

CARDIOLOGÍA

INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA.

Zatarain Nicolás, Eduardo.

Coordinador: **Fernández Avilés Día, Francisco**



1 Epidemiología.

2 Definición y clasificación de la IC.

2.1 Definición.

2.2 Clasificación.

2.2.1 IC con FEVI preservada, levemente reducida o reducida.

2.2.2 Clasificación funcional de la IC.

3 Etiología.

4 Fisiopatología.

4.1 Fisiopatología a nivel orgánico. Activación neurohormonal y proinflamatoria.

4.1.1 Activación del sistema nervioso simpático (adrenérgico).

4.1.2 Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

4.1.3 Estimulación del eje hipotálamo-hipofisario.

4.1.4 Activación proinflamatoria.

4.1.5 Disfunción endotelial y disbalance de óxido nítrico.

4.2 Fisiopatología a nivel tisular miocárdico.

4.2.1 Fibrosis cardiaca.

4.2.2 Remodelado cardiaco e hipertrofia.

4.3 Fisiopatología a nivel del miocardiocito.

4.3.1 Apoptosis y necrosis.

4.3.2 Alteración del calcio intracelular.

4.3.3 Anomalías en proteínas reguladoras y contráctiles.

4.3.4 Repercusión de la IC sobre otros órganos y sistemas.

5 Diagnóstico.

5.1 Clínica.

5.2 Electrocardiograma.

5.3 Pruebas de imagen.

5.3.1 Radiología convencional de tórax.

5.3.2 Ecocardiografía.

5.3.3 Resonancia magnética.

5.3.4 Ecografía pulmonar.

5.3.5 TC torácico.

5.3.6 Otras pruebas de imagen.

5.4 Biomarcadores.

5.4.1 Péptidos natriuréticos.

5.4.2 Antígeno carbohidratado 125 (CA 125).

5.4.3 Otros biomarcadores.

5.5 Prueba de esfuerzo. Ergoespirometría.

5.6 Coronariografía y estudio hemodinámico.

5.7 Anatomía patológica. Biopsia endomiocárdica.

6 Tratamiento.

6.1 Tratamiento de la IC-FEVlr.

6.1.1 Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y neprilisina.

6.1.2 Betabloqueantes.

6.1.3 Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT2).

6.1.4 Nuevos tratamientos farmacológicos.

6.1.5 Diuréticos. Tratamiento de la congestión.

6.1.6 Terapia de resincronización.

6.1.7 Otros dispositivos.

6.2 Tratamiento de la IC-FEVImr.

6.3 Tratamiento de la IC-FEVlp.

6.4 Programas multidisciplinares, ejercicio y medidas no farmacológicas.

6.5 Tratamiento de las comorbilidades.

6.5.1 Fibrilación auricular (FA).

6.5.2 Síndrome coronario crónico.

6.5.3 Valvulopatías.

6.5.4 Diabetes.

6.5.5 Alteraciones tiroideas.

6.5.6 Obesidad.

6.5.7 Fragilidad, desnutrición y caquexia.

6.5.8 Deficiencia de hierro.

6.5.9 Enfermedad renal crónica.

6.5.10 Trastornos electrolíticos: Hiponatremia, hipokalemia, hiperkalemia, hipocloremia.

6.5.11 Enfermedad pulmonar y trastornos respiratorios.

6.5.12 Otras comorbilidades.

7 Escalas pronósticas y valoración del riesgo.

7.1 Modelo Heart Failure Survival Score (HFSS).

7.2 Modelo SHFM (Seattle Living With Heart Failure Model).

7.3 Modelo CHARM.

7.4 Modelo MAGGIC.

7.5 Modelo BCN-BioHF (Barcelona biomarcadores en IC).

8 Bibliografía.

1. Epidemiología

La insuficiencia cardiaca (IC) es uno de los problemas de salud más importante en los países desarrollados, al tratarse de una de las principales causas de mortalidad e ingreso hospitalario. La IC se considera una de las epidemias del siglo XXI, en torno al 1-2% de la población de los países desarrollados padece IC con una estimación que supera los 60 millones de pacientes afectados en el mundo. Dependiendo de la edad, la prevalencia aumenta por encima del 10% entre los mayores de 70 años¹. Los rangos de prevalencia e incidencia son amplios pues los métodos para el cálculo varían mucho y es difícil recoger todos los pacientes con IC en los diferentes contextos clínicos (ambulatorios, descompensaciones, ingresos por comorbilidad, definición y criterios diagnósticos, etc...). Además, muchos de los casos de IC pueden pasar desapercibidos, especialmente los casos con fracción de eyección preservada (FEVIp), que suponen hasta el 75% de estos casos ocultos.

De igual modo, el cálculo de la incidencia es complejo y tiene rangos amplios en función de la edad y la población que se estudie, oscilando entre los 1 y 9 casos/1000 habitantes-año. Parece que en los últimos años hay una reducción de la incidencia de IC en países desarrollados, probablemente paralela a los avances en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y el infarto agudo de miocardio. En países como EEUU, se ha observado una bajada de 3.6 a 3.3/1000 personas-año entre 2002 y 2014. Esta reducción es más acusada en las mujeres y en fracción de eyección reducida (FEVIR).

Además, no todos los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen las mismas características epidemiológicas. Los pacientes con IC y FEVIp son de mayor edad, más frecuentemente mujeres, con hipertensión, con más comorbilidades y con mayor índice de obesidad. Por el contrario, la IC más frecuente entre los menores de 65 años es la IC con FEVIR, con más proporción de varones y menores índices de comorbilidad.

La IC tiene un gran impacto económico en los sistemas de salud. El gasto en salud que supone la IC a nivel mundial se ha calculado en 108.000 millones de dólares anuales, siendo la mayoría (65%) gastos directos por hospitalizaciones y reingresos. En otra revisión más reciente, el coste anual medio de un paciente con insuficiencia cardiaca en EEUU ascendía a 25000 dólares anuales².

La mortalidad de la insuficiencia cardiaca es elevada, pero varía enormemente entre los registros y los ensayos clínicos, en los que se incluyen pacientes más estables, ambulatorios y más jóvenes con menor mortalidad. En un reciente metanálisis que incluyó 1.5 millones de pacientes de todos los tipos de IC se calculó una supervivencia a 1, 2, 5 y 10 años del 87%, 73%, 57% y 35% respectivamente. Sin embargo, en estudios en los que se han incluido pacientes con hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca previas, la supervivencia a 5 años es sólo del 25%. En las últimas décadas del siglo XX (1980-2000) la mortalidad por IC disminuyó notoriamente, probablemente por la generalización de las estrategias de reperfusión en el infarto y la aparición de los tratamientos de IC (IECA, betabloqueantes y antialdosterónicos). Sin embargo, desde entonces, esta mejoría se ha atenuado.

Los modelos predictivos de mortalidad tienen limitaciones, pero han demostrado su utilidad principalmente, en pacientes jóvenes con IC y FEVIR (ver sección "pronóstico" más adelante en este capítulo). Las causas de muerte son sobre todo cardiovasculares, siendo más frecuente las causas no cardiovasculares en los pacientes con IC y FEVIp. Este porcentaje está aumentando en las últimas décadas con un incremento en la mortalidad por cáncer.

Siempre se ha creído que la mortalidad en IC-FEVIp era menor que en IC-FEVIR, si bien los resultados de los registros negaban esta suposición. En el metanálisis MAGGIC, se demostró que la mortalidad ajustada a la comorbilidad es mayor en pacientes con IC-FEVIr.

La muerte súbita ocurre en aproximadamente el 10% de pacientes, aunque también hay datos muy variables según la población de estudio o la FEVI. Siempre se ha vinculado la muerte súbita a la disfunción ventricular, sin embargo, en estudios de insuficiencia cardiaca con FEVIp como el i-PRESERVE (irbesartán en IC con FEVIp) o el TOPCAT (espironolactona en IC con FEVIp) el porcentaje reportado de muertes repentinas (arrítmicas) superaba el 20%¹.

RECUERDA



- La prevalencia mundial de IC se estima entre el 1-2% de la población general.
- La IC-FEVlr es más frecuente en la población menor de 65 años, afectando a varones con menor comorbilidad al contrario de la IC-FEVIp que afecta a mujeres añosas y con comorbilidad de forma predominante.
- Tanto la mortalidad como la incidencia de IC han bajado en los últimos años, producto de tratamientos y técnicas de reperfusión generalizadas.
- La mortalidad por IC asociada a la IC-FEVlr es mayor, cuando se ajusta a la comorbilidad.
- El 10-20% de las muertes pueden ser repentinas (muerte súbita).

2. Definición y clasificación de la IC

Se han propuesto muchas definiciones para la IC con base a la situación hemodinámica, al momento de aparición, a su etiología. Recientemente se ha publicado el primer documento de consenso con la definición universal de IC, creado de forma transversal por representantes de las principales sociedades científicas de todo el mundo. A continuación, definiremos la insuficiencia cardiaca como síndrome clínico y revisaremos las diferentes clasificaciones en arreglo a distintas variables.

