

Daniel Grados Saso

Utilidad de parámetros  
ecocardiográficos y biomarcadores  
séricos en el pronóstico de la  
insuficiencia cardíaca con fracción  
de eyección preservada e  
intermedia

Director/es

Pérez Calvo, Juan Ignacio  
Lacambra Blasco, Isaac

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

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

UTILIDAD DE PARÁMETROS  
ECOCARDIOGRÁFICOS Y BIOMARCADORES  
SÉRICOS EN EL PRONÓSTICO DE LA  
INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE  
EYECCIÓN PRESERVADA E INTERMEDIA

Autor

Daniel Grados Saso

Director/es

Pérez Calvo, Juan Ignacio  
Lacambra Blasco, Isaac

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Medicina

2022





**Universidad**  
Zaragoza

# Tesis Doctoral

Utilidad de parámetros ecocardiográficos y biomarcadores séricos en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada e intermedia

Autor

Daniel Grados Saso

Director/es

Juan Ignacio Pérez Calvo

Isaac Lacambra Blasco

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2021





# Universidad Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

TESIS DOCTORAL

“UTILIDAD DE PARÁMETROS  
ECOCARDIOGRÁFICOS Y BIOMARCADORES  
SÉRICOS EN EL PRONÓSTICO DE LA  
INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN  
DE EYECCIÓN PRESERVADA E INTERMEDIA”

Daniel Grados Saso

Agosto 2021

*“La medicina, como conocimiento científico, ha exigido siempre del médico un fino espíritu de observación y recto juicio en la interpretación de los datos. El razonamiento lógico ha sido su mejor apoyo para elaborar un diagnóstico; para ello el cultivo de la inteligencia es la base y el cerebro, su mejor instrumento”*

*Ignacio Chávez*



## Agradecimientos

La realización de este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración imprescindible de las siguientes personas, a las cuales debo mi más profundo agradecimiento:

Al Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo, director de esta memoria, por su estrecha supervisión, constante estímulo, su paciencia, sabios consejos y disponibilidad durante la realización de este estudio.

Al Dr. Isaac Lacambra Blasco, director de esta memoria, por su estrecha supervisión, constante estímulo, paciencia, disponibilidad y sabias enseñanzas durante mi formación y durante la realización de este trabajo.

A Daniel Bordonaba, estadístico, sin cuya inestimable ayuda no hubiera sido posible este estudio.

A los miembros del Grupo de Investigación en Insuficiencia Cardíaca del IIS Aragón. En especial al Dr. Ignacio Giménez López por el apoyo necesario para la determinación de los biomarcadores, asesoramiento y disponibilidad durante la realización de este trabajo.

A los miembros de la Unidad de Pruebas funcionales no invasivas e imagen cardíaca del servicio de Cardiología del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

A mi familia, en especial a mis padres, por educarme en la constancia, el esfuerzo y la dedicación.

Finalmente a mi mujer Ana, por estar siempre a mi lado y darme los ánimos necesarios para seguir adelante.

## INDICE

Abreviaturas.....	7
1. Introducción y estado actual.....	8
A.- Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con FEVI preservada e intermedia. Disfunción diastólica y disfunción sistólica subclínica.....	13
B.-Ecocardiografía en el estudio de la función ventricular diastólica y sistólica en insuficiencia cardíaca.....	18
C- Estudio de la función ventricular mediante técnicas de deformación miocárdica.....	22
D.-Biomarcadores en insuficiencia cardíaca.....	31
2.-Hipótesis y objetivos.....	47
3.-Material y métodos.....	49
4.- Resultados.....	61
4.1. Análisis descriptivo.....	61
4.2. Correlación entre parámetros ecocardiográficos con biomarcadores..	88
4.3. Relación de características clínicas, parámetros ecocardiográficos y biomarcadores con eventos adversos...	94
4.4. Relación entre biomarcadores con parámetros analíticos y clínicos.....	115
4. 5. Análisis de supervivencia.....	135
5.- Discusión.....	152
6- Conclusiones.....	178
7- Bibliografía.....	179

### Listado de abreviaturas

- 2C Dos cavidades
- 2D Bidimensional
- 4C Cuatro cavidades
- Ca125 Antígeno carbohidrato 125
- FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- GC Guanilato ciclasa
- HGF Factor de crecimiento hepatocitario
- IC Insuficiencia Cardíaca
- ICFEm Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia
- ICFEp Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
- ICFEr Insuficiencia cardíaca en fracción de eyección deprimida
- IMC Índice de masa corporal
- IVT Integral velocidad tiempo
- NT-proBNP Fracción amino terminal de péptido natriurético cerebral
- PAD Presión estimada de aurícula derecha
- PAPs Presión arterial sistólica de arteria pulmonar
- RMC Resonancia magnética cardíaca
- SLGVI *Strain* longitudinal global de ventrículo izquierdo
- SLpVD *Strain* longitudinal global de pared libre de ventrículo derecho
- TAs Tensión arterial sistólica
- TAd Tensión arterial diastólica
- TDI Doppler tisular
- Tp US Troponina T ultrasensible
- TAPSE Excursión sistólica del plano anular tricúspide
- TSVD Tracto de salida del ventrículo derecho
- VCI Vena cava inferior
- VD Ventrículo derecho
- VI Ventrículo izquierdo

## 1. Introducción y estado actual

La insuficiencia cardiaca se define como la anomalía en la estructura o función cardíaca que conlleva la incapacidad del corazón para bombear una cantidad de sangre tal que satisfaga las necesidades del organismo sin una elevación de las presiones de llenado ventricular por encima de los valores normales. Esto es, una situación en la que el corazón no puede suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades de los tejidos metabolizantes pese a presiones normales de llenado (o lo consigue sólo a costa de presiones de llenado aumentadas en reposo o en estrés)<sup>1</sup>.

El diagnóstico de esta entidad ha sido predominantemente clínico durante muchos años, mediante la observación de una serie de signos y síntomas que fueron recogidos por los investigadores del estudio Framingham, constituyendo los criterios diagnósticos de Framingham, en mayores y menores, vigentes hoy en día<sup>2</sup>.

Se trata de un síndrome en el que los pacientes presentan síntomas (p. ej., disnea y astenia) y signos típicos (p. ej., presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edemas). Sin embargo, el diagnóstico de la IC puede ser difícil. Muchos de los síntomas de la IC no la discriminan, por lo que son de limitado valor diagnóstico. Un gran número de los signos de la IC son resultado de la retención de agua o sodio y desaparecen rápidamente con la administración de diuréticos, es decir, puede que estos no aparezcan en pacientes que reciben este tipo de tratamiento de forma crónica.

Con el desarrollo de la ecocardiografía, una técnica no invasiva, reproducible y fiable para el estudio de la función cardíaca, fue posible identificar como sustrato fisiopatológico subyacente del cuadro clínico de IC la insuficiencia contráctil o disfunción sistólica del ventrículo<sup>3</sup>. Esta situación de disfunción contráctil se ha asociado en un gran número de estudios con peor pronóstico a largo plazo y una mortalidad superior incluso a la de muchas neoplasias malignas<sup>4,5</sup>.

La mayoría de los ensayos clínicos que se han realizado, lo fueron en pacientes con fracción de eyección deprimida, y los fármacos que se han asociado a mejoría y han demostrado reducción de mortalidad lo han hecho en este grupo de pacientes. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ha sido durante muchos años el parámetro más utilizado para el estudio de la función sistólica. La FEVI tiene en cuenta los volúmenes telediastólico y telesistólico, siendo los principales determinantes del

volumen de eyección. De acuerdo con la ley de Frank-Starling, cuanto mayor sea el volumen telediastólico, mayor será el volumen eyectivo y por tanto la contracción sistólica. La visión clásica de la IC como fallo exclusivamente en su función de bomba contráctil, esto es, con FEVI deprimida, se ha visto cuestionada en los últimos años. Ello es así porque se ha observado que una proporción muy importante de pacientes (hasta el 50% según algunas series) no presenta una alteración de la FEVI ni tampoco ninguna valvulopatía que pueda explicar el cuadro clínico. Este hallazgo llevó a la comunidad científica a recuperar el interés previo por las propiedades diastólicas del ventrículo izquierdo, con los procesos de relajación activa y la distensibilidad pasiva, que eran conocidas desde hacía varias décadas pero que habían sido olvidadas durante muchos años por la medicina clínica por la dificultad que suponía en la práctica su evaluación mediante técnicas diagnósticas.

Hoy en día se asume que el sustrato fisiopatológico fundamental que subyace, entre varios otros, en un gran número de casos al cuadro de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFep) es la disfunción diastólica, aunque persiste todavía cierta controversia al respecto. En la fisiopatología de la ICFep juegan un papel muy importante distintos agentes, entre ellos el endotelio y la circulación periférica, entidades crónicas como la hipertensión arterial, la obesidad y factores como la edad y el sedentarismo.

En la práctica clínica, durante años, en muchas ocasiones era difícil demostrar la presencia de disfunción diastólica sin recurrir a medidas invasivas como el estudio hemodinámico. Con el desarrollo de la ecocardiografía, dado su carácter no invasivo, se ha ampliado el espectro de pacientes a los que es posible estudiar la función cardíaca, incluida la diastólica y que previamente y de otra manera no hubieran sido sometidos a estudios invasivos, dado el exceso de riesgo en comparación al beneficio potencial. En pacientes añosos, con comorbilidad importante, durante los últimos años ha sido posible una evaluación ecocardiográfica de la función diastólica. Por tanto, se dispone de una herramienta de extraordinaria eficacia para demostrar una anomalía funcional como es la disfunción diastólica que apoya el diagnóstico de IC, según lo recomendado por las guías de práctica clínica. Disponemos hoy en día de una serie de criterios más objetivos para su diagnóstico.

En 2007 se presentó un documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología con la actualización de los criterios de diagnóstico de la IC FEp. Según ese documento tenían que cumplirse simultáneamente tres condiciones para el diagnóstico de IC FEp: 1) presencia de síntomas y signos de IC, 2) FEVI > 50%, en un VI no dilatado, definido entonces como un VI con un volumen telediastólico indexado para superficie corporal < 97 ml/m<sup>2</sup>. Según las guías actuales se considera que el ventrículo izquierdo no está dilatado si el volumen telediastólico indexado es < 74 ml/m<sup>2</sup>, 3) evidencia de presiones de llenado del VI elevadas. La demostración de la elevación de las presiones de llenado del VI puede ser realizada por medio del estudio hemodinámico invasivo (el examen *gold standard*, pero de difícil aplicación en la práctica clínica) o por la combinación de varios parámetros ecocardiográficos y la medición de los péptidos natriuréticos<sup>6</sup>. Posteriormente en 2016, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología mantienen la definición de insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección preservada, exigiendo además la demostración de una anomalía cardíaca estructural o funcional y la elevación de péptidos natriuréticos e introducen un nuevo grupo con fracción de eyección comprendida entre 40 y 50% que se denomina IC con fracción de eyección intermedia, “mid range” por su nombre en inglés<sup>1</sup>.

Tabla 1. Tipos de insuficiencia cardíaca por grupos de fracción de eyección

Tipo de IC	ICFEr	ICFEm	ICFEp
Criterios	síntomas±signos	síntomas±signos	síntomas±signos
	FEVI<40%	FEVI 40-49%	FEVI≥50%
		Péptidos natriuréticos elevados* y al menos un criterio adicional:  1. Enfermedad estructural cardíaca**  2. Disfunción diastólica***	Péptidos natriuréticos elevados* y al menos un criterio adicional:  1. Enfermedad estructural cardíaca**  2. Disfunción diastólica***

\* BNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml. \*\*Hipertrofia ventricular izquierda o índice de volumen auricular izquierdo > 34 ml/m<sup>2</sup>. \*\*\*Las alteraciones funcionales más importantes son una relación E/e' promedio ≥13, e' promedio septal y lateral < 9 cm/seg. Otras mediciones importantes obtenidas con ecocardiografía son el strain longitudinal y la velocidad de regurgitación tricuspídea. IC (insuficiencia cardíaca), FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo).

En 2019, se publica un nuevo documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología con un algoritmo diagnóstico que se asienta en las definiciones previas matizándolas y se propone un *score* diagnóstico también en base a los parámetros derivados de la ecocardiografía doppler para estimar las presiones de llenado y los niveles de péptidos natriuréticos<sup>7</sup>. Se propone un proceso diagnóstico en varios pasos. Se recomienda en primer lugar, una evaluación clínica y con pruebas complementarias como el ECG y el ecocardiograma (que debe realizarse en todo paciente con sospecha de IC). El segundo paso integra en el *score* diagnóstico datos ecocardiográficos de función diastólica ventricular, derivados de ecocardiografía doppler, dimensiones (volúmenes indexados para superficie corporal) de aurícula izquierda, junto con los valores de los péptidos natriuréticos. Con lo cual ya se podría llegar al diagnóstico que permitiría de esta forma iniciar el tratamiento médico en la inmensa mayoría de los casos, pero si persisten dudas se podría recurrir a pruebas funcionales en algunos casos inicialmente no indicadas o pruebas invasivas que no se realizan en la práctica por ser poco operativas y por ausencia de disponibilidad en el día a día, salvo casos muy excepcionales y en centros seleccionados. Más aún teniendo en cuenta la elevada incidencia y prevalencia de esta entidad y el perfil de los pacientes que la padecen. Los pacientes que ingresan con insuficiencia cardíaca son de edad avanzada con elevada comorbilidad, asociada al envejecimiento de la población<sup>8</sup>, con una edad media de 77 años, datos de España, y con la IC con FE preservada como la más frecuente (51%) gracias a la mejora de los cuidados recibidos por los pacientes que han producido cambios importantes en la epidemiología de la insuficiencia cardíaca en los últimos años<sup>9</sup>.

El grupo de la Clínica Mayo había publicado en 2018 una herramienta diagnóstica, el H2FPEP *score*, desarrollada y validada para el estudio de pacientes con disnea y sospecha de ICFEp. Para orientar el proceso diagnóstico ante uno de los retos que más dificultad continúa suponiendo en el campo de la IC. Ante la necesidad de tratar de utilizar métodos diagnósticos de la ICFE con FE preservada de carácter no invasivo, este *score* está basado también en datos clínicos analíticos y ecocardiográficos como son la presencia o no de obesidad (IMC mayor a 30) (H del inglés *Heavy*), la presencia o no de Hipertensión arterial (H), de fibrilación auricular (F), la presencia de hipertensión pulmonar definida como PAPs > 35 mmHg (P), la edad del paciente (E) del inglés *Elder* > 60, y la presencia de presiones de llenado elevadas del ventrículo

izquierdo (F del inglés Filling) definida como relación  $e/e'$  en el ecocardiograma mayor a 9. Permitiendo descartar el diagnóstico con puntuaciones de 1 o 0 o establecer el diagnóstico (6-9) en la puntuación<sup>10</sup>.

La aparición de diversas herramientas y puntuaciones para ayudar al diagnóstico en los últimos años es reflejo del hecho de que el diagnóstico de la IC continúa entrañando un reto en la práctica para los médicos (especialmente difícil resulta en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada). El mismo sigue basándose en la sospecha clínica junto con la cada vez más inestimable ayuda de las técnicas diagnósticas no invasivas entre las que el ecocardiograma y los biomarcadores de insuficiencia cardíaca desempeñan un papel protagonista para poder demostrar una anomalía morfológica o funcional a nivel cardíaco.

Actualmente no existen tratamientos disponibles que hayan demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con ICfEp, por esta razón es incluso más importante identificar pacientes en riesgo aumentado de presentar eventos cardíacos para ofrecerles un seguimiento y monitorización más estrechos.



## A. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada e intermedia. Disfunción diastólica y la disfunción sistólica subclínica

La diástole es el período del ciclo cardíaco que se extiende por convención desde el cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral. Durante esta fase se produce el llenado de sangre de la cavidad ventricular. Este proceso está determinado tanto por fuerzas activas como pasivas<sup>11</sup>. Es un auténtico entramado de acontecimientos relacionados entre sí que condicionan el llenado del ventrículo.

La función ventricular derecha desempeña un importante papel para proporcionar una adecuada precarga al VI. Las fases de la diástole del ventrículo derecho son análogas a las del ventrículo izquierdo con la diferencia en individuos normales de que la duración total es ligeramente inferior, debido a que el periodo de eyección sistólica del ventrículo derecho es ligeramente más largo que el del izquierdo y consecuentemente se acorta ligeramente el periodo diastólico<sup>12</sup>.

Durante la primera parte de la diástole, se produce liberación en diástole precoz de energía potencial almacenada durante sístole y tiene lugar la relajación activa que por tanto requiere consumo de energía por parte del miocardio para ejercer los siguientes procesos:

1) Reintroducir las moléculas de calcio en su lugar de almacenamiento a nivel intracelular (el retículo sarcoplásmico). La relajación comienza con el desacoplamiento de los puentes de unión entre actina y miosina generados en la sístole previa, dependiendo ello de una adecuada coordinación secuencial y velocidad de este proceso así como del número de puentes existentes en la sístole precedente. Depende también de un adecuado flujo del ión calcio intracelular ( $Ca^{2+}$ ) que debe ser retirado del citoplasma e introducido en el retículo sarcoplásmico gracias a la acción de la  $Ca^{2+}$ -ATPasa del Retículo Sarcoplásmico (SERCA2), para llegar a alcanzar los bajos niveles diastólicos de calcio; esto es posible cuando se inactiva mediante fosforilación el fosfolambán<sup>13</sup>.

También juega un papel en este proceso la impedancia aórtica que se relaciona con la poscarga y por tanto con la carga sistólica que influye sobre la relajación subsiguiente<sup>14</sup>.

2) La retracción elástica del ventrículo. Ésta se debe a la liberación de energía elástica almacenada en el miocardio durante la fase anterior del ciclo, la contracción sistólica y

la retracción elástica ayuda a producir el llenado mediante la succión de sangre por el ventrículo durante la diástole.

Más adelante, durante la segunda parte de la diástole, predominan en cambio las fuerzas pasivas, entre ellas las que se relacionan con una propiedad fundamental como es la distensibilidad del miocardio. En la parte final de la diástole juegan un papel importante otros componentes añadidos, como la interacción entre ambos ventrículos y la restricción ejercida por el pericardio al llenado ventricular.

De manera más pormenorizada, se distinguen cuatro fases consecutivas durante la diástole ventricular, cada una de ellas con fenómenos, mecanismos y características propias<sup>15</sup>. Estas cuatro fases se denominan:

- a) Fase de relajación isovolumétrica.
- b) Fase de llenado rápido.
- c) Diástasis.
- d) Fase de llenado tardío causado por la contracción auricular.

(a) La fase de relajación isovolumétrica se extiende desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral. El cierre valvular aórtico va seguido de un rápido descenso en la presión ventricular izquierda. Durante este periodo, tiene lugar la relajación activa y el ventrículo es una cámara cerrada en el que se produce una disminución rápida de la presión con un volumen constante. La velocidad con la que disminuye la presión intraventricular en esta fase afecta al llenado ventricular en las siguientes.

Aunque estrictamente hablando esta fase no es completamente isovolumétrica, ya que el cambio de posición de las fibras miocárdicas que tiene lugar en este periodo del ciclo produce un cierto grado de modificación del volumen ventricular.

Su duración normal es aproximadamente entre 50 y 100 milisegundos en individuos normales. Pero puede variar con la edad y la frecuencia cardíaca.

Cuando la presión ventricular izquierda cae por debajo de la presión de aurícula izquierda, la válvula mitral se abre, poniendo fin a esta fase con relajación isovolumétrica.

(b) La fase de llenado rápido se inicia con la apertura de la válvula mitral y durante ella se produce la mayor parte del llenado ventricular, un llenado rápido, el cual es inducido por el gradiente de presión que creado entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda. Se trata de una fase que continúa siendo activa y durante la cual el volumen ventricular se incrementa significativamente a pesar de que la presión de dicha cámara continúa disminuyendo. Esto es así porque el gradiente transmitral no solo se debe al aumento de la presión en aurícula izquierda, sino que también se produce succión de la sangre por parte del ventrículo en el proceso de relajación, que continúa aún en este periodo. La velocidad del flujo entre aurícula y ventrículo izquierdos está influenciada en esta fase por varios factores, entre los que se encuentran la diferencia de presión entre ambas cámaras, el fenómeno activo de relajación ventricular y la distensibilidad auricular y ventricular.

(c) La tercera fase o fase de diastasis, comienza cuando la presión auricular izquierda y del ventrículo izquierdo se igualan. A partir de este momento, el llenado ventricular pasa a ser pasivo, puesto que ya ha terminado la relajación activa del miocardio. El llenado se produce gracias a la sangre que llega a la aurícula procedente de las venas pulmonares. Este volumen de sangre atraviesa la aurícula izquierda, la cual se comporta durante esta fase como un conducto absolutamente pasivo. La variación del volumen ventricular no representa grandes cambios durante este periodo y los velos de la válvula mitral mantienen una posición semiabierta. La duración de la diastasis depende fundamentalmente de la frecuencia cardíaca, siendo mayor con frecuencias lentas, y desapareciendo por el contrario prácticamente con la taquicardia. La distensibilidad ventricular se puede definir como la relación entre el aumento de volumen respecto al incremento de presión, haciendo referencia a las propiedades pasivas del miocardio ventricular.

(d) En la cuarta fase, que coincide con la onda P del electrocardiograma, la contracción auricular termina de completar el llenado del ventrículo izquierdo, hasta el cierre de la válvula mitral que pone fin a la diástole. Con la contracción auricular la presión de aurícula izquierda supera de nuevo a la del ventrículo izquierdo permitiendo así paso de flujo sanguíneo otra vez en dirección ventricular. Este periodo contribuye en promedio entre el 15 al 20% del llenado ventricular en individuos sanos. Intervienen varios factores importantes, como la distensibilidad ventricular, la capacidad de

contracción de la aurícula y el mantenimiento de la correcta sincronía aurículoventricular. En pacientes con distensibilidad del ventrículo reducida, la contracción auricular izquierda es especialmente importante ya que puede llegar a ser la responsable de hasta el 40% del llenado diastólico ventricular.

En condiciones normales, la función diastólica debe garantizar un llenado normal del ventrículo izquierdo tanto en reposo como durante el ejercicio con unas presiones de llenado normales.

Las funciones sistólica y diastólica ventricular izquierda están íntimamente relacionadas. Es fundamental tener presente esta interrelación que existe entre contracción y relajación miocárdica lo que implica un firme nexo de unión entre diástole y sístole. Aunque la función primordial de la bomba cardíaca es la eyección de sangre hacia la circulación periférica ésta no podría nunca llevarse a cabo en condiciones adecuadas si previamente no se hubiese producido un llenado de la cavidad y acomodado ese volumen de sangre con unas presiones de llenado adecuadas. Ello tiene implicaciones a la hora de estudiar la función ventricular y todo estudio de la misma precisa y exige una detallada valoración de ambas funciones, tanto sistólica como diastólica.

Considerar cuidadosamente la fisiología de la diástole y relacionarla con los mecanismos que tienen lugar en las distintas fases anteriormente expuestas permite una aproximación metódica para un estudio basado en el mecanismo causal mediante el cual se puede describir, analizar y graduar de manera no invasiva la disfunción diastólica, integrando la información procedente de distintos parámetros<sup>13,15</sup>.

Aunque la disfunción diastólica ha sido ampliamente considerada como la clave fisiopatológica de la ICFEp y se ha denominado por tanto clásicamente insuficiencia cardíaca diastólica, se ha observado cierto grado de disfunción sistólica subclínica en muchos de estos pacientes (pese a que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se mantenga normal). Esta disfunción puede ponerse de manifiesto mediante técnicas de estudio de la deformación miocárdica como se verá con más detalle más adelante. Así lo demuestra el estudio de Kraigher y colaboradores, que incluyó 219 pacientes, en el cual el strain longitudinal se encontraba significativamente reducido respecto a controles

sanos y una función longitudinal anormal estaba presente en el 66.7% de los pacientes con ICFEp independientemente de los parámetros de disfunción diastólica<sup>16</sup>.

## B. Ecocardiografía en el estudio de la función ventricular sistólica y diastólica en insuficiencia cardíaca

La función sistólica ventricular izquierda se ha evaluado clásicamente mediante la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, que permite clasificar a los pacientes con insuficiencia cardíaca en fracción de eyección deprimida (ICFEr) cuando la fracción de eyección es menor al 40%, e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia (ICFEm) cuando la FEVI se encuentra entre 40-50% y en IC con fracción de eyección preservada (ICFEP) cuando la fracción de eyección es mayor al 50%. Actualmente es posible el estudio de la función sistólica ventricular izquierda también mediante técnicas de estudio de parámetros de deformación miocárdica<sup>5,8</sup> y la detección de disfunción miocárdica aún con fracción de eyección preservada<sup>13</sup> con las implicaciones clínicas que ello conlleva en la práctica clínica como se explicará más adelante.

El análisis detallado de la función diastólica es también un elemento fundamental en la evaluación de la función ventricular. La ecocardiografía permite estudiar la función diastólica del ventrículo izquierdo mediante las técnicas doppler en sus distintas variedades: pulsado, color, doppler tisular y mediante técnicas de estudio de deformación y ecocardiografía bidimensional.

El estudio de la función diastólica se puede realizar más concretamente a través de distintos parámetros ecocardiográficos derivados del patrón de flujo diastólico transmitral (a), del doppler tisular anular mitral (b), la dimensión de la aurícula izquierda (c), la presión arterial pulmonar sistólica estimada (d).

a) Estudio del flujo transmitral con doppler pulsado. Es una de las herramientas principales para la valoración de la función diastólica. Se pueden identificar en el registro doppler dos ondas positivas en diástole: la onda E correspondiente al llenado pasivo del ventrículo izquierdo y la onda A en ritmo sinusal tras la contracción auricular (tras la onda P del electrocardiograma). La metodología correcta para la obtención de un adecuado registro requiere la colocación del volumen de muestra (región donde se estudia el flujo) del doppler pulsado a nivel del borde libre de los velos de la mitral abierta en el plano apical de cuatro cavidades. Una alineación correcta (angulación inferior a 20°) con el flujo para lo que puede ser de ayuda el

doppler color. Esto es importante para evitar la infraestimación de velocidades. Se recomienda la valoración en apnea espiratoria no forzada ya que se pueden producir ligeras variaciones de velocidad a lo largo del ciclo respiratorio. Las mediciones más importantes para el análisis son la velocidad de las ondas E y A y su relación (E/A), y el tiempo de desaceleración de la onda E.

b) el doppler tisular (DTI) a nivel del anillo mitral permite valorar la velocidad de contracción y relajación del miocardio. En la proyección apical de cuatro cavidades se debe posicionar el volumen muestra de doppler tisular a nivel del anillo mitral septal y lateral, con cuidado en su colocación para que no se introduzca en aurícula izquierda en sístole. Se obtienen tres ondas a lo largo del ciclo cardíaco: una positiva coincidiendo con la contracción ventricular (onda S o sistólica) y dos ondas negativas diastólicas que son e' (velocidad de la fase de llenado rápido) y a' (velocidad coincidiendo con la contracción auricular). Los valores considerados como normales, son una velocidad de onda e' septal mayor a 7 cm/seg y una e' lateral mayor a 10 cm/seg, aunque estos valores pueden variar con la edad<sup>17</sup> de tal manera que en mayores de 75 años se consideran disminuidos por debajo de 5 cm/seg la e' septal y de 7 cm/seg la e' lateral<sup>18</sup>. La velocidad de las ondas del doppler tisular está menos influenciada por los cambios en las condiciones de carga como la precarga y presentan menor variación con la frecuencia cardíaca que el patrón de flujo diastólico con doppler pulsado transmitral, ya que la relajación ocurre antes que el llenado. De esta forma, al presentar menos influencia de la precarga, el DTI anular mitral desenmascara un patrón diastólico pseudonormal que presentará velocidad de onda e' baja aunque la velocidad de onda E se mantenga normal<sup>19</sup>. Ya que la velocidad en anillo lateral es normalmente mayor que en anillo septal, se recomienda realizar el promedio entre ambas. Con el ecocardiograma es posible obtener varios parámetros diastólicos que permiten estimar las presiones de llenado del VI. El más utilizado y fácil de interpretar es la relación E/e', obtenida por la razón entre el pico de velocidad del flujo transmitral (onda E) y la velocidad de desplazamiento del anillo mitral, determinada a partir del Doppler tisular (onda e'). La presencia de una relación E/e' > 15, a nivel de la pared septal (o valor promedio de anillo septal y lateral es 14) significa la presencia de presiones de llenado elevadas, mientras un valor de E/e' septal < 8 traduce presiones normales. Para valores intermedios de E/e', entre 8 y 15, será

necesario integrar esta información con los otros parámetros ecocardiográficos de evaluación de la función diastólica.

c) Volumen de aurícula izquierda. Las dimensiones de aurícula izquierda aumentadas reflejan la sobrecarga crónica de presiones ventriculares que conlleva fenómenos de remodelado auricular con fibrosis y dilatación de la misma. Se debe medir el volumen mediante ecocardiografía bidimensional (mediante el método área-longitud o preferiblemente mediante el método de sumación de discos (método de Simpson) biplanar (en los planos de cuatro y dos cámaras). Se debe indexar para la superficie corporal del individuo y se considera volumen aumentado sugestivo de disfunción diastólica a partir de  $34 \text{ ml/m}^2$ .

d) Presión sistólica arterial pulmonar. Se estima a partir de la velocidad máxima del flujo de regurgitación tricuspídea (que representa el gradiente entre ventrículo derecho y aurícula derecha) al que se suma la presión en aurícula derecha. Las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo incrementadas en la disfunción diastólica elevan la presión auricular izquierda y retrógradamente la presión capilar pulmonar, determinando de esta forma la presencia de hipertensión arterial pulmonar postcapilar. A efectos de evaluación de la función diastólica se considera una velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea elevada por encima de los  $2,8 \text{ m/seg}$  como sospechosa de hipertensión pulmonar secundaria a la disfunción diastólica.

Es importante remarcar que los valores normales de los índices ecocardiográficos funcionales de la disfunción diastólica del VI también dependen de la edad fundamentalmente, y en menor medida de otros condicionantes como son la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco, el intervalo PR del electrocardiograma o el tamaño del anillo mitral entre otros.

Aunque la ecocardiografía es la técnica de imagen que permite el estudio más completo y accesible actualmente para el diagnóstico de disfunción diastólica, no hay ningún parámetro ecocardiográfico que por sí solo tenga suficiente precisión para diagnosticar de manera inequívoca disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Por tanto se recomienda un examen ecocardiográfico integrado y exhaustivo que incorpore datos derivados de la ecocardiografía doppler y los datos más relevantes obtenidos de



la ecocardiografía bidimensional debiendo ésta incluir la evaluación de las anomalías estructurales (hipertrofia del VI, dilatación de la aurícula izquierda) y funcionales<sup>20</sup>.

Así, según las guías de consenso de las sociedades americana y europea de ecocardiografía de evaluación de la disfunción diastólica se deben tener presentes los cuatro parámetros descritos anteriormente. En presencia de fracción de eyección ventricular izquierda preservada en concreto la relación E/e' promedio  $>14$ , la velocidad de la e' septal  $<7$  cm/seg o lateral  $< 10$  cm/seg, el volumen de aurícula izquierda indexado  $>34$  ml/m<sup>2</sup> y la velocidad máxima de insuficiencia tricúspide  $>2,8$  m/seg. Si más de dos de ellos están presentes existe disfunción diastólica, y si están presentes dos de ellos, indeterminada. Si solo está presente uno de ellos la función diastólica es normal.

### C. Estudio de la función ventricular mediante técnicas de deformación miocárdica

El estudio de la función cardíaca mediante técnicas de imagen, y más concretamente mediante ecocardiografía ha permitido aumentar el conocimiento acerca del funcionamiento del corazón.

El desarrollo progresivo de esta técnica de imagen con la incorporación de avances tecnológicos como las técnicas del estudio de deformación miocárdica (*strain*) ha hecho posible profundizar en el entendimiento de una serie de mecanismos de contracción y relajación interrelacionados y sofisticados que tienen que ver con una especial disposición anatómica de las fibras cardíacas. Gracias a los estudios del anatomista Torrent Guasp, se demostró que las fibras miocárdicas derivan de una gran banda muscular continua que se enrolla en una doble hélice que gira sobre sí misma para organizarse en las distintas cámaras cardíacas<sup>21</sup>.

La disposición de las fibras miocárdicas en una banda condiciona la morfología y función del corazón de manera que éste no es una simple bomba sino que los mecanismos de contracción y relajación son mucho más complejos, con movimientos de acortamiento en su eje mayor, de rotación y de torsión en distintos sentidos que hacen que el corazón sea más eficiente en su función<sup>22</sup>. Las fibras se desplazan de manera longitudinal (predominantemente las fibras del subendocardio), radial y circunferencial y estos movimientos se pueden estudiar mediante las técnicas de *strain* y *strain rate*. Así, las técnicas de deformación permiten estudiar el movimiento del miocardio de manera mucho más precisa y además una detección más precoz (en estadios subclínicos) de la disfunción miocárdica ventricular de diversas entidades patológicas<sup>23</sup>.

#### Definiciones de los términos *strain* (deformación) y *strain rate* (velocidad de deformación)

El *strain* (denominado por la letra griega  $\epsilon$ ) y *strain rate* (por su siglas SR o s-1) son índices de deformación miocárdica regional y global. El *strain* representa la deformación y el *strain rate* la velocidad con que la deformación se produce. *Strain* y *strain rate* se interrelacionan por la derivación temporal de la misma forma que la distancia y la velocidad. Inicialmente fueron aplicadas en pruebas de tensión para describir las propiedades de los materiales en el campo de la ingeniería estructural.

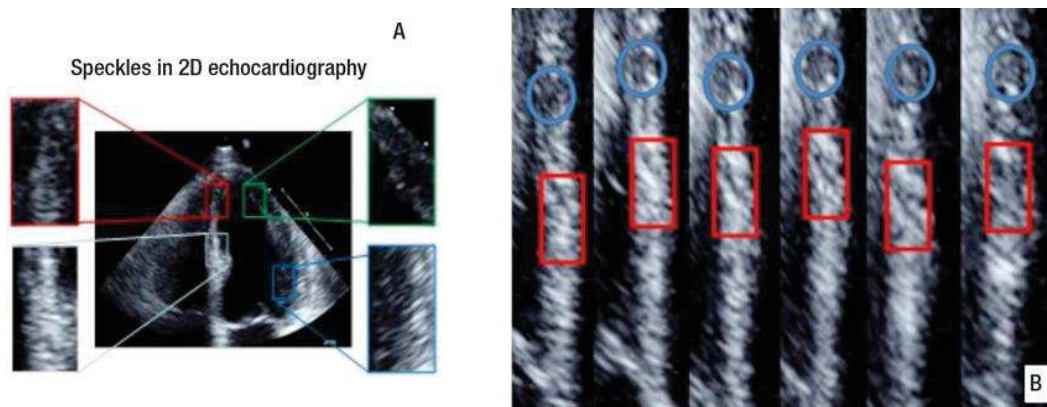
Desde un punto de vista teórico, el *strain* representa el cambio fraccional en la longitud de un segmento del miocardio, relacionado con la longitud inicial en telediástole (*strain* Langraniana o natural). Si denominamos  $L(t)$  a la longitud de un determinado segmento del miocardio en cualquier momento del ciclo cardíaco y  $L(0)$  como longitud inicial, el *strain* natural o Langraniana ( $\epsilon$ ) se define como  $L(t) - L(0) / L(0)$  y se relaciona con la distancia entre dos puntos materiales del miocardio, ambos siguiendo el movimiento durante la contracción y relajación. La relación con la longitud instantánea también puede ser utilizada, en este caso hablando de *strain* Euleriana. El *strain* normalmente se expresa como porcentaje<sup>24</sup>.

Por convención, un valor positivo de *strain* refleja el alargamiento con relación a su tamaño original, mientras que un valor negativo refleja el acortamiento de su tamaño. Los tres estándares principales de deformación (longitudinal, radial y circunferencial) forman un eje perpendicular en el sistema de coordenadas internas del corazón durante la sístole: acortamiento longitudinal, acortamiento circunferencial y engrosamiento radial<sup>25</sup>. Por lo tanto, para el *strain* longitudinal y el circunferencial los valores serán negativos (puesto que se produce un acortamiento de las fibras en este sentido) y el *strain* y *strain rate* describen la contracción de los distintos segmentos del miocardio en ese sentido. Para la deformación en sentido radial la contracción sistólica es representada por valores positivos de *strain* y *strain rate* ya que se produce un aumento de la longitud de la fibra respecto a su longitud original en sentido radial.

El *strain* del ventrículo izquierdo se puede estudiar mediante el Doppler tisular (TDI). El doppler tisular fue la herramienta de estudio que se empleó al principio para el estudio del *strain*. Sin embargo, esta técnica presenta ciertas limitaciones, entre las que se encuentran que está condicionada por la dirección del haz de ultrasonido y normalmente es realizada solo en dirección longitudinal o en unos pocos segmentos seleccionados, en las direcciones radial o circunferencial<sup>26</sup>. El método consume tiempo, y es muy sensible al ángulo, tiene alta variabilidad intra e interobservador y además requiere protocolos de imagen específicos y un alto nivel de experiencia del operador. Todo ello ha limitado su uso en la práctica clínica, a pesar de que ha sido ampliamente utilizado en estudios de investigación<sup>27</sup>.

Para superar el significativo problema de la dependencia de ángulo en el análisis de *strain* por el Doppler tisular y otras importantes limitaciones, se desarrolló la técnica de estudio y verificación de *strain* mediante el rastreo de puntos o “*speckles*” por la ecocardiografía bidimensional (2D-STE) (*speckle tracking*)<sup>23-24</sup>. Esta técnica se basa en el seguimiento de puntos del miocardio y su análisis posterior permite la determinación del *strain*. Los *speckles* son señales refringentes dentro del tejido que pueden captarse y seguirse a lo largo del ciclo cardíaco. Son así marcas acústicas que se corresponden con los puntos blancos visibilizados en las imágenes en escala de gris en la ecocardiografía bidimensional y representan estándares específicos del tejido en el miocardio. Suponen de esta manera la impresión o “huella” digital de un determinado segmento miocárdico a lo largo del ciclo cardíaco. El software de análisis del equipo de ecocardiografía con *speckle tracking* por el eco bidimensional identifica los *speckles* (puntos con características únicas) y rastrea sus movimientos en todas las direcciones. De tal forma que el *strain* (deformación del miocardio) es evaluado en base a la comparación de los estándares cuadro por cuadro a lo largo del ciclo cardíaco<sup>28</sup>.

Figura 1. Ecocardiografía con *speckle tracking*



Adaptado de: Davis AM, Adams D, Venkateshvaran A, Alenezi F. Speckle tracking strain echocardiography: What sonographers need to know! *J Indian Acad Echocardiogr Cardiovasc Imaging* 2017;1:133-9 (27.)

Los índices de deformación fueron introducidos y validados en Cardiología utilizando la RMC. La precisión del *strain* fue comparada y validada experimentalmente respecto a las técnicas de referencia: la sonomicrometría y la RMC. En un inicio mediante la comparación respecto a la medición de manera invasiva en vivo con sonomicrometría y más adelante clínicamente respecto a técnicas de marcado

(*tagging*) por resonancia magnética<sup>30</sup> que permitía ya una cuantificación no invasiva de la deformación miocárdica pero de acceso más limitado y mayor coste en la práctica.

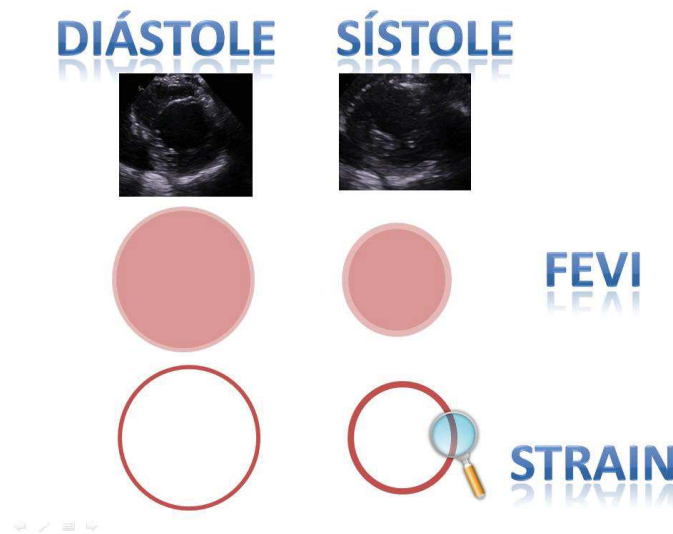
La determinación del *strain* mediante ecocardiografía bidimensional con seguimiento (*tracking*) de señales ecocardiográficas había sido validada frente a sonomicrometría (técnica invasiva basada en el mapeo de las posiciones de pares de cristales con respecto a puntos de referencia cardíacos de superficie) en corazones de oveja (en animales, al ser técnica invasiva cruenta) mostrando buena correlación entre ambas técnicas<sup>31</sup>.

Posteriormente en el estudio de Amudsen y colaboradores, la determinación del *strain* sistólico mediante ecocardiografía fue validada primero frente a sonomicrometría en perros y también frente a la resonancia magnética en humanos en un estudio clínico con voluntarios sanos y sujetos con cardiopatía, demostrando que mediante ecocardiografía era posible proporcionar mediciones precisas, fiables e independientes del ángulo de insonación de la deformación miocárdica<sup>32</sup>.

#### Aplicabilidad clínica del estudio del strain mediante speckle tracking en la IC con FEVI preservada e intermedia. Utilidad en la práctica clínica de los parámetros de deformación para el estudio de insuficiencia cardíaca con FEVI preservada e intermedia

Las medidas del *strain* y *strain rate* obtenidas mediante speckle tracking reflejan directamente el movimiento del miocardio proporcionando una mejor evaluación de la función miocárdica en comparación con la fracción de eyección, la cual tiene importantes limitaciones para detectar grados de disfunción sutil o incipiente del músculo cardíaco al ser la FEVI un marcador subrogado indirecto de la función sistólica pues refleja los cambios de volumen intracavitarios más que representar un marcador directo de la función miocárdica<sup>33</sup>. Hay que recordar que la fracción de eyección se calcula mediante la fórmula de volumen telediastólico menos volumen telesistólico y dividido por el volumen telediastólico;  $FE = (VTD-VTS)/VTD$ . Así, mientras que la fracción de eyección refleja cambios en el volumen de cavidades, con las técnicas de deformación es posible aproximarse al estudio de la fibra, del miocardio.

Figura 2. Estudio de la función ventricular mediante fracción de eyección y *strain*



*FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo)*

A pesar de una FEVI preservada los pacientes con ICfEp pueden tener una función sistólica longitudinal y función diastólica global del VI deterioradas, que pueden medirse utilizando el estudio de la deformación longitudinal global (SLG) del VI. Además de otros parámetros como la excursión sistólica anular mitral, la velocidad diastólica de doppler tisular anular mitral y velocidades sistólicas.

Es por ello que la ICfEp no es sinónimo de IC con función sistólica preservada, sino que estos pacientes generalmente tienen disfunción sistólica subclínica o clínica del ventrículo izquierdo que puede evidenciarse con SLGVI<sup>16</sup>.

En esta situación, la disfunción subclínica miocárdica puede ser identificada mediante una reducción de la función longitudinal, quizás porque las fibras subendocárdicas son las más susceptibles al daño miocárdico<sup>34</sup>.

También se puede complementar el estudio de la función diastólica con las técnicas de deformación. Según las Sociedades Europea y Americana de Ecocardiografía, la evaluación ecocardiográfica de la función diastólica del VI, debe ser realizada mediante el análisis del flujo mitral, del Doppler tisular mitral (velocidades diastólicas precoces y tardías) y las dimensiones de aurícula izquierda y estimación de presión sistólica pulmonar. El uso del *strain* y *strain rate* por el 2D-STE (ecocardiografía bidimensional por *speckle tracking*) puede ayudar en el cálculo de presión de llenado del VI y el *strain*

longitudinal global disminuido puede contribuir a desenmascarar la alteración de la función diastólica y de disfunción sistólica incipiente<sup>35</sup>.

La medición mediante el *strain* de la función global del VI (mediante el *strain* longitudinal global) ha demostrado ser de utilidad en el diagnóstico precoz y estratificación pronóstica de múltiples patologías cardíacas, como la hipertensión arterial<sup>36</sup>, la cardiotoxicidad secundaria a los tratamientos en oncología<sup>37,38</sup> o las valvulopatías<sup>39,40</sup>.

De entre todos los parámetros que se pueden estudiar mediante las técnicas de deformación miocárdica por speckle tracking, el *strain* longitudinal global es el parámetro más utilizado y el más ampliamente estudiado, del que se dispone de más datos. Un valor reducido del SLG se ha asociado consistentemente con un pronóstico peor y una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares adversos. La evidencia acumulada durante los últimos años muestra que el *strain* (*strain* longitudinal global) es más sensible que la FEVI y aporta información pronóstica adicional<sup>41</sup>.

Este importante valor pronóstico se ha puesto de relieve en diversos estudios. En un metaanálisis que incluyó 5721 pacientes se observó que la mortalidad estaba relacionada independientemente con los valores *strain* con mayor fuerza que la fracción de eyección, así pues existe evidencia del valor pronóstico del *strain* longitudinal global, siendo superior a la fracción de eyección para predecir eventos adversos cardiovasculares<sup>42</sup>.

La utilización del *strain* permite además una clasificación pronóstica diferenciada en función del grado de afectación del *strain* de manera independiente a la fracción de eyección. En el estudio de Jin Joo Park y colaboradores<sup>43</sup>, que incluyó una gran cohorte de pacientes (4172 pacientes) con insuficiencia cardíaca, con FEVI preservada, intermedia y deprimida (<40%) se realizó *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo y se estratificó también a los pacientes en base al valor de SLG como ligeramente deprimido (>12,6% en valor absoluto), moderadamente deprimido (de 8.1% a 12,6% en valor absoluto) o severamente deprimido (<8%). En un seguimiento a largo plazo (5 años), los pacientes con FEVI reducida (<40%) tenían en este estudio una mortalidad (41%) ligeramente mayor respecto a FEVI intermedia y preservada (38% y 39%, respectivamente), mientras que los pacientes con *strain* reducido tenían



una mortalidad significativamente mayor (49% para *strain* severamente reducido), 38% para *strain* moderadamente reducido y 34% para ligeramente reducido. Los pacientes con reducción moderada y severa del *strain* tenían mortalidad significativamente más alta en el seguimiento, sin embargo, la FEVI no se asoció con Mortalidad). Los autores observaron de esta manera que el SLG se asociaba de manera independiente de la FEVI con el pronóstico adverso, sugiriendo que se debería considerar la realización estándar del *strain* longitudinal global en todos los pacientes con IC.

Por todo ello los parámetros de deformación miocárdica como el *strain* longitudinal global parecen comportarse como predictores más precoces de disfunción miocárdica que la FEVI y otros parámetros de estudio con doppler (que hasta ahora habían sido los clásicamente más utilizados) y además aportando un valor pronóstico adicional.

#### Utilidad del estudio del *strain* mediante *speckle tracking* en la hipertensión arterial

En un número muy importante de pacientes la etiología que subyace a la ICFEp es la HTA (cardiopatía hipertensiva). Aunque la etiología es multifactorial la hipertensión arterial (HTA) representa la causa principal de IC en el grupo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada<sup>44</sup>. Se han comunicado una prevalencia de HTA del 80,3% en IC con FEVI >50% y del 79,2% en IC con FEVI intermedia (40-50%)<sup>45</sup>.

De acuerdo con la teoría del continuum cardiovascular a partir de los trabajos de Dzau y colaboradores<sup>46</sup>, la HTA junto con otros factores de riesgo cardiovascular, inician una cascada de alteraciones a nivel molecular con disregulación de mediadores neurohormonales que se traducen en hipertrofia ventricular junto con remodelado y fibrosis. La HTA induce modificaciones en la estructura del ventrículo izquierdo, con el desarrollo de fibrosis y a nivel macroscópico la hipertrofia puede adoptar diferentes estándares: remodelado concéntrico, hipertrofia concéntrica e hipertrofia excéntrica.

En los estudios de Kouzu y colaboradores se demostró que el *strain* longitudinal está reducido en pacientes con HTA e hipertrofia, en comparación con individuos sanos control<sup>47</sup>. En los pacientes hipertensos se produce una afectación de las fibras circunferenciales (las que se encuentran en la parte media de la pared ventricular), y ello precede a la aparición de reducción de la fracción de eyección. Con la utilización de las técnicas de *speckle tracking* y determinación de los parámetros de deformación



miocárdica se ha observado que el strain longitudinal puede estar afectado antes, aun cuando el circunferencial sea normal<sup>48</sup>. La base fisiopatológica que apoya este hecho como expresión de la fibrosis que tiene lugar en la disfunción diastólica en insuficiencia cardíaca se ha puesto en relación con los biomarcadores. Los hallazgos de mecánica ventricular alterada en HTA se ven reforzados por el hecho de que pacientes hipertensos con fracción de eyección normal pero con disminución del strain longitudinal presentan concentraciones séricas elevadas del inhibidor tisular de matriz metaloproteasa 1 (TIMP-1) que es un biomarcador de remodelado fibrótico del miocardio ventricular<sup>49</sup>. El strain longitudinal global de ventrículo izquierdo deprimido ha demostrado también ser predictor de eventos adversos cardiovasculares en pacientes hipertensos bajo tratamiento antihipertensivo<sup>33</sup>.

