



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

**Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección
ventricular izquierda recuperada**

Heart failure with recovered ejection fraction

Autor/es

Raquel Páramo Fernández

Director/es

Juan Ignacio Pérez Calvo

Jorge Rubio Gracia

Facultad de Medicina

Curso 2019/2020

ABREVIATURAS

ADH: hormona antidiurética
ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II
AST: aspartato aminotransferasa
AT: angiotensina
AT1R: receptor tipo 1 de la angiotensina II
AT2R: receptor tipo 2 de la angiotensina II
ATI: angiotensina I
ATII: angiotensina II
BNP: péptido natriurético cerebral
CNP: péptido natriurético de tipo C
DAI: desfibrilador automático implantable
DMT2: diabetes mellitus tipo 2
DPP4: proteína dipeptidil-peptidasa 4
E2: estrógenos
ECA: enzima convertidora de angiotensina
ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2
ECG: electrocardiograma
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Er α : receptor E2 clásico alfa
Er β : receptor E2 beta
ERC: Enfermedad renal crónica
ESC: European Society of Cardiology
FA: fibrilación auricular
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FEV_{Ir}: fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida
FEV_{Im}: fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia
FEV_{Ip}: fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada
GAL-3: galectina-3
GLP-1: agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1
HTA: hipertensión arterial
IAM: infarto agudo de miocardio
IC: insuficiencia cardíaca
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina
LDH: láctico-deshidrogenasa
NT-proBNP: fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral
NYHA: New York Heart Association
SCA: síndrome coronario agudo
SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2
SNS: sistema nervioso simpático
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
VI: Ventrículo izquierdo

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo que afecta a millones de personas mundialmente. Recientemente, se ha reconocido que la recuperación de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) ocurre en una pequeña proporción de pacientes con IC con fracción de eyección reducida (FEVlr) y se asocia con un mejor pronóstico.

La buena respuesta al tratamiento de algunos pacientes con FEVlr permite controlar la sintomatología de la enfermedad, su progresión e, incluso, permite mejorar la contractilidad y función del corazón, dando lugar a pacientes que recuperan su fracción de eyección. Sin embargo, las características clínicas de la IC con FEVI recuperada no se conocen completamente.

Combinando los resultados de un estudio epidemiológico y el conocimiento existente en la bibliografía, intentaremos reunir datos sobre este fenómeno y de los posibles factores que contribuyen a su recuperación.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that affects millions of people worldwide. It has been recently recognised that the recovery of left ventricular ejection fraction (LVEF) occurs in a small proportion of HF patients with reduced ejection fraction (HFrEF) and is associated with a better prognosis.

The great response to treatment of some patients with HFrEF makes it possible to control the symptomatology of the disease, its progression and, even, improve the contractility and function of the heart, leading to patients who recover their ejection fraction. However, the clinical characteristics of HF with recovered EF are not fully understood.

By pooling the data from an epidemiologic study and the existing knowledge, we will try to gather the useful information on this phenomenon and the possible factors that contribute to its recovery.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca reducida, insuficiencia cardiaca recuperada, FEVI, NT-proBNP, FEVI recuperada, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, miocardiopatía dilatada, antidiabéticos orales.

Key words: Heart failure, heart failure with reduced ejection fraction, recovered heart failure, EF, NT-proBNP, recovered EF, dilated cardiomyopathy, type 2 diabetes mellitus, hypertension, oral antidiabetic drugs.

ÍNDICE

Páginas

1. INTRODUCCIÓN	1-20
1.1. Insuficiencia cardiaca	
1.2. Epidemiología	
1.3. Etiología	
1.3.1. Causas predisponentes	
1.3.2. Causas subyacentes	
1.3.2.1. <i>Alteraciones de los mecanismos reguladores de la función del miocardio</i>	
1.3.2.2. <i>Alteración de las condiciones de carga hemodinámica.</i>	
1.3.2.3. <i>Arritmias</i>	
1.3.3. Causas desencadenantes	
1.4. Clasificaciones de la insuficiencia cardiaca	
1.4.1. Clasificación según fracción de eyección	
1.4.2. Clasificación según capacidad funcional	
1.5. Fisiopatología: alteraciones anatómicas y funcionales	
1.5.1. Mecanismo de Frank-Starling	
1.5.2. Activación de los sistemas neurohormonales	
1.5.2.1. Sistema nervioso simpático (SNS)	
1.5.2.2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)	
1.5.2.3. Hormona antidiurética (ADH)	
1.5.2.4. Otros ajustes neurohormonales	
1.5.3. Remodelado miocárdico	
1.6. Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca y marcadores bioquímicos	
1.6.1. Diagnóstico clínico	
1.6.2. Ecografía pulmonar	
1.6.3. Pruebas de laboratorio y biomarcadores	
1.6.4. Ecocardiograma	
1.7. Tratamientos actuales	
1.7.1. Medidas generales	
1.7.2. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida	
1.7.2.1. Tratamiento sintomático	

1.7.2.2.	Primer escalón terapéutico	
1.7.2.3.	Segundo escalón terapéutico	
1.7.2.4.	Tercer escalón terapéutico	
1.7.2.5.	Desfibrilador automático implantable	
1.7.3.	Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y en rango intermedio	
1.8.	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección recuperada	
2.	HIPÓTESIS	20
3.	OBJETIVOS	21
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	21-22
5.	RESULTADOS OBTENIDOS	22-27
6.	DISCUSIÓN	28-35
7.	LIMITACIONES	35
8.	CONCLUSIONES	35
9.	BIBLIOGRAFÍA	36-41
10.	ANEXOS	42-52
10.1.	ANEXO 1: Clasificación de Killip.	42
10.2.	ANEXO 2: Clasificación de Forrester.	42
10.3.	ANEXO 3: Otras clasificaciones de la IC.	42-44
10.4.	ANEXO 4: COVID-19 y su efecto sobre la IC.	44-46
10.5.	ANEXO 5: Paradigm-HF	47
10.6.	ANEXO 6: Algoritmo diagnóstico de la guía de la ESC.	48
10.7.	ANEXO 7: Síndrome cardiorrenal.	48
10.8.	ANEXO 8: Nuevos biomarcadores.	49
10.9.	ANEXO 9: Otros métodos de diagnóstico.	50
10.10.	ANEXO 10: Diagnóstico insuficiencia cardiaca aguda.	51
10.11.	ANEXO 11: Enfermedad renal crónica	52

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Etiología y factores de riesgo de la IC.

Tabla 2: Criterios 2016 de la ESC: Definición de IC con FEVI reducida, FEVI intermedia y FEVI preservada.

Tabla 3: Clasificación funcional de la NYHA.

Tabla 4: Síntomas y signos de la insuficiencia cardiaca. Adaptado de Poniwoski et al.

Tabla 5: Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

Tabla 6: Características demográficas y clínicas de base de los pacientes a estudio.

Tabla 7: Evolución ecocardiográfica de los pacientes.

Tabla 8: Evolución analítica pacientes recuperados y no recuperados.

Tabla 9: Evolución del tratamiento.

Tabla 10: Supervivencia y reingresos en los pacientes.

Tabla 11: Características de los pacientes con FEVI recuperada.

Tabla 12: Clasificación de Killip.

Tabla 13: Clasificación de Forrester.

Tabla 14: Clasificación clínica de la IC aguda (Stevenson).

Tabla 15: Síndrome cardiorenal.

Tabla 16: Clasificación según mecanismo fisiopatológico de biomarcadores en la IC.

Tabla 17: Enfermedad renal crónica.

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1: Relación entre el gasto cardíaco y la presión telediastólica de llenado del ventrículo izquierdo (PTDVI) como expresión de la precarga.

Figura 2: Procesamiento final de los productos de generación de Angiotensina II.

Figura 3: La neprilisina en la IC: un valioso biomarcador y diana terapéutica.

Figura 4: Imágenes de ultrasonido que muestran las líneas A y B.

Figura 5: Representación esquemática de las estrategias para mejorar la regeneración miocárdica.

Figura 6: Progresión de la enfermedad aguda en COVID-19

Figura 7: Mecanismos propuestos de lesión cardíaca y secuelas clínicas.

Figura 8: Algoritmo diagnóstico de sospecha de IC en el paciente estable.

Figura 9: Valor diagnóstico de diversos datos clínicos en la IC sistólica.

Figura 10: Manejo del paciente con IC aguda.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo resultado de una alteración estructural o funcional a nivel del corazón, que condiciona una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o en esfuerzo (1). Generalmente, se trata de un síndrome clínico crónico con periodos de descompensación que requieren tratamiento médico. Sin embargo, también puede presentarse de forma aguda en horas o minutos, en forma de edema pulmonar agudo o, incluso, shock cardiogénico (2). Se trata de un problema de magnitud creciente, pues cada vez ocasiona más ingresos (3).

La definición de la IC ha evolucionado considerablemente desde la descripción original de Virchow. Ciertas definiciones se limitan a las etapas de la enfermedad en la cual los síntomas son aparentes. Es importante recordar que previo de que los síntomas clínicos se vuelvan aparentes, los pacientes pueden presentar anomalías cardíacas estructurales o funcionales de forma asintomática (disfunción ventricular izquierda [VI] sistólica o diastólica), que son precursores de IC. El reconocimiento de estos precursores es de gran importancia dado que están relacionados con un peor pronóstico, y comenzar el tratamiento en etapas precoces puede reducir la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica del VI asintomática (4,5).

1.2. Epidemiología

En el año 2016, se estimaba que unas 37,7 millones de personas en el mundo padecían IC en sus diversas formas de presentación (5). Como consecuencia del aumento significativo y progresivo de la esperanza de vida, que se traduce en una población cada vez más envejecida, el número de casos de IC ha aumentado progresivamente (5), (6). En España supone la primera causa de hospitalización de mayores de 65 años, representando aproximadamente un 3% los ingresos hospitalarios (3,7).

Cómo se ha citado anteriormente, la mayoría de los pacientes presentan una edad >65 años, duplicándose su prevalencia por cada década de vida (5). Generalmente presenta una mayor incidencia en la población masculina, especialmente antes de los 75 años, siendo más o menos similar en ambos sexos a partir de esa edad (7). En otras palabras, el género masculino tiende a desarrollar la enfermedad de manera más precoz, mientras el género femenino tiende a tener una mayor incidencia en edades más avanzadas (8,9). Como consecuencia, las mujeres representan, en cifras absolutas, casi el 50% de los casos de IC por su mayor esperanza de vida (1,9). Al igual que hay una mayor prevalencia de la enfermedad en hombres, su mortalidad también es mayor(8).

Menos frecuente es la presencia de IC entre los jóvenes. En la población pediátrica, no existe una incidencia definida, ya que es diferente según las series, siendo su causa principal las enfermedades congénitas (10). Especialmente prevalente en la transposición de grandes vasos, fibrosis e hipertrofia miocárdica, producidas por enfermedades genéticas o cromosopatías (Síndrome de Down, Turner), o adquiridas (Cardiopatía reumática) (11).

Si bien con los métodos terapéuticos actuales la supervivencia de los pacientes con IC está aumentando, la incidencia de nuevos casos no está disminuyendo. El aumento continuo de la esperanza de vida y la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares está contribuyendo a la progresión de la incidencia de esta patología (7,12).

1.3. Etiología

Una amplia variedad de enfermedades congénitas, enfermedades sistémicas y enfermedades miocárdicas pueden producir IC. La etiología puede ser diferente entre países desarrollados y subdesarrollados, sexos y clases sociales (5).

Es consecuencia de cualquier afección cardíaca que reduzca la capacidad del corazón de bombear sangre, en la mayoría de los casos se produce una disminución del gasto cardíaco IC con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (FEVIr) y en el caso de la IC con FEVI preservada (FEVIp) suele cursar con rigidez ventricular y vascular. Sin embargo, hay ciertas situaciones en la cual la IC se origina por la disminución de la resistencia periférica total y, a pesar de que se eleva al mismo tiempo el gasto cardíaco (embarazo, enfermedad de Paget ósea, anemia), este incremento no es suficiente para adquirir una presión de perfusión tisular adecuada (1,13,14).

Tabla 1. Etiología y factores de riesgo de la IC

Factores de riesgo
Infarto agudo de miocardio, diabetes, artritis reumatoide, cardiopatías congénitas Sexo masculino, tabaquismo, edad, obesidad
Causas subyacentes
<u>Miocardio</u> : cardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica <u>Sobrecarga ventricular</u> : hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, estenosis aórtica/pulmonar, insuficiencias valvulares <u>Arritmias</u> : fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia, taquimiocardiopatía
Causas desencadenantes
<u>Cardíacas</u> : arritmias, cardiopatías de nuevo diagnóstico, isquemia miocárdica, fármacos inotrópicos negativos, enfermedades infecciosas (endocarditis bacteriana) <u>Extracardíacas</u> : Infecciones, incumplimiento del tratamiento, embolia pulmonar, anemia, fármacos (AINE), diabetes, tóxicos, embarazo, enfermedades infecciosas (Chagas)

1.3.1. Factores de riesgo

Son situaciones clínicas que se asocian con una mayor probabilidad de aparición de IC.

Son las alteraciones, congénitas o adquiridas, en las cuales se produce una alteración de la fisiología normal del corazón. El principal factor aislado es el infarto agudo de miocardio (IAM). Supone un riesgo 10 veces mayor de desarrollo de IC en el primer año post IAM e incluso hasta 20 veces superior en los años posteriores. Otras patologías y criterios que se han visto que favorecen el desarrollo de la IC son la diabetes, artritis reumatoide, enfermedades tiroideas, lupus eritematoso sistémico, niveles altos de fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), entre otras (15,16).

Además, hay ciertos elementos que se relacionan con un mayor desarrollo de IC sin que haya una relación de causa-efecto directa. Incluyen el sexo masculino, la edad avanzada, el sobrepeso, consumo de tabaco, la cardiomegalia, etc. A pesar de no existir una causa-efecto directa, se ha comprobado que tienen una gran influencia sobre la probabilidad de desarrollo de IC (15–17).

1.3.2. Causas subyacentes

Son aquellas que alteran los mecanismos reguladores de la función ventricular (miocardio enfermo), las condiciones de carga hemodinámica (sobrecargas de presión y volumen) y la frecuencia cardíaca (arritmias), (1,18)

1.3.2.1. Alteraciones de los mecanismos reguladores de la función del miocardio

Su alteración más frecuente ocurre en la cardiopatía isquémica, la principal causa de enfermedad cardíaca en los países desarrollados (5).

Su contribución en el inicio de la IC se debe a la producción de la muerte de miocitos en los ventrículos, resultando en una inadecuada relajación en diástole y contracción en sístole. Este daño inicial puede desencadenar un remodelado compensatorio del corazón y arritmias, que tras una temporada conducen a un agotamiento y/o disfunción cardíaca, resultando en una IC (1,2,5,16).

En segundo lugar, como determinantes en el desarrollo de IC tenemos las miocardiopatías. Una miocardiopatía es un trastorno en el cual el músculo cardíaco es funcional y estructuralmente anormal, en ausencia de enfermedad cardíaca congénita o valvular, enfermedad coronaria, hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica, etc. Se pueden clasificar en distintas categorías según su fenotipo: miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía de estrés (enfermedad de Takostubo) y miocardiopatías no clasificadas (1,2). Muchas de ellas son de base genética; un ejemplo de ello sería la Glucogenosis: enfermedades metabólicas producidas por un trastorno del metabolismo de glucógeno (1,5).

Otros factores que intervienen en el funcionamiento normal del miocardio son: la infiltración miocárdica (amiloidosis, sarcoidosis, metástasis, entre otras); inflamación miocárdica (Churg-Strauss); miocardiopatías asociadas a enfermedades neuromusculares (Distrofia de Duchenne o Becker, distrofia miotónica de Steinert); tóxicos (alcohol, cocaína); fármacos (adriamicina, ciclofosfamida, cloroquina, AINE); enfermedades endocrinas (diabetes, Addison, Cushing) e infecciones (enfermedad de Chagas, víricas, toxoplasmosis, micobacterias), entre otras (1,2,5,16).

1.3.2.2. Alteración de las condiciones de carga hemodinámica.

La causa más prevalente de la alteración de la carga hemodinámica es la HTA. A su vez, la HTA es la causa más frecuente de IC, especialmente en el caso de la IC con FEVIp. En pacientes hipertensos, el órgano cardíaco tiene que bombear sangre contra una poscarga mayor (elevada resistencia vascular periférica). Este aumento supone la puesta en marcha de mecanismos de compensación que se traducen en un aumento de masa miocárdica para poder mantener el riego habitual. Esto supone una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (VI) para dar paso, eventualmente, a una dilatación del ventrículo y una contractilidad severamente alterada, una IC (1,5,16,18).

Además, otras causas son, entre otras, las valvulopatías, las enfermedades pericárdicas (constrictiva y taponamiento) y situaciones de alto gasto cardíaco (embarazo, enfermedad de Paget, Sepsis, etc...) (1,5,16).

1.3.2.3. Arritmias

Las alteraciones del ritmo cardiaco (taquicardias, pérdida sincronismo auricular, bradicardias) pueden producir una IC. Las arritmias rápidas y mantenidas en el tiempo pueden agotar el miocardio provocando su fallo dando lugar a la IC (1).

A pesar de no ser una causa “per se” de la IC, cabe destacar la asociación habitual de la fibrilación auricular (FA) y la IC. La FA es la arritmia más común en la IC independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) concomitante; aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas (particularmente el accidente cerebrovascular) y puede deteriorar la función cardíaca, lo que puede empeorar los síntomas. La coexistencia de FA e IC produce un empeoramiento del pronóstico y constituye un verdadero problema de salud pública.

La FA interfiere con la contractilidad efectiva auricular del corazón. Se produce una actividad eléctrica incontrolada irregular de la aurícula que pueda alcanzar los 600 latidos por minuto produciendo un llenado auricular insuficiente. El nódulo aurículo-ventricular frena estos impulsos provenientes del nodo sinusal, continuando su camino hacia los ventrículos. Esto se traduce en un llenado ventricular insuficiente ocasionando una disminución del gasto cardiaco y, por ende, patologías como la IC, hipotensión y síncope. Se relaciona con un aumento de hospitalizaciones y mortalidad en pacientes con IC (1,4,19,20).

1.3.3. Causas desencadenantes

Son los factores que provocan la descompensación de la función cardiaca del paciente, esté o no diagnosticado de IC. Se dividen en causas cardíacas o extracardiacas (1,16).

Las causas cardíacas son las arritmias, las cardiopatías de nuevo diagnóstico (la más prevalente el IAM) y los fármacos inotrópico negativos (reductores de la fuerza de las contracciones del corazón y la frecuencia cardiaca). Estos fármacos son utilizados en el tratamiento de patologías como la HTA, la IC congestiva crónica, Angina de Pecho o Arritmias. Ejemplos de ellos son: los beta-bloqueantes, antagonistas de los canales de calcio o antiarrítmicos (1,2,5,16).

Por otro lado, las de origen extracardiacas son debidas a: la necesidad de aumento de gasto cardiaco ante un corazón insuficiente que no puede proporcionar ese aumento (anemia, tirotoxicosis, embarazo); aumento de las demandas metabólicas (fundamentalmente las infecciones); aumento de la presión arterial pulmonar (ejemplo más notable sería la embolia pulmonar) o sistémica; estrés físico o psíquico; las intervenciones quirúrgicas; consumo de tóxicos (tabaco, alcohol) y transgresiones del tratamiento (1,2,5,16).

Su identificación es importante ya que pueden provocar un deterioro importante de la función cardiaca de un miocardio sin reservas (que está trabajando al máximo de sus capacidades) (16).

1.4. Clasificaciones de la insuficiencia cardiaca

La IC se ha catalogado de diversas maneras atendiendo a distintos caracteres de su fisiopatología y clínica. La IC es un síndrome complejo, estas clasificaciones surgen del intento de agrupar las características de los cuadros de los pacientes para intentar facilitar el diagnóstico y tratamiento; y por consiguiente, su pronóstico (1).

1.4.1. Clasificación según fracción de eyección

La evaluación de la FEVI es de lo más usado en la actualidad para clasificar la IC. Se basa en la medición a través de la ecocardiografía, que permite clasificar a los pacientes en 3 grupos: IC con FEVIr cuando es <40%, IC con FEVI intermedia (FEVI_m) cuando es entre 40-49% e IC con FEVI_p cuando es ≥50%. La FEVI es útil en el diagnóstico, pronóstico y elección de tratamiento, entre otros (4,21,22).

La FEVI se define como el cociente entre el volumen sistólico (diferencia entre volumen telediastólico y volumen telesistólico) y el volumen telediastólico del VI expresado como porcentaje. Estas mediciones se obtienen a partir de diversas pruebas de imagen como son la ecocardiografía, la resonancia magnética (más precisa por su alta resolución espacial y temporal) o la ventriculografía isotópica, entre otros. Por lo general la técnica de elección es la ecocardiografía por su amplia disponibilidad, portabilidad, bajo coste y ausencia de radiación. Altamente validada, el método de medición más recomendado es el método de apical biplano de discos (método de Simpson) (4,15,22,23).