2.1. Definición

La IC se define como un síndrome clínico complejo caracterizado por unos síntomas (disnea, fatiga, ortopnea...) y signos (ingurgitación yugular, edemas periféricos) típicos, debidos a una cardiopatía que resulta en una reducción del gasto cardíaco y/o elevación de la presión intracardiaca que se trasmite retrógradamente y aumenta la presión venosa, capilar pulmonar o ambas. La definición contemporánea Universal de Insuficiencia Cardiaca³ no difiere mucho de la descrita:

Es un síndrome clínico con síntomas (Tabla 1) previos o actuales causados por una anomalía cardiaca estructural o funcional (Determinada como una FEVI <50%, dilatación anormal de las cámaras cardiacas, E/E' >15, hipertrofia ventricular moderada o severa o una lesión valvular moderada o severa) y corroborada al menos por uno de los siguientes:

- ▮ Elevación de péptidos natriuréticos (ver apartado 5.4.1 Péptidos natriuréticos para valores de referencia).
- ▮ Evidencia objetiva de congestión cardiogénica pulmonar o sistémica en las pruebas de imagen (radiografía o ecocardiografía) o hemodinámica, en reposo o tras provocación (ejercicio, por ejemplo).

El fallo cardiaco termina afectando a otros órganos y sistemas, por lo que entre sus manifestaciones pueden estar presentes signos o síntomas no cardiovasculares que pueden, en ocasiones, retrasar el diagnóstico. Así, algunos síntomas como la anorexia, el dolor abdominal (hepatalgia), la tos o la hemoptisis no son infrecuentes en la anamnesis de estos pacientes, como consecuencia de la hipoperfusión tisular por bajo gasto o por el aumento retrógrado de las presiones capilares o venosas. En la Tabla 1 se muestran los síntomas y signos habitualmente presentes en la IC separados por su tipicidad y que conforman los criterios del diagnóstico clínico.

RECUERDA



Los síntomas y signos más típicos de IC son (criterios mayores de Framingham):

- La disnea paroxística nocturna.
- La cardiomegalia.
- El edema pulmonar radiológico.
- La presencia de tercer tono.
- La presencia de crepitantes.

	Síntomas	Signos
Más típicos/ específicos	Disnea paroxística nocturna ^a Disnea ^b Ortopnea Intolerancia al ejercicio Fatigabilidad y astenia Hinchazón de piernas/tobillos	Cardiomegalia en Rx ^a Edema pulmonar en Rx ^a Tercer tono ^a Aumento de presión venosa yugular Reflujo hepatoyugular Latido de la punta lateralizado
Menos típicos/ específicos	Tos nocturna ^b Sibilantes Sensación de plenitud abdominal Pérdida de apetito Confusión (especialmente en pacientes ancianos) Depresión Palpitaciones Mareo Síncope Bendopnea	Crepitantes pulmonares ^a Derrame pleural ^b Taquicardia >120 lpm ^b Pérdida de peso en respuesta a furosemida (>4,5 kg en 5 días) ^b Ganancia de peso (>2kg/semana) Pérdida progresiva de peso (caquexia) Soplo cardíaco Edema periférico Pulso irregular Taquipnea Respiración de Cheyne-Stokes Hepatomegalia Ascitis Frialdad acra Nicturia Oliguria Pulso "parvus", débil

Tabla 1. Síntomas y signos en la insuficiencia cardiaca. Clasificación según su tipicidad y especificidad en las Guías Europeas de IC 2021. En negrita criterios modificados de Framingham para el diagnóstico de IC. ^aCriterios mayores. ^bCriterios menores. 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores permiten establecer el diagnóstico clínico de IC.

2.2. Clasificación

Como decíamos, la IC es un síndrome muy complejo en cuanto a su fisiopatología, con múltiples etiologías (cualquier cardiopatía estructural o funcional) y que puede dar diferentes espectros clínicos en función de la estructura cardiaca alterada o afectada en su función. Por tanto, podremos hacer distintas clasificaciones de la IC.

2.2.1. IC con FEVI preservada, levemente reducida o reducida

La FEVI es un parámetro ecográfico clásico y robusto para determinar el pronóstico de los pacientes con IC pero tiene una importante variabilidad inter e intraobservador por ecocardiograma, además de una variación fisiológica altamente dependiente de las condiciones de precarga y postcarga. Hasta 2016, se hablaba de IC con FEVI preservada (FEVI_p) y reducida (FEVI_r) siendo el dintel de corte variable en los estudios clínicos que incluían pacientes con FEVI entre 41 y 49% en ambas definiciones. Este rango intermedio de FEVI se definió en las guías de 2016⁴ ante la evidencia de que estos pacientes podían beneficiarse del tratamiento con fármacos similares a los pacientes con FEVI_r (≤40%) y tenían una evolución pronóstica diferente. Esta nueva categoría, creada con fines de investigación y consenso en la definición, se denominó inicialmente IC con FVI en rango intermedio, habiendo cambiado recientemente en las últimas guías europeas por IC con FEVI ligeramente reducida ("mildly reduce")⁵. Por tanto, actualmente las guías Europeas distinguen 3 categorías según la FEVI:

1. IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEVIp): Pacientes con signos y síntomas de IC con evidencia de alteración estructural o funcional cardiaca y elevación de péptidos natriuréticos cuya FEVI es $\geq 50\%$.
2. IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ligeramente reducida ("mildly reduce", FEVI_{mr}). Pacientes con signos y síntomas de IC con FEVI entre 41 y 49%.
3. IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (FEVI_r): Pacientes con signos y síntomas de IC con FEVI $\leq 40\%$.

Pero los pacientes con FEVI entre 41 y 49% son heterogéneos en cuanto a su etiología y evolución y se engloban pacientes con esos rangos de FEVI desde el diagnóstico, pacientes con deterioro progresivo con FEVI_p previa y pacientes con FEVI inicialmente reducida que han recuperado más de 10 puntos porcentuales y han quedado por encima de 40%. Estos últimos tienen un pronóstico especialmente favorable y han sido clasificados a parte en el documento reciente de "definición y clasificación universal de insuficiencia cardiaca" como una cuarta categoría, defendida por las sociedades americana y japonesa de cardiología³. Así, se distinguen pacientes con FEVI recuperada (FEVI_{rec}).

2.2.2. Clasificación funcional de la IC

Atendiendo a la situación funcional o sintomática de los pacientes se han definido distintas clasificaciones (Tabla 2). Todas ellas tienen como criterio principal la severidad de la sintomatología y definen grupos de gravedad de los pacientes, con distinto pronóstico. La severidad funcional expresada en síntomas toma como base común la clasificación de la severidad de la disnea de la New York Heart Association (NYHA). Algunas clasificaciones, como la de la AHA/ACC añadieron al inicio la presencia de disfunción ventricular (estadio B, C y D), que en un contexto más contemporáneo de la definición de IC, se corresponde con la alteración estructural o funcional cardiaca responsable de los síntomas o signos de IC. En tercer lugar, la Asociación Europea de IC (European Heart Failure Association) define a los pacientes que pueden ser candidatos a terapias avanzadas con el propósito de sentar unos criterios comunes de derivación y tratamiento (trasplante, asistencia circulatoria) y utiliza la subclasificación de la escala clínica INTERMACS que diferencia a esos pacientes avanzados en 7 grupos de gravedad, que incluyen situaciones de shock y pre-shock en IC aguda o descompensada. La clasificación actual de la IC aguda y el shock será tratada en el capítulo correspondiente.

Estadios de IC según ACC/AHA	Clase funcional NYHA		IC avanzada de la EHFA	Perfiles INTERMACS
A. "At risk". En riesgo de padecer IC.	No	Ningún síntoma		
B. Alteración cardiaca estructural sin síntomas de insuficiencia cardiaca	I	No hay limitación de la actividad física cotidiana	IC crónica no avanzada	
		No hay limitación de la actividad física cotidiana		
		Limitación leve de la actividad física cotidiana		
C. Alteración cardiaca estructural con síntomas previos o actuales de insuficiencia cardiaca	III	Limitación importante de la actividad física cotidiana, confortable en reposo	Signos y síntomas limitantes con una alteración cardiaca irreversible y tratamiento máximo tolerado (farmacológico y no farmacológico)	7. NYHA III
				6. Limitación al ejercicio
				5. Limitado a actividad domiciliaria
D. IC refractaria que precisa intervención especial	IV	Imposibilidad de realizar cualquier actividad sin síntomas de IC o síntomas en reposo		4. Reingresador
				3. Dependiente de inotrópico
				2. Deterioro pese inotrópico
				1. Shock profundo

Tabla 2. Clasificación funcional de la IC. De izquierda a derecha: Estadios de la IC según ACC/AHA; Escala funcional NYHA; Definición de insuficiencia cardiaca avanzada según ESC; Escala INTERMACS para definir los estadios clínicos de pacientes con IC avanzada.

3. Etiología

La etiología de la insuficiencia cardiaca es muy heterogénea pues al tratarse de un síndrome, todas las enfermedades cardiacas congénitas, genéticas o adquiridas pueden derivar en el síndrome final común que supone la IC. Además, algunas enfermedades sistémicas como la amiloidosis o enfermedades infecciosas como la malaria o enfermedad de Chagas, pueden manifestarse como IC de forma aguda o tras haber superado la infección incluso años después.

En los países desarrollados, la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca es la cardiopatía isquémica y la HTA. En función de la edad y la geografía de la población en estudio, las causas varían. Además, la aparición de técnicas no invasivas de diagnóstico como en el caso de la amiloidosis por transtirretina "wild-type" o "senil" están cambiando el espectro etiológico, justificando hasta el 13% de los pacientes ingresados con IC y FEVI⁶. Las etiologías más frecuentes se muestran en la Tabla 3, muchas de ellas tratadas de forma específica en otros capítulos.