#### Disfunción ventricular derecha en insuficiencia cardíaca con FEVI preservada.

La disfunción ventricular derecha juega un papel fundamental en la fisiopatología de la IC, siendo especialmente prevalente en la ICFEp además de un importante predictor de eventos clínicos, independientemente de la hipertensión pulmonar<sup>50</sup>. El mantenimiento de una adecuada precarga proporcionada por el ventrículo derecho es crucial para el adecuado funcionamiento del ventrículo izquierdo.

La función del ventrículo derecho puede verse afectada en pacientes con insuficiencia cardíaca por los mismos procesos que causan disfunción del ventrículo izquierdo, o bien secundariamente al incremento de la postcarga del ventrículo derecho debido a hipertensión pulmonar en el contexto de altas presiones de llenado ventriculares izquierdas que tiene lugar en la disfunción diastólica<sup>51</sup>.

La especial morfología y disposición del ventrículo derecho, especialmente en aquellos casos con ventana acústica subóptima, dificultan la valoración mediante ecocardiograma. El VD es una cavidad difícil de evaluar mediante ecocardiografía bidimensional debido a que se trata de una estructura compleja con su composición en tracto de entrada, cámara principal y tracto de salida, que no pueden ser visualizados en un mismo plano simultáneamente. Pequeñas variaciones en la adquisición del plano modifican las mediciones de manera significativa y generan de esta forma cambios en la medida de los índices de función del VD. De manera general las mediciones del ventrículo derecho son menos reproducibles y exactas que las del VI. Se dispone de más

métodos de medición para la valoración de la función del ventrículo izquierdo que para el derecho. Se han propuesto varios métodos para evaluar la función del VD por ecocardiografía: el cambio de área fraccional ventricular (RVFAC), la excursión sistólica del plano anular tricúspide (TAPSE) y la velocidad sistólica anular lateral tricúspide derivado de Doppler tisular ( $S'$ )<sup>52</sup>. Estos índices son de gran utilidad pero tienen la importante limitación de depender del ángulo de insonación y su valor se puede ver afectado debido a los movimientos de translación y rotación del corazón, especialmente presentes en el ventrículo derecho<sup>53</sup>.

El gold estándar para la valoración de volúmenes y función del VD es la resonancia magnética<sup>54</sup>. Se trata de una técnica de más difícil acceso que el ecocardiograma en la práctica clínica. En este sentido, el uso de técnicas de estudio de la deformación del VD mediante ecocardiografía (*strain*: deformación sistólica máxima longitudinal global) representa una herramienta que puede aportar información útil en la valoración de la función del VD de manera rápida y no invasiva. La evaluación de la función sistólica ventricular derecha mediante la deformación longitudinal de pared libre ventricular derecha se mide usando programas de rastreo de señal (*speckle tracking*) de los tres segmentos de la pared libre del VD. El límite inferior de la normalidad se ha establecido en  $< -20\%$ <sup>55,56</sup>.

#### D. Biomarcadores en insuficiencia cardiaca

La utilización de biomarcadores en la IC constituye una herramienta esencial para el manejo de una entidad heterogénea de difícil diagnóstico y tratamiento<sup>57</sup>. La guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología considera el uso de biomarcadores como los péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) dentro de las pruebas iniciales básicas a realizar<sup>1</sup>. Aunque la base del diagnóstico se sigue sustentando en una adecuada anamnesis y en la exploración física, se ha demostrado que las pruebas complementarias analíticas con el uso de biomarcadores mejoran la exactitud diagnóstica y facilitan la estratificación pronóstica y el tratamiento de los pacientes con IC<sup>58,59</sup>.

En términos generales, se puede definir un biomarcador como un rasgo biológico que puede ser medido objetivamente y evaluado como un indicador de procesos biológicos normales o procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una determinada intervención terapéutica<sup>60</sup>. Más concretamente en la IC se han estudiado diversas moléculas la mayoría en sangre que se emplean como biomarcadores.

El biomarcador ideal debería cumplir una serie de características: ser una molécula cuya determinación en la práctica clínica sea de acceso rápido, lo menos invasiva posible, ser estable y con resultados fáciles de interpretar, ser sensible a los cambios y específico, ser reproducible y predictivo aportando valor adicional a los datos clínicos disponibles y el resto de pruebas complementarias y por último debería idealmente además tener una relación coste/efectividad favorable<sup>61</sup>.

#### Péptidos natriuréticos

Existen diversos biomarcadores de gran utilidad clínica en la ICFEp e ICFEm. Los más ampliamente utilizados y con los que se dispone de mayor experiencia son los péptidos natriuréticos: el ANP (péptido natriurético auricular), BNP (péptido natriurético ventricular) y su precursor, fracción amino terminal: el NT-proBNP. Han sido los más estudiados y validados y representan el patrón de referencia respecto a los demás.

El BNP ha demostrado ser un excelente biomarcador en la IC. Es una molécula de gran interés para el diagnóstico y el pronóstico ya que es un potente predictor de reingresos y de resultado clínico adverso<sup>62</sup>.

El BNP es un péptido conformado por 32 aminoácidos que contiene una estructura circular compuesta por 17 aminoácidos común a todos los péptidos natriuréticos<sup>63</sup>. Es sintetizado principalmente en el miocardio ventricular en respuesta al proceso de distensión del miocito ocasionada por una sobrecarga de presión o de volumen<sup>64</sup>. También se libera en respuesta a la isquemia<sup>65,66</sup>. Se sintetiza inicialmente un precursor, el pre-proBNP de 134 aminoácidos<sup>67</sup> que se escinde en pro-BNP (108 aminoácidos) y en un péptido señal (26 aminoácidos). El proBNP es descompuesto posteriormente por enzimas proteolíticas: corina y furina en las moléculas activa (BNP) e inactiva (NT-proBNP). Tanto el pro-BNP como el BNP y NT-proBNP pueden estar presentes en el miocardio y en el plasma.

La degradación del BNP ocurre fundamentalmente a través de receptores y en menor medida por la enzima neprilisina (endopeptidasa neutra). La excreción del NT-proBNP se produce de manera pasiva a través de los riñones. El BNP tiene una vida media aproximada de 22 min, lo cual puede ser atribuido en parte a su gran afinidad por los receptores y también a la actividad de la endopeptidasa neutra. En cambio, la vida media del NT-proBNP es más larga, de unos 70 min<sup>57</sup>.

El NT-proBNP parece además ser un marcador más sensible de disfunción ventricular izquierda que el BNP. Aunque el BNP fue descubierto originariamente en el cerebro, se ha visto que las concentraciones de péptido BNP y el ARNm son mayores en las aurículas y en los ventrículos.

En los pacientes con IC, las concentraciones plasmáticas circulantes de los péptidos natriuréticos ANP, BNP y los fragmentos terminales de sus prohormonas (NT-proANP y NT-proBNP) se encuentran elevadas. Esto es debido a que el sistema hormonal cardiaco se activa al aumentar el estiramiento de la pared miocárdica. De tal manera que las concentraciones ventriculares de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del BNP se incrementan de forma significativa en respuesta a la sobrecarga cardiaca crónica. El principal estímulo que controla la síntesis y liberación de BNP es el estrés parietal de las aurículas y ventrículos. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la

cantidad de BNP liberado a sangre es directamente proporcional a la expansión de volumen ventricular, a la sobrecarga de presión y el estrés de la pared ventricular<sup>61</sup>.

Aunque el BNP parece ser sintetizado y liberado principalmente de los ventrículos, en respuesta al estrés de pared en el miocardio disfuncionante en situación de IC, también se ha observado que cantidades significativas de BNP se liberan en las aurículas. De hecho, existe una buena correlación entre las concentraciones del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del ANP y el ARNm del BNP en estos pacientes. También se ha descrito que el BNP plasmático es producido principalmente por las aurículas en mayor medida que por los ventrículos en ciertos casos particulares, como en los pacientes con fibrilación auricular, con o sin enfermedad cardíaca subyacente<sup>62</sup>. Por lo tanto, se podría extrapolar que el BNP se produce tanto en las aurículas como en los ventrículos, y que el lugar de síntesis principal podría ser distinto según la severidad y la causa de la cardiopatía<sup>68</sup>.

El tipo de almacenamiento de estos péptidos parece asimismo relevante y es diferente para el péptido auricular y ventricular. Así, el ANP se almacena en gránulos que se segregan y proporcionan una fuente de liberación rápida del péptido. Por el contrario, el BNP no se almacena, sino que se sintetiza de novo cuando se precisa, por lo que su liberación requiere de un estímulo más prolongado en el tiempo. De esta forma, el aumento de la secreción de BNP está precedido por un incremento del ARNm, mientras que no ocurre lo mismo con el auricular (ANP), donde su liberación es inmediata. En pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha observado que la sobrecarga hidrosalina aguda intravenosa y determinados cambios posturales que modifican la presión auricular incrementan los valores de ANP, pero no de BNP, mientras que la sobrecarga crónica a base de dietas con alto contenido en sal durante días resulta en un incremento de las concentraciones plasmáticas de BNP. Estos hallazgos sugieren que el ANP representa una hormona de respuesta rápida, mientras que las concentraciones de BNP reflejarían mejor la sobrecarga cardíaca crónica. Es por ello que el BNP y el NT-proBNP parecen poseer características más favorables como marcadores de disfunción ventricular crónica que el ANP<sup>69</sup>.

Es importante asimismo recordar que en la IC están activados algunos sistemas neurohormonales (noradrenalina, angiotensina II, endotelina y citocinas) que pueden afectar a la expresión génica y a la liberación de los péptidos natriuréticos. También es

esencial tener en cuenta que sus valores pueden modificarse en la insuficiencia renal debido a la sobrecarga de volumen con distensión auricular y ventricular y aumentar sus niveles al reducirse el aclaramiento renal de estos péptidos. Todo ello debe tenerse en cuenta a la hora de valorar las concentraciones de estos péptidos con vistas a utilizarlos como herramientas de diagnóstico y como marcadores de disfunción ventricular<sup>67</sup>.

Además existen ciertos factores fisiológicos y farmacológicos que pueden afectar a las concentraciones de los péptidos natriuréticos, como la edad, el sexo, el ritmo circadiano, el ejercicio físico y la postura corporal. También algunos fármacos, como los diuréticos, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA II), los agonistas adrenérgicos, las hormonas tiroideas, los esteroides y la ingesta de sodio<sup>1,55</sup>, así como una gran variedad de condiciones clínicas como por ejemplo, la obesidad que puede reducir sus niveles<sup>70</sup>.

Tras su liberación y unión a sus respectivos receptores, los péptidos natriuréticos activan una serie de vías y cascadas de señalización biológicamente beneficiosas que intentan contrarrestar la sobrecarga de volumen circulante que se produce en la IC<sup>69</sup>. Gracias a la activación de la guanilato ciclasa (GC), se estimula la diuresis y natriuresis (eliminación de sodio por la orina) y se desencadenan fenómenos de vasodilatación. Contrarrestando de esta manera los efectos de la activación del sistema renina angiotensina aldosterona y reduciendo la fibrosis y la rigidez parietal y mejorando la relajación ventricular<sup>72</sup>.

De reciente introducción, el fármaco sacubitrilo-valsartán incluye un inhibidor de la neprilisina, enzima que degrada el péptido natriurético BNP, y de esta forma puede potenciar por su mecanismo de acción los efectos biológicos de BNP, aumentando su concentración, no así los de NT-proBNP que siguen siendo útiles en el diagnóstico y seguimiento<sup>73</sup>. En la actualidad se dispone de un mayor número de centros con posibilidad de determinar pro-BNP y con la creciente utilización de este fármaco en IC, se impone su uso como un biomarcador más robusto en este contexto.

El papel en la práctica clínica de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardiaca es muy amplio. Se han utilizado fundamentalmente como marcador objetivo y reproducible para el diagnóstico y pronóstico, para el cribado o descarte y como control

del tratamiento <sup>74</sup> Se ha observado una correlación clara entre los niveles de BNP y los reingresos y la mortalidad por insuficiencia cardíaca <sup>75</sup>.

Tanto NT-proBNP como BNP han demostrado ser útiles en el diagnóstico tanto de la IC FEr como en IC FEp <sup>76</sup>. Aunque, comparando los niveles en ambos grupos, se ha observado menores concentraciones de NT-proBNP en pacientes con FEVI preservada respecto a los pacientes con FEVI deprimida en probable relación al mayor estrés parietal miocárdico en estos últimos <sup>77</sup>.

Los niveles de NT-proBNP aumentan con la edad, de tal manera que los valores de corte para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda son diferentes en función de la edad del paciente: de 450 pg/ml para menores de 50 años, 900 pg/mL para edades comprendidas entre 50-75 años y > 1.800 pg/ml para mayores de 75 años. Estos valores de corte presentaron una mejor relación entre una sensibilidad del 90% y una especificidad del 84% <sup>67</sup>. También se ha observado que un valor de corte independientemente de la edad de proBNP menor a 300 pg/ml presenta un valor predictivo negativo del 98% para descartar insuficiencia cardíaca <sup>67,68</sup>. Para insuficiencia cardíaca crónica, se considera que unos niveles de proBNP por encima de 125 pg/mL (35 para BNP) son patológicos <sup>1</sup>.

Aunque ampliamente validados en insuficiencia cardíaca, los biomarcadores NT proBNP y BNP tienen limitaciones y pueden ser en algunas situaciones difíciles de interpretar. Se debe tener precaución a la hora de contextualizar los resultados en las situaciones en las que pueden encontrarse elevados por condiciones diferentes a la IC (como la insuficiencia renal) especialmente fuera de un cuadro clínico sugestivo de insuficiencia cardíaca <sup>1</sup> De tal manera que valores elevados por encima de los puntos de corte validados identifican correctamente pacientes en insuficiencia cardíaca (mayor probabilidad y severidad con mayores niveles) pero no se conoce en la actualidad con exactitud el significado de valores elevados pero por debajo de los puntos de corte, su papel pronóstico, ni tampoco el papel que podrían jugar como posibles marcadores precoces de desarrollo de enfermedad incipiente en el inicio de la evolución de la misma <sup>78</sup>.

La elevación de la concentración de NT-proBNP es también proporcional al riesgo de eventos (reingresos y mortalidad) de los pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>79</sup>. Se ha observado asimismo que los cambios en la concentración de NT-proBNP a lo largo del tiempo tienen gran valor pronóstico, con disminución de sus niveles como señal de respuesta favorable al tratamiento cuando disminuye más del 30% en pacientes ingresados y 50% en pacientes ambulatorios. Al contrario, se han observado peores resultados clínicos en pacientes que presentan niveles persistentemente elevados de péptidos natriuréticos<sup>80,81</sup>.

Se ha relacionado los niveles de BNP y proBNP con la presencia y severidad de la disfunción diastólica<sup>78</sup>. Además el grado de severidad de la disfunción diastólica se correlaciona bien con los niveles de NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada proporcionando información pronóstica independiente en esta población<sup>79</sup>.

Los niveles elevados de proBNP se han relacionado también con la alteración de los parámetros de deformación miocárdica como el strain, hallándose valores reducidos de strain longitudinal global<sup>82</sup>. En el estudio de Kraigher-Krainer y colaboradores, peores valores de strain longitudinal global se correlacionaron con un mayor NT-proBNP. Esta relación inversa entre ambos mantuvo la significación en este estudio (p 0,001) tras ajuste por edad, sexo, presión arterial sistólica y diastólica, índice de masa corporal y parámetros ecocardiográficos como la FEVI y la relación E/e'. Esta correlación se mantuvo significativa también en los grupos sin cardiopatía isquémica y con fracción de eyección conservada (en este estudio >55%). No se halló correlación entre el strain circunferencial y el NT-proBNP<sup>16</sup>.

## Biomarcadores de remodelado miocárdico: Factor de crecimiento hepatocitario y ST2 soluble

### *Factor de crecimiento hepatocitario*

El Factor de crecimiento hepatocitario, conocido por sus siglas en inglés HGF (*hepatocyte growth factor*) es llamado así por tratarse de un factor de crecimiento que fue inicialmente reconocido como un potente mitógeno para los hepatocitos<sup>83, 84</sup>.



Posteriormente se demostró que además posee múltiples acciones con efecto antiangiogénico, antiapoptótico y antifibrótico en varios tipos de células e interviene también en procesos como la morfogénesis, la movilidad celular y el crecimiento de la membrana celular. El HGF es una citoquina que se une a un receptor específico tirosinasa presente en las células epiteliales<sup>85, 86</sup>. A través de diversas vías endógenas parece estar implicado en los procesos de remodelado y de disfunción endotelial (con un efecto reparador sobre el endotelio) que son dos procesos fisiopatológicos muy importantes en la historia natural de la IC<sup>87</sup>. Las acciones de HGF en el remodelado cardíaco se encuentran todavía en investigación. La inhibición de la apoptosis celular parece ser el principal mecanismo que podría intervenir en este papel que juega el HGF en proceso de remodelado cardíaco<sup>88, 89</sup>. El HGF posee una potente acción antiapoptótica. Se ha postulado que HGF actuaría a través de la inhibición de la cascada de las enzimas caspasas, implicadas en el proceso de apoptosis celular, y ejercería también un papel crucial en el metabolismo del colágeno, potenciando la acción de enzimas proteolíticas como MMP-1 (metaloproteinasas-1) marcadoras de remodelado cardíaco e inhibiendo otras como el TGF-beta, favoreciendo así la degradación del colágeno e inhibiendo finalmente la fibrosis miocárdica<sup>90</sup>. El HGF contraregula la acción de la angiotensina II y sus concentraciones muestran buena correlación con las de IL-6. Se considera, en resumen, que puede ser un buen marcador del proceso de apoptosis de los cardiomiocitos y de esta manera representar la expresión de un remodelado adverso en aquellos pacientes con IC que tienen un mayor riesgo de sufrir una evolución desfavorable<sup>91</sup>.

Las concentraciones sanguíneas de HGF se correlacionan con la gravedad de la IC y se asocian con un aumento de mortalidad cardiovascular en el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Como demuestra el estudio de Lamblin y colaboradores<sup>92</sup>, en el que en una cohorte de 529 pacientes ingresados en una unidad especializada de insuficiencia cardíaca, se determinaron las concentraciones sanguíneas de HGF. El objetivo de este estudio era evaluar la correlación entre las concentraciones de este biomarcador la evolución y la gravedad de la IC. Las concentraciones de HGF se correlacionaron con factores clínicos como la mayor edad y la presencia de diabetes, y lo que es más importante, con la mayor gravedad de la IC. Respecto al pronóstico, se observó que en aquellos pacientes que

mostraban mayores concentraciones de HGF, con valores por encima de 1001 pg/ml, presentaban finalmente peor evolución que los que tenían concentraciones menores.

Así, existen datos que apoyan que las concentraciones sanguíneas de HGF se correlacionan de manera directa con la gravedad de la IC (peor grado funcional en la clasificación NYHA, menor fracción de eyección) y con mala evolución con aumento de la mortalidad por insuficiencia cardíaca.

### ST2 soluble

El ST2 soluble (sST2) es uno de los biomarcadores más relevantes en IC ya que aporta información pronóstica muy importante<sup>93</sup>.

Se ha observado incremento de su concentración en relación a aumento de su liberación en estados de estrés mecánico de los miocardiocitos<sup>94</sup>, siendo liberado también por el endotelio y desempeñando un importante rol en los procesos de hipertrofia y fibrosis miocárdica. El ST2 es una proteína que forma parte de la familia de la interleucina 1 (IL-1). Posee varias isoformas, una forma soluble (ST2) y otra transmembrana (ST2L). En condiciones normales, los fibroblastos producen interleucina 33 (IL-33) que se une a la forma transmembrana (ST2L) activando así una cascada de señalización intracelular implicada en los procesos protectores que previenen la hipertrofia y la fibrosis. En cambio, en la IC, existe un aumento de los niveles de la forma ST2 soluble, la cual se une también a la IL-33 e impide de esta manera su unión con la forma transmembrana ST2L y la cascada de señalización protectora, favoreciendo por consiguiente de manera indirecta la fibrosis y el remodelado miocárdico<sup>95</sup>.

El ST2 ha demostrado comportarse como un predictor robusto de mortalidad en IC. En el estudio PRIDE, que incluyó 593 pacientes, se evaluaron diversos biomarcadores: NT-proBNP, ST2, galectina<sup>96</sup>. En este escenario clínico, de entre todos los biomarcadores evaluados, ST2 mostró la más potente correlación con la mortalidad al mes y al año de seguimiento, el mejor predictor de mortalidad fue el ST2, incluso mejor que el NT-proBNP.

Resultados similares se observan en el estudio de Manzano-Fernández y colaboradores<sup>97</sup> que además aporta información específica respecto al grupo de pacientes con IC FEp. Se estudiaron 447 pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. Se incluyeron

pacientes de tres estudios prospectivos de diferentes centros europeos (Murcia, Boston y Linz) con criterios similares de inclusión/exclusión. Se evaluaron las concentraciones de ST2 y su poder pronóstico en pacientes con FEVI tanto conservada como deprimida. En la IC FEp, definida en el estudio como FEVI mayor o igual al 50% por el método de Simpson biplanar, las concentraciones de ST2 solubles elevadas se asociaron con un incremento del riesgo de mortalidad al año. Aunque las concentraciones fueron menores en los pacientes con IC con FEVIp respecto a los pacientes con FEVIr, se observaba un similar rendimiento para determinar un pronóstico adverso en ambos grupos. Siendo igualmente superior al NT-proBNP en lo que respecta al poder pronóstico.

Los valores de ST2 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad de tal manera que los pacientes con peor clase funcional presentan niveles más elevados de ST2. Siendo sus concentraciones más elevadas en pacientes con síntomas de mayor severidad, esto es, clases funcionales NYHA más avanzadas independientemente de la etiología de la insuficiencia cardíaca<sup>98</sup>. De manera análoga, en el estudio de Rehan<sup>99</sup>, se observó que las concentraciones de ST2 en insuficiencia cardíaca aguda representan un marcador de la severidad de la enfermedad, siendo reflejo del mayor estrés biomecánico parietal miocárdico y del estado proinflamatorio, con un potente poder predictor pronóstico de eventos adversos. Esto es así independientemente de las concentraciones de NT-proBNP de tal manera que ST2 proporciona información pronóstica adicional en este contexto y la utilización conjunta de los dos biomarcadores (NT-proBNP y ST2) aporta información pronóstica aún mayor. En el mismo sentido, se potencia el poder pronóstico también adicional con otro biomarcador como la troponina ultrasensible. En un estudio de Pascual-Figal y colaboradores<sup>100</sup>, con 107 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, la mitad de ellos con fracción de eyección preservada en el ecocardiograma, se determinaron las concentraciones de ST2 (reflejo del proceso de remodelado cardíaco), de troponina ultrasensible (traduciendo el proceso de necrosis y daño miocárdico) y NT-proBNP (representando el estrés parietal miocárdico) reflejando así tres mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo y evolución de la IC. Los tres biomarcadores se asociaron de manera independiente con mayor riesgo de mortalidad y en el análisis ajustado cada marcador elevado triplicaba el riesgo de mortalidad. Más de la mitad, hasta un 53% de los pacientes, con elevaciones de los tres biomarcadores fallecían en el seguimiento. En cambio, cuando los tres biomarcadores eran normales (pacientes con valores de los tres biomarcadores situados

por debajo de los valores de corte) estos pacientes no presentaban eventos (mortalidad) en el seguimiento. De tal manera que esta aproximación con un enfoque de estudio con multimarcadores mejoraba la predicción de la mortalidad en el seguimiento mostrando un excelente papel discriminativo para diferenciar pacientes que presentaban o no el evento mortalidad en el seguimiento separando claramente los pacientes de bajo riesgo (ningún biomarcador elevado) de los de alto riesgo (los tres elevados).

El cambio evolutivo en los valores de ST2 en determinaciones seriadas durante el ingreso por IC aguda con la instauración de tratamiento aporta aún mayor información pronóstica<sup>101</sup>. Así, en un estudio de una cohorte de 150 pacientes veteranos estadounidenses ingresados por descompensación de IC, Boisot y colaboradores realizaron a lo largo del ingreso extracción de muestras seriadas para la determinación de biomarcadores (ST2, nitrógeno ureico, BNP y NT-proBNP). Se observó que aquellos pacientes en los que los valores de ST2 decaían a lo largo de la hospitalización tenían una menor mortalidad a los 90 días respecto a los que no descendía el ST2. Con una mortalidad de hasta un tercio de los pacientes (el 33%) en aquellos en los que no disminuían un 15,5% los niveles de ST2 respecto a aquellos en los que disminuían al menos un 15,5%, estos últimos presentaron una mortalidad significativamente menor (del 7%). Independientemente de las concentraciones de los otros biomarcadores. Por tanto, el porcentaje de cambio de ST2 es predictor de mortalidad en los pacientes ingresados por un episodio de IC descompensada.

Se ha evaluado de la misma manera el valor de ST2 teniendo en cuenta el efecto de los tratamientos utilizados, medicaciones con demostrados efectos beneficiosos en la reducción de la mortalidad. El papel de ST2 en este contexto clínico ha sido también examinado. En un estudio de Breidhardt y colaboradores<sup>102</sup>, se realizaron determinaciones de ST2 al ingreso en urgencias y al alta en 205 pacientes con insuficiencia cardíaca. Los pacientes se estratificaron en función del cambio de los niveles de ST2 (mayor o menor al 25% respecto a los valores basales) teniendo en cuenta el tratamiento médico recibido para insuficiencia cardíaca con betabloqueantes, IECAs, ARA II y diuréticos. Resultando que un descenso de los niveles de ST2 al alta era un mejor predictor de mortalidad que los valores basales al ingreso únicamente. Los bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECAs y ARA II) al alta se asociaron con aumento en la supervivencia independientemente del comportamiento de

los valores de ST2, mientras que la asociación de los betabloqueantes con la supervivencia difirió marcadamente según la respuesta ST2, con efectos beneficiosos restringidos a los no respondedores ST2, de tal manera que el tratamiento con betabloqueantes parecía atenuar el riesgo de mortalidad que confería la elevación de ST2 o el hecho de no mostrar descenso de ST2 al alta. Estos resultados refuerzan la utilidad del enfoque de la utilización de determinaciones seriadas de ST2, en lugar de únicamente la determinación basal.

Este manejo se vio posteriormente refrendado en un estudio de mayor tamaño, el estudio TRIUMPH (Translational Initiative on Unique and novel strategies for Management of Patients with Heart failure) en el que se incluyeron 496 pacientes hospitalizados por IC aguda entre los años 2009 y 2014 para evaluar el valor predictivo de las determinaciones seriadas de ST2 y nT-proBNP<sup>103</sup>. Se demostró la asociación entre las concentraciones de ST2 y el aumento del riesgo para el objetivo primario del estudio (compuesto de mortalidad por cualquier causa y hospitalización por IC) tras el ajuste de factores clínicos y concentraciones de NT-proBNP. Además en aquellos pacientes que presentaron finalmente eventos, se observó que las concentraciones de ST2 iban elevándose de manera anticipada (varias semanas antes), en cambio aquellos que presentaban en el seguimiento valores estables no presentaban eventos.

Respecto a otros biomarcadores, ST2 presenta además como valor añadido que presenta menor variabilidad biológica y las concentraciones de sST2 no se ven influenciadas significativamente por la edad, la disfunción renal o el peso/ índice de masa corporal (IMC) a diferencia de los péptidos natriuréticos. Suponiendo de esta manera una ventaja añadida para el seguimiento<sup>104</sup>.

#### Biomarcadores de congestión hídrica: CA 125

El antígeno carbohidrato 125 (CA 125) es el anticuerpo de la glucoproteína mucina 16 (MUC16). Ha sido previamente utilizado como marcador tumoral en la monitorización de cáncer ovárico. Gracias a que se ha observado su elevación en otros procesos no tumorales como la insuficiencia cardíaca, en los últimos años se está utilizando como un marcador de congestión.-sobrecarga hídrica e inflamación en la insuficiencia cardíaca aguda<sup>105</sup>.

Se ha descrito en varios estudios que la concentración de CA 125 se encuentra elevada en los pacientes con IC, de manera directamente proporcional a la gravedad de la IC, los signos de congestión y la clase funcional<sup>106</sup>.

En el periodo posterior a un ingreso hospitalario por IC, las concentraciones elevadas de CA125 y su evolución temporal se relacionan con eventos clínicos adversos, siendo peor la evolución cuanto mayor es la concentración<sup>107</sup>. De la misma manera, se ha observado que la reducción de sus concentraciones puede reflejar la menor congestión con cambios favorables del estado hidrosalino del paciente gracias al tratamiento farmacológico. Así pues el CA 125 es útil también como herramienta para monitorizar el tratamiento<sup>108</sup>.

#### Biomarcadores de daño miocárdico: Troponina ultrasensible

La troponina es una estructura proteica que forma parte del aparato de contracción de los cardiomiocitos. Se encuentra en los filamentos contenidos en el interior de las miofibrillas de las fibras musculares cardíacas. La troponina es un complejo proteico de 78 KDa compuesto por tres subunidades globulares diferenciadas denominadas como troponina I, troponina C y troponina T<sup>109</sup>. La principal función del complejo troponina es la regulación de la actividad contráctil, los fenómenos contracción y relajación cardíacas. Los mecanismos de acción de la troponina están relacionados con la concentración de calcio intracelular<sup>110</sup>.

La troponina es liberada a la circulación sanguínea tras producirse un daño miocárdico por diversos mecanismos como lisis o necrosis de cardiomiocitos. Clásicamente ha sido utilizada para detectar daño miocárdico en el contexto del síndrome coronario agudo. Además, un gran número de factores pueden producir valores elevados de este biomarcador que reflejan daño miocárdico real por mecanismos distintos a la aterotrombosis coronaria que subyace al síndrome coronario agudo. El empleo de la troponina como marcador de daño miocárdico, en un contexto clínico adecuado, posee una elevada sensibilidad diagnóstica. La elevación de la concentración sanguínea de troponina en la insuficiencia cardíaca aporta una importante información pronóstica independientemente de cuál sea su mecanismo. Permite la estratificación del riesgo de eventos y el diagnóstico precoz de varias entidades entre ellas la insuficiencia cardíaca<sup>111</sup>.

En el síndrome de IC puede utilizarse dentro de un enfoque de estratificación del riesgo de eventos en base a la determinación de múltiples biomarcadores (enfoque multimarcador basado en la utilización conjunta de un panel de varios biomarcadores). En los últimos años se ha introducido el uso de la troponina ultrasensible capaz de detectar cantidades de troponina en sangre inferiores a las que es capaz de detectar la troponina convencional<sup>112</sup>.

Varios estudios respaldan la utilidad pronóstica y mayor sensibilidad de la troponina ultrasensible como biomarcador en IC. En un estudio de pacientes ingresados por IC aguda, excluyendo aquellos con infarto agudo de miocardio, que incluyó a 202 individuos, con la nueva determinación de troponina ultrasensible se fue capaz de detectar elevación de la troponina T hasta en un 98% de los pacientes, mientras que con el método convencional de troponina T (no ultrasensible) se detectaron niveles solamente en el 56% de los enfermos. Por tanto la sensibilidad de la troponina ultrasensible es muy superior. Además se observó que concentraciones de troponina ultrasensible por encima de los 20 pg/ml, identificaban aquellos enfermos con un riesgo superior de mortalidad de manera significativa<sup>113</sup>.

Se ha observado también en otro estudio que utilizó un enfoque multimarcador que niveles elevados de troponina ultrasensible (100), en pacientes que ingresaron por IC se asociaron de manera independiente con un aumento del riesgo de mortalidad del triple, por lo que tiene un gran valor pronóstico.

De igual manera aporta información pronóstica adicional en los pacientes con niveles normales de troponina convencional pero que presentan concentraciones detectables de la troponina ultrasensible, identificando pacientes de riesgo independientemente del resultado de los niveles de los biomarcadores pronósticos clásicos<sup>114</sup>.

También es útil para la monitorización de la respuesta al tratamiento mediante la utilización de determinaciones seriadas como en los pacientes tratados con diuréticos<sup>115</sup> y para la predicción de eventos adversos (reingresos y mortalidad) en el seguimiento. Así se ha observado que los pacientes que se mantienen en situación de estabilidad, compensados bajo tratamiento médico, muestran tendencias a la baja en las concentraciones de troponina ultrasensible, mientras que aquellos cuyos niveles se mantienen elevados o al alza, presentaban situación de refractariedad y peor evolución

clínica <sup>116</sup>. La troponina ultrasensible tiene pues, desde el punto de vista pronóstico un gran valor como biomarcador.

### Cistatina C

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular (13,3 KDa) no glicosilada, formada por una cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro. La secretan todas las células nucleadas del organismo. Fue hallada por primera vez en 1961 en el líquido cefalorraquídeo <sup>117</sup>.

La cistatina C ejerce también una función protectora a nivel tisular y celular a través de la inhibición de la vía de las catepsinas que intervienen en procesos de degradación de la matriz celular <sup>118</sup>.

Se ha utilizado como biomarcador de función renal ya que se filtra libremente por el glomérulo y se cataboliza íntegramente en el túbulo contorneado proximal, sin más procesamiento. Al ser su producción constante, su concentración en sangre refleja de modo más fidedigno que otras sustancias, como la creatinina, el filtrado glomerular <sup>119-120</sup>

El deterioro de la función renal juega un papel crucial en la fisiopatología de la IC. La insuficiencia renal es un reconocido marcador pronóstico de vital importancia en diversas cardiopatías, además de la IC, como en la cardiopatía isquémica.

La creatinina, como marcador clásico de medición de función renal tiene limitaciones importantes, entre las que se encuentran su afectación por diversas situaciones o factores como la edad, la masa muscular del individuo, el estado nutricional y que en ocasiones, sobre todo, en la IC descompensada, no refleja de manera fiable la función renal del paciente. A ello se debe añadir el hecho de que no se trata de un marcador precoz, ya que cuando se eleva la creatinina prácticamente se ha deteriorado un 50% aproximadamente de la función renal. Por ello se han propuesto otros parámetros como la Cistatina C como novedoso marcador sensible y específico de disfunción renal.

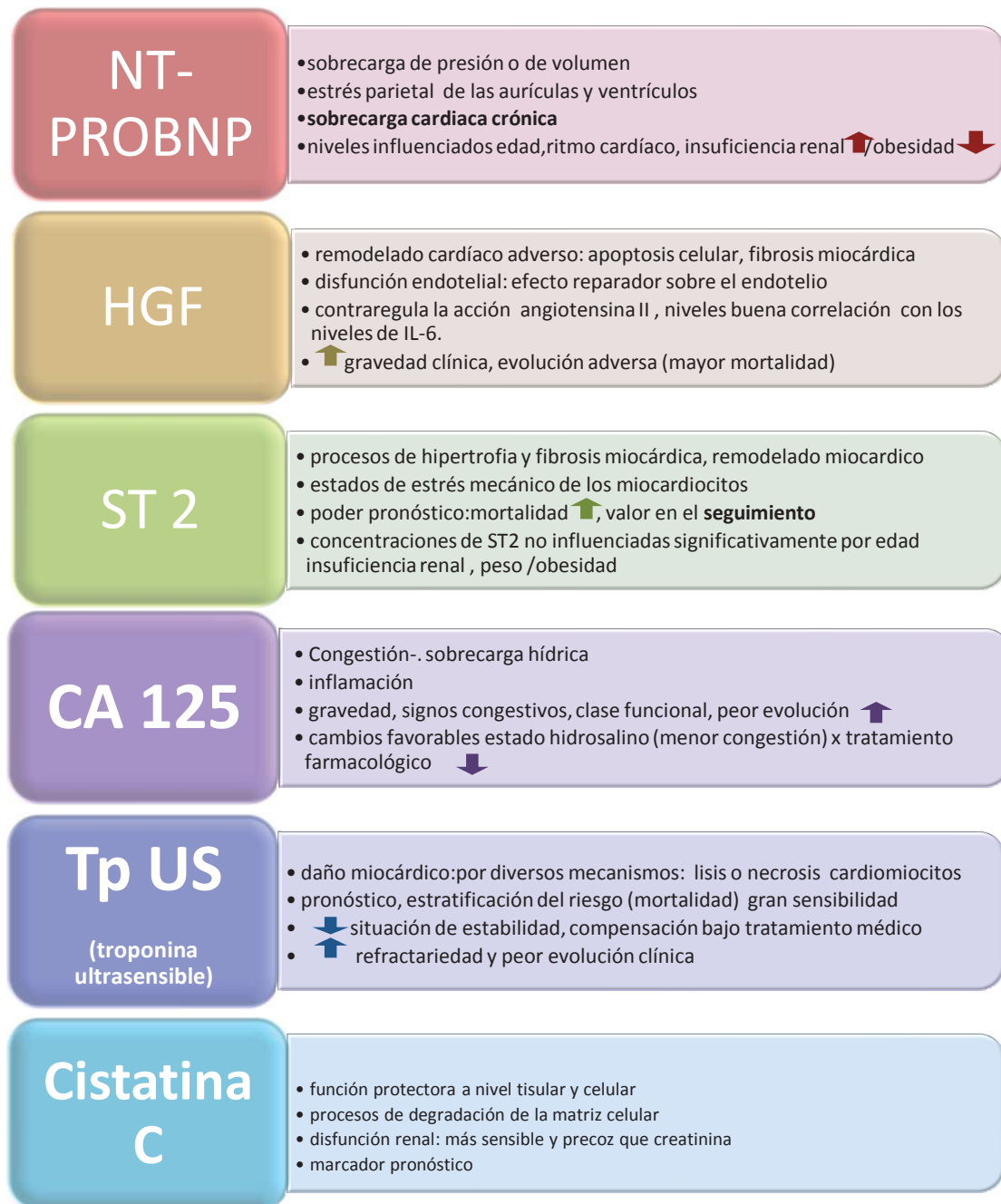
En un estudio de Damman y colaboradores en 102 pacientes con IC, se determinaron las concentraciones de cistatina C y se compararon con la concentración de creatinina y



el filtrado glomerular calculado mediante la fórmula MDRD. También evaluaron el poder pronóstico de cistatina C, resultando ser un potente predictor (muerte por cualquier causa, ingreso por IC o trasplante cardíaco) en el seguimiento a dos años. Con un valor pronóstico superior a la concentración sérica de creatinina y similar a la fórmula para cálculo de filtrado glomerular<sup>122</sup>. Además, la incorporación de la Cistatina C a fórmulas de estimación del filtrado glomerular, como la CKD-EPI, permite reclasificar el pronóstico en alrededor de un 15% de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca aguda)<sup>123</sup>.

La cistatina ha mostrado ser un fiable marcador de disfunción renal a nivel glomerular que ha emergido como una alternativa a la concentración y aclaramiento de creatinina, sin embargo su uso es muy escaso en la práctica clínica y se encuentra mayoritariamente restringido al campo de la investigación.

Figura 3. Biomarcadores en Insuficiencia cardíaca



## 2. Hipótesis y objetivos

### *Hipótesis*

La fracción de eyección es el parámetro ecocardiográfico más utilizado para estudiar la función ventricular y del que se dispone de amplia experiencia acumulada durante décadas. Las guías vigentes clasifican los pacientes con IC según su FEVI. Disponemos actualmente de herramientas diagnósticas adicionales a la FEVI, como la utilización de parámetros de deformación miocárdica y los biomarcadores. El *strain* ventricular puede caracterizar la función miocárdica de manera más precisa que la FEVI y los biomarcadores en sangre aportar información pronóstica relevante.

Los grupos de FEVIm y FEVIp probablemente lo constituyen pacientes con diferentes características en lo que a función ventricular y patrón de biomarcadores se refiere permitiendo perfilar mejor sus patrones ecocardiográficos con la utilización de parámetros de deformación y de biomarcadores que confieran un pronóstico más desfavorable. Por tanto se especula que en los pacientes con ICFEp e ICFEm ingresados por un episodio de IC, los parámetros ecocardiográficos de deformación alterados y el comportamiento de algunos biomarcadores son predictores de pronóstico adverso, en términos de un mayor número de reingresos y mortalidad cardiovascular.

Una caracterización más detallada de este heterogéneo grupo de pacientes identificando aquellos de mayor riesgo puede tener relevancia clínica ya que permitiría realizar un seguimiento más estrecho en estos casos.

Es, además, interesante estudiar la modificación temporal de los parámetros ecocardiográficos ya que en el grupo de ICFEm podrían estar representados pacientes con características de transición entre los grupos de ICFEp e ICFEr. Dado que tanto los biomarcadores como los parámetros de deformación se alteran en procesos de fibrosis miocárdica y remodelado adverso, se pretende también evaluar la relación entre ellos.

## *Objetivos*

### Objetivo primario

1. Determinar qué parámetros ecocardiográficos y de biomarcadores son predictores de evolución clínica adversa (reingreso hospitalario y mortalidad cardiovascular) en pacientes con ICFEm e ICFEp.

### Objetivos secundarios

1. Definir las modificaciones temporales (desde el ingreso por descompensación a la visita al primer mes en la consulta) de los parámetros ecocardiográficos de función ventricular (FEVI y parámetros de deformación miocárdica izquierda y derecha) y de los biomarcadores sanguíneos y, en su caso, si la variación temporal tiene implicaciones pronósticas.
2. Analizar la correlación entre los parámetros de deformación miocárdica y los biomarcadores en sangre periférica.
3. Detectar si existen cambios temporales en los índices de función del VD (TAPSE, onda S, fracción de acortamiento) y, en su caso, si tiene implicaciones pronósticas.
4. Evaluar si el significado pronóstico de los parámetros de deformación y biomarcadores se modifica en las diferentes fases de la enfermedad: inmediatamente tras una descompensación que requiere ingreso hospitalario y posteriormente en fase clínica estable de la IC.

### 3. Material y métodos

Diseño de cohortes prospectivo que incluyó pacientes con IC confirmada que habían presentado un ingreso por descompensación de la misma.

#### 3.1 Pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes con ICFEp (>50%) e intermedia (40-50%), ingresados por un episodio de descompensación
  1. Fracción de eyección medida por el método de Simpson biplano >40%.
- Aceptar y firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Valvulopatía significativa (insuficiencia mitral, tricúspide o aórtica mayor a grado III/IV), estenosis mitral o aórtica severas.
- Cardiopatía valvular intervenida: portadores de prótesis valvulares cardíacas o anillos protésicos mitrales o tricúspideos.
- Miocardiopatía hipertrófica (considerada como tal si el estudio ecocardiográfico es altamente sospechoso o existe una diagnóstico genético)
- Enfermedad autoinmune, amiloidosis confirmada, enfermedad del tejido conectivo o neoplasia activa.
- Rechazo a entrar en el estudio o no firmar consentimiento informado.
- Fracción de eyección deprimida (FEVI<40%)

El paciente se encontraba ingresado en el Hospital Clínico Universitario en la planta de hospitalización de Cardiología o Medicina Interna. Se le proponía entrar en el estudio, explicando las finalidades del mismo e informando acerca de las pruebas diagnósticas que se iban a realizar. Si estaba de acuerdo firmaba el consentimiento informado y se

incluía en el estudio. El paciente se trasladaba a continuación al laboratorio de ecocardiografía para realización de ecocardiograma reglado.

### 3.2 Metodología

#### Datos clínicos de los pacientes incluidos

Se recogieron datos clínicos de los pacientes, de manera que se registraron en el momento de la inclusión en el estudio:

- Fecha del estudio.
- Fecha de nacimiento del paciente.
- Sexo del paciente.
- Peso y talla. Índice de masa corporal (para indexar los valores según el IMC).  
Índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>)
- Clase funcional según la clasificación NYHA.
- Constantes: Frecuencia cardíaca, ritmo y tensión arterial en el momento del estudio ecocardiográfico.
- Código identificativo del paciente. No se incluyeron nombre ni otros datos que pudieran identificar de manera directa al paciente.
- Grado de HTA según cifras de TA en HTA grado 1 (TAS140-159 mmHg o TAD 90-99 mmHg), HTA grado II (TAS 160-180 mmHg o TAD 100-109 mmHg) e HTA grado 3(TAS> o igual a 180 mmHg o TAD mayor o igual a 110 mmHg)
- Presencia de (antecedentes)
  - HTA
  - Diabetes mellitus
  - Tabaquismo activo
  - Dislipemia

- Enfermedad o insuficiencia renal (última cifra de creatinina, filtrado glomerular estimado mediante la fórmula de MDRD)

A través de la “Historia clínica electrónica” de Aragón y breve cuestionario del paciente.

### Ecocardiograma bidimensional<sup>55</sup>

Se evaluó mediante ecocardiograma reglado completo las dimensiones y función del VI y del VD. Se estudió la función ventricular por speckle tracking por ecocardiografía bidimensional mediante el cálculo del strain longitudinal global de ventrículo izquierdo y la FEVI izquierdo mediante el método de Simpson biplano.

Se estudió la función diastólica ventricular izquierda clasificando el grado de disfunción diastólica en leve (patrón de disfunción diastólica tipo I o patrón diastólico de alteración de la relajación), moderada (patrón de disfunción diastólica tipo II o patrón pseudonormal) y grave (patrón restrictivo: reversible (tipo III) o irreversible (tipo IV).

Se obtuvieron parámetros ecocardiográficos de dimensiones y función de cavidades derechas.

El ecocardiograma se realizó previamente al alta hospitalaria una vez estabilizada\* la situación de insuficiencia cardíaca tras el tratamiento instaurado durante el ingreso. Se consideró que un paciente había alcanzado la estabilidad cuando se obtuvo una mejoría clínica de la semiología congestiva (disminución de disnea, de edemas, y signos de auscultación pulmonar) y como mínimo pasadas 24h desde el inicio del ingreso del paciente. Dado que el strain y la FEVI pueden verse afectados por parámetros hemodinámicos (taquicardia y cambios en la postcarga (HTA) que en muchos casos están aumentados como mecanismo compensador en la fase más inicial de la IC descompensada.

El ecocardiograma reglado se utilizó siguiendo el protocolo de adquisición secuencial de imágenes y mediciones de manera sistemática siguiendo el esquema que se describe a continuación:

### Plano paraesternal eje largo

- Diámetro anteroposterior de AI en telesístole ventricular.
- Diámetro de raíz aórtica a nivel de senos de Valsalva en telediástole.
- Diámetros ventriculares telediastólico, telesistólico VI, grosor diastólico septal, grosor de pared posterior, diámetro de ventrículo derecho.

\*En modo M (si la alineación es óptima: perpendicular; si no se logra se tomarán las medidas del modo M a partir del eje corto a nivel de los músculos papilares o como segunda opción 2D a partir del paraesternal eje largo del ventrículo izquierdo).

\*Incluyendo datos de masa ventricular izquierda como índice de masa, espesor parietal relativo.

- Valoración valvular (morfológica: engrosamiento y aumento de ecodensidad si presentes, valoración de movimientos de apertura y cierre de válvulas aórtica y mitral)

### Plano paraesternal eje corto

- Tiempo de aceleración del flujo sistólico pulmonar. Integral velocidad tiempo (IVT) del TSVD (tracto de salida del ventrículo derecho).
- Strain circunferencial, strain radial.
- Flujo insuficiencia tricúspide para medición de Vel máxima si la señal doppler es adecuada.
- Dimensiones del VD: a nivel de tracto de salida proximal (valvular aórtico) y a nivel distal (subvalvular pulmonar). Diámetro del TSVD.
- Valoración valvular (morfológica: engrosamiento y aumento de ecodensidad si presentes, valoración de movimientos de apertura y cierre de válvulas aórtica, tricúspide y pulmonar).