A su vez es importante recordar que la FEVI no es un índice absoluto de contractilidad; depende de volúmenes, precarga, postcarga, frecuencia cardíaca y función valvular, y no es lo mismo que el volumen sistólico. A mayor intensidad de la disfunción sistólica, mayores son los volúmenes diastólicos y sistólicos finales. Dependiendo de la actuación de los mecanismos de compensación puede mantenerse o no ese volumen sistólico. Es por ello que se debe interpretar la fracción de eyección dentro de su contexto clínico. De esta forma, la “European society of cardiology” en 2016 definió las diferentes categorías de IC teniendo en cuenta tanto la FEVI, síntomas y signos y otros criterios que se muestran en la **tabla 2** (4,22,23).

Tabla 2: Criterios 2016 de la ESC: Definición de IC con FEVI reducida, FEVI intermedia y FEVI preservada.

Tipo de IC	FEVI reducida	FEVI intermedia	FEVI preservada
Criterios	1	Síntomas ± Signos ¹	Síntomas ± Signos ¹
	2	FEVI <40%	FEVI 40-49%
	3	-	1. Niveles aumentados de péptidos natriuréticos ² 2. Al menos otro criterio: a. Enfermedad estructural cardíaca (HVI o DAI) b. Disfunción diastólica

BNP: péptido natriurético tipo B; **DAI:** dilatación de la aurícula izquierda; **ESC:** European society of cardiology; **HVI:** hipertrofia del ventrículo izquierdo; **NT-proBNP:** propéptido natriurético tipo B N-terminal

1. Los signos y síntomas pueden no estar presentes en las fases tempranas de la enfermedad.
2. BNP >35pg/ml y/o NT-proBNP >125pg/ml.

A pesar de una similitud en sus pronósticos, hay una clara diferencia establecida en la actividad neurohumoral y respuesta terapéutica. Esto se ha podido observar en la respuesta al tratamiento entre las distintas categorías. Se ha demostrado reiteradamente un claro aumento de la supervivencia con el tratamiento en pacientes con FEVI_r. En las demás categorías continua un poco indeterminado por qué no responden del mismo modo a la terapia. Por ello es tan importante esta clasificación (4,16,24,25).

1.4.2. Clasificación según capacidad funcional

La *New York Association* (NYHA) establece una clasificación funcional de los pacientes con IC considerando el nivel de esfuerzo físico requerido para la aparición de los síntomas. Esta clasificación es la forma más universal de valorar el grado de disnea del paciente. A pesar de ciertas limitaciones, la NYHA es útil, pues permite comparar grupos de pacientes así como a un mismo paciente a lo largo del tiempo. Las distintas clases se pueden observar en la **tabla 2**, a continuación (1,4,15)

Tabla 3: Clasificación funcional de la NYHA

Clase I	Sin limitación para la actividad física. La actividad física normal no causa excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase II	Ligera limitación para la actividad física. Sin síntomas en reposo, pero la actividad física normal causa disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase III	Marcada limitación para la actividad física. Sin síntomas en reposo, cualquier actividad física resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase IV	Incapacidad para mantener actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se realiza alguna actividad física, las molestias aumentan.

Sin embargo, la gravedad de los síntomas se correlaciona mal con muchas medidas de la función del VI; aunque existe una relación clara entre la gravedad de los síntomas y la supervivencia, los pacientes con síntomas leves pueden tener riesgo de hospitalización y muerte. Predecir el pronóstico de pacientes individuales es difícil; pero la presencia de síntomas en reposo (clase IV de la NYHA) se acompaña de tasas de mortalidad anual de 30 a 70%, en tanto que pacientes con síntomas y actividad moderada (clase II de la NYHA) tienen tasas de mortalidad anual de 5 a 10%. De este modo, el estado funcional es un factor pronóstico importante para el desenlace clínico del paciente (1,4,15).

En el contexto de IAM, se utilizan otras dos clasificaciones para determinar gravedad y el pronóstico del paciente, la clasificación de Killip (**ANEXO 1**) y la de Forrestier (**ANEXO 2**) (1,4).

Otras clasificaciones de la IC se exponen en el **ANEXO 3**.

1.5. Fisiopatología: alteraciones anatómicas y funcionales

La IC es un trastorno progresivo, un “continuum” cardiovascular, que frecuentemente se inicia después de un daño significativo al músculo cardíaco resultando en una disminución de miocitos cardíacos funcionales, o por una alteración de la capacidad contráctil del miocardio. La IC supone la expresión final de un proceso iniciado sobre una predisposición genética con una base molecular y celular, los factores de riesgo cardiovascular u otras patologías cardíacas (1,26).

El corazón puede sufrir súbitamente un daño importante, como un IAM; o puede ser de un inicio gradual o insidioso, como una sobrecarga hemodinámica de presión, en el caso de la HTA o estenosis aórtica; o de volumen, en el caso de la insuficiencia mitral o aórtica; o bien podría ser un trastorno hereditario, como en el caso de muchas miocardiopatías genéticas. Sin importar la naturaleza del episodio desencadenante, la característica común a cada uno de estos casos iniciales es que todos, de alguna manera, se produce la reducción de la capacidad de bombeo del corazón (1,13,27).

Por otro lado, aunque, en casos especiales, el gasto cardíaco puede estar aumentado (anemia, beriberi, hipertiroidismo o fístulas arteriovenosas), en la mayoría de los pacientes con IC el gasto cardíaco está disminuido. Con el descenso del gasto cardíaco se activa una serie de mecanismos de compensación, de manera que, aun con una afectación importante de la capacidad contráctil, el corazón puede mantener un gasto cardíaco adecuado, al menos en reposo (15).

En la mayor parte de los casos, los pacientes permanecen asintomáticos u oligosintomáticos tras la reducción inicial en la capacidad de bombeo del corazón o desarrollan síntomas sólo después de que se ha presentado dicha disfunción por algún tiempo. Por lo tanto, dentro de este marco conceptual, la disfunción del VI es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de IC. Su desarrollo se debe además a la puesta en marcha de mecanismos de compensación cuyo objetivo es modular la función del VI dentro de un rango fisiológico durante meses o años, que finalmente se agotan (1,27).

Los mecanismos compensadores más importantes se relatan a continuación:

1.5.1. Mecanismo de Frank-Starling

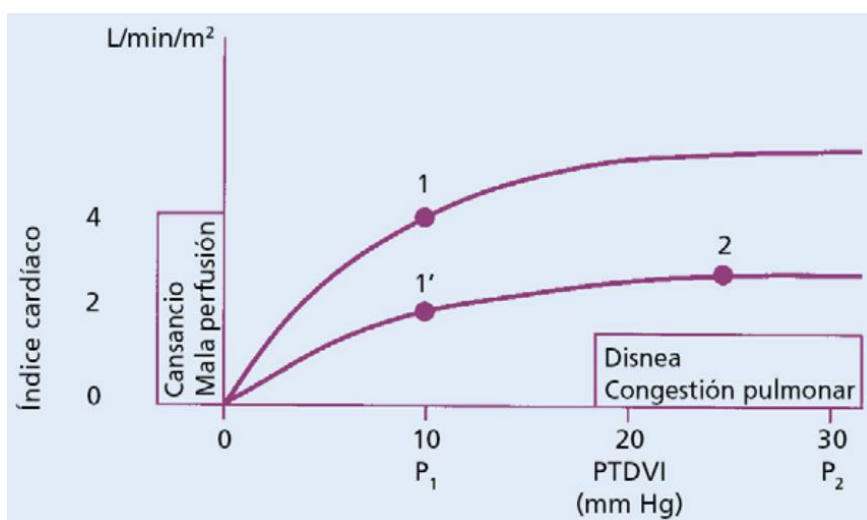
El mecanismo heterométrico de Frank Starling consiste en el aumento de la fuerza de contracción del músculo ventricular al elongarse sus fibras debido a un incremento de volumen de llenado (precarga). El mayor volumen residual y el aumento de la presión telediastólica incrementan la fuerza de la contracción y el volumen de eyección del latido siguiente, aunque ello se consigue a expensas de una congestión retrógrada junto con aumento de la tensión de la pared del VI, dificultad de flujo coronario subendocárdico e insuficiencia mitral progresiva. En el corazón insuficiente, los aumentos en la precarga no mejoran el rendimiento sistólico (porque la curva de Frank-Starling está deprimida y aplanada) y el miocardio anormal no puede aumentar la contractilidad en respuesta a un aumento en la poscarga (1,27,28).

En otras palabras, un corazón que ha sufrido una disminución de la contractilidad, la cantidad de sangre expulsada en cada sístole es menor en que en condiciones normales (disfunción sistólica), y disminuye con ello el gasto cardíaco. Esto supone la activación de sistemas neurohormonales (**punto 1.5.2**) que dan lugar a una retención de sal y agua con el fin de aumentar la precarga.

Este aumento de la precarga en un corazón normal da lugar a grandes incrementos del volumen de eyección, pero en el corazón insuficiente los aumentos de volumen sistólico son discretos. Así, existe un exceso de precarga que el VI no es capaz de alojar, lo que conduce a la dilatación del VI (remodelado ventricular por hipertrofia excéntrica) con el fin de mantener un correcto gasto cardíaco; y, posteriormente, a una dilatación de la aurícula izquierda debido al exceso de volumen residual. Todo esto a expensas de la aparición de síntomas congestivos.

Precisamente esa dilatación del VI a largo plazo invierte la relación entre la precarga y contractilidad de Frank-Starling, de modo que a mayor dilatación menor contractilidad, apareciendo como consecuencia síntomas anterógrados por bajo gasto cardíaco (1,15,27–29).

Figura 1: Relación entre el gasto cardíaco (ordenadas) y la presión telediastólica de llenado del ventrículo izquierdo (PTDVI) como expresión de la precarga (abscisas)(15).



Como se puede ver en la **figura 1**, la curva superior representa la situación normal y la inferior corresponde a una depresión del estado contráctil del corazón. Cuando esto ocurre, para una determinada presión de llenado ventricular (P_1), el gasto disminuye; en la gráfica se ha pasado del punto 1 al punto 1'. En esta nueva situación el gasto sería demasiado bajo para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo y aparecerían signos de mala perfusión tisular. El aumento del volumen residual, producto de la disminución de la fracción de eyección y la retención de líquidos, eleva el volumen telediastólico del ventrículo y, en consecuencia, la precarga (P_2). El resultado será un incremento del gasto (punto 2) a un nivel próximo al de partida (punto 1). El precio que hay que pagar por ello es la aparición de signos congestivos, disnea e incluso edema pulmonar. La hipertrofia, o aumento de la masa ventricular, es una forma de compensación frente a una sobrecarga mantenida.

Cuando el corazón es incapaz de garantizar un gasto cardíaco adecuado en reposo, los vasos de resistencia mantienen la presión sistémica y distribuyen preferentemente el flujo sanguíneo a las áreas vitales como el cerebro y el propio corazón, activando sistemas neurohormonales de compensación (**punto 1.5.2**)(15).

1.5.2. Activación de los sistemas neurohormonales

El descenso del gasto cardíaco o de la resistencia periférica total determina una reducción de la repleción arterial, lo cual desencadena una respuesta neuroendocrina reguladora sistémica. Los principales sistemas neurohormonales implicados son: sistema nervioso simpático (SNS), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la hormona antidiurética (ADH).

1.5.2.1. Sistema nervioso simpático

Es la primera respuesta ante la caída de la tensión arterial. Al producirse un descenso de la repleción arterial, los barorreceptores de alta presión (en VI, seno carotídeo y arco aórtico) dejan de emitir impulsos inhibidores de la actividad del centro vasomotor a través del reflejo barorreceptor; como consecuencia se activa el SNS, y este, al actuar sobre la médula suprarrenal produce un aumento de la secreción de catecolaminas. Las catecolaminas aumentan la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y las resistencias periféricas (venoconstricción), de manera que inicialmente consiguen mantener el gasto cardíaco y la presión de perfusión y redistribuir el flujo hacia los órganos principales (corazón, riñón y cerebro) en detrimento de otros.

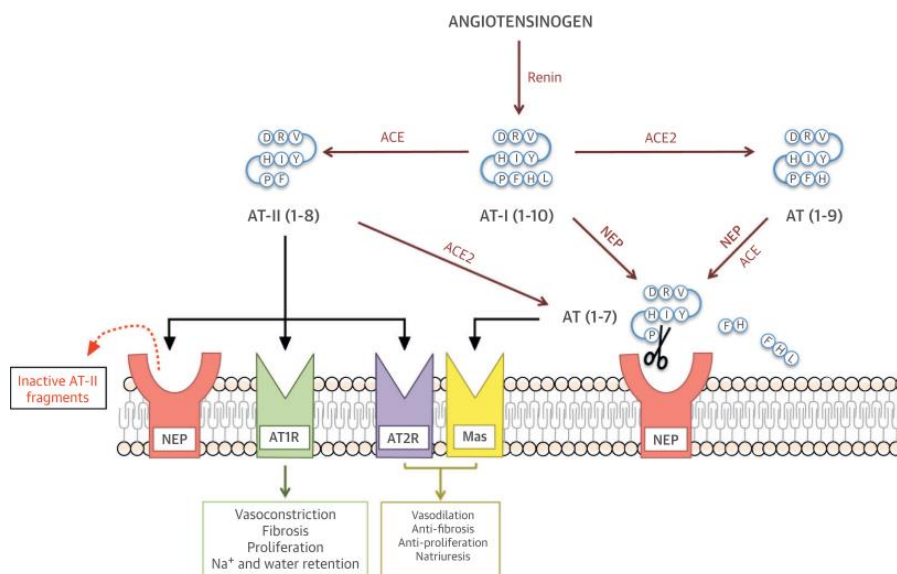
La activación crónica del SNS (por una exposición excesiva a catecolaminas), da lugar a una regulación a la baja de la densidad de los receptores beta, con disminución de la respuesta cardíaca al sistema adrenérgico y a los agonistas exógenos que tengan efecto lusitrópicos e inotrópico, reduciendo la capacidad de respuesta inotrópica durante el ejercicio. En especial, la noradrenalina es una sustancia especialmente cardiopática que produce daño cardíaco en concentraciones altas, motivo por el cual es un factor de mal pronóstico en la evolución de la IC.

La sobreexpresión cardíaca del receptor β_2 adrenérgico provocan eventualmente una depresión de la función sistólica y un fenotipo de cardiomiopatía. Además, la estimulación excesiva del sistema α produce un aumento de las resistencias vasculares sistémicas, de las presiones de llenado y también hipertrofia concéntrica ventricular por proliferación de los cardiomiocitos. Todo esto conlleva un aumento del consumo de oxígeno y puede favorecer la aparición de arritmias y muerte súbita (1,14,15,30).

1.5.2.2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La actividad del SNS, la disminución de la perfusión renal y la reducción del aporte de sodio a la mácula densa estimulan la secreción de renina. Esta enzima activa el paso de angiotensinógeno a angiotensina I, que por la acción de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA) pasa a angiotensina II (ATII). La AT II es un potente vasoconstrictor, capaz de inducir hipertrofia y activar la liberación de aldosterona (que a su vez retiene sodio y agua) e interacciona estimulando el SNS aumentando el tono vascular (1,14,28).

Figura 2: Procesamiento final de los productos de la generación de Angiotensina II.



AT, angiotensina; **AT1R**, receptor de angiotensina-II tipo 1; **AT2R**, receptor de angiotensina-II tipo 2; **MAS**: receptor MAS; **NEP**, Neprilisina

En mayor profundidad, el angiotensinógeno es escindido por la renina, generando angiotensina-I (AT I) (1-10). La AT I, a su vez, puede ser degradada por 3 enzimas ECA, enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la neprililina (NEP)- que conducen a AT-II (1-8), angiotensina (AT) (1-9) y AT (1-7), respectivamente. La NEP también escinde AT (1-9), liberando AT (1-7) y AT-II (1-8), produciendo fragmentos inactivos (31).

Los dos principales receptores de la ATII son el tipo 1 (AT1R) y el tipo 2 (AT2R). La utilización de antagonistas específicos de estos receptores ha demostrado que los AT1R están

involucrados en la proliferación celular, la retención de sodio y agua, fibrosis, en la producción de citoquinas y proteínas de la matriz extracelular, en la vasoconstricción arteriolar y en el remodelado cardíaco. Los AT₂R, por el contrario, regulan la natriuresis renal, la apoptosis, inducen la vasodilatación y tienen propiedades inhibitorias sobre la proliferación celular y sobre la formación neointimal tras el daño vascular. Algunas de las respuestas a la ATII están mediadas tanto por AT₁R como AT₂R, incluyendo la síntesis de colágeno y la liberación de NO (32).

Niveles tisulares elevados de ATII se han descrito en varias condiciones patológicas, sugiriendo un papel importante en la patogenia de muchas enfermedades, incluyendo HTA, enfermedades cardiovasculares (IAM y arterioesclerosis) y enfermedades renales. En diferentes modelos experimentales y clínicos, la AT-II desencadenó una variedad de reacciones adversas importantes que incluyeron hipertrofia y disfunción miocárdica, fibrosis intersticial, disfunción endotelial, inflamación aumentada, hipertensión asociada a la obesidad, estrés oxidativo y aumento de la coagulación (32,33).

La ECA2 convierte la ATII en AT (1-7), y cumple una función de contrapeso en el SRAA. En modelos animales, la expresión de ECA2 en el corazón es un regulador esencial de su función, desarrollando una disfunción ventricular izquierda severa los ratones knockout para ECA2. Especialmente relevante en la actualidad, más allá de su función en la homeostasis cardiovascular, ECA2 también es un receptor funcional y un posible portal de entrada para SARS-CoV y SARS-CoV-2, aunque su fragmento soluble puede opsonizar las partículas virales (**ANEXO 4: COVID19 y su efecto sobre la IC**). Los receptores ECA2 reducen los efectos adversos de la AT-II no solo degradando, eliminando o limitando su potencial nocivo, sino también generando AT (1-7). La AT (1-7) ejerce numerosos efectos saludables y opuestos ("contrarreguladores") a los de la AT-II (33,34).

El mecanismo SRAA facilita la adaptación a corto plazo al mantener la presión arterial y por lo tanto la perfusión de órganos vitales; pero condiciona a medio y largo plazo un aumento excesivo de la poscarga, retención de sal y agua, alteraciones hidroelectrolíticas, hipertensión venocapilar que produce edema sistémico y pulmonar, y arritmias. La ATII puede actuar directamente sobre los miocitos y otros tipos de células en el miocardio para promover el remodelado patológico a través de la hipertrofia de los miocitos, la reexpresión de isoformas de miosina propias del miocardio fetal y la apoptosis de miocitos. Por otra parte, la aldosterona ya tiene alterado su metabolismo en el hígado debido a la IC, aumentando la reabsorción de sodio y activando la síntesis de colágeno promoviendo la hipertrofia (1,14,28).

1.5.2.3. Hormona antidiurética

La activación de los barorreceptores del seno carotídeo y arco aórtico por el bajo gasto cardíaco en la IC y la estimulación del SNS conduce además a una mayor liberación de ADH y la estimulación de la sed. La ADH o vasopresina es una hormona hipofisaria que también se halla activada en la IC y que, al tener un papel importante en la regulación del aclaramiento de agua libre, contribuye a reducir su excreción y, en consecuencia, favorece la hiposmolaridad. En estadios terminales de la IC predomina esa reabsorción de agua libre por ADH lo que conduce a una hiponatremia dilucional, signo de muy mal pronóstico (1,14,15).

1.5.2.4. Otros ajustes neurohormonales: Neprilisina y derivados.

La neprilisina es una metaloendopeptidasa integral neutra dependiente de zinc (endopeptidasas neutras), que hidroliza los péptidos en el residuo hidrofóbico amino-terminal. La neprilisina se expresa en fibroblastos y cardiomiocitos cardíacos, y parece ser más importante que la ECA en el aclaramiento de bradiquinina cardíaca. Ha pasado a ser uno de los centros de interés en

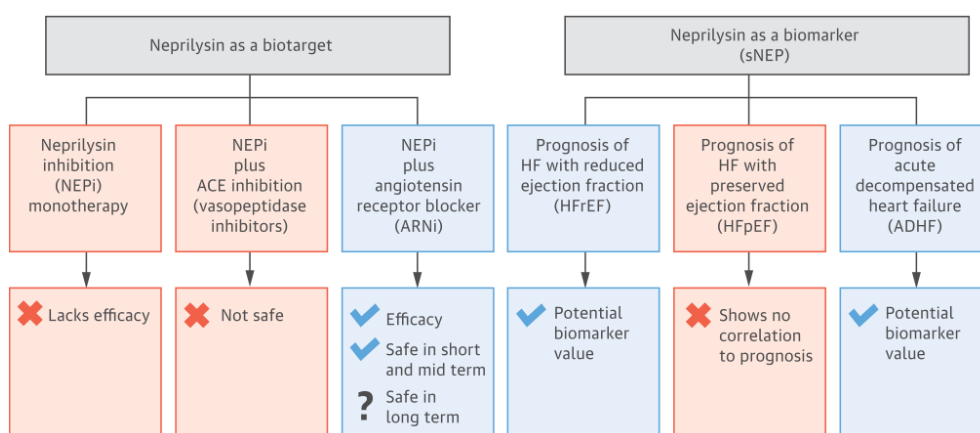
cardiología, debido a los impresionantes beneficios que se han demostrado con la combinación de una inhibición de la neprilisina y un antagonismo de los receptores de la angiotensina en el reciente ensayo clínico PARADIGM-HF (**ANEXO 5: PARADIGM-HF**)(35).