Causa	Modo de presentación	Estudios específicos
Enfermedad Coronaria	Infarto, angina o equivalente, arritmias	Coronariografía, TC, pruebas de detección de isquemia
Hipertensión arterial	IC con FVlp, HTA maligna y edema pulmonar agudo	Monitorización ambulatoria de PA 24h, renina/aldosterona en plasma, metanefrinas, imagen renal
Enfermedad valvular	Valvulopatía primaria, secundaria (alteración funcional) o congénita.	Ecocardiograma transesofágico, imagen avanzada
Arritmias	Supra o ventriculares	Holter ECG, EEF
Miocardiopatías	Hipertrófica, dilatada, no compactada, restrictiva, arritmogénica, periparto, por estrés, intoxicaciones (etílica, cocaína, cobre, hierro)	Resonancia, biopsia endomiocárdica, estudio hemodinámico, toxinas en sangre/orina, elementos traza
Cardiopatías congénitas	Trasposición de grandes arterias congénitamente corregida o reparada, comunicaciones, Tetralogía de Fallot corregida, anomalía de Ebstein, afecciones con fisiología de ventrículo único	Ecocardiograma transesofágico, Resonancia, TC, estudio hemodinámico/angiografía
Infecciosas	Miocarditis viral (CMV, idopática), Enfermedad de Lyme, VIH, Enfermedad de Chagas	Resonancia, biopsia, serologías, cultivos
Tóxicas	Antraciclina, trastuzumab, inhibidores VEGF (sorafenib), inhibidores del proteosoma (carfilzomib), inhibidores RAF+MEK (cobimetinib, vemurafenib), inmunoterapia (nivolumab, atezolizumab, ipilimumab)	Ecocardiograma y strain, biomarcadores (troponina-hs, proBNP), resonancia, biopsia endomiocárdica, angiografía
Infiltrativas	Amiloidosis, sarcoidosis, neoplasias (metástasis, linfomas)	Identificación de paraproteína (suero/orina), Resonancia, PET-TC, biopsia endomiocárdica, actividad renina, FDG-PET
Enfermedades de depósito	Hemocromatosis, Enfermedad de Fabry, Glucogenosis (Pompe)	Metabolismo férrico, genética, actividad enzimática (α -galactosidasa, α -glucosidasa ácida), Resonancia cardíaca (valores bajos en mapas)
Enfermedad endomiocárdica	Radioterapia, enfermedad carcinoide, fibroelastosis/fibrosis eosinofílica	Resonancia, niveles de 5-hidroxiindol acético (5-HIAA), biopsia
Enfermedad pericárdica	Calcificación, infiltración, radioterapia	TC, Resonancia, estudio hemodinámico
Metabólicas	Enfermedades endocrinas (feocromocitoma, hiperaldosteronismo, tiroides, acromegalia), Carenciales (Beri-beri, selenio, B6), autoinmunes	Metanefrinas, renina-aldosterona, perfil tiroideo, cortisol, GH, oligoelementos, ANCA, ANA, factor reumatoide
Neuromusculares	Ataxia de Friedreich, distrofia muscular	CK, estudios electrofisiológicos musculares, genética, biopsia

Tabla 3. Principales causas etiológicas de la IC, modo de presentación y pruebas diagnósticas habituales para su diagnóstico.

4. Fisiopatología

La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca no ha podido ser explicada por un proceso simple que justifique los complejos cambios en la fisiología corporal que ocurren en este síndrome y hay múltiples mecanismos a diferentes niveles orgánicos, tisulares y celulares que intervienen en el proceso. Se trata de un daño progresivo y dinámico a nivel cardíaco, que va afectando la capacidad miocárdica de contracción y añade un daño progresivo en otros órganos y sistemas que perpetúan los mecanismos iniciales.

De una forma didáctica, describiremos los mecanismos fisiopatológicos de la IC a tres niveles: Orgánico, tisular y celular.

4.1. Fisiopatología a nivel orgánico. Activación neurohormonal y proinflamatoria

La base fundamental de los cambios observados en la IC a nivel del organismo responde a la activación del sistema adrenérgico y a la liberación de múltiples sustancias con efecto endocrino encaminadas a aumentar la contractilidad y frecuencia cardíaca, las resistencias sistémicas y a la reabsorción de sodio y agua a nivel renal. Estos mecanismos inicialmente adaptativos pretenden aumentar la volemia y el inotropismo y optimizar mediante la ley de Frank-Starling la función sistólica cardíaca, pero terminan aumentando la postcarga y las presiones intracavitarias cardíacas, convirtiendo el mecanismo adaptativo en patológico.

4.1.1. Activación del sistema nervioso simpático (adrenérgico)

El primer mecanismo compensatorio que se pone en marcha en la IC es la activación del sistema nervioso simpático por la inhibición del tono vagal y por estimulación activa de los centros adrenérgicos ante la bajada de gasto cardíaco y PA junto con el aumento de la presión capilar pulmonar. El aumento del tono adrenérgico tiene efecto directo sobre el riñón, las glándulas suprarrenales, los vasos sanguíneos y el corazón, que además se ve reforzado por la liberación local y en plasma de catecolaminas endógenas. De esta forma, hay un aumento de noradrenalina y adrenalina que potencian los efectos adrenérgicos (Ver Imagen 1). Los efectos compensadores sobre el corazón son el aumento de frecuencia cardíaca, disminución de su variabilidad y el aumento del inotropismo. Por otro lado, empeora la relajación miocárdica, se facilita la aparición de arritmias, se hipertrofian los miocardiocitos y se aumenta su apoptosis, lo que favorece el aumento de fibrosis miocárdica difusa. A nivel renal, se activa la secreción de renina y se activa el eje renina-angiotensina-aldosterona y se aumenta la reabsorción de sodio. Además, el riñón es menos sensible a los efectos de los péptidos natriuréticos. Por último, a nivel vascular, el aumento del tono adrenérgico aumenta las resistencias periféricas arteriales y venosas con intención de aumentar el flujo sanguíneo y se hipertrofia la capa muscular arterial.

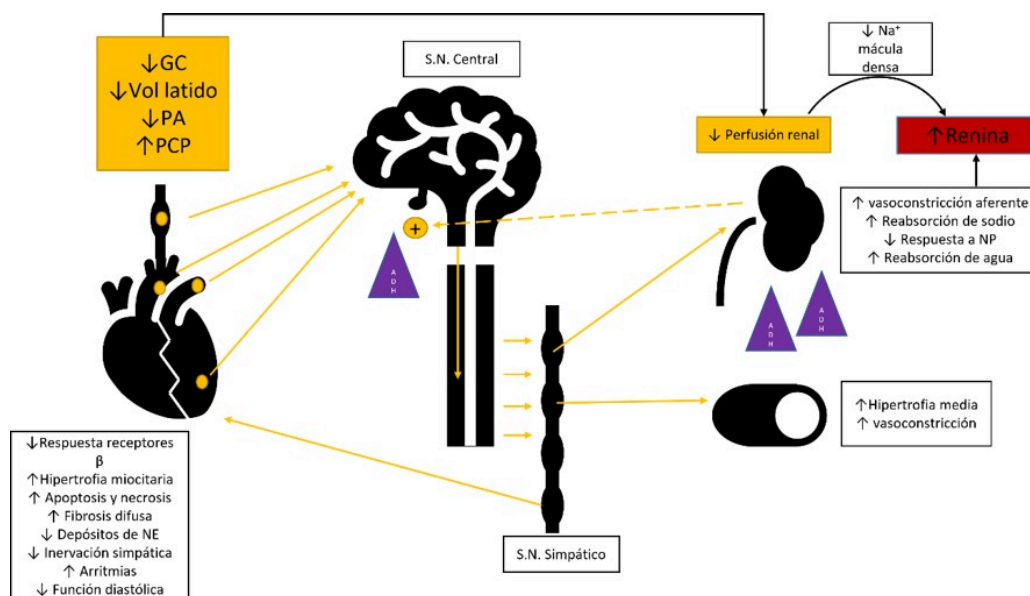


Imagen 1. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (IC). Activación neurohormonal ante estímulos producidos por la agresión o disfunción cardíaca original. Transmisión a través de diferentes baro y quimiorreceptores al sistema nervioso central (S.N Central) activándose las vías eferentes simpáticas que realizan su acción directa a nivel renal, vascular y miocárdico.

4.1.2. Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se produce por aumento de la actividad adrenérgica, como hemos visto en el punto previo, pero además por efecto directo de la hipoperfusión renal con disminución del filtrado glomerular y de la presencia de sodio en la mácula densa. El aumento de renina plasmática transforma el angiotensinógeno en angiotensina II y produce su efecto deletéreo al unirse al receptor de angiotensina tipo 1 (AT₁-R) que a nivel miocárdico y vascular produce vasoconstricción, hiperplasia/hipertrofia muscular, fibrosis, estrés oxidativo y activa la respuesta inflamatoria. A nivel renal, aumenta la reabsorción de sodio y agua.

La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona a nivel de la zona glomerulosa del córtex adrenal. La aldosterona a través de su efecto en el túbulo contorneado distal va a potenciar el intercambiador Na⁺/K⁺ intentando reabsorber sodio a cambio de perder potasio en la orina. Además, la aldosterona va a ejercer sus efectos proliferativos, profibróticos y proapoptóticos a nivel miocárdico, favoreciendo el remodelado cardiaco patológico.

4.1.3. Estimulación del eje hipotálamo-hipofisiario

A nivel de la hipófisis posterior se libera hormona antidiurética o vasopresina (ADH). Su liberación responde en condiciones normales al aumento de osmolaridad plasmática y en el caso de la IC como consecuencia de la respuesta de los barorreceptores carotídeos, del arco aórtico y del ventrículo, además de la liberación no osmótica promovida por la estimulación adrenérgica renal. De esta forma, la presencia de ADH actúa a nivel del túbulo colector estimulando la expresión de aquaporinas en el endotelio tubular aumentando la reabsorción de agua libre (Imagen 1).

4.1.4. Activación proinflamatoria

Es bien conocida la correlación entre las citocinas proinflamatorias miocárdicas o circulantes y la severidad de la insuficiencia cardiaca, siendo además marcadores pronósticos conocidos. La liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) inducida por la aldosterona o la liberación de IL-1 y 6 por la estimulación de receptores adrenérgicos son algunos de los estímulos que dan lugar a esta activación proinflamatoria. La inflamación empeora la disfunción endotelial y la producción de óxido nítrico (NO) y produce efectos directos miocárdicos con reducción de inotropismo, aumento de radicales libres, activación de cascadas celulares que dan lugar a hipertrofia miocitaria o activación de fibroblastos que aumentan la fibrosis difusa. Así mismo son estímulo para la necrosis y apoptosis celular de los cardiomiocitos.

4.1.5. Disfunción endotelial y disbalance de óxido nítrico

La función endotelial está alterada en la insuficiencia cardiaca como producto de la activación neurohormonal y del aumento de las sustancias vasoconstrictoras y deterioro de la producción de óxido nítrico (NO) a nivel del endotelio. Pero el NO se produce también a nivel endocárdico y miocitario. La NOS sintasa (NOS del inglés) es el enzima responsable de su síntesis. Hay tres subtipos NOS1 y NOS3, dependientes de calcio y la isoforma de NOS1, NOS2, cuya función es independiente del calcio y se sintetiza en respuesta a citocinas inflamatorias. NOS1 se ha identificado en las neuronas intracardiacas, miocardiocitos del sistema de conducción y el retículo sarcoplásmico de los miocardiocitos. NOS3 se expresa en endotelio coronario y a nivel de la membrana del sarcolema y túbulos T en el miocardio.

En condiciones normales, la liberación de NO continua por el endotelio contrarresta los estímulos vasocostrictores y permite la vasodilatación como adaptación al ejercicio a través de la producción de guanosin monofosfato cíclico (cGMP) que produce la relajación de las fibras musculares lisas. A nivel celular, la presencia de NO sintetizado por NOS1 a nivel del retículo sarcoplásmico, membrana celular y mitocondria tiene efectos en la producción energética de la cadena respiratoria mitocondrial y modula múltiples canales de calcio (receptor de ryanodina y SERCA2a, por ejemplo) envueltos en el acoplamiento excitación-contracción. El NO está también involucrado en procesos de remodelado cardiaco y su producción muy aumentada por la isoforma NOS2. El remodelado cardiaco era menor con mejoría de la supervivencia en ratones transgénicos con déficit de NOS2, sin embargo, el aumento de la expresión de NOS3 tenía efectos similares. El desbalance de NO miocardiocitario produce un aumento de los radicales libres que contribuye a la progresión de la enfermedad en IC.

En los pacientes con IC, a nivel endotelial la respuesta vasodilatadora está truncada por la disfunción y disminución en la expresión de NOS3.

4.2. Fisiopatología a nivel tisular miocárdico

4.2.1. Fibrosis cardiaca

Uno de los elementos anatomopatológicos más relevantes en la IC, tanto con fallo sistólico como diastólico, es la presencia de fibrosis miocárdica difusa. Interviene en la disfunción diastólica y sistólica de forma determinante, además de ser un tejido proarritmogénico y de afectar a la microvasculatura, afectando a la reserva de flujo coronario. El tipo celular responsable de su generación es el fibroblasto activado, que puede diferenciarse a miofibroblasto (con características fenotípicas contráctiles) con un papel importante también en las características electrofisiológicas y elásticas del tejido no miocárdico. Estas células son las principales responsables de la producción de las proteínas que componen la matriz extracelular, tales como colágeno, fibronectina, vimentina o laminina que van a generar tres tipos de depósitos fibrosos: bandas fibrosas, focos microscópicos de fibrosis y fibrosis perivascular. Todo ello va a terminar produciendo una disminución de la cantidad de miocardiocitos y una alteración en la disposición de las miofibrillas (disarray), disminución de la microvasculatura miocárdica e isquemia microvascular.

Los mecanismos por los que se genera el aumento de matriz extracelular dependen de la activación del fibroblasto. El fibroblasto activado termina produciendo un aumento en la cantidad de colágeno tipo I y tipo III y un aumento del entrecruzamiento de las miofibrillas del colágeno, produciendo un depósito más consistente y rígido. Los estímulos para la activación del fibroblasto son el estrés mecánico parietal del corazón, la activación de cascadas de señalización celular por el factor de crecimiento transformador- β (TGF- β , vía principal de activación), la aldosterona, la angiotensina II o la IL-11. También, la presencia de micro-RNAs (miR-21 y miR-29) o secuencias largas no codificantes (lncRNA), el aumento en la concentración de ácido láctico o los productos de la glicosilación avanzada, activan la transcripción de miofibrillas y diversas moléculas de señalización que perpetúan el círculo vicioso, atrayendo a linfocitos T y produciendo daño endotelial y miocitario por inflamación local. La reacción inflamatoria y liberación de sustancias inflamatorias retroalimenta la activación del fibroblasto y perpetúa el proceso de fibrosis. Además, la activación neurohormonal estimula la diferenciación a miofibroblastos, que secretan sustancias profibróticas y de activación de fibroblastos. El aumento en la producción de material colágeno, el recambio del colágeno y su sobrecruzamiento regulan la composición de la matriz extracelular y determinan su rigidez. También producen las metaloproteasas que son las enzimas que degradan y renuevan el colágeno permitiendo la migración de los fibroblastos y miofibroblastos a las áreas de "cicatrización", por lo que rompen la matriz y permiten la dilatación y remodelado cardiaco. Además, pueden alterar el recambio de miofibrillas de colágeno tipo I y tipo III y su sobrecruzamiento.

4.2.2. Remodelado cardiaco e hipertrofia

El remodelado cardiaco es un conjunto de fenómenos que producen la dilatación cardiaca como adaptación a la pérdida de contractilidad de los miocitos. Al aumentar la superficie de la pared libre se consigue mantener al volumen latido pese a una disminución en la contracción ventricular. Este fenómeno es el resultado de múltiples cambios en los miocitos y en la matriz extracelular que los rodea. Está determinado por factores hemodinámicos, neurohormonales, epigenéticos y genéticos en respuesta a una agresión miocárdica.

La hipertrofia del miocardio puede tener dos patrones en función de la causa (Imagen 2):

- ▮ Hipertrofia concéntrica: cuando hay una sobrecarga de presión y los miocitos aumentan el número de sarcómeras en paralelo con un aumento del volumen transversal del miocito y un aumento del espesor ventricular. Este es el fenómeno que ocurre, por ejemplo, en la estenosis aórtica.
- ▮ Hipertrofia excéntrica: cuando hay una sobrecarga de volumen y los miocitos añaden sarcómeras en serie, aumentando la longitud de la sarcómera y produciendo un aumento de masa miocárdica con espesores normales o disminuidos. El aumento del volumen inicialmente permite, mediante la ley de Frank-Starling, un aumento del volumen latido. Una vez superados los mecanismos adaptativos, el aumento de la tensión parietal aumenta tanto que la fibra miocárdica pierde contractilidad cayendo la fracción de eyección y aumentando la presión intracavitaria.

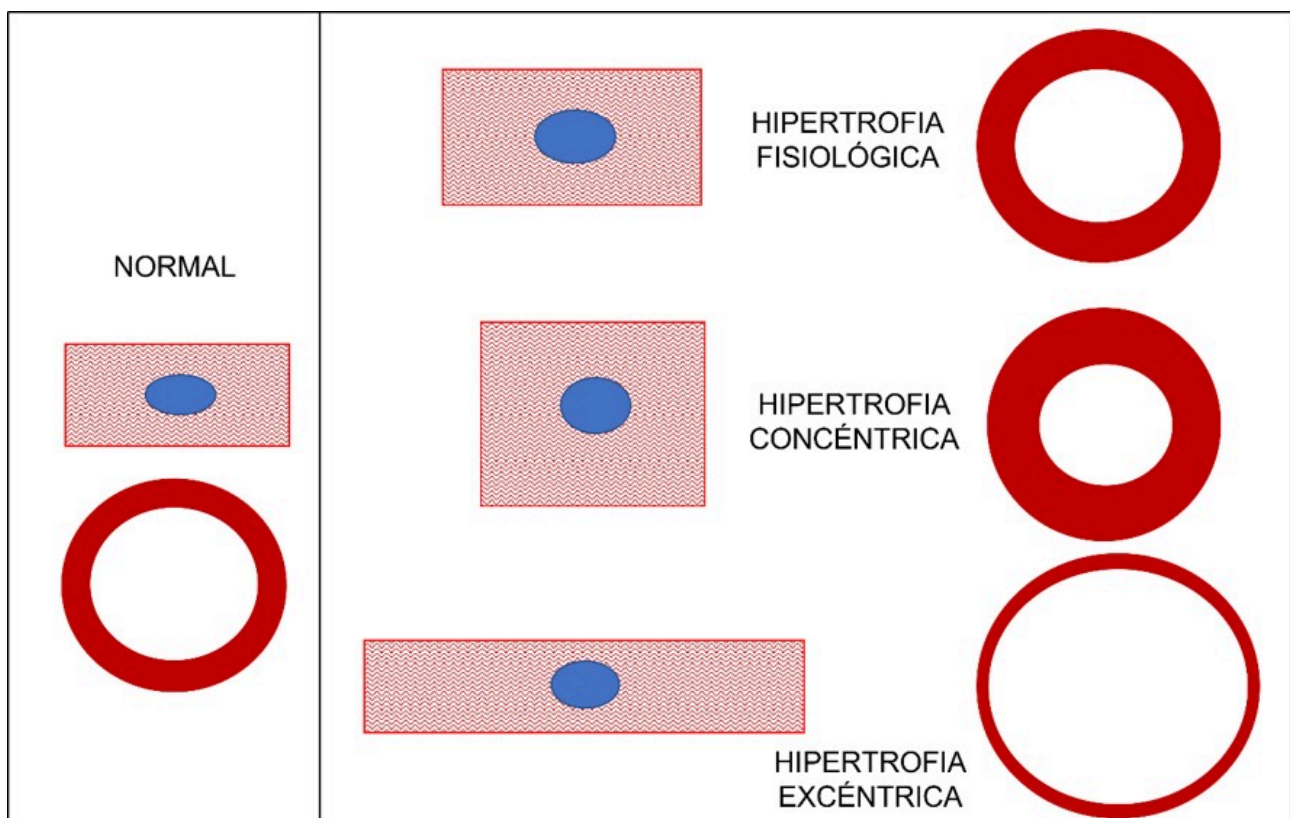


Imagen 2. Esquema de miocardiocito normal y cavidad ventricular (sección eje corto) normal. A la derecha los tipos de hipertrofia. Arriba, fisiológica producto del entrenamiento, leve y balanceada con aumento ligero de la cavidad ventricular. En el medio, por sobrecarga de presión con aposición de sarcómeras en paralelo en el miocardiocito, aumentando su área seccional; la hipertrofia es concéntrica con reducción de la cavidad ventricular. Abajo, por sobrecarga de volumen, se añaden sarcómeras en línea con aumento del volumen ventricular y espesores normales o adelgazados, la denominada hipertrofia excéntrica.

4.3. Fisiopatología a nivel del miocardiocito

Las alteraciones que ocurren en pacientes con IC a nivel del miocardiocito confluyen en la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), disfunción en la función mitocondrial, desbalance del calcio intracelular y deterioro de la contractilidad de la sarcómera. Las cascadas de señalización intracelular se alteran y se promueve la transcripción de genes de crecimiento que derivan en hipertrofia excéntrica, se altera la proporción y fosforilación de múltiples proteínas contráctiles y regulatorias y se produce muerte celular por distintos mecanismos.

4.3.1. Apoptosis y necrosis

La muerte de miocardiocitos es otro de los procesos implicados en fisiopatología de la IC. Esta pérdida del número de células contráctiles es una de las razones de la pérdida de contracción miocárdica y está directamente relacionada con los procesos de cicatrización y producción de fibrosis. Ocurre mediante dos tipos de muerte celular, un aumento de la muerte celular programada, o apoptosis y un aumento en la necrosis del miocito.

Apoptosis

El mecanismo de la apoptosis es un proceso filogenéticamente antiguo y conservado en los organismos que permite deshacerse de las células dañadas. La vía extrínseca e intrínseca (mediada sobre todo por la alteración mitocondrial y del retículo sarcoplásmico) terminan en la activación de las caspasas. Entre estos estímulos extrínsecos e intrínsecos se encuentran el estrés mecánico, inflamatorio, el daño en el DNA o la presencia de especies reactivas de oxígeno, todos ellos implicados en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca. La activación de la apoptosis por las caspasas lleva a una expansión de las cascadas de señalización que liberan de la mitocondria las proteínas apoptogénicas. Un primer cambio observable a nivel microscópico es la condensación de la cromatina nuclear. A diferencia de la necrosis en la que la célula se hincha y distorsiona, en la apoptosis va reduciendo su volumen hasta convertirse en múltiples fragmentos de citoplasma en donde frecuentemente se encuentran estos fragmentos de cromatina condensada. Estos restos celulares se denominan cuerpos apoptóticos y serán fagocitados por los macrófagos para su degradación final.

Necrosis

La necrosis se caracteriza por la pérdida de la integridad de la membrana plasmática celular con pérdida de la homeostasis iónica y de ATP. Siempre se ha concebido como un sistema pasivo y si bien, la regulación de la proporción de necrosis miocitaria no es bien conocida, parece que se trata de un proceso activo y regulado. En los miocitos, la pérdida de la integridad celular permite una entrada de calcio que activa las proteínas contráctiles formando bandas de contracción, que traccionan de la membrana citoplasmática aumentando su rotura. Las agresiones como la isquemia, exposición a toxinas (doxorrubicina, alcohol...), daño miocárdico inflamatorio o infecciones son responsables de la necrosis. Pero también la activación neurohormonal puede producirla ya que el aumento de la concentración de norepinefrina (noradrenalina) se ha demostrado suficiente para inducir necrosis en modelos "in vitro". El catabolismo celular y aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS) también aumenta la permeabilidad de las mitocondrias que aumentan su permeabilidad depleciándose de ATP que es liberado al citoplasma. A diferencia de la apoptosis, la necrosis produce una intensa reacción inflamatoria que potencia el daño tisular.

4.3.2. Alteración del calcio intracelular

Como veíamos en el apartado de "La contracción cardiaca" del capítulo 1, la entrada de calcio tras el potencial de acción libera el calcio del retículo sarcoplásmico en grandes cantidades y este se une a la troponina C para producir un cambio conformacional en la tropomiosina y permitir la liberación de los puntos de anclaje de la actina para que puedan reaccionar con la miosina, produciendo la contracción cardiaca. El aumento del calcio intracelular del miocito en la fase de diástole impide este normal funcionamiento. Este aumento se debe a tres mecanismos principales que deterioran el tránsito del calcio intracelular:

- ▮ Escape de calcio a través de los receptores de rianodina (RyRs). Parece que su fosforilación aumentada impide los cambios que cierran el poro y hay un escape de calcio durante la diástole.
- ▮ Reducción de la concentración y actividad de SERCA2a que disminuye de la recaptación de calcio hacia el retículo sarcoplásmico, ya que se encarga de transferir el 75% del calcio citoplásmico hacia el retículo sarcoplásmico.
- ▮ Aumento de la expresión y función del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ del sarcolema (NCX) en respuesta adaptativa a lo anterior, extrayendo el calcio del citoplasma al espacio extracelular.

Además, las alteraciones de los depósitos de calcio intracelular pueden activar las cinasas dependientes de calmodulina y la calcineurina, que modifican múltiples cascadas de señalización afectando a la expresión génica como veíamos en el punto 4.3.1.

4.3.3. Anomalías en proteínas reguladoras y contráctiles

En corazones de pacientes con fallo cardiaco la actividad de la ATPasa miofibrilar está reducida, además de haberse demostrado en animales reducción de la actividad de la misma ATPasa miofibrilar además de la ATPasa de miosina y la ATPasa de actomiosina. Parece que esta reducción de la actividad puede estar determinada por el cambio en la proporción de la cadena pesada de miosina (MYHC) en su forma fetal. Algunos estudios en humanos han demostrado un cambio en la proporción de las isoformas de la MYHC, habiendo un desbalance entre la MYHC7 y MYHC6. La disminución de esta última isoforma se ha observado en corazones con fallo cardiaco y aumenta su proporción con el uso de betabloqueantes, por lo que la MYHC parece tener un roll importante en la IC.

También, el número de miofibrillas en la IC parece estar disminuida por un aumento de la proteólisis de las mismas denominado miocitolisis.

Alteraciones en la expresión y actividad de las proteínas reguladoras de miofilamentos también se han postulado como implicadas en la IC. Así, las proporciones e isoformas de la cadena ligera de miosina (MYLC), troponina T y titina están alteradas. Igualmente, mutaciones en estas proteínas dan lugar a distintos fenotipos de miocardiopatía.

La producción energética en la mitocondria también se ve alterada en los 3 niveles diferentes del proceso de producción de energía. A nivel de la incorporación de sustrato energético, parece que hay un cambio de metabolismo hacia la utilización de glucosa, disminuyendo la transcripción de genes de las proteínas de la vía metabólica para la utilización de los ácidos grasos. Este cambio parece ser una adaptación favorable en la IC pero no están totalmente esclarecidas sus implicaciones. El segundo nivel en el que se observan alteraciones es en la cadena respiratoria con desacoplamiento de las proteínas de la cadena respiratoria que permite el escape de electrones y disminución en la producción de ATP. El elamipretide, fármaco en investigación, restaura los supercomplejos de la cadena respiratoria optimizando la producción de ATP mitocondrial. En tercer lugar, la transferencia del ATP mitocondrial a la sarcómera para su utilización también está alterada en el miocito de los corazones insuficientes. Por último, el número y calidad de las mitocondrias de los miocitos en pacientes con IC está disminuida por alteraciones en la dinámica mitocondrial, que es el balance entre fusión y fisión mitocondrial. Así, las mitocondrias de los corazones insuficientes son más pequeñas y el número de fragmentos mitocondriales está aumentado.



El resultado de estas alteraciones es la disminución de la contractilidad de la sarcómera, mediada por una menor interacción de las cabezas de miosina con los filamentos de actina. Algunas de las terapias emergentes en insuficiencia cardiaca son activadores selectivos de la miosina, buscando una mejoría en la contracción de la sarcómera como el Omeamtiv Mercabil, que ha demostrado beneficio en su ensayo piloto GALACTIC-HF recientemente publicado (ver apartado de "6.1.4 Nuevos tratamientos farmacológicos").