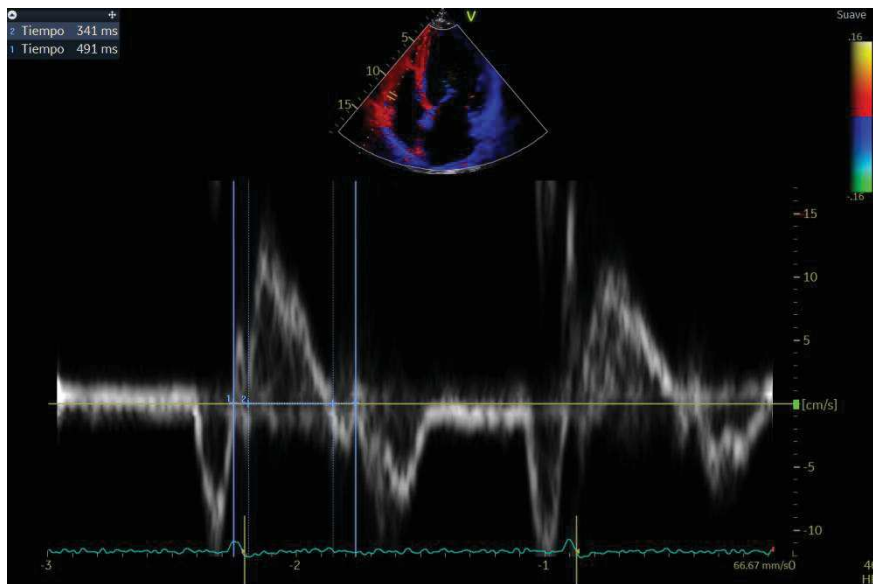


## Plano apical de cuatro cavidades

- Volumen telediastólico y telesistólico. Fracción de eyección en 4C. Fracción de eyección biplano a partir de apical 4 cavidades y apical 2 cavidades.
- Flujo diastólico transmitral doppler pulsado: Velocidad máxima y tiempo de desaceleración de onda E, velocidad máxima de onda A, relación E/A.
- Doppler tisular septal: velocidad onda E'onda a', velocidad onda S. Relación E/e'.
- Flujo vena pulmonar superior/inferior derecha si la señal doppler pulsado es adecuada.
- Velocidad máxima aórtica. Flujo sistólico doppler continuo.
- Strain longitudinal ventrículo izquierdo y pared libre de ventrículo derecho.
- Volumen aurícula izquierda 4C.
- Flujo de insuficiencia tricúspide para medición de Vel máxima si la señal doppler es adecuada. (El cálculo de la PAPs se efectuará a partir de la curva doppler continuo obtenida más fiable (plano de tracto de entrada de VD, plano paraesternal eje corto, plano apical de 4C), mediante la ecuación de Bernoulli modificada el Grad mx VD y sumando la presión en AD)
- Dimensiones de VD: basal, media, longitudinal, área telediastólica y telesistólica, cambio de área fraccional.
- Área de aurícula derecha.
- TAPSE a partir de modo M en proyección centrada en VD.
- Velocidad de onda S anillo tricúspideo lateral a través de doppler tisular. Y cálculo del índice de Tei ventricular derecho. Se optimizaba la obtención de una visión apical centrada en el ventrículo derecho, el volumen muestra del doppler tisular se colocaba cuidadosamente a nivel del anillo o en el medio del segmento basal del VD, de manera que cubriera el movimiento en dirección longitudinal del anillo tricúspide a lo largo de todo el ciclo cardíaco tanto en sístole como en diástole. La escala de velocidad se configuró 20 cm/s por encima y por debajo de

la línea de base. Los registros se obtuvieron con una velocidad de barrido entre 50 y 100 mm/s en telespiración (15,35). Se procedió a la medición de los siguientes intervalos temporales: tiempo de cierre a apertura tricúspide (x) y tiempo de eyección (y). El tiempo de cierre y apertura de la válvula tricúspide abarca el tiempo de contracción isovolumétrica, el tiempo de eyección del ventrículo derecho y el tiempo de relajación isovolumétrica, de manera que el índice de Tei se calculó como la diferencia entre ambos (suma de TCIV+TRIV) dividida por el tiempo de eyección (figura 3 )  $Tei=(X-Y)/Y$ .

Figura 4. Registro doppler tisular en el anillo tricuspídeo en el plano apical de 4 cámaras. Registro de mediciones necesarias para el cálculo del índice de Tei.



*TCAT: tiempo de cierre-apertura tricuspídeo (X); TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica; TE: tiempo de eyección (Y); TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica)*

- Valoración de la contractilidad segmentaria ventricular izquierda y derecha.
- Valoración valvular (morfológica: engrosamiento y aumento de ecodensidad si presentes, valoración de movimientos de apertura y cierre de válvulas aórtica y mitral).

#### Plano apical dos cavidades

- Volumen telediastólico y telesistólico 2C. Fracción de eyección 2D en 2 cavidades. Fracción de eyección biplano a partir de apical 4 cavidades y apical 2

cavidades (se tomará para el cálculo la longitud auricular más corta de: 4 cavidades o de 2 cavidades).

- Volumen aurícula izquierda. Volumen AI biplano.
- Valoración de la contractilidad segmentaria ventrículo izquierdo.
- Valoración valvular (morfológica: engrosamiento y aumento de ecodensidad si presentes, valoración de movimientos de apertura y cierre de válvula mitral).

#### Plano apical de tres cavidades

- Para determinar el cierre valvular aórtico (VAC) el cálculo del strain.
- Valoración de la contractilidad segmentaria ventrículo izquierdo.
- Valoración valvular (morfológica: engrosamiento y aumento de ecodensidad si presentes, valoración de movimientos de apertura y cierre de válvula mitral y aórtica).

#### Plano subxifoideo

- Diámetro de vena cava inferior: a partir de modo M a nivel 1 mm proximal a la desembocadura en aurícula derecha. Diámetro transversal y diámetro en inspiración para cálculo del colapso inspiratorio. Estimación de presión en AD: VCI no dilatada (<21 mm) y normocolapso inspiratorio (>50%): PAD estimada 0-5 mmHg. VCI no dilatada (<21 mm) pero con colapso inspiratorio < 50% PAD estimada 5-10 mmHg, VCI dilatada con normocolapso inspiratorio PAD estimada 10-15 MmHg, VCI dilatada con disminución del colapso inspiratorio PAD estimada 15-20 MmHg.

A partir del ecocardiograma se obtuvieron:

- La FEVI, con dos subgrupos:

Fracción de eyección conservada (ICFEc) (FEVI > o igual al 50%)

Fracción de eyección en rango medio (ICFEm; FEVI 40-49%)

- La función diastólica, incluyendo la relación E/A del doppler pulsado de flujo transmitral, el doppler tisular, la relación e/e', el grado de disfunción diastólica.
- Los parámetros de deformación miocárdica (strain longitudinal global de VI). Strain sistólico pico. En los casos de strain postsistólico, el strain pico (máximo en valor absoluto)
- Los datos de función de VD (TAPSE, onda S', cambio de área fraccional, strain de pared libre de VD) y PAPs estimada a partir de VMax de flujo de insuficiencia tricúspidea (cuando sea posible) y existencia de signos indirectos de hipertensión pulmonar si es el caso.
- La masa del ventrículo izquierdo se calculó a partir de las dimensiones lineales del VI en modo M o ecocardiografía 2D, y se indexaron según el área de superficie corporal del paciente siguiendo las guías de consenso de cuantificación de las sociedades Europea y Americana de ecocardiografía. La hipertrofia ventricular izquierda se definió como la masa del ventrículo izquierdo indexada para la superficie corporal como superior a 115 g/m<sup>2</sup> en varones y superior a 95 g/m<sup>2</sup> en mujeres. El espesor parietal relativo se calculó a partir de la dimensión telediastólica del VI y el grosor diastólico de la pared posterior del VI.

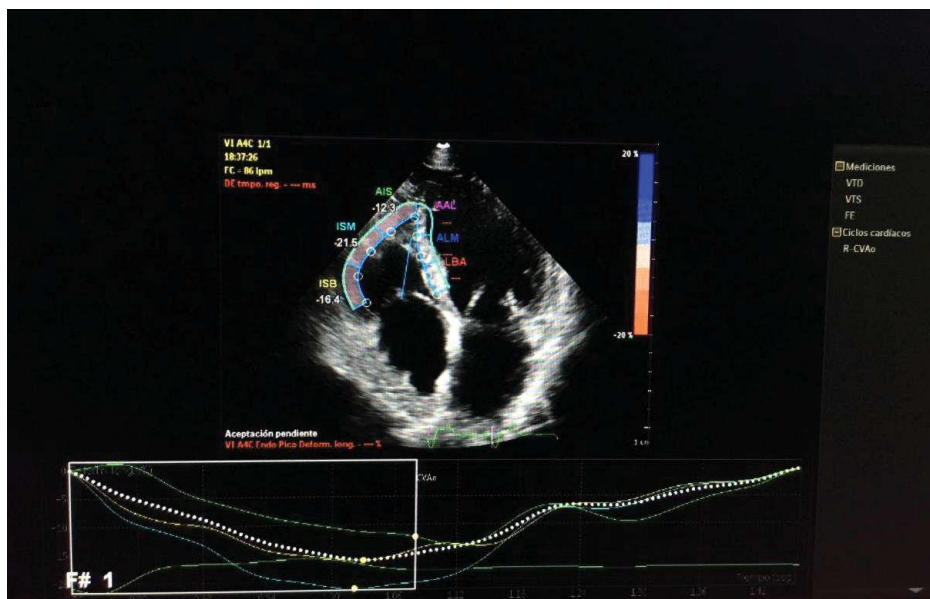
Todos los estudios fueron almacenados digitalmente. Para el análisis de deformación se utilizó la herramienta ACMQ de Phillips<sup>R</sup> para el cálculo semiautomático del strain. A partir de las vistas apicales de tres, cuatro y dos cavidades, el equipo realizaba la detección automática del borde endocárdico y del tiempo de cierre valvular aórtico. Si no era así se indicaba introduciéndolo de manera manual. La telediástole era identificada por el complejo QRS o como el primer frame tras el cierre valvular mitral.

El software rastreaba las señales acústicas a lo largo del ciclo cardíaco. El strain longitudinal de VI fue calculado automáticamente generando datos regionales a partir de 6 segmentos y un valor promedio para cada vista.

Se comprobaba y se corregía por parte del investigador el seguimiento adecuado de los diversos segmentos miocárdicos. En el caso de que un segmento no fuera seguido de manera adecuada se corregía y si persistía un seguimiento subóptimo del borde endocárdico a lo largo del ciclo cardíaco en un segmento, éste era eliminado para el análisis del cómputo global. Como máximo se aceptó la eliminación de dos segmentos

del modelo de 17 segmentos del VI. En caso de tener que eliminar más de dos segmentos no se consideró válido para el análisis el resultado del strain y se excluía. Para la determinación del strain de pared libre de ventrículo derecho (SLpVD) se obtenía una vista de cuatro cavidades centrada en cavidades derechas, se optimizaba la imagen para obtener la máxima resolución con mejor visualización de toda la pared del VD. Se utilizó la herramienta de análisis disponible para el VI, al no disponer el equipo de una herramienta específica para el strain de pared libre del VD. Se eliminaron los segmentos del septo interventricular y se analizaron los tres segmentos de pared libre del VD (basal medio y apical) para el cálculo de la media de los tres segmentos como SLpVD (figura 4). En caso de seguimiento subóptimo de algún segmento se procedía a su corrección para mejor seguimiento. No se aceptó la eliminación de ninguno de los tres segmentos de la pared libre de VD para el análisis.

Figura 5. Determinación del strain de pared libre de ventrículo derecho mediante ecocardiografía bidimensional por *speckle tracking*



El ecocardiograma se repitió al mes, siguiendo el mismo protocolo y realizando las mismas mediciones de función ventricular izquierda: medición de FEVI mediante el método de Simpson biplano y cálculo de los parámetros de deformación miocárdica: *strain* longitudinal global de ventrículo izquierdo, *strain* de pared libre del ventrículo derecho.

Todos los análisis de los parámetros de deformación miocárdica de los sujetos fueron realizados por un solo investigador tanto para el ecocardiograma del ingreso como el del control al mes.

### 3.3. Biomarcadores sanguíneos

Se realizaba una extracción de sangre periférica inmediatamente después de la realización del ecocardiograma. Se determinaron los biomarcadores: HFG (factor de crecimiento hepatocitario), NT-proBNP, Ca125 (antígeno carbohidrato 125), Tp US (troponina T ultrasensible), ST2 y cistatina C.

Las muestras se centrifugaron, se alicuotaron y ultracongelaron a -80°C hasta su procesamiento final. Se ampararon en la colección BIOMIC (**PI12/00117** aprobado por el CEICA el 3 de octubre de 2012 [enmienda 6 de marzo de 2013]. Inscrito en el Registro Nacional de Biobancos [sección colecciones] código de referencia **C.0000400** con fecha 5 de octubre de 2012).

Al mes, se realizó también a continuación del ecocardiograma una segunda extracción de sangre periférica para nueva determinación de los biomarcadores HGF, Ca125, TpUS, ST2 y Cistatina C.

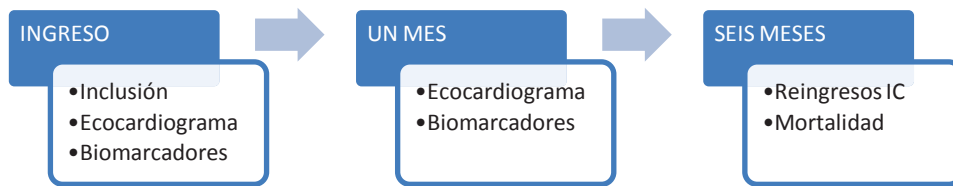
Se siguió a los pacientes durante seis meses, se recogen los reingresos y las muertes por causa cardiovascular y de otra causa.

Se determinaron los cambios en la fracción de eyección (mejoría o empeoramiento) y los cambios en los parámetros de deformación respecto al primer ecocardiograma realizado un mes antes. El periodo de reclutamiento fue de 1 año. El periodo de seguimiento fue de 6 meses.

Cronograma:

- Durante el ingreso hospitalario: inclusión del paciente y realización de primer ecocardiograma y primera determinación de biomarcadores.
  - Al mes: realización de ecocardiograma y nueva determinación de biomarcadores. Medición de los mismos parámetros.
- A los seis meses: incidencia de reingreso y muerte se recoge a través de historia clínica electrónica. Mortalidad total y en subgrupos por distintas causas.

Figura 6. Cronograma del estudio



### Eventos (“end points”)

Se registraron los ingresos por insuficiencia cardíaca, ingresos hospitalarios en plantas médicas (Cardiología, Medicina Interna), la fecha de ingreso y el tiempo transcurrido desde el primer ingreso. También se registraron eventos como muerte de causa cardiovascular (IC, síndrome coronario agudo, arritmias) o por otra causa médica, y mortalidad total.

A los seis meses de la inclusión en el estudio se registró si había ocurrido nuevos episodios de descompensación de la IC (sí/no) que requiriesen ingreso hospitalario o hubiesen conducido a la muerte. Se revisó última analítica y se registró la cifra de creatinina y el FG estimado mediante la fórmula de MDRD.

Se contemplaron las posibles pérdidas en el seguimiento. Considerándose como tales aquellos pacientes que no presentan actualizaciones en su Historia clínica electrónica (ningún documento clínico recogido en HCE ni visitas a MAP en los últimos seis meses) fallecidos por causas no naturales (accidente).

La incidencia de reingreso por IC y muerte se recogió a través de historia clínica electrónica. Se registró como cómputo en mortalidad total, y en subgrupos en función de si se trataba de:

- Muerte cardiovascular de causa cardiovascular (sí/no)
- Muerte cardiovascular por causa no cardiovascular (sí/no)

## Análisis estadístico

Estadística descriptiva: Las variables continuas se describieron mediante media y desviación estándar (DE). Las variables cualitativas o categóricas se presentaron mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes en cada categoría. Las variables estudiadas cuantitativas fueron exploradas con la prueba de conformidad de Saphiro-Wilk (prueba de bondad de ajuste a una distribución normal) y se dieron indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles).

Análisis estadístico para la comparación entre dos variables (factores): La asociación entre los factores se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas variables eran cualitativas (chi cuadrado, prueba exacta de Fisher), comparaciones de medias cuando una de ellas sea cuantitativa (t de Student, ANOVA, y si no siguen distribución normal el test de la U de Mann-Whitney o el de Kruskall-Wallis) y correlaciones bivariadas (Coef. Correlación de Pearson) cuando ambas sean cuantitativas o, si no se cumplen las condiciones de aplicación, la correlación de Spearman. En el caso de variables con seguimiento (variables medidas al inicio del estudio y al momento previo), se realizarán comparaciones de medias para muestras relacionadas cuando una de ellas sea cuantitativa (t de Student, ANOVA para medidas repetidas y si no siguen distribución normal el test de Wilcoxon o el de Friedman). Se efectuó un análisis multivariante para estudiar la relación de cada variable controlando el posible efecto causado por terceras variables. Se completó el análisis mediante modelos de regresión logística, estableciéndose como variable dependiente el reingreso hospitalario y/o mortalidad.

Los efectos se consideraron significativos si  $p < 0,05$ , los valores de p serán de dos colas y se tuvo en cuenta la potencia de todos los test estadísticos a la hora de establecer conclusiones. Los datos se recogieron en una base de datos realizada con el programa SPSS versión 15.0 y fueron analizados con el programa de análisis estadístico R.



## 4. Resultados

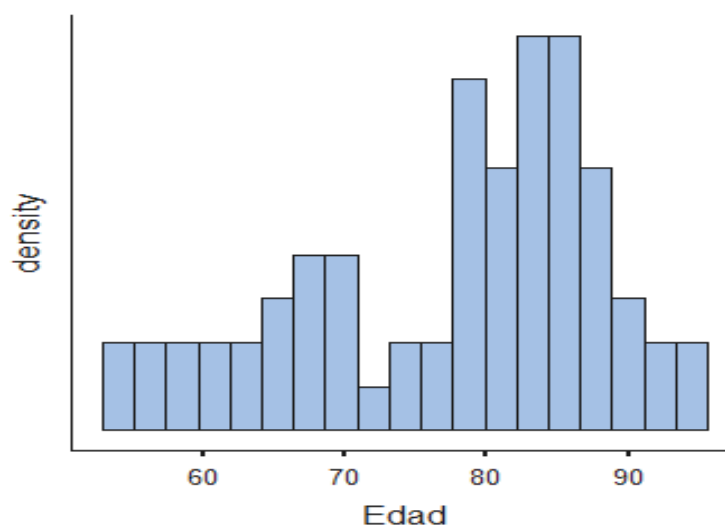
Durante los periodos comprendidos entre Abril de 2018 y Julio de 2019 se procedió a la inclusión consecutiva de los pacientes del estudio. Se incluyeron un total de 143 pacientes, de los cuales 5 fueron excluidos por valvulopatía severa (3 insuficiencia mitral significativa y 2 por estenosis aórtica significativa), 15 por mala ventana ecocardiográfica, no poder realizar el seguimiento o rechazaron firmar el consentimiento, quedando 123 pacientes, de los que 52 con FEVI<40% no se incluyeron por no ser propósito del estudio. Finalmente, fueron 71 los pacientes incluidos en el análisis.

### 4.1. Análisis descriptivo

#### 4.1.1 Datos epidemiológicos

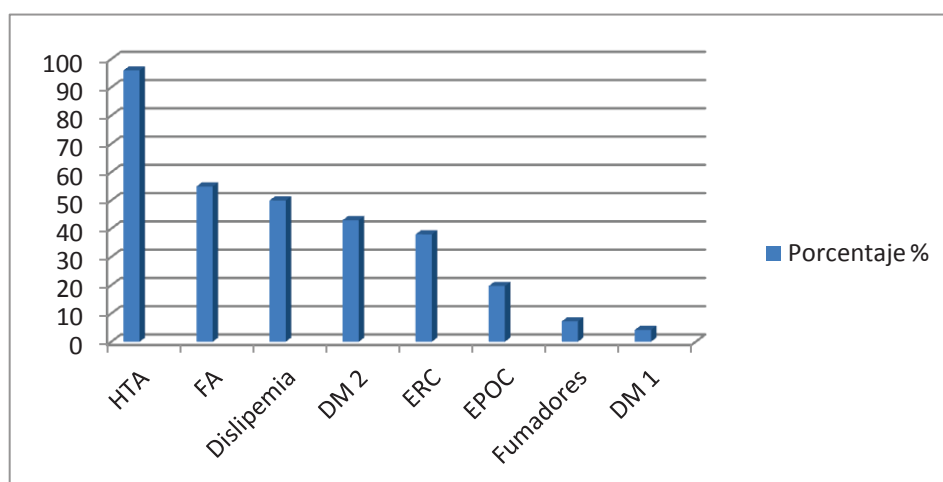
Se incluyeron 39 hombres y 32 mujeres. La mediana de edad de la muestra fue de 80,6 años con un rango intercuartílico de 40,5.

Figura 7. Distribución de la muestra por edades



Los principales antecedentes patológicos de los pacientes del total de la muestra se resumen en la Figura 8.

Figura 8. Comorbilidad. Antecedentes patológicos.



*DM1 (diabetes mellitus tipo1), DM 2 (diabetes mellitus tipo 2), EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ERC (enfermedad renal crónica), FA (fibrilación auricular), HTA (hipertensión arterial).*

El porcentaje de pacientes con FEVIm (40-50%) fue del 35%. Los datos epidemiológicos y antecedentes patológicos más relevantes en función del grupo de FEVI se exponen en la Tabla 2. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. No obstante, los pacientes con ICFEp mostraron una tendencia, casi significativa, a ser más añosos y tener en mayor proporción el antecedente de ERC.

Tabla 2. Datos epidemiológicos y antecedentes patológicos por grupos de FEVI

	INTERMEDIA	PRESERVADA	p
Edad (años)	74,1	79,5	0,064
Sexo mujer	47%	53%	0,103
Sexo hombre	68%	32%	0,103
FA	39%	56%	0,17
HTA	93%	92%	0,82
ERC	24%	46%	0,07
EPOC	16%	22%	0,56
DM tipo 2	40%	43%	0,777
Cardiopatía isq.	38%	11%	0,711

*DM 2 (diabetes mellitus tipo 2), EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ERC (enfermedad renal crónica), FA (fibrilación auricular), HTA (hipertensión arterial, isq (isquémica),)*

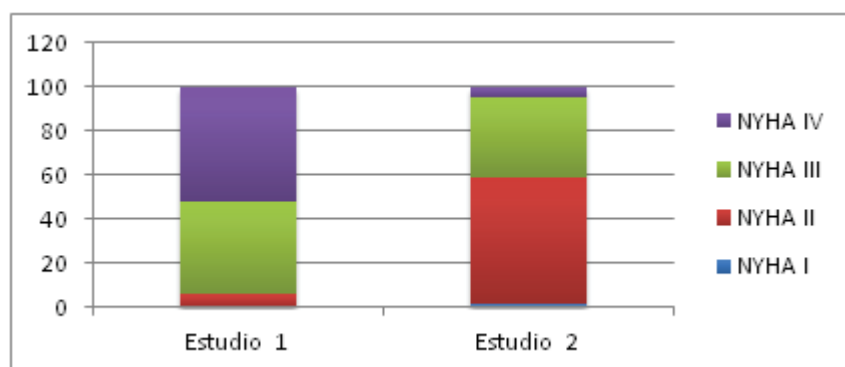
El peso medio al ingreso del total de los 71 pacientes incluidos en el estudio fue de 76,7 Kg (con una mediana de 75 Kg y una desviación estándar de 16,6). El IMC medio fue de 29,9 Kg/m<sup>2</sup> con una mediana de 29,1 kg/m<sup>2</sup> y una desviación estándar de 5,12. En el estudio de control al mes fue de 29,8 kg/m<sup>2</sup> con una desviación estándar de 5,10.

El ritmo cardíaco más frecuente durante el episodio de ingreso fue la FA (54,9%), seguido por el ritmo sinusal (38,8%), ritmo de marcapasos (4,2%) y el flutter auricular (2,8%). Un 10,29% de los pacientes estaban en ritmo de marcapasos o presentaban BRIHH (bloqueo de rama izquierda). La frecuencia cardíaca media fue de 79 lpm, con una DE de 14,85 lpm. En el estudio de control al mes, la FC media fue de 78,2 lpm con una DE de 14,80.

El 92,96% de los pacientes incluidos eran hipertensos. De éstos, el 43,3% tenían HTA de grado I, el 38,8% de grado II el 14,9% grado III. La TAs media al realizar el ecocardiograma al ingreso fue de 130 mmHg y la la TAd media fue de 72,8 mmHg. En el control al mes, la TAs media fue de 137 mmHg y la TAd media fue de 76,1 mmHg.

Respecto a la clase funcional de la NYHA, en el momento de la realización del ecocardiograma durante el ingreso, todos los pacientes estaban sintomáticos (clases NYHA II a IV). La mayoría de los pacientes, el 52,2%, se encontraban en clase funcional IV, un 41,8% en clase funcional III y un 6% en clase funcional II de la NYHA. Al mes, la mayoría de los pacientes (57,6%) se encontraban en clase funcional II de la NYHA, un 36,4% en clase III y un 4,5% en clase IV de la NYHA. Un 1,5% en clase I.

Figura 9. Clase funcional



NYHA (clase funcional New York Heart Association)

El 57,7% tenían IC de novo en el momento de la inclusión, mientras el resto ya tenían un diagnóstico previo de IC. El tratamiento médico que recibían los pacientes se resume en la Tabla 3.

Tabla 3. Tratamiento médico (porcentaje de pacientes)

Tratamiento médico	Alta de hospitalización N (%)	Revisión al mes en consulta N (%)	p
IECA	20 (29)	22 (32)	0,65
ARAII	23 (32)	22 (32)	0,90
Sacubitrilo/Valsartán	4 (5)	3 (5)	-
ARM	13 (19)	18 (26)	0,10
Betabloqueante	42 (60)	50 (74)	0,02
Furosemida	44 (62)	53 (78)	0,02
Digoxina	13 (19)	22 (32)	0,03
Tiazida	10 (15)	7 (11)	0,18

*ARA II (antagonistas de receptor de angiotensina dos), ARM (antagonistas de receptor mineralocorticoide), IECA (antagonistas de enzima convertidora de angiotensina).*

#### 4.1.2 Variables ecocardiográficas

Todos los estudios ecocardiográficos en el momento de la inclusión fueron realizados entre las primeras 24 h y 72 h desde el ingreso (ecocardiograma 1). Un mes tras el alta se repitió el estudio (ecocardiograma 2).

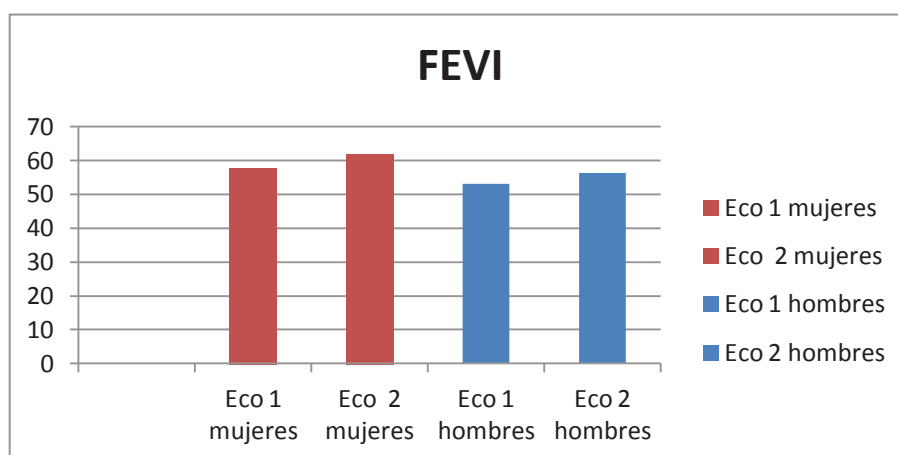
Las principales variables ecocardiográficas de dimensiones y función de cavidades izquierdas se recogen en la Tabla 4:

Tabla 4. Parámetros ecocardiográficos en el estudio basal y al mes

Parámetro	Ecocardiograma 1 valor (DE)	Ecocardiograma 2 valor (DE)	Variación media	p
Diámetro AI	45,72 (7,38)	45,70 (7,58)	0,53	0,38
Volumen AI i	50,38 (18,08)	48,67 (17,26)	1,8	0,27
DTDVI	50,83 (6,59)	51,03 (7,17)	0,16	0,78
DTSVI	33,77 (7,91)	33,05 (6,81)	0,54	0,31
IM	99,75 (27,64)	102,61 (29,93)	3,64	0,09
IM mujeres	88,56	92,13	4,13	0,07
IM hombres	108	111	3,22	0,35
EPR	0,42 (0,08)	0,43 (0,05)	0,02	0,010
VTDVI i	52,88 (17)	53,86 (17,53)	0,65	0,56
VTDVI i mujeres	44 (11,83)	43,39 (9,87)	1,45	0,21
VTDVI i hombres	60,16 (17)	62,84 (17,78)	2,45	0,2
FEVI	55,1% (8,64)	58,83 (8,37)	4,32	<0,01
SLGVI	14,27 (3,39)	16,21 (3,10)	1,8	0,01
FEVIm/FEVIp (N/%)	25/46 (35/65)	12/53(19/81)	-	-

*Diámetro de AI (aurícula izquierda) en mm, DTDVI (diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo, en mm), DTSVI (diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo, en mm), EPR (espesor parietal relativo), FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo en %), IM (índice de masa de VI en g/m<sup>2</sup>), N (número de pacientes) SLGVI (strain longitudinal de ventrículo izquierdo, en % (porcentaje), N (número), Volumen AI i (volumen de AI indexado, en ml/m<sup>2</sup>), VTDVIi (volumen telediastólico de VI indexado, en ml/m<sup>2</sup>), VTSVIi (volumen telesistólico de VI indexado, en ml/m<sup>2</sup>), DE (desviación estándar).*

Figura 10. Cambios temporales en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo



*FEVI (fracción de eyección de ventrículo izquierdo), Eco (ecocardiograma)*

Por sexos, la FEVI media en mujeres y hombres figura en la Tabla 5.

Tabla 5. FEVI media en función del sexo

FEVI	Ecocardiograma 1 (DE)	Ecocardiograma 2 (DE)
Mujeres	57,77 (7,7)	61,97 (6,88)
Hombres	52,99 (8,84)	56,30 (8,68)

*FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en %)*

En lo que respecta a los principales parámetros ecocardiográficos por grupos de FEVI se apreciaron mayores dimensiones ventriculares en el grupo de FEVI intermedia. Las características ecocardiográficas en función del grupo de fracción de eyección figuran en la Tabla 6.

Tabla 6. Características ecocardiográficas por grupos de fracción de eyección

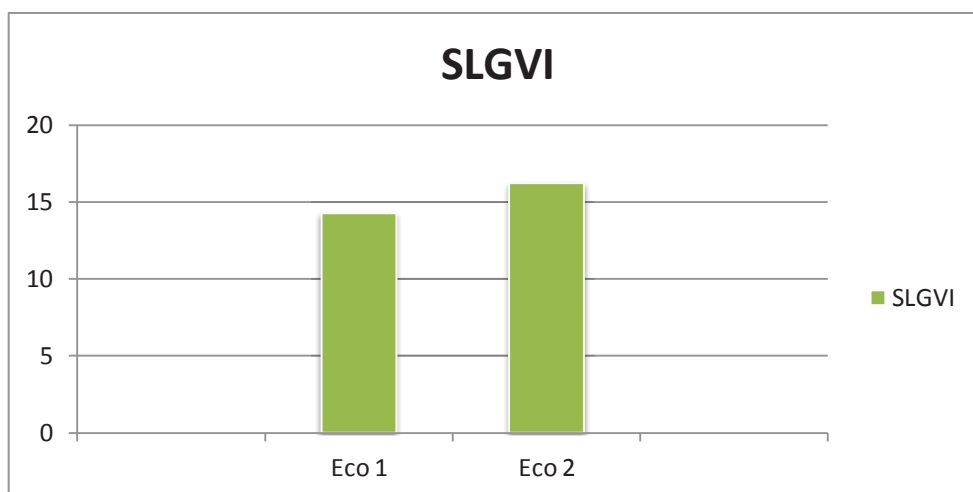
	INTERMEDIA	PRESERVADA	p
Volumen AI i	50,8	50,1	0,880
DTDVI	55,4	48,5	<0,001
VTDVI i mujeres	52,1	40,5	0,008
VTDVI i hombres	70,2	50,7	<0,001
DTSVI	40,3	30,1	<0,001
VTSVI i mujeres	28,1	17,3	0,009
VTSVI i hombres	38,3	20,5	<0,001
EPR	0,38	0,43	0,002
IM	111	94	0,012
E/e´	14,7	17,6	0,230
E/A	1,6	1,25	0,445
PAPs	46,4	49,4	0,483

*AI (aurícula izquierda), DTDVI (diámetro telediastólico del VI, en mm), E/e´(relación velocidades onda E mitral doppler pulsado/onda e´doppler tisular mitral, promedio), EPR (espesor parietal relativo) IM (índice de masa de VI), IM (índice de masa, en g/m<sup>2</sup>), PAPs presión arterial sistólica de arteria pulmonar (en mmHg), PP (pared posterior), SIV (septo interventricular), VI (ventrículo izquierdo), Volumen AI i (Volumen de aurícula izquierda indexado en ml/m<sup>2</sup>), VTDVIi (volumen telediastolico de VI indexado en ml/m<sup>2</sup>, VTSVIi (volumen telesistolico de VI indexado en ml/m<sup>2</sup>)*

#### Parámetros de deformación ventricular izquierda

La media del SLGVI fue -14,27 % (DE 3,39) (14,27% en valor absoluto) en el primer estudio y de de -16,21% (3,10) en el segundo, con una variación media entre el primer y segundo estudio de 1,80% (DE 2,25).

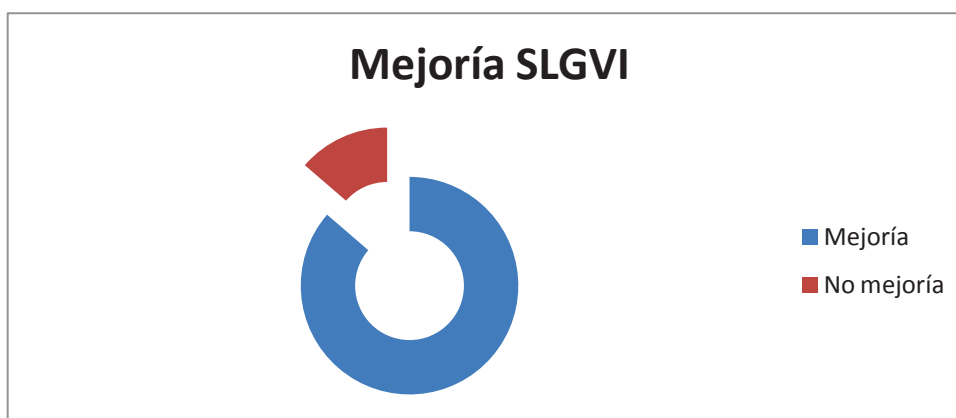
Figura 11. Strain longitudinal global de ventrículo izquierdo



*SLGVI (train longitudinal global de ventrículo izquierdo) en valor absoluto.*

La mayoría de pacientes (86%) presentaron alguna mejoría porcentual entre el primer y segundo ecocardiograma.

Figura 12. Distribución de pacientes en función de mejoría del strain de VI



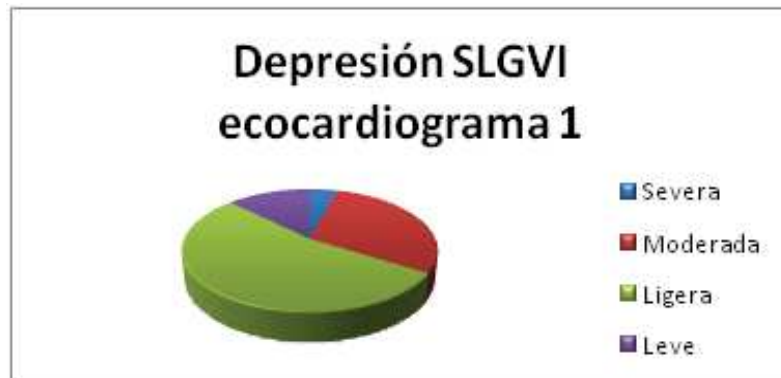
*SLGVI (train longitudinal global de ventrículo izquierdo) en valor absoluto.*

Por sexos, el SLGVI fue de media fue -13,96% (DE 3,22) en mujeres y de -14,53% (DE 3,53) en hombres en el primer ecocardiograma. En el estudio de control al mes fue -16,9% (DE 3,33) en mujeres y de -16,8% (DE 2,93) en hombres. La variación media del strain entre ambos estudios fue de 1,78% (DE 2,51) para mujeres y de 1,81% (DE 2,04) en hombres.



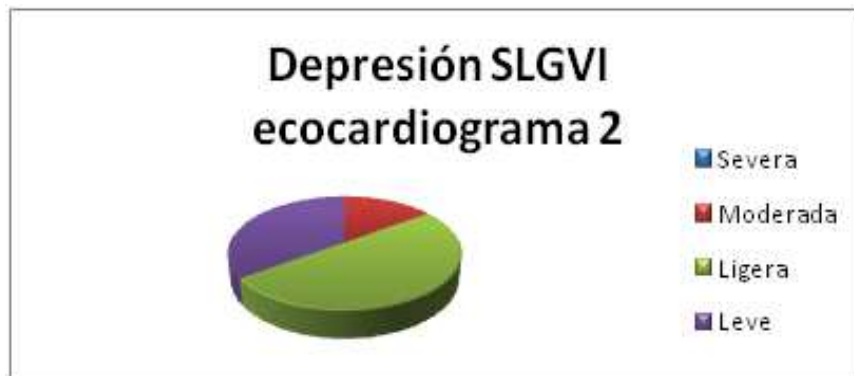
Respecto a la intensidad de la depresión del SLGVI en el estudio realizado durante el ingreso, fue de grado severo (<8,1% en valor absoluto) en el 4,2% de los pacientes, moderado (entre 8,1% y 12,5%) en el 29,6% y ligero (mayor a 12,6% y menor a 18%) en el 53,5% de ellos. Un 12,7% de los pacientes presentaban un strain normal o muy levemente deprimido (por encima del 18%)

Figura 13. Grado de depresión de strain de VI en el primer ecocardiograma



*SLGVI (train longitudinal global de ventrículo izquierdo) en valor absoluto.*

Figura 14. Grado de depresión de strain de VI en el segundo ecocardiograma



*SLGVI (train longitudinal global de ventrículo izquierdo) en valor absoluto.*

En el ecocardiograma de control al mes, el SLGVI se encontraba moderadamente deprimido en el 15,2% de los pacientes, ligeramente deprimido en el 50% de los pacientes y normal (>18% en valor absoluto) en el 34,8% de los pacientes. Ningún paciente mostró depresión severa del SLGVI en el estudio al mes. Por sexos, en mujeres, el valor medio de SLGVI fue de -13,96% en el primer estudio y de -16% en el segundo. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). En un 86% de las mujeres

aumentó el valor del SLGVI en el estudio al mes respecto al primer estudio ecocardiográfico.

Tabla 7. Parámetros de deformación VI en mujeres

SLGVI	SLGVI eco1	SLGVI eco2	Variación media	p
Media	13,96	16,08	1,78	<,001
Desviación estándar	3,23	3,33	2,52	

Respecto al grado de afectación del SLGVI entre las mujeres, la mayoría (53%) tenían una depresión ligera en el primer ecocardiograma y un 34% depresión moderada:

Tabla 8. Grado de depresión del SLGVI en mujeres en el primer ecocardiograma

Grado de depresión SLGVI	Frecuencia	Porcentaje
No depresión	3	9,4
Depresión ligera	17	53,1
Depresión moderada	11	34,4
Depresión severa	1	3,1

*No depresión (SLGVI > 18%), depresión ligera (18% > SLGVI > 12,6%), depresión moderada (12,5% > SLGVI > 8,1%), depresión severa (SLGVI < 8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventrículo izquierdo en % y valor absoluto)*

Tabla 9. Grado de depresión del SLGVI en mujeres en el segundo ecocardiograma

Grado de depresión SLGVI	Frecuencia	Porcentaje
No depresión	10	33,3
Depresión ligera	15	50
Depresión moderada	5	16,7

*No depresión (SLGVI > 18%), depresión ligera (18% > SLGVI > 12,6%), depresión moderada (12,5% > SLGVI > 8,1%), depresión severa (SLGVI < 8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventrículo izquierdo en % y valor absoluto)*

En hombres, el SLGVI medio fue -14,53% y -16,31% en primer y segundo ecocardiogramas respectivamente.

Tabla 10. Parámetros de deformación VI en hombres

SLGVI	SLGVI eco1	SLGVI eco 2	Variación media	p
Media	14,53	16,31	1,81	<0,001
Desviación estándar	3,54	2,93	2,04	

Tabla 11. Grado de depresión del SLGVI en hombres en el primer ecocardiograma

Grado de depresión SLGVI	Frecuencia	Porcentaje
No depresión	6	15,4
Depresión ligera	21	53,8
Depresión moderada	10	25,6
Depresión severa	2	5,1
Total	40	100

*No depresión (SLGVI > 18%), depresión ligera (18% > SLGVI > 12,6%), depresión moderada (12,5% > SLGVI > 8,1%), depresión severa (SLGVI < 8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventrículo izquierdo en % y valor absoluto)*

Tabla 12. Grado de depresión del SLGVI en hombres en el segundo ecocardiograma

Grado de depresión SLGVI	Frecuencia	Porcentaje
No depresión	13	36,1
Depresión ligera	18	50
Depresión moderada	5	13,9
Total	40	100

*No depresión (SLGVI > 18%), depresión ligera (18% > SLGVI > 12,6%), depresión moderada (12,5% > SLGVI > 8,1%), depresión severa (SLGVI < 8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventrículo izquierdo en % y valor absoluto)*

### Estudio de la función diastólica

La E/e' promedio fue 16,62 (DE 8,42) y 15,15 (DE 4,22) en el primer y segundo estudio respectivamente con una variación media de 0,08.

Respecto al grado de disfunción diastólica la mayoría de los pacientes (el 64,41%) presentaban disfunción diastólica grado II en el ecocardiograma 1. Seguida de un 22,03% de pacientes que presentaban disfunción diastólica grado I. Un 6,78% de los pacientes presentaban disfunción diastólica grado III.

En el ecocardiograma 2 un 72,41% de los pacientes presentaban disfunción diastólica grado II, un 18,97% grado I y un 5,17% grado III. Un 6,78% de pacientes en el primer estudio y un 3,45% en el segundo no cumplían criterios de disfunción diastólica.

Análisis ecocardiográfico de ventrículo derecho

Las principales variables ecocardiográficas de cavidades derechas se presentan en la tabla 13:

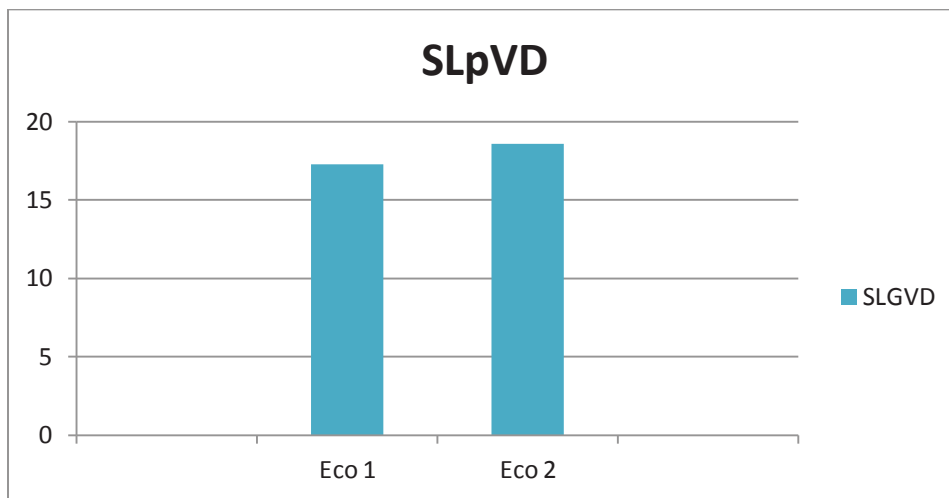
Tabla 13. Parámetros ecocardiográficos de cavidades derechas

Parámetro	Ecocardiograma 1 (DE)	Ecocardiograma 2 (DE)	p
Diámetro del TSVD proximal	29,24 (5,47)	29,82 (4,84)	0,134
Diámetro del TSVD distal	23,34 (4,24)	24,21 (4,21)	0,050
Diámetro basal VD apical 4 C	39,66 (5,51)	38,97 (7,02)	0,113
Diámetro medio VD apical 4 C	30,12 (6,27)	28,95 (6,17)	0,019
Área de AD	21,89 (6,10)	21,33 (5,67)	0,210
TAPSE	19,03 (3,36)	19,20 (3,94)	0,451
S	11,025 (0,30)	11,01 (0,31)	0,948
FAC	52,6%	52,9%	0,555
Índice de Tei	0.51 (0,13)	0.47 (0,13)	0,072
SLpVD	17,29% (4,41)	18,58% (4,71)	<0,003
TAP	87,09 (19,56)	92,98 (18,46)	0,023
IVT del flujo pulmonar	15,20 (4,39)	15,26 (3,77)	0,465
PAPs mmHg	48,20 (16,48)	44,67 (12,62)	0,053

4 C (cuatro cavidades), AD (aurícula derecha, en cm<sup>2</sup>) DE (Desviación estándar), FAC (fracción de acortamiento en %), IVT (integral velocidad tiempo, en cm), PAPs (presión sistólica de arteria pulmonar), S (velocidad de onda sistólica anillo tricúspideo lateral, en cm/seg), SLpVD (strain longitudinal de pared libre de VD en % y valor absoluto), TAP (tiempo aceleración pulmonar en mseg) TAPSE (excursión sistólica del plano anular tricúspide), TSVD (tracto de salida del VD, en mm), VD (ventrículo derecho)

El SLpVD fue de -17,29% (DE 4,41) en el primer ecocardiograma y de -18,58% (DE 4,71) en el segundo con una variación media de 1,23 % entre ambos. En el 62% de los pacientes mejoró el SLpVD en algún grado. La mayoría de los pacientes presentaron disfunción ventricular longitudinal del VD puesta de manifiesto mediante el strain longitudinal: el porcentaje de pacientes con strain de VD disminuido (inferior al 20% en valor absoluto) fue del 63% en el primer estudio y del 56% en el segundo estudio.

Figura 15. Evolución del *strain* de pared libre de ventrículo derecho



*SLpVD (strain de pared libre de ventrículo derecho)*

Por sexos, en mujeres el SLpVD fue de media -17% (DE 4,57) en el primer estudio y de -18,35% (DE 4,63) en el estudio al mes. La variación media entre el primer y segundo estudio fue de -1,19%. Un 70% de las mujeres mejoraron el strain en el estudio de control al mes en algún %. Un 65,6% de las mujeres tenían un SLpVD deprimido (inferior a 20% en valor absoluto) en el primer ecocardiograma y un 53,3% en el estudio de control al mes.

En hombres, el el SLpVD fue de media -17,52% (DE 4,31) en el primer estudio y de -18,76% (DE 4,83) en el estudio al mes. La variación media entre el primer y segundo estudio fue de 1,26%. Un 55,6% de los hombres mejoraron el strain en el estudio de control al mes en algún %. Un 61,5% de los hombres tenían un SLpVD deprimido (<20%) en el primer ecocardiograma y un 58,3% en el estudio de control al mes.

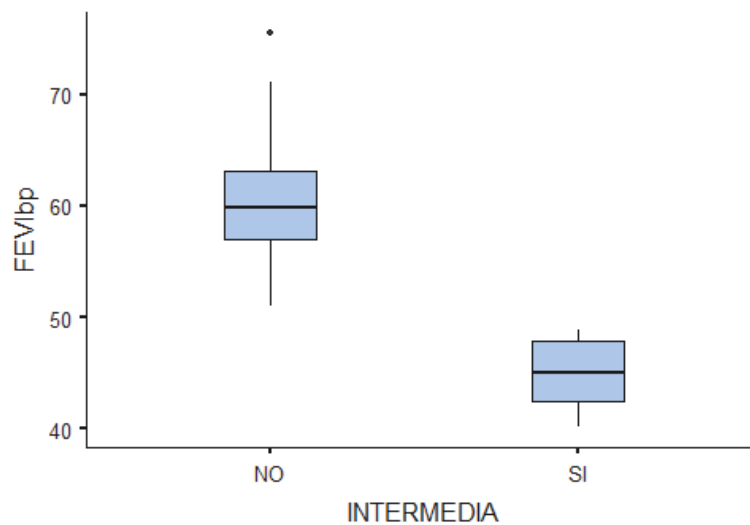
Un 61% de los pacientes presentaron afectación tanto del strain de ventrículo izquierdo como del strain de ventrículo derecho a la vez, en el primer estudio. El 39% restante

tenían afectación de uno de los ventrículos (VI o VD) o ninguna afectación. En el ecocardiograma 2, un 44% de los pacientes tenían afectación biventricular.

Parámetros de deformación por grupos de fracción de eyección (FEVIp y FEVIm)

El valor medio de FEVI en el grupo de IC con FEVI intermedia fue 45,2% y en el grupo con FEVIp fue del 60,5% ( $p < 0,01$ )

Figura 16. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo en FEVIm



*FEVI bp (FEVI biplano)*

El valor del strain longitudinal global de ventrículo izquierdo en el grupo de FEVIm fue de -12,9% mientras que en el grupo de FEVIp fue del -15,2% ( $p 0,008$ ). Existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p 0,008$ ) entre el valor del SLGVI de los pacientes con FEVIm y FEVIp.

Figura 17. SLGVI VI en FEVI m

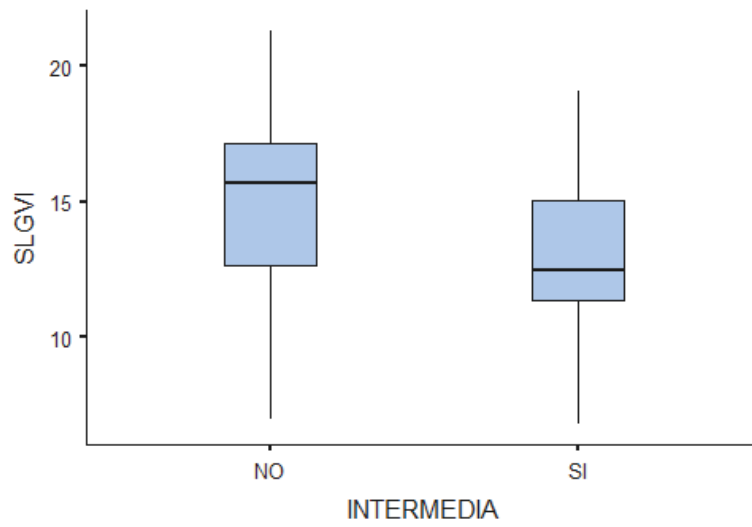
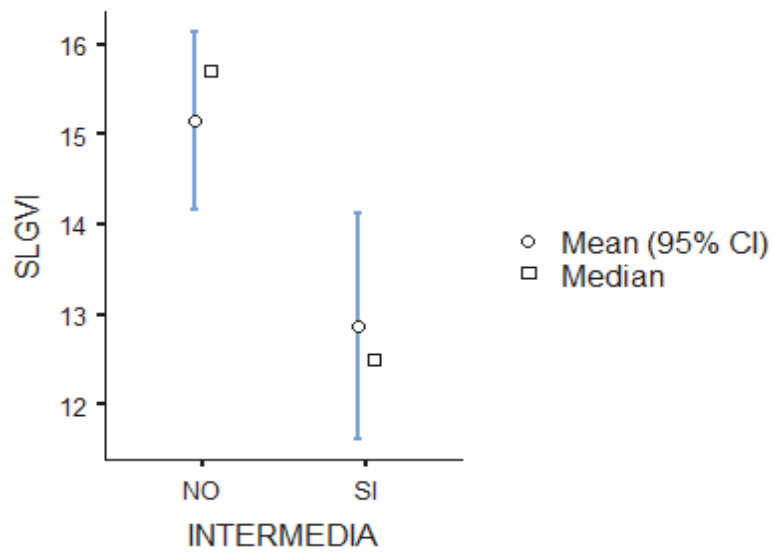


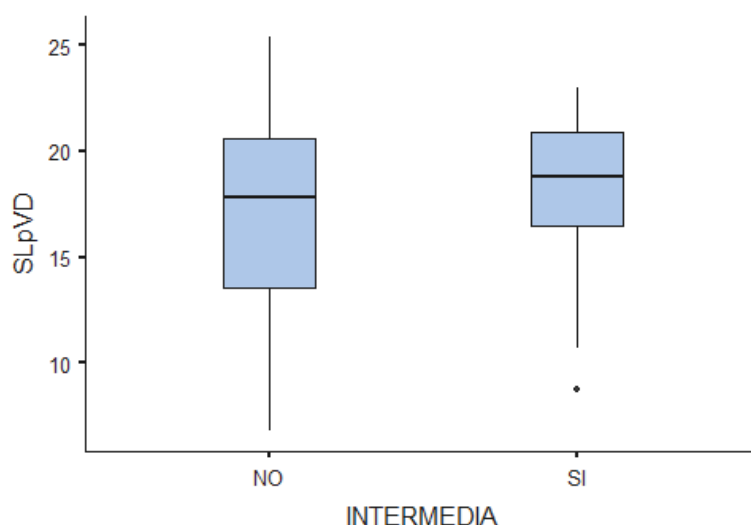
Figura 18. Diferencia en strain longitudinal de VI en FEVI m.



El valor del SLpVD en el grupo de FEVI m fue de -17,9% mientras que en el grupo de FEVI p fue del -16,9%.

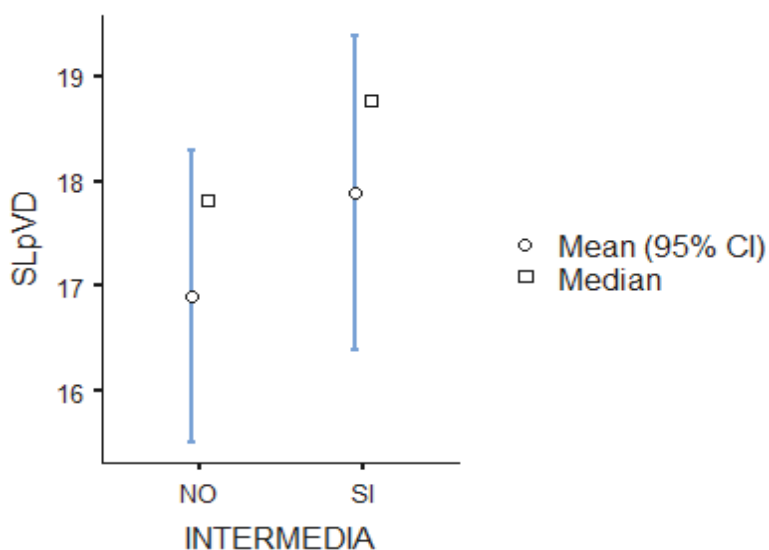


Figura 19. Strain de pared libre de ventrículo derecho en FEVIm



La diferencia del SLpVD entre pacientes con FEVIm y FEVI p no fue estadísticamente significativa (p 0,38).

Figura 20. Diferencia en *strain* de pared libre de ventrículo derecho en FEVIm



### Fracción de eyección recuperada

De los pacientes con FEVI en rango medio (FEVI 40-50%) en el primer estudio (ICFEm), un número de 13 pacientes (56,5%) presentaron FEVI recuperada al mes mientras que 10 pacientes (43,5%) no recuperaron FEVI al mes, persistiendo en el grupo de ICFEm. Las principales características del ecocardiograma realizado durante

el ingreso en el grupo de FEVI recuperada y FEVI no recuperada se exponen en la Tabla 13.

Tabla 13. Características ecocardiográficas

Parámetro	FEVI recuperada (N 13)	FEVI no recuperada (N 10)	p
Vol AI i	52	47,1	0,54
DTDVI	54,81	56,5	0,45
DTSVI	37,79	44	0,02
VTDVI i	62,13	70,3	0,21
VTSVI i	32,45	40,1	0,06
FEVI 1	46,7	43,1	0,002
SIV	10,17	11,9	0,17
PP	9,49	10,7	0,26
Índice de masa	96,69	129,3	0,032
EPR	0,36	0,41	0,33
E	1,02	0,83	0,07
e tisular septal	6,50	5,80	0,32
e tisular lateral	9,57	8,22	0,30
Ee'	17,06	16,45	0,89
Ee'p	14,55	14,95	0,96

*DTDVI (diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo, en mm), DTSVI (diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo), E (velocidad onda E doppler pulsado mitral, en m/seg), e tisular (velocidad de onda e doppler tisular anular mitral, en cm/seg), Ee' (relación entre onda E velocidad y onda e), Ee'p (promedio septal y lateral), EPR (espesor parietal relativo, FEVI 1 (fracción de eyección del VI en el primer ecocardiograma), PP (pared posterior, en mm), SIV (septo interventricular, en mm), Vol AI i (volumen de aurícula izquierda indexado, en ml/m<sup>2</sup>), VTDVIi (volumen telediastólico indexado de ventrículo izquierdo, en ml/m<sup>2</sup>), VTSVIi (volumen telesistólico de ventrículo izquierdo, en ml/m<sup>2</sup>)*

Los pacientes con FEVI recuperada presentaban un DTSVI significativamente menor que los pacientes que no recuperaban FEVI y menor índice de masa de ventrículo izquierdo. No se observaron diferencias en los principales parámetros de función diastólica. Los pacientes que presentaban FEVI recuperada tenían una FEVI en el primer ecocardiograma significativamente mayor que los pacientes que no recuperaban FEVI al mes.

En relación al SLGVI, los valores del eco 1 y del eco 2 se exponen en la tabla 5. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el SLGVI del primer ecocardiograma entre los pacientes que presentaban FEVI recuperada al mes. También se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el SLGVI del segundo ecocardiograma. No se observaron diferencias en la variación del *strain* de VI entre ambos ecocardiogramas (Figuras 21 a 23 y Tabla 14).

Tabla 14. SLGVI y FEVI recuperada

Parámetro	FEVI recuperada	FEVI no recuperada	p
SLGVI eco1	13,94	10,88	0,01
SLGVI eco2	16,38	14,09	0,047
Delta SLGVI	2,4	3,2	0,37

*SLGVI (strain longitudinal de ventrículo izquierdo) en %, Delta SLGVI (variación del SLGVI entre el primer y segundo ecocardiogramas) en %.*

Figura 21. Diferencias en SLGVI del primer ecocardiograma en el grupo con FEVI recuperada y en el grupo con FEVI no recuperada

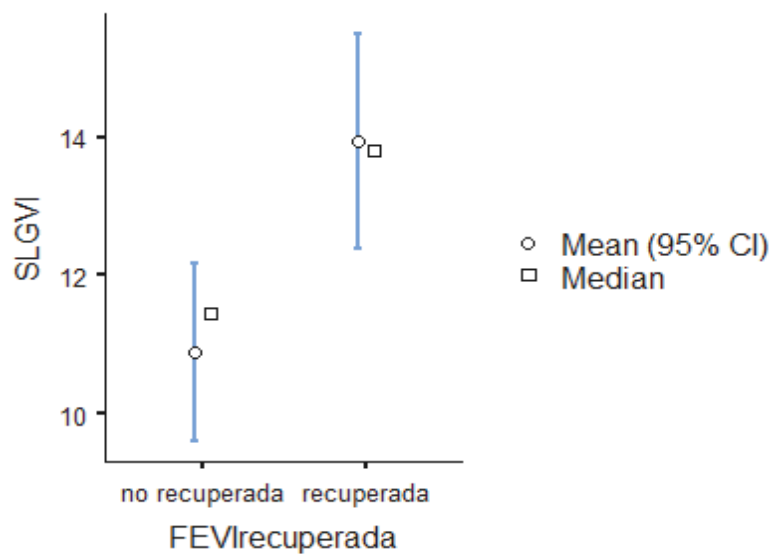


Figura 22. Diferencias en SLGVI2 en el grupo con FEVI recuperada y en el grupo con FEVI no recuperada.

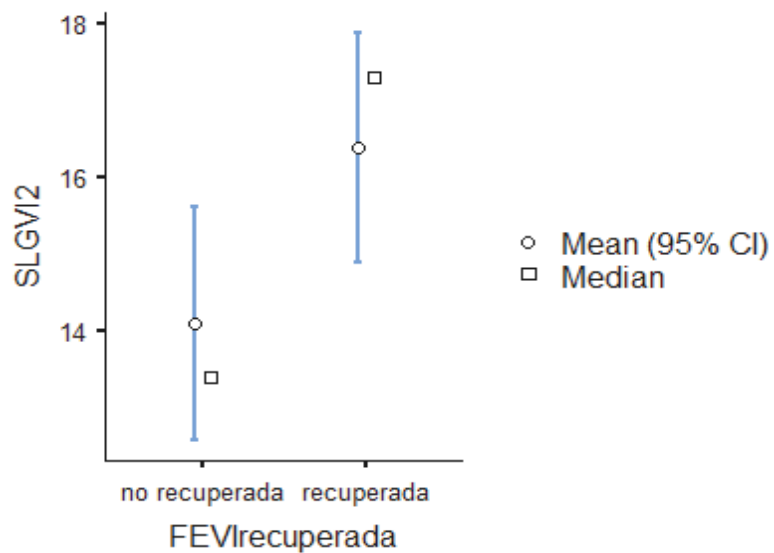
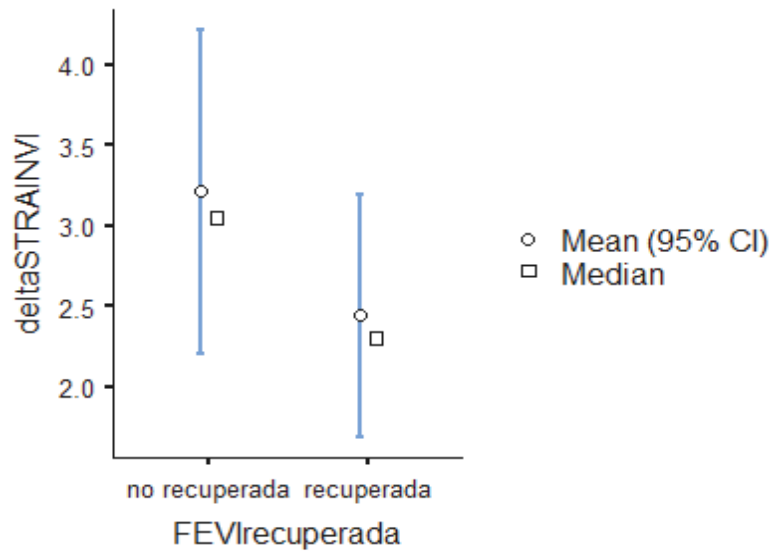


Figura 23. Variación en SLGVI en FEVI recuperada y FEVI no recuperada.  
Diferencias no significativas.



No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el SLpVD ni en el resto de parámetros de función de ventrículo derecho en los pacientes que presentaron FEVI recuperada al mes y los pacientes que no recuperaron FEVI.

Parámetros ecocardiográficos del primer y segundo ecocardiograma

Los principales parámetros de función diastólica de ambos ecocardiogramas se exponen en la Tabla 15.

Tabla 15. Evolución de los parámetros de función diastólica

Variable	Eco1	Eco2	p
E	1,08	1,11	0,26
EA	1,35	1,16	0,32
e' tisular septal	6,56	6,63	0,78
e' tisular lateral	8,83	9,06	0,98
Ee'septal	18,21	17,83	0,64
Ee'lateral	13,36	13,18	0,97
Ee'promedio	16,62	15,15	0,91
Diámetro AI	45,72	45,70	0,38
Vol AI i	50,38	48,67	0,27

*AI (aurícula izquierda, en mm), EA (relación onda E y A doppler pulsado transmitral), E (velocidad de onda E transmitral, en m/seg), e' tisular septal (velocidad onda e' tisular mitral septal), e' tisular lateral (velocidad onda e' tisular mitral lateral), Ee'lateral (relación Ee lateral), Ee'promedio (relación Ee promedio septal y lateral), Ee'septal (relación Ee mitral septal), Vol AI i (volumen de aurícula izquierda indexado, en ml/m<sup>2</sup>)*

Respecto a los parámetros ecocardiográficos de dimensiones de ventrículo izquierdo, por sexos, se recogen en la Tabla 16 (mujeres) y 17 (hombres).

Tabla 16. Evolución de los parámetros del ventrículo izquierdo. Mujeres

Variable	Eco1	Eco2	p
DTDVI	47,01	46,53	0,22
DTSVI	29,72	28,69	0,20
SIV	10,77	10,58	0,01
PP	9,59	10,14	0,01
IM	88	92,13	0,07
EPR	0,42	0,45	0,01
VTVDVI	74,65	72,23	0,23
VTVDVi	44,85	43,39	0,21
VTSVI	34,98	27,97	0,01
VTSVi	20,85	16,78	<0,01

*DTDVI (diámetro telediastólico de VI, en mm), DTSVI (diámetro telesistólico de VI, en mm), EPR (espesor parietal relativo), IM (índice de masa, en gramos/m<sup>2</sup>), PP (pared posterior, en mm), SIV (septo interventricular, en mm), VTVDVI (volumen telediastólico de VI, en ml), VTVDVi (volumen telediastólico de VI, en ml/m<sup>2</sup>), VTSVI (volumen telesistólico de VI, en ml), VTSVi (volumen telediastólico de VI, en ml/m<sup>2</sup>)*

Tabla 17. Evolución de los parámetros ventrículo izquierdo. Hombres

Variable	Eco1	Eco2	p
DTDVI	54,25	54,51	0,79
DTSVI	37,46	37,32	0,85
SIV	11,27	11,29	0,90
PP	10,16	10,50	0,09
IM	108,11	111,33	0,35
EPR	0,40	0,41	0,21
VTDVI	114,11	118,29	0,24
VTDVi	60,39	62,84	0,20
VTSVI	55,46	53,24	0,38
VTSVi	29,22	28,16	0,43

*DTDVI (diámetro telediastólico de VI, en mm), DTSVI (diámetro telesistólico de VI, en mm), EPR (espesor parietal relativo), IM (índice de masa, en gramos/m<sup>2</sup>), PP (pared posterior, en mm), SIV (septo interventricular, en mm), VTDVI (volumen telediastólico de VI, en ml), VTDVi (volumen telediastólico de VI, en ml/m<sup>2</sup>), VTSVI (volumen telesistólico de VI, en ml), VTSVi (volumen telediastólico de VI, en ml/m<sup>2</sup>)*

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el SLGVI del eco 1 y el SLGVI del eco 2 para pacientes de ambos sexos (Tabla 18). También entre la FEVI del primer estudio y del control ecocardiográfico al mes.

Tabla 18. Fracción de eyección y strain longitudinal

Variable	Eco1	Eco2	p
FEVI	55,1	58,83	<0,001
SLGVI	-14,27	-16,21	0,001
SLpVD	-17,29	-18,58	0,003

*FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), SLGVI (Strain longitudinal de ventrículo izquierdo), SLpVD (strain de pared libre de ventrículo derecho), en %.*

Por sexos, en mujeres hubo diferencias estadísticamente significativas en el SLGVI y en la FEVI, no así en el strain de VD (Tabla 19).



Tabla 19. Fracción de eyección y strain longitudinal. Mujeres

Variable	Eco1	Eco2	p
FEVI	57,77	61,98	0,002
SLGVI	- 13,96	-16,08	0,001
SLpVD	-17	-18,35	0,066

*FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), SLGVI (Strain longitudinal de ventrículo izquierdo), SLpVD (strain de pared libre de ventrículo derecho)*

En hombres, se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLGVI, SLpVD y FEVI.

Tabla 20. Fracción de eyección y strain longitudinal. Hombres

Variable	Eco1	Eco2	p
FEVI	52,99	56,30	0,002
SLGVI	- 14,53	-16,31	< 0,001
SLpVD	-17,52	-18,76	0,025

*FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), SLGVI (Strain longitudinal de ventrículo izquierdo), SLpVD (strain de pared libre de ventrículo derecho)*

Los parámetros ecocardiográficos de dimensiones y función de cavidades derechas se exponen en la Tabla 21. Por sexos, en mujeres (Tabla 22), en hombres (Tabla 23).

Tabla 21. Evolución de los parámetros de cavidades derechas.

Variable	Eco1	Eco2	p
VD basal	39,66	38,97	0,11
VD medio	30,12	28,95	0,02
Área AD	21,89	21,33	0,21
TAPSE	19,03	19,20	0,45
S	11,03	11,01	0,95
FAC	52,6	52,9	0,56
TeiVD	0,51	0,47	0,07
VmaxIT	3,06	2,92	0,07
PAD	8,55	11,16	0,06
PAPs	48,20	44,67	0,05

*FAC (fracción de acortamiento, en %), PAD (Presión de aurícula derecha, en mmHg) PAPs (presión sistólica de arteria pulmonar, en mmHg), SLpVD (strain longitudinal de pared libre de VD en %), TAPSE (excursión sistólica del plano anular tricúspide, en mm), TeiVD (índice de Tei del ventrículo derecho), VD basal (diámetro de ventrículo derecho basal, en mm), VD medio (diámetro de ventrículo derecho medio, en mm), VmaxIT (velocidad máxima de insuficiencia tricúspide, en m/seg).*

Tabla 22. Evolución de parámetros de cavidades derechas. Mujeres.

Variable	Eco1	Eco2	p
VD basal	38,3	35,87	0,01
VD medio	29,44	27,52	0,17
Área AD	19,99	19,31	0,06
TAPSE	18,99	19,84	0,13
S	11,33	10,84	0,17
FAC	53,91	55,11	0,72
TeiVD	0,52	0,50	0,37
VmaxIT	3,08	2,89	0,01
PAD	7,42	10,90	0,13
PAPs	46,63	48,82	0,06

*FAC (fracción de acortamiento, en %), PAD (Presión de aurícula derecha, en mmHg) PAPs (presión sistólica de arteria pulmonar, en mmHg), SLpVD (strain longitudinal de pared libre de VD en %), TAPSE (excursión sistólica del plano anular tricúspide, en mm), TeiVD (índice de Tei del ventrículo derecho), VD basal (diámetro de ventrículo derecho basal, en mm), VD medio (diámetro de ventrículo derecho medio, en mm), VmaxIT (velocidad máxima de insuficiencia tricúspide, en m/seg).*

Tabla 23. Evolución de parámetros de cavidades derechas. Hombres.

Variable	Eco1	Eco2	p
VD basal	41,02	40,91	0,96
VD medio	30,95	29,36	0,05
Área AD	23,45	22,89	0,49
TAPSE	18,94	18,78	0,78
S	10,77	11,15	0,31
FAC	50,35	51,40	0,63
TeiVD	0,47	0,43	0,06
VmaxIT	3,04	2,95	0,24
PAD	9,39	11,36	0,28
PAPs	48,83	46,90	0,37

*FAC (fracción de acortamiento, en %), PAD (Presión de aurícula derecha, en mmHg) PAPs (presión sistólica de arteria pulmonar, en mmHg), SLpVD (strain longitudinal de pared libre de VD en %), TAPSE (excursión sistólica del plano anular tricúspide en mm), TeiVD (índice de Tei del ventrículo derecho), VD basal (diámetro de ventrículo derecho basal, en mm), VD medio (diámetro de ventrículo derecho medio, en mm), VmaxIT (velocidad máxima de insuficiencia tricúspide, en m/seg)*

#### 4.1.3 Biomarcadores séricos

La concentración sérica media de HGF fue 665,33 pg/mL en el primer estudio y 484,69 pg/mL en el segundo, con un descenso promedio de 198,61 pg/mL. La concentración media de ST2 en el análisis en el primer estudio fue de 17905,39 pg/mL y en el control al mes de 13061,86 pg/mL con una descenso medio de 3924,36 pg/mL entre ambos. La concentración media de NT-proBNP fue de 6920,83 pg/mL. La de Ca125 fue de 69,57 U/mL, en el primer estudio y de 48,09 U/mL en el segundo, con una variación media de 27,79 U/mL. La concentración media de Tp US fue de 82.61ng/L y de 32,04 ng/L en el segundo. La variación media fue de 24,53 ng/L. Los valores medios de cistatina C apenas variaron en el análisis del primer estudio (1,94 mg/L) y el análisis en el momento del segundo estudio (1.93mg/L) (Tabla 24).

### Comparación biomarcadores en sangre en analítica y analítica al mes

La concentración de los biomarcadores séricos en el primer y segundo análisis de sangre y su variación se exponen en la Tabla 24:

Tabla 24. Concentración de biomarcadores séricos en el primer y segundo análisis

Variable	Análisis1	Análisis2	Variación	p
HGF	665,33	484,69	198,61	0,08
ST2	17905,39	13061,86	3924,36	0,06
NT-proBNP	6920,83	-	-	-
Ca125	69,57	48,09	27,79	0,01
Tp US	82,61	32,04	24,53	0,03
Cistatina C	1,94	1,93	0,06	0,79

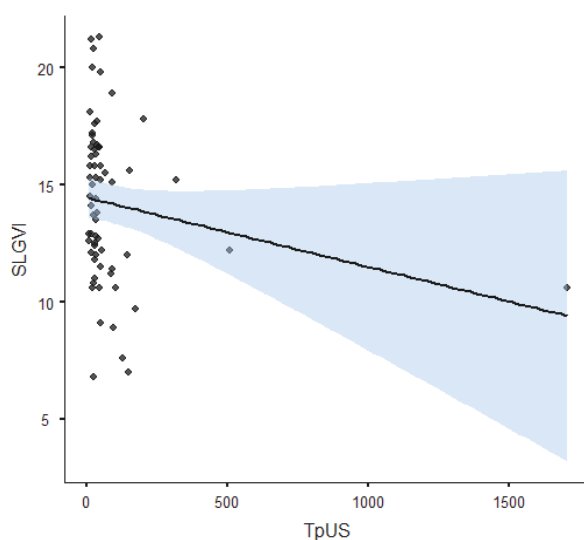
*Ca125 (antígeno carbohidrato 125, en U/mL), Cistatina C (en mg/L), HGF (factor de crecimiento hepatocitario, en pg/mL), NT-proBNP (fracción aminoterminal de péptido natriurético, en pg/mL), ST2 (ST2 soluble, en pg/mL), TpUS (troponina ultrasensible, en ng/L)*

#### 4.2 Correlación entre parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica y biomarcadores

Se analizaron mediante la construcción de matrices de correlación todas las correlaciones entre los parámetros de deformación y biomarcadores séricos. Se destacan a continuación aquellos en los que se observó relación estadísticamente significativa.

Se estudió la correlación del SLGVI del primer estudio con los biomarcadores en sangre (primer análisis), se halló correlación significativa (p 0,032) entre el SLGVI con la TpUS. También entre la concentración de TpUS del primer análisis con el SLpVD del segundo estudio fue significativa (p 0,009).

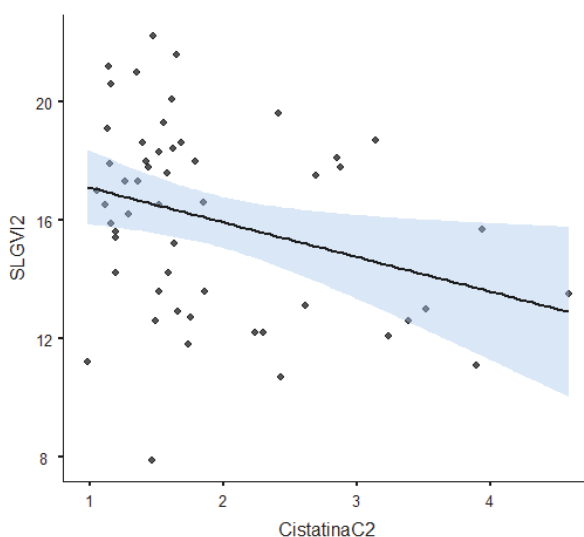
Figura 24. Correlación entre SLGVI y TpUS



*SLGVI (strain longitudinal de ventrículo izquierdo), TpUS (troponina ultrasensible)*

Se estudió la correlación del SLGVI del segundo estudio con los biomarcadores en sangre (segundo análisis). Se observó correlación lineal negativa significativa ( $p 0,039$ ) entre la concentración de cistatina C y el SLGVI del ecocardiograma realizado en el mismo momento (al mes de la inclusión). A peor SLGVI, mayor concentración de Cistatina C.

Figura 25. Correlación entre SLGVI en el ecocardiograma 2 y Cistatina C en el análisis al mes

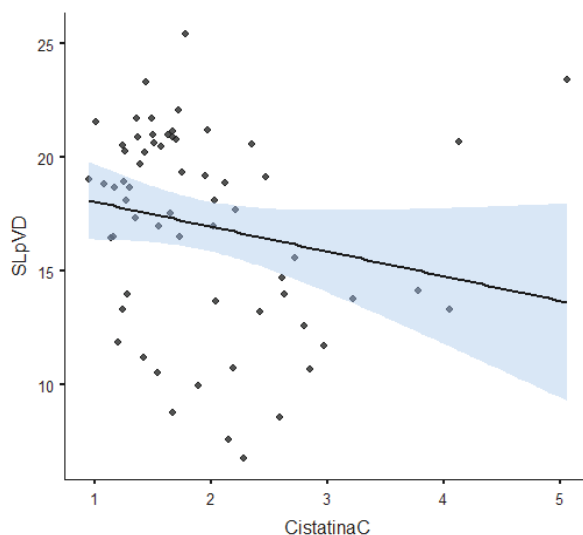


*SLGV12 (strain longitudinal de ventrículo izquierdo en el segundo ecocardiograma), CistatinaC2 (cistatinaC en el análisis de sangre al mes)*

Se estudió la correlación del SLpVD del primer estudio con los biomarcadores en sangre (primer análisis):

Se observó correlación lineal negativa (-0,26) significativa (p 0,037) entre concentración de cistatina C y valor absoluto de SLpVD (a peor SLpVD, mayor concentración de cistatina C).

Figura 26. Correlación entre SLpVD en el ecocardiograma1 y Cistatina C en el análisis al ingreso



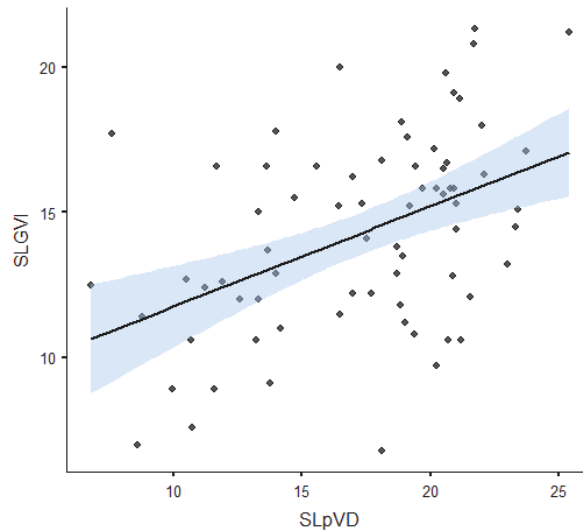
*Cistatina C (concentración de cistatina C en análisis de sangre al ingreso) SLpVD estudio 1 (strain longitudinal de VD del ecocardiograma 1)*

No se observaron más correlaciones significativas entre el SLpVD y los biomarcadores en el segundo estudio de ambos análisis. Se observó correlación significativa entre la concentración de troponina ultrasensible del primer análisis con el strain de pared libre de ventrículo derecho del segundo estudio (p 0,009).

Análisis de correlación entre parámetros ecocardiográficos

En el análisis de regresión lineal, se observó correlación lineal positiva ( $r$  de Pearson 0,45, IC 0,246-0,619) significativa ( $p < 0,01$ ) entre los índices de deformación longitudinal de ambos ventrículos (Figura 27).

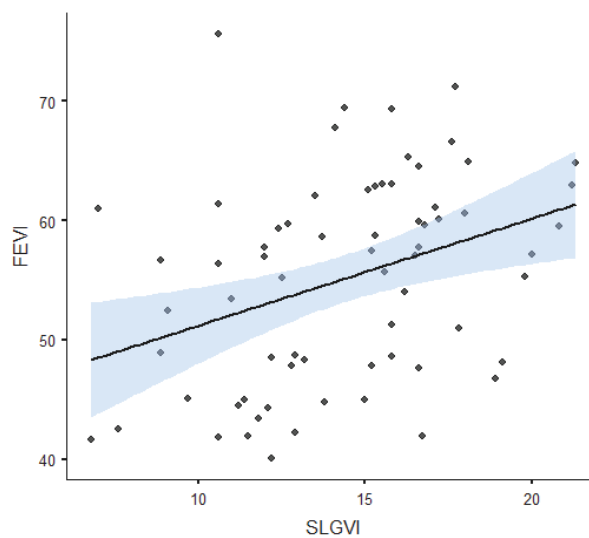
Figura 27. Correlación entre SLGVI y SLpVD



*SLGVI (strain longitudinal de ventrículo izquierdo, en %), SLpVD (strain de pared libre de ventrículo derecho, en %)*

Se halló correlación lineal positiva débil (0,356) significativa ( $p$  0,001) entre el SLGVI y la FEVI calculada por Simpson biplano (Figura 25) en el primer estudio:

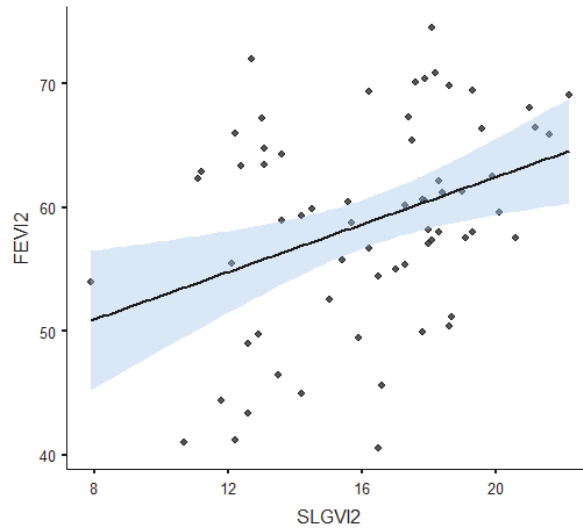
Figura 28. Correlación entre *strain* de VI y FEVI



*FEVI (fracción de eyección de ventrículo izquierdo) SLGVI (strain longitudinal de ventrículo izquierdo, en %)*

También se halló correlación significativa débil positiva débil (R de Pearson 0,357) entre el SLGVI y la FEVI biplano del segundo estudio (Figura 26).

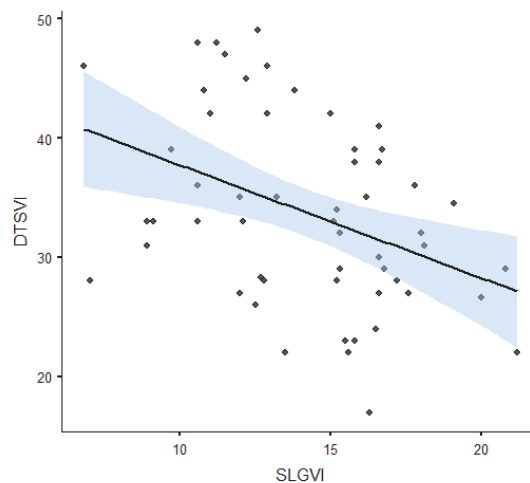
Figura 29. Correlación entre SLGVI y FEVI en ecocardiograma 2



*FEVI2 (fracción de eyección de ventrículo izquierdo ecocardiograma 2), SLGVI (strain longitudinal de ventrículo izquierdo ecocardiograma 2) en %*

Se apreció correlación lineal negativa significativa (p 0,004) entre el SLGVI y el DTSVI (Figura 27)

Figura 30. Correlación entre DTSVI y SLGVI

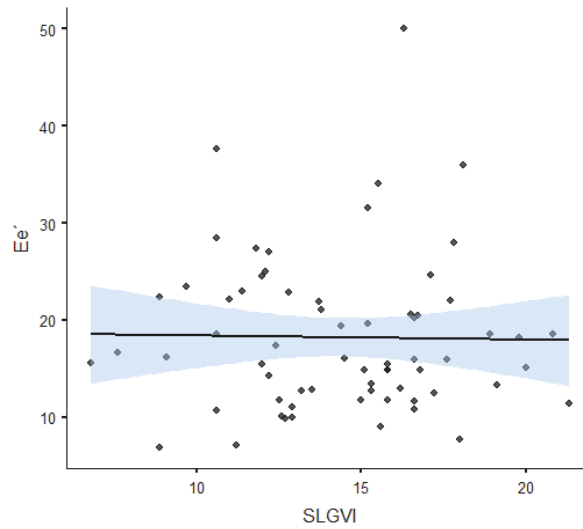


*DTSVI (diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo), SLGVI (strain longitudinal de ventrículo izquierdo en %)*



No se observó correlación entre la relación E/e' y el valor del SLGVI (Figura 28).

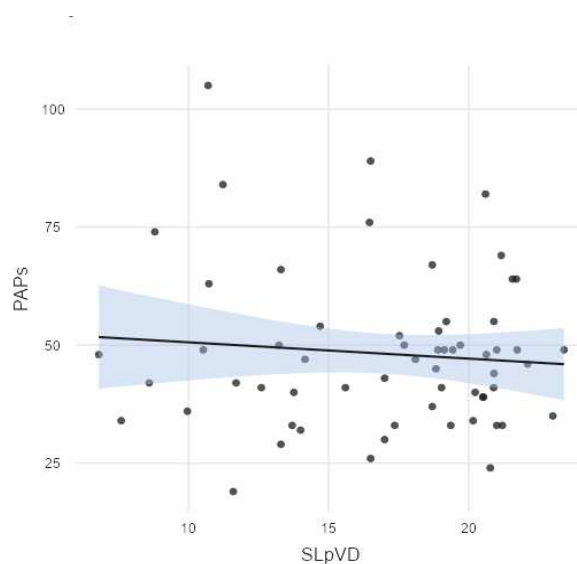
Figura 31. Ausencia de correlación entre SLGVI y relación E/e'



*SLGVI (strain longitudinal del ventrículo izquierdo) relación E/e' (relación ondas E y e')*

No se apreció correlación lineal estadísticamente significativa entre el strain de pared libre de VD (SLpVD) y la presión sistólica de arteria pulmonar (PAPs) ni en el primer ecocardiograma (p 0,98) ni en segundo ecocardiograma (p 0,28).

Figura 32. Ausencia de correlación entre PAPs y SLpVD



*PAPs (presión sistólica de arteria pulmonar, SLpVD (strain de pared libre de ventrículo derecho)*

### 4.3. Relación características clínicas, parámetros ecocardiográficos y biomarcadores con eventos adversos

Eventos a los seis meses de seguimiento: un número de veinticuatro (33,8%) pacientes habían ingresado por IC y diez pacientes (14%) habían fallecido por causa cardiovascular. Las causas de mortalidad cardiovascular fueron IC y tan solo un caso se debió a muerte súbita en relación con infarto agudo de miocardio. Un paciente (1,43%) presentó muerte de causa no cardiovascular. El tiempo medio hasta el primer ingreso por IC fue 56,19 días y hasta el fallecimiento de 114,35 días.

#### 4.3.1 Relación entre características clínicas y eventos adversos

La presencia de enfermedad renal crónica (OR 4,7 [1,66; 14,2] p 0,003), la concentración de creatinina OR 2,95 [1,29; 6,75] p 0,011) y el FG más reducido se asociaron a mayor probabilidad de ingreso por IC y mortalidad de causa cardiovascular a los 6 meses (Tabla 27 y 28). La presencia de otras comorbilidades no se asoció con una mayor probabilidad de eventos.

Tabla 25. Relación entre antecedentes patológicos y probabilidad de ingreso por IC

Antecedentes	p
ERC	0,03
Creatinina	0,011
FG	<0,001
HTA	0,70
DM tipo 2	0,29
Tabaquismo	0,73
EPOC	0,44
Dislipemia	0,33
Cardiopatía isquémica	0,32
FA	0,29

*EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ERC (enfermedad renal crónica), FA (fibrilación auricular), FG (filtrado glomerular), HTA (hipertensión arterial)*

Tabla 26. Antecedentes patológicos y mortalidad cardiovascular

Antecedentes	p
ERC	0,03
Creatinina	0,15
FG	0,02
HTA	0,60
DM tipo 2	0,89
EPOC	0,48
Dislipemia	0,52
Cardiopatía isquémica	0,53
Fibrilación auricular	0,75

*EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ERC (enfermedad renal crónica), FG (filtrado glomerular), HTA (hipertensión arterial)*

En cuanto al tratamiento prescrito, la necesidad de tratamiento diurético con furosemida en el momento del primer ecocardiograma se asoció con mayor probabilidad de precisar reingreso por IC. Para el resto de fármacos no se halló relación con reingreso ni mortalidad.

Tabla 27. Tratamiento con Furosemida y reingreso por IC

Furosemida	OR	p
Probabilidad ingreso IC	3,95 1,23;15,8	0,02

*IC (insuficiencia cardíaca), OR (Odds ratio)*

### 4.3.2 Relación entre los parámetros ecocardiográficos y eventos

La relación E/e' septal y E/e' promedio se asociaron con mayor probabilidad de reingreso por IC (p 0,027 y p 0,043) y de muerte cardiovascular (p 0,015 y 0,025 respectivamente).

Figura 33. Relación E/e' y probabilidad de ingreso por IC

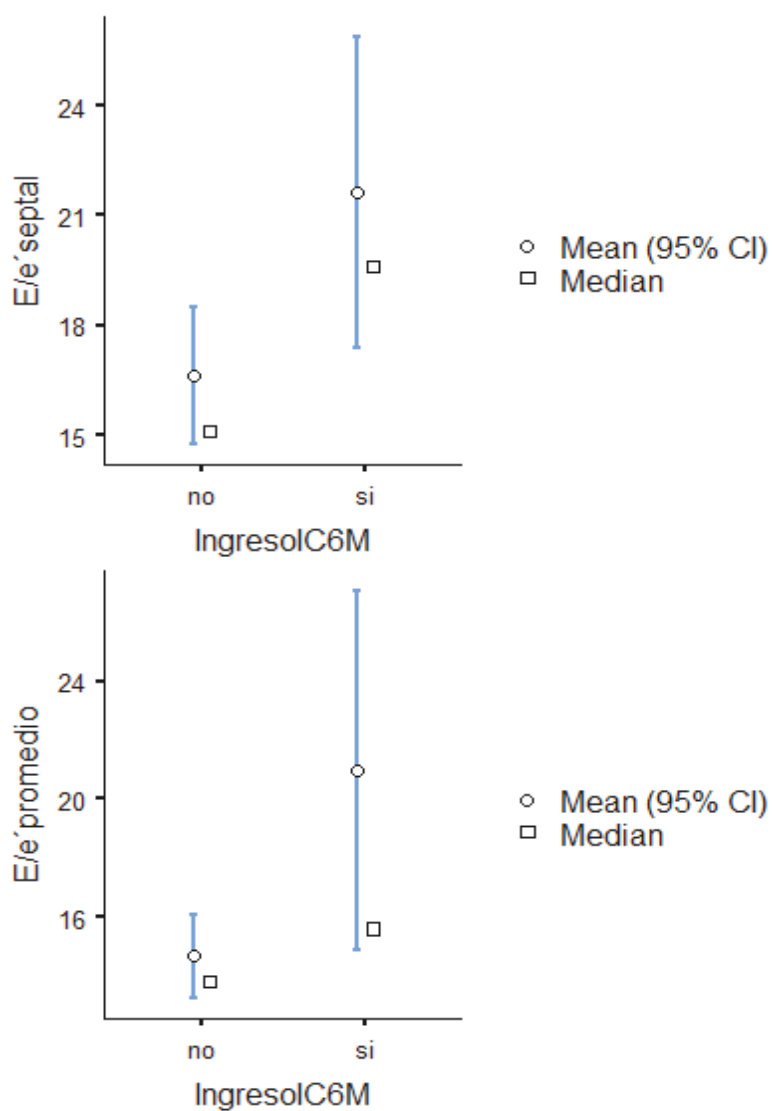
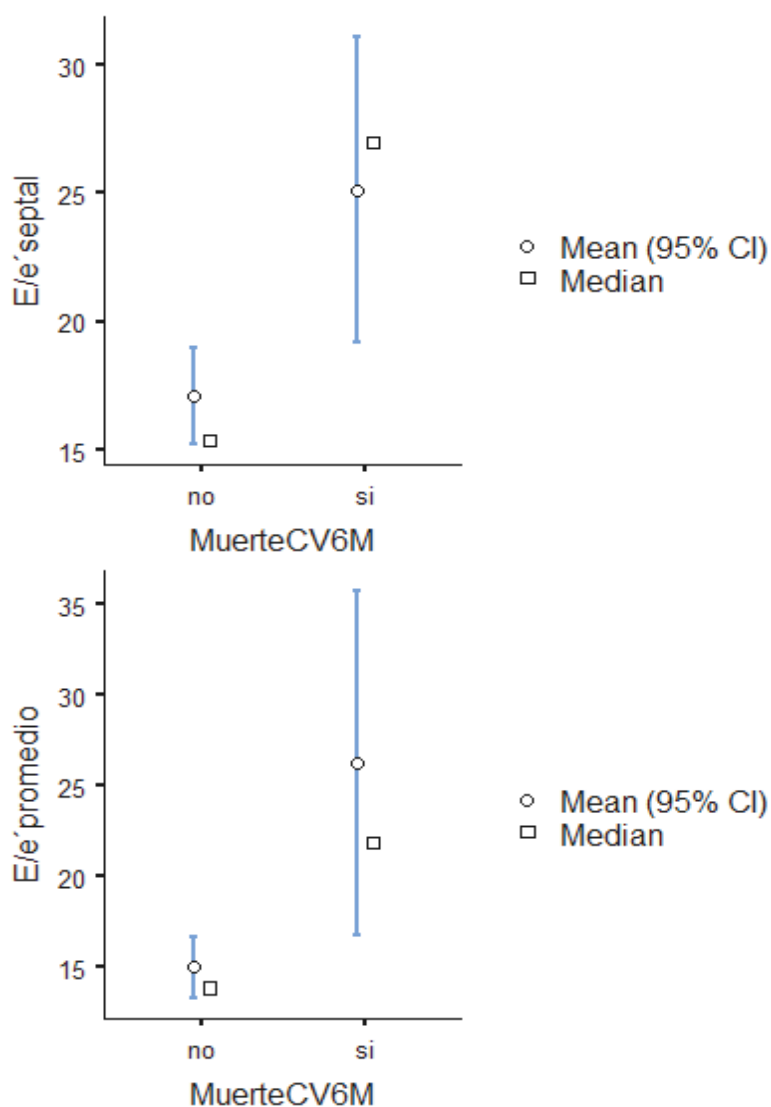


Figura 34. Relación E/e' y probabilidad de muerte cardiovascular



No hubo relación entre la FEVI del primer ecocardiograma y el reingreso a 6 meses. Tampoco en la variación de la FEVI o FEVI recuperada. Únicamente se observó que una FEVI mayor en el segundo ecocardiograma (60,5 % vs. 50,36%) calculada por el método de Simpson biplano, se acompañó de una reducción del riesgo de reingreso por IC (OR 0,93, p 0,032)

Tabla 28. Ingreso por insuficiencia cardíaca a los 6 meses

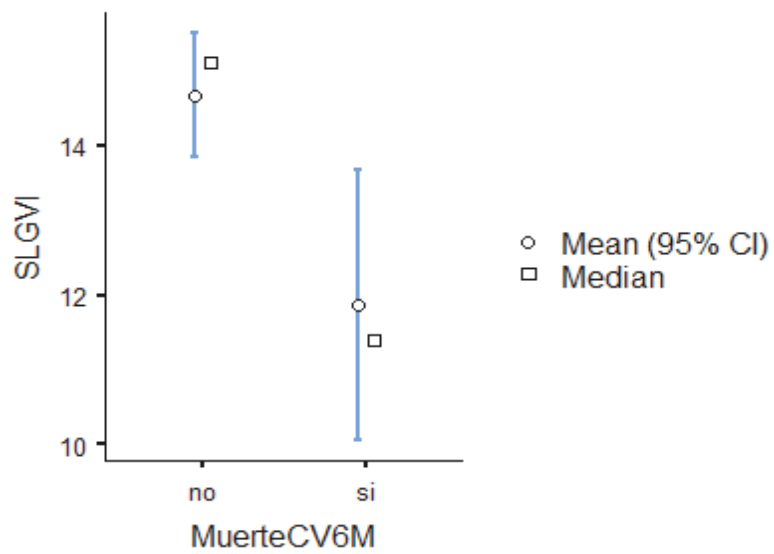
	total	no	si	OR	P
	<i>N=71</i>	<i>N=47</i>	<i>N=24</i>		
FEVI	56,86 [47,86;61,14]	56,38 [48,12;60,56]	57,42 [47,86;61,96]	1,01 [0,95;1,07]	0,835
FEVI (2)	59,60 [54,44;65,38]	60,50 [56,68;66,36]	56,36 [49,66;61,47]	0,93 [0,87;0,99]	0,032
deltaFEVI	3,4 [- 0,17;8,37]	4,22 [0,29;9,94]	2,8 [- 0,95;7,00]	0,93 [0,85;1,01]	0,100
Intermedia	25 (35,21%)	17 (36,17%)	8 (33,33%)	0,89 [0,30;2,5]	0,825
FEVI recuperada	13 (20,31%)	11 (25,58%)	2 (9,52%)	0,33 [0,04;1,42]	0,147

*deltaFEVI (variación de la FEVI entre ambos estudios), FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), 2( segundo ecocardiograma).*

Respecto a los parámetros de deformación ventricular izquierda, se observó mayor probabilidad de presentar muerte cardiovascular en relación con un SLGVI más alterado en el primer ecocardiograma (SLGVI 15,10% vs 11,4%) OR 0,76 [0,60; 0,96] p 0,021.

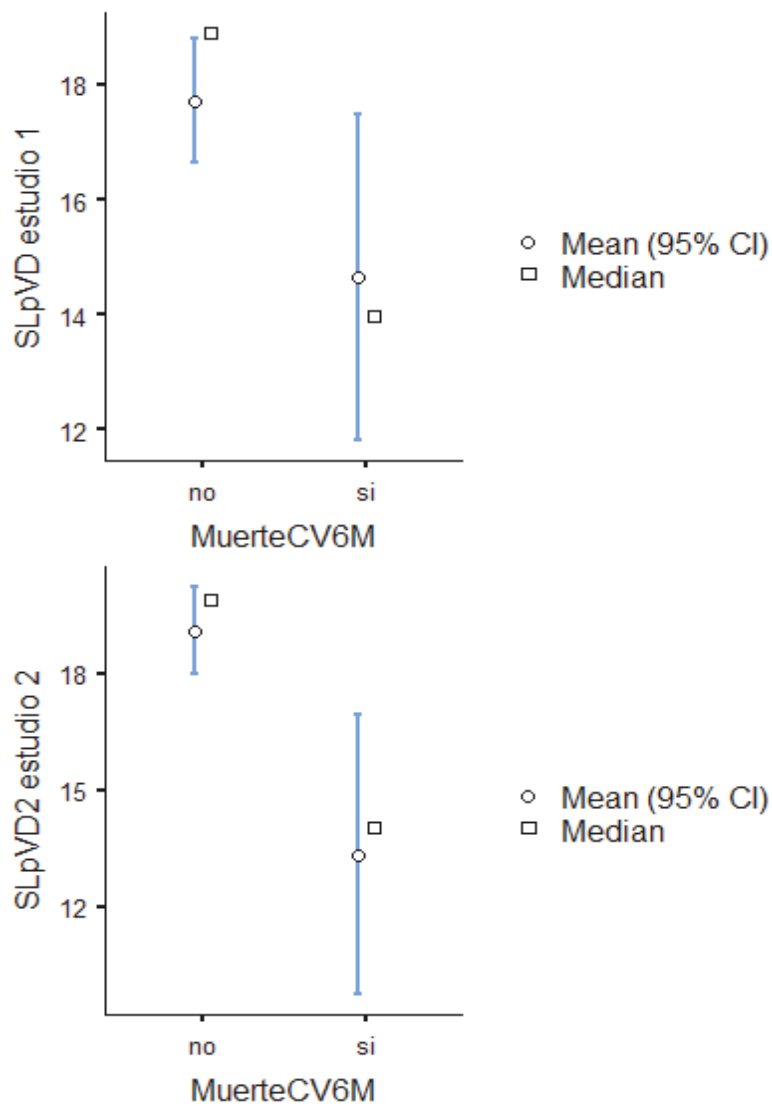
Aunque sin significación estadística, se observó una tendencia a un mayor número de reingresos por IC cuando el SLGVI era peor (14 vs. 14,5 % en el primer ecocardiograma y 15,8 vs. 17,5 % en el segundo ecocardiograma) (OR 0.89 ([0,77; 1,04] p 0,140 y 0,87 [0,73; 1,04] p 0,13 respectivamente).

Figura 35. *Strain* longitudinal de ventrículo izquierdo y muerte cardiovascular



Un SLpVD más alterado se relacionó con una mayor probabilidad de mortalidad cardiovascular a los seis meses. Tanto en el primer ecocardiograma: 18,9 vs 13,96 (OR 0,86 [0,74; 1,00, p 0,049) como en el segundo: 19,9% vs 14,03 (OR 0,80 [0,68;0,95], p 0,012).

Figura 36. *SLpVD* y muerte cardiovascular en primer y segundo ecocardiograma



En cuanto a los demás parámetros de función ventricular derecha, ni el TAPSE ni la FAC ni la onda S se asociaron con mayor probabilidad de reingreso ni mortalidad.

Respecto al índice de Tei, se observó relación entre un valor más bajo (menos alterado) con una menor probabilidad de reingresos y mortalidad. Los pacientes que presentaron eventos, mostraban una importante dispersión en el índice de Tei (0,5 a 0,75).



La Vmax IT y la PAPs del segundo ecocardiograma se asociaron con mayor probabilidad de mortalidad cardiovascular.

Tabla 29. Características ecocardiográficas según los reingresos por IC a los 6 meses

	(total)	no	si	OR	P
	N=71	N=47	N=24		
Ee'	15,95 [12,70;22,08]	15,10 [11,8;21]	19,6[15,4;23]	1,09 [1,01;1,17]	0,03
Ee'p	15,1 [12,73;18,3]	13,82 [10,98;18,06]	15,6 [13,85;19]	1,12 [1;1,24]	0,04
SLGVI	14,5 [1;1,6]	14,5 [12,2;16,85]	14 [10,6;15,93]	0,89 [0,77;1,04]	0,14
SLGVI2	16,8 [13,53;18,3]	17,15 [14,27;18,82]	15,8 [12,83;18,02]	0,87 [0,73;1,04]	0,13
deltaSTRAIN VI	2 [0,92;3]	2,05 [1,02;3,08]	1,95 [0,82;2,85]	0,89 [0,70;1,12]	0,31
SLpVD	18,7 [13,73;20,73]	18,83 [14,08;20,84]	18,4 [12,85;20,65]	0,96 [0,86;1,08]	0,52
SLpVD2	19,84 [1,93;21,5]	19,84 [17;21,5]	19,95 [14,03;21,1]	0,95 [0,85;1,06]	0,38
deltaSTRAIN VD	1,26 [- 0,57;3,37]	1,30 [-0,47;3,95]	0,85 [-1,07;2,53]	0,93 [0,79;1,1]	0,4
VmaxIT	3,02 [2,7;3,3]	3,05 [2,7;3,3]	3 [2,75;3,28]	1,11 [0,40;3,03]	0,84
VmaxIT2	2,9 [2,70;3,14]	2,90 [2,7;3,09]	2,95 [2,53;3,21]	1,21 [0,29;5,09]	0,8
deltaVmaxIT	-0,17 [- 0,35;0,08]	-0,17 [-0,32;0,08]	-0,18 [-0,38;0,06]	1,05 [0,23;4,84]	0,95
TAPSE	18,05 [17,07;21]	18 [17,35;21]	18,4 [15,82;20,65]	0,97 [0,84;1,13]	0,73
TAPSE2	18[17;22]	18 [17;22]	18 [15;22,25]	0,94 [0,81;1,07]	0,35
deltaTAPSE	0 [-1,3;2]	0 [-2;1,8]	0 [-1;2,1]	0,98 [0,83;1,15]	0,78
S	11 [10;12]	11 [9,5;12]	11 [10;11]	1,07 [0,85;1,35]	0,57
S2	11 [10;12]	11 [10;12]	10,5 [9;12]	1,06 [0,84;1,33]	0,62
deltaS	0 [-1;1]	0 [-1;1]	0 [-1;1]	1,01 [0,76;1,34]	0,97
FAC	0,52 [0,46;0,62]	0,52 [0,45;0,6]	0,55 [0,5;0,66]	0,98 [0,94;1,01]	0,21
FAC2	0,58 [0,5;43,88]	0,61 [0,52;43,75]	0,52 [0,45;35,44]	1 [0,98;1,03]	0,91
deltaFAC	0,03 [- 0,12;0,16]	0,04 [-0,09;0,18]	-0,02 [-0,17;0,03]	1,02 [0,98;1,06]	0,35
TeiVD	0,47 [0,43;0,56]	0,46 [0,41;0,51]	0,56 [0,45;0,73]	1457 [6,75;314540]	0,01
TeiVD2	0,46 [0,37;0,52]	0,44 [0,37;0,49]	0,51 [0,39;0,65]	239 [1,82;31276]	0,03

*Delta (variación), deltaSTRAINVD (variación del strain de VD entre ecocardiograma al mes y al ingreso), Ee' (relación onda E mitral y onda e'isular mitral septal), Eep (E/e' promedio septal y lateral), FAC (cambio de área fraccional) en %, S (onda S DTI tricúspideo), SLGVI (strain longitudinal de ventrículo izquierdo, en % y valor absoluto) SLpVD (strain de pared libre de VD en primer ecocardiograma, en % y valor absoluto), SLpVD2 (strain de pared libre de VD en segundo ecocardiograma), TAPSE (excursión sistólica del plano anular tricúspide, mm), VmaxIT (velocidad insuficiencia tricúspide en mmHg).*

Tabla 30. Mortalidad cardiovascular a los seis meses

	(total)	no	si	OR	p
	N=71	N=61	N=10		
E/e'	15,95 [12,70;22,08]	15,4 [12,50;20,6]	27 [18,6;31,6]	1,11 [1,02;1,21]	0,02
eEP	15,1 [12,73;18,3]	13,85 [11,78;17,25]	21,85 [18,24;28,61]	1,15 [1,02;1,29]	0,03
SLGVI	14,5[12;16,6]	15,1[12,2;16,7]	11,4[10,6;14,5]	0,76 [0,6;0,96]	0,02
SLGVI2	16,8 [13,53;18,3]	17,15 [13,60;18,38]	13,8[12,8;17,12]	0,85 [0,65;1,12]	0,26
deltaSTRAINVI	2 [0,92;3]	2 [0,97;2,78]	3,35 [1,07;4,12]	1,12 [0,75;1,69]	0,58
SLpVD	18,7[13,73;20,73]	18,9[14;20,9]	13,96 [10,83;18,82]	0,86 [0,74;0,99]	0,04
SLpVD2	19,84 [15,93;21,5]	19,9 [17,9;21,7]	14,03 [10,88;15,51]	0,80 [0,68;0,95]	0,01
deltaSTRAINVD	1,26 [-0,57;3,37]	1,30 [-0,42;3,79]	-0,73 [-2,10;0,56]	0,81 [0,62;1,06]	0,13
MejoríaSTRAINVD	1 [0;1]	1,00 [0;1]	0,00 [0,00;0,75]	0,27 [0,05;1,59]	0,15
VmaxIT	3,02 [2,7;3,3]	3,00 [2,7;3,3]	3,16 [3,04;3,45]	3,29 [0,93;11,6]	0,06
VmaxIT2	2,9 [2,7;3,14]	2,9 [2,7;3,08]	3,53 [2,95;3,6]	21,1 [1,86;238]	0,01
deltaVmaxIT	-0,17 [-0,35;0,08]	-0,15 [-0,31;0,08]	-0,8 [-0,37;-0,05]	0,96 [0,1;9,1]	0,95
PAPs	47[37;53]	45,5 [34,75;50,5]	50 [42;55]	1,03 [0,99;0,08]	0,09
PAPs2	44[35,75;5]	43,5[35;48,75]	65[45,25;72]	1,09 [1,02;1,16]	0,01
TAPSE	18,05 [17,07;21]	18,05 [17,23;21]	18,25 [16,90;22]	1 [0,81;1,22]	0,97
TAPSE2	18 [17;22]	18[17;22,25]	17,5 [13,5;21,5]	0,9 [0,71;1,14]	0,38
deltaTAPSE	0 [-1,3;2]	0[-1,4;1,9]	-0,25 [-1;2]	1 [0,77;1,3]	0,99
S	11 [10;12]	11 [10;12]	10 [9;11]	0,84 [0,58;1,2]	0,33
S2	11[10;12]	11[10;12]	10,5 [7,75;11,75]	0,76 [0,49;1,19]	0,23
deltaS	0 [-1;1]	0 [-1;1]	0[-1,5;1,5]	1 [0,66;1,54]	0,98
FAC	0,52 [0,46;0,62]	0,52 [0,45;0,61]	0,67 [0,51;0,73]	1,00 [0,97;1,04]	0,87
TeiVD	0,47 [0,43;0,56]	0,47 [0,42;0,56]	0,73 [0,60;0,74]	1456 [2,46;863430]	0,03
TeiVD2	0,46 [0,37;0,52]	0,45 [0,37;0,52]	0,65 [0,46;0,74]	633 [0,15;2626064]	0,13

*Delta (variación), deltaSTRAINVD (variación del strain de VD entre ecocardiograma al mes y al ingreso), Ee' (relación onda E mitral y onda e'isular mitral septal), Eep (E/e'promedio septal y lateral), FAC (cambio de área fraccional) en %, S (onda S DTI tricúspideo), SLGVI (strain longitudinal de ventrículo izquierdo, en % y valor absoluto) SLpVD (strain de pared libre de VD en primer ecocardiograma, en % y valor absoluto), SLpVD2 (strain de pared libre de VD en segundo ecocardiograma), TAPSE (excursión sistólica del plano anular tricúspide, mm), VmaxIT (velocidad insuficiencia tricúspide en mmHg).*

El 80% de los pacientes que fallecieron presentaban afectación biventricular del *strain* (depresión concomitante del SLpVD y del SLGVI) (Tabla 31) aunque no alcanzó la significación estadística (p 0,18) como sí lo hizo la afectación de cada uno de ellos por separado.

Tabla 31. Afectación del strain VI+VD y mortalidad cardiovascular

Depresión Biventricular	Vivos	Fallecidos	Total
No	26	2	28
Sí	35	8	43
Total	61	10	71

De manera similar, en el segundo estudio, aunque se observó una clara tendencia a mayor riesgo de muerte (entre los pacientes que fallecieron, tenían afectación del strain de ambos ventrículos el doble de pacientes respecto a los que no) la relación tampoco fue estadísticamente significativa.

Tabla 32. Afectación del strain VI+VD y mortalidad cardiovascular en segundo estudio

Depresión Biventricular	Vivos	Fallecidos	Total
No	35	2	37
Sí	25	4	29
Total	60	6	66

### 4.3.3 Análisis multivariante (parámetros ecocardiográficos)

Para poder evaluar la contribución independiente del SLGVI y del SLpVD sobre la mortalidad, sin la influencia de factores de confusión, se realizaron modelos multivariante de regresión logística. Únicamente SLGVI y la relación E/e' fueron predictores independientes de la mortalidad cardiovascular a los 6 meses (Tabla 33).

Tabla 33. Análisis multivariante. Mortalidad cardiovascular

MuerteCV		no	si	OR (univariable)	OR (multivariable)
Edad	Media (SD)	77,0 (10,9)	81,2 (9,3)	1,04 (0,98-1,13, p=0,25)	0,95 (0,84-1,07, p=0,38)
SLGVI	Media (SD)	14,7 (3,3)	11,9 (2,9)	0,76 (0,59-0,95, p=0,02)	0,60 (0,34-0,91, p=0,03)
FEVI	Media (SD)	54,3 (8,7)	59,5 (7,0)	1,08 (0,99-1,18, p=0,09)	1,16 (1,01-1,39, p=0,08)
IMC	Media (SD)	29,5 (4,8)	32,5 (6,7)	1,11 (0,98-1,26, p=0,10)	0,99 (0,78-1,22, p=0,93)
FA	no	28 (87,5)	4 (12,5)	-	-
	si	33 (84,6)	6 (15,4)	1,27 (0,33-5,40, p=0,73)	0,93 (0,09-9,97, p=0,95)
IR	no	41 (93,2)	3 (6,8)	-	-
	si	20 (74,1)	7 (25,9)	4,78 (1,19-24,06, p=0,04)	1,36 (0,16-11,38, p=0,77)
CI	no	49 (84,5)	9 (15,5)	-	-
	si	12 (92,3)	1 (7,7)	0,45 (0,02-2,78, p=0,47)	1,68 (0,06-30,94, p=0,73)
EPOC	no	50 (8,77)	7 (12,3)	-	-
	si	11 (78,6)	3 (21,4)	1,95 (0,38-8,31, p=0,38)	2,67 (0,21-31,36, p=0,42)
E/e'	Media (SD)	17,1 (7,3)	25,1 (9,1)	1,11 (1,03-1,22, p=0,02)	1,14 (1,01-1,32, p=0,04)

SLGVI (strain longitudinal del ventrículo izquierdo), FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), IMC (índice de masa corporal), FA (fibrilación auricular), IR (insuficiencia renal), CI (cardiopatía isquémica) EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), E/e' (relación onda E doppler pulsado mitral y onda e' doppler tisular mitral)

El SLGVI mantuvo su poder predictivo tras ajustar por FEVI en el segundo ecocardiograma.

Tabla 34. Análisis multivariante. Mortalidad cardiovascular

MuerteCV		no	si	OR (univariable)	OR (multivariable)
Edad	Media (SD)	77,0 (10,9)	81,2 (9,3)	1,04 (0,98-1,13, p=0,25)	0,93 (0,84-1,07, p=0,264)
IMC	Media (SD)	29,5 (4,8)	32,5 (6,8)	1,11 (0,98-1,26, p=0,101)	0,95 (0,74-1,22) p=0,71
Ee'	Media (SD)	17,1 (7,3)	25,1 (9,1)	1,11 (1,03-1,22, p=0,015)	1,16 (0,97-1,23) p=0,13
SLGVI	Media (SD)	14,7 (3,3)	11,9 (2,9)	0,76 (0,59-0,95, p=0,021)	0,56 (0,32-0,96) p=0,03
CIr	no	49 (84,5)	9 (15,5)	-	-
	si	12 (92,3)	1 (7,7)	0,45 (0,02-2,78, p=0,473)	21 (0,25-1845) p=0,18
EPOC	no	50 (87,7)	7 (12,3)	-	-
	si	11 (78,6)	3 (21,4)	1,95 (0,38-8,31, p=0,384)	1,82 (0,04-76) p=0,75
FA	no	28 (87,5)	4 (12,5)	-	-
	si	33 (84,6)	6 (15,4)	1,27 (0,33-5,40, p=0,729)	6,8 (0,24-197) p=0,26
ERC	no	41 (93,2)	3 (6,8)	-	-
	si	20 (74,1)	7 (25,9)	4,78 (1,19-24,06, p=0,03)	1,74 (0,15-20,15) p=0,67
FEV12	Media (SD)	58,3 (8,51)	63,7 (5,04)	1,10 (0,97-1,25, p=0,148)	1,28 (0,98-1,64) p=0,06

CI (cardiopatía isquémica), E/e' (relación onda E doppler pulsado mitral y onda e' doppler tisular mitral), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ERC (enfermedad renal crónica renal), FEV12 (fracción de eyección del ventrículo izquierdo segundo ecocardiograma), IMC (índice de masa corporal), FA (fibrilación auricular), SLGVI (strain longitudinal del ventrículo izquierdo, en %).

Por su parte, el SLpVD también se relacionó con mortalidad en un análisis multivariante que incluyó edad, IMC, E/e', FEVI y FA (factores de riesgo establecidos de mortalidad en ICFEp).

El SLpVD más afectado (menor en valor absoluto) en el primer ecocardiograma se mantuvo como factor de riesgo de mortalidad a 6 meses. Observando para un valor de strain medio de -17,7% vs -14,7% en los que presentaban mortalidad cardiovascular un OR de 0,70 en análisis multivariante.

Tabla 35. Mortalidad cardiovascular. Modelo multivariante. SLpVD

MuerteCV6 M		no	si	OR (univariable)	OR (multivariante)
SLpVD	Media (SD)	17,7 (4,3)	14,7 (4,6)	0,86 (0,73-0,99), p=0,04)	0,7 (0,43-0,92, p=0,04)
Edad	Media (SD)	77 (10,9)	81,2 (9,3)	1,04 (0,98-1,13, p=0,25)	0,92 (0,8-1,04, p=0,2)
IMC	Media (SD)	29,5 (4,8)	32,5 (6,7)	1,11 (0,98-1,26, p=0,1)	1,07 (0,81-1,44, p=0,64)
E/e'	Media (SD)	17,1 (7,3)	25,1 (9,1)	1,11 (1,03-1,22, p=0,02)	1,18 (0,85-1,62, p=0,25)
E/e'p	Media (SD)	15,0 (6,0)	26,2 (13,7)	1,15 (1,04-1,34, p=0,03)	1,06 (0,84-1,53, p=0,67)
FEVI	Media (SD)	54,3 (8,7)	59,5 (7)	1,08 (0,99-1,18, p=0,09)	1,04 (0,90-1,21, p=0,57)
FA	no	28 (87,5)	4 (12,5)	-	-
	si	33 (84,6)	6 (15,4)	1,27 (0,33-5,4, p=0,73)	0,54 (0,04-6,23, p=0,61)

*Análisis multivariante. Mortalidad cardiovascular. E/e' (relación velocidad onda E doppler pulsado mitral y onda e' tisular septal), FA (fibrilación auricular), FEVI (fracción de eyección de ventrículo izquierdo primer ecocardiograma), IMC (índice de masa corporal), SLpVD (strain de pared libre de VD, en valor absoluto).*

También para el SLpVD del segundo ecocardiograma, controlando el efecto de las variables edad, IMC, FA, E/e', FEVI del segundo estudio ecocardiográfico:

Tabla 36. Análisis multivariante. Mortalidad cardiovascular, SLpVD segundo ecocardiograma

MuerteCV6 M		no	si	OR (univariable)	OR (multivariante)
SLpVD (2)	Media (DE)	19,9 (4,4)	14,03 (4,5)	0,8 (0,68-0,95, p=0,04)	0,79 (0,64-0,95, p=0,04)
Edad	Media (DE)	77 (10,9)	81,2 (9,3)	1,04 (0,98-1,13, p=0,25)	0,99 (0,89-1,12, p=0,99)
IMC	Media (DE)	29,5 (4,8)	32,5 (6,7)	1,11 (0,98-1,26, p=0,10)	0,39 (0,67-1,66, p=0,64)
E/e' (2)	Media (DE)	17 (5,72)	23,9 (9,07)	1,12 (0,98-1,29, p=0,09)	1,17 (0,97-1,41, p=0,09)
FEVI (2)	Media (DE)	58,3 (8,51)	63,7 (5,04)	1,10 (0,97-1,25, p=0,15)	1,11 (0,97-1,27, p=0,13)
FA	no	28 (87,5)	4 (12,5)	-	-
	si	33 (84,6)	6 (15,4)	1,27 (0,33-5,4, p=0,73)	0,97 (0,08-1,23, p=0,98)

2 (segundo estudio ecocardiográfico), E/e' (relación velocidad onda E doppler pulsado mitral y onda e' tisular septal), FA (fibrilación auricular), FEVI (fracción de eyección de ventrículo izquierdo), IMC (índice de masa corporal), SLpVD (strain de pared libre de VD, en %, valor absoluto)

En un modelo multivariante que incluyó otros parámetros de función derecha, PAPs y FEVI, el SLpVD del primer ecocardiograma mantuvo la relación estadísticamente significativa (p 0,043) con la mortalidad cardiovascular a los 6 meses (OR 0,80 en el multivariante)

Tabla 37. Análisis multivariante. Mortalidad cardiovascular

MuerteCV 6M		no	si	OR (univariable)	OR (multivariante)
SLpVD	Media (DE)	17,7 (4,3)	14,7 (4,6)	0,86 (0,73-0,99, p=0,04)	0,80 (0,63-0,98, p=0,04)
PAPs	Media (DE)	46,6 (14,9)	57,2 (22,7)	1,03 (0,99-1,08, p=0,088)	1,04 (0,99-1,1, p=0,17)
TAPSE	Media (DE)	19 (3,4)	19 (3,4)	1,00 (0,80-1,21, p=0,972)	1,26 (0,82-2,07, p=0,31)
S	Media (DE)	11,1 (2,4)	10,3 (1,3)	0,84 (0,56-1,16, p=0,337)	0,44 (0,16-0,96, p=0,07)
FEVI	Media (DE)	54,3 (8,7)	59,5 (7,0)	1,08 (0,99-1,18, p=0,09)	1,14 (1,01-1,35, p=0,06)

FEVI (fracción de eyección de ventrículo izquierdo), PAPs (presión sistólica estimada de arteria pulmonar), S (velocidad de onda S doppler tisular anular tricúspide), SLpVD (strain de pared libre de VD, en %, valor absoluto), TAPSE (excursión sistólica del plano anular tricúspide).

Para los datos del segundo ecocardiograma, mantuvieron su valor predictivo tanto el SLpVD (2) como la PAPs (2)

Tabla 38. Análisis multivariante. Mortalidad cardiovascular.

MuerteCV 6M		no	si	OR (univariable)	OR (multivariante)
SLpVD (2)	Media (DE)	19,9(4,4)	14,03 (4,5)	0,8 (0,68-0,95, p=0,04)	0,79 (0,64-0,99, p=0,04)
PAPs (2)	Media (DE)	46,6 (14,9)	57,2 (22,7)	1,03 (0,99-1,08, p=0,09)	1,09 (1,01-1,17, p=0,03)
TAPSE (2)	Media (DE)	18,0 (3,87)	17,5 (4,79)	0,90 (0,71-1,14, p=0,37)	1,26 (0,82-2,07, p=0,73)
S (2)	Media (DE)	11 (2,24)	10,5 (2,79)	0,76 (0,49-1,19, p=0,23)	0,725 (0,36-1,44, p=0,36)
FEVI (2)	Media (DE)	54,3 (8,7)	59,5 (7,0)	1,08 (0,99-1,18, p=0,09)	1,145 (0,97-1,14, p=0,12)

2 (segundo estudio) FEVI (fracción de eyección de ventrículo izquierdo), PAPs (presión sistólica estimada de arteria pulmonar), S (velocidad de onda S doppler tisular anular tricúspide), SLpVD (strain de pared libre de VD, en %, valor absoluto), TAPSE (excursión sistólica del plano anular tricúspide).

También se valoró si el SLpVD presentaba igual valor pronóstico en el grupo de HTP (PAPs estimada mayor a 35 mmHg) y en el grupo que no presentaba HTP. El SLpVD mantuvo su relación con la mortalidad cardiovascular (p 0,012) tras controlar el efecto de la presencia de HTP.



### Biomarcadores y eventos adversos

En relación con las concentraciones en sangre de biomarcadores, una elevación de cistatina C y de ST2 en el segundo análisis se asoció a mayor probabilidad de reingreso dentro de los primeros seis meses. Concentraciones más elevadas de Tp US en el primer análisis se asociaron con mayor probabilidad de muerte cardiovascular. Una concentración mayor de HGF y ST2 en el segundo análisis de sangre se asoció con mayor probabilidad de mortalidad cardiovascular a los seis meses (Tablas 39 a 42)

Tabla 39. Biomarcadores séricos al ingreso y mortalidad cardiovascular

Biomarcador sérico	media	Vivos	Fallecidos	p
HGF	443 [286;734]	422 [280;736]	577 [401;685]	0,7
ST2	11554 [5569;26341]	10513 [5289;26302,5]	21176,5 [11848,75;32260,5]	0,26
NTproBNP	3694,5 [2115,25;8095,75]	3566 [206,5;7,232]	4,664 [3064,75;2139,5]	0,02
Ca125	44,30 [18,70;81,4]	34 [17,35;83,2]	50,10 [37,98;66,95]	0,57
TpUS	31,65 [19,93;5]	29,3 [18,7;42,9]	98,30 [51,95;150,75]	0,03
CistatinaC	1,67 [1,37;2,25]	1,65 [1,30;2,12]	2,31 [1,90;2,6]	0,09

*Ca125 (antígeno carbohidrato 125, en U/mL), Cistatina C (en mg/L), HGF (factor de crecimiento hepatocitario, en pg/mL), NT-proBNP (fracción aminoterminal de péptido natriurético, en pg/mL), ST2 (ST2 soluble, en pg/mL), TpUS (troponina ultrasensible, en ng/L)*

Tabla 40. Biomarcadores séricos al ingreso y reingreso por IC

Biomarcador sérico	media	Sin reingreso	Reingreso	p
HGF	443 [286;734]	451 [286;805]	411,5 [288,25;679,5]	0,23
ST2	11554 [5569;26341]	11701 [5347;2534]	10745 [6173,75;27724]	0,67
NTproBNP	3694,5 [2115,25;8095,8]	3494,5 [2019,5;6087]	598 [246,25;14205]	0,1
Ca125	44,3 [18,7;81,4]	33,8 [17,6;85]	45,45 [30,13;75,1]	0,59
TpUS	31,65 [19,93;5]	28,35 [18,88;41,82]	44,55 [25,98;102,95]	0,24
CistatinaC	1,67 [1,37;2,25]	1,54 [1,29;2,13]	1,92 [1,64;2,59]	0,08

*Ca125 (antígeno carbohidrato 125, en U/mL), Cistatina C (en mg/L), HGF (factor de crecimiento hepatocitario, en pg/mL), NT-proBNP (fracción aminoterminal de péptido natriurético, en pg/mL), ST2 (ST2 soluble, en pg/mL), TpUS (troponina ultrasensible, en ng/L)*

Tabla 41. Biomarcadores séricos al mes y mortalidad cardiovascular

Biomarcador sérico	media	Vivos	Fallecidos	p
HGF	391 [293;533]	360 [293;493,5]	883[753,8;986,8]	0,01
ST2	9090[5575,5;13899]	8533 [5569;13108]	27589,5 [12344,25;4695]	0,01
NTproBNP	-	-	-	-
Ca125	24,7 [12,5;70,4]	23 [11,95;60,05]	66 [46,85;92,53]	0,31
TpUS	26,7[18,40;36,75]	25,5 [17,6;36,75]	34,9 [32,10;39,5]	0,71
CistatinaC	1,6 [1,35;2,38]	1,58 [1,31;2,43]	1,68 [1,57;1,87]	0,68

*Ca125 (antígeno carbohidrato 125, en U/mL), Cistatina C (en mg/L), HGF (factor de crecimiento hepatocitario, en pg/mL), NT-proBNP (fracción aminoterminal de péptido natriurético, en pg/mL), ST2 (ST2 soluble, en pg/mL), TpUS (troponina ultrasensible, en ng/L)*

Tabla 42. Biomarcadores séricos al mes y reingreso por IC

Biomarcador sérico	media	Sin reingreso	Reingreso	p
HGF	391 [293;533]	341[293;473]	489 [441;638]	0,04
ST2	909[5575,5;13899]	8508 [5080.75;12272]	12907 [7821;27241]	0,01
Ca125	24 [12,5;70,4]	23,3 [12.60;54,2]	30,50 [11,40;85,90]	0,32
TpUS	26,7 [18,40;36,75]	24,6 [15,18;34,98]	34,7 [24,2;44,1]	0,07
CistatinaC	1,6 [1,35;2,38]	1,52 [1,19;1,75]	2,24 [1,62;3,14]	0,01

*Ca125 (antígeno carbohidrato 125, en U/mL), Cistatina C (en mg/L), HGF (factor de crecimiento hepatocitario, en pg/mL), NT-proBNP (fracción aminoterminal de péptido natriurético, en pg/mL), ST2 (ST2 soluble, en pg/mL), TpUS (troponina ultrasensible, en ng/L)*

En un análisis multivariante para controlar el efecto de posibles factores de confusión como la PAPS, la FEVI, la relación E/e'el TAPSE y el SLpVD, la concentración de HGF2 mantuvo su relación con mayor mortalidad cardiovascular.

Tabla 43. Análisis multivariante. Mortalidad cardiovascular

Variable	Estimado	SE	Z	p
HGF (2)	0,004	0,002	2,032	0,042
FEVI (2)	0,110	0,095	1,157	0,247
TAPSE (2)	-0,078	0,201	-0,388	0,698
SLpVD (2)	-0,181	0,153	-1,184	0,236
Ee (2)	0,093	0,116	0,8	0,424
PAPs (2)	0,004	0,002	2,032	0,303

*Ee (relación onda E doppler pulsado mitral y e' doppler tisular mitral), HGF (factor de crecimiento hepatocitario del segundo análisis), FEVI (fracción de eyección ventrículo izquierdo), PAPs (presión arterial sistólica pulmonar, en mmHg), TAPSE (excursión sistólica plano anular tricúspide) segundo estudio, 2 (segundo estudio).*

También se realizó un análisis multivariante para estudiar la influencia de posibles factores de confusión sobre la mortalidad. TpUS mantuvo su valor como predictor de mortalidad independientemente de parámetros clásicos de función ventricular izquierda (FEVI) tanto del primer como del segundo estudio, derecha (TAPSE) y un potente marcador pronóstico como la relación Ee y la presión pulmonar. Ello independientemente del valor del SLpVD.

Tabla 44. Análisis multivariante. Muerte cardiovascular

Variable	Estimado	SE	Z	p
TpUS	0,043	0,022	2,033	0,042
FEVI	0,322	0,219	1,469	0,142
TAPSE	-1,444	0,757	-1,907	0,057
SLpVD	-0,165	0,182	-0,908	0,364
Ee	-0,161	0,165	-0,978	0,328
FEVI (2)	0,102	0,157	0,653	0,514
PAPs	0,056	0,043	1,312	0,189

*Ee (relación onda E doppler pulsado mitral y e' doppler tisular mitral), FEVI (fracción de eyección ventrículo izquierdo), PAPs (presión arterial sistólica pulmonar, en mmHg), SLpVD (strain longitudinal del ventrículo derecho), TAPSE (excursión sistólica plano anular tricúspide), TpUS (troponina ultrasensible), 2 (segundo estudio).*

Para controlar la influencia de la masa ventricular en la concentración de troponina ultrasensible, la concentración de troponina ultrasensible se ajustó a la masa ventricular izquierda mediante la utilización de un índice entre la concentración de troponina y la masa del ventrículo izquierdo (Índice TpUS/masa).

Se realizó un test de T de Student para estudiar la relación entre el nuevo índice y la presencia del evento combinado a lo largo del seguimiento. El índice TroponinaUS/masa se relacionó con mayor probabilidad de presentar el evento combinado ingreso por insuficiencia cardíaca o muerte de causa cardiovascular. Los pacientes que no presentaban evento adverso cardiovascular tenían una concentración significativamente (p 0,008) inferior a los pacientes que presentaban un evento adverso en el seguimiento.

Tabla 45. Concentración de TpUS/masa y muerte y reingreso por IC

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
Muerte y reingreso IC	no	40	0,201	0,145	0,158	0,025
	si	24	0,594	0,288	0,891	0,182

*TpUSmasa (índice troponina ultrasensible/masa de ventrículo izquierdo)*

Tras controlar el efecto de posibles factores de confusión que podrían influir (como la presencia de insuficiencia renal, HTA, diabetes, EPOC, FEVI, PAPs y tratamiento con IECA y ARAII) el índice troponinaUS/masa mantuvo su relación con mayor probabilidad de presentar eventos adversos.

Tabla 46. Análisis multivariante Muerte cardiovascular e ingreso por IC

						95% IC	95% IC
	<i>Estimado</i>	<i>SE</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>Inferior</i>	<i>superior</i>
TpUSmasa	4,0134	1,8821	2,132	0,033	55,333	1,3834	2213
IECA	0,9299	0,9338	0,996	0,319	0,395	0,0632	2,46
ARAII	-1,172	0,9694	-1,209	0,227	0,310	0,0463	2,07
FEVI	-0,0522	0,0485	-1,077	0,282	0,949	0,8630	1,04
PAPs	0,0148	0,0224	0,662	0,508	1,015	0,9713	1,06
HTA	-0,1415	1,3277	-0,107	0,915	0,868	0,0643	11,71
ERC	1,3216	0,7195	1,837	0,066	3,75	0,9152	15,36
CInr	-1,2695	1,0383	-1,223	0,221	0,281	0,0367	2,15
EPOC	0,7168	1,0380	0,691	0,49	2,048	0,2677	15,66
DM 2	-0,4218	0,7748	-0,544	0,586	0,656	0,1436	2,99

*ARA II (antagonistas del receptor de angiotensina dos), CInr (cardiopatía isquémica no revascularizada), DM tipo 2 (diabetes mellitus tipo 2), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ERC (enfermedad renal crónica), FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), HTA (hipertensión arterial), PAPs (presión sistólica de arteria pulmonar, en mmHg)*

Se estudió también la variación de la concentración de cada biomarcador entre ambos análisis de sangre, explorando la posible correlación con la aparición de eventos adversos en el seguimiento.

La variación de la concentración de ST2 entre el primer análisis y el análisis de sangre al mes se relacionó de manera significativa con la probabilidad de reingreso por IC a los 6 meses. Los pacientes que no reingresaban tenían un descenso medio de ST2 de 6765 mientras que los que reingresaban presentaban un aumento medio de 2714.

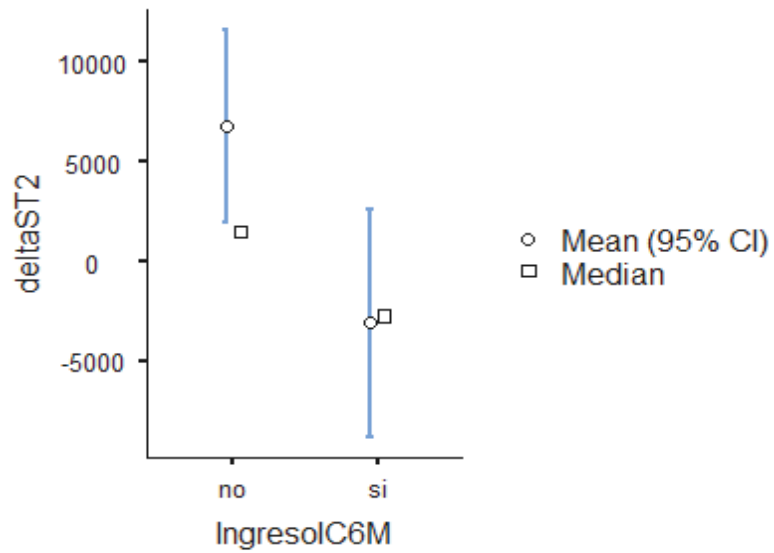
Tabla 47. Variación de ST2 y reingreso por IC

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
deltaST2	no	42	6765	1468	16025	2473
	si	17	-3094	-2714	12030	2918

*deltaST2 (variación de ST2)*

Figura 37. Variación de ST2 (deltaST2) y reingreso por IC

p 0,022



#### 4.4. Relación entre concentración de biomarcadores con parámetros analíticos y clínicos

##### 4.4.1. NT-PROBNP

Se observó correlación lineal positiva significativa (p 0,013) entre la concentración de creatinina y la de NT-proBNP y correlación lineal negativa (p 0,029) con el FG (a menor FG, mayor concentración de NT-proBNP). De manera concordante, las concentraciones de NT-proBNP fueron significativamente (p 0,017) mayores en los pacientes con el antecedente de ERC.

También se apreció correlación lineal negativa significativa (p 0,007) entre concentración de NT-proBNP y la de hierro sérico.

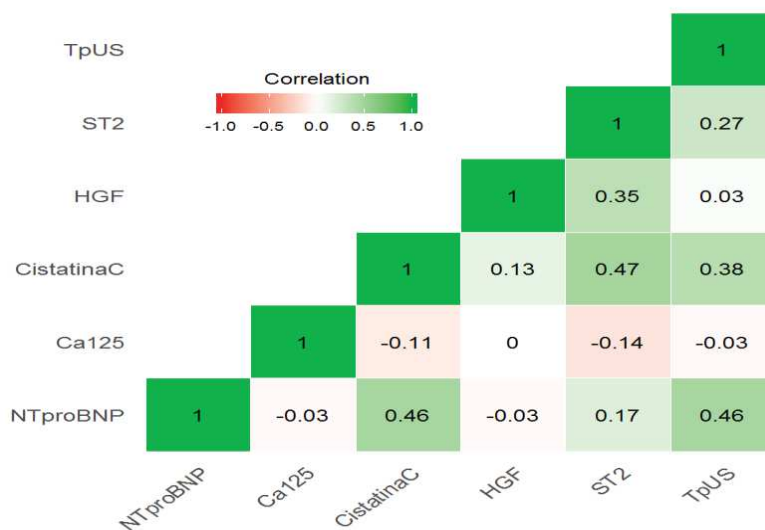
Respecto a la concentración sérica de otros biomarcadores, se halló correlación lineal positiva significativa entre concentración de NT-proBNP con la de TpUS, cistatina C, y ST2 (Tabla 48 y figura 38)

Tabla 48. Relación de NT-proBNP con otros biomarcadores séricos

Biomarcador	p
TpUS	<0,01
Cistatina C	0,009
ST2	0,004
HGF	0,24
Ca125	0,41

*Ca125 (antígeno carbohidrato 125, en U/mL), Cistatina C (en mg/L), HGF (factor de crecimiento hepatocitario, en pg/mL), NT-proBNP (fracción aminoterminal de péptido natriurético, en pg/mL), ST2 (ST2 soluble, en pg/mL), TpUS (troponina ultrasensible, en ng/L)*

Figura 38. Correlación entre biomarcadores



Matriz de correlación entre la variación de cada biomarcador del primer al segundo análisis. Delta (variación). HGF (factor de crecimiento hepatocitario, ST2 (ST2 soluble), NT-proBNP (fracción aminoterminal de péptido natriurético), TpUS (troponina ultrasensible)

#### 4.4.2. HGF

##### Concentración de HGF en el primer análisis de sangre

Se halló relación lineal significativa con la concentración de ST2 y cistatina C (Tabla 49)

Tabla 49. Concentración de HGF y resto de biomarcadores

Biomarcador	p
TpUS	0,64
Cistatina C	0,027
ST2	0,009
proBNP	0,24
Ca125	0,77

Ca125 (antígeno carbohidrato 125, en U/mL), Cistatina C (en mg/L), HGF (factor de crecimiento hepatocitario, en pg/mL), NT-proBNP (fracción aminoterminal de péptido natriurético, en pg/mL), ST2 (ST2 soluble, en pg/mL), TpUS (troponina ultrasensible, en ng/L)



### HGF del segundo análisis

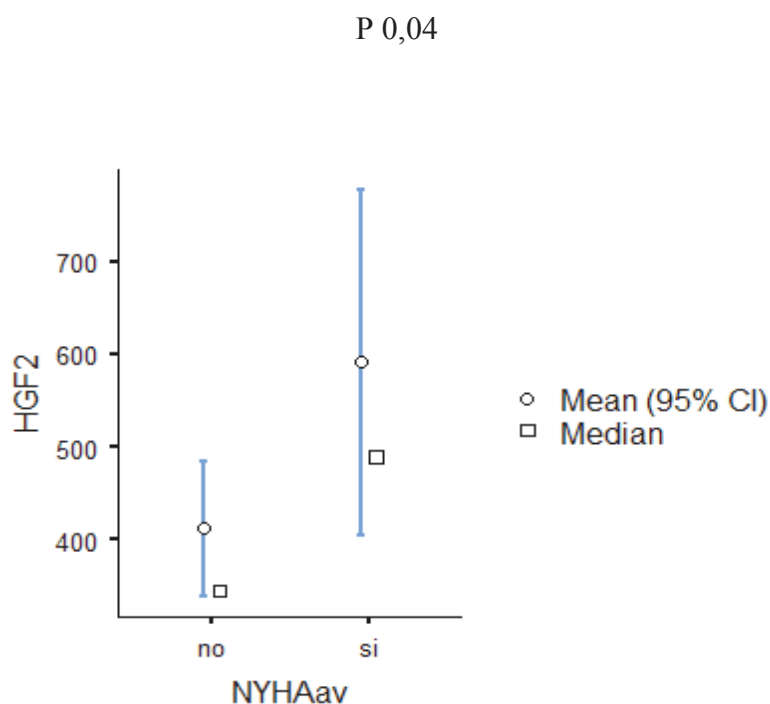
En los pacientes con una clase funcional avanzada (III ó IV) al ingreso se observó una concentración media de HGF en el segundo análisis significativamente ( $p 0,04$ ) mayor respecto al resto de pacientes.

Tabla 50. Concentración de HGF en el análisis al mes y clase funcional avanzada

Variable	NYHA avanzada	N	Media	Mediana	DE	SE
HGF2	No (I y II)	37	411	344	227	37,3
	Si (III y IV)	21	591	489	436	95,1

*HGF2 (factor de crecimiento hepatocitario del segundo análisis), NYHA (clase funcional new York Heart Association)*

Figura 39. Concentración de HGF según clase funcional (III-IV vs. I-II)

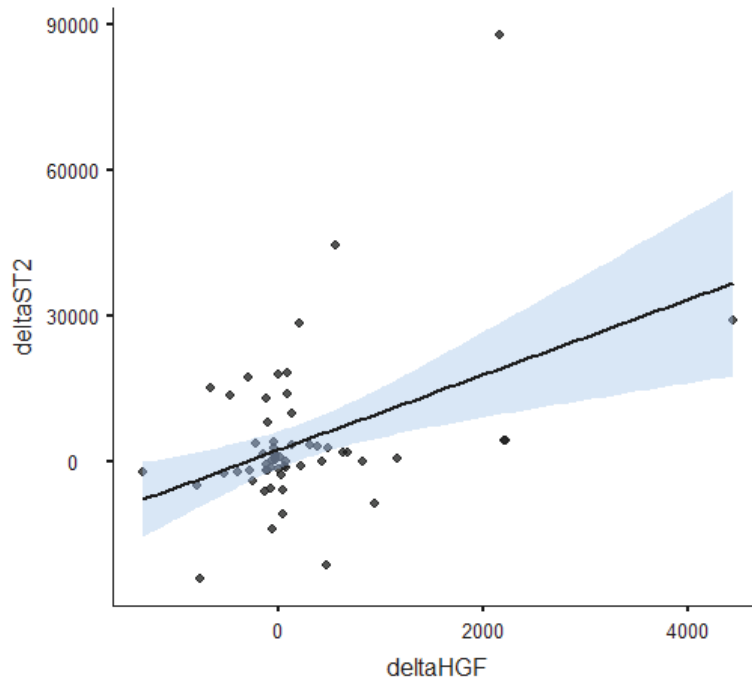


*HGF2 (factor de crecimiento hepatocitario del segundo análisis), NYHAav (clase funcional new York Heart Association avanzada)*

En cuanto a la variación de la concentración de cada biomarcador entre ambos análisis de sangre, se halló que la variación en la concentración de HGF (HGF1-HGF2) se

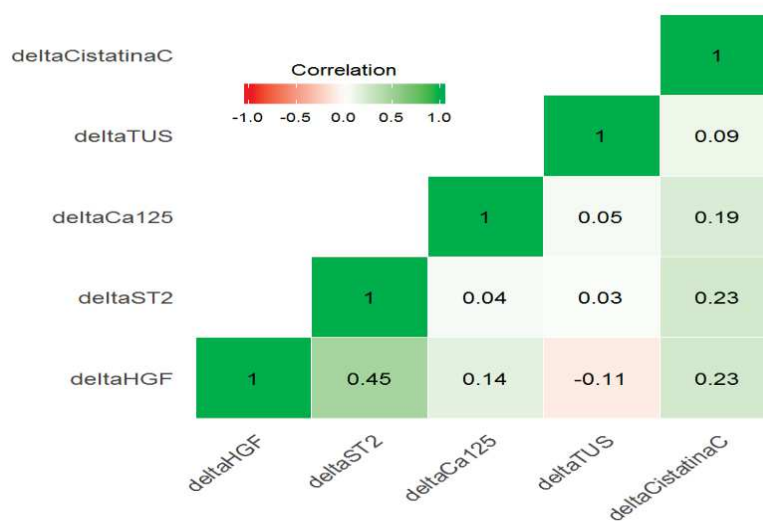
relacionó con la variación de ST2 (correlación lineal positiva significativa,  $p < 0,01$ ,  $R = 0.45$ ) (Figuras 40 y 41).

Figura 40. Correlación variación HGF y variación ST2



*deltaHGF (variación de HGF), deltaST2 (variación de ST2)*

Figura 41. Matriz de correlación. Variación biomarcadores



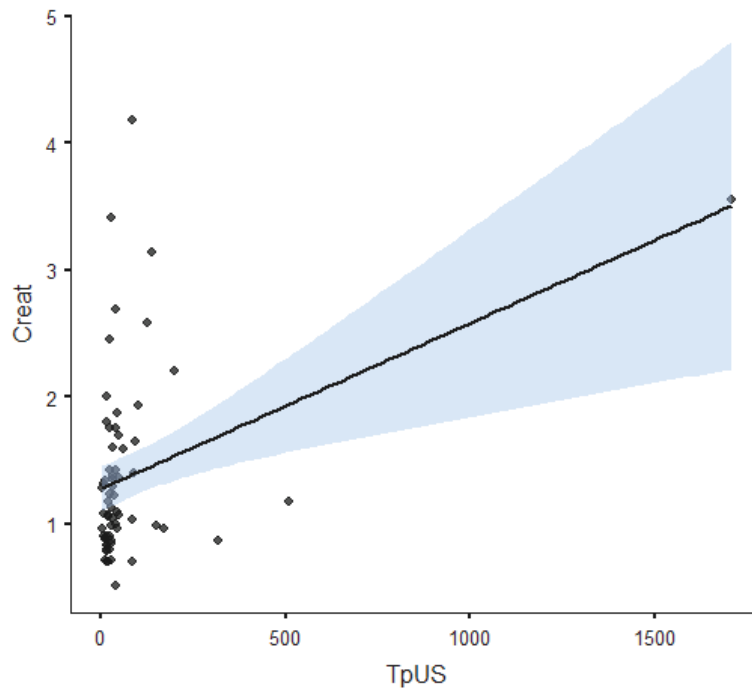
*Matriz de correlación entre la variación de cada biomarcador del primer al segundo análisis. Delta (variación). HGF (factor de crecimiento hepatocitario, ST2 (ST2 soluble), NT-proBNP (fracción aminoterminal de péptido natriurético), TpUS (troponina ultrasensible*

#### 4.4.3 TROPONINA ULTRASENSIBLE (TPUS)

##### TpUS de primer análisis

Se observó correlación lineal positiva significativa ( $p = 0,04$ ) con la concentración de creatinina y significativa inversa ( $p = 0,014$ ) con el FG.

Figura 42. Concentración de TpUS y creatinina



*Creat (creatinina), TpUS (troponina ultrasensible)*

Los pacientes con antecedente de ERC presentaron una concentración de TpUS en el primer análisis significativamente ( $p = 0,004$ ) mayor que el resto de pacientes.

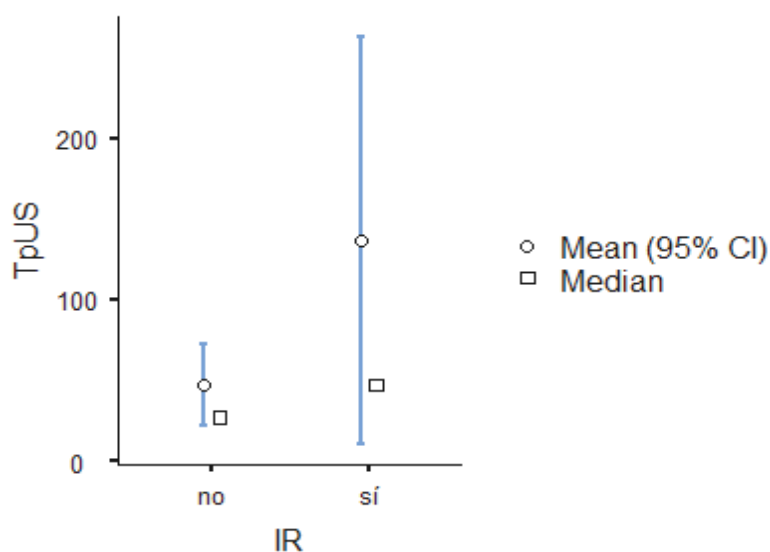
Tabla 51. Concentración de TpUS y ERC

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
TpUS	no	40	47,6	27,4	82,2	13
	sí	26	137	47,3	327	64,2

*TpUS (troponina ultrasensible)*

Figura 43. Concentración de TpUS y ERC

P 0,004



Con respecto al resto de los biomarcadores, se halló correlación lineal positiva con concentración de NT-proBNP ( $p < 0,001$ ), ST2 ( $p < 0,001$ ) y cistatina C ( $p 0,002$ )

TpUS del segundo análisis

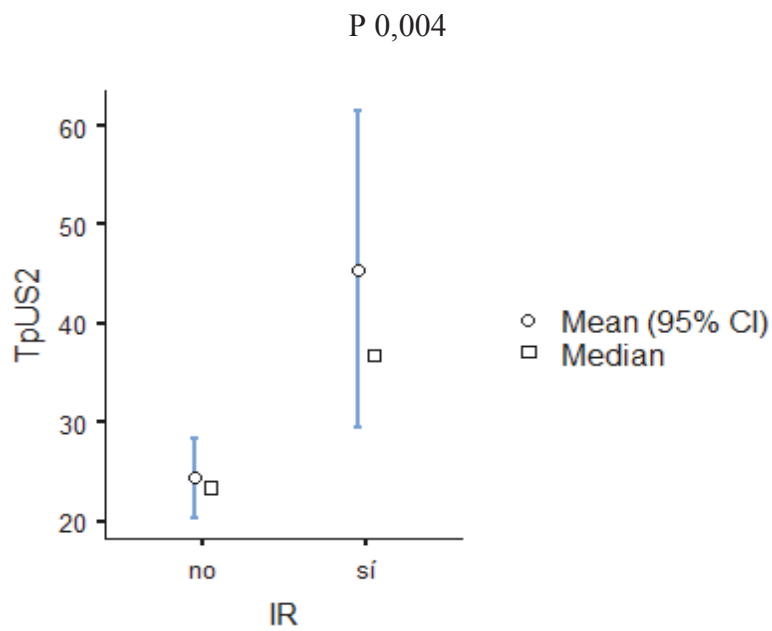
De la misma manera que en el primer análisis, se observó correlación lineal positiva significativa ( $p < 0,01$ ) con la concentración de creatinina y significativa inversa ( $p 0,014$ ) con el FG. La concentración de TpUS también fue significativamente mayor en los pacientes con ERC:

Tabla 52. Concentración de TpUS en segundo análisis y ERC

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
TpUS2	No ERC	35	24,4	23,4	12,3	2,07
	ERC	20	45,5	36,8	36,6	8,18

*ERC (enfermedad renal crónica), TpUS (troponina ultrasensible), 2 (segundo estudio)*

Figura 44. Diferencias en concentración de TpUS en segundo análisis y ERC



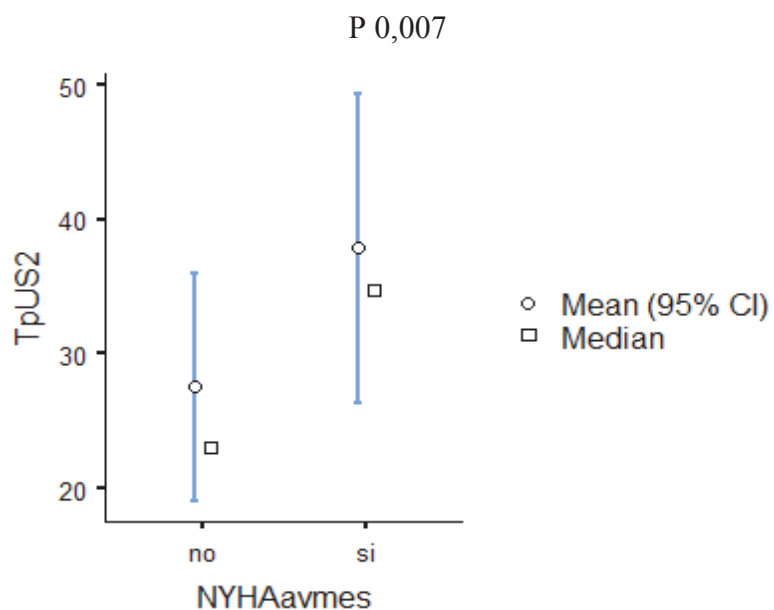
Se observó una concentración media de TpUS más elevada en los pacientes que presentaban NYHA avanzada (III ó IV) al mes de la inclusión.

Tabla 53. Concentración de TpUS en el segundo análisis y NYHA avanzada

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
TpUS2	no	31	27,5	23	24,1	4,33
	si	23	37,9	34,7	28	5,85

*TpUS (troponina ultrasensible), 2 (segundo estudio)*

Figura 45. Diferencias en concentración de TpUS en el segundo análisis en función de NYHA avanzada



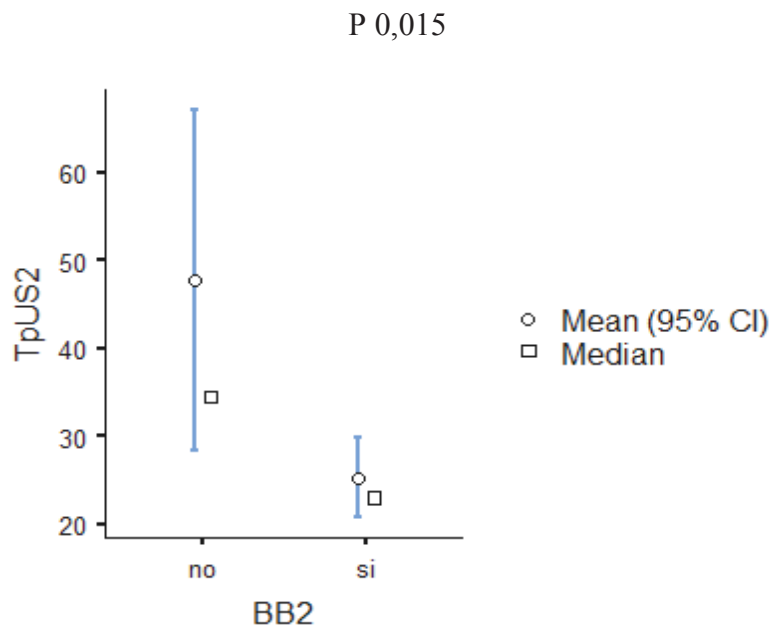
Los pacientes que se encontraban en tratamiento con betabloqueantes presentaban concentraciones de TpUS significativamente ( $p$  0,015) inferiores:

Tabla 54. Concentración de TpUS en segundo análisis y tratamiento betabloqueante

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
TpUS2	no	16	47,8	34,5	39,5	9,87
	si	37	25,3	23	14,1	2,31

*TpUS (troponina ultrasensible), 2 (segundo estudio)*

Figura 46. Concentración de TpUS en segundo análisis y tratamiento betabloqueante



Respecto a la variación de la concentración de TpUS entre ambas determinaciones a preció que los pacientes con FA presentaron un descenso de TpUS significativamente ( $p$  0,04) inferior.

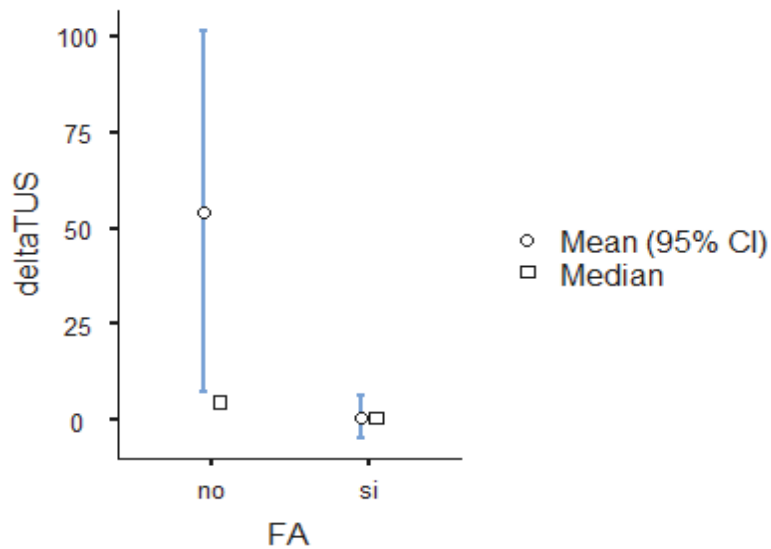
Tabla 55. Variación de TpUS y FA

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
deltaTpUS	no	23	54,4	4,8	115	24
	si	29	0,868	0,68	15,3	2,84

*deltaTpUS (variación concentración troponina ultrasensible)*

Figura 47. Variación de TpUS y FA

P 0,04



#### 4.4.4. ST2

##### ST2 de primer análisis de sangre

Se observó relación lineal significativa ( $p < 0,001$ ) entre la concentración de ST2 y la concentración de creatinina.

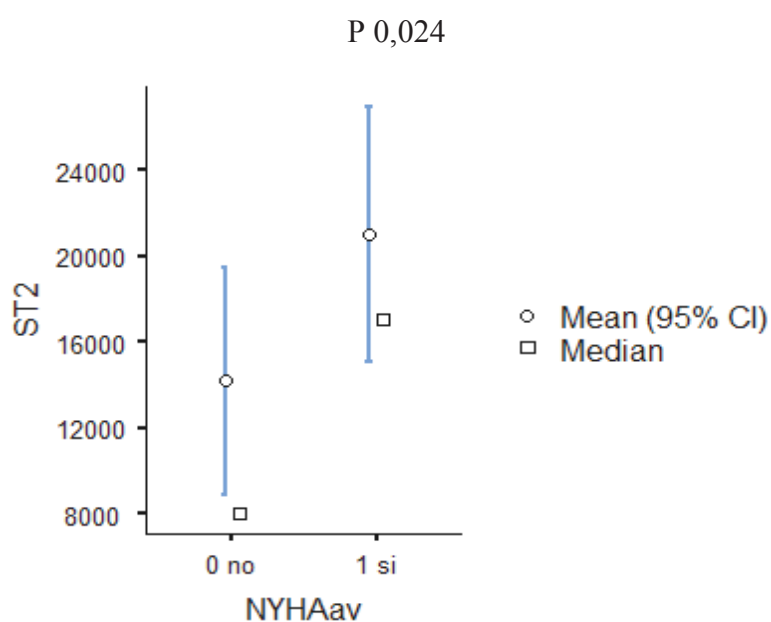
La concentración de ST2 fue significativamente ( $p 0,024$ ) mayor en los pacientes que presentaron NYHA avanzada al mes respecto al resto.

Tabla 56. Concentración de ST2 en NYHA avanzada (III-IV)

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
ST2	I-II	37	14164	8004	16347	2687
	III-IV	28	20982	17040	16046	3032



Figura 48. Concentración de ST2 y NYHA avanzada



#### ST2 del segundo análisis

En cuanto a los parámetros analíticos se apreció correlación significativa entre la concentración de ST2 al mes y la concentración de creatinina y de sodio durante el ingreso.

Se observó relación lineal positiva (0,45) significativa (p 0,018) de la variación de ST2 con la variación de HGF.

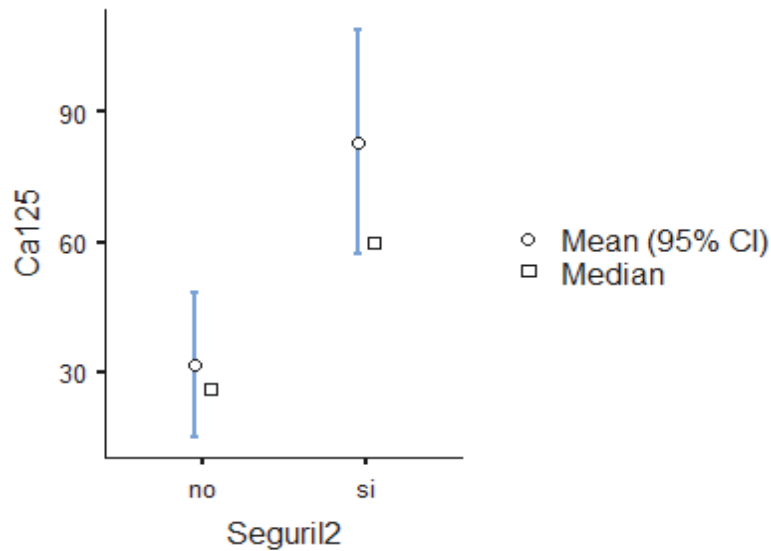
#### 4.4.5. Ca125

Respecto al tratamiento médico prescrito, los pacientes que precisaban furosemida al mes presentaban niveles de Ca125 significativamente mayores que el resto.

Tabla 57. Concentración de Ca125 y tratamiento con furosemida

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
Ca125	no	11	31,6	26,1	28,4	8,55
	si	47	83	59,9	90,6	13,2

Figura 49. Concentración de Ca125 y tratamiento con furosemina  
p 0,031



En cuanto a la correlación con el resto de biomarcadores, se halló relación lineal significativa (p 0,004) con la concentración de Tp US del segundo análisis.

#### Variación de Ca125 entre ambas determinaciones

Se halló correlación entre la variación de Ca125 la concentración de creatinina y con el filtrado glomerular.

#### 4.4.6 CISTATINA C

##### Cistatina C del primer análisis de sangre

En lo que respecta a los parámetros analíticos, se halló correlación significativa (p 0,002) con la concentración de Hemoglobina (a mayor cistatina C menor hemoglobina).

También correlación lineal positiva significativa (p 0,001) entre niveles de cistatina C y niveles de creatinina (figura 50) e inversa con el FG (figura 51):

Figura 50. Correlación entre concentración de Cistatina C y de creatinina

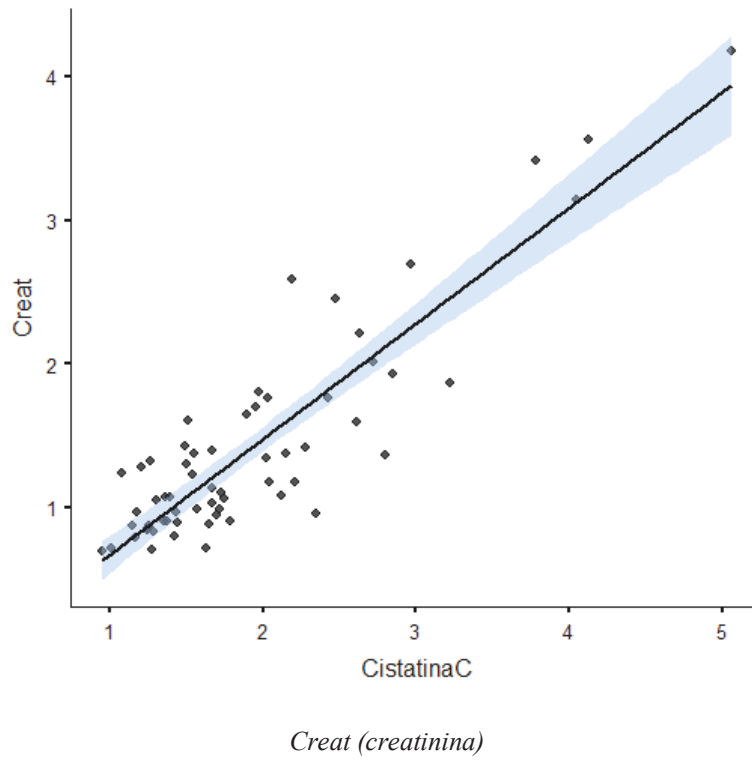
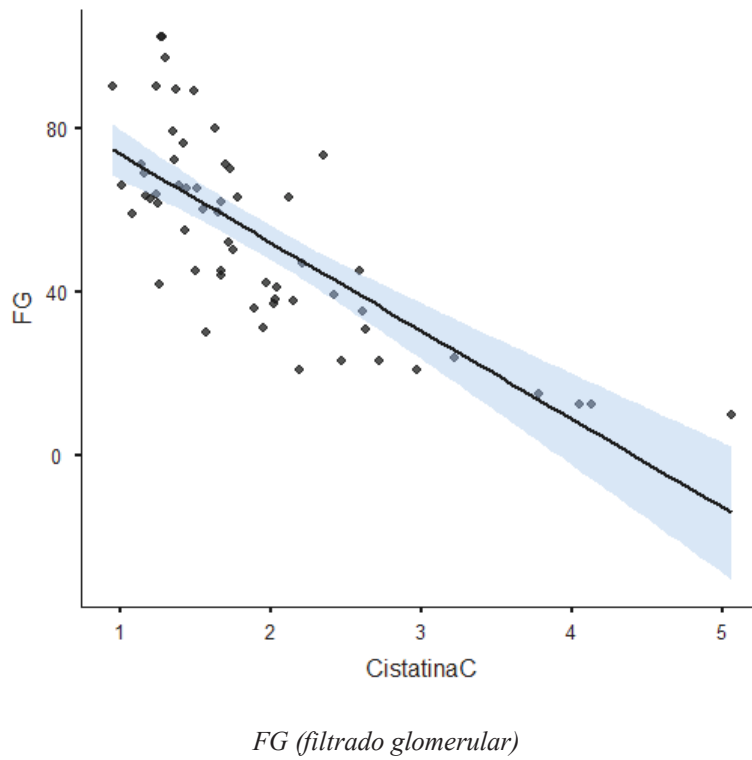


Figura 51. Correlación entre concentración de Cistatina C y filtrado glomerular

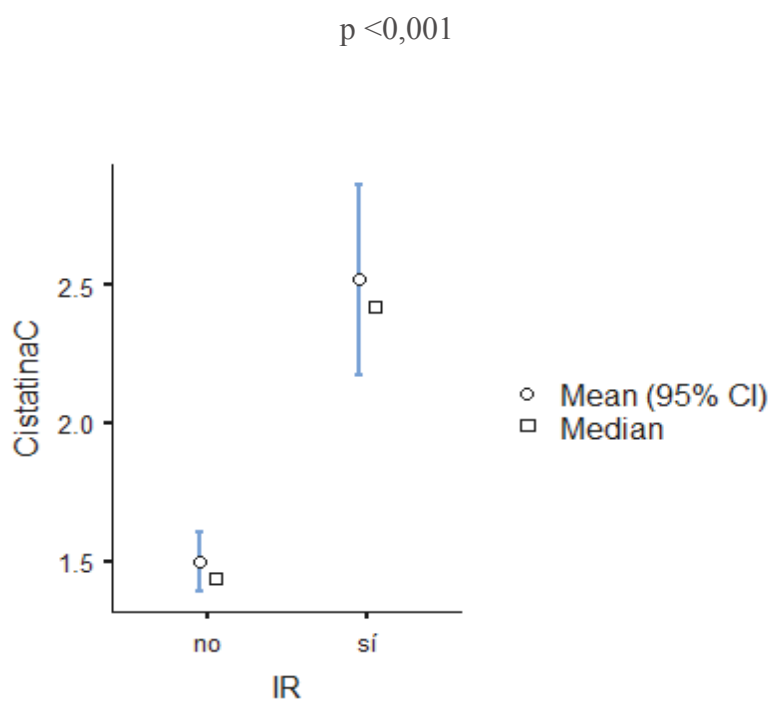


La concentración de cistatina C fue significativamente ( $p < 0,001$ ) mayor en los pacientes con antecedente de ERC.

Tabla 58. Concentración de Cistatina C y ERC

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
CistatinaC	no	36	1,5	1,44	0,332	0,055
	sí	27	2,52	2,42	0,911	0,175

Figura 52. Concentración de CistatinaC y ERC

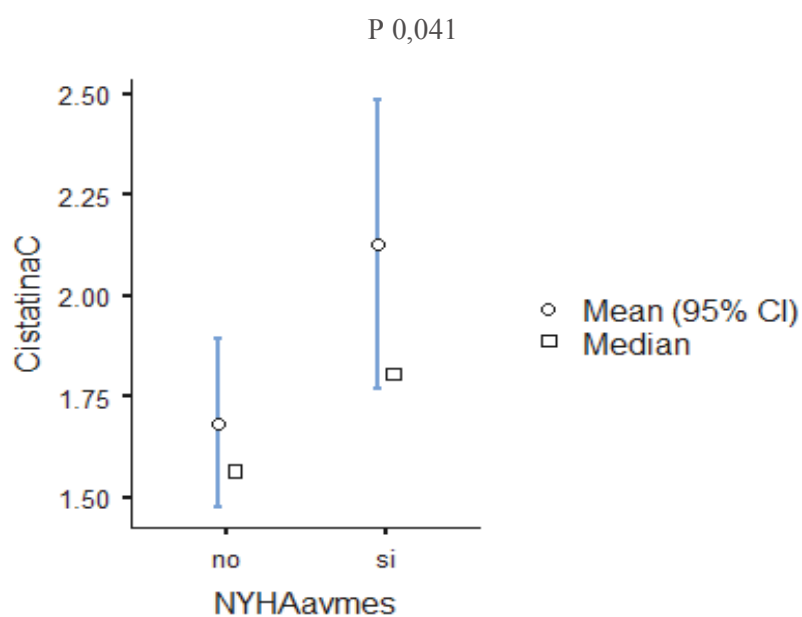


Se halló que los pacientes con NYHA avanzada (III o IV) al mes, presentaban niveles significativamente ( $p 0,041$ ) más elevados de cistatina C en el primer análisis.

Tabla 59. Concentración de Cistatina C y NYHA avanzada (III-IV) al mes

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
CistatinaC	no	32	1,68	1,56	0,601	0,106
	si	26	2,13	1,8	0,934	0,183

Figura 53. Concentración de CistatinaC y NYHA avanzada al mes

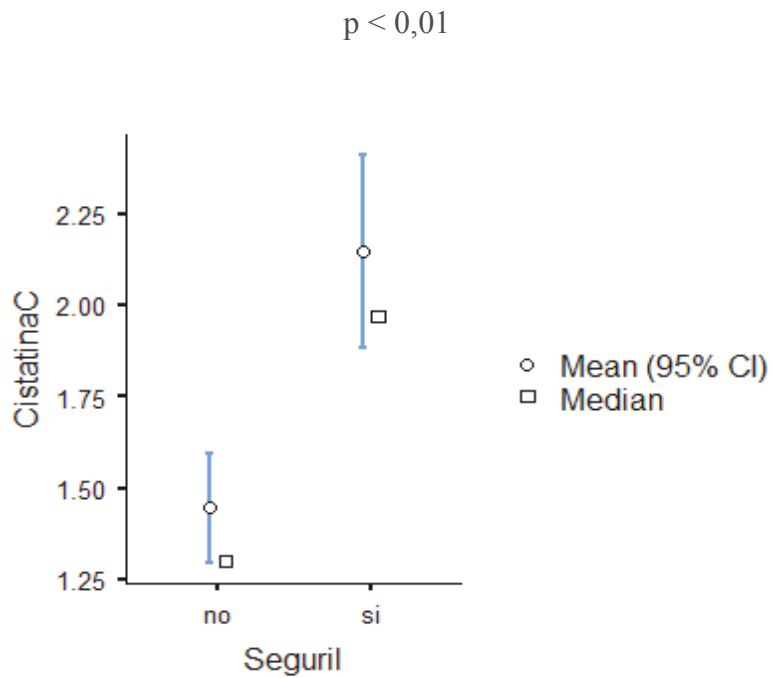


Los pacientes que precisaban tratamiento con Furosemida presentaban una concentración significativamente ( $p < 0,001$ ) mayor de Cistatina C.

Tabla 60. Concentración de Cistatina C y tratamiento con furosemida

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
CistatinaC	no	21	1,45	1,3	0,352	0,0769
	si	39	2,15	1,97	0,842	0,135

Figura 54. Concentración de CistatinaC y tratamiento con Furosemina

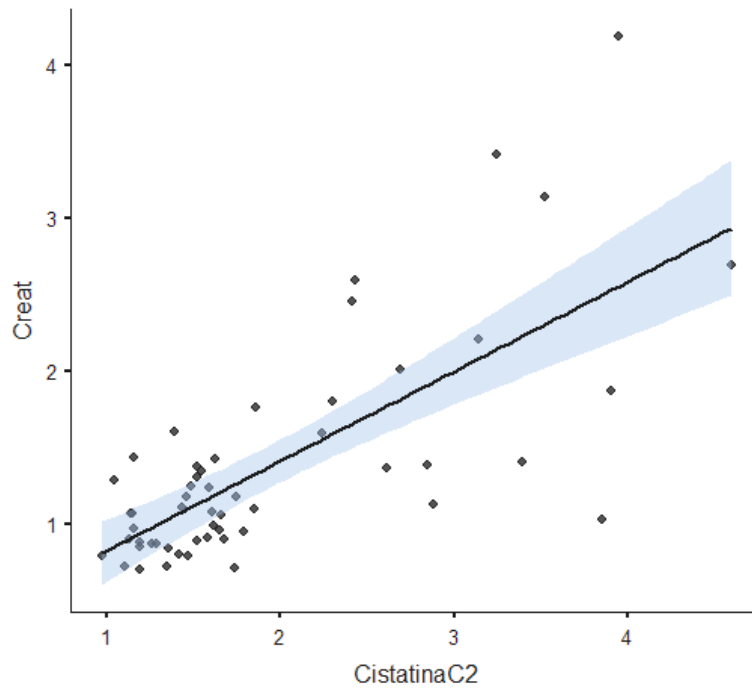


#### Cistatina C del segundo análisis

En lo que respecta a los parámetros analíticos, se halló correlación significativa ( $p$  0,009) con la concentración de hemoglobina y con la de hierro sérico ( $p$  0,044) .

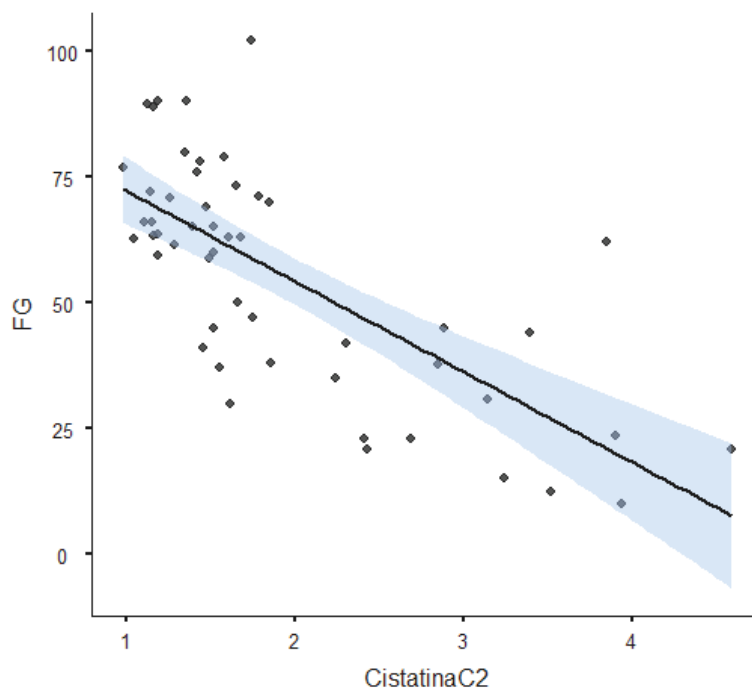
También con la concentración de creatinina ( $p$  0,001) e inversa con el FG (figura 55 y 56) y la concentración de cistatina C fue significativamente ( $p < 0,001$ ) mayor en los pacientes con ERC.

Figura 55. Correlación entre concentración de Cistatina C al mes y creatinina



*Cistatina C2 (concentración Cistatina C segundo estudio), Creat (creatinina)*

Figura 56. Correlación entre concentración de Cistatina C al mes y filtrado glomerular



*Cistatina C2 (concentración Cistatina C segundo estudio), FG (filtrado glomerular)*

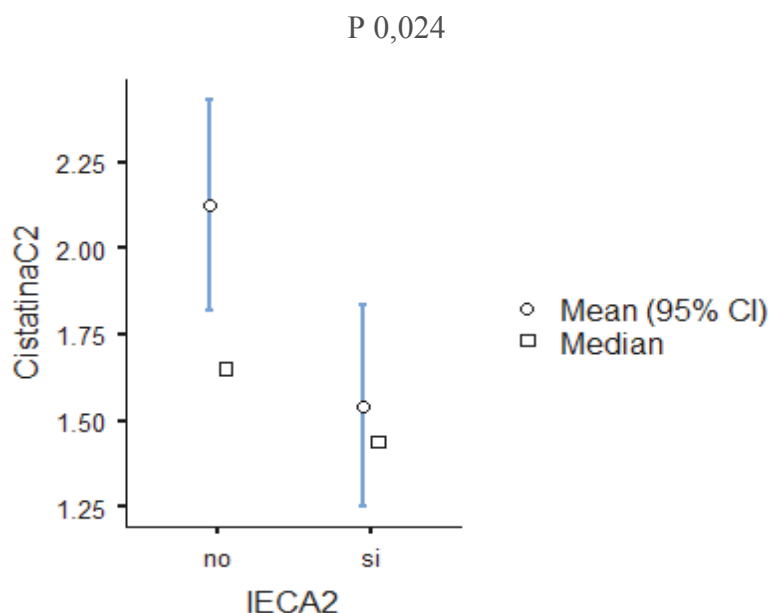
Se observó una concentración de cistatina C en el segundo análisis significativamente menor en los pacientes bajo tratamiento con un IECA y lo mismo se observó en el caso de la digoxina.

Tabla 61. Concentración de Cistatina C al mes y tratamiento con IECA

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
CistatinaC 2	no	37	2,12	1,65	0,95	0,156
	si	15	1,54	1,44	0,576	0,149

*Cistatina C2 (concentración Cistatina C segundo estudio)*

Figura 57. Concentración de Cistatina C al mes y tratamiento con IECA



*Cistatina C2 (concentración Cistatina C segundo estudio), IECA (antagonista de enzima conversora de angiotensina)*

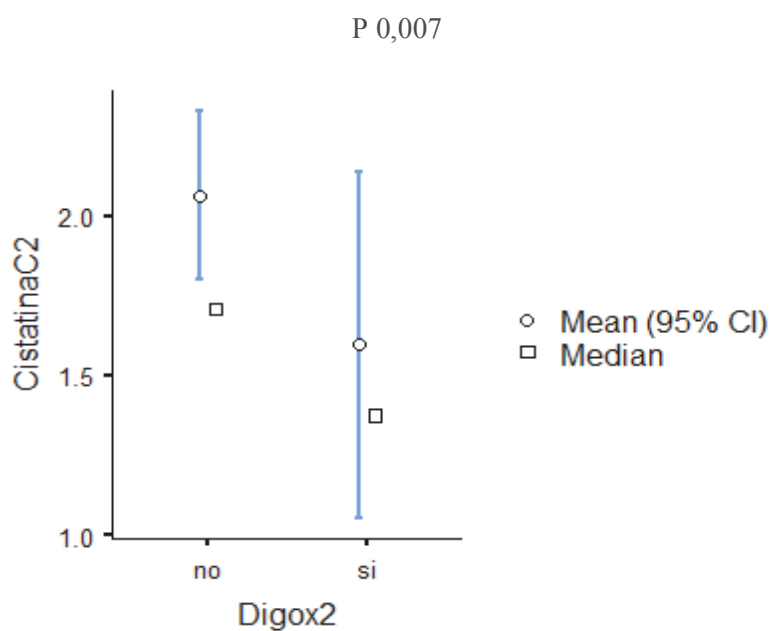
Tabla 62. Concentración de Cistatina C al mes y tratamiento con digoxina

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
CistatinaC2	no	40	2,06	1,71	0,856	0,135
	si	12	1,6	1,38	0,96	0,277

*Cistatina C2 (concentración Cistatina C segundo estudio)*



Figura 58. Concentración de Cistatina C al mes y tratamiento con digoxina



*Cistatina C2 (concentración Cistatina C segundo estudio), Digox2 (tratamiento con digoxina en el segundo estudio)*

#### Variación de las concentraciones de Cistatina C entre ambas determinaciones

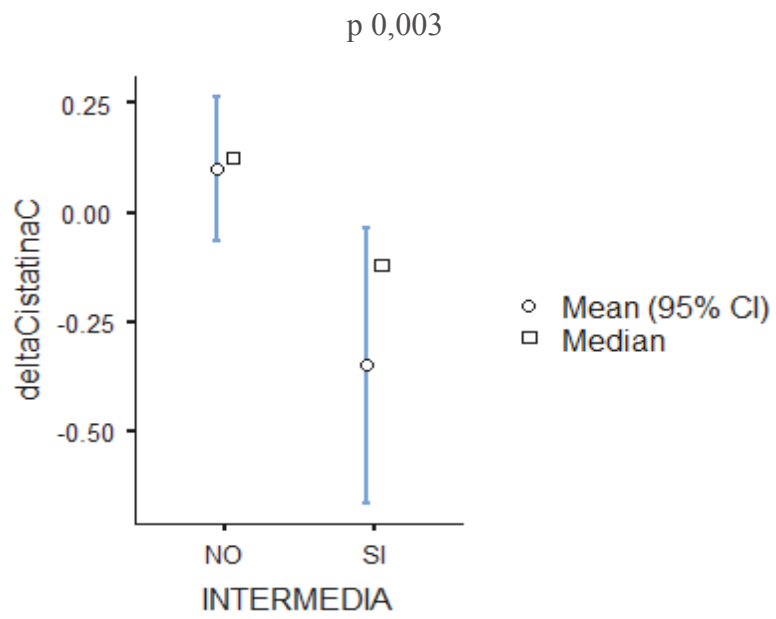
El descenso en la concentración de cistatina C entre el segundo y el primer análisis fue menor los pacientes con ICFEp frente a ICFEm. Los pacientes con ICFEm presentaban un aumento significativo (p 0,003) de los niveles de cistatina C.

Tabla 63. Variación de concentración de CistatinaC y FEVI intermedia

Variable	grupo	N	Media	Mediana	DE	SE
deltaCistatinaC	no	34	0,0991	0,125	0,492	0,084
	sí	18	-0,351	-0,120	0,683	0,161

*deltaCistatinaC (variación concentración de cistatina C)*

Figura 59. Variación de concentración de CistatinaC y FEVIm



#### 4.5. Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia (Log-rank test) no mostró diferencias significativas en función del sexo ni otras variables como la presencia de FA (p 0,74), HTA (p 0,63), DM tipo 2 (p 0,82), EPOC (p 0,37), cardiopatía isquémica revascularizada (p 0,46), no revascularizada (p 0,23) ni dislipemia (p 0,48).

Figura 60. Sexo y muerte cardiovascular

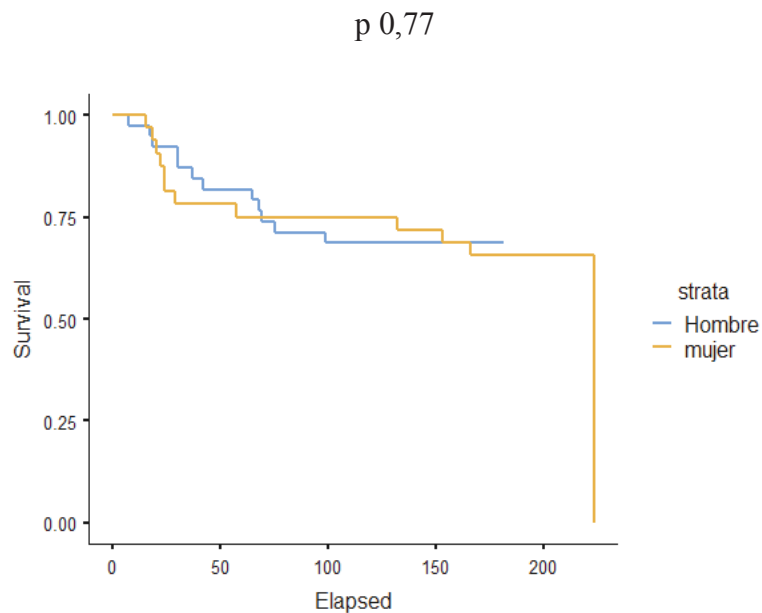
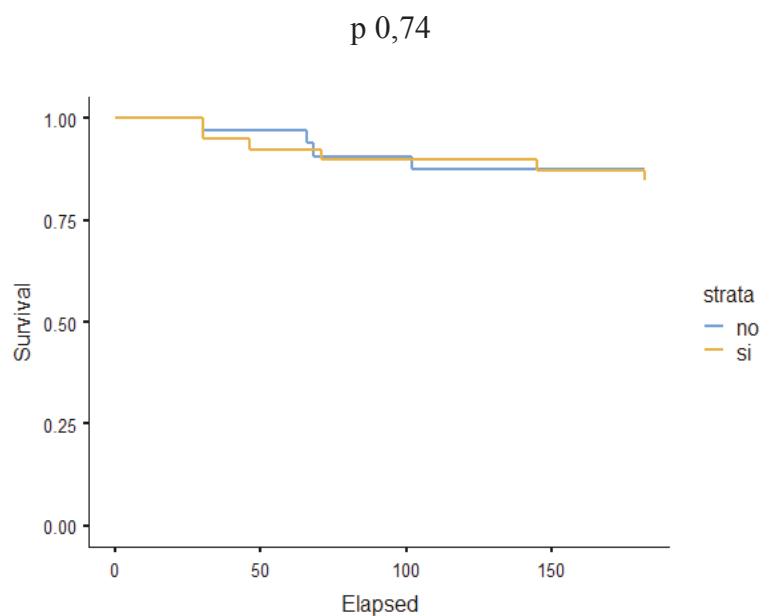


Figura 61. FA y muerte cardiovascular



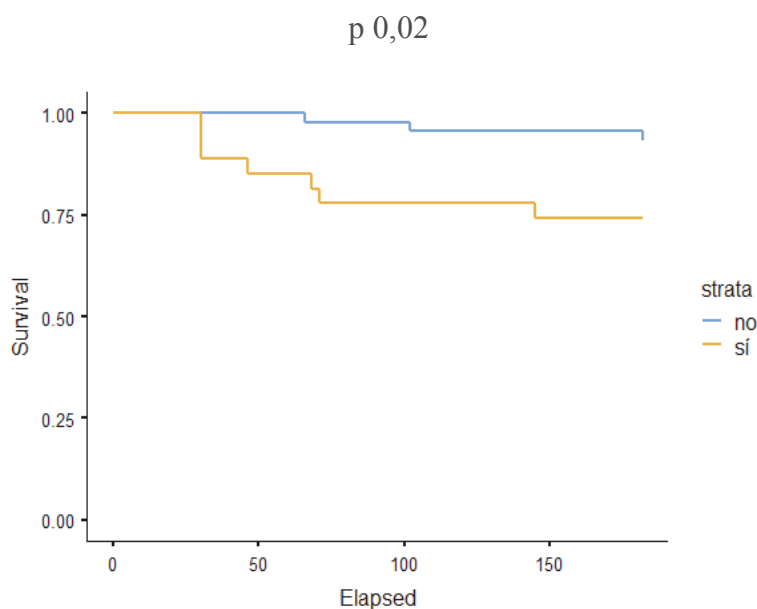
Los pacientes con ERC presentaron tuvieron una supervivencia significativamente inferior a los pacientes sin ERC.

Tabla 64. ERC y mortalidad cardiovascular a 6 meses

Variable	Eventos	N	Proporción
No ERC	3	44	6,8 %
Sí ERC	7	27	25,9 %

*ERC (enfermedad renal crónica)*

Figura 62. Enfermedad renal crónica y mortalidad cardiovascular



Los pacientes con diagnóstico de IC de novo (primer episodio de IC) tenían una supervivencia significativamente mayor que los pacientes que habían sufrido episodios previos de IC.

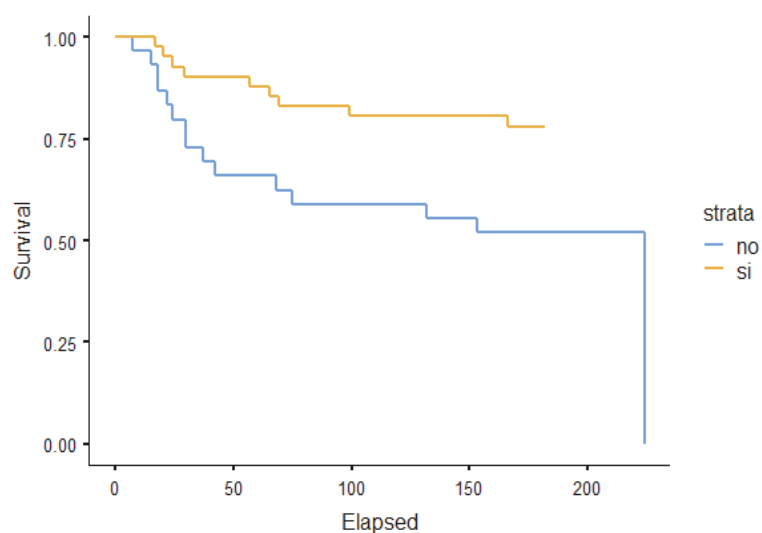
Tabla 65. IC de novo y mortalidad cardiovascular

Variable	Eventos	N	Proporción
No primer episodio de IC	15	30	50 %
Si primer episodio de IC	9	41	22 %

*IC (insuficiencia cardíaca)*

Figura 63. IC de novo y mortalidad cardiovascular

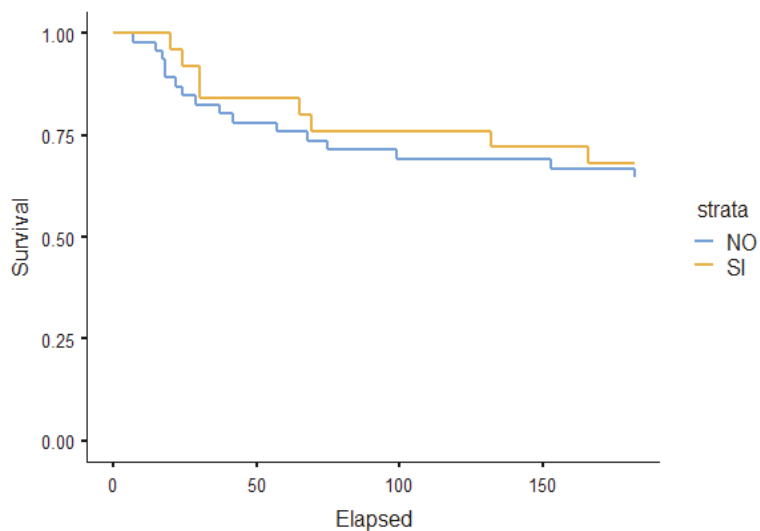
P 0,017



En lo que respecta a los principales parámetros ecocardiográficos, no hubo diferencias en la supervivencia entre el grupo de ICFEm y el de ICFEp en el primer ecocardiograma.

Figura 64. FEVI intermedia y mortalidad cardiovascular

p 0,08

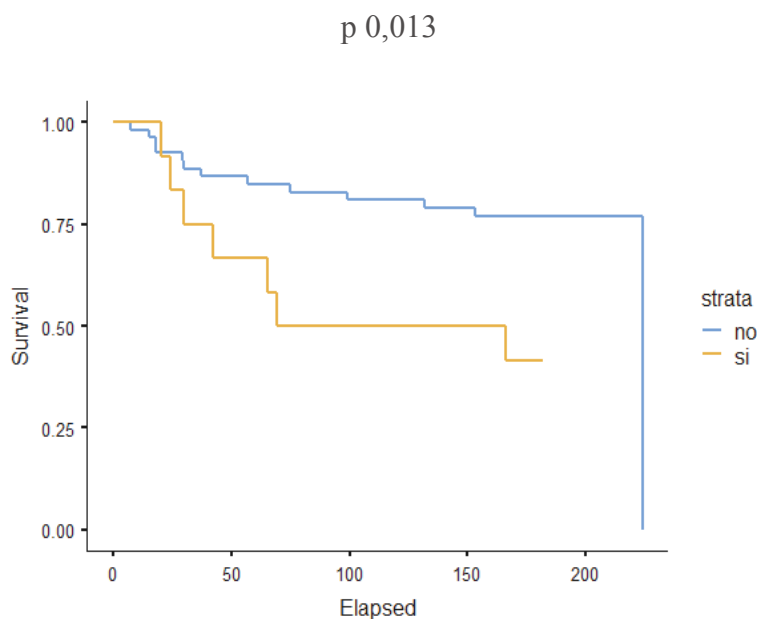


Sí se observó una supervivencia inferior en los pacientes que persistían en el grupo de IC FEVIm al mes, en el momento del segundo ecocardiograma:

Tabla 66. IC FEp e IC FE m y mortalidad cardiovascular

Variable	Eventos	N	Proporción
Preservada	13	53	24,5 %
Intermedia	7	12	58,3 %

Figura 65. ICFEm y mortalidad cardiovascular



Para evaluar la influencia del grado de depresión (grado de alteración) de los parámetros de deformación sobre la supervivencia libre de reingresos y mortalidad, se estratificó por cuartiles el SLpVD y para el SLGVI se utilizó la graduación de depresión de strain validada por Park y cols.

Para el SLpVD se establecieron en base a los cuartiles hallados (13,7%, 18,7% y 20,7%) cuatro grupos según la severidad de depresión del SLpVD: 1) no depresión (>20,7% en valor absoluto), 2) depresión ligera (20,7-18,7%), 3) depresión moderada (18,7-13,7%) y 4) severa (<13,7%).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en los pacientes que presentaban una depresión severa (SLpVD<13,7%) respecto a los que presentaban un valor de SLpVD>20,7% (Tabla 67 y 68).

Tabla 67. Muerte cardiovascular y depresión de SLpVD

Grado de depresión SLpVD	Censurados	Eventos	N	Proporción
No depresión	23	1	24	4,2 %
Depresión ligera	10	2	12	16,7 %
Depresión moderada	17	2	19	10,5 %
Depresión severa	11	5	16	31,3 %

*No depresión (SLpVD>20,7%), depresión ligera (20,7>SLpVD>18,7%), depresión moderada (18,7%>SLpVD>13,7%), depresión severa (SLpVD<13,7%).SLpVD (strain longitudinal de pared libre de ventrículo derecho)*

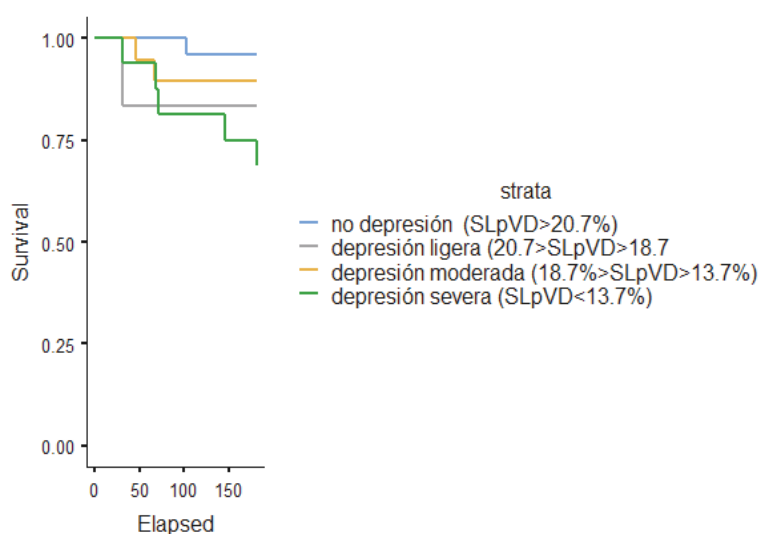
Tabla 68. Tests Log Rank Muerte cardiovascular y depresión de SLpVD

Grado de depresión SLpVD			v	SE	Z	p
no depresión	depresión ligera	Log-rank	1,03	0,80	1,30	0,19
no depresión	depresión moderada	Log-rank	0,71	0,86	0,83	0,40
no depresión	depresión severa	Log-rank	2,79	1,18	2,37	0,01
depresión ligera	depresión moderada	Log-rank	-0,52	0,95	-0,54	0,58
depresión ligera	depresión severa	Log-rank	0,99	1,28	0,77	0,44
depresión moderada	depresión severa	Log-rank	1,86	1,31	1,41	0,15

*No depresión (SLpVD>20,7%), depresión ligera (20,7>SLpVD>18,7%), depresión moderada (18,7%>SLpVD>13,7%), depresión severa (SLpVD<13,7%).SLpVD (strain longitudinal de pared libre de ventrículo derecho)*



Figura 66. Mortalidad cardiovascular y SLpVD



Para el SLGVI, se halló una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia, con mayor mortalidad en el periodo de estudio en el grupo de pacientes con depresión moderada del SLGVI (mortalidad del 28,6%) respecto al grupo de depresión ligera (mortalidad del 7,9%).

Tabla 69. Mortalidad cardiovascular y SLGVI

Grado de depresión SLGVI	Censurados	Eventos	N	Proporción
No depresión	9	0	9	0%
Depresión ligera	35	3	38	7,9 %
Depresión moderada	15	6	21	28,6 %
Depresión severa	2	1	3	33,3 %

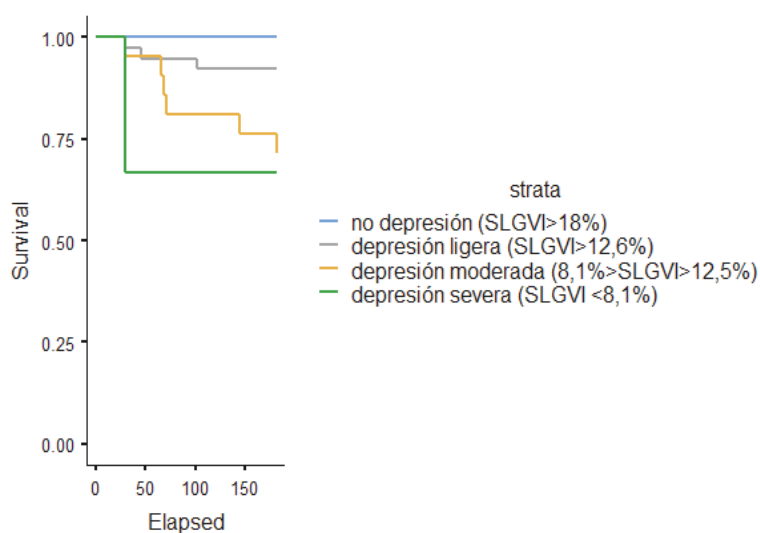
*No depresión (SLGVI > 18%), depresión ligera (18% > SLGVI > 12,6%), depresión moderada (12,5% > SLGVI > 8,1%), depresión severa (SLGVI < 8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventriculo izquierdo en % y valor absoluto)*

Tabla 70. Tests mortalidad cardiovascular y SLGVI

Grado de depresión SLGVI			v	SE	Z	p
no depresión	depresión ligera	Log-rank	0,58	0,68	0,85	0,39
no depresión	depresión moderada	Log-rank	1,97	1,14	1,71	0,08
no depresión	depresión severa	Log-rank	0,75	0,43	1,73	0,08
depresión ligera	depresión moderada	Log-rank	2,93	1,41	2,07	0,04
depresión ligera	depresión severa	Log-rank	0,75	0,48	1,56	0,12
depresión moderada	depresión severa	Log-rank	0,24	0,81	0,3	0,76

*No depresión (SLGVI > 18%), depresión ligera (18% > SLGVI > 12,6%), depresión moderada (12,5% > SLGVI > 8,1%), depresión severa (SLGVI < 8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventrículo izquierdo en % y valor absoluto)*

Figura 67. Muerte cardiovascular SLGVI



Se halló también una diferencia estadísticamente significativa en los reingresos por IC en dependencia del grado de depresión del SLGVI. Entre los pacientes que presentaban

depresión severa del SLGVI (<8,1% en valor absoluto) respecto a aquellos pacientes que presentaban un SLGVI >18% en valor absoluto, en el primer ecocardiograma. Aunque el número de eventos no fue grande, se alcanzó la significación estadística.

Tabla 71. Reingresos por IC y SLGVI

Grado de depresión SLGVI	Censurados	Eventos	N	Proporción
No depresión	8	1	9	11,1 %
Depresión ligera	25	13	38	34,2 %
Depresión moderada	13	8	21	38,1 %
Depresión severa	1	2	3	66,7 %

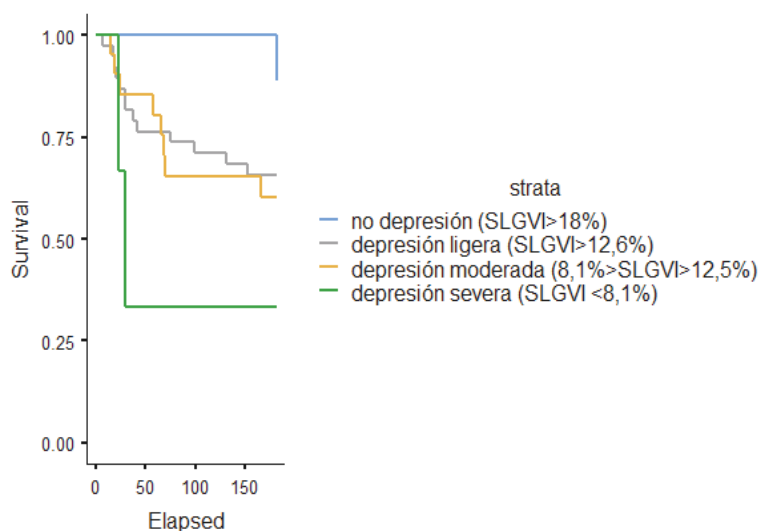
*No depresión (SLGVI>18%), depresión ligera (18%>SLGVI>12,6%), depresión moderada (12,5%>SLGVI>8,1%), depresión severa (SLGVI <8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventrículo izquierdo en % y valor absoluto)*

Tabla 72. Test Log Rank para reingreso por IC y SLGVI

Grado de depresión SLGVI			v	SE	Z	p
no depresión	depresión ligera	Log-rank	2,14	1,56	1,37	0,17
no depresión	depresión moderada	Log-rank	2,25	1,43	1,57	0,12
no depresión	depresión severa	Log-rank	1,47	0,65	2,25	0,02
depresión ligera	depresión moderada	Log-rank	0,75	2,17	0,35	0,73
depresión ligera	depresión severa	Log-rank	1,18	0,87	1,35	0,18
depresión moderada	depresión severa	Log-rank	1,08	0,91	1,19	0,23

*No depresión (SLGVI>18%), depresión ligera (18%>SLGVI>12,6%), depresión moderada (12,5%>SLGVI>8,1%), depresión severa (SLGVI <8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventrículo izquierdo en % y valor absoluto)*

Figura 68. Curva de Kaplan Meier. Reingresos por IC y SLGVI



Para el SLpVD, aunque se observó una tendencia a mayor reingreso por IC en el grupo de pacientes con SLpVD por debajo del primer cuartil (<13,7%, depresión severa del SLpVD) no se alcanzó la significación estadística.

Entre los pacientes con depresión severa del SLpVD (<13,7%) hubo una tendencia no significativa al aumento de los reingresos por IC.

Tabla 73. Reingreso por IC y depresión de SLpVD

Grado de depresión SLpVD	Censurados	Eventos	N	Proporción
No depresión	17	7	24	29,2 %
Depresión ligera	8	4	12	33,3 %
Depresión moderada	13	6	19	31,6 %
Depresión severa	9	7	16	43,8 %

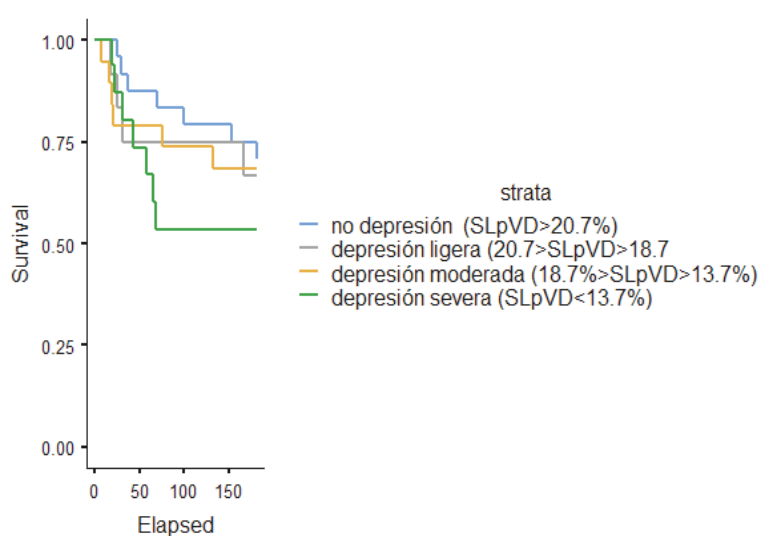
*No depresión (SLpVD > 20,7%), depresión ligera (20,7 > SLpVD > 18,7%), depresión moderada (18,7 > SLpVD > 13,7%), depresión severa (SLpVD < 13,7%). SLpVD (strain longitudinal de pared libre de ventrículo derecho)*

Tabla 74. Tests Log Rank Reingreso por IC y depresión de SLpVD

Grado de depresión SLpVD			v	SE	Z	p
no depresión	depresión ligera	Log-rank	0,55	1,5	0,36	0,72
no depresión	depresión moderada	Log-rank	0,62	1,7	0,35	0,72
no depresión	depresión severa	Log-rank	2,29	1,7	1,3	0,19
depresión ligera	depresión moderada	Log-rank	-3,73e-4	1,5	-	1
depresión ligera	depresión severa	Log-rank	0,98	1,6	0,6	0,55
depresión moderada	depresión severa	Log-rank	1,31	1,7	0,74	0,46

No depresión (SLpVD>20,7%), depresión ligera (20,7>SLpVD>18,7%), depresión moderada (18,7>SLpVD>13,7%), depresión severa (SLpVD<13,7%).SLpVD (strain longitudinal de pared libre de ventrículo derecho)

Figura 69. Curva de Kaplan Meier. Reingreso por IC y SLpVD



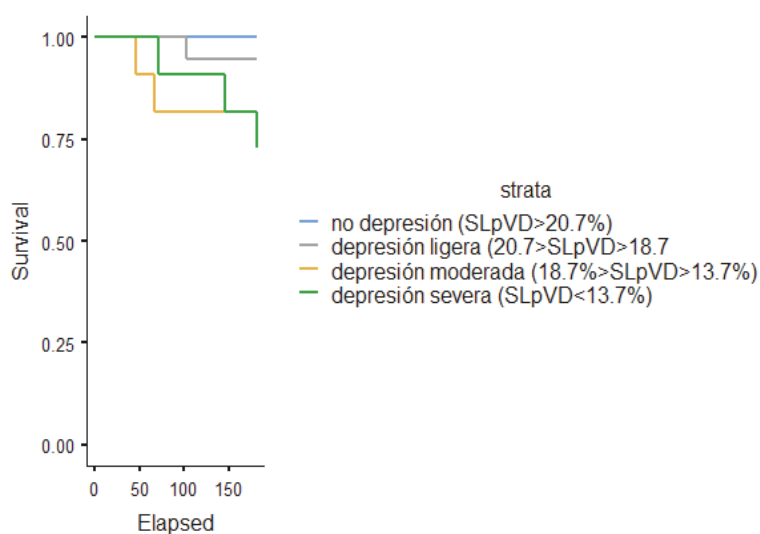
El valor del SLpVD medido al mes mostró una relación significativa entre el grado de deterioro (grados de depresión moderada y severa) con la mortalidad de causa cardiovascular (Tabla 75).

Tabla 75. Muerte cardiovascular. SLpVD ecocardiograma al mes

Grado de depresión SLpVD			v	SE	Z	p
no depresión	depresión ligera	Log-rank	0,59	0,49	1,20	0,22
no depresión	depresión moderada	Log-rank	1,42	0,64	2,22	0,02
no depresión	depresión severa	Log-rank	2,16	0,77	2,79	0,005
depresión ligera	depresión moderada	Log-rank	0,93	0,82	1,12	0,26
depresión ligera	depresión severa	Log-rank	1,53	0,96	1,59	0,11
depresión moderada	depresión severa	Log-rank	0,4	1,11	0,35	0,70

*No depresión (SLpVD>20,7%), depresión ligera (20,7>SLpVD>18,7%), depresión moderada (18,7>SLpVD>13,7%), depresión severa (SLpVD<13,7%).SLpVD (strain longitudinal de pared libre de ventrículo derecho)*

Figura 70. Curva de Kaplan Meier. Muerte cardiovascular. Depresión SLpVD al mes.



Para el SLpVD, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el reingreso por IC en los pacientes con depresión severa frente a depresión ligera.

Tabla 76. Reingreso por IC. SLpVD eco al mes

Grado de depresión SLpVD	Censurados	Eventos	N	Proporción
No depresión	17	9	26	34,6 %
Depresión ligera	15	3	18	16,7 %
Depresión moderada	8	3	11	27,3 %
Depresión severa	6	5	11	45,5 %

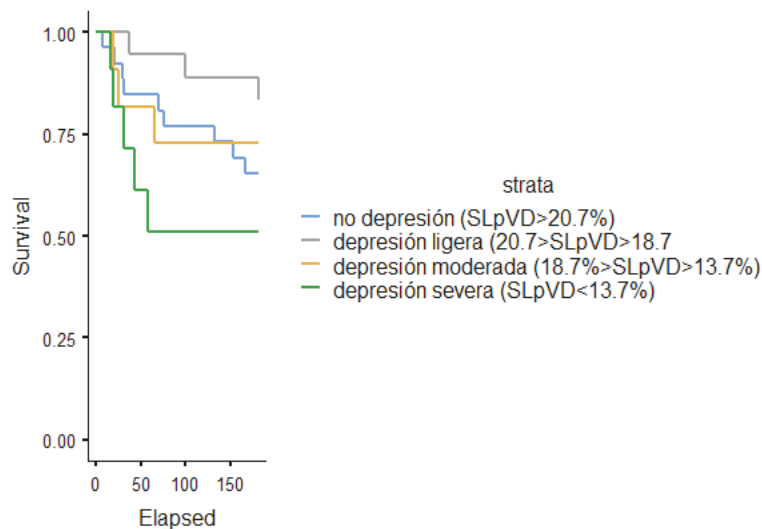
*No depresión (SLpVD > 20,7%), depresión ligera (20,7 > SLpVD > 18,7%), depresión moderada (18,7 > SLpVD > 13,7%), depresión severa (SLpVD < 13,7%). SLpVD (strain longitudinal de pared libre de ventrículo derecho)*

Tabla 77. Tests Log Rank Reingreso por IC

Grado de depresión SLpVD			v	SE	Z	p
no depresión	depresión ligera	Log-rank	-2,34	1,72	-1,33	0,17
no depresión	depresión moderada	Log-rank	-0,45	1,57	-0,29	0,77
no depresión	depresión severa	Log-rank	1,62	1,59	1,02	0,31
depresión ligera	depresión moderada	Log-rank	0,93	1,16	0,8	0,42
depresión ligera	depresión severa	Log-rank	2,68	1,28	2,07	0,03
depresión moderada	depresión severa	Log-rank	1,43	1,39	1,03	0,31

*No depresión (SLpVD>20,7%), depresión ligera (20,7>SLpVD>18,7%), depresión moderada (18,7>SLpVD>13,7%), depresión severa (SLpVD<13,7%).SLpVD (strain longitudinal de pared libre de ventrículo derecho)*

Figura 71. Curva de Kaplan Meier. Reingreso por IC. SLpVD ecocardiograma al mes



En lo que respecta al SLGVI, no se halló relación con la mortalidad (Tabla 78 y 79) ni los reingresos por IC en el ecocardiograma al mes (Tabla 80 y 81).



Tabla 78. Muerte cardiovascular. SLGVI ecocardiograma al mes

Grado de depresión SLGVI	Censurados	Eventos	N	Proporción
No depresión	21	2	23	8,7 %
Depresión ligera	31	2	33	6,1 %
Depresión moderada	8	2	10	20 %

*No depresión (SLGVI>18%), depresión ligera (18%>SLGVI>12,6%), depresión moderada (12,5%>SLGVI>8,1%), depresión severa (SLGVI <8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventriculo izquierdo en % y valor absoluto)*

Tabla 79. Test Log Rank. Mortalidad SLGVI ecocardiograma al mes

Grado de depresión SLGVI			v	SE	Z	p
no depresión	depresión ligera	Log-rank	-0,34	0,98	-0,34	0,73
no depresión	depresión moderada	Log-rank	0,89	0,89	0,99	0,32
depresión ligera	depresión moderada	Log-rank	1,15	0,81	1,42	0,16

*No depresión (SLGVI>18%), depresión ligera (18%>SLGVI>12,6%), depresión moderada (12,5%>SLGVI>8,1%), depresión severa (SLGVI <8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventriculo izquierdo en % y valor absoluto)*

Figura 72. Curva de Kaplan Meier. Mortalidad. SLGVI ecocardiograma al mes

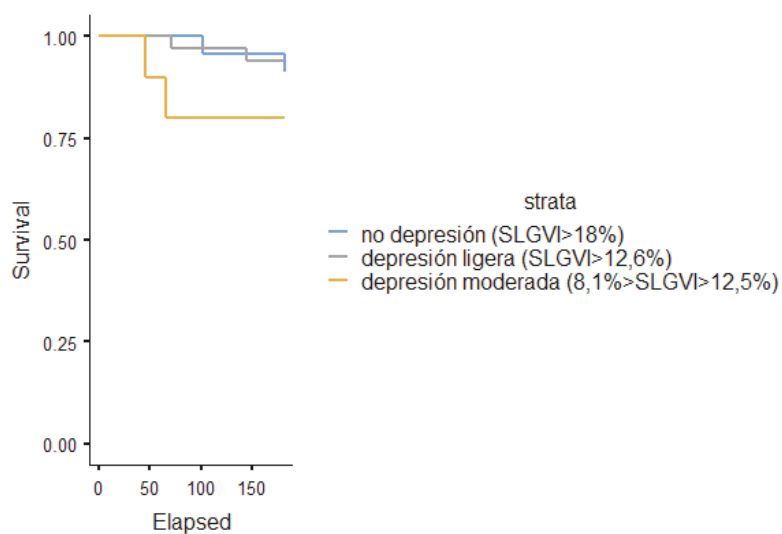


Tabla 80. Reingreso por IC. Grados depresión SLGVI ecocardiograma al mes

Grado de depresión SLGVI	Censurados	Eventos	N	Proporción
No depresión	17	6	23	26,1 %
Depresión ligera	23	10	33	30,3 %
Depresión moderada	6	4	10	40 %

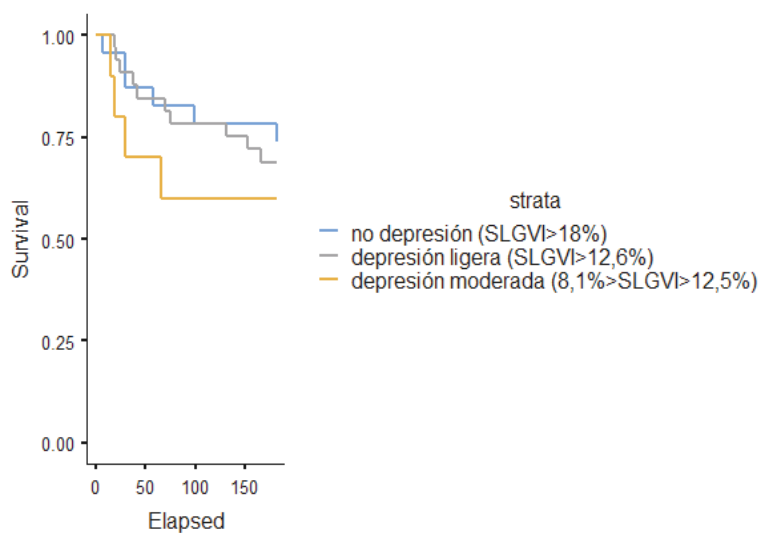
*No depresión (SLGVI > 18%), depresión ligera (18% > SLGVI > 12,6%), depresión moderada (12,5% > SLGVI > 8,1%), depresión severa (SLGVI < 8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventrículo izquierdo en % y valor absoluto)*

Tabla 81. Tests Log Rank Reingreso por IC y depresión de SLGVI eco al mes

Grado de depresión SLGVI			v	SE	Z	p
no depresión	depresión ligera	Log-rank	0,74	1,9	0,37	0,7
no depresión	depresión moderada	Log-rank	1,25	1,4	0,89	0,37
depresión ligera	depresión moderada	Log-rank	1,14	1,5	0,75	0,44

*No depresión (SLGVI>18%), depresión ligera (18%>SLGVI>12,6%), depresión moderada (12,5%>SLGVI>8,1%), depresión severa (SLGVI <8,1%), SLGVI (strain longitudinal global ventrículo izquierdo en %y valor absoluto)*

Figura 73. Curva de Kaplan Meier. Reingreso por IC. SLGVI ecocardiograma al mes



## 5. Discusión

El presente trabajo es un estudio observacional, de cohortes, prospectivo y longitudinal. Se incluyeron de modo consecutivo pacientes que ingresaron en planta de hospitalización convencional por un episodio de IC descompensada, tanto fuera el primer episodio como una descompensación de una IC previamente conocida. Se realizó un ecocardiograma doppler reglado y análisis sanguíneo con objeto de evaluar el papel de los parámetros de deformación miocárdica y de diversos biomarcadores en el pronóstico de la IC con FEVIm y FEVIp, en el momento del ingreso. Se repitió el ecocardiograma y el análisis de sangre al mes para estudiar las variaciones de los parámetros y el posible valor de los cambios temporales en la evolución clínica y en la caracterización del perfil de riesgo de los pacientes, una vez superada la descompensación, con el paciente estabilizado.

### 5.1. Características clínicas y epidemiológicas de la cohorte

En los pacientes incluidos, como en otros estudios en ICFEp e ICFEm, se encontró una avanzada edad y una importante carga de comorbilidad por HTA, diabetes mellitus, EPOC, FA, enfermedad coronaria y ERC.

La presencia de ERC se asoció a mayor probabilidad de presentar muerte cardiovascular, hecho ampliamente demostrado en la literatura<sup>124</sup>.

Respecto al tratamiento que recibían los pacientes, se observó que la necesidad de tratamiento diurético con furosemida se asoció con mayor probabilidad de precisar reingreso por IC. Esta relación ha sido descrita previamente en diferentes estudios<sup>125-127</sup> reflejando un mayor grado de congestión residual, que impediría la suspensión de los diuréticos. Para el resto de fármacos no se halló relación con los reingresos ni la mortalidad. Los pacientes de la cohorte se encontraban bajo tratamiento médico optimizado con betabloqueantes, IECAs o ARA II en un elevado porcentaje.

### 5.2. Análisis de la función diastólica.

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos, dentro del estudio de la función diastólica, una relación E/e' elevada se asoció con peor evolución clínica, representando una mayor elevación de presiones de llenado del VI. Tanto la relación E/e'septal como la E/e'promedio (septal y lateral) elevadas del primer ecocardiograma se asociaron con

un aumento del riesgo de presentar un reingreso por IC y de mortalidad por causa cardiovascular. En cambio, la relación E/A no se asoció con la aparición de eventos en el seguimiento. Es importante remarcar que un número importante de pacientes se encontraban en fibrilación auricular como corresponde a una población con ICFEp e ICFEm. En estos casos no es posible el cálculo del cociente E/A al estar ausente la onda A. El índice E/e' elevado y su relación con una peor evolución clínica de los pacientes de la muestra es concordante con numerosos estudios que han demostrado la importancia de la disfunción diastólica como clave en la fisiopatología de la ICFEm y ICFEp<sup>18-20</sup>.

### 5.3. Análisis de los parámetros de deformación miocárdica

#### 5.3.1 Análisis de la función ventricular izquierda mediante el estudio del *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo

Los resultados del estudio muestran, de modo consistente que un deterioro del SLGVI en el primer ecocardiograma y un peor SLpVD (tanto del primer como del segundo ecocardiogramas) se asocia con mayor mortalidad cardiovascular.

En el caso del SLGVI la asociación se mantuvo tras el ajuste del efecto de posibles factores de confusión en el análisis multivariante.

Respecto a la probabilidad de reingreso por IC, se halló una tendencia a presentar un peor SLGVI entre los pacientes que reingresaron por IC (14 vs 14,5 % en el primer ecocardiograma y 15,8 vs 17,5 % en el segundo ecocardiograma) sin alcanzar significación estadística.

El SLGVI ha demostrado en múltiples trabajos su utilidad en el diagnóstico precoz y estratificación pronóstica de varias entidades cardiovasculares, como la HTA<sup>36</sup>, la cardiotoxicidad secundaria a los tratamientos oncológicos<sup>37,38</sup> o las valvulopatías<sup>39,40</sup>. También en la IC, como destino final común a múltiples procesos y mecanismos etiopatogénicos<sup>41,42</sup>.

De entre todos los parámetros que se pueden analizar mediante las técnicas de deformación miocárdica por *speckle tracking*, el *strain* longitudinal global (SLGVI) es el más ampliamente estudiado y del que se dispone de más datos<sup>32,33,36</sup>. Un valor alterado del SLGVI se ha asociado consistentemente con peor pronóstico y mayor

probabilidad de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento<sup>33,43</sup>. La evidencia acumulada durante los últimos años muestra que el *strain* (en concreto el *strain* longitudinal global) es más sensible que la FEVI y aporta información pronóstica adicional al resto de variables pronósticas<sup>41</sup>. En un metaanálisis que incluyó 5721 pacientes se observó que la mortalidad se relacionaba de modo independiente con los valores disminuidos del *strain* longitudinal con mayor fuerza que la FEVI<sup>42</sup>. Mayor alteración del SLGVI expresada como un menor % en valor absoluto, se asocia con mayor mortalidad. De hecho, el SLGVI es capaz de detectar disfunción sistólica del VI a pesar de existir una FEVI preservada<sup>16</sup>. Por tanto, el SLGVI es un marcador más sensible de disfunción miocárdica que la FEVI y otros parámetros de estudio con doppler (que históricamente han sido los más utilizados) y además aportando un valor pronóstico adicional.

En nuestro estudio, no se observó relación estadísticamente significativa entre la FEVI del primer ecocardiograma ni del segundo ecocardiograma con la mortalidad cardiovascular, ni en el primer ecocardiograma con los reingresos por IC dentro de los primeros seis meses en pacientes con ICFEm e ICFEp. La FEVI del primer estudio tampoco se relacionó con la probabilidad de reingresar (p 0.84). Tan solo se observó una relación estadísticamente significativa (p 0,032) en el análisis bivalente, entre la FEVI del segundo ecocardiograma y una mayor probabilidad de reingreso por IC. Los pacientes que reingresaron presentaron una FEVI media en este segundo ecocardiograma del 56,36% frente al 60,4 de los que no reingresaron.

En la interpretación de estas observaciones, es preciso tener en cuenta que los pacientes incluidos en el estudio presentaban todos FEVIp o FEVIm pero no FEVIr. La FEVI posee gran poder predictivo cuando está significativamente deprimida (con valores marcadamente reducidos, sobre todo inferiores al 35-40%). En cambio, en una cohorte de pacientes con FEVIp y FEVIm, no permite identificar de manera sensible los pacientes con mayor o menor riesgo de eventos adversos. Ello es un reflejo del gran solapamiento de los grados de disfunción ventricular y de la incapacidad de la FEVI para representar la función sistólica de manera fidedigna en este grupo de pacientes con FEVI no reducida. En el rango intermedio, la FEVI perdería su poder para discriminar entre una función sistólica verdaderamente conservada y grados incipientes de disfunción sistólica del VI. Este fenómeno se observa en determinadas circunstancias en la patología cardiovascular como la sobrecarga de volumen que supone una

insuficiencia mitral severa en la que la FEVI sobreestima la función sistólica y se considera que valores <60% son ya indicativos de disfunción miocárdica<sup>128</sup> (en nuestro estudio los pacientes con valvulopatía severa fueron excluidos). En un estudio de Gómez Otero y colaboradores<sup>45</sup> que incluyó pacientes con ICFEp, ICFEm e ICFEr, estratificar a los enfermos por FEVI no aportó valor pronóstico.

De esta manera, la FEVI tiene importantes limitaciones para detectar grados de disfunción sutil o incipiente del músculo cardíaco al ser un marcador subrogado indirecto de la función sistólica. Esto es así porque refleja los cambios de volumen intracavitarios más que representar un correlato directo de la función miocárdica<sup>33</sup>. Es importante recordar que la FEVI se calcula mediante la resta del volumen telediastólico y volumen telesistólico dividida por el volumen telediastólico ( $FE = (VTD-VTS)/VTD$ ). En cambio, las medidas del *strain* obtenidas mediante *speckle tracking* son expresión del movimiento del miocardio en sentido longitudinal, circunferencial y radial, que se puede expresar numéricamente y cuantificar aportando información tanto regional (a nivel de un determinado segmento) como global del VI (*strain* longitudinal global). Mientras que la FEVI refleja cambios en el volumen de las cavidades, las técnicas de deformación informan sobre el movimiento de la propia fibra miocárdica. La información segmentaria que aporta el *strain* es relevante en determinadas patologías como la cardiopatía isquémica o la amiloidosis. En la ICFEp e ICFEm tiene mayor valor la información proporcionada por el SLGVI. Ya que la noxa etiológica (HTA, diabetes mellitus, etc) afecta globalmente al miocardio y no tanto regionalmente como podría ser en caso de un determinado territorio coronario como ocurre en la cardiopatía isquémica.

La utilización del SLGVI permite además una clasificación pronóstica diferenciada en función del grado de afectación del mismo de manera independiente a la FEVI. En un estudio de Jin Joo Park y colaboradores<sup>43</sup>, se incluyó una gran cohorte de pacientes (4172 pacientes) con ICFEp, ICFEm e ICFEr y se utilizó el SLGVI para estudiar la función ventricular. Se estratificó a los pacientes por el valor de SLGVI en ligeramente deprimido (>12,6% en valor absoluto), moderadamente deprimido (de 8.1% a 12,6%) o severamente deprimido (<8%). En el seguimiento, los pacientes con FEVI reducida (<40%) presentaron una mortalidad (41%) ligeramente mayor respecto a FEVI intermedia y preservada (38% y 39%, respectivamente), mientras que los pacientes con *strain* reducido tenían una mortalidad significativamente mayor (49% para *strain* severamente reducido), 38% para *strain* moderadamente reducido y 34% para

ligeramente reducido. Los pacientes con reducción moderada y severa del *strain* tuvieron una mortalidad significativamente más alta en el seguimiento, sin embargo la FEVI no se asoció con mortalidad). Los autores observaron de esta forma que el SLGVI se asociaba de manera independiente de la FEVI con el pronóstico adverso, sugiriendo que se debería considerar la realización sistemática del SLGVI en todos los pacientes con IC.

En nuestra muestra, utilizamos los puntos de corte validados en el estudio de Jin Joo Park et al. para el análisis de supervivencia. Se observó que los pacientes con depresión severa del SLGVI (<8,1%) presentaban una supervivencia libre de mortalidad cardiovascular significativamente menor que el resto de los grupos. Además, en los pacientes con una depresión severa, los eventos ocurrieron precozmente tras el alta.

A la luz de los resultados del presente estudio, el SLGVI proporciona de esta manera una información mucho más precisa que la FEVI del estado del músculo cardíaco y en la práctica permite reclasificar el riesgo de los pacientes en IC, constituyendo una potente herramienta a la hora de perfilar el pronóstico en los pacientes con IC y FEVI no reducida, identificando aquellos con un mayor riesgo de complicaciones en el seguimiento.

Es precisamente en los pacientes con ICEFEp o ICFEm<sup>38</sup> el escenario en el que el *strain* resulta más útil. En esta situación, la disfunción subclínica miocárdica puede ser identificada mediante la afectación de la función longitudinal, quizás porque las fibras subendocárdicas son las más susceptibles al daño miocárdico<sup>41</sup>. Los pacientes con ICEFEp e ICFEm pueden presentar una función sistólica longitudinal deteriorada que puede identificarse y cuantificarse mediante el estudio del SLGVI<sup>16</sup>.

La alteración de los parámetros de deformación ventricular fue relevante en los dos grupos (ICEFEp e ICFEm) de nuestra muestra. Los pacientes del estudio presentaron valores alterados de SLGVI, incluyendo aquellos con FEVIp. En los pacientes de nuestro estudio, el SLGVI fue de media -14.27 % (DE 3,39) en el primer estudio y de de -16.21% (DE 3,10) en el segundo, bastante por debajo de los valores de normalidad. A mayor alteración, peor contractilidad.

La detección precoz de los pacientes con mayor riesgo de morbimortalidad y más posibilidades de descompensación constituye un punto esencial para planificar una estrategia de seguimiento óptima y eficiente, focalizada en aquellos pacientes que



precisan un control más estrecho por su mayor riesgo. Nuestros resultados enfatizan el valor del strain como una sólida herramienta pronóstica<sup>41-44</sup>.

### 5.3.2 Análisis de la función ventricular derecha mediante el estudio del strain de pared libre de ventrículo derecho (SLpVD)

Existe menos información acerca de la función del ventrículo derecho en ICFEp e ICFEm aunque se ha demostrado que juega un papel importante en la fisiopatología de la IC.

En nuestro estudio, la alteración del SLpVD se mostró como un indicador sensible de pronóstico adverso. Cuanto más alterado (menor en valor absoluto), mayor probabilidad de presentar evolución clínica desfavorable. Y viceversa, cuando el SLpVD era normal, identifica un subgrupo de pacientes con un pronóstico más benigno.

El SLpVD alcanzó la significación estadística en la predicción de mortalidad en el análisis multivariante, tras el ajuste de otros factores como la PAPs. Así, el efecto de SLpVD fue estadísticamente significativo tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

La presencia de disfunción ventricular derecha en pacientes con ICFEp e ICFEm, puesta de manifiesto mediante el strain longitudinal implica peor evolución clínica. En cambio, otros parámetros de función ventricular derecha como el TAPSE o la FAC no se hallaron tan alterados ni tampoco se relacionaron con mayor probabilidad de reingreso por IC ni mortalidad cardiovascular. Un TAPSE normal en pacientes con IC no es sinónimo de normalidad en la función sistólica del VD. El TAPSE es un indicador regional ya que describe la función longitudinal a nivel lateral basal del VD y puede verse afectado por las condiciones de carga, como ocurre en la sobrecarga volumétrica. Pese a su amplia utilización y su validado valor pronóstico, podría ser un indicador menos sensible de disfunción ventricular que el SLpVD. El FAC por su parte, es dependiente para un cálculo fiable de una buena calidad de imagen y una correcta adquisición del plano centrado en VD. Es preciso además un meticuloso trazado del borde endocárdico (más trabeculado que en el caso del VI). Su obtención consume tiempo y no siempre se puede obtener de manera adecuada. El índice de Tei se ha utilizado clásicamente más para el estudio de la disfunción VI, pero también para

estudiar la función VD, comportándose como una herramienta de fácil aplicación para la evaluación de la disfunción ventricular<sup>128</sup>. Entre sus desventajas, no diferencia disfunción sistólica de diastólica y es dependiente del ángulo de insonación para la obtención del registro doppler. Al requerir varias mediciones en su cálculo (mediciones de tiempos de contracción y relajación isovolumétrica y de tiempo de eyección ventricular) puede constituir una fuente de error potencial si se encadenan una o varias mediciones erróneas, debilidad común a un gran número de fórmulas en ecocardiografía.

El SLpVD cuando la calidad de la imagen es adecuada y el seguimiento del borde endocárdico es correcto, se cuantifica de manera semiautomática con menor posibilidad de error que otros parámetros que precisan más mediciones. Se trata de una herramienta de aplicación rápida, más que el SLGVI que precisa tres planos ecocardiográficos para su determinación. Aunque también es necesario prestar atención a los aspectos técnicos, como el ajuste del ancho de la región de interés pues la pared del VD es más delgada que la del VI.

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaron disfunción ventricular longitudinal del VD puesta de manifiesto mediante el SLpVD: el porcentaje de pacientes con SLpVD disminuido (tomando como referencia el valor inferior al 20%) fue del 63% en el primer estudio y del 56% en el segundo estudio. Tomando como referencia el valor de menos del 23% en valor absoluto: el porcentaje de pacientes con *strain* de pared libre de VD alterado fue del 93%)

También se desprenden interesantes observaciones del análisis de supervivencia. En los pacientes que sobrevivieron el primer mes, aquellos que presentaban una importante depresión del SLpVD (menor al 13,7% en valor absoluto) presentaban una mortalidad estadísticamente superior a aquellos con un SLpVD >20,73%. De hecho, entre estos últimos no hubo ningún caso de muerte cardiovascular en el seguimiento a seis meses.

En algunos estudios, se ha establecido un valor de 20% en valor absoluto como límite inferior de la normalidad, mientras que la ESC considera un valor de 23% para el SLpVD<sup>129</sup>. Existen diferencias en los valores del *strain* entre distintos equipos de ecocardiografía, aunque con el paso del tiempo cada vez estas diferencias van siendo cada vez menores.

### 5.3.3 Afectación biventricular de los parámetros de deformación miocárdica

En nuestro estudio, se ha observado una alta proporción de afectación del strain de VI y VD y una correlación significativa entre SLGVI y SLpVD lo que apunta a que la afectación de la función longitudinal ventricular ocurriría en paralelo en ambos ventrículos. Probablemente exista una asociación de los mismos procesos de fibrosis que afectan a la capa subendocárdica ventricular y también en menor medida con la sobrecarga de presión secundaria a la hipertensión pulmonar en el VD. La disposición de las fibras miocárdicas en el ventrículo derecho es fundamentalmente longitudinal, de manera que existe una capa subendocárdica longitudinal predominante y otra capa más delgada subepicárdica en dirección circunferencial. De esta forma, el proceso de contracción y relajación ventricular derechos se producen fundamentalmente en dirección longitudinal. Es este componente longitudinal el que contribuye en mayor medida al volumen eyectivo del VD, mucho más que el movimiento de contracción de las fibras dispuestas en sentido circunferencial<sup>130</sup>. De la misma manera que diferentes comorbilidades como la HTA, la diabetes mellitus, la obesidad y la enfermedad arterial coronaria, afectan de manera directa la función sistólica longitudinal y la función diastólica del VI como consecuencia de cambios subendocárdicos de tipo fibrótico<sup>131</sup>,<sup>132</sup> las distintas comorbilidades pueden afectar de manera análoga a las fibras subendocárdicas del VD<sup>133</sup>.

Autores como Kosmala y cols. observaron disfunción ventricular derecha en pacientes diabéticos con FEVIp, sin hallar diferencias significativas en el TAPSE ni la onda S. La diabetes representa una de las principales causas de ICFEp e ICFEm, en relación a una mayor presencia de cardiopatía isquémica pero también se han visto implicados múltiples mecanismos fisiopatológicos<sup>134</sup>. Se ha postulado, entre otros, un efecto tóxico metabólico sobre los miocardiocitos<sup>135</sup>. En nuestro estudio, observamos un alta prevalencia de DM como corresponde a una cohorte de pacientes con ICFEVIp e ICFEm. La disfunción longitudinal ventricular derecha se ha evidenciado también en pacientes con HTA<sup>135</sup> apoyando la teoría de una afectación biventricular (del VD y no solo del VI) tanto en la HTA como en la DM que ejercerían un efecto nocivo global sobre las células del miocardio.

En los pacientes de nuestro estudio, se objetivó afectación biventricular con alteración de los parámetros de deformación tanto de VI como de VD en una proporción

importante de los pacientes, indicando una afectación miocárdica más extensa en estos casos. Una mayor extensión de la afectación ventricular se relaciona con peor pronóstico. En los casos con ambos parámetros alterados en el primer ecocardiograma, se observó una clara tendencia a una peor evolución aunque no se alcanzó la significación probablemente por falta de potencia estadística en relación al discreto tamaño muestral.

En el segundo estudio, tampoco se observó relación estadísticamente significativa con mayor probabilidad de reingreso por IC ni mortalidad. En este caso se dispuso de menos datos ya que algunos pacientes murieron antes de que fuera posible realizar el segundo estudio (podría ser que los que tenían mayor afectación se hubieran perdido por este motivo).

#### 5.3.4 Modificación temporal de los parámetros de deformación miocárdica

Al estudiar la variación de los parámetros ecocardiográficos clásicos entre ambos ecocardiogramas, no se hallaron variaciones significativas.

El primer estudio ecocardiográfico se realizó durante el ingreso una vez estabilizada la descompensación de la IC en su fase más temprana. Ello fue así porque determinados parámetros como el *strain* y la FEVI pueden verse alterados de manera importante no solo por la afectación intrínseca miocárdica sino también por la situación hemodinámica. La taquicardia y cambios en la postcarga en relación a cifras elevadas de tensión arterial y sobrecarga de volumen en muchos casos están presentes en la fase más inicial de la IC descompensada. Esta situación puede condicionar alteraciones importantes en el cálculo de la FEVI, la presión pulmonar y los parámetros de deformación (especialmente afectados por la tensión arterial, el volumen intravascular y la taquicardia). Para permitir su comparación adecuada con el siguiente estudio sin la interferencia de estos condicionantes, se realizó la ecocardiografía del ingreso tras la compensación, como mínimo pasadas 24 h desde el inicio del ingreso del paciente. El estudio ecocardiográfico en fase temprana de descompensación aguda de IC podría haber arrojado resultados distintos, pero hubiera impedido la comparación fiable con estudios ecocardiográficos posteriores.

Apenas hubo variaciones significativas en la mayoría de diámetros ni volúmenes respecto al ecocardiograma realizado al mes, en situación también estable, pero en consultas. Aunque no hubo diferencias reseñables en las dimensiones ventriculares, sí las hubo en los parámetros de función ventricular observando mejoría significativa tanto del SLGVI como del SLpVD (y en menor medida en la FEVI) al comparar el primer ecocardiograma con el segundo. A pesar de las variaciones de los parámetros ecocardiográficos (incluyendo los de deformación), éstas no se asociaron con mayor probabilidad de reingreso ni mortalidad.

Por tanto, la repetición temprana del estudio ecocardiográfico (al mes) no aportó información adicional significativa en lo referente al pronóstico más allá de los resultados de cada estudio por separado. Este hecho podría tener interés en la práctica clínica de cara a limitar la repetición innecesaria de estudios, si no existe una indicación por otros motivos.

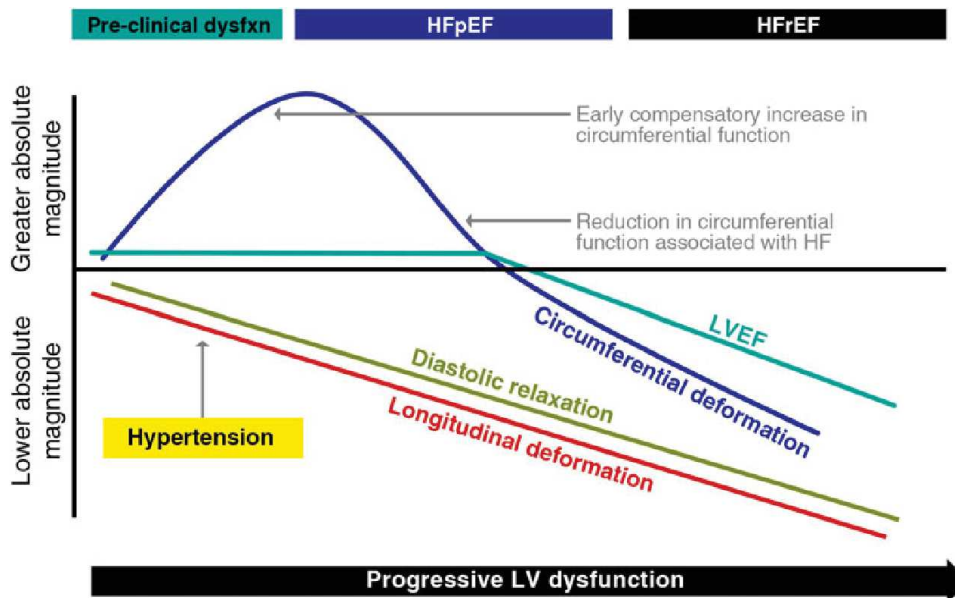
Los resultados, aunque consistentes, deben interpretarse con la debida cautela debido al pequeño tamaño muestral. No en todos los pacientes con IC es factible la realización del cálculo fiable del strain tanto de VI como de VD, ya que se requiere una adecuada calidad de imagen. Las características clínicas de los pacientes con IC con FEVI no reducida (preservada e intermedia), como la obesidad, la edad avanzada, EPOC condicionan una peor ventana acústica que en algunos casos puede imposibilitar un cálculo fiable del *strain*.

La cohorte del estudio la constituyeron un grupo de pacientes con un riesgo basal alto ya que se reclutaron pacientes que se encontraban ingresados en el hospital por un episodio de IC y por tanto con mayor probabilidad de presentar eventos adversos. Por ende, los hallazgos podrían no ser extrapolables a todos los pacientes con ICFEp y FEVI<sub>m</sub>, como los pacientes ambulatorios que todavía no han requerido ingresos hospitalarios y se encuentran en estadios más precoces de la evolución de su IC.

En base a los resultados del presente estudio, la depresión severa de SLGVI y de SLpVD es útil para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de evolución adversa inmediatamente tras el alta. La alteración de los parámetros de deformación (tanto de VI como de VD) podría representar un mayor declive de la función ventricular que todavía no ha afectado a la FEVI en el VI ni a parámetros como TAPSE o FAC del

VD. En cambio sí implicaría al SLGVI y a SLpVD (más sensibles) como se ha demostrado en otros estudios<sup>43,50</sup>. Esta situación reflejaría por tanto un estadio más avanzado<sup>137</sup> de la enfermedad en la transición hacia la ICfEr (figura 74).

Figura 74. Transición de la IC con FEVI preservada a IC con FEVI reducida. Ref.137



## BIOMARCADORES

### 5.4.1 Biomarcadores de remodelado miocárdico

#### Factor de crecimiento hepatocitario (HGF)

Las concentraciones de HGF en el primer análisis fueron elevadas en ambos grupos (valor medio del primer análisis de 443 pg/mL, con una concentración media de 422 pg/mL en los pacientes que no presentaban mortalidad cardiovascular frente a 577 pg/mL en los que sí). En cambio, en la analítica al mes, se observaron diferencias estadísticamente significativas para reingreso por IC y mortalidad cardiovascular en la concentración de HGF. Entre los pacientes que no presentaron mortalidad cardiovascular la concentración fue bastante menor (360 pg/mL) frente a una concentración media de 830 pg/ml en los pacientes que sí fallecieron por causa cardiovascular. Estos últimos corresponden con valores más cercanos a los que se han relacionado en otros estudios más grandes con peor evolución, como el estudio de

Lamblin y cols.<sup>92</sup> (con valores por encima de 1001 pg/ml, relacionados con peor evolución).

En el presente estudio, por lo tanto, se ha observado una relación entre la concentración más elevada de HGF en la determinación del análisis de sangre al mes con una mayor probabilidad de reingreso por IC y mortalidad cardiovascular. En varios trabajos previos se ha demostrado la relación entre la concentración de HGF con la gravedad de la IC y su asociación con un aumento de mortalidad cardiovascular en el seguimiento<sup>92,93</sup>.

El HGF en la IC se considera un marcador del proceso de apoptosis que tiene lugar a nivel de los cardiomiocitos y la expresión de un remodelado del miocardio más desfavorable que confiere a los pacientes con IC mayor riesgo de sufrir evolución clínica adversa<sup>91</sup>.

A la luz de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, esta molécula se comporta como un sensible predictor pronóstico desfavorable, una vez pasada la fase aguda de la descompensación. En el análisis multivariante, tras controlar el efecto de posibles factores de confusión que podrían haber interferido en la mortalidad (factores como la presión pulmonar, la FEVI, la relación E/e', el TAPSE y el strain de ventrículo derecho) la concentración sérica de HGF mantuvo su relación estadísticamente significativa con mayor mortalidad cardiovascular.

Por el contrario, la concentración de HGF durante el ingreso no aportó información pronóstica de utilidad. En base a estos hallazgos se puede proponer su determinación en una fase más estable de la IC (pasado el mes del alta), ya que podría discriminar mejor aquellos enfermos susceptibles de una peor evolución. Los niveles elevados de HGF en la analítica al mes posiblemente se encuentren en relación con la persistencia del proceso de apoptosis que tiene lugar a nivel miocárdico, representando de esta manera un remodelado cardíaco más adverso y progresión de la IC, identificando pacientes que tienen un riesgo mayor de sufrir una evolución desfavorable.

Otras explicaciones de este comportamiento serían el hecho de que en la fase más temprana tras una descompensación por IC intervienen otros factores ajenos al proceso de remodelado cardíaco con un efecto más marcado en la mortalidad. También es preciso tener en cuenta que los pacientes de la muestra se encontraban, en un porcentaje importante de casos, recibiendo tratamiento médico protector del remodelado con

IECAS y ARAII y ARM. Siendo así en proporción muy similar en todos los pacientes desde el momento de la primera determinación. Este hecho podría haber amortiguado el efecto de un remodelado desfavorable como base de un peor pronóstico, restándole peso relativo en cuanto a su responsabilidad en el resultado clínico final.

La concentración de HGF también se ha relacionado con la mayor gravedad de los síntomas en IC. En concordancia con datos existentes de estudios que apoyan esta asociación<sup>91</sup>, se observó que la concentración de HGF en el segundo análisis se relacionó de manera estadísticamente significativa ( $p 0.04$ ) con la probabilidad de que el paciente se hallase en una clase funcional avanzada (III ó IV) al ingreso. Por tanto, los pacientes que presentaban síntomas más severos en el momento del ingreso, al mes de la inclusión mostraban valores persistentes y más elevados de HGF respecto a los que habían ingresado con síntomas de menor gravedad.

En cuanto a la variación de la concentración de HGF entre las dos determinaciones, ésta se relacionó con la variación de ST2, observando una correlación lineal positiva significativa ( $p < 0.01$ ). Siendo éste un hallazgo probablemente lógico, ya que ambos son biomarcadores de remodelado miocárdico.

En lo que respecta a parámetros ecocardiográficos como las dimensiones y volúmenes de VI ni aurícula izquierda no se observó correlación con la concentración de HGF. Tampoco con los parámetros de deformación ventricular (SLGVI y SLpVD). Existe fisiopatológicamente una relación entre el remodelado cardíaco y la fibrosis<sup>87-89</sup> y por tanto se podrían afectar los parámetros de deformación longitudinal como el *strain*. El tamaño muestral podría haber influido en la ausencia de relación entre ambos en nuestro trabajo. Por otro lado, no es posible cuantificar la extensión de la fibrosis miocárdica mediante ecocardiografía utilizando parámetros de deformación como sí es posible hacerlo en resonancia magnética cardíaca (con menor accesibilidad en la práctica). Por tanto, se desconoce el alcance y grado de extensión de la fibrosis cardíaca que pueda correlacionarse con un marcador bioquímico de remodelado como el HGF en un grupo de pacientes de edad avanzada con importantes comorbilidades como los del estudio, en los que no es factible realizar técnicas de resonancia con contraste teniendo en cuenta además la elevada presencia de enfermedad renal que representa en muchos casos una contraindicación para la misma.



Considerando estas limitaciones, el HGF podría representar un buen marcador de mayor gravedad y pronóstico adverso como parámetro analítico aislado, sin necesidad de combinarse con técnicas de imagen. De ser así, sería más útil determinarlo en una fase más estable de la IC que durante un ingreso.

### ST2 soluble

Como expresión del proceso de remodelado miocárdico que tiene lugar en la IC, observamos en el presente estudio relación estadísticamente significativa entre la concentración de ST2 del segundo análisis con mayor probabilidad de reingreso por IC y mortalidad cardiovascular. La concentración media de ST2 se encontró significativamente más elevada en aquellos casos que presentaban mortalidad cardiovascular (concentración media de 31713 pg/mL) que en el resto de pacientes (11705 pg/mL). El significado pronóstico del remodelado miocárdico adverso y los fenómenos inflamatorios en la evolución de la IC está ampliamente reconocido<sup>138,139</sup>.

Al igual que para otros biomarcadores, también se observó relación significativa entre mayor concentración de ST2 con la probabilidad presentar una clase funcional de la NYHA avanzada (clase funcional III o IV). Existe una relación entre la gravedad de los síntomas y la concentración sérica de ST2.

En cambio, para la determinación analítica realizada durante el ingreso, no se observó relación con los reingresos o la mortalidad cardiovascular.

En nuestra cohorte, no solo la concentración de la segunda analítica sino también el cambio de los de concentración ST2 respecto al análisis del ingreso mostró relación con el pronóstico. Los pacientes que no reingresaron tenían un descenso medio de ST2 de 6765 pg/mL frente a aquellos que sí lo hicieron que presentaban un aumento medio de 2714 pg/mL.

La persistencia del proceso inflamatorio y de fibrosis activa a nivel del miocardio podría ser la base fisiopatológica de estas observaciones<sup>95-97</sup>

La influencia de los cambios en la concentración de ST2 ha sido estudiada en varios trabajos previos con resultados interesantes, en la misma línea que el presente estudio, apoyando el valor pronóstico de la variación de este biomarcador durante el seguimiento<sup>101-103</sup>.

Los pacientes que recuperaron la FEVI en el segundo ecocardiograma mostraban una concentración significativamente menor de ST2. Se halló correlación lineal negativa significativa con la variación de la FEVI entre el segundo y el primer ecocardiograma (aquellos pacientes en que mejoraba más FEVI presentaban una concentración media de ST2 significativamente menor que los que no mejoraban la FEVI). Hallazgos similares han sido descritos por Manzano y colaboradores<sup>97</sup> observando que las concentraciones de ST2 son menores en los pacientes con ICFE p respecto a los pacientes con FEVIr.

En lo referente a los parámetros ecocardiográficos de deformación ventricular, no se apreció correlación significativa entre concentración de ST2 con los valores de SLGVI ni de SLpVD.

En resumen fueron los valores del segundo análisis de sangre (al mes) y la variación observada entre ambas analíticas lo que mostró relación con eventos adversos. Este hecho indicaría que aporta una información pronóstica más valiosa su determinación al mes que durante el ingreso por una descompensación de IC (de manera análoga a lo observado para HGF).

#### 5.4.2 Biomarcadores de daño miocárdico

##### Troponina ultrasensible (TpUS)

La evidencia científica que avala la utilidad para el pronóstico de la TpUS en la IC es sólida<sup>140,141</sup>. En varios estudios se ha observado que en pacientes con IC las concentraciones séricas elevadas de TpUS se correlacionan con la gravedad del síndrome y con un pronóstico desfavorable<sup>142, 143</sup>. De manera concordante con estas observaciones, en el presente trabajo una concentración elevada de TpUS en la determinación realizada durante el ingreso se asoció con mayor probabilidad de muerte cardiovascular. Esta relación se mantuvo en el análisis multivariante tras ajustar la influencia de posibles factores de confusión. También se apreció la relación descrita en estudios previos con síntomas más graves, pues se observó mayor concentración de TpUS en estos casos.

En cuanto a los cambios evolutivos en la concentración de TpUS entre la determinación al ingreso y la realizada en fase estabilizada al mes, no se observó variación

significativa en la concentración de TpUS entre ambos. Lo que podría estar relacionado con un daño miocárdico persistente.

Comorbilidades como la enfermedad renal crónica y la HTA tan presentes en la ICFEp e ICFEm podrían jugar un papel relevante en la elevación sostenida de TpUS en este síndrome.

Es sabido que la enfermedad renal aumenta la concentración de troponina. En nuestro estudio la concentración de TpUS fue mayor en los pacientes con enfermedad renal crónica, menor filtrado glomerular y mayor concentración de creatinina. Los valores elevados de TpUS no se pueden atribuir exclusivamente a una disminución de su aclaramiento renal sino que representan daño miocárdico mantenido en relación a alteraciones estructurales cardíacas presentes en los pacientes con enfermedad renal crónica.

De cualquier manera, la concentración de TpUS se relacionó de forma estadísticamente significativa con la mortalidad cardiovascular en un modelo multivariante tras ajustar también el efecto de la disfunción renal y la concentración de creatinina.

La correlación hallada entre los niveles de TpUS y *strain* de VI, pero no para el VD, podría estar en relación con la menor masa del VD respecto al VI y por tanto su afectación podría tener menor peso con la concentración total de TpUS pues a mayor masa miocárdica, mayor concentración de troponina en sangre y viceversa.

En varios estudios previos se ha observado que la magnitud de la concentración de troponina en sangre depende además del daño miocárdico, de diversos factores, como la cantidad de masa miocárdica, habiéndose observado concentraciones mayores en pacientes con aumento de masa ventricular izquierda<sup>144</sup>. Diversos autores han propuesto que se debe tener en consideración la masa del VI a la hora de interpretar los valores elevados de troponina en diferentes contextos clínicos como la cardiopatía isquémica aguda y la IC<sup>145</sup>. Por esta razón la concentración de TpUS se ajustó a la masa VI mediante la utilización de un índice (Troponina/masa VI). El índice TpUS/masa del ventrículo izquierdo mantuvo su asociación con la probabilidad de presentar eventos adversos cardiovasculares en el seguimiento.

Aunque se podría en un principio atribuir a la cardiopatía isquémica el protagonismo sobre la concentración de troponina y la mortalidad, en nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas de la concentración de TpUS en los pacientes con cardiopatía isquémica (tanto revascularizada como no revascularizada).

Se incluyó en el estudio un porcentaje no desdeñable (35%) de pacientes con el antecedente de cardiopatía isquémica como corresponde a una cohorte de pacientes como la del estudio, de avanzada edad y con elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares. El 18,31% de los pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica revascularizada y el 16,9% no revascularizada.

Ningún paciente fue diagnosticado de síndrome coronario agudo durante la inclusión en el ingreso. En los eventos que presentaron en el seguimiento, la mortalidad cardiovascular fue debida a muerte por IC y tan solo un caso se debió a muerte en relación con infarto agudo de miocardio. No se realizó prueba de provocación de isquemia pues no se consideró indicado en la fase aguda de descompensación por IC y tampoco existía sospecha clínica de isquemia en ningún caso que justificara la realización de una prueba de detección de isquemia una vez compensada la IC.

Para el análisis se consideró el valor del SLGVI, ya que es el que ha demostrado valor pronóstico en IC. Se tuvo en cuenta no solo el valor global sino también el patrón regional del strain longitudinal a la hora de la interpretación de cada estudio ecocardiográfico. No se hallaron patrones de *strain* compatibles con isquemia en curso o de nueva aparición ni tampoco patrones regionales de deformación sugestivos de otras patologías específicas que pudieran producir elevación de troponina como la amiloidosis (que se había considerado criterio de exclusión).

La TpUS representa por tanto el daño miocárdico presente en la IC, más que un síndrome coronario agudo o crónico. Es la consecuencia del mismo daño miocárdico y no se puede atribuir al mecanismo fisiopatológico unívoco de patología coronaria como agente etiológico. Lo que sí se puede afirmar es su relación con la mortalidad cardiovascular en los pacientes con IC.

### 5.4.3 Biomarcadores de congestión o hipervolemia

#### Ca 125

El Ca 125 se considera un marcador de congestión y sobrecarga hídrica en IC<sup>105</sup>. Varios autores han demostrado que la concentración de Ca 125 se encuentra elevada en los pacientes con IC, de manera proporcional a la gravedad, los signos de congestión y la clase funcional que presentan los enfermos<sup>106</sup>. También se ha descrito su relación con una peor evolución clínica<sup>107</sup>.

En los pacientes del estudio sin embargo, no se observó una relación con la peor clase funcional ni con los eventos desfavorables en el seguimiento. Tampoco hubo asociación con variables ecocardiográficas de dimensiones y función sistólica, diastólica ni con los parámetros de deformación ventricular de VI ni VD. El tamaño muestral de nuestro estudio influyó en estos resultados.

Se apreció una correlación lineal negativa débil y estadísticamente significativa con el TAPSE y con la velocidad de onda S del DTI anular tricúspide. Sin embargo, no se observó correlación con otros parámetros más relevantes de dimensiones y función de cavidades derechas ni con las dimensiones de vena cava inferior que se considera un marcador indirecto de congestión sistémica.

Ello puede deberse a que el momento de la realización del estudio ecocardiográfico y determinación de biomarcadores, fue transcurridas, al menos, las primeras 24h desde el ingreso hospitalario. En ese momento los pacientes ya habían comenzado a recibir tratamiento diurético para control de los síntomas y de la sobrecarga volumétrica. Es posible que una realización en una fase más temprana (justo al momento del ingreso o en Urgencias) hubiera mostrado mayores dimensiones de vena cava inferior y dimensiones ventriculares y relación con una mayor concentración de Ca125.

Respecto al tratamiento médico que recibían los pacientes, se observó que los sujetos que precisaban continuar con tratamiento diurético con furosemida al mes presentaban concentraciones de Ca125 significativamente mayores. También se halló que los pacientes que se encontraban en tratamiento con Sacubitrilo-Valsartán presentaban concentraciones significativamente menores respecto a los que no lo tomaban. Estos hallazgos se relacionan con observaciones de otros estudios en los que se informa que en el periodo posterior a un ingreso hospitalario por IC el tratamiento farmacológico

recibido tiene relación con los niveles en sangre de Ca125<sup>108</sup>. Dichas observaciones reflejan el valor de este biomarcador como indicador de congestión y quizás como guía del tratamiento diurético<sup>105, 146</sup>.

Es un hecho conocido que la función renal desempeña un papel crucial en la congestión y en la fisiopatología de la ICFEp e ICFEm. En el presente estudio se observó relación entre variación de Ca125 con la concentración de creatinina y el filtrado glomerular. A mayor concentración de creatinina y peor FG, menor descenso de niveles de Ca125 entre ambas determinaciones. Representando así mayor congestión en relación a mayor severidad de la enfermedad renal. Respecto a la concentración de otros biomarcadores, se apreció relación directa con cistatina C y TpUS que también se elevan con el deterioro de la función renal.

En conjunto, en base a los hallazgos de nuestro trabajo, en una población de pacientes con ICFEp e ICFEm, la determinación de Ca125 presenta un discreto papel pudiendo tener utilidad como guía del tratamiento diurético en los casos con mayor congestión hídrica.

#### NT-proBNP

Como corresponde a una cohorte de pacientes con IC descompensada, se observó una elevada concentración media de NT-proBNP al ingreso.

La gravedad de los síntomas se relacionó con la concentración de NT-proBNP. Se halló mayor concentración de NT-proBNP en los enfermos con una clase funcional más deteriorada. Los pacientes que al mes de la inclusión persistían con una NYHA avanzada (III ó IV) presentaban un NT-proBNP en la analítica al ingreso significativamente ( $p < 0,005$ ) mayor que los pacientes con clase NYHA (I-II). En varios estudios se ha descrito que las concentraciones de NT-proBNP se relacionan con los síntomas que refieren los pacientes con IC. Se presentan valores mayores cuanto peor es la clase funcional y peor es la condición clínica<sup>147,148</sup>. No se observaron diferencias en la concentración de este biomarcador con la clase funcional evaluada en el momento del ingreso, probablemente porque los pacientes que requerían ingreso por IC presentaban todos una clase funcional avanzada.

También, de manera análoga a lo observado en otros estudios<sup>146</sup>, la concentración de NT-proBNP se relacionó con el índice E/e'y las velocidades de doppler tisular

(velocidad de onda e'). En nuestro estudio, se observó correlación que alcanzó la significación estadística entre concentración de NT-proBNP y velocidad de onda E tisular mitral septal (a mayor concentración de NT-proBNP, menor velocidad de onda E reflejo de una peor relajación ventricular. También se halló correlación lineal positiva con la relación E/e' septal y E/e' promedio (a mayores concentraciones de NT-proBNP, mayor valor de E/e'). La relación E/e' elevada es un signo indirecto de elevación de presiones de llenado ventricular. Esta condición se relaciona fisiopatológicamente con mayor tensión parietal y en consecuencia un aumento de liberación de este biomarcador<sup>16</sup>. La relación E/e' se encuentra entre los parámetros doppler recomendados por las guías de práctica clínica para el diagnóstico ecocardiográfico de la IC.

No se observó relación entre NT-proBNP y parámetros ecocardiográficos de dimensiones VI (diámetros y volúmenes) ni cavidades derechas. Tampoco con los de deformación de ventrículo izquierdo ni de ventrículo derecho (SLGVI y SLpVD). Aunque sí se apreció una tendencia a presentar menor SLGVI cuanto mayor NT-proBNP.

Respecto al pronóstico, se halló relación estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de mortalidad cardiovascular. Sin embargo, en estos pacientes se observó una amplia dispersión de la concentración del biomarcador (fallecidos tanto con valores elevados como con valores menores similares a los que no). Por tanto, pese a su reconocido valor pronóstico en la población general con IC, el NT-proBNP presenta limitaciones para identificar los pacientes concretos que van a presentar una evolución desfavorable. El NT-proBNP es una excelente herramienta para el diagnóstico de IC, especialmente por su valor predictivo negativo. Sin embargo, en pacientes con IC manifiesta, no presenta una eficacia práctica equiparable para el pronóstico. Así las concentraciones elevadas de NT-proBNP poseen menor poder discriminativo y limitado valor predictivo de eventos adversos en una cohorte de pacientes de alto riesgo, con altos valores basales de NT-proBNP. Por otra parte, el valor pronóstico del NT-proBNP está ampliamente demostrado en la literatura. Las observaciones de nuestro trabajo no aportan información novedosa a este respecto.

### Cistatina C

Cistatina C se ha empleado como biomarcador de la función renal al ser más sensible que la creatinina<sup>118</sup>. Gracias su pequeño tamaño (13,3 KDa) la cistatina C se filtra por el glomérulo y es posteriormente catabolizada en el túbulo contorneado proximal<sup>120</sup>. Por este motivo, en condiciones normales su concentración final en orina es muy reducida (prácticamente ausente)<sup>121</sup> de ahí su valor como marcador precoz de fallo renal.

En el presente estudio las concentraciones de cistatina C se encontraron significativamente más elevadas en los pacientes con enfermedad renal, mayor cifra de creatinina y menor filtrado glomerular.

De manera análoga a lo observado con Ca 125, los pacientes que precisaban tratamiento diurético con furosemida mostraban una concentración significativamente mayor de Cistatina C, reflejando una mayor congestión o bien una menor respuesta diurética en relación con la presencia de enfermedad renal.

En cuanto a los eventos cardiovasculares, los pacientes que reingresaron por IC presentaban una concentración de cistatina C significativamente más elevada. La relación con un pronóstico más desfavorable en IC ha sido previamente descrita. En un estudio de Damman y cols.<sup>122</sup> con 102 pacientes con IC, la concentración de cistatina C se relacionó con peor pronóstico en el seguimiento. Diversos trabajos realzan el valor pronóstico de la cistatina C como marcador pronóstico en la IC aguda<sup>151-152</sup>.

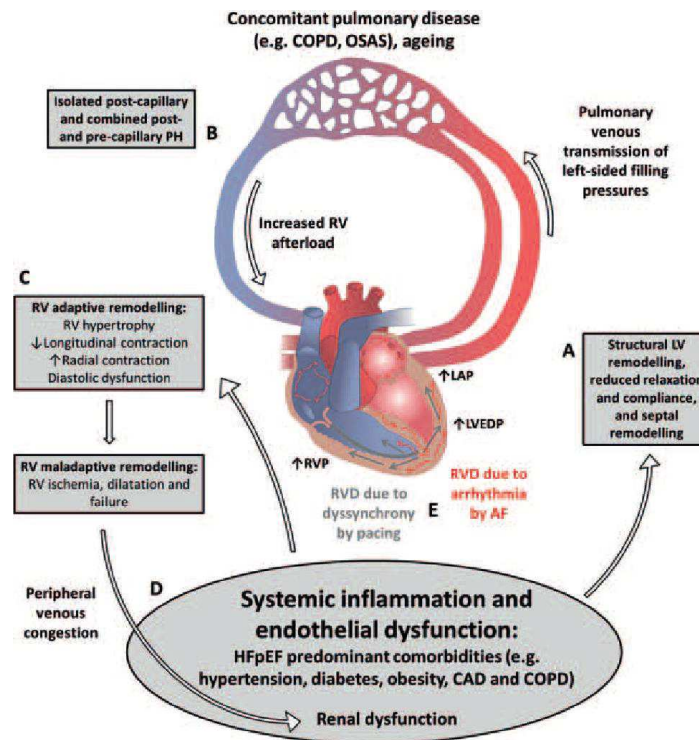
Se observó correlación negativa significativa entre la concentración de cistatina C y SLpVD. Tanto en el primer como en el segundo estudio ecocardiográfico.

El papel de la enfermedad renal crónica en la fisiopatología de la ICFEp e ICFEm es crucial y diversos trabajos reflejan el hecho de que la disfunción de ventrículo derecho es prevalente en la IC con FEVI no reducida y se relaciona con la presencia de enfermedad renal y congestión venosa sistémica.

Se produce un remodelado ventricular derecho con afectación de su función longitudinal (reflejado por la alteración del SLpVD) y fallo del VD (figura 75) contribuyendo a través de la congestión venosa al empeoramiento de la función renal que a su vez favorece el remodelado ventricular generando un círculo vicioso<sup>153-155</sup>.



Figura 75. Remodelado ventricular derecho en IC. Ref.155. *Gorter TM. Eur J Heart Fail. 2016 Dec;18 (12):1472-1487.*



*COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) OSAS (síndrome de apnea del sueño), RV (ventrículo derecho)*

Se observó correlación lineal negativa significativa entre la concentración de cistatina C y el SLGVI del ecocardiograma realizado en el mismo momento (al mes de la inclusión). A peor SLGVI, mayor concentración de cistatina C. Este hallazgo podría estar en relación con un remodelado ventricular desfavorable, con mayor afectación del SLGVI en el miocardio y una concentración mayor de Cistatina C sérica.

Respecto a la variación en la concentración de cistatina C entre las dos determinaciones, no se observó relación con los reingresos por IC ni muerte de causa cardiovascular. Tan solo se apreció que el descenso en la concentración de cistatina C fue menor entre los pacientes con FEVI<sub>p</sub> frente a FEVI<sub>m</sub>, hallazgo con limitada relevancia clínica que no justifica por sí solo la adición de este biomarcador en la práctica, más aún con las debilidades de la FEVI para reflejar de manera fidedigna la función sistólica

ampliamente descrita en la literatura y puesta de manifiesto también en el presente estudio.

En resumen, el valor aislado de cada biomarcador en cuanto al pronóstico, aporta información consistente con lo observado en otros estudios previos. Resulta más novedoso el rendimiento diferencial de algunos de los biomarcadores estudiados, en relación con el momento de la extracción. Así, los biomarcadores que indican daño o sobrecarga ventricular aguda como TpUS y NT-proBNP parecen tener interés para el pronóstico en la fase de la descompensación de IC (daño directo sobre el miocardio ventricular) dado que se relacionan con mayor mortalidad cardiovascular. En cambio, los biomarcadores relacionados con la fibrosis miocárdica, fenómenos inflamatorios y remodelado adverso como HGF y ST2 parecen tener interés en fases más tardías de la evolución (se ha observado relación estadísticamente significativa entre los niveles de HGF y ST2 y mortalidad cardiovascular en el segundo análisis (al mes de la descompensación) También sus niveles elevados en el segundo análisis se relacionan con mayor probabilidad de reingreso por IC en los primeros seis meses.

Tabla 82. Biomarcadores y mortalidad cardiovascular.

Variable	Análisis1	DAÑO SUBAGUDO	
		Análisis2	Variación
HGF	0,702	0,007	0,208
ST2	0,258	0,013	0,068
NT-proBNP	0,022	-	-
Ca 125	0,573	0,307	0,398
Tp US	0,032	0,709	0,355
cistatina C	0,087	0,677	0,369

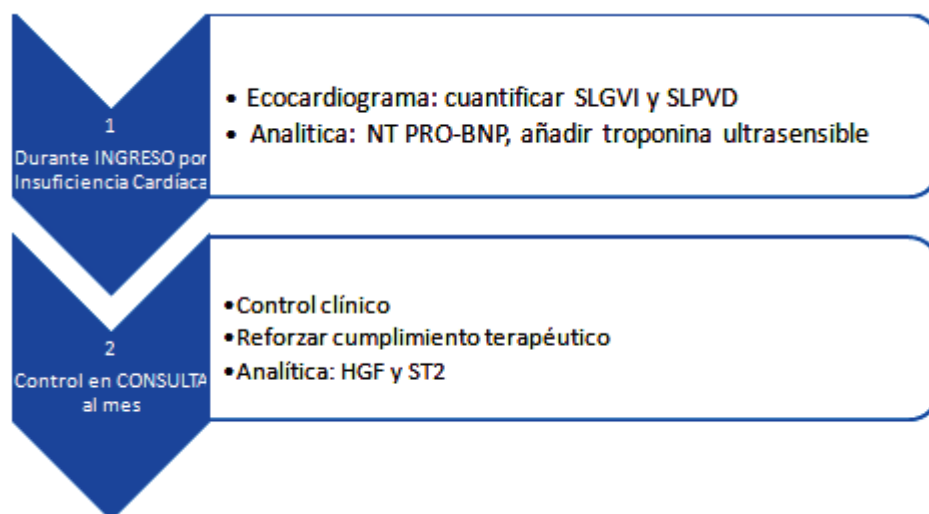
DAÑO AGUDO

*Ca125 (antígeno carbohidrato 125), HGF (factor de crecimiento hepatocitario), NT-proBNP (fracción aminoterminal de péptido natriurético), ST2 (ST2 soluble), TpUS (troponina ultrasensible). Valor de p (significación estadística)*

Para el resto de biomarcadores, la repetición del análisis de sangre al mes, de manera similar a lo descrito para el ecocardiograma, no parece aportar información pronóstica adicional relevante desde el punto de vista práctico, al no apreciar relaciones significativas ni clínicamente relevantes. Puede tener interés por los hallazgos previamente descritos para HGF y ST2 su determinación analítica sin combinación con ecocardiografía, en el seguimiento. Esta secuencia podría integrarse en una estrategia eficiente de seguimiento clínico y analítico en la consulta especializada de IC sin necesidad de repetir un estudio de imagen con el consumo de tiempo y recursos que este supone.

En base a los resultados observados en nuestra muestra, se puede proponer la siguiente estrategia de seguimiento tras el alta por descompensación de IC en los servicios de Medicina Interna y Cardiología (Figura 76):

Figura 76. Estrategia de seguimiento



Se ha observado relación entre algunos de los biomarcadores analizados con los parámetros de deformación, reflejo del remodelado ventricular con desarrollo de fibrosis como base fisiopatológica de estos hallazgos, dentro del complejo círculo fisiopatológico de la IC en los pacientes con FEVI<sub>p</sub> y FEVI<sub>m</sub> como conjunto (FEVI no reducida). No se han observado diferencias en las concentraciones de biomarcadores entre los grupos de FEVI<sub>p</sub> y FEVI<sub>m</sub> que permitan su caracterización diferencial a nivel analítico con uso de los biomarcadores estudiados.

En la ICFEp e ICFEm existe una alta carga de mortalidad de causa no cardiovascular en relación a la elevada prevalencia de comorbilidades. En nuestro estudio se observó un porcentaje mucho mayor de mortalidad cardiovascular que el porcentaje de mortalidad de causa no cardiovascular. Esto se explica por el hecho de ser una población de pacientes que han presentado un ingreso por IC con el mayor riesgo de eventos cardiovasculares que ello implica.

## Limitaciones

Nuestro estudio posee varias limitaciones. Métodos más precisos que la ecocardiografía como la RMC podrían haber incrementado la fiabilidad en la determinación de la función ventricular. Sin embargo, la disponibilidad de la ecocardiografía es mayor en la práctica clínica y su uso mucho más extendido. Otra limitación del estudio es el tamaño muestral (71 pacientes). No todos los pacientes eran elegibles por ventanas subóptimas para una determinación fiable del *strain*. En gran medida, la presencia de las comorbilidades características de la ICFEm e ICFEp como la obesidad y el EPOC limitan la calidad de imagen. Las características de los pacientes de nuestra muestra (avanzada edad) pueden no ser extensibles a población de menor edad, sin embargo la ICFEp e ICFEm afectan a pacientes de edad cada vez más avanzada y no se han establecido en la literatura diferencias clínicamente relevantes del *strain* en función de la edad<sup>155</sup>. En nuestro estudio, el cálculo del *strain* de ventrículo derecho corresponde al SLpVD, excluyendo los segmentos septales. Se ha observado que el septo interventricular también contribuye al rendimiento del VD aunque en menor magnitud que la pared libre, llegando a representar hasta el 20-40%<sup>156</sup>. Sin embargo, la mayoría de los estudios se refieren al SLpVD<sup>157-158</sup>. Respecto al estudio del *strain* radial y circunferencial, existen datos que apoyan su valor en el pronóstico y la caracterización de la ICFEVIp e ICFEm, sobre todo en fases tempranas de la evolución como mecanismo compensatorio. El *strain* longitudinal está más ampliamente validado y su determinación es más fiable y reproducible. El interés que puede tener detectar el aumento compensatorio del *strain* circunferencial en la cardiopatía hipertensiva tendría mayor aplicación en fases más precoces de la evolución (en etapas preclínicas) que en un estadio más avanzado, cuando han aparecido ya síntomas que han requerido un ingreso hospitalario, como es el caso de los pacientes del estudio. Por último, se produjeron pérdidas en el seguimiento, con pacientes que declinaron la realización del segundo estudio. Aunque esto limitó la cantidad de datos disponibles para el estudio al mes y para la variación entre ambos estudios, sí se pudieron evaluar los datos del primero y con la historia clínica electrónica y el contacto telefónico fue posible conocer la evolución clínica.

## 6. Conclusiones

1. El *strain* longitudinal global de ventrículo izquierdo (SLGVI) es un indicador pronóstico independiente, más sólido y sensible que la fracción de eyección en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada e intermedia.
2. El deterioro del SLGVI se asocia con la mortalidad cardiovascular independientemente de la edad, el índice de masa corporal, la fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la cardiopatía isquémica.
3. La alteración del *strain* de pared libre del ventrículo derecho (SLpVD) es frecuente y se asocia con una mayor mortalidad cardiovascular independientemente de otros parámetros de función ventricular derecha e izquierda.
4. Tras la estabilización clínica, los parámetros ecocardiográficos, convencionales y de deformación, muestran una variación discreta sin aportar información pronóstica adicional.
5. Una concentración elevada de HGF y ST2 soluble en el análisis realizado tras una descompensación por IC, con el paciente estable, se asociaron con mayor probabilidad de mortalidad cardiovascular.
6. Una concentración elevada de TpUS, en el momento de la inclusión, se relaciona estadísticamente con deterioro del SLGVI.
7. Una concentración elevada de cistatina C, en el momento de la inclusión, se relaciona estadísticamente con mayor afectación del SLpVD.

## Bibliografía

1. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129-200.
2. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol*.1993; 22: 6-13.
3. Castro-Beiras A, Barge- Caballero E. Concepto y pronóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal. *Rev Esp Cardiol*.2006; 6: 9-14.
4. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19:1095-104.
5. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019; 13:1-10.
6. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 8: 2539-550.
7. Pieske B, Tschospe C, De Boer R, Fraser A, Anker S, Donal E. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40: 3297-317.
8. Vicent L, Ayesta A, Vidán MT, Miguel-Yanes JM, García J, Tamargo M et al. Perfil de la insuficiencia cardíaca en función del servicio de ingreso. Implicaciones para el manejo multidisciplinar. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017; 52: 182-87.
9. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013; 113: 646-59.
10. Reddy Y, Carter R, Obokata M, Redfield M , Borlaug B. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018; 138: 861-70.
11. Rodríguez-Padial L, Alcalá-López J, Maicas-Bellido C. Ecocardiografía.1ª ed. Madrid: Edicomplet; 2006:132-141.
12. Kovács SJ. Diastolic function in heart failure. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015; 9:49-55.

13. De la Serna, F. Diástole. Aspectos fisiológicos. Disfunción diastólica. En: De la Serna, F. Insuficiencia Cardíaca Crónica. 3ª edición. Buenos Aires: editorial federación argentina de Cardiología; 2010: 224-44.
14. Kass, DA. Assessment of diastolic dysfunction. Invasive modalities. *Cardiol Clin.* 2000; 18: 571-86.
15. Otto, C. Ventricular diastolic filling and function. En: Textbook of clinical echocardiography. 5ª edición. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013: 163-89.
16. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 447-56.
17. Von Bibra H, Paulus WJ, St John Sutton M, Leclercq C, Schuster T, Schumm-Draeger PM. Quantification of diastolic dysfunction via the age dependence of diastolic function impact of insulin resistance with and without type 2 diabetes. *Int J Cardiol.* 2015; 182: 368–74.
18. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sorensen T, Jensen JS, Cheng S et al. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation.* 2017; 135: 426–39.
19. Evangelista A, Rodriguez J, González MT, Teixidó G, Gutiérrez L, Galian L et al. Función diastólica del ventrículo izquierdo. En: Manual de ecocardiografía clínica. 1ª ed. Editorial CTO; 2018: 87-97.
20. Nauegh SF, Smisen OA, Appleton CP, Byrd B, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29: 277-314.
21. Torrent-Guasp F. Estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol.* 1998; 51:91–102.
22. Torrent-Guasp F. La estructuración macroscópica del miocardio ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 1980; 33: 265–87.
23. Aguilar JC, Hernández-Martínez A. La disposición de las fibras miocárdicas en una banda condiciona la morfología y función del corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66:768-70.
24. Smiseth O, Torp H, Opdahl A, Haugaa K, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016; 37:1196–207.
25. Mondillo S, Galderisi M, Mele D et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011; 30:71–83.



26. Kadappu KK, Thomas L. Tissue doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart, Lung and Circulation*. 2015; 24: 224–33.
27. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation*. 2007; 116: 2597-609.
28. Marwick T. Measurement of strain and strain rate by echocardiography. Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1313–27.
29. Davis AM, Adams D, Venkateshvaran A, Alenezi F. Speckle tracking strain echocardiography: what sonographers need to know! *J Indian Acad Echocardiogr Cardiovasc Imaging*. 2017;1: 133-39
30. Yeon SB, Reichek N, Tallant BA, et al. Validation of in vivo myocardial strain measurement by magnetic resonance tagging with sonomicrometry. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 555–61.
31. Langeland S, D’hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijmens B, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation*. 2005; 112: 2157-162.
32. Amundsen B, Helle-Valle T, Edvardsen T. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 789–93.
33. Hwang I, Cho G, Choi H, Yoon Y, Park J, Park H. Derivation and validation of a mortality risk prediction model using global longitudinal strain in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20: 1–9.
34. Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK. Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009; 25: 9–22.
35. Omar AMS, Narula S, Abdel-Rahman MA, Pedrizzetti G, Raslan H, Rifaie O et al. Precision phenotyping in heart failure and pattern clustering of ultrasound data for the assessment of diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 10: 1291-303.
36. Lee WH, Liu YW, Yang LT, Tsai WC. Prognostic value of longitudinal strain of subepicardial myocardium in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2016; 34: 1195–200.
37. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27: 911–39.

38. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 2504–12.
39. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, Grimm RA, Marwick TH. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 719–25.
40. Citro R, Baldi C, Lancellotti P, Silverio A, Provenza G, Bellino M et al. Global longitudinal strain predicts outcome after mitra-clip implantation for secondary mitral regurgitation. *J Cardiovasc Med*. 2017; 18: 669–78.
41. Potter E, Marwick TH. Assessment of left ventricular function by echocardiography. The case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018; 11: 260-47.
42. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014; 100: 1673–680.
43. Jin Joo Park, Jun-Bean Park, Jae-Hyeong Park. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1947-957.
44. Manzano L, González-Franco A. Insuficiencia cardíaca con función preservada. Revisión del tema y comunicación de la experiencia española. *Rev Urug Cardiol*. 2017; 32: 341-57.
45. Gómez-Otero I, Ferrero Gregory A, Varela Roman A, Seijas Amigo J, Pascual-Figal DA, Delgado Jiménez J et al. La fracción de eyección intermedia no permite estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70: 338-46.
46. 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: 2850-870.
47. Kouzu H, Yuda S, Muranaka A, Doi T, Yamamoto H, Shimoshige S, et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24: 192-99.
48. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1283-289.
49. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21: 907-11.

50. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3452-462.
51. Cikes, M, Solomon S. An integrative approach for assessment of cardiac function in HF. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1642-50.
52. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 685-713.
53. Barón A. Deformación de la pared libre del ventrículo derecho: evaluación no volumétrica de la función. *Rev Colomb Cardiol*. 2012; 19: 223-24.
54. Moreira H, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Nwabuo CC, Ambale-Venkatesh B, Gali LG et al. Right ventricular systolic dysfunction in Chagas disease defined by speckle-tracking echocardiography: a comparative study with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30: 493-502.
55. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28: 1-39.
56. Teske AJ, De Boeck BW, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans AF, Cramer MJ. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21: 275-83.
57. Green SM, Martinez-Rumayor A, Gregory SA, Baggish AL, O'Donoghue ML, Green JA, et al. Clinical uncertainty, diagnostic accuracy, and outcomes in emergency department patients presenting with dyspnea. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 741-48.
58. Van-Kimmenade RR, Januzzi Jr JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem*. 2012; 58: 127-38.
59. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz, L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 6: 15-26.
60. Puntmann VO. How to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. *Postgrad Med J*. 2009; 85:538-45.
61. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA. Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62: 677-88.

62. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 147–239.
63. Hawkrigde AM, Heublein DM, Bergen HR, 3rd, Cataliotti A, Burnett Jr JC, Muddiman DC. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102: 17442–447.
64. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology.* 1993; 132: 1961–970.
65. Baxter GF. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia. *Basic Res Cardiol.* 2004; 99: 90-3.
66. Sarhene M, Wang Y, Wei J, Huang Y, Li M, Li L et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev.* 2019; 24: 867-903.
67. Sánchez-Sánchez G, Cortés-Bosch de Basea A, Afonso-Medina P, Sánchez-Montes Moreno S, Navarro Romero M et al. Péptidos natriuréticos. Clínica y laboratorio. *Química Clínica.* 2004; 23: 410-16.
68. Diez, J. Diagnóstico bioquímico del remodelado estructural del ventrículo izquierdo en la hipertensión arterial refractaria. *Med Clin.* 2012; 138: 155–56.
69. Gegenhuber A, Mueller T, Firlinger F, Lenz K, Poelz W, Haltmayer M. Time course of b-type natriuretic peptide (BNP) and n-terminal ProBNP changes in patients with decompensated heart failure. *Clin Chem.* 2004; 50: 454-56.
70. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J.* 2005; 149: 744–50.
71. Bonow Robert O. New insights into the cardiac natriuretic peptides. *Circulation.* 1996; 93: 1946-950.
72. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371: 993–1004.
73. Januzzi Jr JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 948–54.
74. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006; 27: 330–37.

75. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med.* 2001; 111: 274–79.
76. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 2010–17.
77. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the multinational observational cohort on acute heart failure (MOCA) study. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 2186–94.
78. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M et al. A novel discharge risk model for patients hospitalized for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a european collaboration on acute decompensated heart failure: ELAN-HF Score. *Heart.* 2014; 100: 115–25.
79. Januzzi Jr JL, Maisel AS, Silver M, Xue Y, DeFilippi C. Natriuretic peptide testing for predicting adverse events following heart failure hospitalization. *Congest Heart Fail.* 2012; 18: 9–13.
80. Cleland JG, Taylor J, Freemantle N, Goode KM, Rigby AS, Tendera M. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14: 487–94.
81. McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, Zile M, Ptaszynska A, Donovan M et al. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial. *J Card Fail.* 2010; 16: 128–34.
82. Barrera-Avellaneda C, Paz M Salazar-Niño JF. Utilidad del “*speckle tracking*” en pacientes no oncológicos. *Rev Colomb Cardiol.* 2019; 26: 91-102.
83. Matsumoto K, Nakamura T. Emerging multipotent aspects hepatocyte growth factor. *J Biochem.* 1996; 119: 591-600.
84. Li Y, Takemura G, Kosai K, Yuge K, Nagano S, Esaki M et al. Postinfarction treatment with an adenoviral vector expressing hepatocyte growth factor relieves chronic left ventricular remodeling and dysfunction in mice. *Circulation.* 2003; 107: 2499-506.
85. Jayasankar V, Woo YJ, Bish LT, Pirolli TJ, Chatterjee S, Berry MF et al. Gene transfer of hepatocyte growth factor attenuates postinfarction heart failure. *Circulation.* 2003; 108: 230-36.

86. Jin H, Wyss JM, Yang R, Schwall R. The therapeutic potential of hepatocyte growth factor for myocardial infarction and heart failure. *Curr Pharm Des.* 2004; 10: 2525-33.
87. Nakamura Y, Morishita R, Kigali J, Kida I, Auki M, Moriguchi A, et al. Expression of local hepatocyte growth factor system in vascular tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 215: 483-88.
88. Wencker D, Chandra M, Nguyen K, Miao W, Garantziotis S, Factor SM et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *J Clin Invest.* 2003; 111: 1497- 504.
89. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1131- 41.
90. Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H, Moriguchi A, Sakonjo H, Shokei-Kim et al. Potential contribution of a novel antifibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamsters. *Circulation.* 2000; 102: 246-52.
91. Rychlivi K, Richter B, Hohensinner PJ, Ali KM, Neuhold S, Zorn G et al. Hepatocyte growth factor is a strong predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Heart.* 2011; 97: 1158-163.
92. Lamblin N, Susen S, Dagorn J, Mouquet F, Jude B, Van Belle E, et al. Prognostic significance of circulating levels of angiogenic cytokines in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2005; 150: 137-43.
93. Mallick A, Januzzi JL. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68: 514–25.
94. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.* 2002; 106: 2961–66.
95. Coglianesi EE, Larson MG, Vasani RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin Chem.* 2012; 58: 1673–81.
96. Januzzi Jr JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (pro-brain natriuretic peptide investigation of dyspnea in the emergency department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 607–13.
97. Manzano-Fernández S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 259–67.



98. Rehman SU, Mueller T, Januzzi Jr JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1458–65.
99. Weir RA, Miller AM, Murphy GE, Clements S, Steedman T, Connell JM et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 243–50.
100. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 718–25.
101. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2008; 14: 732–38.
102. Breidthardt T, Balmelli C, Twerenbold R, Mosimann T, Espinola J, Haaf P et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J Card Fail.* 2013; 19: 821–28.
103. Van-Vark L, Lesman-Leegte I, Baart S, Postmus D, Pinto Y, Orse J et al. Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure. TRIUMPH Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2378-88.
104. Dieplinger B, Januzzi Jr JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma- the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta.* 2009; 409: 33-40.
105. Llàcer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Antígeno carbohidrato 125 en insuficiencia cardiaca. Nueva era en la monitorización y control del tratamiento. *Med Clin.* 154: 266-73.
106. Durak-Nalbantic A, Resic N, Kulic M, Pecar E, Zvizdic F, Dzubur A et al. Serum level of tumor marker carbohydrate antigen-CA125 in heart failure. *Med Arch.* 2013; 67: 241-44.
107. 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.
108. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1805–11.
109. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ.* 2005; 173: 1191-202.

110. Wakabayashi T. Mechanism of the calcium-regulation of muscle contraction in pursuit of its structural basis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2015; 91: 321-50.
111. Nallet O, Gouffran G, Lavie Badie Y. Troponin elevation in the absence of acute coronary syndrome. *Ann Cardiol Angeiol.* 2016; 65: 340-45.
112. Álvarez I, Hernández L, García H, Villamandos V, Gracia-López M, Palazuelos Molinero P et al. Troponina T ultrasensible en pacientes asintomáticos de muy alto riesgo cardiovascular. Registro TUSARC. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70: 261–66.
113. Pascual-Figal DA, Casas T, Ordoñez-Llanos J, Manzano-Fernández S, Bonaque JC, Boronat M, et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J.* 2012; 163: 1002–10.
114. Parissis JT, Papadakis J, Kadoglou NP, Varounis C, Psarogiannakopoulos P, Rafouli-Stergiou P et al. Prognostic value of high sensitivity troponin T in patients with acutely decompensated heart failure and non-detectable conventional troponin T levels. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 3609–12.
115. Ferreira JP, Santos M, Almeida S, Marques I, Bettencourt P, Carvalho H. Highsensitivity troponin T: a biomarker for diuretic response in decompensated heart failure patients. *Cardiol Res Pract.* 2014; 1: 1-9.
116. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel AS. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 37–42.
117. Fernández-García M, Coll E, Ventura-Pedret S, Bermudo- Guitarte C, Cárdenas-Fernández MC, Cortés-Rius M. *Rev Lab Clin.* 2011; 4: 50-62.
118. Newman JD. Cystatin C. *Ann Clin Biochem.* 2002; 39: 89-104.
119. Grubb AO. Cystatin C Properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 2001; 35: 63-98.
120. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46: 1664-86.
121. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function- a review. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37:389-95.
122. Kevin-Damman K, Van der Harst P, Smilde T, Voors A, Navis G, Van Veldhuisen D et al. Use of cystatin C levels in estimating renal function and prognosis in patients with chronic systolic heart failure. *Heart.* 2012; 98: 319-24.
123. Manzano-Fernández S, Flores-Blanco PJ, Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales-Rull JL et al. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2013; 19: 583-91.



124. Shamagian L, Varela-Román A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgós-Lamela A, González-Juanatey JR. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59: 99-108.
125. Ahmed A, Husain A, Love T, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1431–39.
126. Pavlusova M, Miklik R, Spacek R, Benesova K, Zeman K, Cohen-Solal A et al. Increased dose of diuretics correlates with severity of heart failure and renal dysfunction and does not lead to reduction of mortality and rehospitalizations due to acute decompensation of heart failure; data from AHEAD registry. *Cor et Vasa*. 2018; 3: 215 - 23.
127. Eshaghian S, Horwich T.B, Fonarow G.C. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 1759–64.
128. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2739-91.
129. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18: 1301-10.
130. Leather HA, Ama' R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290: 2369-75.
131. Ng AC, Delgado V, Bertini M, Van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 1398-401.
132. Stanton T, Marwick TH. Assessment of subendocardial structure and function. *J Am Coll Cardiol Img*. 2010; 3: 867-75.
133. Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, Sahn DJ, Jerosch-Herold M. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3: 727-34.
134. Kosmala W, Colonna P, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Right ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2736-38.
- 135 Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus-an ultrasonic strain/strain rate study. *Diabet. Med*. 2007 (24): 656–663

136. Cicala S, Galderisi M, Caso P, Petrocelli A, D'Errico A, de Divitiis O et al. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler. *Eur J Echocardiogr.* 2002; 3: 135–42.
137. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1642-50.
138. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:98-108.
139. Bacmeister L, Schwarzl M, Warnke S, Stoffers B, Blankenberg S, Westermann D, et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure. *Basic Res Cardiol.* 2019;114:19.
140. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 608-11.
141. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Pastor F, Garrido IP, Casas T, Sánchez Más J et al. Valor de la determinación seriada de troponina T en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca no isquémica. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:678-86.
142. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation.* 2001; 103: 369-74.
143. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation.* 1997; 96: 2953-58.
144. López-Sendón J. Troponinas y otros marcadores de daño miocárdico. Mitos y realidades. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56:16-9.
145. Fernández-Jiménez R, López-Romero P, Suarez-Barrientos A, García-Rubira JC, Fernández-Ortiz A, Fuster V et al. Troponin release overestimates infarct size in presence of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 640–41.
146. Núñez J, Merlos P, Facilá L, Llàcer P, Bosch MJ, Bertomeu V. Efecto pronóstico de una estrategia terapéutica guiada por los valores del antígeno carbohidrato 125 (CHANCE-HF). Diseño del estudio. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68:121-28.
147. Paredes CA, Vega J, De León A, Kanacri A, Castro P, Baeza R. Utilidad de los biomarcadores en insuficiencia cardiaca en la práctica. *Rev Med Chil.* 2013; 14: 1560-69.
148. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ.* 2005; 330: 625-25.

149. Dhungana SP, Karki P, Lamsal M. Utility of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction in asymptomatic hypertensive patients: comparison with echocardiography. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2019; 1: 14-18.
150. Islam MN, Chowdhury MS, Paul GK, Debnath RC, Shakil SS. Association of diastolic dysfunction with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Mymensingh Med J.* 2019; 28: 333-46.
151. Josa-Laorden C, Giménez-López I, Rubio-Gracia J, Garcés-Horna V, Sánchez-Marteles M, Pérez-Calvo JI. Importancia pronóstica del daño renal agudo y de los pequeños aumentos de la concentración de creatinina durante la descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca. *Rev Clin Esp.* 2019; 220: 561-68.
152. Pérez Calvo JI, Josa Laorden C, Giménez López I. Evaluación de la función renal en la insuficiencia cardiaca. *Rev Clin Esp.* 2017; 217: 267-88.
153. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2014; 10: 407-18.
154. Kitzman DW, Upadhyya B. Heart failure with preserved ejection fraction: a heterogenous disorder with multifactorial pathophysiology. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 457-59.
155. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CS, Geelhoed B et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 1472-87.
156. Muraru D, Onciul S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, Aruta P et al. Sex- and method-specific reference values for right ventricular strain by 2-Dimensional speckle-tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; 9: 1-9.
157. Buckberg GD. The ventricular septum: the lion of right ventricular function and its impact on right ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29: 272-78.
158. Antoni ML, Scherptong RW, Atary JZ, Boersma E, Holman ER, Van der Wall EE et al. Prognostic value of right ventricular function in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010; 3: 264-71.