En este estudio se desarrolló un nuevo concepto, la combinación de inhibidores de la neprilisina y ARA II, lo que condujo a una nueva clase de fármacos denominados inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA). El sacubitrilo/valsartán (LCZ696), es el primero de esta clase terapéutica, y está mostrando unos resultados mejores que lo esperado en el ensayo PARADIGM-HF (**figura 3**). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la neprilisina ralentizando la degradación de los péptidos natriuréticos, la bradiquinina y otros péptidos. Péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético tipo B (BNP) inhiben la secreción de renina y aldosterona, se unen a sus receptores y aumentando la síntesis de GMPc, mejorando así la diuresis, la natriuresis y la relajación y remodelación del miocardio. El bloqueo selectivo del receptor AT1 reduce la vasoconstricción, la retención de sodio y agua y la hipertrofia miocárdica (31,35–37).

Además, recientemente se ha propuesto el uso de la neprilisina soluble circulante como posible biomarcador debido a su importante labor en la fisiología cardiovascular. Actualmente, los datos disponibles indican que puede tener valor pronóstico tanto en la IC crónica como en la descompensación aguda de la IC, aunque en la IC con FEVp son más controvertidos; en especial porque el estudio más representativo, el PARADIGM-HF, se centró en la IC con FEVr (**figura 3**) (31,35,36).

En el sistema cardiovascular, la neprilisina fragmenta numerosos péptidos vasoactivos. Algunos de estos péptidos tienen efectos vasodilatadores (incluidos los péptidos natriuréticos, la adrenomedulina y la bradiginina), y otros ejercen efectos vasoconstrictores (AT1, ATII y endotelina-1, entre otros). No obstante, la neprilisina muestra diversas afinidades relativas a diferentes sustratos; la máxima afinidad es la que tiene por el ANP, el péptido natriurético de tipo C (CNP), AT1 y ATII, y su mínima afinidad, por el BNP, la endotelina-1 y la bradiginina. La neprilisina es responsable de la escisión proteolítica inicial de ANP y CNP. En humanos, BNP es relativamente resistente a la degradación por neprilisina (31,35,36).

Figura 3: Neprilisina como diana terapéutica y biomarcador pronóstico.



Bayes-Genis, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;68(6):639-53.

Así, otros factores neurohormonales colaboran en la fisiopatología de la IC. Por un lado, la familia de vasodilatadores: ANP, BNP, prostaglandinas (PGE2 y PGI2) y óxido nítrico, que evitan la vasoconstricción periférica excesiva. Existen vario tipos de péptidos: el CNP, ANP y el BNP (1,15,31).

El ANP, se produce principalmente en las aurículas cardíacas. Múltiples hormonas y neurotransmisores como: la endotelina, la vasopresina y las catecolaminas estimulan directamente su secreción. El estímulo principal para su producción es el aumento de la tensión de la pared auricular secundario al aumento del volumen intravascular (1,15,31).

Por su parte el BNP, se sintetiza principalmente en el VI. Se produce en respuesta al estrés del miocardio, especialmente cuando aumenta la tensión de la pared del VI. La prohormona (Pro-BNP) es escindida, en este caso por una enzima proteolítica denominada corina, en la molécula con actividad biológica (BNP) y en su fragmento amino-terminal, NT-proBNP. El NT-proBNP, al carecer de actividad biológica, no es eliminado de forma activa y su eliminación es fundamentalmente renal. A pesar de las diferentes características biológicas existentes entre BNP y NT-proBNP, ambos se han mostrado igualmente eficaces en el diagnóstico de la IC (1,15,31).

Ambos dan lugar a vasodilatación y natriuresis, en un intento por contrarrestar los efectos maladaptativos inducidos por la activación neurohormona. ANP y BNP actúan a través del receptor de péptido natriurético A para ejercer efectos natriuréticos, diuréticos, hemoconcentrantes y vasodilatadores en asociación con la supresión del SRAA y el SNS, y efectos tróficos que se oponen a la hipertrofia y fibrosis cardíaca (1,15,31).

El CNP no es una hormona circulante como tal, actúa generalmente a nivel autocrino y paracrino. Sus efectos natriuréticos son menores, sin embargo, tiene un rol importante en la vasodilatación e inhibición de la proliferación celular vascular (1,15,31).

Por otro lado, se produce la secreción de factores vasoconstrictores como la endotelina. La endotelina es una sustancia producida por el endotelio vascular que contribuye a la regulación de la función miocárdica, el tono vascular y las resistencias periféricas en la IC, produciendo vasoconstricción y favoreciendo los fenómenos tromboticos. Se libera especialmente cuando el endotelio se ve dañado contribuyendo al remodelado patológico del miocardio (1,15,29).

1.5.3. Remodelado miocárdico

El corazón es capaz de remodelarse en respuesta a las demandas ambientales, y una variedad de estímulos puede inducirlo a crecer o reducirse. El término remodelado ventricular se refiere a los cambios en la forma del VI que ocurren después de lesión cardíaca o de enfermedades que ocasionan cargas hemodinámicas irregulares, normalmente en respuesta a una sobrecarga de presión o volumen; que se acompañan de un cambio en la función. Las hormonas involucradas en los cambios de la estructura, función y fenotipo del miocardio incluyen ATII, ADH, factores de crecimiento de péptidos, endotelina, péptidos natriuréticos, citocinas y óxido nítrico (1,14,18,26).

Se desarrolla en respuesta a una serie de sucesos complejos que ocurren a nivel celular y molecular, como la hipertrofia y alteraciones en las propiedades contráctiles del miocito, pérdida progresiva de los miocitos por necrosis, apoptosis y muerte celular autofágica, desensibilización de los receptores beta adrenérgicos, anomalías en la producción de energía y metabolismo del miocardio, así como reorganización de la matriz extracelular con disolución del colágeno estructural organizado que rodea a los miocitos con sustitución por una matriz de colágeno intersticial que no les proporciona apoyo estructural (27).

Además de incrementar el volumen telediastólico del VI, se produce también adelgazamiento de la pared ventricular izquierda conforme inicia la dilatación del VI. El

incremento en el adelgazamiento parietal junto con el incremento en la poscarga creada por la dilatación del LV conduce a un desequilibrio funcional de la poscarga que puede contribuir aún más a la disminución en el volumen sistólico. Es de esperarse que el incremento de la presión parietal telediastólica también ocasione: hipoperfusión del subendocardio con el deterioro resultante de la función ventricular izquierda; aumento de la tensión oxidativa con la activación resultante de la familia de genes que son sensibles a la producción de radicales libres de oxígeno (p. ej., TNF e interleucina 1 β), y la expresión sostenida de genes activados por la distensión (angiotensina II, endotelina y TNF) con o sin la activación de las vías de señalización de la hipertrofia a por distensión (1).

La dilatación creciente del LV también aplica presión a los músculos papilares, con la insuficiencia consecuente del aparato valvular mitral e insuficiencia mitral funcional, lo que a su vez causa mayor sobrecarga hemodinámica al ventrículo. Consideradas en conjunto, las cargas mecánicas que se generan por la remodelación del LV contribuyen al avance de la IC (1).

En resumen, debido a la actuación de factores neurohormonales y estresantes sobre el miocardio se producen alteraciones anatómicas de dilatación e hipertrofia del órgano. Un ejemplo de este remodelado es en el caso de la HTA (causa más frecuente de IC): se produce inicialmente una hipertrofia concéntrica del VI como mecanismo de compensación ante el aumento de presión arterial para dar paso, eventualmente, a una dilatación del ventrículo y una contractilidad severamente alterada (18).

De acuerdo con la ley de Laplace, que dicta que los aumentos inducidos por la poscarga en el estrés de la pared sistólica y el consumo de oxígeno se compensan con aumentos en el grosor de la pared, el crecimiento hipertrófico del corazón podría definirse como compensatorio y, por lo tanto, "beneficioso". Teniendo en cuenta la hemodinámica de pacientes con cardiopatía valvular, éstas respaldaron el concepto de crecimiento hipertrófico adaptativo, que cuando es "inadecuado" podría conducir a una disfunción sistólica. Es por ello que inicialmente se trata de un mecanismo compensatorio beneficioso, pero con el progreso de la enfermedad y el agotamiento cardíaco comienza el empeoramiento clínico. El crecimiento cardíaco cuenta con diversos patrones morfológicos en función del estímulo desencadenante: concéntrico y excéntrico (1,14,18).

La remodelación concéntrica consiste en un aumento en el grosor relativo de la pared pero con una masa cardíaca normal. Así, la hipertrofia concéntrica es un aumento en el grosor relativo de la pared y la masa cardíaca con poco o ningún cambio en el volumen de la cámara. Tiene como objetivo mantener un volumen ventricular adecuado al final de la diástole, aun a costa de aumentar las presiones intraventriculares, elevando la tensión de las fibras miocárdicas de la pared ventricular durante la sístole (la poscarga). La característica de este patrón de crecimiento, resultado de una sobrecarga de presión y el consiguiente aumento de la poscarga, es la adición de sarcómeros en el crecimiento paralelo y lateral de los cardiomiocitos individuales. El incremento de la poscarga supone un aumento de consumo de oxígeno por el miocardio, lo que propicia a una tendencia al descenso de la contractilidad (1,14,18).

La hipertrofia excéntrica es un aumento de la masa cardíaca con un aumento del volumen de la cámara. El grosor relativo de la pared puede ser normal, disminuido o aumentado. Este patrón de crecimiento es común en condiciones de ejercicio isotónico o sobrecarga de volumen o después de un infarto y se distingue por la adición de sarcómeros en serie y crecimiento celular longitudinal. Así el continente se adapta al contenido y la presión intracavitaria durante la diástole tiende a normalizarse; además, la elongación de las fibras miocárdicas permite expulsar un mayor volumen sistólico, de acuerdo con el mecanismo de Frank-Starling, liberando al ventrículo del exceso de sangre que contenía en la diástole (1,14,18).

Con estrés prolongado, el corazón sufre una descompensación aparentemente irreversible, lo que resulta en la dilatación del corazón enfermo. Las formas hereditarias de enfermedad cardíaca pueden progresar de manera similar, desde la miocardiopatía hipertrófica a la dilatación o directamente a la miocardiopatía dilatada. Los eventos de remodelación de fase tardía que conducen a IC están asociados con perturbaciones de la homeostasis celular de calcio y las corrientes iónicas. Entre los cambios morfológicos asociados con estos eventos se destacan el aumento de la apoptosis, la fibrosis y la dilatación de la cámara (1,14,18,27).

La apoptosis es el resultado del complejo proceso de desequilibrio resultante de la estimulación de los factores que inducen la apoptosis y de la inhibición de los mecanismos intracelulares de supervivencia. Se puede originar en cardiomiocitos sometidos a isquemia, reperfusión o sobrecarga mecánica. Se han descrito múltiples factores desencadenantes que podrían intervenir en dicho proceso, como citoquinas (TNF), ATII, óxido nítrico o catecolaminas, dado que la apoptosis de los miocitos en la IC se ha atribuido al acoplamiento del receptor beta-adrenérgico a proteína G estimuladora (Gs) que dependen de la señalización mediada por adenosín monofosfatos cíclico (AMPc) (1,14,18,27).

1.6. Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca y marcadores bioquímicos

1.6.1. Diagnóstico clínico

El diagnóstico de IC es fundamentalmente clínico. Es relativamente sencillo cuando el paciente presenta los signos y síntomas clásicos; sin embargo, los signos y síntomas de IC no son específicos ni sensibles, lo que dificulta el diagnóstico diferencial (**tabla 4**). Por ejemplo, los signos, como la presión venosa yugular elevada y el desplazamiento del impulso apical, pueden ser más específicos, pero son más difíciles de detectar y tienen poca reproducibilidad.

Los síntomas cardinales de IC son astenia y disnea. En etapas iniciales de IC, la disnea se observa sólo durante el esfuerzo; no obstante, conforme progresa la enfermedad, la disnea ocurre con actividades menos extenuantes y por último ocurre incluso en reposo. En cada visita, deben evaluarse los síntomas y signos de IC, con especial atención a aquellos que evidencian la congestión (1,4).

Además, los síntomas y signos pueden ser particularmente difíciles de identificar e interpretar en individuos obesos, en ancianos y en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Los pacientes más jóvenes con IC a menudo tienen una etiología, presentación clínica y resultados diferentes en comparación con los pacientes mayores. Es por ello que siempre se debe basar el diagnóstico en una historia clínica y exploración detallada. La IC es inusual en un individuo sin antecedentes médicos relevantes, mientras que ciertas características, particularmente IAM previo, aumentan en gran medida la probabilidad de IC en un paciente con síntomas y signos apropiados (4).

Los síntomas y signos son importantes para controlar la respuesta del paciente al tratamiento y la estabilidad a lo largo del tiempo. La persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento generalmente indica la necesidad de una terapia adicional (4).

Tabla 4: Síntomas y signos de la insuficiencia cardiaca. Adaptado de Poniwoski et al (4).

SÍNTOMAS	
Típicos	Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, tolerancia reducida al ejercicio, astenia, cansancio, aumento de tiempo de recuperación del ejercicio, hinchazón de tobillos
Menos típicos	Tos nocturna, sibilancias, aumento de peso (>2Kg/semana), pérdida de peso (en IC avanzada), distensión, hiporexia, confusión (en pacientes ancianos), depresión, palpitaciones, síncope
SIGNOS	
Específicos	Ingurgitación yugular, reflejo hepatoyugular, tercer ruido (ritmo galope), desplazamiento de latido de punta, soplo cardiaco
Menos específicos	Edemas periféricos, crepitantes pulmonares, disminución de murmullo vesicular, taquicardia, pulso irregular, taquipnea (>16 rpm), hepatomegalia, ascitis, caquexia

IC, insuficiencia cardiaca, **rpm**, respiraciones por minuto.

Para establecer el diagnóstico se han creado diferentes sistemas de puntuación. Una referencia universalmente aceptada es la derivada del estudio de Framingham en 1971 (38), en el que la coexistencia de dos criterios mayores o de uno mayor y dos menores implicaría el diagnóstico de IC (**tabla 5**). Aunque es importante que la validez de estos criterios no es absoluta y resulta más útil para descartar la existencia de IC (**ANEXO 9: figura 9**).

Tabla 5: Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca (38).

Criterios menores	Criterios mayores
Edemas maleolares	Disnea paroxística nocturna u ortopnea
Tos con el decúbito	Estertores
Disnea de esfuerzo	Ingurgitación yugular o PVC > 16 mmHg
Hepatomegalia	Reflujo hepatoyugular
Derrame pleural	Cardiomegalia radiológica
Reducción de la capacidad vital 1/3 máxima	Edema agudo de pulmón
Taquicardia > 120 lpm	Galope por tercer tono
Pérdida de peso ≥ 4,5 kg en 5 días	

Kg: kilogramos; **lpm:** latido por minuto; **PVC:** presión venosa central

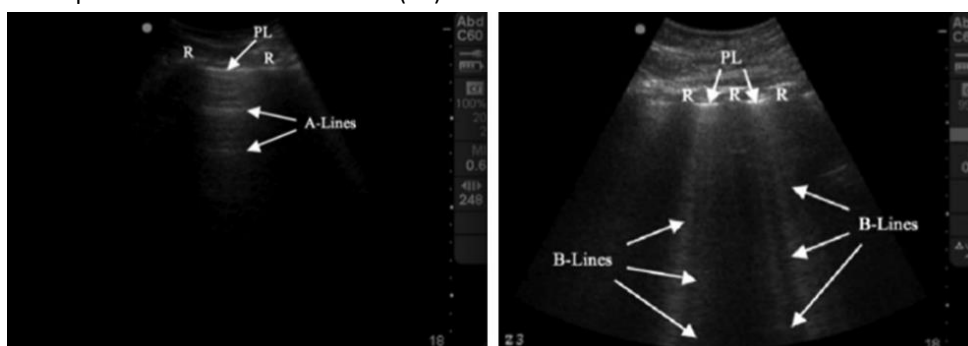
En consecuencia, la base para hacer el diagnóstico es tener un alto índice de sospecha, en particular para pacientes con alto riesgo. Cuando estos pacientes presentan signos o síntomas de IC deben realizarse pruebas de laboratorio adicionales. En las últimas guías de la ESC se propone un algoritmo para el diagnóstico del paciente estable (**ANEXO 6**).

Un factor pronóstico y clínico importante es la evolución del filtrado glomerular. La IC avanzada suele asociarse a diversos grados de insuficiencia renal. Se define síndrome cardiorrenal (**ANEXO 7**) como la situación en la que la insuficiencia de uno de estos órganos (cardiaca o renal) produce insuficiencia del otro de forma secundaria, ya sea de manera aguda o crónica. El bajo gasto cardíaco puede reducir la perfusión renal, la activación neurohormonal causa vasoconstricción tanto de la arteriola aferente como de la eferente, el aumento de la presión venosa también dificulta la perfusión del riñón y, finalmente, comorbilidades como diabetes mellitus (DMT2) o HTA pueden contribuir a la aparición de insuficiencia renal. Su presencia empeora notablemente el pronóstico y los síntomas de la IC y dificulta su tratamiento, ya que obliga a disminuir la dosis de IECA y favorece la resistencia a los diuréticos (15).

1.6.2. Ecografía pulmonar

La ecografía pulmonar se está convirtiendo en una herramienta cada vez más útil para evaluar la patología torácica. La técnica se basa en el reconocimiento y análisis de artefactos sonográficos en lugar de la visualización directa de las estructuras pulmonares. Existen dos artefactos de imagen ecográfica muy distintos en la evaluación del edema pulmonar: las líneas A y las líneas B. Las líneas A sugieren pulmones aireados o hipereados y se observan en pacientes con pulmones normales, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); las líneas B sugieren un intersticio engrosado o alvéolos llenos de líquido y se observan con mayor frecuencia en pacientes con IC congestiva. La identificación de estos artefactos es especialmente útil para realizar un diagnóstico diferencial entre EPOC y IC congestiva (39,40).

Figura 4: Imágenes de ultrasonido que muestran las líneas A y B. A la izquierda, las líneas A aparecen como líneas hiperecoicas entre las costillas (R) y paralelas a la línea pleural (PL). A la derecha, las líneas B aparecen como líneas hiperecoicas que se originan en la línea pleural y se extienden radialmente hacia la parte inferior de la pantalla, perpendiculares al PL. Tenga en cuenta que estos son diferentes de la sombra de la costilla anecoica vista posteriormente a las costillas (40).



1.6.3. Pruebas de laboratorio y biomarcadores

Se recomienda realizar una analítica sanguínea y de orina: El análisis de orina puede mostrar una proteinuria discreta. El nitrógeno ureico y la creatinina pueden elevarse ligeramente. La disfunción hepática se manifiesta por un aumento ligero de la bilirrubina, del aspartato aminotransferasa (AST) y de la láctico-deshidrogenasa (LDH). En casos de congestión hepática aguda las cifras de bilirrubina y AST pueden elevarse muy significativamente (importante en el diagnóstico de cirrosis cardiaca). El ionograma es normal, aunque la restricción de sodio y la incapacidad para excretar agua pueden conducir a una hiponatremia dilucional (**punto 1.5.2.3. ADH**). Es importante vigilar el ionograma ya que el tratamiento diurético prolongado y la activación neurohormonal pueden inducir hiponatremia en ausencia de congestión; y los diuréticos también pueden causar hipopotasemia, efecto que queda minimizado si se asocia al tratamiento un IECA o antagonista de la aldosterona(15).

Las concentraciones circulantes de péptidos natriuréticos son auxiliares útiles en el diagnóstico de pacientes con IC. El BNP y NT-proBNP se liberan en el corazón con insuficiencia y son marcadores relativamente sensibles para la presencia de IC con FEVI disminuida; también se encuentran elevados en pacientes con IC leve, aunque en menor grado. Tienen un alto valor predictivo negativo; en caso de ser normales (BNP>35 pg/ml o NT-proBNP<125 pg/ml) se descarta IC (1,4,15).

Hay numerosas causas cardiovasculares y no cardiovasculares de péptidos natriuréticos elevados que pueden debilitar su utilidad diagnóstica en la IC. Entre ellos, la FA, la edad y la insuficiencia renal son los factores más importantes que impiden la interpretación sus mediciones. Además, los niveles de péptido natriurético pueden ser desproporcionadamente bajos en pacientes obesos (1,4,15).

En los últimos años han ido surgiendo nuevos biomarcadores que resultan prometedores para mejorar el diagnóstico y la predicción del pronóstico de los pacientes con IC (**ANEXO 8**). Los biomarcadores químicos o circulantes son sustancias biológicas (enzimas, hormonas y otras moléculas) que aportan información sobre enfermedades concretas. Los biomarcadores con mayor experiencia en la IC y de los que se tienen datos más robustos son el BNP y el NT-proBNP, ya comentados previamente, y que desempeñan un papel importante en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la IC descompensada. Progresivamente se van descubriendo nuevos biomarcadores que nos ayudan en el diagnóstico y comprensión de la IC (41,42).

1.6.4. Ecocardiograma

La técnica básica para confirmar y establecer la causa etiológica de la IC, además de ser útil para valorar la gravedad de la disfunción ventricular, es el ecocardiograma. Permite apreciar la anatomía y la función cardíaca con gran fidelidad y distinguir entre disfunción diastólica y sistólica. Es útil para determinar la presencia de hipertrofia ventricular y valorar si hay obstrucción dinámica del tracto de salida del VI en caso de miocardiopatía hipertrófica obstructiva, así como para valorar la infiltración miocárdica típica de la miocardiopatía restrictiva (1,4,15,43).

La disminución de la FEVI <40% confirma la disfunción ventricular (que puede ser asintomática) y confirma el diagnóstico de IC con FEVI deprimida. En el caso de una FEVI $\geq 40\%$, para llegar al diagnóstico de IC se precisa la presencia de al menos de uno de los siguientes criterios: hipertrofia ventricular, dilatación de la aurícula izquierda o disfunción diastólica (el principal criterio es la relación $E/e' \geq 13$). En ausencia de estos criterios, si la sospecha es muy alta, se realizará un ecocardiograma de esfuerzo para desenmascarar la presencia de disfunción sistólica durante el esfuerzo (1,4,15,43).

En los **ANEXOS 9 y 10**, se exponen otros métodos diagnósticos utilizados en la IC.

1.7. Tratamientos actuales

La terapia para la IC se prescribe para abordar al menos uno de tres objetivos: supervivencia, calidad de vida y prevención de la progresión de la enfermedad (la cual amenaza los primeros dos objetivos) (44). En las guías de la ESC, los objetivos del tratamiento en pacientes con IC son mejorar su estado clínico, capacidad funcional y calidad de vida, prevenir la hospitalización y reducir la mortalidad (4).

1.7.1. Medidas generales

Hay poca evidencia de que los consejos de estilo de vida específicos mejoren la calidad de vida o el pronóstico; sin embargo, proporcionar esta información se ha convertido en un componente clave de la educación para el autocuidado. Se debe proporcionar a los pacientes información actualizada suficiente para tomar decisiones sobre el ajuste del estilo de vida y el autocuidado (4,15).

En los pacientes con IC descompensada se aconseja el reposo hasta la mejoría. Los pacientes estables con IC crónica suelen adaptar la actividad física a sus posibilidades. Actualmente se aconseja mantener un cierto nivel de ejercicio de forma habitual, ya que mejora la perfusión periférica y la capacidad funcional del paciente. Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis de pequeños estudios han demostrado que el acondicionamiento físico mediante el entrenamiento físico mejora la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y puede reducir la rehospitalización (4,15).

Suprimir el hábito tabáquico debe ser una de las primeras recomendaciones, ya que la nicotina aumenta las necesidades periféricas y miocárdicas de oxígeno y puede agravar la disnea. La reducción de peso del paciente obeso forma parte del tratamiento de la IC, puesto que el sobrepeso aumenta el trabajo del corazón. Por la misma razón debe reducirse el consumo de alcohol que, además, es un tóxico miocárdico y la toma de AINE que pueden provocar deterioro de función renal y ventricular. La disminución de la ingesta de sal en los pacientes con IC ligera puede aliviar los síntomas (4,15).

1.7.2. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

1.7.2.1. Tratamiento sintomático

Los diuréticos son el tratamiento sintomático de elección y se recomienda su uso desde el primer escalón terapéutico. Producen un descenso de la precarga como consecuencia de reducir el volumen de líquido del paciente; disminuyendo los síntomas y signos de congestión del paciente. Debe ajustarse su dosis en función de la sobrecarga de volumen que exista, dado que dosis excesivas conllevaría a una depleción del volumen, con bajo gasto e hipotensión. A pesar de ser muy eficaces para mejorar los síntomas, no se dispone de estudios que hayan analizado su impacto sobre el pronóstico (1,4,15).

En cuanto a la digoxina y otros digitálicos, tampoco se ha demostrado una relación con el aumento de la supervivencia. En pacientes con IC y FA la digoxina puede usarse para disminuir una frecuencia ventricular rápida, en caso de haber agotado otras alternativas terapéuticas (1,4,15).

1.7.2.2. Primer escalón terapéutico

El primer escalón terapéutico recomendado en los pacientes con FEVI <40%, es la combinación IECA + Betabloqueante, que se inicia a dosis bajas y debe subirse progresivamente hasta la dosis máxima tolerada (1,4,15).

Los IECA son vasodilatadores e inhibidores de la producción de aldosterona. En los pacientes que no toleran los IECA o están contraindicados se cambia por ARA II. Estas contraindicaciones son, entre otras, insuficiencia renal aguda, hiperpotasemia, estenosis bilateral de la arteria renal o unilateral en paciente monorreño, embarazo y angioedema. Los ARA II bloquean la unión de la ATII a los receptores AT con la consiguiente reducción de las resistencias periféricas y la disminución de la volemia que da lugar a una disminución de la presión arterial. Se ha demostrado que tanto los IECA como los ARA II reducen la morbilidad y mortalidad en los pacientes con FEVIr (1,4,15).

Los betabloqueantes utilizados son carvedilol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol; dado que son los que se ha demostrado que aumentan la supervivencia en pacientes con FEVIr. Deben iniciarse en pacientes clínicamente estables dado que, al ser inotropos negativos, pueden precipitar o exacerbar una IC aguda (1,4,15).

1.7.2.3. Segundo escalón terapéutico

Los pacientes con FEVI \leq 35% que permanecen sintomáticos (clase funcional \geq II NYHA) a pesar del tratamiento con IECA y betabloqueantes, deben añadir un antagonista del receptor mineralcorticoide: espironolactona o eplerenona. Se asocia con reducción en la mortalidad en todas las etapas sintomáticas con clases funcionales II a IV de la NYHA para IC con FEVIr. Se han asociado a mejoría del remodelado ventricular y actúan como diuréticos favoreciendo la excreción de sodio y agua y la retención de potasio. Hay que vigilar la aparición de hiperpotasemia que puede llegar a ser grave en un 2% de los pacientes y el deterioro de la

función renal, en especial en pacientes con nefropatía crónica subyacente; por lo que se recomienda hacer controles habituales del potasio sérico y del filtrado glomerular (1,4,15).

1.7.2.4. Tercer escalón terapéutico

Existen tres alternativas de tratamiento para los pacientes con FEVI $\leq 35\%$ que permanecen sintomáticos a pesar de un correcto tratamiento: los INRA, la ivabradina y la terapia de resincronización cardiaca. De los tres han demostrado mejorar la supervivencia del paciente con FEVIr solo 2: los INRA y la terapia de resincronización cardiaca (1,4,15,31).

El primer INRA disponible actualmente es sacubitrilo/ valsartán (**punto 1.5.2.4**). Para minimizar el riesgo de angioedema, se debe esperar 36h desde la última toma de IECAS para la introducción de la primera dosis de INRA (1,4,15,31).

En los pacientes con IC es frecuente la presencia de alteraciones de la conducción del impulso eléctrico, tipo bloqueos de rama o QRS ensanchados, que provocan una asincronía en el corazón; agravando los síntomas. Con la terapia de resincronización cardiaca se reduce de forma significativa la asincronía ventricular, mejora la eficacia de la contracción ventricular, la fracción de eyección y la capacidad funcional (1,4,15,31).

1.7.2.5. Desfibrilador automático implantable

Si a pesar de todos los escalones terapéuticos anteriores, persiste la sintomatología y una FEVI $\leq 35\%$, se debe implantar un desfibrilador automático implantable. El desfibrilador automático implantable ha permitido reducir la muerte súbita y aumentar la supervivencia. Su indicación es también clara como prevención secundaria cuando existen antecedentes de síncope, taquicardia ventricular sostenida, fibrilación ventricular previa o accidentes cerebrovasculares previos(4,15).

Si continúa existiendo problemas se plantearía en última instancia la opción de realizar un trasplante cardíaco.

1.7.3. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y en rango intermedio.

El problema fundamental de la IC con FEVIp y FEVI_m es un llenado diastólico ventricular reducido por disminución de la distensibilidad y restricción miocárdica (hipertrofia ventricular). A diferencia de la IC con FEVIr donde el tratamiento está claramente establecido, en estas categorías hay escasa evidencia científica y ningún fármaco ha demostrado mejorar la morbimortalidad o supervivencia, de modo que el tratamiento es exclusivamente sintomático. Para ello se emplean los diuréticos a dosis adecuadas; para no disminuir la precarga en exceso. Estos ayudan mucho con la disnea, que es muy mal tolerada en estas categorías de IC (1,4,15).

1.8. Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección recuperada

El pronóstico de los diversos tipos de IC parece ser similares pero el nivel de activación neurohumoral y la respuesta al tratamiento médico difieren entre ellos. Se considera que se ha recuperado la FEVI cuando hay incremento del valor de FEVI $\geq 10\%$ con respecto al basal o un FEVI $\geq 40\%$ en el seguimiento (24,25,45,46).

Los aumentos de la fracción de eyección del VI y/o las mejoras en la geometría del VI en respuesta a la terapia pueden dar como resultado un fenotipo de IC más leve y una mejoría pronóstica. Esta respuesta miocárdica favorable se ha denominado "remodelado inverso" o

"remisión miocárdica". Nuestra comprensión actual es limitada. Los pacientes con IC con FEVI recuperada previamente tenían una FEVIr y posteriormente experimentaron una remodelación inversa y mejora en la función del VI, ya sea espontáneamente o en el marco de la terapia médica y de dispositivos. Este subgrupo de pacientes "recuperados" o "mejorados", con una FEVI > 40%, representa un fenotipo menos grave asociado a una mayor supervivencia (25,45–47).

La determinación del pronóstico entre los pacientes con IC es difícil debido a la alta variabilidad en la recuperación miocárdica. Las diferencias en el sustrato miocárdico subyacente pueden explicar parte de esta variabilidad. Algunos estudios sugieren que el potencial de recuperación del miocardio es mayor entre los pacientes con miocardiopatía no isquémica; los pacientes ambulatorios estables con etiología no isquémica tienen más probabilidades de recuperarse que sus contrapartes de naturaleza isquémica. Por ende, se debe tener en cuenta el grado de remodelado y el grado de conservación de la mecánica cardíaca (21,25).

Una edad menor, mejor clase NYHA, menor porcentaje de revascularización previa, niveles más bajos de disfunción diastólica del VI, porcentajes más altos de FEVI basal y tratamiento con IECAS y betabloqueantes, entre otros, se asociaron con una mayor recuperación de la FEVI (21,48,49).

Los pacientes con FEVI recuperada presentan una tolerancia al ejercicio similar a los pacientes con FEVI_m o FEVI_r, pero las respuestas ventilatorias al ejercicio son mejores en FEVI recuperada. Con una menor mortalidad, la IC con FEVI recuperada presenta un menor riesgo de implante de desfibrilador automático implantable (DAI) y trasplante de corazón (21,48,49).

A pesar de estos hallazgos, se recomienda continuar con la terapia médica y/o de dispositivos en pacientes con IC recuperada. Esta recomendación es coherente con estudios anteriores que sugieren que el cese de la terapia médica se asocia con una recurrencia de la disfunción del VI en pacientes que previamente habían mejorado o "recuperado" su fracción de eyección. Esto nos hace concluir en que una recuperación de la fracción de eyección no constituye necesariamente una recuperación de la IC; sino que refleja una remisión, que requiere al menos un tratamiento para mantenerse (21,47,50).

Comprender las características clínicas y biológicas de la población de IC recuperada es fundamental para comprender lo que predice la remodelación inversa y, en última instancia, la recuperación completa (47).

2. HIPÓTESIS

Algunos pacientes con IC y FEVI_r experimentan durante la evolución y por influencia del tratamiento una mejora en la función y la geometría ventricular expresado en términos de incremento de la FEVI.

Esta situación clínica, la IC con FEVI recuperada, probablemente no es infrecuente y se acompaña de una mejoría en el pronóstico. Su frecuencia y características clínicas, en nuestras consultas, en pacientes seguidos tras un primer episodio de descompensación cardíaca que requirió hospitalización, no son conocidas. La fisiopatología de la IC es compleja y no se ha descifrado por completo.

3. OBJETIVOS

Objetivos principales:

1. Conocer la frecuencia de IC con FEVI recuperada en la cohorte de pacientes seguida en la consulta de IC del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico universitario Lozano Blesa.
2. Analizar el pronóstico de los pacientes con IC con FEVI recuperada, comparados a pacientes con ICFEVlr.

Objetivos secundarios:

1. Describir las características clínicas de los pacientes con FEVI recuperada.
2. Describir el perfil de biomarcadores de los pacientes con FEVI recuperada

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, sin intervención diagnóstica ni terapéutica realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Toma como fuente de información una base de datos con entradas correlativas, numeradas del 1 al "n", en la que no consta ningún dato identificativo del paciente (ni fecha de nacimiento, ni número de historia, etc.). Aquellos datos que permitirían la identificación quedan en poder del tutor del trabajo (que es el responsable clínico de los pacientes).

El principal criterio de inclusión es la presencia de una IC con FEVlr diagnosticada, que ha experimentado en el seguimiento una recuperación en su FEVI. Definimos la recuperación de la FEVI como el incremento del valor de FEVI $\geq 10\%$ con respecto al basal o haber alcanzado una FEVI $\geq 40\%$ y que el incremento sea $>$ al 10% , durante el seguimiento (45,51).

Comparamos los pacientes con FEVI recuperada con un grupo de pacientes que mantuvieron la FEVI reducida de modo permanente, entendiendo que la FEVIm se considera un estadio evolutivo de la reducida. De este modo, tendremos la comparación de dos grupos: FEVlr y FEVI recuperada.

Inicialmente el estudio contaba con 25 pacientes. Debido a la pandemia mundial de Covid-19 no se ha podido recoger toda la información necesaria, por lo que se ha tenido que prescindir de 7 pacientes, concretamente pacientes con una FEVlp, llevando el número total de pacientes a 18. Inicialmente se buscaba la comparación de la evolución clínica de tres grupos: FEVlr, FEVlp y FEVI recuperada.

Las variables analizadas incluyen entre otras: la edad al diagnóstico, sexo, antecedentes personales, medicación, diagnóstico, variables ecocardiográficas, bioquímica elemental al ingreso y en consulta, concentración de péptidos natriuréticos, tratamiento farmacológico, evolución clínica, número de reingresos hospitalarios y visitas a Urgencias; el fallecimiento y causa del mismo o del estado actual del paciente y de la evolución de la FEVI de cada paciente así como el tiempo que tardó en recuperarse, en los casos en que ocurrió.

Evaluamos varias comorbilidades que a menudo coexisten y están asociadas con un pronóstico adverso en pacientes con IC, así como comorbilidades generales de los pacientes, en el momento del diagnóstico. Analizamos el estado clínico de los pacientes en el momento de su diagnóstico de ICFEVlr así como su evolución analítica al año y su ecocardiograma de evolución tras seguimiento clínico en consultas de Medicina interna. De este modo, definimos su evolución hacia la recuperación de la FEVI o una FEVlr permanente a través de sus datos analíticos

(analítica de evolución) y terapéuticos (tratamiento de evolución) en relación al momento de ese segundo ecocardiograma.

La hipertensión arterial se definió como la presencia de diagnóstico previo, registro de tratamiento farmacológico antihipertensivo o presión arterial superior a 140/90 mmHg. La DMT2 se definió como un diagnóstico previo conocido, la prescripción actual de un agente hipoglucemiante oral o insulina, o una glucosa en sangre venosa en ayunas por encima de 126 mg/dL, o una glucosa aleatoria > 200 mg / dL; además, todos los pacientes con una hemoglobina glucosilada superior al 6,5% también se consideraron diabéticos. La cardiopatía isquémica se definió como diagnóstico previo conocido, antecedentes de infarto agudo de miocardio previo o imagen de enfermedad isquémica significativa confirmada (cateterismo cardíaco o prueba de isquemia no invasiva). Las demás comorbilidades se definieron por su diagnóstico previo conocido por las pruebas pertinentes.

Entre las variables, cabe destacar el análisis de la ERC (enfermedad renal crónica) definida a través de su clasificación en sus diversos estadios (**ANEXO 11**) (52). Los caracteres ecocardiográficos: disfunción ventricular, dilatación de la aurícula izquierda, hipertrofia ventricular e insuficiencia valvular; se definieron en función de las interpretaciones de los expertos en los informes de los ecocardiogramas.

Los resultados se describen mediante los estadísticos más apropiados: para las variables cuantitativas se utilizan medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar) y para la comparación entre variables cualitativas se mostraron como distribución de frecuencias (número absoluto y porcentaje). La comparación de medias se ha realizado mediante el test de ANOVA.

Dada la pequeña muestra, se precisó la utilización de test no paramétricos para la comparación entre variables cuantitativas y normales: U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis. Sin embargo, para la comparación de variables cualitativas se empleó el test chi cuadrado, con evaluación de la tendencia lineal en las variables categóricas ordenadas. Para el estudio de correlaciones se empleó el test de Spearman. Para el estudio no paramétrico pareado se utilizaron los test de Wilcoxon y Friedman.

Los intervalos de confianza incluidos fueron del 95%, estableciendo la significación estadística para valores de p inferiores a 0,05. Para el análisis estadístico se empleó el programa "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) versión de prueba.

Además, se realizó una revisión bibliográfica sobre el IC con FEV1r. Para ello, se ha recurrido a artículos recopilados mediante búsquedas estructuradas en bases de datos de bibliografía médica (PubMed) así como libros electrónicos médicos. Los artículos son de diversa índole, tanto ensayos clínicos como observacionales.

5. RESULTADOS

En primer lugar, se realizó un análisis demográfico y de las características clínicas de los pacientes, que puede observarse en la **Tabla 6**. Con un total de 18 pacientes estudiados, ambas categorías presentaban un perfil parecido: una edad en torno a los 70 años, un predominio claro de afectación masculina y la gran mayoría de los pacientes presentan antecedentes cardiológicos de base.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de base de los pacientes a estudio.

	FEVlr	FEVI recuperada	P
	8	10	
DEMOGRAFÍA			
Edad	72,50±11,22	74,30±11,51	0,593
Sexo masculino	6 (75%)	10 (100%)	0,104
ANTECEDENTES PERSONALES			
Antecedentes cardiológicos	7 (86%)	8 (80%)	0,693
Cardiopatía isquémica	2 (25%)	2 (20%)	0,814
ACV	0 (0%)	3 (30%)	0,100
Cardiomiopatía dilatada no isquémica	5 (63%)	1 (10%)	0,017
HTA	4 (50%)	7 (70%)	0,417
ACxFA	3 (38%)	6 (60%)	0,372
Arritmias	0 (0%)	3 (30%)	0,100
MCP	0 (0%)	2 (20%)	0,201
Intervencionismo coronario	1 (13%)	0 (0%)	0,276
Hiperuricemia	3 (38%)	3 (30%)	0,755
DMT2	2 (25%)	6 (60%)	0,042
Sobrepeso	1 (13%)	3 (30%)	0,405
Dislipemia	4 (50%)	4 (40%)	0,788
TRATAMIENTO INICIAL			
IECA	2 (25%)	2 (20%)	0,789
ARA II	2 (25%)	3 (30%)	0,827
B-Bloqueantes	3 (38%)	1 (10%)	0,183
Diuréticos	3 (38%)	5 (50%)	0,621
Bloqueantes del receptor mineralcorticoide	1 (13%)	0 (0%)	0,276
Antagonistas Calcio DH	0 (0%)	3 (30%)	0,100
Antagonistas Calcio NO DH	1 (13%)	0 (0%)	0,276
Metformina	2 (25%)	6 (60%)	0,154
Sintrom	3 (38%)	2 (20%)	0,440
ACOD	0 (0%)	2 (20%)	0,201
AAS	1 (13%)	3 (30%)	0,405
Digoxina	1 (13%)	0 (0%)	0,276
Doble antiagregación	1 (13%)	0 (0%)	0,276
Estatinas	4 (50%)	3 (30%)	0,417
Alopurinol	2 (25%)	1 (10%)	0,426
ANALÍTICA AL DIAGNÓSTICO			
NT-ProBNP	1860,86±1163,32 (9) ¹	2918,75±1503,76 (4) ¹	0,192
Urea	0,44±0,15	0,41±0,12	0,568
Creatinina	1,03±0,22	0,97±0,18	0,509

Filtrado glomerular	73,57±15,89	71,91±15,04	0,825
ERC	Estadio 1-2	Estadio 1-2	0,365
K	4,1±0,34	4,41±0,496	0,78
Na	143,46±2,36	140,89±3,43	0,138
Hemoglobina	15,03±2,17	13,65±1,95	0,180
Ferritina	176,60±172,83 (5) ¹	133,67±99,82 (6) ¹	0,618
Cistatina C	1,29±0,45 (6) ¹	1,187±0,49 (3) ¹	0,764
CA 125	54,33±62,46 (5) ¹	113,85±71,62 (4) ¹	0,224
Glucosa	124,33±39,94	112,38±29,37	0,498
HbA1c	6,65±0,71 (6) ¹	6,22±0,64 (5) ¹	0,324
Colesterol total	173,40±45,8	124,25±29,79	0,019
Linfocitos totales	1,91±0,53	1,69±0,38	0,339
TSH	1,715±1,35 (8) ¹	3,05±1,04 (6) ¹	0,417

1. Números entre () representan el número de pacientes de los cuales se disponen datos de esos parámetros analíticos.

AAS, ácido acetilsalicílico; **ACOD**, anticoagulantes orales de acción directa; **ACV**, accidente cerebrovascular; **ACxFA**, fibrilación auricular; **ARA II**, antagonistas del receptor de angiotensina II; **DH**, dihidropiridínicos; **DMT2**, diabetes mellitus tipo 2; **ERC**: Enfermedad renal crónica (**ANEXO 11**); **FEVlr**, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida; **HTA**, hipertensión arterial; **IECA**, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; **MCP**, marcapasos.

Valores normales: **Albúmina:** 3,5 a 5,4 g/dL; **Ca 125** <35 U/mL; **Cistatina C:** 0,53-0,95 mg/L; **Colesterol:** <200mg/dL; **Creatinina:** 0,7-1,3 mg/dL ; **Ferritina:** 30-200ng/mL mujeres, 30-300ng/mL varones; **HbA1c:** 5,7-6,4%; **Hemoglobina:** 12-16g/dL mujeres, 14-17g/dL varones; **K:** 3,5–5 mEq/L; **Linfocitos:** 0,77–4,5 x 10³ células/mcL; **Na:** 136-145 mEq/L; **NT-proBNP:** <125pg/dl; **TSH:** 0,5–5,0 mIU/mL; **Urea:** 0,1-0,4mg/dL.

Respecto a la a las comorbilidades asociadas a la IC, la más prevalente en ambas categorías fue la hipertensión arterial, especialmente en la FEVlr con un 70% de afectación; seguida de la alta prevalencia de FA. Cabe destacar la prevalencia de DMT2 y dislipemia, factores de gran riesgo cardiovascular. En cuanto a los valores analíticos al diagnóstico, no se establecen grandes diferencias en entre FEVlr y FEVI recuperada. En las **tablas 7, 8 y 9**, se presentan los datos de la evolución ecocardiográfica, analítica y del tratamiento respectivamente.

Tabla 7. Evolución ecocardiográfica de los pacientes

	FEVlr	FEVI recuperada	P
	8	10	
ECOCARDIOGRAMA BASAL			
Disfunción ventricular	8 (100%)	8 (80%)	0,201
AI dilatada	7 (88%)	9 (90%)	0,876
Hipertrofia VI	4 (50%)	5 (50%)	1
Insuficiencia valvular	4 (50%)	7 (70%)	0,417
FEVI	29,10±4,793	32,20±3,360	0,126

ECOCARDIOGRAMA DE EVOLUCIÓN			
Disfunción ventricular	8 (100%)	4 (40%)	0,005
AI dilatada	7 (88%)	8 (80%)	0,693
Hipertrofia VI	3 (38%)	6 (60%)	0,372
Insuficiencia valvular	7 (88%)	5 (50%)	0,104
FEVI 2	37,65±3,64	53,46±7,18	<0,001

AI, aurícula izquierda; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FEVIr, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida; VI, ventrículo izquierdo.

Con una prevalencia alta de anomalías funcionales en ambos grupos en la ecocardiografía, es preciso destacar la mejoría de la disfunción ventricular en la FEVI recuperada mientras que permanece igual en la FEVIr. A su vez, como es esperable, hay una gran diferencia en la evolución de la FEVI estando incrementada en FEVI recuperada y continuamente disminuida en FEVIr.

Tabla 8. Evolución analítica pacientes recuperados y no recuperados.

	FEVIr	FEVI recuperada	P
	8	10	
ANALÍTICA AL AÑO DEL DIAGNÓSTICO			
NT-ProBNP	3339,13±3288,80 (6) ¹	879,60±1849,95 (8) ¹	0,099
Urea	0,44±0,22	0,53±0,20	0,366
Creatinina	0,94±0,193	1,11±0,24	0,112
Filtrado glomerular	73,11±15,90	67,59±18,32	0,511
ERC	Estadio 2	Estadio 2	
K	4,83±0,43	4,77±0,46	0,795
Na	142,98±2,59	142,24±2,70	0,567
Hemoglobina	13,88±2,96	15,07±1,98	0,351
Cistatina C	1,96 (1) ¹	1,55 (1) ¹	-
Glucosa	110±15,54	117,60±16,60	0,380
HbA1c	6,6 (1) ¹	6,63±0,41 (6) ¹	0,943
Colesterol total	185,43±52 (7) ¹	171,88±25,08 (8) ¹	0,522
Linfocitos totales	2,15±0,83	2,22±0,716	0,861
Albúmina	3,67±0,23 (3) ¹	3,65±0,16 (6) ¹	0,920
ANALÍTICA DE EVOLUCIÓN (EN EL MOMENTO DEL ECOCARDIOGRAMA DE EVOLUCIÓN)			
NT-ProBNP	2102,2±685,17 (5) ¹	693,69±1244,28 (7) ¹	0,46
Urea	0,57±0,30	0,50±0,21	0,551
Creatinina	1,23±0,5	1,16±0,28	0,696
Filtrado glomerular	59,40±26,43	66,04±19,48	0,548
ERC	Estadio 2-3	Estadio 1-2	0,685
K	4,92±0,70	4,86±0,49	0,839

Na	142,13±3,52	144,04±2,50	0,197
Hemoglobina	12,54±1,97	14,99±1,57	0,10
Ferritina	97,33±85,42 (3) ¹	161,71±81,80 (7) ¹	0,292
Glucosa	104,60±22,56 (5) ¹	127,7±25,40 (10) ¹	0,110
HbA1c	6,55±0,50 (2) ¹	6,68±0,56 (5) ¹	0,789
Colesterol total	157,20±68,76	163,30±36,28	0,822
Linfocitos totales	2,2±1,06	2,1±0,81	0,834
Albúmina	3,64±0,35 (3) ¹	3,65±0,54 (8) ¹	0,977

1. Números entre () representan el número de pacientes de los cuales se disponen datos de esos parámetros analíticos.

ERC: Enfermedad renal crónica (**ANEXO 11**); **FEVIr**, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida. **Valores normales:** ; **Albúmina:** 3,5 a 5,4 g/dL; **Cistatina C:** 0,53-0,95 mg/L; **Colesterol:** <200mg/dL; **Creatinina:** 0,7-1,3 mg/dL; **Ferritina:** 30-200ng/mL mujeres, 30-300ng/mL varones; **HbA1c:** 5,7-6,4%; **Hemoglobina:** 12-16g/dL mujeres, 14-17g/dL varones; **K:** 3,5–5 mEq/L; **Linfocitos:** 0,77–4,5 x 10³ células/mcL; **NT-proBNP:** <125pg/dl; **Na:** 136-145 mEq/L; **TSH:** 0,5–5,0 mIU/mL; **Urea:** 0,1-0,4mg/dL.

En cuanto a los valores de laboratorio, hay una distribución semejante. Según evoluciona la patología hacia una de las dos categorías, se observa un claro descenso en el nivel de NT-ProBNP en la FEVI recuperada mientras en la FEVIr permanece similar. Este descenso es incluso de >50% inicial. Respecto al resto de variables muestran una distribución similar. Cabe destacar una peor evolución de la función renal en el caso de la FEVIr.

Tabla 9. Evolución del tratamiento.

	FEVIr	FEVI recuperada	P
	8	10	
TRATAMIENTO AL DIAGNÓSTICO			
IECA	5 (63%)	8 (80%)	0,440
Dosis mg/día	7,24±7,93	13,13±13	0,386
ARA II	2 (25%)	3 (30%)	0,827
Dosis mg/día	56±33,9	32,33±23,01	0,525
B-Bloqueantes	6 (75%)	7 (70%)	0,827
Dosis mg/día	8,33±8,61	3,57±1,97	0,180
Diuréticos	7 (88%)	10 (100%)	0,276
Dosis mg/día	58,92±35,7	39,25±19,86	0,165
Bloqueantes del receptor mineralcorticoide	4 (50%)	4 (40%)	0,693
Dosis mg/día	25	25	-
Ivabradina	1 (12,5%)	0 (0%)	0,302
Dosis mg/día	10	-	-
TRATAMIENTO EN EL MOMENTO DEL ECOCARDIOGRAMA DE EVOLUCIÓN			
IECA	2 (25%)	6 (60%)	0,154
Dosis mg/día	15±7,07	12,9±8,1	0,759
ARA II	5 (63%)	3 (30%)	0,372
Dosis mg/día	47,65±47,26	32,5±43,83	0,637
B-Bloqueantes	8 (100%)	10 (100%)	-
Dosis mg/día	7,34±7,51	7,875±10,67	0,907
Diuréticos	6 (75%)	10 (100%)	0,104
Dosis mg/día	65,71±25,07	42,50±23,21	0,068

Bloqueantes del receptor mineralcorticoide	4 (50%)	6 (60%)	0,693
Dosis mg/día	25	25	-
Sacubitrilo/Valsartán	2 (25%)	1 (10%)	0,426
Dosis mg/día	98/102	98/102	-

A pesar de una distribución del tratamiento similar entre ambos grupos cabe destacar la toma de diuréticos y B-bloqueantes de todos los pacientes de FEVI recuperada. Es importante determinar una “fórmula” de tratamiento individualizada para cada paciente resultando la más común en pacientes con FEVI recuperada: IECA/ARA II + B-bloqueantes + diuréticos.

En cuanto a la supervivencia (**tabla 10**), de los 18 pacientes se produjo el exitus de 2 de ellos por complicaciones crónicas de las comorbilidades derivadas de la IC. Ambos pacientes pertenecen a la categoría de FEVIr.

Los reingresos por descompensaciones clínicas de la IC fueron especialmente prevalentes en la FEVIr, llegando a un 125%, frente al 20% de los pacientes con FEVI recuperada.

Tabla 10. Supervivencia y reingresos en los pacientes.

Supervivencia y reingresos			
	FEVIr	FEVI recuperada	P
	8	10	
Número de reingresos	10 (125%)	2 (20%)	0,096
Exitus	2 (25%)	0 (0%)	0,104

Centrándonos en la FEVI recuperada, la **tabla 11** representa cada paciente y su evolución clínica junto con algunos de los antecedentes personales más prevalentes en la muestra. El tiempo de recuperación tiene una gran variabilidad así como la diferencia de mejora de la FEVI.

Tabla 11. Características de los pacientes con FEVI recuperada.

FEVI recuperada									
FEVI (diferencia)	21,26±7								
Tiempo recuperación (días)	562,2±21,9								
	EDAD diagnóstico	EDAD recuperación	FEVI1	FEVI2	FEVI (diferencia)	T (días)	HTA	FA	DM
1	57	59	28	51,72	23,72	864	No	No	No
2	88	90	27	62,5	35,50	749	Sí	Sí	Sí
3	76	77	35	61,78	26,78	383	Sí	Sí	Sí
4	74	77	36	59,26	23,26	1120	Sí	No	No
5	65	66	28	43,33	15,33	377	No	No	No
6	83	86	33	45,12	12,12	1153	Sí	Sí	Sí
7	83	84	35	58,72	23,72	412	Sí	No	No
8	54	55	35	55,63	20,63	525	Sí	Sí	Sí
9	78	78	33	51,26	18,26	23	No	Sí	Sí
10	71	71	32	45,28	13,28	16	Sí	Sí	No

DM, diabetes mellitus tipo 2; FA, fibrilación auricular; HTA, hipertensión arterial; T, tiempo hasta la recuperación en días. La columna de FEVI diferencia representa la diferencia que existe entre FEVI1 y FEVI2.

6. DISCUSIÓN

La muestra estudiada se compone, fundamentalmente, de pacientes ancianos, con una edad media de 74 años, con una proporción de varones del 89% y múltiples comorbilidades. Estos datos epidemiológicos son similares a los registrados en otros estudios representando la población que se suele ver en la práctica clínica en los servicios de Medicina Interna. El envejecimiento progresivo de la población y la alta prevalencia de comorbilidades están suponiendo un gran aumento en el diagnóstico de IC. Siendo el eje sobre el cual se agrupan muchas otras comorbilidades, la IC es una enfermedad progresiva e inexorable, por lo que es crucial analizar y conocer los factores que conducen a su estabilización e incluso su recuperación.

La IC es un síndrome clínico progresivo que evoluciona en función de la progresión de su fisiopatología y en dependencia de la expresión más o menos completa y precoz de algunas comorbilidades. Los pacientes podrían tener un proceso de remisión de la enfermedad debido a la remodelación inversa que se caracteriza por una mejora en la FEVI y un perfil clínico más favorable; o continuar con una FEVIr. Los predictores de recuperación no están claramente establecidos, por consiguiente, resulta imprescindible analizar los factores del por qué de la recuperación; especialmente en una sociedad en la cual la IC es cada vez más prevalente (4,26).

A pesar de tratarse de una pequeña muestra, de nuestro estudio surgen diversas interpretaciones:

6.1. Género

A lo largo de la historia de la medicina, el diagnóstico y el tratamiento de algunas enfermedades cardiovasculares en las mujeres se ha visto obstaculizado por la escasa comprensión de los mecanismos fisiopatológicos específicos que causan o favorecen la progresión de la enfermedad en el sexo femenino. En la actualidad, se analiza el curso de las enfermedades diferenciando las variables de sexo masculino y femenino. Particularmente en la IC, en la literatura actual, se está comprobando que las hospitalizaciones por IC son más frecuentes en hombres que en mujeres; sin embargo, las mujeres son hospitalizadas en estados más avanzados de IC que los hombres. (4,8,9,47).

Los hombres con menor frecuencia presentan un perfil clínico de FEVIr; con mayor frecuencia las mujeres presentan un perfil clínico de ICFEVIp y con mayor frecuencia tienen antecedentes de HTA y FA. Pese a que el pronóstico de la IC parece ser pobre en ambos sexos, existen evidencias de una aparente protección femenina en el contexto de la IC, que favorece la recuperación de la función sistólica. Una etiología no isquémica más común y una mayor propensión a cumplir con el plan terapéutico pueden ser factores a considerar; los estrógenos (E2) y otros mecanismos hormonales y moleculares podrían ser responsables de mejores procesos de remodelación neurohormonal en pacientes femeninas y su mayor tendencia a recuperar FEVI que el género masculino (4,8,51,53).

Se ha demostrado que el estrógeno confiere cardioprotección en modelos experimentales de IC. El pretratamiento con E2 redujo el grado de hipertrofia inducida por sobrecarga de presión y atenuó el deterioro de la función sistólica y la contractilidad del VI. El E2 actúa principalmente a través del receptor de E2 clásico alfa (ER α) y/o el receptor de E2 beta (ER β), y ambos receptores están presentes en el corazón. El papel beneficioso de ER β en la cardioprotección se ha destacado en los últimos años (54,55).

En ensayos experimentales realizados recientemente, se demostró que los ratones hembras que carecen de ER β están menos protegidos contra la isquemia miocárdica/lesión por reperfusión en comparación con los ratones hembras con ER β de base. Se sabe que E2 reduce la remodelación de la matriz extracelular adversa en la hipertrofia y falla del VI al disminuir la deposición de colágeno y la expresión de metaloproteínasa (55).

El aumento de la angiogénesis cardíaca es un evento clave para mantener la función del VI durante la hipertrofia adaptativa inducida por la sobrecarga de presión; sin embargo, el desequilibrio entre el crecimiento cardíaco y la neoangiogénesis, entre otros factores, finalmente conduce a la transición de la hipertrofia cardíaca compensada a la IC. Se ha demostrado que el estrógeno es pro-angiogénico en varios tejidos, estimulando la angiogénesis cardíaca en ciertos modelos de IC derecha o el fallo cardíaco inducido por hipertensión pulmonar (8,54,55).

Aunque varios estudios recientes han investigado el papel de las diferencias de sexo y E2 en el rescate de la IC avanzada; esta aptitud de las mujeres para la recuperación no se ha aclarado por completo todavía, pero supone una rama de la IC importante para comprender su evolución. Esto nos confirma el aumento de riesgo cardiovascular en las mujeres tras la menopausia y la necesidad de un análisis de los efectos que suponen los cambios hormonales (54,55).

6.2. Comorbilidades y estado del paciente

La falta de antecedentes personales no parece influir en el tiempo que tarde en alcanzarse la recuperación de la FEVI y la edad tampoco parece ser un factor determinante a la hora de producirse la recuperación. Como es esperable una menor disminución inicial de la FEVI podría contribuir a una recuperación más precoz, pero no en el porcentaje de recuperación.

La distribución de comorbilidades es similar entre ambos grupos. De nuevo, al tratarse de una muestra pequeña es difícil encontrar diferencias significativas, pero cabe destacar la alta prevalencia de miocardiopatía dilatada no isquémica en FEVIr y la alta prevalencia de HTA, DMT2 y FA en pacientes con FEVI recuperada.

La aparente ausencia de influencia de las comorbilidades en la probabilidad de recuperar la FEVI puede ser sugestivo de que el fenómeno de recuperación es primariamente cardíaco y no sistémico. Si esto fuera cierto, deberían buscarse biomarcadores directamente relacionados con el ciclo celular del cardiomiocito o el estroma adyacente.

6.2.1. Miocardiopatía dilatada

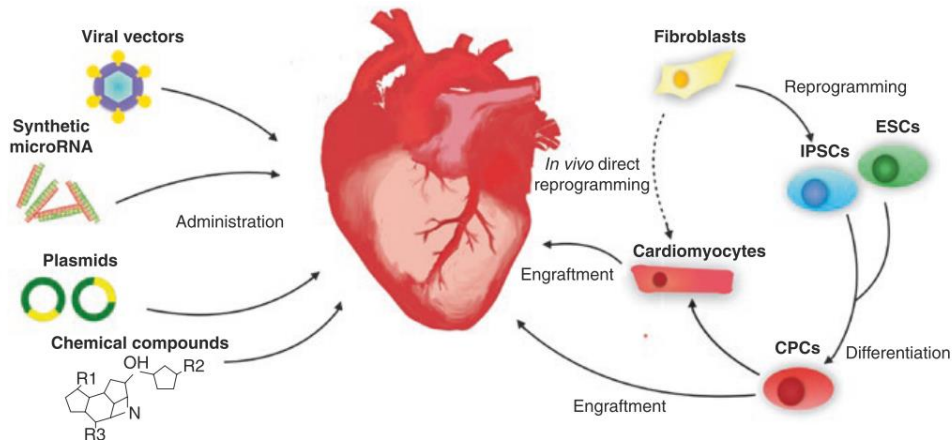
Un 63% de los pacientes de nuestro estudio con una FEVIr estaban diagnosticados de miocardiopatía dilatada. Los resultados para los pacientes con miocardiopatía dilatada varían, pero según la literatura disponible, para muchos la enfermedad sigue un curso benigno. Se observa una mejora en FEVI y una reducción en el tamaño del VI en alrededor del 40% de los pacientes (50).

La miocardiopatía dilatada consiste en la dilatación anómala de las cámaras cardíacas que compromete la función sistólica del corazón. En los últimos años, la incapacidad del corazón para repararse después del daño ha llevado a la conclusión de que los cardiomiocitos no pueden proliferar. Más recientemente, sin embargo, se ha descubierto que los cardiomiocitos conservan una tasa de proliferación muy baja a lo largo de la vida adulta. Como consecuencia, se han desarrollado muchas estrategias para mejorar la proliferación de los cardiomiocitos endógena y

lograr la reparación del miocardio; evitando así su progresión hacia una IC o, incluso, mejorando la IC ya desarrollada (1,56).

Las estrategias para la regeneración y reparación del corazón se pueden dividir en dos grandes grupos, basados en terapia celular o génica. Estas nuevas técnicas terapéuticas podrían suponer un gran avance hacia la comprensión de la remodelación y una nueva línea de estudio hacia la reproducción de la remodelación inversa.

Figura 12. Representación esquemática de las estrategias para mejorar la regeneración miocárdica (56).



A la **izquierda**, estrategias basadas en la terapia génica, que implican la administración de vectores virales, plásmidos o moléculas de ARN sintético (ARN mensajero o microARN) o la interferencia con genes específicos utilizando compuestos químicos o microARN. A la **derecha**, estrategias basadas en la terapia celular, como la producción de cardiomiocitos in vitro a partir de células madre embrionarias (ESC), células madre pluripotentes inducidas (IPSC) o células progenitoras cardíacas (CPC) y después del injerto de los cardiomiocitos obtenidos o la reprogramación directa in vivo de fibroblastos.

6.2.2. Diabetes tipo 2

Los pacientes con DMT2 tienen un riesgo de dos a cinco veces mayor de desarrollar IC en comparación con los pacientes no diabéticos, y el 15-25% de los pacientes con IC tienen diabetes. Este riesgo de desarrollo IC permanece elevado a pesar de un control de otros factores de riesgo cardiovascular importantes. En nuestro estudio la mayor parte de la prevalencia de DMT2 es en el grupo de FEVI recuperada, algo contrario a la literatura. La literatura actual muestra que los pacientes con DMT2 suelen tener una peor progresión, sin embargo, no está claro si la presencia de DMT2 interfiere con la mejora y las trayectorias de la FEVI (53,57,58).

Los pacientes con DM2 tienen más probabilidades de ser hospitalizados por IC, de ser readmitidos por IC y tienen un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas que aquellos sin diabetes ni IC. La diabetes se asocia con aterosclerosis acelerada y daño miocárdico directo. Además, después de la primera hospitalización por IC, la incidencia de diabetes de nueva aparición es de alrededor del 2% por año, aumentando al 3% después de 5 años de seguimiento, y se asocia con un mayor riesgo de muerte en pacientes con IC establecidos (53).

La presencia de miocardiopatía relacionada con la diabetes sigue siendo controvertida. Recientemente, Julián et al. (2020) demostraron que las trayectorias de FEVI en pacientes diabéticos y no diabéticos eran significativamente diferentes, ya que los pacientes diabéticos tenían una forma de U invertida más pronunciada de la trayectoria de FEVI. Este fenómeno

sugiere un componente de la cardiomiopatía diabética. Este hallazgo se ha confirmado a lo largo de los años en tanto modelos animales como humanos, y supondría el desarrollo de una evolución y un pronóstico totalmente nuevos (53).

La activación simpática en la IC aumenta la resistencia a la insulina, inhibe la secreción de insulina de las células β , aumenta la producción de glucosa hepática y estimula la producción de glucagón de las células beta pancreáticas, estimulando tanto la gluconeogénesis como la glucogenólisis. Siendo un estado resistente a la insulina, la IC conduce a un medio metabólico alterado que influirá en la estructura y función del miocardio a través de mecanismos que son dependientes o independientes de las alteraciones en la señalización de la insulina miocárdica. Siendo un factor de crecimiento, el efecto de la insulina miocárdica puede traducirse en una hipertrofia cardíaca (59,60).

La estimulación con insulina del corazón activa PI3K y Akt, que son vías necesarias de señalización que promueven la translocación de GLUT4 y una mayor absorción de glucosa. La hiperactivación de las vías de señalización de insulina proximal, como el aumento de la fosforilación del IRS-1 y la hiperactivación de Akt, puede ocurrir en el contexto de la hipertrofia cardíaca patológica y la IC. La reducción de la señalización de insulina o Akt en este contexto podría revertir la remodelación del VI y preservar la función cardíaca. En ratones con sobreexpresión transgénica inducible de Akt, su activación a corto plazo hace la hipertrofia cardíaca reversible y la función del VI se conserva. Sin embargo, si se induce la expresión de Akt a largo plazo, se produce IC, en parte debido a un fallo de angiogénesis (59,60).

Por el contrario, cuando la señalización del receptor de insulina o Akt1 se elimina por completo, entonces en respuesta a factores estresantes como la sobrecarga de presión, la toxicidad por catecolaminas o la isquemia miocárdica, todos estos modelos exhiben una progresión más rápida hacia la IC. En conjunto, estas observaciones sugieren que, mientras que la señalización residual de insulina-PI3K-Akt es necesaria para mantener la viabilidad de los cardiomiocitos, la señalización excesiva de las vías de la insulina impulsa la remodelación adversa del VI y la disfunción ventricular a través de múltiples mecanismos (59,60).

Una cuestión importante para abordar en el futuro es el efecto de los antidiabéticos orales sobre la función ventricular. A continuación se analiza las características de algunos de los antidiabéticos orales más relevantes en la actualidad:

Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) afectan las trayectorias de FEVI en la DM2 con IC. Los inhibidores de SGLT2 actúan en el metabolismo de la glucosa renal al inhibir la reabsorción de glucosa e inducir la glucosuria, reduciendo así la glucosa en plasma, y reduciendo discretamente la presión arterial y el peso corporal. Varios estudios en modelos animales han demostrado sus efectos beneficiosos en la remodelación ventricular izquierda, la fibrosis cardíaca y la disfunción vascular. Se han realizado ensayos en los que los inhibidores de SGLT2 han demostrado importantes beneficios en la reducción de la hospitalización por IC en aproximadamente un 30%, incluso en pacientes sin DM2. Se han postulado varios mecanismos posibles para explicar estos beneficios de los inhibidores de SGLT2 en la IC, pero no por el momento no se han confirmado (53,61,62).

Los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) son una hormona incretina secretada principalmente por las células L intestinales en respuesta a la presencia de nutrientes. Los agonistas de GLP-1 imitan los efectos del receptor GLP-1, que aumenta la secreción de insulina, inhibe la secreción de glucagón, aumenta la saciedad y ralentiza el vaciado gástrico. Parece que la Liraglutida, un tipo de agonista de GLP-1, inhibía la angiotensina II y la remodelación cardíaca inducida por sobrecarga de presión al regular la señalización de

PI3K/Akt1 y AMPK α . Sin embargo, el mecanismo por el cual los agonistas de GLP-1 ejercen su acción de protección cardiovascular, especialmente para mejorar la remodelación ventricular, aún no está claro (63).

La proteína dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4) es una serina proteasa ubicua que está presente en varias células del cuerpo. La enzima actúa sobre múltiples sustratos, de los cuales uno de los más estudiados es GLP-1. Los inhibidores DPP4 como consecuencia de inhibir la descomposición de GLP-1 ayudan en el control glucémico de forma más intensa. Por ello, se ha de tener especial cuidado en su uso dado que tienen riesgo de provocar hipoglucemias importantes. La inhibición de DPP-4 se acompaña de aumentos en el AMPc miocárdico, que están relacionados con la potenciación de GLP-1 endógeno. Los aumentos en AMPc pueden exacerbar el curso clínico de la IC. Hasta ahora, solo el ensayo SAVOR-TIMI ha sugerido claramente un posible aumento en las tasas de exacerbaciones de la IC en pacientes que toman Saxagliptina. Sin embargo, todos los estudios disponibles son bastante heterogéneos, lo que plantea un serio desafío a la hora de interpretar los datos (63,64).

La gran prevalencia de tanto IC como DMT2 y su alto índice de concomitancia, nos hace plantearnos la necesidad de profundizar en la relación que existe entre la fisiopatología de ambas y los posibles efectos de sus respectivos tratamientos sobre el curso de ambas enfermedades. Los grandes avances en el tratamiento y conocimiento de ambas patologías deben considerarse y analizarse de forma integral.

6.3. Perfil clínico y analítico

El perfil clínico y analítico de los pacientes que recuperan es muy similar y es difícil reconocerlos en la práctica clínica. Solo nos sirve un seguimiento constante y un tratamiento óptimo. Es por ello que cada vez se hace más imprescindible el uso de biomarcadores que permitieran su identificación.

En nuestro estudio no se han visto cambios significativos en la distribución de los valores analíticos. Sin embargo, según evoluciona la patología se observa un claro descenso en el nivel de NT-ProBNP en la FEVI recuperada mientras en la FEVIr permanece similar al valor inicial. Este descenso es incluso de >50% inicial. No alcanza significación por el tamaño muestral y por ser un parámetro con mucha variabilidad. De igual manera, supone ese gran descenso supone un factor importante a tener en cuenta, dada la alta sensibilidad de este factor en el diagnóstico de las descompensaciones de IC.

La recuperación de la FEVI supone un proceso de antiremodelado, o remodelado inverso, que se refleja por la disminución del péptido que es un marcador de estrés del ventrículo. Constituyendo uno de los criterios diagnóstico de la guía de 2016 de la ESC, tiene un alto valor predictivo negativo (4).

BNP y NT-proBNP se secretan en respuesta al estiramiento de las paredes auriculares y ventriculares y son herramientas recomendadas para el diagnóstico de IC, de acuerdo con las últimas guías ESC [33]. En consecuencia, la evaluación de su concentración plasmática en el ingreso hospitalario es predictiva del resultado en pacientes con IC aguda, y su aumento a pesar de la terapia optimizada en la IC crónica predice morbilidad y mortalidad (4,31).

El BNP se correlaciona con la gravedad clínica de la insuficiencia cardíaca y la congestión, y el NT-proBNP se correlaciona con la FEVI, la clase NYHA y la mortalidad, identificando pacientes con una IC más grave, y fue siendo el mejor predictor de remodelación inversa de VI a largo

plazo, que por sí misma es un predictor de resultados favorables. Esta gran capacidad predictora hace especialmente importante comprender la relación NT-proBNP/IC (56,65).

El desarrollo de biomarcadores eficientes para monitorizar la evolución y pronóstico de la IC es muy importante. Poco a poco se van descubriendo nuevos marcadores o descubriendo nueva información sobre marcadores que podrían ser útiles:

Galectina-3 (Gal-3) ya demostró tener un papel pronóstico en pacientes afectados por IC: cuanto mayores son los niveles, más grave es la fibrosis cardíaca y la remodelación ventricular izquierda. En el contexto de la IC crónica, los valores de Gal-3 plasmático por encima de 17,8 ng/ml predicen un resultado desfavorable en términos de hospitalización y mortalidad. Sin embargo, Gal-3 no es un biomarcador específico para el corazón y se expresa abundantemente en muchos órganos y tejidos, y sus valores también están influenciados por otras comorbilidades como diabetes y disfunción renal o hepática (56,66).

Otro biomarcador de inflamación y fibrosis es sST2, un miembro de la familia similar al receptor de interleucina-1 (IL-1), que se secreta en respuesta a la tensión del miocardio y la estimulación de IL-1. Los valores altos de sST2 son predictores de mortalidad a corto y largo plazo en la IC crónica. Se ha demostrado que los pacientes con sST2 superior a 36,6 ng / ml tienen un riesgo tres veces mayor de muerte o trasplante cardíaco que aquellos con valores más bajos. En comparación con otros marcadores biológicos, sST2 es superior a Gal-3 y NT-proBNP en la estratificación del riesgo, siendo el mejor predictor de mortalidad cardiovascular. Estos resultados son particularmente interesantes, porque los niveles de sST2 no están significativamente influenciados por otras afecciones, como la disfunción renal o la obesidad (56,66).

Se ha demostrado una correlación directa del CA125 con la presión de la aurícula derecha, y la presión capilar pulmonar enclavada. Posteriormente fueron surgiendo varios estudios en pacientes con IC aguda e IC crónica. Estos mostraban concentraciones más elevadas de CA125 en este grupo de pacientes, relacionándose con la gravedad de la enfermedad y además con parámetros de disfunción diastólica y con la clase funcional de la NYHA, pero sin relación con la función sistólica del VI (67,68).

La cistatina C es una proteína inhibidora de la cisteinproteasa, producida por todas las células nucleadas con una tasa de síntesis muy estable. Su bajo peso molecular y su alto punto isoeléctrico permiten que se elimine casi exclusivamente por filtración glomerular. Recientemente han surgido diversas publicaciones en las que se observa una asociación entre valores elevados de cistatina C y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria. Niveles elevados de cistatina C se relacionan con un peor pronóstico cardiovascular y son un potente predictor de riesgo en aquellos otros sujetos que ya han desarrollado una IC sintomática. La relación entre la cistatina C y la mortalidad sigue una curva de tipo «dosis-efecto», y es un parámetro muy útil para estratificar a la población entre sujetos de alto o bajo riesgo (69–71).

Estos son solo ejemplos del gran progreso en la investigación de los biomarcadores de la IC; sin embargo, queda aún mucho camino por recorrer y comprender con el fin de hallar el por qué algunos pacientes recuperan la FEVI y otros no. Una posible recuperación primariamente cardíaca y no a nivel sistémico nos hace, de nuevo, plantear la importancia de encontrar biomarcadores cada vez más específicos relacionados con el ciclo celular cardiomiocito y el estroma subyacente.

6.4. Ecocardiograma

Los estudios de imagen cardíaca no invasivos son esenciales para el diagnóstico, valoración y tratamiento de IC. La ecocardiografía es el método de elección en pacientes con sospecha de IC, por razones de precisión, disponibilidad, seguridad y coste. La prueba más útil es la ecocardiografía bidimensional con Doppler, el cual proporciona una valoración semicuantitativa del tamaño del LV y de su función, así como de la presencia o ausencia de anomalías valvulares o del movimiento parietal. Es útil para valorar la gravedad de la disfunción ventricular, permite apreciar la anatomía y función cardíaca con gran fidelidad (1,15).

Es una prueba clave en el análisis de la fisiología de la recuperación de la FEVI y de la mejora de la contractilidad y función cardíaca, en definitiva, de la remodelación inversa. De nuestra muestra, la gran mayoría de los pacientes con FEVI recuperada experimentaron en su evolución tanto cambios anatómicos como funcionales, mejorando su contractilidad y morfología general. Con la primera evaluación ecocardiográfica se puede identificar que cuanto menor sea el cambio en la geometría del VI, mayor será la probabilidad de recuperación de la función sistólica, ya sea porque hay un miocardio más viable o porque es más capaz de inducir la remodelación inversa de los mecanismos de compensación primarios (1,15,51).

La introducción de la ecocardiografía como un elemento más en la consulta hospitalaria es un fenómeno cada vez más común. Con una correcta formación, puede resultar un factor clave en el análisis de la evolución de pacientes con IC. Esta técnica nos puede aportar mucha información fácilmente de forma relativamente precisa. Ante una patología progresiva y variante como la IC, resulta crucial un seguimiento continuo en consultas por lo que añadir de forma más masiva esta técnica podría ayudarnos mucho a comprender los cambios anatómicos y funcionales de la mejora o empeoramiento del cuadro.

6.5. Tratamiento y supervivencia

Las opciones terapéuticas para IC FEVIr han demostrado modificar el pronóstico de estos pacientes, pero el impacto real aislado en la recuperación de FEVIr de estos pacientes todavía está poco estudiado. Los fármacos “tradicionales” que han demostrado mejorar la supervivencia del paciente son: IECA/ARA II, B-bloqueantes, diuréticos y bloqueantes del receptor mineralcorticoide. Es importante destacar la reciente irrupción del Sacubitrilo/Valsartán, que en estos últimos años está suponiendo una auténtica revolución, y una rápida expansión de su empleo. En el estudio comparativo prospectivo de INRA con IECA para determinar el impacto sobre la mortalidad global en la IC (**ANEXO 5: PARADIGM-HF**), la terapia a largo plazo con Sacubitrilo-Valsartán demostró reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por IC de forma más eficaz que el Enalapril. Además los INRA demostraron mejorar la calidad de vida de los pacientes (72,73).

Para muchos pacientes, la mejora de la función cardíaca después del tratamiento no refleja una recuperación completa y sostenida, sino que refleja la remisión, que requiere al menos un tratamiento para mantenerse. Como consecuencia, la retirada del tratamiento no debe intentarse de forma rutinaria en estos pacientes. Así la investigación actual debe centrarse en a identificar variables que discriminen la remisión de la recuperación permanente (50).

En cuanto a la supervivencia, de los 18 pacientes se produjo el exitus de 2 de ellos por complicaciones crónicas relacionadas con las comorbilidades asociadas a la IC. Estos dos pacientes pertenecen a la categoría de IC FEVIr. Las causas de muerte fueron: el desarrollo de insuficiencia renal crónica agudizada y miocardiopatía isquémica en el primero de los pacientes; y síndrome cardiorenal tipo II e IC aguda descompensada en el segundo paciente.

La IC y la ERC (**ANEXO 11**) coexisten frecuentemente, empeorando el pronóstico del paciente. Los pacientes con FEVI recuperada de nuestro estudio tuvieron una menor afectación renal que los FEVIr. Los pacientes con FEVI recuperada tuvieron una mejor evolución y una mayor estabilidad clínica, versus la mayor frecuencia de reingresos y comorbilidades de los FEVIr.

Los pacientes que recuperan muestran una mejor evolución y un mejor pronóstico vital. Es importante mantener un tratamiento de base para evitar descompensaciones y recaídas. Actualmente son muchas las incógnitas acerca del por qué algunos pacientes responden mejor al tratamiento que otros. La comprensión de los factores que contribuyen a la mejora de la IC y su fisiopatología, nos brindaría más certezas sobre las que crear terapias individualizadas y eficaces.

7. Limitaciones

Este estudio ha presentado diversas limitaciones. La pandemia del COVID-19 impidió la recogida de la totalidad de los datos y de la totalidad de pacientes. La falta de los 7 pacientes restantes no permitió la comparación de la evolución clínica de pacientes ICFEVIr, ICFEVI recuperada e ICFEVIp; tan solo permitiendo la comparación de los primeros dos fenómenos. El tamaño de la muestra fue pequeño, lo que dificultó alcanzar la significación estadística.

Al tratarse de un estudio retrospectivo se encontraron los problemas inherentes a este estudio epidemiológico: la disponibilidad y la calidad de los datos recopilados variaban según el profesional que había realizado el informe clínico.

8. Conclusiones

- 1.- El fenómeno de la recuperación de la FEVI es relativamente frecuente entre los pacientes con IC.
- 2.- Los mecanismos que conducen a la recuperación se conocen mal. Parecen independientes de la presencia de comorbilidades, lo que sugiere la existencia de factores propiamente cardiacos.
- 3.- El tratamiento basado en la evidencia es necesario para la recuperación de la FEVI pero no debe ser el único factor puesto que no difiere entre los pacientes que recuperaron la FEVI y los que no lo hicieron.
- 4.- Teniendo en cuenta la ausencia de mujeres en nuestra serie, es posible que el género pueda tener relación con el fenómeno de la recuperación de la FEVI
- 5.- La recuperación de la FEVI en la IC conlleva una clara reducción de los biomarcadores de estrés miocárdicos y una mejoría del pronóstico en términos de morbilidad y mortalidad.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Loscalzo J. Harrison ' s Principles of Internal Medicine. 2019. 1367–1378 p.
2. Pazos-López P, Peteiro-Vázquez J, Carcía-Campos A, García-Bueno L, de Torres JPA, Castro-Beiras A. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7(1):237–54.
3. Kenar MR, Flores LA, Bono J. *Cardiología Crítica. Enfoque de la patología cardiovascular en el paciente grave.* 2014.
4. Ponziowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution. 2016;2129–200.
5. Ziaieian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368–78.
6. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574–85.
7. Garcı F. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Española Cardiol.* 2013;66(8):649–56.
8. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Vartiainen E, et al. Sex-Specific Epidemiology of Heart Failure Risk and Mortality in Europe: Results From the BiomarcCaRE Consortium. *JACC Hear Fail.* 2019;7(3):204–13.
9. Bozkurt B, Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist Debaky Cardiovas J.* 2017;13(4):216–33.
10. Sibetcheu AT, Agbor VN, Nyaga UF, Bigna JJ, Noubiap JJ. Epidemiology of heart failure in pediatric populations in low- and middle-income countries: A protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2018;7(1):1–6.
11. Attie F, Calderón Colmenero J, Zabal Cerdeira C, Buendía Hernández A. *Cardiología Pediátrica. Panamericana.* 2013.
12. Stewart S, Macintyre K, Capewell S, McMurray JJ V. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century ? *Heart.* 2003;89:49–53.
13. Hall JE, Guyton AC. Insuficiencia cardiaca. In: *Tratado de fisiología médica.* 2012. p. 255–64.
14. Laso FJ. Insuficiencia circulatoria. In: *Introducción a la medicina clínica.* 2015. p. 184–94.
15. Farreras, Rozman. Insuficiencia Cardiaca. In: *Medicina Interna.* 2012. p. 414–23.
16. Cubero JS, Rivera LA, Pereira R, Silva L. Etiología y evaluación diagnóstica en la

- insuficiencia cardíaca. *Rev Española Cardiol*. 2004;57(3):250–9.
17. Kalogeropoulos AP, Kim S, Rawal S, Jadonath A, Tangutoori R, Georgiopoulou V. Serial Changes in Left Ventricular Ejection Fraction and Outcomes in Outpatients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol* [Internet]. 2019;124(5):729–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.052>
 18. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1370.
 19. Ragbaoui Y, Chehbouni C, El Hammiri A, Habbal R. Epidémiologie de l'association fibrillation atriale et insuffisance cardiaque. *PanAfrican Med J*. 2017;26(116).
 20. Hu C, Wang C, Li J, Ma J, Li Z. Relationship between atrial fibrillation and heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:4593–600.
 21. Abe S, Yoshihisa A, Ichijo Y, Sato Y, Kanno Y, Takiguchi M, et al. Recovered Left Ventricular Ejection Fraction and Its Prognostic Impacts in Hospitalized Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Int Heart J*. 2020;1–8.
 22. Alberto J, Román S, Candell-riera J, Arnold R, Sánchez PL. Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica . Fundamentos y metodología. *Rev Española Cardiol*. 2009;62(5):535–51.
 23. Group ES, Failure DH. Working Group Report How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990–1003.
 24. Park CS, Park JJ, Mebazaa A, Oh IY, Park HA, Cho HJ, et al. Characteristics, Outcomes, and Treatment of Heart Failure With Improved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(6).
 25. Swat SA, Cohen D, Shah SJ, Lloyd-Jones DM, Baldrige AS, Freed BH, et al. Baseline longitudinal strain predicts recovery of left ventricular ejection fraction in hospitalized patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20).
 26. 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;114:2850–70.
 27. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and Models in Heart Failure The Biomechanical Model and Beyond. *Circulation*. 2005;111:2837–49.
 28. Packer M. The Neurohormonal Hypothesis : A Theory to Explain the Mechanism of Disease Progression in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(1):248–54.
 29. Hall JE, Guyton AC. Control local y humoral del flujo sanguíneo por los tejidos. In: *Tratado de fisiología médica*. 2012. p. 191–200.
 30. Bristow MR. B-Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2000;101(5):558–69.
 31. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards MA. A Test in Context: Nephilysin. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(6).

32. Alcázar R, Egido MRJ. Angiotensina II : péptido clave en el daño vascular y renal. *Nefrología*. 2003;23(4):27–35.
33. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;(January).
34. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Am Hear Assoc [Internet]*. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32252591>
35. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.
36. Bayes-Genis A, Lupón J. Neprilisina : indicaciones , expectativas y retos. *Rev Española Cardiol*. 2016;69(7):647–9.
37. Wills B, Prada LP, Rincón A, Buitrago AF. Inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ANRI): una alternativa en los pacientes con falla cardíaca. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(2):120–7.
38. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *N Engl J Med [Internet]*. 1971 Dec 23;285(26):1441–6. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM197112232852601>
39. Cardinale L, Volpicelli G, Binello F, Garofalo G, Priola SM, Veltri A, et al. Clinical application of lung ultrasound in patients with acute dyspnoea : differential diagnosis between cardiogenic and pulmonary causes. *Radiol med*. 2009;114:1053–64.
40. Liteplo AS, Marill KA, Villen T, Miller RM, Murray AF, Croft PE, et al. Emergency Thoracic Ultrasound in the differentiation of the Etiology of Shortness of Breath /ETUDES): Sonographic B-lines and N-terminal Pro-brain-type Natriuretic Peptida in Diagnosing Congestive Heart Failure. *Acad Emerg Med*. 2009;16(3):201–10.
41. Ana D, Castro MJ. Biomarcadores en la falla cardíaca. 2019;11(4):317–25.
42. Mallick A, Januzzi JJ. Biomarkers in acute heart failure. *Rev Española Cardiol*. 2015;68:514–25.
43. Task A, Members F, McMurray JJ V, Uk C, Germany SDA, Auricchio A, et al. ESC GUIDELINES ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology . Developed in collaboration. 2012;1787–847.
44. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 1999;1:251–7.
45. Parra IE, Otte C, Correa MG, Villegas DV. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICO DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON FEVI RECUPERADA. *Rev Española Cardiol*. 2018;71(Supl 1):6041.
46. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J*

- Heart Fail. 2017;19(12):1615–23.
47. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Sweitzer NK, Cappola TP, et al. Heart Failure with Recovered Ejection Fraction: Clinical Description, Biomarkers, and Outcomes. *Circulation*. 2014;129(23):2380–7.
 48. Bermejo RA, Babarro EG, López Canoa JN, Román AV, Otero IG, Ayude MO, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: Clinical characteristics, determinants and prognosis. *CARDIOCHUS-CHOP registry. Cardiol J*. 2018;25(3):353–62.
 49. Nadruz W, West E, Santos M, Skali H, Groarke JD, Forman DE, et al. Heart failure and Mid-Range Ejection Fraction: Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes. *Circ Hear Fail*. 2016;9(4).
 50. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet [Internet]*. 2019;393(10166):61–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X)
 51. Pereira J, Chaves V, Tavares S, Albuquerque I, Gomes C, Guiomar V, et al. Systolic function recovery in Heart Failure: Frequency, prognostic impact and predictors. *Int J Cardiol [Internet]*. 2020;300:172–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.11.126>
 52. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(3):302–16.
 53. Julián MT, Alonso N, Lupón J, Bovadilla GG, Ferrer E, Antonio M De, et al. Long - term LVEF trajectories in patients with type 2 diabetes and heart failure: diabetic cardiomyopathy may underlie functional decline. *Cardiovasc Diabetol [Internet]*. 2020;19:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01011-w>
 54. Shufelt C, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-specific physiology and cardiovascular disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:433–54.
 55. Iorga A, Umar S, Ruffenach G, Aryan L, Li J, Sharma S, et al. Estrogen rescues heart failure through estrogen receptor Beta activation. *Biol Sex Differ*. 2018;9(48):1–11.
 56. Lesizza P, Aleksova A, Ortis B, Beltrami AP, Giacca M, Sinagra G. Regenerative Medicine and Biomarkers for Dilated Cardiomyopathy. *Dilated Cardiomyopathy*. 2019;173–85.
 57. Szymanski PZ, Badri M, Mayosi BM. Clinical characteristics and causes of heart failure, adherence to treatment guidelines, and mortality of patients with acute heart failure: Experience at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. *South African Med J*. 2018;108(2):94–8.
 58. Siedlecki Ł, Szyguła-Jurkiewicz B, Szczurek W, Pyka L, Niedziela J, Gasior M. Mortality risk factors in patients with advanced heart failure and diabetes mellitus. *Kardiol Pol*. 2019;77(6):604–9.

59. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):888–95.
60. Richie C, Abel ED. Insulin Signaling and Heart Failure. *Circ Res.* 2019;118(7):11151–69.
61. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–57.
62. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–57.
63. Zhang DP, Xu L, Wang LF, Wang HJ, Jiang F. Effects of antidiabetic drugs on left ventricular function/dysfunction: A systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):1–17.
64. Xia C, Goud A, D’Souza J, Dahagam CH, Rao X, Rajagopalan S, et al. DPP4 inhibitors and Cardiovascular Outcomes: Safety on Heart Failure. *Hear Fail Rev.* 2017;22(3):299–304.
65. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2013;1832(12):2442–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.12.014>
66. Alam ML, Katz R, Bellovich KA, Bhat ZY, Brosius FC, de Boer IH, et al. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2019;4(1):103–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.013>
67. Attica W, Hospital G, Unit P. Clinical and Prognostic Value of Elevated CA125 Levels in Patients with Congestive Heart Failure. *Hell J Cardiol.* 2006;47:269–74.
68. Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grassos HE, et al. The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure . Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:199–203.
69. Cepeda J, Tranche-iparraguirre S, Marín-iranzo R, Fernández-rodríguez E. Cistatina C y riesgo cardiovascular en población general. *Rev Española Cardiol.* 2010;415–22.
70. Acuña JMG, González-babarro E, Shamagian LG, Peña-gil C, Pérez V, López-lago AM, et al. La cistatina C aporta más información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Española Cardiol.* 2009;62(5).
71. Pérez-Calvo JI, Morales Rull JL, Ruiz Ruiz FJ. Cystatin C: A protein for heart failure. *Med Clin (Barc).* 2011;136(4):158–62.
72. Dargad RR, Prajapati MR, Dargad RR, Parekh JD. Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. *Indian Heart J* [Internet]. 2018;70:S102–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.01.002>
73. Agra-Bermejo R, Alvarez Rodríguez L, González-Juanatey JR. Sacubitril-Valsartan, a New Opportunity for Heart Failure with Recovered Ejection Fraction? *Cardiology.* 2020;145(5):283–4.

74. Lobo Márquez L, Cursack G, García Brasca D, Echazarreta D, Perna E. Algoritmo de insuficiencia cardíaca aguda Manejo inicial : etapa prehospitalaria , departamento de emergencias , internación en unidad coronaria. *Insuf Card*. 2018;13(1):24–39.
75. Zheng Y-Y, Ma Y-T, ZHANG J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
76. Sociedad Española de Cardiología. Implicaciones de la pandemia por COVID-19 para el paciente con insuficiencia cardíaca , trasplante cardíaco y asistencia ventricular . Recomendaciones de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. 2020.
77. Ministerio de Sanidad. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA: Enfermedad por coronavirus, COVID-19. 2020.
78. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, Díez-Villanueva P, Sanchís Forés J, Vidán-Austiz M, et al. Coronavirus: la emergencia geriátrica de 2020. Documento conjunto de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *Rev Española Cardiol*. 2020;
79. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):875–9.
80. Paulus WJ, Tschöpe C, D PH. STATE-OF-THE-ART PAPER AND COMMENTARY A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4).
81. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM*. 1997 May;90(5):335–9.

10. Anexos

10.1. ANEXO 1: Clasificación de Killip

Tabla 12: Clasificación de Killip sobre la severidad de la insuficiencia cardiaca en el contexto del IAM.

Clase I	Ausencia de signos de insuficiencia ventricular izquierda.
Clase II	Insuficiencia cardiaca: tercer ruido, estertores, hipertensión venosa pulmonar.
Clase III	Edema agudo de pulmón
Clase IV	Shock cardiogénico

10.2. ANEXO 2: Clasificación de Forrester

Tabla 13: Clasificación de Forrester sobre la severidad de la insuficiencia cardiaca en el contexto del IAM.

	Índice cardiaco (L/min/m ²)	PCP (mmHg)	Clínica
I	> 2,2	< 18	Sin insuficiencia cardiaca. Hemodinámica normal.
II	> 2,2	> 18	Congestión pulmonar
III	< 2,2	< 18	Hipoperfusión periférica
IV	< 2,2	> 18	Congestión pulmonar e hipoperfusión periférica

L/min/m²: litro / minuto / metro cuadrado; PCP: presión capilar pulmonar.

10.3. ANEXO 3: Otras clasificaciones de la IC

1. Clasificación según curso clínico

La IC puede desarrollarse de forma aguda o crónica. Se diferencian en función del tiempo necesario para establecer los mecanismos de compensación y, por tanto, la rapidez de instauración del cuadro clínico.

Los pacientes que han tenido IC por algún tiempo frecuentemente dicen que tienen "IC crónica". Se dice que un paciente tratado con síntomas y signos que han permanecido generalmente sin cambios durante al menos 1 mes es "estable". Si la IC estable crónica se deteriora, el paciente puede describirse como "descompensado" y esto puede suceder de forma repentina o lentamente, lo que a menudo conduce al ingreso hospitalario, un evento de importancia pronóstica considerable. A veces el tratamiento instaurado es capaz de enmascarar las manifestaciones de IC crónica hasta que un evento desencadenante, como una arritmia o una infección, precipitan la descompensación. La IC crónica suele asociarse a signos congestivos que son consecuencia de un fallo ventricular derecho aislado o —más frecuentemente— son secundarios a un fallo izquierdo. (1,4,15).

La IC de nueva aparición ('de novo') también puede presentarse de forma aguda, por ejemplo, como consecuencia de un IAM, o de forma subaguda (gradual), por ejemplo, en pacientes con cardiomiopatía dilatada, que a menudo tienen síntomas durante semanas o meses antes de que el diagnóstico se aclare. El edema agudo de pulmón es la forma más grave de IC aguda y se debe a una elevación importante, generalmente súbita, de la presión capilar pulmonar. El cuadro se caracteriza por: el paciente presenta una ansiedad extrema, necesita estar incorporado, cursa con dificultad respiratoria extrema (debido al paso de líquido al alvéolo pulmonar), transpira en abundancia, está pálido y frío, la respiración es rápida y se acompaña de tiraje, tos; hay abundantes estertores audibles incluso a distancia en ambos campos

pulmonares y puede existir broncoespasmo asociado. Aunque los síntomas y signos de IC pueden resolverse, la disfunción cardíaca subyacente puede no hacerlo, y los pacientes continúan en riesgo de "descompensación" recurrente. (1,4,15).

2. Clasificación según clínica predominante

Según la clínica predominante podemos hacer dos diferencias: izquierda/derecha y retrógrada o congestiva/anterógrada.

En el primer supuesto: dicha diferenciación depende de si predominan los signos y síntomas de congestión del territorio venoso pulmonar (IC izquierda) o congestión visceral sistémica (IC derecha). En el primer caso, los síntomas dominantes son la disnea progresiva, ortopnea, tos de decúbito, disnea paroxística nocturna y edema agudo de pulmón (IC izquierda grave). Por otro lado, en la IC derecha predominan la ingurgitación yugular, la hepatomegalia (cuya congestión puede suponer un cuadro de cirrosis cardíaca), la ascitis y los edemas (1,13–15).

En el segundo supuesto, la clínica retrógrada/congestiva se depende precisamente de las consecuencias sistémicas de la hipertensión auricular izquierda y/o derecha. En otras palabras, depende de la presencia de signos congestivos pulmonares o viscerales. A diferencia de ello, la clínica anterógrada (salvo los síntomas renales) suele aparecer en estadio tardíos de la enfermedad, dado que los mecanismos compensadores de la IC la evitan (a costa de cierto grado de congestión y síntomas retrógrados). Es decir, se producen una vez se han agotado los mecanismos de compensación produciendo una sintomatología propia de un gasto cardíaco insuficiente (1,14,15).

En este contexto, si aceptamos que los síntomas son objetivo útil para determinar la terapia, debemos tener en consideración la hemodinámica. Por ejemplo, la mayoría de los síntomas en la IC de clase IV son el resultado de la congestión hemodinámica: el aumento de las presiones de llenado de la vía pulmonar o la circulación venosa sistémica (ortopnea, disnea inmediata en esfuerzo ligero, molestias abdominales y anorexia, anasarca). Para aliviar estos síntomas se requiere precisamente una reducción de esas presiones de llenado aumentadas. De esta teoría sale la clasificación de IC aguda según perfil clínico de Stevenson (**tabla 14**).

Tabla 14. Clasificación clínica de la IC aguda (Stevenson).

			Congestión en reposo (húmedo)	
			No	Sí
			<i>Sin congestión pulmonar</i>	<i>Congestión (+): ortopnea, disnea paroxística nocturna, ingurgitación yugular, ascitis, edema, crepitantes, reflujo hepatoyugular</i>
Baja reperusión en reposo (frío)	No	<i>Normoperfusión</i>	Caliente y seco A	Caliente y húmedo B
	Sí	<i>Hipoperfusión (+): obnubilación, hiponatremia, oliguria (disfunción renal), extremidades frías y sudorosas, hipotensión con IECA, presión de pulso disminuida</i>	Frío y seco L	Frío y húmedo C

La clasificación consiste en la descripción de cuatro perfiles hemodinámicos basados en evidencia de congestión en reposo y/o hipoperfusión. La mayoría de los pacientes "B" húmedos y cálidos requieren solo diuresis además de su régimen regular de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o en caso de contraindicación antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y digoxina. Los pacientes con "C" (frío y húmedo) en general no se pueden "secar" de manera efectiva hasta que se hayan "calentado", generalmente con vasodilatación controlada, que rara vez requiere también terapia inotrópica.

Los pacientes "L", si se clasifican correctamente con bajo gasto cardíaco en reposo sin congestión (frío y seco), generalmente se sienten cómodos en reposo pero no tienen reserva cardíaca ni capacidad de realizar ejercicio. Es improbable que el ajuste del régimen oral para pacientes con L produzca una mejora directa, aunque la terapia crónica con betabloqueantes, si se tolera, o la amiodarona en algunos casos mejorará la función después de varios meses (4,44,74).

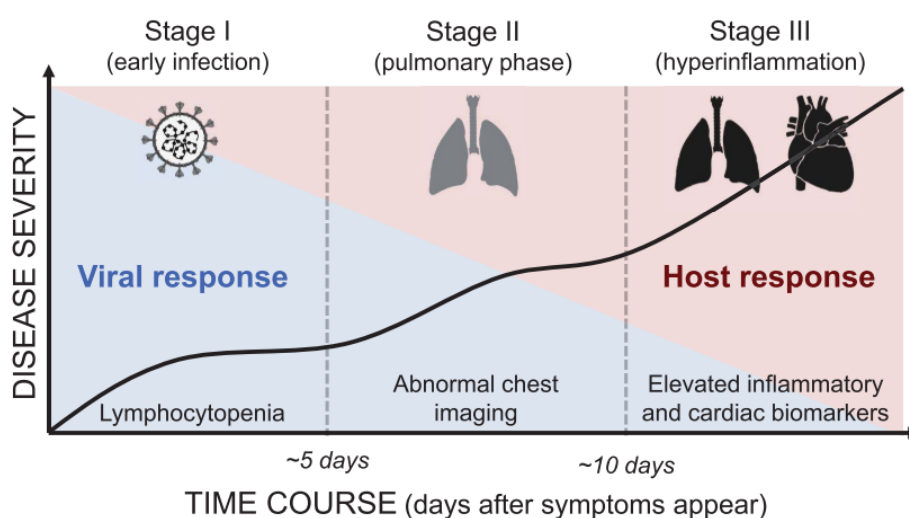
10.4. ANEXO 4: COVID-19 y su efecto sobre la IC

En diciembre de 2019, se produjo un brote de neumonía causada por un nuevo coronavirus en Wuhan, provincia de Hubei y se ha extendido rápidamente por todo el mundo. Con más de cinco millones de casos confirmados, la irrupción de la pandemia por COVID-19 está suponiendo un verdadero reto social y sanitario. (75–77).

A pesar de la clínica respiratoria prevalente en el COVID-19, tanto el riesgo de infección por SARS-CoV-2 como la gravedad del COVID-19 están aumentados en pacientes con IC. De hecho, la IC constituye una de las complicaciones más frecuentes del COVID-19. Tomando como partida datos casi exclusivamente de China, donde se originó la pandemia, la lesión cardíaca parece ser una característica destacada de la enfermedad, que ocurre en el 20-30% de los pacientes hospitalizados y contribuye al 40% de las muertes. (34,76).

La progresión aguda de la enfermedad se puede dividir en tres fases distintas: una fase de infección temprana, una fase pulmonar y una fase de hiperinflamación severa (**figura 6**).

Figura 6. Progresión de la enfermedad aguda en COVID-19.



Durante la fase de infección temprana, el virus se infiltra en el parénquima pulmonar y comienza a proliferar. Esta etapa se caracteriza por síntomas constitucionales leves y marca la respuesta inicial por inmunidad innata, generalmente de monocitos y macrófagos. La lesión del

tejido colateral y los procesos inflamatorios que siguen (vasodilatación, permeabilidad endotelial, reclutamiento de leucocitos) conducen a un daño pulmonar adicional, hipoxemia y estrés cardiovascular. En un subconjunto de pacientes, la respuesta inflamatoria del huésped continúa amplificándose (incluso con cargas virales decrecientes) y produce inflamación sistémica. La inflamación sistémica exagerada, o tormenta de citoquinas, puede correlacionarse con linfocitopenia y es un sello distintivo de enfermedad grave. Esta toxicidad sistémica, a su vez, tiene el potencial de dañar órganos distantes (34).

A pesar de que la inflamación comienza y se propaga en el órgano de la lesión inicial (es decir, los pulmones), la respuesta inflamatoria amplificada puede tener efectos nocivos en otros órganos, incluido el corazón. De acuerdo con esta noción, los biomarcadores de lesión cardíaca y anomalías electrocardiográficas se correlacionan con marcadores inflamatorios elevados. Esto representa un mecanismo indirecto de lesión cardíaca. Sin embargo, existen hipótesis que también implican una lesión miocárdica directa (34).

Concretamente, en la infección por COVID-19 se ha identificado la ECA2 (proteína estructural de membrana celular con múltiples funciones fisiológicas) como el mecanismo de entrada del virus a la célula. La ECA2 es una carboxipeptidasa que convierte la angiotensina II en angiotensina- (1-7). Esta enzima es homóloga a la ECA pero cumple una función de contrapeso en el sistema RAAS. Con una función importante en la homeostasis cardiovascular, la reducción de los receptores ECA2 y los altos niveles de Angiotensina II se relacionan con la insuficiencia respiratoria y el distress respiratorio agudo. A su vez la angiotensina II se relaciona con una disminución de niveles de la ECA2, por su interacción con el receptor ADAMS17 y favoreciendo su internalización en la célula. La infección por SARS-CoV-2 parece disminuir la acción de la ECA2, lo que puede contribuir a la disfunción miocárdica. Por lo tanto, el vínculo entre SARS-CoV-2 y ECA proporciona un mecanismo teórico para la disfunción cardíaca en COVID-19: la regulación a la baja de ECA2 conduce a la disfunción cardíaca (75,77–79).

Son muchas las incógnitas en torno al papel del ECA2 en la enfermedad y las únicas certezas se han observado en modelos animales. Se ha podido observar que es un factor protector cardíaco y pulmonar (mejora su permeabilidad), observándose en ratones knockout ECA2 un peor funcionamiento: desarrollando una severa disfunción del VI y una insuficiencia respiratoria. Los receptores ECA2 reducen los efectos adversos de la AT-II no solo degradando, eliminando o limitando su potencial nocivo, sino también generando AT (1-7). La AT (1-7) ejerce numerosos efectos saludables y opuestos ("contrarreguladores") a los de la AT-II, tales como la hipertrofia y disfunción miocárdica (33,75,77–79).

En la pandemia actual de infección por SARS-CoV-2 con inflamación pulmonar asociada y síndrome de distrés respiratorio aguda, es interesante mencionar que la AT-II también interfiere con la inmunidad adaptativa al activar los macrófagos y otras células del sistema inmune, con el consiguiente aumento de la producción de IL-6, TNF α y otras citoquinas inflamatorias (33,75,77–79).

Los IECA no inhiben la ECA2, dado que es una enzima homóloga pero distinta a la ECA. Aunque se ha sugerido que los ARA II regulan al alza la ECA2, la evidencia no es verdaderamente consistente y difiere según el receptor y el órgano. Tampoco hay datos que respalden que los IECA o los ARA II facilitan la entrada de coronavirus al aumentar la expresión de ECA 2. El tratamiento con bloqueadores del SRAA no debe suspenderse debido a la inquietud por la infección de coronavirus según la evidencia disponible actualmente (75,77–79).

La afectación cardíaca, al menos a nivel de la elevación de biomarcadores, es una característica destacada en COVID-19 y se asocia con un peor pronóstico. Por ejemplo, los

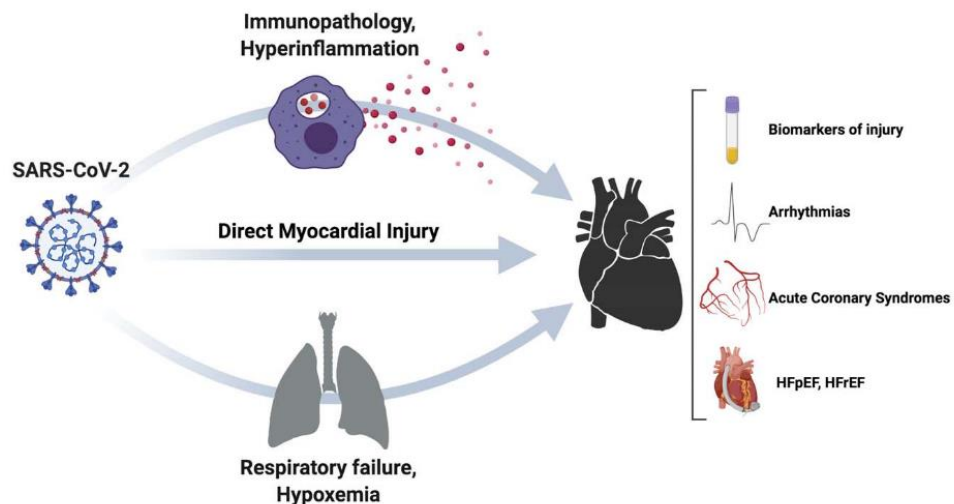
pacientes con peor clínica y progresión, incluida la admisión a la UCI y la mortalidad, tenían niveles significativamente más altos de troponina I cardíaca. Los niveles de NT-proBNP también parecen elevarse entre las admisiones en la UCI (34,77).

Sorprendentemente, el riesgo de mortalidad asociado con la lesión cardíaca aguda fue más significativo que la edad, la diabetes, la enfermedad pulmonar crónica o la historia previa de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, la afectación cardíaca es prevalente y, aparentemente, pronóstica en COVID-19. Los mecanismos de la lesión cardíaca no están bien establecidos, pero es probable que impliquen un aumento del estrés cardíaco debido a insuficiencia respiratoria e hipoxemia, infección miocárdica directa por SARS-CoV-2, lesión indirecta por la respuesta inflamatoria sistémica o una combinación de los tres factores. En conjunto, no queda claro cuánto de la lesión cardíaca es atribuible a la infección viral directa versus la toxicidad sistémica indirecta (34,77).

No hay datos suficientes para determinar si la miocarditis en COVID-19 causa más comúnmente IC con FEVI conservada o FEVlr. Aunque hay informes aislados de COVID-19 de función ventricular deprimida, la mayoría de los pacientes con miocarditis linfocítica no complicada presentan una función cardíaca normal. Dada la dificultad de realizar una ecocardiografía bajo un aislamiento estricto mientras se usa equipo de protección personal y el riesgo asociado para el personal, la prevalencia exacta y la naturaleza de la disfunción cardíaca en COVID-19 pueden nunca ser completamente evidentes (34,77).

Finalmente, pueden ocurrir síndrome coronario agudo (SCA) e IAM en pacientes con COVID-19, pero la incidencia de tales eventos no está clara. En principio, el riesgo de SCA en pacientes afectados puede aumentar debido a una mayor propensión trombótica, como lo demuestran los niveles significativamente elevados de dímero D (34,77).

Figura 7: Mecanismos propuestos de lesión cardíaca con secuelas clínicas.



En cuanto al tratamiento, es importante tener en cuenta que los agentes antivirales (lopinavir y ritonavir) y antipalúdicos (hidroxicloroquina y cloroquina) utilizados tienen toxicidades cardíacas potenciales, incluidas anomalías de conducción y síndrome de QT largo, que requieren un cuidadoso monitoreo electrocardiográfico (34,77).

10.5. ANEXO 5: PARADIGM-HF (80)

El ensayo PARADIGM-HF fue el ensayo clínico más grande jamás realizado en IC. Fue un ensayo multinacional (47 países), aleatorizado, doble ciego que comparó Sacubitrilo/Valsartán y Enalapril en 8442 pacientes adultos con IC crónica sintomática (NYHA clase II - IV) y disfunción sistólica (FEVI 40%). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir sacubitril/valsartán (n=4209) o Enalapril (n = 4233). En ambas categorías, los pacientes fueron tratados con terapias basadas en la evidencia, incluidos betabloqueantes (94%), diuréticos (82%) y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (58%).

Para ser incluidos en el estudio los pacientes requerían tener un nivel BNP en plasma ≥ 150 pg / mL o NT-proBNP ≥ 600 pg/ml, o niveles de BNP ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP ≥ 400 pg/ml si habían estado hospitalizados en los 12 meses previos. Debían haber seguido tratamiento con al menos 10 mg de Enalapril al menos 4 semanas antes del estudio y beta bloqueantes a dosis máximas toleradas.

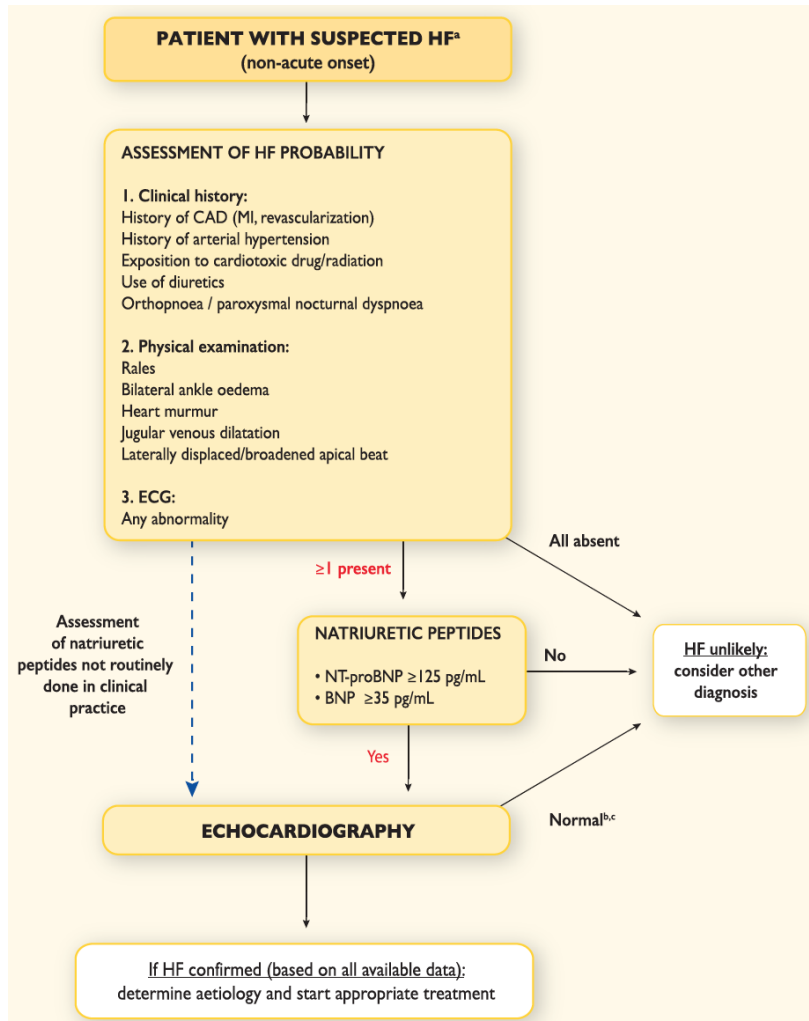
La población era 66% caucásica, 18% asiática y 5% negra; la edad media fue de 64 años (el 19% de los pacientes tenían 75 años o más); y el 78% eran hombres. En la aleatorización, el 70% de los pacientes eran NYHA Clase II, el 24% eran NYHA Clase III y el 0,7% eran NYHA Clase IV. La FEVI media fue del 29%.

PARADIGM-HF demostró que la combinación de Sacubitrilo/Valsartán fue superior al IECA (Enalapril), en la reducción del riesgo de muerte CV u hospitalizaciones por IC en un 20% (Hazard ratio (HR): 0,80, IC 95% [0,73; 0,87], p unilateral p <0,0001). La reducción del riesgo absoluto fue del 4,69%.

En resumen, Sacubitrilo/Valsartán fue más efectivo que Enalapril para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en un 20%, redujo las hospitalizaciones por IC en un 21%, redujo la mortalidad por todas las causas en un 16% y redujo los síntomas generales con una tolerabilidad mucho mejor (80).

10.6. ANEXO 6: Algoritmo diagnóstico de la guía 2016 de la ESC.

Figura 8: algoritmo diagnóstico de sospecha de insuficiencia cardiaca en el paciente estable. Adaptado de Ponikowsky P (4).



10.7. ANEXO 7: Síndrome cardiorenal (1)

Tabla 15. Síndrome cardiorenal

SÍNDROME CARDIORRENAL		
TIPO 1	S. Cardiorenal agudo	IC aguda que produce secundariamente FRA
TIPO 2	S. Cardiorenal crónico	IC crónica que produce progresivamente IRC
TIPO 3	S. Renocardiaco agudo	FRA que produce secundariamente IC aguda
TIPO 4	S. Renocardiaco crónico	IRC que produce secundariamente IC crónica
TIPO 5	S. Cardiorenal secundario	Condición sistémica (sepsis, etc.) que produce IC y renal de forma secundaria

10.8. ANEXO 8: Nuevos biomarcadores

Tabla 16: Clasificación según mecanismo fisiopatológico de biomarcadores en la IC. Adaptado de Mallick (42).

Marcadores inflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína C reactiva • Factor de necrosis tumoral alfa (FNTα) • Fas (APO-1) • Interleucinas 1, 6 y 18
Marcadores de estrés oxidativo	<ul style="list-style-type: none"> • Lipoproteínas de baja densidad oxidadas • Mieloperoxidasa • Biopirrininas urinarias • Isoprostanos urinarios y plasmáticos • Malondialdehído plasmático
Marcadores del remodelado de matriz intersticial	<ul style="list-style-type: none"> • Metaloproteinasas de matriz (MMP) • Inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) • Propéptido procolágeno I • Procolágeno III • Galectina 3
Marcadores neurohormonales	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema renina-angiotensina-aldosterona: Actividad de renina plasmática (PRA), Angiotensina II, Aldosterona • Sistema nervioso adrenérgico: Noradrenalina, Adrenalina • Arginina-vasopresina (AVP), Copeptina • Péptidos derivados de endotelina: Endotelina 1, Endotelina grande, Urocortinas I, II, II
Marcadores de lesión del miocito	<ul style="list-style-type: none"> • Troponinas I y T cardíacas • Cinasa de cadenas ligeras de miosina I • Proteínas fijadoras de ácidos grasos cardíacos • Creatincinasa, fracción MB de la creatincinasa • Albúmina modificada por isquemia
Marcadores de estrés miocárdico	<ul style="list-style-type: none"> • Péptidos natriuréticos de tipo B (BNP, NT-proBNP, proBNP) • ANP, NT-proANP, proANP de región media • Péptidos natriuréticos de tipo C (CNP, NT-proCNP) • ST2 • Adrenomedulina, proadrenomedulina de región media,
Marcadores de función renal / tubular	<ul style="list-style-type: none"> • Cistatina C • NGAL • KIM1
Otros/nuevos marcadores	<ul style="list-style-type: none"> • Factor de diferenciación del crecimiento 15 • Osteoprotegerina • Adiponectina • Coenzima Q10 • HGF

ANP: péptido natriurético tipo A; **AVP:** Arginina-vasopresina; **BNP:** péptido natriurético tipo B; **CNP:** péptido natriurético tipo C; **FNT α :** factor de necrosis tumoral alfa; **HGF:** factor de crecimiento hepatocitario; **KIM1:** molécula de daño renal 1; **MMP:** metaloproteinasas de matriz; **NGAL:** lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos; **NT-proANP:** fragmento terminal ANP; **NT-proBNP:** fragmento terminal BNP; **NT-proCNP:** fragmento terminal CNP; **proANP:** prohormona ANP; **proBNP:** prohormona BNP.

10.9. ANEXO 9: Otros métodos de diagnóstico

1. Diagnóstico clínico

Figura 9: Valor diagnóstico de diversos datos clínicos en la IC sistólica (81).

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Disnea de esfuerzo	100	17	18	100
Ortopnea	22	74	14	83
Disnea paroxística nocturna	39	80	27	87
Historia de infarto de miocardio	59	86	44	92
Historia de edemas	49	47	15	83
Ingurgitación yugular	17	98	64	86
Crepitantes pulmonares	29	77	19	85
Ritmo de galope	24	99	77	87
Edemas en la exploración	20	86	21	85

VPN: valor predictivo negativo; VPP; valor predictivo positivo.

2. Electrocardiograma

Se recomienda la realización sistemática de un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones. La mayor importancia de este estudio es valorar el ritmo cardiaco, establecer la presencia de hipertrofia de VI o el antecedente de IAM (presencia o ausencia de ondas Q) así como medir la duración del complejo QRS para establecer si el paciente podría beneficiarse del tratamiento de resincronización (**punto 1.7.2.4**). Permite detectar alteraciones de la frecuencia cardíaca (la taquicardia se asocia a un peor pronóstico), del ritmo (FA) y de la conducción (los pacientes con bloqueo de rama izquierda tienen peor función sistólica y peor pronóstico). Un ECG normal prácticamente excluye una disfunción ventricular (1,4,16).

3. Radiografía de tórax

La radiografía de tórax tiene una utilidad limitada. Permite apreciar el tamaño y la configuración de la silueta cardíaca. Cuando hay cardiomegalia, el índice cardiorácico está, en general, aumentado. Sin embargo, esta prueba sirve más para detectar si se trata más de un problema pulmonar. Por ejemplo, la congestión pulmonar se detecta fácilmente en la radiografía de tórax (1,4,16).

4. Coronariografía

La coronariografía debe realizarse en todos los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda no filiada para descartar cardiopatía isquémica, susceptible de mejorar con revascularización (15).

5. Resonancia magnética

Considerado el método "gold standard", para medir los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección, se debe pedir en pacientes con mala ventana ecocardiográfica y se recomienda en pacientes con miocardiopatías (dilatada, hipertrófica...) (15).

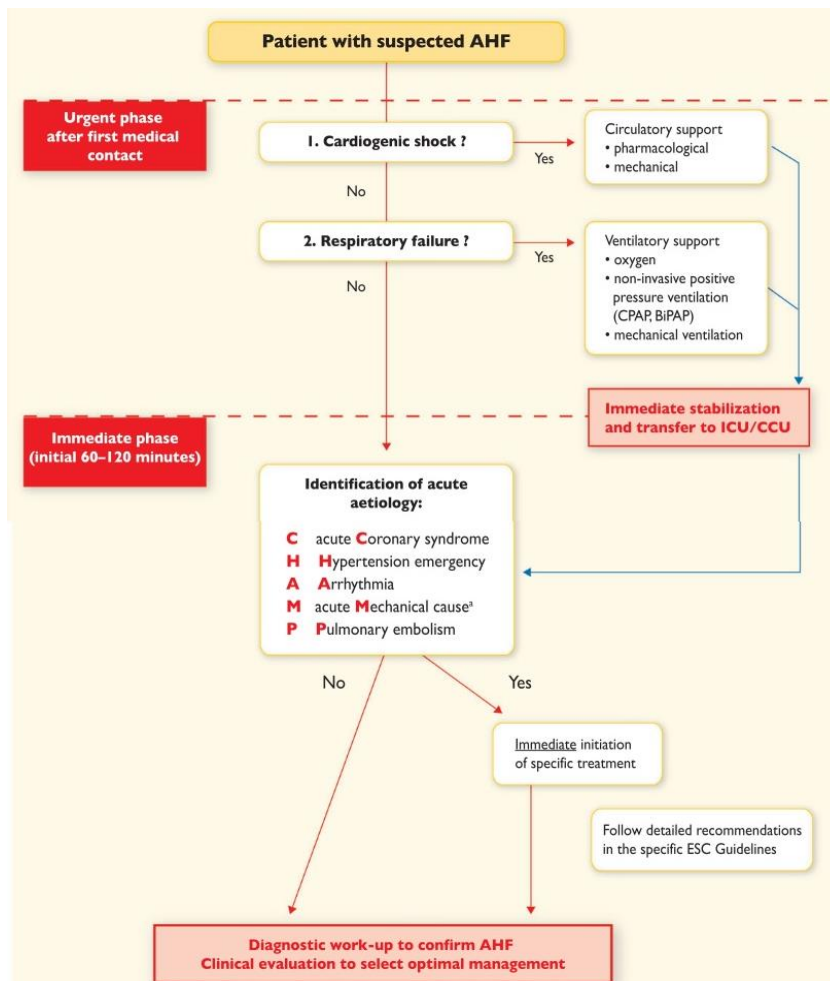
10.10. ANEXO 10: Diagnóstico insuficiencia cardiaca aguda

La IC aguda se refiere al inicio rápido o al empeoramiento rápido de los síntomas y/o signos de IC. Es una afección médica que pone en peligro la vida que requiere evaluación y tratamiento urgentes, que generalmente conduce a un ingreso hospitalario urgente.

La IC aguda puede presentarse como un primer inicio (de novo) o, más frecuentemente, como consecuencia de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica, y puede ser causada por IC primaria o precipitada por factores extrínsecos, a menudo en pacientes con IC crónica.

Se recomienda que el diagnóstico inicial de ICA se base en un historial completo que evalúe los síntomas, antecedentes cardiovasculares previos y posibles precipitantes cardíacos y no cardíacos, así como la evaluación de signos/síntomas de congestión y/o hipoperfusión mediante examen físico y confirmado por investigaciones adicionales apropiadas como ECG, radiografía de tórax, evaluación de laboratorio (con biomarcadores específicos) y ecocardiografía. En pacientes que presentan insuficiencia cardíaca aguda, el inicio temprano de la terapia terapéutica adecuada (junto con investigaciones relevantes) es de importancia clave (4).

Figura 10. Manejo del paciente con IC aguda (4).



10.11. **ANEXO 11: Enfermedad renal crónica (ERC) (52)**

Tabla 17. Enfermedad renal crónica

ERC		
Estadio	Filtrado glomerular (ml/min)	Descripción
1	>90	Normal o Elevado
2	60-89	Ligeramente disminuido
3 ^a	45-59	Descenso leve-moderado
3B	30-44	Descenso moderado-grave
4	15-29	Descenso grave
5	<15	Fallo renal