4.4. Repercusión de la IC sobre otros órganos y sistemas .

El complejo proceso de la insuficiencia cardiaca a través de la activación neurohormonal, disregulación de barorreceptores, ergoceptores y quimioceptores, la activación proinflamatoria y los cambios hemodinámicos dan lugar al fallo y disfunción de otros órganos y sistemas.

4.4.1. Síndrome cardiorenal

La clásica interacción entre el fallo cardiaco y renal ha llevado a diferenciar 5 tipos de síndrome cardiorenal según el origen inicial del fracaso orgánico. Así podemos distinguir⁷:

- ▮ Tipo I: Fracaso cardiaco agudo con hipoperfusión renal aguda que produce fracaso renal principalmente por hipoperfusión.
- ▮ Tipo II: Fracaso cardiaco crónico con aumento de la presión venosa central o bajo gasto crónico que produce un aumento en la presión venosa renal, con deterioro del mecanismo de contracorriente que conlleva una alteración en la depuración del intersticio renal, una disminución de la tasa de filtrado glomerular y constricción de arteriola aferente.
- ▮ Tipo III: Fracaso renal agudo con retención aguda de sal y agua que produce sobrecarga de cavidades cardiacas y puede llevar al fallo cardiaco.
- ▮ Tipo IV: Fracaso renal crónico que termina afectando a la función cardiaca por disfunción en depuración de líquido y toxinas.
- ▮ Tipo IV: Fracaso renal crónico que termina por producir un aumento de urea y sustancias de desecho además de un mal manejo de volumen que terminan con sobrecarga de volumen y presión cardiaca.
- ▮ Tipo V: Enfermedad sistémica que termina produciendo daño en ambos órganos, como por ejemplo la amiloidosis, la diabetes o la cirrosis.

El tipo más habitual es el tipo II, por IC crónica con congestión sistémica. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona es crucial en la fisiopatología, así como la vasoconstricción periférica y el aumento de las presiones venosas post-renales. La congestión sistémica es el principal responsable de la resistencia diurética, lo cual perpetúa las presiones elevadas y continúa deteriorando la función renal y el filtrado glomerular. La aparición de documentos de consenso para el manejo de la congestión, sentando las bases para el cambio de tratamiento empírico por un tratamiento más basado en evidencias y por tanto reproducible, ha permitido homogeneizar definiciones y proponer esquemas de tratamiento más reproducibles y comparables⁸.

Otro de los aspectos importantes del síndrome cardiorenal es que en los pacientes con IC congestiva que precisan diurético pueden empeorar las cifras de creatinina tras el tratamiento depletivo. Distinguir entre el fracaso renal por efecto nefrotóxico de los diuréticos y el pseudo-fallo renal (pseudo-AKI del inglés "acute kidney injury") es fundamental pues en este último, el pronóstico es igual o mejor que el de los pacientes en los que no se deteriora la función renal medida por creatinina. El aumento desproporcionado de urea (como signos de hipoperfusión renal), la respuesta diurética y natriurética (<50 meq/mL de Na en orina) insuficiente y la ausencia de mejoría de la congestión ayudan a diferenciar entre estas dos entidades.

4.4.2. Repercusión sobre la función respiratoria

A nivel del sistema respiratorio, se producen varios cambios fisiopatológicos como consecuencia de la insuficiencia cardiaca.

En primer lugar, la congestión pulmonar y la presencia de derrame pleural puede reducir la capacidad vital forzada (CVF) y producir alteraciones restrictivas en las pruebas funcionales.

Por otro lado, en condiciones normales, múltiples arcos reflejos regulan la función respiratoria y coordinan la respuesta cardiovascular y respiratoria ante diferentes estímulos que permiten la adaptación al ejercicio y el mantenimiento de la homeostasis acido-base ante la producción de lactato por los músculos. En la IC estos mecanismos están alterados por múltiples mecanismos como el aumento del tono adrenérgico, alteración de la respuesta baroceptora, quimioceptora y ergoceptora, la vasoconstricción periférica y pulmonar o la producción precoz y elevada de ácido láctico con el ejercicio, lo cual se traduce en alteraciones tanto en esfuerzo como en reposo. Estas respuestas anormales contribuyen a la progresión de la enfermedad y desarrollo de síntomas, principalmente la disnea y la intolerancia al ejercicio.

Además, en pacientes con fallo cardiaco avanzado, es frecuente la respiración de Cheyne-Stokes por alteración del centro regulador respiratorio a nivel central producido por el aumento de la congestión venosa y la hipoperfusión cerebral del bajo gasto. Una forma menos grave es la apnea central nocturna, cuyo tratamiento además es deletéreo en pacientes con IC, aumentando la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en el estudio SERVO-HF.

4.4.3. Caquexia y desnutrición

Las alteraciones nutricionales pueden aparecer por defectos de absorción por la congestión sistémica junto con la anorexia y disminución de la ingesta producida por la hepatomegalia de los pacientes congestivos y el bajo gasto que impide una adecuada motilidad y digestión. Además, es frecuente la pérdida insensible de hierro y otros oligoelementos por la congestión de la mucosa intestinal.

Por otro lado, la activación proinflamatoria da lugar a un aumento del catabolismo proteico con consumo muscular que evoluciona a sarcopenia por efecto de las citocinas inflamatorias circulantes. Esto, añadido a los problemas absortivos e hiporexia termina produciendo la caquexia en la IC, que se asocia a mal pronóstico y aparece en situaciones avanzadas de la enfermedad.

5. Diagnóstico

Como ya se ha expuesto en la definición, el diagnóstico es principalmente clínico integrando información semiológica, analítica y de pruebas de imagen (principalmente radiografía de tórax y ecocardiograma).

La comprobación de presiones elevadas en las cámaras cardiacas o de bajo gasto en un estudio hemodinámico es el "gold standard" pero la normalidad de un estudio en reposo, no excluye el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, ya que en ocasiones, la clínica puede aparecer con el esfuerzo. Muchas de las pruebas diagnósticas que persiguen el diagnóstico están dirigidas a demostrar signos indirectos de este aumento de presiones intracavitarias (grado de congestión pulmonar en la radiografía de tórax o elevación de péptidos natriuréticos).

Más allá de la radiografía de tórax, ECG, ecocardiograma y péptidos natriuréticos, la utilidad del resto de arsenal diagnóstico suele tener intención de búsqueda etiológica de la IC que puede consultarse en la Tabla 3.

5.1. Clínica

Como ya hemos expuesto, los síntomas más habituales de la IC son la disnea y la intolerancia al ejercicio además de los derivados de la congestión pulmonar o sistémica (ortopnea, disnea paroxística nocturna, aumento de perímetro abdominal o sensación de hinchazón). Los criterios clínicos para el diagnóstico universalmente propuestos, con alta sensibilidad, pero limitada especificidad (criterios de Framingham modificados) se especifican en la Tabla 1.

5.2. Electrocardiograma

No hay datos específicos en el ECG que permitan el diagnóstico de IC pero su normalidad hace improbable el diagnóstico. La taquicardia sinusal >120 lpm es un signo incluido también en los criterios de Framingham. Deben buscarse signos de hipertrofia, ondas Q, fibrilación auricular.

5.3. Pruebas de imagen

5.3.1. Radiología convencional de tórax

Otro de los pilares del diagnóstico de IC incluido en los criterios diagnósticos, por lo que su evaluación debe ser lo habitual. La presencia de edema pulmonar es altamente sensible y bastante específico, si bien hay que tener en cuenta la posibilidad de edema de pulmón no cardiogénico. También, en algunos casos de patología valvular mitral, sobre todo en insuficiencia mitral severa excéntrica, las imágenes de infiltrados alveolares pueden ser asimétricas y localizarse en áreas atípicas (campos medios o vértice de un solo pulmón, por ej).

Merece la pena mencionar que los grados de congestión pulmonar en la radiografía de tórax se han correlacionado en estudios clásicos con variables hemodinámicas⁹. Así se distinguen 3 grados de congestión radiológica que correlacionan con valores de presión pulmonar enclavada (PCP) en los estudios invasivos.

- ▮ Congestión ligera radiológica: Puede haber redistribución venosa, generalmente sin líneas B (edema intersticial) y sin derrame. No se observa infiltrado alveolar. La PCP está generalmente por debajo de 15 mmHg.
- ▮ Congestión moderada radiológica: Habrá redistribución vascular en muchos casos, con líneas B presentes y puede haber derrame pleural bilateral. No suele observarse infiltrado alveolar. La PCP suele estar entre 15 - 24 mmHg.
- ▮ Congestión severa radiológica (Edema pulmonar): Caracterizado sobre todo por infiltrado alveolar perihiliar centrípeto, con líneas B, redistribución vascular y derrame pleural bilateral, generalmente. La PCP estará con frecuencia por encima de 25 mmHg.

El hallazgo de derrame pleural representa por lo general aumento de presiones izquierdas.

5.3.2. Ecocardiografía

El ecocardiograma transtorácico es y ha sido la pieza fundamental del diagnóstico, tras la clínica. Permite calcular la FEVI para clasificar el tipo de IC y saber si puede beneficiarse de tratamientos más específicos. El cálculo de FEVI normalmente se realiza por métodos en 2D (Simpson, por ej) pero actualmente es más fiable y reproducible su cuantificación en 3D.

El ecocardiograma también permite obtener múltiples parámetros pronósticos asociados a la congestión (vena cava, cálculo de presiones pulmonares, valoración de insuficiencia tricúspide o mitral) o realizar estimaciones hemodinámicas y del volumen latido que ayuden en la aproximación hemodinámica.

Ecocardiografía transtorácica avanzada con técnicas de deformación de pared puede ser de utilidad en algunos diagnósticos etiológicos o en el seguimiento de pacientes con tratamientos cardiotóxicos activos, pero en general no está recomendada para el diagnóstico de IC.

El ecocardiograma transesofágico no aporta valor al transtorácico en la IC, salvo en el diagnóstico o pronóstico en algunos escenarios clínicos concretos: mala ventana, cardiopatías congénitas, valvulopatías o disfunción protésica.

5.3.3. Resonancia magnética

Se trata de la prueba de imagen que más información nos da sobre el miocardio (permite caracterización tisular) que puede ser importante para el diagnóstico etiológico. También su gran reproducibilidad y precisión en la medición de los parámetros de tamaño y función la hacen muy útil para descartar cardiopatía en pacientes que tienen ventana acústica ecocardiográfica limitada (indicación I, C en las guías) o valores límite de FEVI. También se recomienda de forma tajante (I, C) para el diagnóstico de enfermedad infiltrativa o de depósito, miocardiopatías inflamatorias y en la miocardiopatía no compactada. Sin embargo, una de sus indicaciones más frecuentes en la práctica clínica habitual, como la diferenciación entre una miocardiopatía isquémica y no isquémica, se contempla con menor nivel de recomendación (IIa, C).

También es útil en la evaluación de patología del pericardio al permitir estudio tisular (inflamación y edema) en el pericardio y demostrar interdependencia ventricular en las secuencias de respiración libre.

5.3.4. Ecografía pulmonar

Su utilidad se enmarca principalmente en el contexto del diagnóstico de la insuficiencia cardiaca aguda. Sin embargo, algunos documentos de consenso para el manejo diurético de la congestión lo proponen como una herramienta más de diagnóstico de congestión subclínica⁸ y puede utilizarse en la monitorización evolutiva del paciente con IC, de tal forma que la presencia de líneas-B se asocia con mayor riesgo de hospitalización por IC y muerte¹⁰. Esta técnica no tiene indicación reflejada en el diagnóstico/seguimiento de la IC crónica, según las últimas guías Europeas.

5.3.5. TC torácico

El TC torácico para la evaluación coronaria es principalmente útil en pacientes con riesgo bajo de enfermedad coronaria en el que su alto valor predictivo negativo nos permita descartar la isquemia miocárdica como causa principal de la IC. En algunas patologías específicas puede ser útil en la evaluación anatómica (cardiopatías congénitas) o en la evaluación de estructuras vasculares o extracardiacas, además de en la evaluación del pericardio.

5.3.6. Otras pruebas de imagen

Otras pruebas de imagen cardiaca, principalmente las pruebas nucleares de imagen permiten el diagnóstico de algunas entidades concretas. El diagnóstico no invasivo certero de la amiloidosis se apoya en la captación de ^{99m}Tc-ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (^{99m}Tc-DPD), un radiotrazador óseo con mucha avidéz por el material amiloide causado por el depósito de transtirretina, si bien puede estar también presente en algunos pacientes con amiloidosis AL, lo que siempre obliga a descartar el componente de paraproteína en sangre y orina.

El PET-TC y el FDG-PET pueden ayudar en el diagnóstico de sarcoidosis o endocarditis infecciosa.

5.4. Biomarcadores

5.4.1. Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos son proteínas solubles circulantes con acción natriurética a nivel renal. Actualmente se han descrito cinco: El ANP, el BNP, el CNP, el DNP y el urodilatin (isoforma del ANP). La primera letra de sus siglas corresponde a "atrial", "brain", "C-type" y "dendroaspis" *natriuretic peptides*. Nos centraremos en las formas más utilizadas y estudiadas con aplicación clínica: El péptido natriurético cerebral (BNP de sus siglas en inglés) que es el metabolito activo; Su extremo N-terminal, producto de la escisión del propéptido original (NT-proBNP) y que es el metabolito no activo; Y el péptido atrial natriurético (ANP). Este último ha sido menos estudiado y su disponibilidad y aplicación clínica es menor, aunque su correlación con los valores de BNP/NT-proBNP es buena y reproduce su correlación clínica. Son péptidos específicos del miocardio, donde se sintetiza prácticamente de forma exclusiva ante el aumento de la tensión parietal, es decir, de la sobrecarga de presión de la pared del miocardio. Anatómicamente, la mayor parte de la masa miocárdica está en el ventrículo izquierdo, por lo que presiones elevadas en esta cámara son las responsables más frecuentes e importantes del aumento de los péptidos natriuréticos. Su fisiología se resume en la Imagen 3.

Su papel fisiológico consiste en aumentar la natriuresis, la diuresis, son vasodilatadores, aumentan la relajación miocárdica y disminuyen la fibrosis difusa; efectos opuestos a la activación adrenérgica y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Su vida media es muy corta, tan sólo de 20 minutos en el caso del BNP y 120 minutos el NT-proBNP. Esto hace que tengan importante variabilidad en sus niveles plasmáticos y permiten una monitorización de las presiones intracardiacas de forma subrogada con variaciones observables en días. Sin embargo, en situaciones de elevación brusca de presión intraventricular izquierda, como el edema de pulmón súbito (o "flash") pueden tardar en elevarse y estar anormalmente bajos para la gravedad del cuadro clínico.

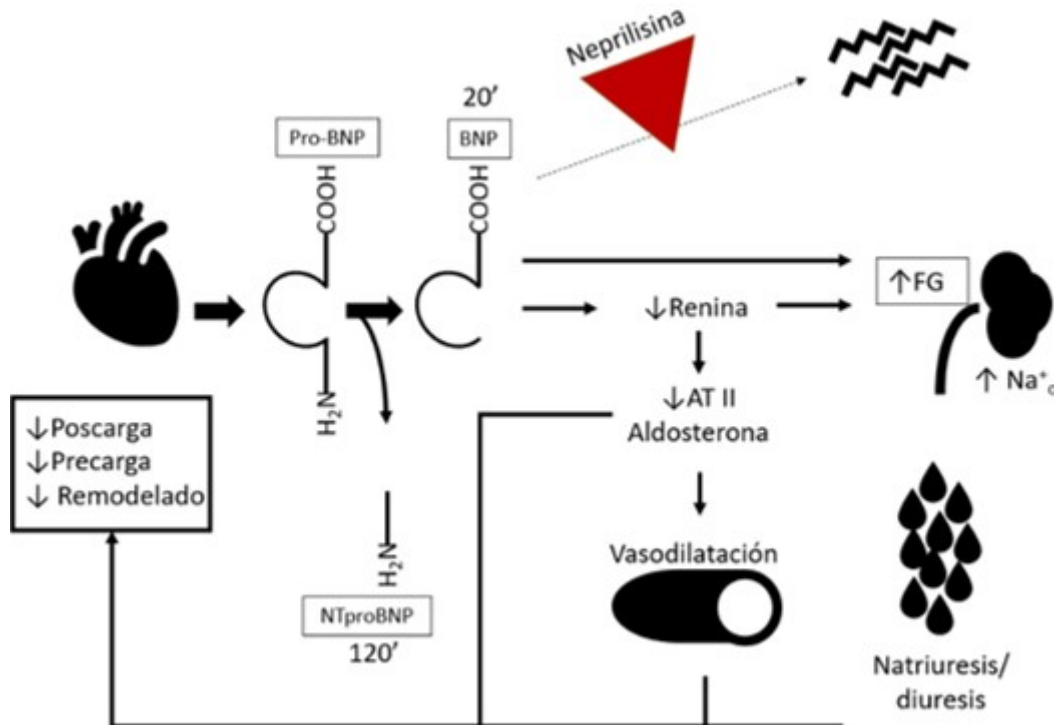


Imagen 3. Fisiología del BNP. Tras su producción en el miocardio como propéptido es lisado y liberado al torrente sanguíneo en forma de BNP. Su extremo terminal, el NT-proBNP se mantiene en plasma más tiempo y es también medible para su uso en la clínica. El BNP es metabolizado por la neprilisina plasmática en su gran mayoría, con una vida media en plasma de unos 20 minutos. Su efecto es principalmente a nivel renal de forma directa aumentando el filtrado glomerular y la excreción de sodio e indirecta, inhibiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esto mejora las resistencias arteriolas renales y sistémicas y tiene efectos positivos mejorando el trabajo cardiaco (disminuye poscarga y precarga) además de mejorar el remodelado miocárdico.

Actualmente son el biomarcador analítico más sensible y específico para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca y su evaluación rutinaria para el diagnóstico está defendida en las guías (I, B), pero es importante encuadrar al paciente en el contexto clínico (presentación, edad, otros signos de IC, potenciales factores modificadores...) para interpretar bien los resultados. Los valores con mayor valor predictivo negativo para descartar IC son más bajos en pacientes con IC crónica estables que en situación de IC descompensada o en situaciones de disnea aguda (Tabla 4). Principalmente en la "zona gris", los valores no son tan específicos de IC y pueden estar elevados en enfermedad pulmonar, arritmias auriculares, pacientes ancianos, hipertensión pulmonar o isquemia miocárdica. Aunque los valores elevados de estos péptidos en estas circunstancias se asocian en general a peor pronóstico para esas enfermedades, obligan a hacer un diagnóstico diferencial en cuanto a la situación de IC que estará fundamentado en otros síntomas y signos y no puede asumirse ese resultado elevado como diagnóstico de IC.

Además de permitir descartar la IC como causa de la disnea en urgencias, el estudio BASEL aleatorizó a unos 450 pacientes a determinar BNP en su consulta por disnea en urgencias y pese a que no hubo diferencias en mortalidad entre los grupos, los pacientes con determinación de péptidos natriuréticos tenían menores tasas de ingreso hospitalario, ingreso en UCI y menor estancia hospitalaria, probablemente por el diagnóstico más precoz e inicio de tratamiento específico. Pero más allá del diagnóstico en los servicios de urgencia o en la consulta de cardiología, la determinación de BNP/proBNP ha demostrado ser útil en la prevención primaria para disminuir morbilidad (desarrollo de IC, disfunción ventricular asintomática y eventos cardiovasculares mayores) en población de alto riesgo (>65 años o diabéticos). También se recomienda su determinación en el seguimiento de pacientes con cáncer sometidos a tratamientos cardiotóxicos con alto riesgo de sufrir IC o disfunción ventricular.

El valor de una determinación aislada tiene implicación pronóstica pero la evolución en el tiempo también aporta información valiosa. La ausencia de reducción de BNP/proBNP durante el ingreso de un paciente con IC descompensada se asocia con mayor tasa de reingreso y mortalidad, siendo deseable una reducción de más del 30%. También su determinación seriada en las consultas de IC permite detectar descompensaciones precoces ante la combinación de la monitorización del peso, el BNP/proBNP y los síntomas. A pesar de que muchos estudios aleatorizados han fracasado en demostrar un beneficio estadístico con esta estrategia, un metaanálisis reciente sugiere beneficio del ajuste de tratamiento guiado por NT-proBNP para mortalidad por todas las causas en pacientes con IC y FEVIR.

RECUERDA



- El BNP y el NTproBNP son el metabolito activo e inactivo del propéptido proBNP que se produce fundamentalmente en el miocardio.
- La vida media del BNP es muy corta, unos 20 minutos en plasma y su metabolismo es renal y plasmático, por la neprilisina. El NTproBNP tiene una vida media de 120 minutos y no se degrada por la neprilisina.
- El rango de normalidad de los péptidos natriuréticos viene determinado por la situación clínica y la edad, siendo más elevados en población anciana y en IC aguda.
- La principal utilidad de los péptidos natriuréticos es diagnóstica y su mayor poder discriminatorio es su valor predictivo negativo cuando presenta concentraciones normales.

	Valores de corte (pg/mL)			
	NT-proBNP			BNP
	<50 años	51-75 años	>75 años	
IC AGUDA				
Muy poco probable	<300	<300	<300	<100
Zona gris	301-450	301-900	301-1800	101-400
Probable	>450	>900	>1800	>400
IC CRÓNICA				
Muy poco probable	<125			
Zona gris	126-600			
Probable	>600			
Modificadores				
Cifras mayores de lo esperado	Enfermedad renal crónica, FA/flutter, INRA (BNP), isquemia aguda/crónica, sobrecarga de VD (EPOC, TEP...)			
Cifras menores de lo esperado	Obesidad, estenosis mitral, EAP súbito, enfermedad pericárdica			

Tabla 4. Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de IC aguda y crónica. Niveles de corte propuestos por la ESHF. Factores modificadores de los niveles de péptidos natriuréticos que obligan a interpretación clínica y aumentar o disminuir el nivel de sospecha según las cifras de BNP/NTproBNP. INRA: Inhibidor Neprilisina plasmática y del receptor de angiotensina II; EAP: edema agudo de pulmón; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: Fibrilación auricular; TEP: Tromboembolismo pulmonar. VD: Ventrículo derecho.

5.4.2. Antígeno carbohidratado 125 (CA 125)

El CA 125 es una proteína transmembrana perteneciente al grupo de las mucinas y que es producida principalmente en las células mesoteliales del pericardio, pleura y peritoneo. Es un marcador clásico de cáncer de ovario, aunque puede elevarse en otras condiciones malignas y benignas. En IC presenta gran correlación con la severidad de la congestión, pese a que el miocardio no es un tejido que sobreexpresen mucinas, parece ser que el estímulo es inflamatorio y hemodinámico por activación directa de las células mesoteliales por algunos mediadores inflamatorios como la interleukina-1 (IL-1), el TNF- α o el lipopolisacárido, así como su activación en respuesta a un aumento de la presión hidrostática¹¹. A nivel fisiopatológico podría tener también una implicación en la fibrosis miocárdica difusa por su fijación de la galectina-3 y galectina-1 que intervienen desfavorablemente en el remodelado cardiaco.

A nivel clínico es un sólido marcador de mal pronóstico, habiendo demostrado su utilidad principalmente en la IC aguda y en la evolución posterior a los ingresos por IC. Valores elevados (>35 UI/mL) han demostrado ser un predictor robusto de mortalidad y reingreso por IC tras una descompensación. Se puede potenciar su utilidad pronóstica con valores de BNP, pues la elevación al ingreso de ambos tiene el mayor riesgo de mortalidad por IC¹². En valores seriados, aquellos que no normalizan (CA 125 <35 UI/mL), o peor, que aumentan los niveles posteriormente al alta, tienen un incremento de riesgo de mortalidad ajustado de más de 2 y más de 3 veces respecto al grupo que normaliza, respectivamente¹². La reducción del CA 125 correlaciona con la mejoría clínica en estudios de congestión severa y tratamiento con acetazolamida o diálisis peritoneal.

Permite guiar el tratamiento habiendo demostrado reducción del combinado de reingreso/muerte a 1 año intensificando el tratamiento diurético en función de su elevación.

El CA 125 complementa la utilidad pronóstica de los péptidos natriuréticos con ciertas ventajas sobre estos, pero hay que remarcar que no tiene utilidad diagnóstica como el proBNP/BNP al no ser un biomarcador específico del miocardio. Estas son:

- ▮ Ausencia de variabilidad en insuficiencia renal o con la edad.
- ▮ Es biomarcador de congestión, incluso en fallo derecho.
- ▮ Por la misma razón, su elevación no depende de los valores de FEVI.

Por tanto, los péptidos natriuréticos permiten una evaluación más precisa en pacientes con disfunción ventricular izquierda y grados bajos de congestión, mientras que el CA 125 es más útil en la evaluación del paciente con congestión sistémica. Hay que tener en cuenta su larga vida media y su cinética lenta de producción, por lo que los valores obtenidos no representan la congestión en ese momento, sino de las semanas previas y los valores repetidos deben espaciarse para ver diferencias.

5.4.3. Otros biomarcadores

Adrenomodulina

Se trata de un péptido vasodilatador descubierto inicialmente en el tejido de los feocromocitomas. Se encuentra elevada en plasma en pacientes con IC proporcionalmente a la severidad clínica y hemodinámica. Se cree que tiene un efecto compensador de la situación de vasoconstricción periférica y se ha demostrado como predictor de muerte en pacientes ingresados por IC aguda (BACH trial).

Troponina T e I

Es el marcador de daño miocitario por antonomasia. Una de las causas más frecuentes de elevaciones discretas de troponina es la IC en pacientes sin síndrome coronario e incluso sin enfermedad coronaria. Su determinación se recomienda para descartar una de las causas más frecuentes en IC, la isquemia aguda. Como biomarcador en otros contextos como la evaluación poblacional o en pacientes bajo tratamientos oncológicos cardiotoxicos, su elevación se asocia con mayor probabilidad de disfunción ventricular e IC. Además su elevación es un conocido factor pronóstico de mortalidad, independientemente de la etiología.

ST2

Se trata de una proteína de la familia de los receptores de interleucina, soluble en plasma y cuyas concentraciones elevadas se han demostrado de mal pronóstico a través de todos los estadios de IC con más disfunción ventricular, remodelado adverso y muerte. Su identificación fue “in vitro” y su papel biológico consiste en ser el ligando transmembrana de la IL-33 (análoga de la IL-1) en el cardiomiocito con un papel que parece protector reduciendo la fibrosis miocárdica, hipertrofia miocardiocitaria, apoptosis y mejorando la función del miocardio. Por ello, concentraciones elevadas de ST2 soluble están relacionadas con la progresión de la fibrosis miocárdica. A nivel clínico, tiene un papel complementario al de los péptidos natriuréticos, es aplicable en IC con FEVI_p y FEVI_r y su dinámica con el tratamiento de IC es paralelo al de los péptidos natriuréticos. Además, mantiene su valor pronóstico en situaciones agudas o de IC crónica. Incluso ha demostrado asociarse al riesgo de desarrollo de IC en pacientes sin aparente cardiopatía basal de un estudio poblacional, lo que sugiere que el remodelado cardiaco puede ser detectado antes de que se eleven otros biomarcadores o aparezcan cambios de imagen.

Galectina-3 (GAL-3)

Se trata de otro biomarcador de fibrosis tisular. Es producido por macrófagos activados y se asocia al aumento de colágeno miocárdico en respuesta al daño tisular. A nivel clínico tiene una utilidad similar al ST2, permitiendo detectar remodelado en pacientes aparentemente normales y además con valor pronóstico desfavorable cuando sus concentraciones se elevan tanto en IC con FEVI_p como reducida.

NGAL

La lipocalina asociada a gelatinasa de los neutrófilos (NGAL) se expresa en este tipo celular y en células epiteliales. Sus valores se elevan en insuficiencia cardiaca con valor diagnóstico y pronósticos demostrado en los estudios OPTIMAAL y GALLANT.

Micro RNA (miRNA)

Los fragmentos de RNA circulantes (miRNA) son otro biomarcador prometedor en IC. Su utilidad aún no está validada en grandes estudios y hay múltiples miRNAs identificados como potenciales biomarcadores si bien el miR423-5p, el miR320 y el miR22 son los más conocidos y estudiados.

5.5. Prueba de esfuerzo. