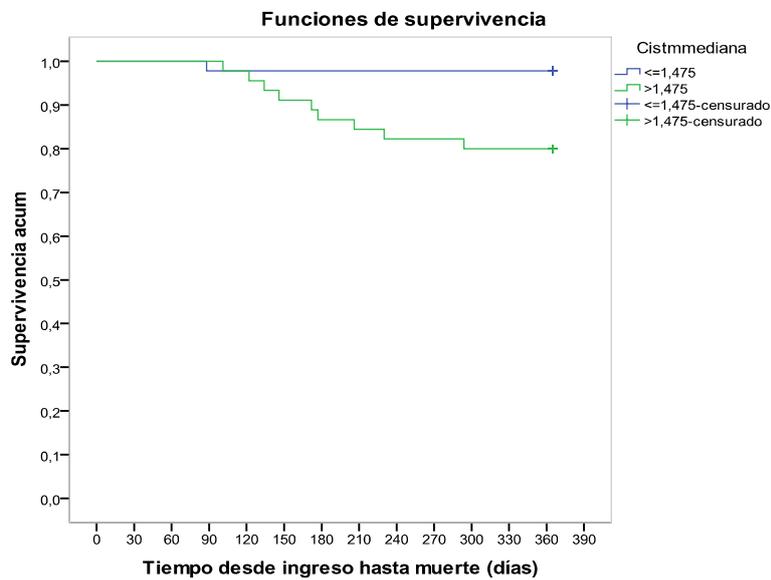
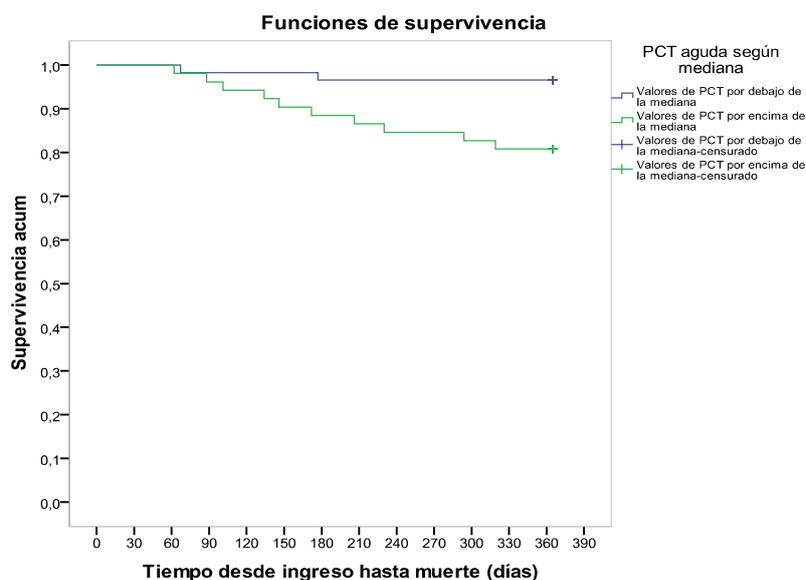


Figura 32. Supervivencia al año según las concentraciones de Procalcitonina al ingreso. La supervivencia a los 365 días según las concentraciones de PCT aguda: $\leq 0,056$ ng/mL =96,6%; $>0,056$ ng/mL =80,8%. Log-rank: (estadístico=6,902; p-valor=0,009).



5.3. Modelo de regresión logística

La regresión logística se utiliza para contrastar conjuntamente el efecto de una serie de factores (cuantitativos o cualitativos en forma de variables dummy) sobre la presencia o ausencia de un suceso. En este caso se va a utilizar para evaluar el efecto simultáneo de una serie de variables (consideradas conjuntamente) sobre el hecho de presentar Mortalidad. Dichas variables son las que han salido significativas en el análisis bivariante mostrado anteriormente. Son las siguientes: NT-proBNP ingreso, NT-proBNP alta, NT-proBNP mes, CisC ingreso, CisC alta, CisC mes, PCT ingreso, PCT al mes, Estancia, Clase funcional NYHA, IRC, TAS, FEVI y Función renal según MDRD.

Tabla 65. Covariables que se pretenden estudiar su influencia sobre la mortalidad

COVARIABLE	VALOR	SIGNIFICADO DEL VALOR
NT-proBNP ingreso	0*	Valores por debajo de la mediana
	1	Valores por encima de la mediana
NT-proBNP alta		Cuantitativa
NT-proBNP mes		Cuantitativa
Cistatina C ingreso		Cuantitativa
Cistatina C alta		Cuantitativa
Cistatina C mes		Cuantitativa
Procalcitonina ingreso	0*	Valores por debajo de la mediana
	1	Valores por encima de la mediana
Procalcitonina mes		Cuantitativa

COVARIABLE	VALOR	SIGNIFICADO DEL VALOR
Estancia		Cuantitativa
TAS		Cuantitativa
Clase funcional NYHA	0*	I-II
	1	III-IV
IRC	0*	No
	1	Sí
FEVI	1	Deprimida
	0*	Preservada
Función renal según MDRD	1	Insuficiencia renal
	0*	No Insuficiencia renal

Categoría de referencia. Las variables se han presentado como mediana y RIC en el caso de cuantitativas, y como número neto y % si cualitativas. ECA: Enzima Convertora de Angiotensina; FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IRC: Insuficiencia renal crónica; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NT- proBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica.

Las variables NT-proBNP ingreso y PCT ingreso, han sido tratadas como cualitativas, ya que debido a su distribución provocaban problemas de convergencia en el modelo de regresión.

Tras analizar diversos modelos (incluyendo también interacciones entre las covariantes consideradas) se ha llegado a la conclusión de que el que proporciona mejor ajuste es el que incluye como covariables: PCT ingreso, FEVI y Clase funcional NYHA.

El modelo aceptado finalmente fue el siguiente (92 individuos):

$$P(\text{Sí}) = \frac{1}{1 + e^{-(4,919 + 2,094 \cdot PCT_{\text{ingreso}} + 1,731 \cdot FEVI + 1,962 \cdot NYHA)}}$$

De esta forma se concluye que la estimación de los odds-ratio de mortalidad, dependiendo de la presencia de cada uno de los factores de riesgo, son los siguientes:

Tabla 66. Estimación de los odds-ratio de Mortalidad

FACTOR DE RIESGO	ODDS-RATIO	IC	p-valor
Procalcitonina ingreso	8,120	1,422-46,374	0,018
FEVI	5,647	1,086-29,361	0,040
Clase funcional NYHA	7,117	1,431-35,381	0,016

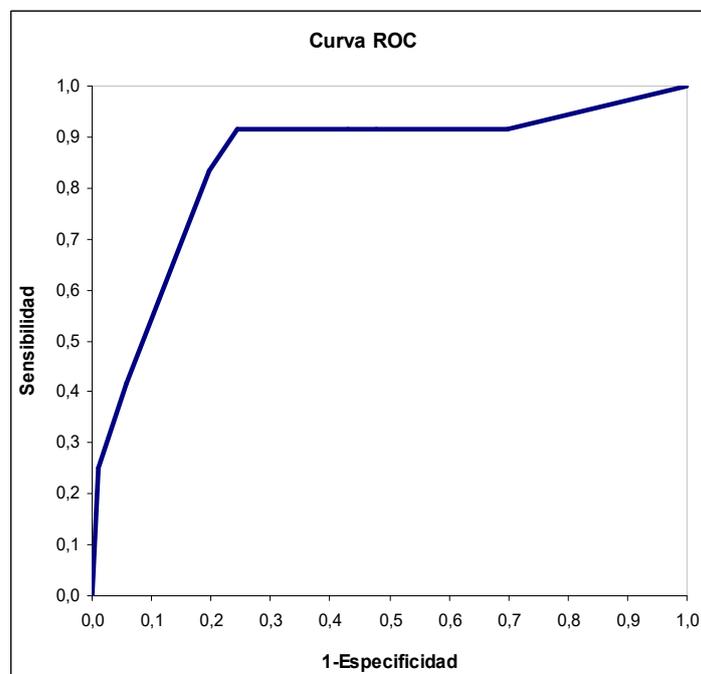
FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IC: Intervalo de confianza; NYHA: New York Heart Association

De lo expuesto en la tabla 66 pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- El riesgo de mortalidad aumenta 8,120 veces en un individuo con concentraciones de PCT en el ingreso por encima de la mediana, en comparación con un individuo con concentraciones de PCT durante el ingreso por debajo de la mediana.
- El riesgo de mortalidad aumenta 5,647 veces en un individuo con FEVI deprimida, con respecto a los pacientes con FEVI preservada.
- El riesgo de mortalidad aumenta 7,117 veces en un individuo con clase funcional de la NYHA III-IV, sobre un individuo con clase funcional NYHA I-II.

A continuación, se presenta la Curva ROC asociada al citado modelo de regresión logística:

Figura 33. Curva ROC asociada al modelo de regresión logística



Analizando la curva ROC se observa que la menor distancia desde el extremo superior izquierdo a la curva es la que genera la probabilidad de 0,141 (la distancia es 0,258). Por tanto, se ha considerado el punto 0,141 como discriminante, es decir, si la probabilidad estimada es mayor o igual de 0,141 entonces se declara a un individuo como alto riesgo de Mortalidad.

El área bajo la curva ROC, se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de 1 y la mínima a uno de 0.5 (si

fuera menor de 0.5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba). El valor en este caso es de 0,850, por tanto, se puede considerar un buen valor.

A continuación, se presenta la tabla de sensibilidad/especificidad.

Tabla 67. Sensibilidad/especificidad del modelo de regresión logística

		Predicción con el modelo (Mortalidad)		Porcentaje de clasificaciones correctas
		No	Si	
Mortalidad	No	61	20	75,3% (especificidad)
	Si	1	10	90,9% (sensibilidad)
				TOTAL: 77,2%

6. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

La muestra estudiada se compone fundamentalmente de pacientes ancianos, con múltiples comorbilidades y una predominancia de IC-FEP frente a IC-FED. Se han observado dos perfiles diferenciados según la FEVI: aquellos con FEVI preservada son más ancianos, mayoritariamente mujeres y con una mayor prevalencia de ACxFA, mientras que aquellos con FEVI deprimida son predominantemente varones, más jóvenes y con una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica y EPOC. Durante el ingreso, más del 50% de los pacientes presentó algún grado de disfunción renal.

En el análisis de los biomarcadores específicos, la ECA plasmática ha presentado concentraciones más elevadas durante la fase de estabilidad clínica que durante la fase de descompensación de la IC. No se relaciona con variables clínicas, analíticas o ecocardiográficas de manera significativa, ni con otros biomarcadores como NT-proBNP, CisC o CA125. Tampoco la presencia de artefactos en cola de cometa en la ecografía pulmonar se correlacionó con la ECA. Sin embargo, las concentraciones de ECA se han visto influenciadas por fármacos como IECA, ARA II o betabloqueantes. La ECA no ha mostrado valor para predecir ingresos por IC salvo en el subgrupo de pacientes en los que su concentración no desciende en el tiempo a pesar de la estabilización clínica. Tampoco se ha mostrado capaz de predecir mortalidad durante el año de seguimiento posterior al alta.

La PCT ha mostrado concentraciones más altas en la fase de descompensación que durante la estabilización clínica, y aquellos con concentraciones más elevadas, tuvieron mayor estancia hospitalaria y más deterioro de la función renal. Al igual que la ECA, las concentraciones de PCT no se relacionaron con la presencia de artefactos en cola de cometa que tradujeran una mayor congestión pulmonar. La PCT durante el ingreso, se asocia positivamente con las concentraciones de NT-proBNP y ECA, y en fase estable con las de CisC. La concentración de PCT no es predictiva de reingresos durante el año de seguimiento, pero sí de mortalidad. Aquellos pacientes con concentraciones más altas de PCT durante el ingreso tuvieron mayor mortalidad durante el seguimiento.

En el estudio pronóstico, el sexo masculino, la cardiopatía isquémica y las concentraciones más elevadas de NT-proBNP se asociaron a un aumento de reingresos hospitalarios. La hipotensión arterial, la clase funcional de la NYHA avanzada, la FEVI deprimida y la IR, además de predecir reingresos hospitalarios se han asociado a una mayor mortalidad. En cuanto a los biomarcadores, los pacientes que fallecen durante el primer año postingreso, presentan concentraciones significativamente más altas de NT-proBNP ingreso, NT-proBNP alta, NT-proBNP mes, CisC ingreso, CisC alta, CisC mes, PCT ingreso y PCT al mes. En análisis multivariante, demostraron ser factores independientes de mortalidad la FEVI deprimida, la clase funcional y la PCT determinada en fase de descompensación.

DISCUSIÓN

1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

La muestra estudiada se compone fundamentalmente de pacientes ancianos, con múltiples comorbilidades, con una distribución similar por sexos. La causa más frecuente de IC es la hipertensiva y un alto porcentaje de pacientes se encuentran en fibrilación auricular. Casi el 80% de los pacientes presentaba ICC y la mayor proporción correspondió a pacientes con IC-FEP.

Estos datos epidemiológicos son similares a los observados en otros estudios, aunque con una edad media ligeramente superior, y representan a la población habitual en la práctica clínica de los servicios de medicina interna.

Esta situación refleja el envejecimiento progresivo de la población, siendo la IC un proceso propio de la edad avanzada con una prevalencia aproximada del 10,5% en pacientes mayores de 70 años (90), así como la alta prevalencia de comorbilidades en pacientes con IC (91).

En nuestra muestra la comorbilidad más frecuente fue la HTA presente en el 85,7% de los pacientes, seguida de ACxFA que la presentaban el 62,8%, y DM que afectaba al 39,8% de los pacientes. Estos resultados son similares a los descritos por Ruiz-Laiglesia "et al" (92) en el registro nacional de insuficiencia cardiaca (RICA) en el que observó una prevalencia de 85%, 54,3% y 44,3% respectivamente. Sin embargo, la EPOC se encontró en un porcentaje bastante inferior en nuestro estudio (17,7%) respecto a registros de la sociedad española de medicina interna (SEMI) (Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI-IC)) (93) y el registro RICA (92) que se encuentran en torno al 30%, posiblemente porque parte de esos pacientes incluían ingresos de otros servicios, como Neumología.

No se han observado diferencias significativas en el patrón de comorbilidades según el sexo, salvo la EPOC que fue más prevalente en hombres. En función de la edad, se observó una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes menores de 80 años. Lo que sí se ha observado son dos perfiles claramente diferenciados según FEVI. Los pacientes con IC-FEP eran más ancianos, se asociaban a sexo femenino y presentaban una mayor prevalencia de ACxFA. Sin embargo, los pacientes con IC-FER eran predominantemente varones, más jóvenes, y

presentaban mayor prevalencia de cardiopatía isquémica y EPOC que los pacientes con fracción preservada. Estos datos son similares a los constatados por otros grupos como Castro-Beiras “et al” (94) y Owan “et al” (95).

Sin embargo, las últimas guías de IC de la European Society of Cardiology (ESC) (2), han introducido una nueva categoría, que clasifica a los pacientes con FEVI entre el 40-49% como IC-FEM. Los autores de dichas guías esperan que la investigación que ha de generarse consiga clarificar el perfil clínico de este subgrupo de pacientes, aunque todavía es pronto para poder confirmar unas características típicas de este grupo. Gómez-Otero “et al” (96) sugieren que el grupo de pacientes con IC-FEM comparte características con los de IC-FEP e IC-FED, aunque estaría más próximo al de IC-FEP (97). En nuestra muestra este subgrupo de IC-FEM corresponde al 20,2% de los pacientes (el 40% de los pacientes previamente estaban clasificados como IC-FED) y presentan una mayor edad y una menor prevalencia de cardiopatía isquémica que los pacientes con IC-FED, así como una menor prevalencia de sexo femenino y un mayor índice masa de VI con respecto a los pacientes con IC-FEP. Aunque no se han observado otras diferencias significativas entre grupos debido probablemente al pequeño tamaño de la muestra de ellos, en general en nuestra muestra los pacientes con IC-FEM se asemejan más a los de IC-FED que los de IC-FEP. Las guías apuntan a que los pacientes con IC-FEM, probablemente tengan disfunción sistólica leve, pero con características de disfunción diastólica (2), y sea un estadio inicial de IC-FED.

Como se ha mencionado en el apartado de resultados, no se realizó ecocardiograma al total de la muestra, sino que estaba disponible en 105 pacientes (91,3% del total), que, aunque no sea el 100% como en el registro RICA, supone un porcentaje aceptable. En nuestra serie, como en otros estudios, tanto a nivel nacional como internacional, se observó un predominio de IC-FEP (92), lo cual podría deberse a la mayor proporción de mujeres en la muestra y a la elevada edad media, relacionándose en nuestro caso la FEVI de forma lineal con la edad y de forma inversa con el NT-proBNP.

De manera similar a otros estudios, hemos observado una alta prevalencia con un valor determinante de IR en el pronóstico de la IC. Aunque solamente en un 23% de los pacientes constaba en su historia médica el antecedente de IRC, la realidad es que al ingreso en torno al 55% de los pacientes presentaba algún grado de disfunción renal. En nuestra muestra, sólo un pequeño porcentaje (6,08%) presentaban un FG menor a 30 mL/min/1,73m² según la fórmula

CKD-EPI. La diferencia entre el antecedente de IRC y el FG real, podría deberse bien a que este dato se registra de modo deficiente en la historia clínica, o bien a que un elevado número de pacientes con IC sufren un deterioro funcional renal durante el ingreso por una descompensación. Estos datos de deterioro de función renal, son similares a los descritos en registros nacionales de IC como el del RICA (98), donde se constata que más de la mitad de nuestros pacientes tienen un FG menor de 60 mL/min por 1,73m² y un 11% presenta FG menor de 30 mL/min por 1,73m². En cuanto a la fórmula empleada para la estimación del FG tanto CKD-EPI como MDRD, mostraron prevalencias similares de FG menores de 60 (54% y 54,9% respectivamente por lo que ambas ecuaciones clasifican de manera similar a los pacientes con IR), con un coeficiente de correlación de Pearson con una fuerte asociación lineal entre ambos (0,968). Los pacientes con IR (FG <60 mL/min por 1,73m²) eran más ancianos y presentaban al ingreso concentraciones más elevadas de ácido úrico, urea, creatinina y potasio, así como más bajas de hemoglobina. También presentaban cifras más elevadas de NT-proBNP y CisC, como consecuencia de la propia enfermedad renal, y un mayor grado de congestión sistémica. Este último dato fue valorado clínicamente mediante la visualización de la ingurgitación de la vena yugular interna: aunque las diferencias no son significativas sí se observa una mayor prevalencia de ingurgitación yugular en pacientes con IR en comparación con los pacientes sin deterioro de la función renal (63,3% vs 48,1% respectivamente). Asimismo, llama la atención que no hay relación significativa con la HTA ni DM, principales factores de riesgo responsables del desarrollo de IR. Lo descrito anteriormente podría confirmar que la congestión venosa sistémica jugase un papel fundamental en el deterioro de la función renal durante la fase de descompensación cardiaca y ser así uno de los mecanismos fisiopatológicos de la interacción cardiorrenal (99).

Respecto al tratamiento prescrito, los diuréticos de asa, así como los IECA/ARA II fueron los fármacos más utilizados. A pesar de no conocer hasta el momento actual la verdadera influencia de los diuréticos en la mortalidad de los pacientes con IC, su papel para el control de los síntomas, hace que su uso en la práctica clínica sea generalizado. Sólo el 38% de los pacientes de nuestra serie se encontraban en tratamiento con betabloqueantes al ingreso. Esta baja tasa de utilización probablemente se debe a la edad, así, mientras que el 52,6% de los pacientes menores de 80 años se encontraban en tratamiento betabloqueante, solo el 32,3% de los mayores de 80 lo seguían. Sin embargo, al alta, el 48,7% de los pacientes fue tratado con este grupo terapéutico, datos ya más similares a los últimos publicados del registro RICA de la SEMI donde su utilización era en torno al 60% (100)(101), muy superior a estudios previos, indicando un incremento en la utilización de bloqueadores beta en pacientes

mayoritariamente ancianos con IC atendidos en servicios de medicina interna (101). Estos datos apuntan que, aunque queda mucho por hacer, nos encontraríamos en el camino correcto para implantar una terapéutica óptima o próxima a ello, habida cuenta de las características de nuestra población.

La mortalidad intrahospitalaria en nuestro estudio es inferior a la recogida en otras cohortes (90)(102) que gira en torno al 10%, ya que no se han detectado fallecimientos intrahospitalarios en nuestra serie. También en otros registros de como el del estudio EPICOUR muestran una mortalidad durante un seguimiento de 24 meses en torno al 20% (103). El hecho de que el padecimiento de una enfermedad grave con una expectativa de vida inferior a 6 meses o el deterioro cognitivo avanzado fueran criterios de exclusión, ha podido influir en este resultado.

2. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES

2.1. Enzima convertidora de angiotensina

El SRAA es uno de los sistemas más importantes en la fisiopatología de la IC, aunque la determinación de una de las enzimas implicadas en su regulación (ECA), no ha demostrado ser un biomarcador capaz de predecir gravedad o mortalidad en nuestra cohorte de pacientes con IC.

Puesto que una mayor activación del SRAA en pacientes con IC, se asocia con una mayor gravedad clínica (104), cabría por tanto esperar que a mayores concentraciones de ECA plasmática, el pronóstico fuese peor, aunque no ha sido así en nuestra experiencia. Probablemente sea debido a que el SRAA es un complejo entramado fisiopatológico influenciado por múltiples factores, entre otros y no poco importantes, la medicación destinada a bloquearlo, que supone la piedra angular del tratamiento de la IC. En nuestra cohorte, la ECA plasmática presenta concentraciones más elevadas durante la fase de estabilidad clínica que durante la fase de descompensación, al revés de lo que cabía esperar. Además, no se relaciona con variables clínicas, analíticas ni ecográficas, salvo con la albúmina en la fase aguda. Tampoco se ve influenciado por otros biomarcadores, aunque sí hemos observado correlación positiva entre las concentraciones de ECA durante el ingreso y ECA en la fase estable.

De manera similar a lo observado en otros estudios, las concentraciones de ECA se han visto influenciadas por varios tratamientos farmacológicos. Los pacientes que no tomaban IECA, los que tomaban ARA II y aquellos en tratamiento con betabloqueantes previos al ingreso, presentan concentraciones más altas de ECA en el ingreso. Sin embargo, no hemos constatado que la toma previa de antialdosterónicos o diuréticos previos al ingreso, influyeran en las concentraciones de ECA durante la fase de descompensación. En su determinación en fase estable, los distintos grupos farmacológicos influyen del mismo modo que en la fase de descompensación de la IC. Según los tratamientos prescritos al alta, hemos observado que los pacientes que no toman IECA y los que toman ARA II presentan concentraciones más altas de ECA en la fase estable. De manera similar a su determinación en fase de descompensación, la prescripción al alta de betabloqueantes, diuréticos (se les prescribieron al 100%) o antialdosterónicos, no modificó las concentraciones de ECA en fase de estabilidad.

La concentración de ECA no se asocia con los reingresos por IC, salvo el subgrupo de pacientes en los que la ECA no desciende en el tiempo a pesar de la estabilización clínica. Tampoco se ha mostrado capaz de predecir mortalidad durante el año de seguimiento posterior al alta. Ya se ha comentado previamente que la activación del SNS y del SRAA son los principales determinantes de la severidad, progresión, y pronóstico de la IC (104)(105). En concreto, se sabe que el SRAA se encuentra sobreactivado en la IC y desempeña una función esencial en la fisiopatología de la enfermedad (104).

Al inicio de la IC, el SRAA y el SNS intentan mantener el flujo y la presión arterial provocando un aumento en la contractilidad ventricular, vasoconstricción periférica, y retención de agua y sodio. Cuando la IC se cronifica, estos mecanismos producen efectos adversos, con un excesivo consumo de oxígeno, alteraciones importantes del metabolismo del calcio y de las proteínas contráctiles, lo que da lugar a dilatación ventricular (remodelado), pérdida de miocitos con sustitución por colágeno (apoptosis) y disfunción cardíaca (106).

El SRAA está formado básicamente por dos ramas: una presora y otra vasodilatadora (107). La primera rama, parte de la renina liberada a nivel renal, que metaboliza el angiotensinógeno sintetizado a nivel hepático, convirtiéndolo en Ang I (108). Ésta, tras la acción de la ECA, es convertida en Ang II que ejerce a través del receptor AT_1 sus acciones vasoconstrictoras, estimuladoras del SNS, libera aldosterona y ADH, favorece la hipertrofia, el remodelado y la

fibrosis a nivel miocárdico, entre otros efectos (107)(109). La ECA, también degrada la bradiquinina (109). La segunda rama está formada por la ECA-2, que metaboliza la Ang I en angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7, que a través de los receptores MAS promueven acciones vasodilatadoras, antihipertróficas, antifibróticas, antitrombóticas, de tal manera que contrarrestan los efectos de la rama presora(107)(110).

El tratamiento supresor de este eje con IECA, ARA II o antagonistas de la aldosterona (AA), han demostrado ser capaces de reducir la morbimortalidad en pacientes con IC (111)(112)(113). Por ello, nuestro objetivo fue analizar si las concentraciones plasmáticas de ECA, como una de las enzimas que regulan este eje fisiopatológico, se asociaba de algún modo con el pronóstico de la IC, durante las descompensaciones o una vez estabilizada. Además, una de las fuentes principales de ECA son los macrófagos alveolares por lo que se puede plantear la hipótesis de que, en situaciones de congestión, la producción de esta enzima aumente.

Cabe destacar que hasta donde llega nuestro conocimiento, no hemos encontrado estudios que hayan valorado específicamente la ECA plasmática y su correlación con la gravedad o pronóstico de la IC. Por lo que las comparaciones que hemos establecido entre lo observado en nuestra cohorte y la literatura reciente, se basan en estudios que han analizado otras moléculas implicadas en el SRAA. Varios autores han estudiado la utilidad de la determinación de la renina plasmática como indicador de actividad del eje. Existen diferentes métodos de estimación de la misma: 1. Actividad de renina plasmática (PRA), que expresa la cantidad de angiotensinógeno que es convertido en Ang I por unidad de tiempo; 2. Concentración de renina activa (ARC): Anticuerpo contra el sitio activo de la renina (114). Ueda “et al” (115) estudiaron la utilidad de la determinación de las concentraciones de renina (PAR), en una cohorte de pacientes con IC. Demostraron que los pacientes con concentraciones más elevadas se relacionaban con un peor pronóstico durante el seguimiento (mortalidad por cualquier causa y muerte cardiovascular). Tsutamoto “et al” (116), también demostraron la utilidad del estudio de la renina como marcador subrogado de activación del eje (en este caso se determinó tanto PRA como ARC), constatando que ARC plasmática era un predictor pronóstico independiente de mortalidad en pacientes con IC, y demostró ser superior a PRA. Más recientemente, ha aumentado el interés por otra molécula implicada en SRAA, la ECA-2, cuya actividad parece aumentada en pacientes con IC (117). Epelman “et al” (118), estudiaron la ECA-2 soluble en plasma, en una muestra de 228 pacientes con sospecha de IC. El aumento de la actividad plasmática de esta enzima se correlacionó significativamente con el diagnóstico

de IC y con la severidad de la misma (peor clase funcional de la NYHA). Parece que la presencia circulante de esta enzima traduciría un mecanismo compensatorio de IC, y por tanto un aumento de la actividad de SRAA.

2.1.1. Concentraciones de la enzima convertora de angiotensina en insuficiencia cardíaca durante la descompensación y en la fase de estabilidad clínica

En nuestra cohorte hemos observado unas concentraciones de ECA dentro del rango de normalidad del laboratorio (normal menor de 40 microgramos/L) en un alto porcentaje de pacientes (85%). Esto podría ser debido a que en torno al 70% de los pacientes tenían una ICC descompensada (no IC de novo) y en mayor o menor medida ya recibían un tratamiento con capacidad de bloquear el SRAA. Precisamente, el 30% de los pacientes se encontraba en tratamiento con IECA al ingreso y en torno al 40% tras el alta hospitalaria. Por otro lado, la mayor parte de los pacientes se encontraban en clase funcional II de la NYHA y por tanto se presupone que presentarían una menor activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA).

Hemos constatado mayores concentraciones de ECA durante la fase de estabilización clínica que durante la fase de descompensación, así como una correlación positiva entre ECA al ingreso y ECA en fase de compensación. A priori, hubiéramos esperado un descenso de las concentraciones de ECA a lo largo del tiempo, como consecuencia de una hipotética menor activación del eje RAA al estabilizarse la IC. Varios factores podrían explicar este comportamiento de la ECA.

En primer lugar, el SRAA está influenciado por los fármacos empleados en patología cardiovascular, ya que todos afectan al eje RAA, bien directamente estimulando la liberación de renina o bien por la disminución de la perfusión renal. Varios estudios apuntan que la renina se ve influenciada por la toma de IECA, ARA II y diuréticos que la aumentan, mientras que los betabloqueantes la disminuyen (109), por lo que cabe esperar que la ECA también se encuentre afectada.

En nuestra cohorte, hemos constatado diferencias en las concentraciones de ECA según la toma de determinados fármacos. Como cabía esperar y como mecanismo de acción específico, las concentraciones de ECA tanto en la fase de descompensación cardíaca como en la fase de

estabilidad, se encuentran disminuidas en pacientes en tratamiento con IECA tanto previamente al ingreso, como posteriormente al alta hospitalaria.

Los pacientes que se encuentran en tratamiento con ARA II antes del ingreso y aquellos en los que se prescriben ARA II tras el alta hospitalaria, presentan concentraciones más altas de ECA que aquellos sin este tratamiento. El tratamiento con ARA II, al bloquear los receptores AT₁ de la Ang II (108), disminuirían los efectos desencadenados de esta unión a nivel renal (107). Hipotetizamos que, a efectos prácticos, esta situación sería similar a un descenso de las concentraciones de Ang II. Es conocido que la Ang II ejerce un feedback negativo sobre la renina (114), y al disminuir este efecto, se estimularía la liberación de renina. Secundariamente el aumento de la renina estimularía la actividad de la ECA. Esta hipótesis es concordante con lo expuesto por otros autores que apuntan a que el tratamiento con ARA II estimularía directamente la liberación de renina (109).

En nuestra cohorte, sin embargo, no hemos encontrado correlación significativa entre las concentraciones de ECA y la toma de antialdosterónicos, ni en la fase de descompensación ni en la fase estable, aunque sí una tendencia a presentar concentraciones de ECA más altas en aquellos en tratamiento con AA. Estos resultados son concordantes con el estudio de Van der Wal "et al" (77) que constataron que el principal determinante de la concentración de Ang II era la toma de AA, y probablemente en nuestro caso la falta de significación sea debida a la baja prevalencia de tratamiento con espirolactona o eplerenona. La toma de AA, estimularía la liberación de renina y por tanto reactivaría el eje, aún a pesar del tratamiento con IECA. Epelman "et al" (118) en el estudio de la actividad de la ECA-2 también observaron relación entre los AA y la ECA-2. Constataron que el tratamiento con antialdosterónicos se relacionaban con mayor actividad de la ECA-2, por lo que cabría esperar que si la ECA-2 aumenta su actividad, es porque la ECA también lo hace previamente.

Por otro lado, los pacientes bajo tratamiento con betabloqueantes previos al ingreso, presentan concentraciones más altas de ECA en la fase de descompensación que aquellos que no los toman. No hemos observado diferencias en las concentraciones de ECA en la fase de estabilidad. Nuestros resultados son contrapuestos a los presentados en estudios de revisión como el de Shroten "et al" (114). Roig "et al" (78), en una cohorte de pacientes con IC,

advirtieron que los pacientes en tratamiento con betabloqueantes presentaban menores concentraciones de Ang II. Esto sería debido a que la estimulación betaadrenérgica favorece la liberación de renina (105), y al bloquearla de manera farmacológica, disminuiría la liberación de la misma y por tanto la activación del eje RAA. Cohen “et al” (119), también comprobaron que en pacientes con IC, el tratamiento con carvedilol, disminuía el estímulo simpático y las concentraciones de renina, aunque tendía a disminuir la actividad de la ECA (no la ECA en sí misma), aunque ésta última diferencia no fue significativa. Al observar menores concentraciones de renina y Ang II, cabría esperar una menor concentración de ECA, o al menos una menor actividad de la misma. Quizás, las mayores concentraciones de ECA que hemos constatado en nuestro estudio podrían ser reactivas a la disminución de la liberación de renina, aunque entonces aumentarían las concentraciones de Ang II y no al revés, por lo que probablemente entren en juego otros factores que desconocemos.

Con respecto al tratamiento diurético, autores como Ames “et al” (120), sí encontraron una mayor activación del eje RAA en pacientes con toma de diuréticos, y también estudios de revisión afirman que la administración de diuréticos aumenta la liberación de renina (por disminución del volumen circulante y por la disminución de la llegada de sodio a la mácula densa (114)). Hemos observado que las concentraciones de ECA en fase aguda de la IC, eran más altas en pacientes con toma previa de los mismos, aunque la diferencia no es significativa. Probablemente en nuestra muestra no hemos podido establecer diferencias entre grupos por la frecuencia de uso de diuréticos. En la fase de descompensación, más del 70% se encontraban en tratamiento diurético y en la fase de estabilidad clínica, el 100% de los pacientes fueron dados de alta con diuréticos, por lo que ambos grupos respectivamente no han sido comparables. Por el contrario, otros estudios como el de Mentz “et al” (121), no encontraron una mayor activación del SRAA en pacientes con IC tratados con altas dosis de diuréticos versus los tratados con dosis bajas, por lo que serían necesarios más estudios que valorasen esa relación.

En segundo lugar, el fenómeno de escape que se genera en pacientes en tratamiento continuado con bloqueadores del SRAA, podría estar influyendo en las variaciones de las concentraciones de ECA a lo largo del seguimiento. Es conocido y se ha demostrado previamente, que el bloqueo del SRAA, a cualquier nivel, provoca una elevación compensatoria de renina tras el descenso de Ang II (107)(114)(122). Este fenómeno de escape se produciría tanto bajo tratamiento con IECA como con ARA II y consiste en que aun a pesar del bloqueo

farmacológico del eje RAA, se produce un aumento de producción de Ang II, y por ende de aldosterona, por vías diferentes de la ECA. Estudios clínicos transversales muestran también que tejidos humanos en determinadas circunstancias puede generar Ang II a partir de la Ang I durante el tratamiento con IECA de manera crónica (122)(123), y otros han comprobado la persistencia de niveles altos de aldosterona aun a pesar del tratamiento con IECA (124). Athyros “et al” (125), afirman que durante el tratamiento con IECA, se activarían vías alternativas en la síntesis de Ang II, debido a la disminución de la ECA. Roig “et al” (78), también reflejaron en su estudio que existían vías alternativas en la síntesis de Ang II, distintas a la ECA como la quimasa tisular, catepsina G o CAGE. Becari “et al” (126), añaden la tonina y la elastasa-2 a este grupo de enzimas, y sugieren que solo el 11% del total del Ang II sería sintetizada a través de la ECA. Roig “et al” (78) demostraron que aproximadamente el 50% de una cohorte de pacientes con IC, a pesar de tratamiento con IECA, presentaban concentraciones altas de Ang II, y además éstas no se relacionaban con las dosis de IECA administradas, sino con vías alternativas en la síntesis de Ang II, la clase funcional o fármacos entre otros factores. Van de Wal “et al” (77) llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue valorar las concentraciones plasmáticas de Ang II y estudiar qué factores se relacionaban con la activación del eje. Constataron que el 45% de los pacientes a pesar del tratamiento con IECA presentaban aumento de las concentraciones de Ang II y aldosterona, a pesar de mantener la ECA plasmática suprimida y con efecto antihipertensivo mantenido (es decir, que el tratamiento farmacológico en principio era efectivo). Los pacientes con Ang II más elevada tenían significativamente más edad y se encontraban más frecuentemente en tratamiento con diuréticos y AA. También estos pacientes presentaban menor TAS y menor FEVI, aunque estas diferencias no fueron significativas. En el análisis multivariante el principal factor con influencia en el aumento de Ang II fue la toma de espironolactona (77).

Los resultados que arrojan estos estudios, serían compatibles con una disminución de la ECA por bloqueo farmacológico con IECA, y una síntesis alternativa de Ang II por otras vías distintas. Sin embargo, nosotros hemos constatado concentraciones más altas de ECA en la fase de estabilización que en la fase de descompensación (con una mayor proporción de pacientes bajo tratamiento con IECA). Podríamos suponer de acuerdo con la experiencia de nuestra cohorte, que el factor determinante en el aumento de las concentraciones de ECA, aun a pesar del bloqueo farmacológico, es la liberación reactiva de renina.

La explicación más razonable, sería que el tratamiento con IECA no bloquea por completo la producción de Ang II ni aldosterona, y esto podría deberse a un bloqueo incompleto del eje RAA por una titulación farmacológica insuficiente. En nuestra cohorte esto podría ser plausible, dada la comorbilidad que asocia nuestra población y los efectos adversos e interacciones farmacológicas que influyen en el establecimiento de las dosis farmacológicas óptimas. Algunos estudios incluso confirman que son pocos los pacientes a los que se les prescriben dosis máximas de inhibidores del SRAA (127). En pacientes ancianos suelen emplearse dosis máximas toleradas. Sin embargo, algún estudio que sugirió esta hipótesis, no pudo demostrar asociación entre la dosis de IECA, y la actividad de la ECA o Ang II (77). A este respecto, Lapointe “et al” (122) reflejan que un estudio transversal de pacientes con diferentes grados de IC se demostró que aquellos con una enfermedad más grave tienen menos supresión de la conversión de Ang I en Ang II por parte de los IECA, lo que sugiere que tal vez se requerirían mayores dosis de IECA para tratar a pacientes más graves (122). Van der Wal “et al” (77) remarca que el fenómeno de escape de la inhibición de la ECA por parte de la Ang II, se produciría principalmente en pacientes con activación del SRAA y su activación en pacientes con ICC se relacionaría con la gravedad del cuadro clínico.

En tercer lugar, al hilo de esta última observación de Van der Wal, al tratarse de pacientes con ICC y no de novo, estos pacientes podrían presentar una activación crónica del SRAA como mecanismo compensatorio para mantener un volumen intravascular efectivo, y por tanto el GC. Aún a pesar de la estabilidad clínica y el tratamiento farmacológico, estos pacientes podrían presentar entonces un aumento progresivo de las concentraciones de ECA como evolución natural de la IC. Algunos autores como Schrotten “et al” (114) ya reflejan que la concentración de renina suele encontrarse aumentada en pacientes con IC y pacientes con IRC, probablemente en relación con la activación del eje RAA, por tanto, esta activación de la liberación de la renina, podría desencadenar el aumento de las concentraciones de ECA en el tiempo.

Por último, hemos estudiado específicamente las diferencias clínicas entre los pacientes que presentan descenso progresivo de las concentraciones de ECA entre el ingreso y la revisión al mes, en comparación con aquellos cuyas concentraciones no lo hacen (no descienden o se incrementan). Este último grupo se asocia significativamente con FEVI deprimida y con mayor incidencia de SCR durante el ingreso. Además, aunque no significativo, hemos observado peor clase funcional de la NYHA, menor FG, y más datos indirectos de congestión sistémica (aumento de diámetro y falta de colapsabilidad de la vena cava inferior o presencia de LBK),

con respecto a aquellos en los que descienden progresivamente sus concentraciones en la fase de estabilización. Estos datos, son acordes con la asociación entre la activación del eje RAA y la gravedad de la enfermedad, y aun pesar de la variabilidad en las concentraciones de ECA tanto al ingreso como al mes, sí parece haber cierta congruencia clínico-analítica. Epelman “et al” (118) en el estudio de la ECA-2, las concentraciones de ésta también se relacionaron con la FEVI y con peor clase funcional de la NYHA. Ueda “et al” (115), también observó que la PRA se asociaba a menor FEVI, y menor presión arterial, por lo que nuestros resultados se encontrarían también en esta línea.

Como hemos dicho previamente, podríamos interpretar que el aumento de ECA se debe a una reactivación del SRAA por progresión de la enfermedad aún a pesar de la mejoría clínica. Sin embargo, hemos constatado diferencias significativas entre la fase de descompensación y la fase de estabilidad de varios biomarcadores como NT-proBNP, PCT y CA125 con descenso progresivo de los mismos, lo que traduciría una mejoría en la congestión y el estrés miocárdico. Probablemente la elevación de las concentraciones séricas de ECA no se deban exclusivamente a una reactivación del SRAA por empeoramiento clínico, sino a un hecho fisiológico de la propia enfermedad cardiaca crónica, donde probablemente juegue un papel importante un bloqueo incompleto de la ECA.

En resumen, parece que bajo tratamiento crónico con IECA o ARA II, se produce un fenómeno de escape. Este consiste en que aun a pesar de que la ECA se encuentra suprimida, hay un aumento de producción de Ang II y por ende de aldosterona, por vías diferentes de la ECA. Sin embargo, nosotros tendríamos que haber constatado en ese caso concentraciones de ECA más bajas en el seguimiento, sin embargo, encontramos lo contrario. Esto podría deberse al aumento de liberación de renina reactiva al bloqueo farmacológico del SRAA, aunque creemos que puede haber otras explicaciones como un bloqueo incompleto de la ECA (por titulación insuficiente), o bien la activación del SRAA como mecanismo fisiopatológico de la IC, aún a pesar del bloqueo farmacológico.

2.1.2. Relación de la enzima convertora de angiotensina con parámetros clínicos y analíticos

Como se ha descrito previamente, no hemos observado en nuestra cohorte que las concentraciones de ECA en la fase aguda o en la fase de estabilidad, bien sea dividida la muestra según valores normales, o por la mediana de la misma, se relacione con variables clínicas o analíticas. Sólo hemos encontrado asociación con la albúmina en la fase aguda (a

mayor concentración de ECA, mayores valores de albúmina), que no parece tener una significación clínica evidente, aunque algunos estudios como el de Fagyas “et al” (128), estudiaron la relación entre la albúmina y la actividad de la ECA, proponiendo varios modelos de interacción entre ambas. Al parecer la albúmina sérica humana sería un inhibidor fisiológico de la ECA, o al menos de su actividad. No obstante no podemos compararnos, ya que no hemos estudiado la actividad de la enzima directamente, sino su concentración sérica.

Nakada “et al” (105), en su estudio de variables capaces de predecir la activación del SRAA en una cohorte de pacientes con ICA, observaron que la presión sistólica y la disminución del FG eran factores influyentes en la activación del eje. No hemos confirmado esta asociación en nuestra cohorte, aunque probablemente sea debido a la heterogeneidad de la muestra, ya que sí hemos constatado que aquellos pacientes en los que la ECA no desciende entre el ingreso y la visita al mes en consultas, presentan peor clase funcional y mayor deterioro de la función renal. Al disminuir el FG, se liberaría renina desde las células yuxtaglomerulares para mantener la perfusión renal, y subrogadamente aumentaría la producción de ECA.

Puesto que la ECA es una enzima sintetizada a nivel de muchos tejidos (122), aunque predominantemente a nivel pulmonar, nos interesaba estudiar su relación con la congestión pulmonar. Aunque no es significativo, sí hay una tendencia a que los pacientes con ECA más elevadas (por encima de la mediana), presentan en mayor proporción dilatación de vena cava inferior y una menor colapsabilidad de la misma, lo que traduciría una mayor congestión y por tanto mayor activación del eje RAA. La ECA es sintetizada a nivel del endotelio pulmonar (10), por lo que cabría esperar encontrar unas mayores concentraciones en pacientes con presencia de LBK, aunque no hemos encontrado una asociación directa. Probablemente sea debido a que la activación del eje no dependa del aumento de presiones a nivel de la arteria pulmonar, sino de la hipoperfusión renal que estimula la liberación de renina (10).

2.1.3. Relación de la enzima convertora de angiotensina con otros biomarcadores

No hemos constatado que la ECA, en su determinación en fase de descompensación o en fase de estabilización clínica, se relacione con las concentraciones de otros biomarcadores diagnósticos o pronósticos en la IC. Sin embargo, sí hemos observado alguna tendencia. En general, los pacientes con concentraciones más altas de ECA, presentan mayores

concentraciones de NT-proBNP, CA125, y PCT, lo que traduciría una mayor gravedad de la enfermedad. Tsutamoto “et al” (116), observaron que el grupo con mayor concentración de renina activa, presentaban mayores concentraciones de BNP. Sin embargo, otros autores que han estudiado otras moléculas del SRAA, no han confirmado una asociación significativa con NT-proBNP. Van del Wal “et al” (77), no encontraron correlación entre Ang II y NT-proBNP y Ueda “et al” (115), dividiendo a los pacientes según PRA, observaron que las concentraciones eran similares en ambos grupos. Probablemente la ausencia de diferencias significativas en nuestra muestra sea debido a la variabilidad de las concentraciones de ECA que hemos observado, así como la influencia de otros factores, como hemos descrito previamente. Nos parece importante destacar que en nuestra cohorte hemos incluido tanto pacientes con FEVI deprimida como preservada a diferencia de los estudios previos que sólo incluyen FEVI deprimida, factor que podría también influir en nuestros resultados, ya que probablemente los pacientes con FEVI deprimida, presenten mayor activación del eje y mayor liberación de renina.

2.1.4. La enzima convertidora de angiotensina como predictor de gravedad, reingresos y mortalidad en insuficiencia cardiaca

En nuestra cohorte no hemos constatado que las concentraciones más elevadas de ECA se asocien con parámetros de mayor gravedad de la enfermedad según la clasificación de la NYHA como cabía esperar, por el empeoramiento pronóstico en la activación del SRAA (105).

Sin embargo, en el estudio de otras moléculas como la ECA-2 Epelman “et al” (118), sí encontraron relación entre la actividad de la ECA-2 y la NYHA, siendo mayor su actividad cuanto mayor grave fuera la enfermedad, incluso en una cohorte heterogénea (118). En nuestra cohorte esto probablemente sea debido a que la mayoría de los pacientes se encontraban en clase funcional II, y, por tanto, habría poca representación de la clase III o IV. Aunque, como hemos descrito previamente, aquellos pacientes con concentraciones de ECA que no descendían durante el primer mes de seguimiento, sí se asociaban a peor clase funcional.

Tampoco en nuestra experiencia, la ECA ha sido capaz de predecir reingresos por IC, ni al mes ni a los seis meses ni durante el primer año. Sin embargo, aquellos pacientes en los que hay un

descenso de la concentración de ECA al mes, en comparación con los que permanece estable o aumenta en el tiempo, sí ha sido capaz de predecir reingresos: Los pacientes que muestran un descenso de las concentraciones de ECA durante el primer mes tras el alta hospitalaria, presentan menor tasa de reingresos durante los primeros 6 meses y durante el primer año (resultados casi significativos). Estos hallazgos, serían concordantes con una mayor gravedad de la enfermedad, y por tanto una mayor activación del eje RAA. Ya hemos descrito previamente la variabilidad clínica de la muestra, y quizás este biomarcador fuera útil en el estudio de IC de novo en pacientes sin tratamiento con IECA o ARA II, y probablemente en pacientes con clase funcional de la NYHA de al menos III, ya que en el resto de pacientes las concentraciones son muy variables.

Con respecto a la mortalidad, no hemos observado que la ECA sea capaz de predecir fallecimientos durante el año de seguimiento. Sí se observa una menor proporción de fallecidos durante seguimiento al año, en pacientes que muestran un descenso progresivo de ECA entre el ingreso y el primer mes, aunque no es significativo, probablemente por el bajo número de fallecimientos durante el periodo de seguimiento. Sin embargo, esto nos daría cierta idea de que la mayor activación del eje (y secundariamente unas mayores concentraciones de ECA), se asociarían a una mayor mortalidad. Estos hallazgos son concordantes con lo observado en otras series como la de Ueda “et al” (115) que demostraron que los pacientes con mayores concentraciones de renina plasmática se relacionaban con un peor pronóstico durante el seguimiento, o con lo observado por Tsutamoto “et al” (116), que también constataron mayor mortalidad en relación con la mayor ARC.

2.2. Procalcitonina

La PCT es un biomarcador de inflamación, empleado de manera habitual en la detección precoz de sepsis (129). Como se ha comentado previamente, es el péptido precursor de la hormona calcitonina, que es producida por las células parafoliculares tiroideas, pero también es secretado por células neuroendocrinas de pulmón, intestino, páncreas o hígado (130). Estas últimas localizaciones son las que proporcionan una verdadera utilidad clínica, ya que aumentan su producción en respuesta a un estímulo proinflamatorio (131).

2.2.1. Concentraciones de procalcitonina durante la descompensación de la insuficiencia cardiaca y evolución en el tiempo

Las concentraciones establecidas como normales para PCT son aquellas inferiores a 0,5 ng/ml, una elevación leve entre 0,5 y 2 ng/ml, una elevación moderada entre 2 y 5 ng/ml, y unas concentraciones muy altas aquellas por encima de 5 ng/ml (siendo las superiores a 10 casi exclusivas de sepsis grave y shock séptico)(132). Algunos autores incluso la consideran como prácticamente indetectable en individuos sanos (133).

En nuestra cohorte se ha observado que la mediana de PCT en la fase descompensación fue de 0,056 (0,048) ng/ml. Estas concentraciones son similares a las observadas en otras cohortes de IC como la de Loncar “et al” (50), que describen cifras de 0,066 (0,038–0,121) ng/ml y Mollar “et al” (134) que constataron una concentración media de PCT de 0,06 (0,04–0,10) ng/ml. Otros estudios como Boulogne “et al” (29), también observaron concentraciones por encima de 0,05 µg/L en el 80% de los pacientes durante la fase de descompensación, aunque menores de 0,5 µg/L: la concentración media observada el día 0 de seguimiento era de 0,14 (0,09–0,21) µg/L y el día 5 del ingreso 0,08 (0,05–0,13) µg/L.

Como puede observarse las concentraciones de PCT descritas en estos estudios son ligeramente más altas que las de nuestra cohorte. Esto podría ser debido a que, en los estudios mencionados previamente, la determinación de PCT y otros biomarcadores se realizó directamente al ingreso, incluso Mollar “et al” (134), lo describen en el propio servicio de urgencias. En nuestro caso se realizó durante las primeras 24-48 horas de ingreso en planta, por lo que las concentraciones podrían haber descendido ligeramente durante ese tiempo. Una vez se libera, la PCT puede aislarse en sangre hacia las 3-6 horas, con un pico en torno a las ocho horas, una meseta entre las 24 y las 30 horas, y manteniéndose detectable hasta las 48-72 horas (135), con una vida media de entre 24-30 horas (136), por lo que las concentraciones pueden descender durante las primeras horas de ingreso y esto podría explicar por qué en nuestra cohorte las concentraciones son algo más bajas.

En nuestra muestra sólo dos pacientes presentaron cifras por encima de 0,5 ng/ml. Uno de ellos presentaba 4,370 ng/ml con ingreso por causa infecciosa, y el otro paciente 1,19 ng/ml. Éste último no presentaba ninguna infección como causa de ingreso. Como se ha descrito previamente, no hemos observado diferencias entre las concentraciones de PCT durante la fase de descompensación cardiaca en los pacientes con patología infecciosa y los que no la presentaban. Otros autores como Meisner “et al” (137) también observaron que pacientes sin

sepsis podían presentar concentraciones altas de PCT, aunque habitualmente éstas eran menores de 2 ng/ml.

En nuestro estudio hemos observado diferencias significativas entre las concentraciones de PCT en la fase de descompensación (al ingreso) y en la fase de estabilidad (un mes tras el alta), siendo las segundas más bajas (0,056 [RIC 0,048] vs 0,047 [RIC 0,042] ng/ml, p 0,000). Estos hallazgos son equiparables a lo observado por otros investigadores como Loncar “et al” (50), que también observaron un descenso significativo entre las concentraciones de PCT al ingreso y al alta, y también a los 3 meses de seguimiento.

Este descenso progresivo de PCT que hemos observado, sugeriría una menor inflamación en la fase de estabilidad clínica con respecto a la fase de descompensación en la que se liberan citoquinas proinflamatorias.

2.2.2. Características de la muestra según las concentraciones de procalcitonina

Tras el análisis de la PCT durante la fase de descompensación cardíaca, no hemos observado relación con la edad o el sexo. Meisner “et al” (138), tampoco observaron diferencias en la eliminación de PCT según la edad o género. Tampoco en su determinación en fase estable hemos constatado diferencias significativas.

Tanto en la fase de descompensación como en la fase de estabilidad clínica, hemos observado una relación importante entre PCT y las concentraciones de creatinina, urea y FG, en definitiva, con el deterioro de la función renal aguda, así como con la IRC. Los pacientes con deterioro de la función renal, ya sea agudo o crónico, presentan concentraciones de PCT más elevadas que aquellos con una función renal conservada.

Mollar “et al” (134), llevaron a cabo un estudio similar al nuestro, determinando PCT, entre otros biomarcadores, en pacientes con ICA en el propio servicio de urgencias y sin evidencia de infección. Con el objetivo de estudiar factores determinantes de las concentraciones de PCT en estos pacientes, también observaron una asociación significativa entre PCT y el FG, tanto en el análisis uni como multivariante (a mayor FG, menores concentraciones de PCT).

Como es de sobras conocido, el corazón y el riñón son órganos interrelacionados, y esta convivencia es de capital importancia en el seno de la IC (139). Clásicamente esta relación se

ha denominado “síndrome cardiorenal”, pero más recientemente se prefiere el empleo del término “interacción cardiorenal”.

Los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el deterioro de la función renal en la IC son múltiples y no completamente conocidos. Inicialmente, el deterioro del GC, provocaría una reducción de la perfusión renal y una vasoconstricción periférica, provocando una disminución del FG, disfunción tubular, y un aumento de reabsorción de sodio y agua para intentar compensarlo (140)(141). Por otro lado, el aumento de la PVC (resultado del aumento de volumen intravascular por el aumento de presión telediastólica ventricular (99)), produciría una disminución de la presión transglomerular, provocando un descenso del FG (141)(142). Algunos autores como Mullens “et al” (143), consideran la congestión venosa como un factor determinante, e incluso más importante, en el deterioro de la función renal durante los episodios de ICA, que el propio descenso del GC, y otros como Damman “et al” (144) sugieren que esta relación podría ser bidireccional: no sólo el aumento de PVC influiría en el FG, sino que el deterioro de la función renal, podría iniciar una retención de agua y sodio que favoreciese el aumento de las presiones de llenado.

En nuestro estudio no hemos podido comprobar un aumento de la PVC de manera invasiva (mediante la medición de la presión enclavada pulmonar o medición de la presión telediastólica del ventrículo derecho (VD) mediante cateterismo), y aunque el deterioro de la función renal no se ha relacionado con signos clínicos como ingurgitación yugular, ascitis o edemas en extremidades inferiores, sí hemos observado relación entre la función renal y datos ecográficos abdominales de congestión. Los pacientes con dilatación de vena cava inferior y falta de colapsabilidad de la misma, presentaban un FG inferior que aquellos sin dilatación de la cava y colapsabilidad de la misma.

En el seno de la IC esta congestión, no sólo afectaría a la funcionalidad renal, sino que conllevaría, además, edema e hipoperfusión a nivel intestinal (81). Estos factores son los principales determinantes del aumento de permeabilidad capilar de la pared intestinal en la IC (145). Esta alteración a nivel de la pared intestinal provoca una translocación bacteriana, con liberación de endotoxinas con activación del sistema inmune y liberación de citoquinas proinflamatorias (81) que estimulan la secreción de PCT (146). Tanto Loncar “et al” (50) como otros autores, confirman que el incremento de las concentraciones de PCT durante la descompensación de la IC, sería secundario a este aumento de permeabilidad intestinal. Por

ello, al disminuir la congestión en la fase de estabilización, las concentraciones de PCT serían inferiores. Por tanto, la relación entre las concentraciones de PCT y la función renal, podría devenir de esta congestión sistémica. Mollar “et al” (134), han constatado en su estudio de una cohorte de pacientes con ICA, que el principal determinante de PCT es la función renal, que traduce de manera subyacente, un aumento de la congestión venosa y un estado inflamatorio en ausencia de una hipoperfusión significativa. En nuestra cohorte hemos observado una TAS media al ingreso de $144,24 \pm 27,30$ mmHg y TAD de $75,65 \pm 13,66$ mmHg, por lo que no parece que la hipoperfusión sea un factor relevante en el deterioro de la función renal.

Por otro lado, no sólo hemos observado una relación entre el deterioro agudo de la función renal con las concentraciones de PCT como se ha descrito, sino también con el antecedente de IRC. Villanueva “et al” (81), también observaron esta asociación.

Sin embargo, varios autores han discutido la interferencia de la IRC en las concentraciones de PCT, principalmente la influencia que tendría el deterioro de la función renal en el aclaramiento de esta molécula. Algunos afirman que la PCT no sería un marcador fiable, o que al menos habría que revisar sus puntos de corte al alza (147), en pacientes con IR. Sitter “et al” (148) por el contrario, no han observado diferencias en las concentraciones séricas de PCT como marcador de sepsis en pacientes con distintos grados de IR (moderada o severa), ni Lu X “et al” (146) en un meta-análisis que incluía 803 pacientes, concluían que PCT era igualmente precisa en el diagnóstico de sepsis en pacientes con y sin IR.

Tanto Heredia-Rodríguez (149), como Amour “et al” (150), estudiaron la influencia del fallo renal agudo sobre las concentraciones de PCT en el postoperatorio de cirugía cardiovascular. Observaron una importante influencia de la función renal en las concentraciones de PCT, aunque en este caso, podría explicarse como secundaria a la gravedad del cuadro postoperatorio. Sin embargo, cabe destacar que Heredia “et al” (149), apuntan que esta influencia en la PCT se produce principalmente en pacientes con concentraciones de creatinina superiores a 2 mg/dL. En nuestra cohorte, con una media de edad en torno a 80 años, esas cifras de creatinina corresponderían con aclaramientos según CKD-EPI y MDRD menores o iguales a 30 ml/min/1,73m². En nuestra muestra, la prevalencia de IR avanzada con aclaramientos por debajo de 30 es baja, lo que apoya que las elevaciones de PCT estarían más relacionadas con la congestión y el daño renal congestivo, que con el daño renal intrínseco que alteraría la eliminación de la PCT.

Otros estudios han constatado valores altos de PCT en pacientes sin datos de sepsis con IR terminal previa a la hemodiálisis o incluso bajo tratamiento con diálisis peritoneal (150). Por un lado, la propia IR sería un estado proinflamatorio, pudiendo alterar las concentraciones de PCT incluso en ausencia de infección bacteriana (151). Sin embargo, El-Sayed “et al” (151), reflejan que en algún estudio se observaron que las concentraciones de PCT media en pacientes no infectados en hemodiálisis sería superior a las concentraciones de aquellos pacientes no infectados con IR moderada-severa, sugiriendo que esta elevación de las concentraciones de PCT podrían estar en relación con la presencia de endotoxinas o fragmentos de las mismas a nivel de las membranas de diálisis y esto provocaría una estimulación monocítica para la producción de citoquinas proinflamatorias que finalmente estimularían la liberación de PCT (151). Steinbach “et al” (152), no observaron elevación de PCT en pacientes sin sepsis en pacientes con IR aguda, crónica o en hemodiálisis, aunque sí en pacientes en diálisis peritoneal, proponiendo que además del aumento de la presión por volumen intravascular, el catéter empleado provocaría una endotoxemia crónica implicada en la liberación de PCT. En nuestra cohorte no hay pacientes en tratamiento con hemodiálisis, o diálisis peritoneal, por lo que este mecanismo no podría subyacer como factor justificante de la elevación de PCT.

En cuanto al metabolismo de la PCT, Meisner “et al” (138), asumen que la eliminación renal sería una posible vía de eliminación de la PCT, debido al bajo peso molecular de la proteína, de aproximadamente 13 kD. Sin embargo, Steinbach “et al” (152), afirman que la excreción renal no supondría un papel fundamental en la eliminación, y que ésta se situaría probablemente en otros órganos, como el hígado (152). Meisner “et al” (138), estudiaron la eliminación plasmática de PCT en pacientes con IR, y no encontraron diferencias agrupando a los pacientes según su función renal (normofunción, deterioro moderado o deterioro grave). Posteriormente, Meisner “et al” en otro ensayo (153), estudiaron la eliminación urinaria de PCT en 76 pacientes con distintos grados de IR. Observaron que los pacientes sin IR, aproximadamente el 30% de la PCT era eliminada por vía renal, y que esta eliminación se encontraba disminuida en pacientes con IR avanzada. Las concentraciones plasmáticas pico en los pacientes con IR grave también eran algo más prolongadas en el tiempo, aunque según los autores la tasa de desaparición plasmática se correlacionaba débilmente con la IR, por lo que el riñón no jugaría un papel fundamente en el metabolismo de PCT. Este grupo consideró IR severa por debajo de 30 ml/min, y en nuestra muestra sólo 6 pacientes presentaron FG por

debajo del 30/ml/min, apoyando la hipótesis de que la asociación que hemos encontrado con la disfunción renal y PCT es fruto de la congestión venosa.

Sin embargo, lo importante de esta asociación entre la PCT y la insuficiencia función renal, que traducirían una situación de mayor congestión, sería que, en el análisis multivariante, hemos observado que la determinación de PCT es un factor independiente de mortalidad, no influenciado por otras variables como la IR (factor conocido de mal pronóstico en IC).

2.2.3. Relación entre procalcitonina y congestión pulmonar

En cuanto a la congestión pulmonar, no hemos observado que los pacientes con concentraciones más altas de PCT ni en la fase de descompensación ni en la fase de estabilidad clínica, presenten una mayor prevalencia de artefactos en cola de cometa, como se preveía inicialmente. Durante la fase de descompensación, los pacientes con artefactos en cola de cometa en ecografía pulmonar, presentan concentraciones sutilmente más altas que los pacientes sin ellas, aunque las diferencias no son significativas. Estos hallazgos pueden estar justificados por varios factores. Es posible que el estudio ecográfico haya presentado ciertas limitaciones al ser un aparato portátil. El no haber determinado PCT en el momento justo del ingreso también podría haber influido ya que probablemente las concentraciones hayan sido algo menores como se ha comentado previamente. Además, el hecho de que la clase funcional más prevalente sea la NYHA II o el pequeño tamaño muestral, podrían jugar también un papel importante.

En caso de haber observado diferencias significativas, podría haber sugerido indirectamente una mayor congestión pulmonar, similar a la relación descrita previamente con el deterioro de la función renal en que probablemente subyace una mayor congestión intraabdominal.

2.2.4. Relación entre procalcitonina y otros biomarcadores

2.2.4.1. Relación entre procalcitonina y NT-proBNP

Las concentraciones de ambos biomarcadores descendieron durante el seguimiento, con diferencias significativas entre la fase de descompensación y durante la fase de estabilidad.

El principal estímulo en la síntesis y liberación de BNP a nivel auricular y ventricular es el estrés de pared (154)(155). En pacientes con IC, la cantidad de BNP liberado es directamente proporcional a la expansión de volumen ventricular, la sobrecarga de presión y el estrés de la pared ventricular (154), y tanto el BNP como su fragmento aminoterminal NT-proBNP son útiles en el diagnóstico de IC (155). Sin embargo, los valores plasmáticos de los PN pueden variar, aumentando con el sexo femenino, edad avanzada, ejercicio físico, la fibrilación auricular o la IR, y disminuyendo con la obesidad, toma de IECA o diuréticos entre otros (156).

Hemos constatado que, en la fase de descompensación, los pacientes con concentraciones más altas de PCT, presentan asimismo mayores concentraciones de NT-proBNP. Esta asociación no ha sido confirmada en el estudio de PCT en fase de estabilidad clínica en la revisión tras el mes del alta, aunque existe cierta tendencia. Villanueva “et al” (81), observaron también resultados similares a los nuestros, siendo las concentraciones de NT-proBNP más altas en el tercer y cuarto cuartil de la concentración de PCT de manera significativa. Aunque en nuestra cohorte no hemos constatado una correlación significativa entre ambos marcadores, otros autores como Mollar “et al” (134), sí la hallaron, aunque fue bastante débil ($r=0,23$, $p < 0,001$). Loncar “et al” (50), también obtuvieron resultados similares con una correlación positiva entre ambos biomarcadores.

Es conocido que el descenso progresivo de PN durante el ingreso, mejora el pronóstico a largo plazo tanto en el caso de ICA, como de ICC descompensada. Por el contrario, la persistencia de elevación de PN en el seguimiento ambulatorio de ICC, se relaciona con mayor riesgo de reingresos y mortalidad (154)(155)(156) .

La relación entre ambos biomarcadores, probablemente refleje una mayor gravedad del fallo cardiaco, con una mayor congestión sistémica y un mayor estrés miocárdico secundario, y por ello ambos biomarcadores se correlacionen con el pronóstico como se describirá más adelante en el caso de PCT.

2.2.4.2. Relación entre procalcitonina y carbohidrato de antígeno 125

Puesto que hemos relacionado la PCT con la congestión, parece interesante estudiar la correlación de PCT con otro biomarcador como es el CA125, biomarcador cada vez más extendido en el estudio de la IC. El CA125 es una glicoproteína sintetizada por células serosas

epiteliales, ampliamente utilizado para la monitorización de la terapia del cáncer de ovario (66). Sin embargo, estas células serosas, la sintetizan en respuesta a la presencia de derrames serosos y/o estímulos inflamatorios, lo que explicaría la elevación de CA125 en pacientes con ICC con derrame pericárdico, pleural y peritoneal (66). Se ha confirmado también su papel pronóstico (66).

La mediana de CA125 que hemos observado en nuestra cohorte es 53,97 (RIC 87,10) UI/mL, cifras algo más bajas que en otras cohortes como la de Varol “et al” (157), y la de Nuñez “et al” (158). Estas diferencias probablemente se deban a que en nuestra cohorte la clase funcional más prevalente fue la NYHA II y no se ha constatado una alta prevalencia de ascitis o derrame pericárdico. Sin embargo, a pesar de ello, sí hemos observado en nuestra cohorte que los pacientes con concentraciones más altas de PCT tanto al ingreso como en la fase de estabilidad, también presentan concentraciones más elevadas de CA125, aunque la correlación no es significativa. Probablemente ambos traduzcan una mayor congestión intestinal, aunque no sean significativas por las cifras de CA125 algo menos elevadas que hemos constatado. Al igual que PCT, el CA125 ha demostrado un comportamiento similar, con descenso de sus concentraciones durante la estabilización, siendo más bajas al mes del ingreso. Nuñez “et al” (158) también constataron que CA125 descendía en casi el 77% de los pacientes de una cohorte de ICA, tras un mes de la descompensación, con una normalización en el 52.2% de los casos.

2.2.4.3. Relación entre procalcitonina y cistatina C

Es conocido que la creatinina se filtra libremente en el glomérulo y se excreta por el túbulo en una pequeña proporción, y que su concentración es muy dependiente de la masa muscular, la edad, el sexo, la raza y la dieta, por lo que sus resultados pueden inducir errores importantes en la cuantificación o estimación del FG (159). Por este motivo, se han impuesto fórmulas estimadoras de la función renal, para suplir esta carencia (159). Por otro lado, la CisC es una proteína endógena producida en células nucleadas del organismo. Ésta, es filtrada a nivel glomerular, reabsorbida y catabolizada a nivel tubular (160). Sus concentraciones no dependen de factores como la masa muscular, la edad o la raza (160). A diferencia de la creatinina, las alteraciones en la tasa de FG, pueden estimarse de modo más preciso con la concentración sérica de CisC, lo que la convierte en un marcador precoz de IR en pacientes con ICA (160)(161).

En nuestra cohorte hemos observado una asociación positiva muy significativa entre las concentraciones de CisC y PCT tanto en la fase estable como en la fase de descompensación. Puesto que la CisC es un marcador precoz de deterioro de la función renal en pacientes con IC, se ha sugerido que el grado de congestión e hiperpresión intrabdominal es el factor fisiopatológico clave en el deterioro de la función renal durante los episodios de descompensación de la IC (143). En este sentido, como ya se ha comentado, la PCT podría resultar un buen marcador subrogado de congestión intestinal con el consiguiente deterioro de la función de barrera epitelial y el daño renal subsecuente. Lo más destacable en nuestro estudio es que en el análisis multivariante la PCT medida en la fase de descompensación ha demostrado ser independiente de la función renal, por lo que, aunque la PCT y la función renal vayan de la mano en la traducción de congestión intraabdominal, el riesgo de fallecimiento que aporta la PCT, es independiente de la IR.

2.2.5. Valor pronóstico de procalcitonina: relación con la gravedad clínica, reingresos y mortalidad en insuficiencia cardiaca

2.2.5.1. Relación entre procalcitonina y la gravedad clínica de la insuficiencia cardiaca

En cuanto a la gravedad de la enfermedad, en nuestra cohorte hemos constatado un descenso progresivo de las concentraciones de PCT a lo largo del tiempo, lo que sugiere que las concentraciones de PCT se relacionan con la gravedad de la descompensación y la mejoría clínica tras el tratamiento. La literatura, confirma que la actividad inflamatoria persistente, se ha relacionado con la gravedad de la clínica y el pronóstico en pacientes con IC (145). Boulogne “et al” (29), también constataron un descenso progresivo de PCT durante el primer mes de seguimiento, tras el alta del ingreso hospitalario. Autores como Canbay “et al” (162) llevaron a cabo un estudio retrospectivo que comparaba las concentraciones de PCT en pacientes diagnosticados de IC (tanto ingresados como en seguimiento ambulatorio) versus controles sanos, y destacaban que los pacientes ingresados eran aquellos con concentraciones de PCT más elevadas, y este biomarcador podría ser útil por tanto en la evaluación de la gravedad. Estos resultados estarían en concordancia con los observados en nuestro estudio.

Sin embargo, no hemos constatado una relación entre PCT medida en fase aguda y la clase funcional de la NYHA (aunque sí hay tendencia a que en clases más avanzadas la concentración de PCT es algo más elevada), como Loncar “et al” (50), que constataron que las

concentraciones de PCT eran significativamente más altas en clases más avanzadas de la NYHA. El hecho de no haber diferencias en nuestro estudio, podría ser debido a que la mayoría de los pacientes incluidos presentaban clase funcional II de la NYHA, y no más avanzada, y también a que la asignación a una clase II o III es subjetiva y puede conducir a errores de clasificación.

Con el fin de intentar relacionar si la gravedad de la enfermedad se relaciona con un peor pronóstico a largo plazo, hemos analizado la utilidad de PCT en la predicción de reingresos por IC y mortalidad, para intentar perfilar los pacientes de mayor riesgo.

2.2.5.2. Relación entre procalcitonina y reingresos por insuficiencia cardiaca

En nuestra muestra no hemos observado que la PCT, determinada durante la fase de descompensación, sea un predictor de reingresos hospitalarios por IC durante el año de seguimiento. Boulogne “et al” (29) tampoco han observado esta asociación, y en su caso lo atribuyen al reducido número de pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, otros autores como Travaglino o Loncar sí lo encuentran. Travaglino “et al” (163) constataron la utilidad de la determinación de PCT y otros biomarcadores durante la descompensación de IC (al ingreso, a las 24 horas y las 72 horas del ingreso) en la predicción de reingresos a los 3 meses, aunque no se mostró útil en la predicción de ingresos durante el primer mes tras el alta. Loncar “et al” (50) comprobaron que los pacientes con mayores concentraciones de PCT al ingreso y su mantenimiento durante los primeros días de estancia hospitalaria, se relacionaba significativamente con reingresos posteriores. En este último estudio, a diferencia del nuestro, se incluyen reingresos por cualquier causa, y en nuestra cohorte sólo se han incluido ingresos por IC. Por último, Villanueva “et al” (81) han llevado a cabo un estudio similar al nuestro, analizado entre otros ítems, el valor predictivo de reingresos de PCT en una cohorte de pacientes con ICA. Han constatado una fuerte asociación entre, las concentraciones de PCT estratificadas por cuartiles, y la tasa de reingresos por cualquier causa, así como reingresos por IC en concreto. En nuestra cohorte hemos observado una tendencia a que las concentraciones de PCT en la fase aguda y en la fase estable, sean más altas en los pacientes que reingresan tanto a los 6 meses, como durante el primer año, aunque estos datos no son estadísticamente significativos, probablemente por la baja tasa de reingresos observados. Las diferencias observadas entre el Villanueva “et al” y el nuestro, sean debidas probablemente al alto número de pacientes incluidos (casi 300), un seguimiento más prolongado (2 años) que haya supuesto un mayor número de fallecimientos, y que la determinación de PCT se haya realizado

en el propio servicio de urgencias y las concentraciones de PCT observadas han sido más elevadas que las de nuestra cohorte. Es también probable que el hecho de seguir a nuestros pacientes en una consulta especializada, disminuya el número de reingresos, algo que hemos comprobado en análisis internos de los resultados de la misma.

2.2.5.3. Relación entre procalcitonina y mortalidad

Hemos constatado que PCT determinada durante la fase de descompensación, es un biomarcador capaz de identificar a un grupo de pacientes con mayor riesgo de fallecimiento. En nuestra cohorte los pacientes con concentraciones de PCT más elevadas al ingreso, tienen mayor mortalidad durante el primer año de seguimiento. Esta asociación ha sido constatada incluso tras el análisis multivariante, y ha demostrado ser un factor independiente de otros.

Autores que han llevado a cabo estudios similares en pacientes con IC y reseñados previamente como Boulogne “et al” (29), determinando PCT al ingreso y al alta, no observaron diferencias en la mortalidad tras un año de seguimiento, aunque lo relacionan con el número limitado de pacientes (55 en el caso de ICA). Travaglino “et al” (163), en el estudio aislado de PCT en pacientes con ICA, no describen que fuera capaz de predecir mortalidad al mes y a los 3 meses, aunque probablemente sea debido al corto periodo de seguimiento.

Sin embargo, el estudio de Wang “et al” (85), en su análisis retrospectivo que incluía 4698 pacientes estratificados por grupos (pacientes con IC, pacientes con infecciones bacterianas, pacientes con infecciones bacterianas complicadas con IC y controles sanos), a pesar del corto seguimiento (22 días), mostraron que los pacientes con IC exclusivamente, presentaban concentraciones más altas de PCT que los controles, y que los pacientes con infecciones bacterianas complicadas con IC también presentaban concentraciones significativamente más elevadas que aquellos con infecciones sin IC asociada. En este sentido, confirmaron en su estudio multivariante, que la PCT se relacionaba con una mayor mortalidad durante el seguimiento, y probablemente estos resultados, a diferencia de los estudios descritos previamente, sean significativos por el elevado número de pacientes incluidos (85).

Otros estudios más similares al nuestro como el de Loncar “et al” (50), constataron que los pacientes con ICA y mayores concentraciones de PCT al ingreso y su mantenimiento durante los primeros días de estancia hospitalaria, se relacionaban significativamente con la mortalidad

por cualquier causa tras 3 meses de seguimiento. Villanueva “et al” (81), en su cohorte de 297 pacientes ingresados por ICA también observaron una fuerte asociación entre las concentraciones de PCT y la mortalidad durante los dos años de seguimiento. Esta asociación fue corroborada, tanto estudiando el biomarcador como variable continua, como estratificándolo por cuartiles. En este estudio, como hemos descrito previamente, se observaron concentraciones algo más elevadas que en nuestra muestra, pero, sin embargo, cuartiles más bajos, ya muestran una asociación significativa con la mortalidad, lo que sugiere que elevaciones al menos discretas de PCT durante la descompensación cardiaca son capaces de predecir mortalidad y perfilar aquellos sujetos con mayor riesgo.

En el estudio en nuestra cohorte en la fase de estabilidad, aquellos pacientes con concentraciones más altas de PCT un mes tras el ingreso hospitalario, presentan una mayor mortalidad que aquellos que presentan concentraciones más bajas, traduciendo probablemente un mayor grado de inflamación y congestión persistentes.

Se ha analizado previamente, literatura que ha estudiado la capacidad pronóstica de PCT en su determinación en fase aguda en la predicción de mortalidad y eventos adversos. Sin embargo, no hemos encontrado muchos ensayos que hayan estudiado la determinación de PCT en IC, en fase de estabilidad clínica, y su capacidad pronóstica. Loncar “et al” (50), determinaron PCT en el momento del ingreso, a las 72 horas, al alta hospitalaria y a los 3 meses. Confirmaron que la PCT medida durante en el momento del ingreso hospitalario y a las 72 horas, era un buen predictor de mortalidad a los 3 meses de seguimiento. Sin embargo, no estudiaron la utilidad de la determinación de PCT a los 3 meses, y si ésta se correlacionaba con la mortalidad o reingresos, ni prolongaron el seguimiento al año como en nuestra cohorte. Asimismo, Villanueva “et al” (81), tampoco estudiaron la capacidad predictora de PCT en su determinación en la fase estable, o al menos ésta no se refleja en el artículo mencionado. Boulogne “et al” (29), que determinaron PCT al mes (en el caso de ICA la determinaron en situación basal, al alta y al mes, y en el caso de pacientes con ICC, en situación basal y a los dos meses), observaron un progresivo descenso de las concentraciones de PCT en ambos grupos, aunque en el caso de ICA fue más significativo que en el grupo de ICC. Esto probablemente traduciría una persistencia del estímulo inflamatorio, ya que correlacionan estos hallazgos con la gravedad de la enfermedad. En nuestra cohorte, no hemos distinguido entre pacientes con IC de novo o ICC reagudizada, siendo casi el 70% de la muestra pacientes con diagnóstico previo de IC. Sin embargo, a diferencia de Boulogne “et al” (29), en nuestro estudio hemos partido siempre de una descompensación cardiaca. Este grupo, en el caso de PCT, no han

observado diferencias entre mortalidad y reingresos por causa cardiovascular, aunque probablemente sea debido al pequeño tamaño de la muestra del estudio (55 pacientes con ICA y 20 con ICC).

3. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS DE BIOMARCADORES

El estudio de la ECA plasmática en pacientes con IC tanto en fase de descompensación como en fase de estabilidad, aún a pesar de que esta enzima es un eslabón primordial en el SRAA, se encuentra muy influenciada por distintos factores como la FEVI, la presión arterial o la toma de fármacos en el tratamiento de esta patología. Por ello, no parece resultar útil su determinación de manera aislada en pacientes con IC, o al menos en pacientes con ICC, en el estudio pronóstico.

La determinación de PCT, sin embargo, tanto en la fase de descompensación como en fase de estabilidad clínica en pacientes con IC, parece identificar pacientes con un mayor estado de inflamación y congestión. Los pacientes que presentan concentraciones más elevadas de PCT durante la descompensación cardiaca (incluso con concentraciones dentro del rango de la normalidad), presentan mayor mortalidad, incluso tras el análisis multivariante.

4. ANÁLISIS DE MORTALIDAD

En el análisis bivariante hemos observado una mayor mortalidad en pacientes con una estancia hospitalaria más prolongada, peor clase funcional, más hipotensos, con FEVI deprimida y aquellos con IR. Estos hallazgos son concordantes con datos publicados en meta-análisis que incluyen todas estas variables entre otras (164)(165). Con respecto a los biomarcadores analizados, NT-proBNP tanto determinado en el ingreso, al alta o un mes del mismo, ha demostrado ser predictor de mortalidad. Estos datos son concordantes con estudios previos (166)(167). La CisC también ha demostrado ser predictor de mortalidad en el análisis bivariante, de manera similar a otros estudios(161)(168).

Se ha realizado el análisis multivariante, ajustando según los factores de riesgo que demostraron valor predictivo en el análisis bivariante. Tras analizar diversos modelos (incluyendo también interacciones entre las covariantes consideradas) se ha llegado a la conclusión de que el modelo que proporciona mejor ajuste es el que incluye como covariables PCT en la fase de descompensación, FEVI y Clase funcional según NYHA, demostrando ser predictores independientes de mortalidad cardiovascular durante un año de seguimiento tras una descompensación de IC.

En este análisis, los pacientes con concentraciones más elevadas de PCT en el ingreso hospitalario, los pacientes con FEVI deprimida y aquellos con peor clase funcional, mantuvieron de forma independiente su valor pronóstico. Otros biomarcadores como el NT-proBNP y la presencia de IR, perdieron su valor pronóstico al realizar la regresión de Cox multivariable.

La FEVI deprimida se mostró como marcador pronóstico independiente, hallazgos en concordancia con la bibliografía existente, en los cuales la disfunción sistólica es uno de los marcadores pronósticos más constante en los múltiples estudios realizados en IC (49)(169)(170)(171). La clase funcional también ha demostrado ser un factor de peor pronóstico, al igual que en la literatura revisada (49)(164)(172)(173).

CONCLUSIONES

- 1) Las concentraciones séricas de ECA en pacientes con IC difieren en dependencia del momento evolutivo en que se determinen.
- 2) En promedio, las concentraciones de ECA son más altas durante la fase de estabilidad clínica que durante los episodios de descompensación de IC.
- 3) Las concentraciones de ECA medidas en la fase de descompensación, así como las medidas en el paciente estable, no se asocian con hallazgos clínicos de congestión o gravedad.
- 4) La determinación de ECA en pacientes con IC no es predictiva de reingresos o mortalidad en el primer año de seguimiento tras la estancia hospitalaria.
- 5) Las concentraciones de PCT son más elevadas durante la fase de descompensación y descienden en la fase de estabilidad clínica de la IC.
- 6) La elevación de las concentraciones de PCT se asocia con mayor frecuencia con la IRC y el deterioro de la función renal durante el ingreso hospitalario.
- 7) Una concentración de PCT por encima de la mediana durante la descompensación de IC aumenta 8 veces el riesgo de fallecimiento durante el seguimiento.
- 8) La PCT se comporta como un marcador pronóstico independiente del FG.

BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803–69.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975.
3. Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure in Europe. *Heart Fail Clin.* 2015;11(4):625–35.
4. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(8):649–56.
5. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J et al. Costes sanitarios y no sanitarios de personas que padecen insuficiencia cardiaca crónica sintomática en España. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(8):643–50.
6. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19(7):990–1003.
7. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21(3):240–8.
8. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart.* 2007;93(4):476–82.
9. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation.* 2005;112(12):e154-235.
10. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(5):365–71.
11. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(4):e18-209.
12. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006;114(25):2850–70.

13. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med.* 2001;110(7 Suppl 1):S37-46.
14. Guadalajara Boo JF. Entendiendo la insuficiencia cardiaca. *Arch Cardiol Mex.* 2006;76(4):431-47.
15. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. *Cardiovasc Ther.* 2009;27(3):187-93.
16. Rea ME, Dunlap ME. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(1):87-92.
17. Robledo GG, Cantillo DS, Comín Colet J. La hiponatremia en la insuficiencia cardíaca: Fisiopatología y enfoque farmacológico. *Endocrinol Nutr.* 2010;57 Supl 2:10-4.
18. Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards AM, Whalley GA, Earle N et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: An individual patient data meta-analysis†: Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC). *Eur J Heart Fail.* 2012;14(10):1139-46.
19. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: An analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J.* 2007;28(8):980-8.
20. Cataliotti A, Chen HH, Redfield MM, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides as regulators of myocardial structure and function: pathophysiologic and therapeutic implications. *Heart Fail Clin.* 2006;2(3):269-76.
21. Chen HH, Burnett JC Jr. Therapeutic Potential for Existing and Novel Forms of Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin.* 2006;2(3):365-73.
22. Correa de Sa DD, Chen HH. The role of natriuretic peptides in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2008;5(3):177-84.
23. Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2000;2(3):198-205.
24. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):630-9.
25. Inoue T, Nonoguchi H, Tomita K. Physiological effects of vasopressin and atrial natriuretic peptide in the collecting duct. *Cardiovasc Res.* 2001;51(3):470-80.
26. Deftereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, Bouras G, Raisakis K, Kossyvakis C et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine instable chronic heart failure:a

- prospective, randomized study. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):131–7.
27. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citocinas. *Med Integr.* 2002;39(2):63–71.
 28. Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res.* 2016;119(1):159–76.
 29. Boulogne M, Sadoune M, Launay JM, Baudet M, Cohen-Solal A, Logeart D. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;226:53–9.
 30. Candia AM, Villacorta H Jr, Mesquita ET. Immune-inflammatory activation in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):183–90.
 31. Briasoulis A, Androulakis E, Christophides T, Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(2):169–76.
 32. Paredes CA, Vega J, de León A, Kanacri A, Castro P, Baeza R. Utilidad de los biomarcadores en insuficiencia cardiaca en la práctica clínica. *Rev Med Chil.* 2013;141(12):1560–9.
 33. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004;90(4):464–70.
 34. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263–71.
 35. Konradi J, Mollenhauer M, Baldus S, Klinke A. Redox-sensitive mechanisms underlying vascular dysfunction in heart failure. *Free Radic Res.* 2015;49(6):721–42.
 36. Braunwald E. Biomarkers in heart failure management. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2148–59.
 37. Pappas L, Filippatos G. Congestión pulmonar en la insuficiencia cardiaca aguda: de la hemodinámica a la lesión pulmonar y la disfunción de la barrera alveolocapilar. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(9):735–8.
 38. Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, Brunner-La Rocca HP, Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J.* 2006;151(4):845–50.
 39. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569–82.
 40. Rivera M, Taléns-Visconti R, Jordán A, Sirera R, Sevilla B, Climent V et al. Remodelado

- miocárdico y activación inmunitaria en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(9):911–8.
41. Motiwala SR, Gaggin HK. Biomarkers to Predict Reverse Remodeling and Myocardial Recovery in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(5):207–18.
 42. De Pasquale CG. Proteína surfactante tipo B en la insuficiencia cardiaca crónica: un examen de la barrera alveolocapilar. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(2):117–9.
 43. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol*. 1991;70(4):1731–42.
 44. Picano E, Gargani L, Gheorghiade M. Why, when, and how to assess pulmonary congestion in heart failure: pathophysiological, clinical, and methodological implications. *Heart Fail Rev*. 2010;15(1):63–72.
 45. De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Aylward PE, Chew DP, Bersten AD. Plasma surfactant protein-B: a novel biomarker in chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110(9):1091–6.
 46. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2006;119(12 Suppl 1):S3-10.
 47. Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, Castillo F, Jiménez-Navarro M, Crespo M et al. Diferencias en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada o deprimida en pacientes mayores de 70 años que toman bloqueadores beta. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):22–8.
 48. Formiga F, Manito N, Pujol R. Insuficiencia cardiaca terminal. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(7):263–7.
 49. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(3):303–14.
 50. Loncar G, Tscholl V, Tahirovic E, Sekularac N, Marx A, Obradovic D et al. Should procalcitonin be measured routinely in acute decompensated heart failure? *Biomark Med*. 2015;9(7):651–9.
 51. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482–7.
 52. 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(6):677–88.

53. Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463–6.
54. Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(6):635–9.
55. Iqbal N, Alim KS, Aramin H, Iqbal F, Green E, Higginbotham E et al. Novel biomarkers for heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(9):1155–69.
56. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949–52.
57. Mallick A, Januzzi JL Jr. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(6):514–25.
58. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2442–50.
59. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32(4):404–11.
60. Latini R, Masson S. Valor pronóstico de las troponinas circulantes en la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(7):667–9.
61. 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(6):1002–10.
62. Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1071–8.
63. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353(9167):1838–42.
64. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail*. 1996;2(3):243–9.
65. Alonso-Martínez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbietta-Echezarreta M, González-Arencibia C et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(3):331–6.
66. Núñez J, Miñana G, Núñez E, Chorro FJ, Bodí V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014;19(5):575–84.
67. Miñana Escrivá G, Núñez J, Sanchis J, Bodi V, Núñez E, Chorro FJ et al. Mediciones seriadas de antígeno carbohidrato 125 tras un ingreso por insuficiencia cardiaca aguda y riesgo de reingreso precoz. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(11):479–86.
68. 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(10):1805–11.
69. Monteiro S, Franco F, Costa S, Monteiro P, Vieira H, Coelho L et al. Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2010;140(1):115–8.
 70. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med.* 2003;348(20):2007–18.
 71. Morales-Olivas FJ, Estañ L. La actividad de la renina plasmática. Papel de la inhibición directa de la renina. *Rev Esp Cardiol.* 2011;11 Supl D:3–7.
 72. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res.* 2016;118(8):1313–6.
 73. Burrell L. RENIN ANGIOTENSIN PATHWAY BEYOND ACE AND ANGIOTENSIN II RECEPTORS: HOW IT RELATES TO THE PATHOPHYSIOLOGY OF HYPERTENSION. *J Hypertens.* 2016;34(Suppl 1):e367.
 74. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med.* 2008;264(3):224–36.
 75. Castro-Chaves P, Leite-Moreira AF. Sistema Renina-Angiotensina e seu Papel na Fisiopatologia e Terapeutica Cardiovascular. *Rev Port Cardiol.* 2004;23 Supl 2:II61-77.
 76. Alvarez I, Flórez Y. Pathophysiological effects of rennin-angiotensin-aldosterone system on congestive heart failure in dogs. *Rev Colomb Ciencias Pecu.* 2012;25(3):511–22.
 77. van de Wal RM, Plokker HW, Lok DJ, Boomsma F, van der Horst FA, van Veldhuisen DJ et al. Determinants of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition. *Int J Cardiol.* 2006;106(3):367–72.
 78. Roig E, Perez-Villa F, Morales M, Jiménez W, Orús J, Heras M et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21(1):53–7.
 79. Yilin Z, Yandong N, Faguang J. Role of angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 in a rat model of smoke inhalation induced acute respiratory distress syndrome. *Burns.* 2015;41(7):1468–77.
 80. Prat Americh C, Domínguez Benítez J. Procalcitonina y marcadores de infección. *Ed Cont Lab Clín.* 2004;7:38–43.
 81. Villanueva MP, Mollar A, Palau P, Carratalá A, Núñez E, Santas E et al. Procalcitonin and long-term prognosis after an admission for acute heart failure. *Eur J Intern Med.* 2015;26(1):42–8.
 82. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilidakos S, Voudris V, Antonatos D, Kelesidis K et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2008;10(1):30–6.

83. Möckel M, Searle J, Maisel A. The role of procalcitonin in acute heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2017;4(3):203–8.
84. Lee NS, Daniels LB. Personalized CHF treatment: PCT to guide therapy in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2014;176(2):307–8.
85. Wang W, Zhang X, Ge N, Liu J, Yuan H, Zhang P et al. Procalcitonin testing for diagnosis and short-term prognosis in bacterial infection complicated by congestive heart failure: a multicenter analysis of 4,698 cases. *Crit Care.* 2014;18(1):R4.
86. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, Crane R, Meddings JB, Niebauer J et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2012;157(1):80–5.
87. von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin.* 2009;5(4):549–60.
88. Górriz Teruel JL, Beltrán Catalán S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(12):1182–92.
89. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
90. Montes-Santiago J, Arévalo Lorido JC, Cerqueiro González JM. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc).* 2014;142 Supl 1:3–8.
91. Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med.* 2011;124(2):136–43.
92. Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Marteles M, Pérez-Calvo JJ, Formiga F, Bartolomé-Satué JA, Armengou-Arxé A et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA registry. *QJM.* 2014;107(12):989–94.
93. Montero Pérez-Barquero M, Conthe Gutiérrez P, Román Sánchez P, García Alegría J, Forteza-Rey J. Comorbilidad de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2010;210(4):149–58.
94. Castro Beiras A, Barge Caballero E. Concepto y pronóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6 Supl F:9–14.
95. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006 Jul 20;355(3):251–9.
96. 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 cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(5):338–46.
97. Guisado-Espartero M, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas O, Conde Martel A, Arias Jiménez JL, Llàcer Iborra P et al. HEART FAILURE WITH MID-RANGE EJECTION FRACTION IN PATIENTS ADMITTED TO INTERNAL MEDICINE DEPARTMENTS: FINDINGS FROM THE RICA REGISTRY. *Int J Cardiol* 2017 [Epub Ahead of print].
98. Casado J, Montero M, Formiga F, Camafort M, Sánchez C, Muela A, et al. Función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca: valor pronóstico. *Rev Clin Esp*. 2012;212(3):119–26.
99. Rubio Gracia J, Sánchez Marteles M, Pérez Calvo JI. Implicación de la congestión venosa sistémica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp*. 2017;217(3):161–9.
100. Formiga F, Chivite D, Conde A, Ruiz-Laiglesia F, González Franco A, Pérez Bocanegra C, et al. Basal functional status predicts three-month mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients - the prospective RICA study. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):127–31.
101. González-García A, Montero Pérez-Barquero M, Formiga F, González-Juanatey JR, Quesada MA, Epelde F et al. ¿Se ha incrementado el uso de bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardíaca en medicina interna? Implicaciones pronósticas: registro RICA. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(3):196–202.
102. Fernández-Bergés D, Consuegra-Sánchez L, Félix-Redondo FJ, Robles NR, Galán Montejano M, Lozano-Mera L. Características clínicas y mortalidad de la insuficiencia cardíaca. Estudio INCAex. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013;213(1):16–24.
103. López Castro J, Almazán Ortega R, Pérez De Juan Romero M, González Juanatey JR. Factores pronósticos de mortalidad de la insuficiencia cardíaca en una cohorte del noroeste de España. Estudio EPICOUR. *Rev Clin Esp*. 2010;210(9):438–47.
104. Barrios Alonso V, Campuzano Ruiz R. Utilidad de los antagonistas de los receptores de angiotensina II en la insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp*. 2003;203(1):28–32.
105. Nakada Y, Takahama H, Kanzaki H, Sugano Y, Hasegawa T, Ohara T et al. The predictability of renin-angiotensin-aldosterone system factors for clinical outcome in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels*. 2016;31(6):925–31.
106. Fernández L. Insuficiencia cardíaca. *An Pediatr Contin*. 2005;3(2):79–86.
107. Nieto J, Robles NR, Liébana A. El sistema renina-angiotensina : ¿hasta dónde se expande?, ¿es posible bloquearlo? *Nefrol Sup Ext*. 2011;2(5):48–56.
108. Levy BI. How to explain the differences between renin angiotensin system modulators.

- Am J Hypertens. 2005;18(9 Pt 2):134-41.
109. Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol*. 2001;21(6):661–72.
 110. Hisatake S, Kiuchi S, Kabuki T, Oka T, Dobashi S, Ikeda T. Serum angiotensin-converting enzyme 2 concentration and angiotensin-(1–7) concentration in patients with acute heart failure patients requiring emergency hospitalization. *Heart Vessels*. 2017;32(3):303–8.
 111. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293–302.
 112. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772–6.
 113. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
 114. Schrotten NF, Gaillard CA, van Veldhuisen DJ, Szymanski MK, Hillege HL, de Boer RA. New roles for renin and prorenin in heart failure and cardiorenal crosstalk. *Heart Fail Rev*. 2012;17(2):191–201.
 115. Ueda T, Kawakami R, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Okayama S et al. Plasma renin activity is a strong and independent prognostic indicator in patients with acute decompensated heart failure treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Circ J*. 2015;79(6):1307–14.
 116. Tsutamoto T, Sakai H, Tanaka T, Fujii M, Yamamoto T, Wada A et al. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity as a prognostic predictor in patients with heart failure. *Circ J*. 2007;71(6):915–21.
 117. Ortiz-Pérez JT, Riera M, Bosch X, De Caralt TM, Perea RJ, Pascual J et al. Role of circulating angiotensin converting enzyme 2 in left ventricular remodeling following myocardial infarction: a prospective controlled study. *PLoS One*. 2013;8(4):e61695.
 118. Epelman S, Tang WH, Chen SY, Van Lente F, Francis GS, Sen S. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(9):750–4.

119. Cohen Solal A, Jondeau G, Beauvais F, Berdeaux A. Beneficial effects of carvedilol on angiotensin-converting enzyme activity and renin plasma levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(4):463–6.
120. Ames MK, Atkins CE, Lantis AC, zum Brunnen J. Evaluation of subacute change in RAAS activity (as indicated by urinary aldosterone:creatinine, after pharmacologic provocation) and the response to ACE inhibition. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2016;17(1):1–12.
121. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, Lala A, Vader JM, AbouEzzedine OF et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(2):97–107.
122. Lapointe N, Rouleau JL. Activation of vascular tissue angiotensin-converting enzyme (ACE) in heart failure. Effects of ACE inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(5):776–9.
123. Farquharson CA, Struthers AD. Gradual reactivation over time of vascular tissue angiotensin I to angiotensin II conversion during chronic lisinopril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(5):767–75.
124. Fraccarollo D, Galuppo P, Hildemann S, Christ M, Ertl G, Bauersachs J. Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(9):1666–73.
125. Athyros VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: Is oral renin inhibition the solution? *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(5):529–35.
126. Becari C, Oliveira EB, Salgado MC. Alternative pathways for angiotensin II generation in the cardiovascular system. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(9):914–9.
127. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, Mcgaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care.* 2015;21(11 Suppl):s212-20.
128. Fagyas M, Úri K, Siket IM, Daragó A, Boczán J, Bányai E et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) I: endogenous angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *PLoS One.* 2014;9(4):e87843.
129. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandín C et al. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Med Intensiva.* 2012;36(8):556–62.

130. Name Bayona O, Fernández López A, Luaces Cubells C. Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(18):707–14.
131. Taylor R, Jones A, Kelly S, Simpson M, Mabey J. A Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection. *Cureus*. 2017;9(4):e1148.
132. Montoya González C, Hernández Luna A, Villalobos Silva JA, Aguirre Sánchez J, Franco Granillo J. Utilidad de procalcitonina como marcador diagnóstico temprano en choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2009;23(4):211–7.
133. Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open Forum Infect Dis*. 2016;4(1):1–10.
134. Mollar A, Villanueva MP, Carratalá A, Núñez E, Sanchis J, Núñez J. Determinants of procalcitonin concentration in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):532–4.
135. Zúñiga E, Ecobar R, Arango A, Pardo JM, Espinosa AF, Bernal LE et al. Niveles séricos de procalcitonina y sepsis en el posoperatorio inmediato de diversos tipos de cirugía. *Acta Med Colomb*. 2009;34(1):17–22.
136. Barba Evia JR. Procalcitonina. Su papel como biomarcador de sepsis. *Rev Mex Patol Clin*. 2008;55(3):157–67.
137. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med*. 2014;34(4):263–73.
138. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000;26 Supl 2:212-6.
139. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527–39.
140. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(8):577–85.
141. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J*. 2014;35(7):416–8.
142. Afsar B, Ortiz A, Covic A, Solak Y, Goldsmith D, Kanbay M. Focus on renal congestion in heart failure. *Clin Kidney J*. 2016;9(1):39–47.
143. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589–96.
144. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*.

- 2009;53(7):582–8.
145. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2368–74.
 146. Lu XL, Xiao ZH, Yang MY, Zhu YM. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transpl*. 2013;28(1):122–9.
 147. Dionisio-Coronel YB, López-Forero WE, Solis Ovando F, Julián-Jiménez A. Poder diagnóstico de la procalcitonina e insuficiencia renal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(4):275–6.
 148. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffel H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol*. 2002;15(3):297–301.
 149. Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Fierro I, Lorenzo M, Jorge-Monjas P, Gómez-Sánchez E et al. Procalcitonin cannot be used as a biomarker of infection in heart surgery patients with acute kidney injury. *J Crit Care*. 2016;33:233–9.
 150. Amour J, Birenbaum A, Langeron O, Le Manach Y, Bertrand M, Coriat P et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1147–54.
 151. El-Sayed D, Grotts J, Golgert WA, Sugar AM et al. Sensitivity and specificity of procalcitonin in predicting bacterial infections in patients with renal impairment. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(2):1–7.
 152. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Störck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116(24):849–53.
 153. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18(2):79–87.
 154. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6 Supl F:15–26.
 155. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015–9.
 156. Jiménez-Navarro M, Delgado Jiménez J, Rivera Otero M, Roig Minguell E, Segovia Cubero J, Almenar Bonet L et al. Utilidad de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(15):591–6.
 157. Varol E, Ozaydin M, Dogan A, Kosar F. Tumour marker levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):840–3.

158. Núñez J, Núñez E, Sanchis J, Bodí V, Fonarow GC, Miñana G et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2012;159(1):21–8.
159. Pérez-Calvo JI, Morales Rull JL, Ruiz Ruiz FJ. La cistatina C: una proteína para la insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc).* 2011;136(4):158–62.
160. Constantin I, Varela CF, del Castillo SL, Romeo F, Guzzetti E, Citterio PL et al. Cistatina C como predictor de síndrome cardiorenal y mal pronóstico en pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda y función renal normal. *Rev Argent Cardiol.* 2016;84(1):15–20.
161. Damman K, van der Harst P, Smilde TD, 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(4):319–24.
162. Canbay A, Celeb OO, Celebi S, Aydogdu S, Diker E. Procalcitonin: a marker of heart failure. *Acta Cardiol.* 2015;70(4):473–8.
163. Travaglino F, Russo V, De Berardinis B, Numeroso F, Catania P, Cervellin G et al. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and in-hospital procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin testing in patients with dyspnea. Results from the VERYfing DYspnea trial. *Am J Emerg Med.* 2014;32(4):334–41.
164. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404–13.
165. Barlera S, Tavazzi L, Franzosi MG, Marchioli R, Raimondi E, Masson S et al. Predictors of mortality in 6975 patients with chronic heart failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial: proposal for a nomogram. *Circ Heart Fail.* 2013;6(1):31–9.
166. Jin M, Wei S, Gao R, Wang K, Xu X, Yao W et al. Predictors of Long-Term Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Int Heart J.* 2017;58(3):409–15.
167. Carrasco-Sánchez FJ, Pérez-Calvo JI, Morales-Rull JL, Galisteo-Almeda L, Páez-Rubio I, Barón-Franco B et al. Heart failure mortality according to acute variations in N-terminal pro B-type natriuretic peptide and cystatin C levels. *J Cardiovasc Med.* 2014;15(2):115–21.
168. 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(7):599–603.

169. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman D et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med.* 2002;137(8):631–9.
170. Doughty RN. Pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada. ¿Es el mismo que con fracción de eyección baja? *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8):646–8.
171. Coles AH, Tisminetzky M, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Darling CE et al. Magnitude of and prognostic factors associated with 1-year mortality after hospital discharge for acute decompensated heart failure based on ejection fraction findings. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(12):1–10.
172. Vivancos Delgado R, Rodríguez Rodríguez JC. Etiología y pronóstico de la insuficiencia cardíaca. *Med Integr.* 2002;39(10):444–53.
173. Mangla A, Kane J, Beaty E, Richardson D, Powell LH, Calvin JE Jr. Comparison of predictors of heart failure-related hospitalization or death in patients with versus without preserved left ventricular. *Am J Cardiol.* 2013;112(12):1907-12.

ANEXOS

ANEXO 1

INFORMACIÓN PARA PACIENTES QUE DESEEN PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:

UTILIDAD DEL ECOCARDIOGRAMA PORTÁTIL EN LA DETECCIÓN DE SIGNOS PRECOCES DE CONGESTIÓN PUMONAR Y SU CORRELACIÓN CON LA CLÍNICA Y EL PRONÓSTICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA.

Zaragoza, a 2 de marzo de 2013

Estimado señor o señora:

Ha ingresado Ud. en nuestro servicio por una insuficiencia cardiaca descompensada.

En la actualidad estamos llevando a cabo un estudio de investigación para saber si la ecocardiografía de bolsillo puede ayudarnos a detectar con más antelación los signos de congestión que padece debido a su enfermedad.

La ecocardiografía de bolsillo estudia algunas propiedades de su corazón mediante el empleo de ultrasonidos por lo que es una técnica inocua e indolora y no interfiere con su medicación habitual ni requiere preparación previa. No obstante, dado que su rendimiento es objeto de este estudio, así como por sus propias limitaciones técnicas, en ningún caso substituye a los estudios ecocardiográficos convencionales que se habrán de realizar siguiendo las indicaciones clínicas habituales en su situación.

Para realizar la ecografía de bolsillo se le aplicará un gel en el tórax y se colocará el transductor sobre el pecho. Tras la prueba no necesitará realizar reposo y podrá mantener sus actividades habituales. Realizaremos un seguimiento ecocardiográfico diario durante su estancia hospitalaria. Si resultara útil, en el futuro, estaríamos en condiciones de ofrecerle un tratamiento mejor o más precoz en casos como el suyo.

Se le realizarán extracciones de sangre y orina de forma periódica, según considere su médico habitual. Para nuestro estudio precisamos de una muestra de sangre previa al alta, que coincidirá, para minimizar las molestias, con alguna de las que su médico le indique. En esta muestra analizaremos una proteína denominada CA125 que es un marcador bioquímico relacionado con el grado de congestión producido por su insuficiencia cardiaca.

Su participación en el presente estudio de investigación es libre y voluntaria y no supone beneficio concreto en la actualidad, salvo la satisfacción de colaborar en un estudio que puede redundar en beneficios futuros. Por otra parte, el estudio NO CONLLEVA NINGÚN RIESGO NI PELIGRO, ni modificará el tratamiento que se le va a instaurar durante su ingreso. El proyecto se financia con medios propios del equipo investigador y no tiene finalidad, ni subvención comercial.

Su aceptación le compromete a:

- 1) Autorizar a los médicos responsables a tomar parte de una muestra de sangre para realizar los análisis del estudio.
- 2) Autorizar a los médicos responsables a realizar una prueba no invasiva denominada ecocardiograma torácico como seguimiento y evolución de los síntomas por los que ha sido ingresado. Es una prueba sencilla, no dolorosa, rápida y que no debe de constituir ninguna molestia para usted.
- 3) Autorizar a los médicos responsables a elaborar y almacenar una ficha con sus datos. Esta ficha tiene un uso exclusivamente destinado a elaborar el estudio, se guarda confidencialmente y no se cede para ningún otro fin. El tratamiento de los datos se realiza de acuerdo a lo establecido en la LO 15/99 de protección de datos de carácter personal.
- 4) Autorizar a los médicos responsables a realizar las llamadas telefónicas o entrevistas precisas (una o dos al año) para realizar un correcto seguimiento de su estado de salud.

Siendo su participación libre y voluntaria, puede interrumpirla cuando lo desee sin motivo o justificación, sin que ello pueda suponerle consecuencias negativas.

Una vez recibida la información por el Dr/Dra

Declaro haber leído y/o entendido el propósito del estudio.

Fdo.: D/Dª

Fdo.: Dr/Dra

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO ESCRITO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN DENOMINADO:

UTILIDAD DEL ECOCARDIOGRAMA PORTÁTIL EN LA DETECCIÓN DE SIGNOS PRECOCES DE CONGESTIÓN PUMONAR Y SU CORRELACIÓN CON LA CLÍNICA Y EL PRONÓSTICO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA.

D.

con DNI

DECLARA QUE:

Se me ha solicitado participar en el estudio de referencia, durante el cual se procederá a la extracción de muestras sanguíneas para la determinación de los parámetros anteriormente citados.

Antes de prestar mi consentimiento, firmando este documento, he sido informado por el investigador _____ del proyecto de investigación que se trata y de la metodología con que va a ser llevado el mismo, así como de que por prestar mi colaboración libre y voluntariamente puedo suspenderla en cualquier momento que lo desee.

También he sido informado de que el estudio no entraña ningún riesgo para mi persona ni comprende la realización de un ensayo clínico.

El tratamiento de los datos se realiza de acuerdo a lo establecido en la LO 15/99 de protección de datos de carácter personal.

El proyecto se financia con medios propios del equipo investigador y no tiene finalidad, ni subvención comercial.

Zaragoza, a 22 de Octubre de 2012

(Firma del interesado)

(Firma del investigador)

ANEXO 3

Los datos de los pacientes fueron recogidos son los siguientes:

- Datos demográficos:
 - Edad (años)
 - Sexo
 - Estancia hospitalaria
- Datos antropométricos:
 - Talla (cm)
 - Peso (kg)
- Datos hemodinámicos:
 - Tensión arterial sistólica (TAS, en mmHg)
 - Tensión arterial diastólica (TAD, en mmHg)
 - Frecuencia cardiaca (lpm)
- Etiología de la insuficiencia cardiaca:
 - Cardiopatía hipertensiva
 - Cardiopatía isquémica
 - Valvulopatía
 - Miocarditis
 - Enólica
 - ACxFA
 - Enfermedad pulmonar no EPOC
 - Otras
- Comorbilidades:
 - Tabaquismo
 - Hipertensión arterial
 - Cardiopatía isquémica
 - Diabetes mellitus
 - ACxFA
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
 - Insuficiencia renal crónica
 - Anemia (Hb < 13 g/dL en varones y < 12 g/dL en mujeres)
- Variables clínicas:
 - Ingurgitación yugular
 - Hipoperfusión
 - Auscultación cardíaca
 - Auscultación pulmonar
 - Edemas
 - Ascitis
 - Hepatomegalia
- Variables ecográficas:
 - Presencia de artefacto en cola de cometa
 - Duración del artefacto

- Variables ecocardiográficas:
 - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
 - Diámetro aurícula izquierda
 - Índice masa ventrículo izquierdo
 - Presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs)
 - Dilatación del ventrículo derecho (VD)

- Daño renal agudo (Síndrome cardiorenal 1)
 - Sí / No (según criterios RIFLE o AKIN)

- Variables analíticas:
 - NT-proBNP
 - CA125
 - Urea
 - Creatinina (basal y un mes tras el alta hospitalaria)
 - CisC
 - Fórmulas de estimación de FG: MDRD-4, CKD-EPI con creatinina
 - Hemoglobina
 - Hematocrito
 - Ancho de distribución eritrocitaria
 - Leucocitos
 - Sodio
 - Potasio
 - Ácido úrico
 - Proteínas totales
 - Albúmina
 - Colesterol total
 - Ferritina
 - Enzimas hepáticas: aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y gamma glutamil transferasa (GGT).
 - VSG

- Tratamiento al ingreso y al alta:
 - Diurético de asa
 - Diurético tiazídico
 - Antagonistas de la aldosterona
 - Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)
 - Antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II)
 - Betabloqueantes
 - Digoxina
 - Anticoagulantes orales
 - Antiagregantes
 - Antidiabéticos
 - Hierro oral / eritropoyetina
 - Otros: Nitratos, calcioantagonistas.

- Variables pronósticas:
 - Reingresos durante el primer mes, seis meses y un año tras el ingreso índice
 - Mortalidad por causa cardiovascular al mes y a los 12 meses del ingreso índice.

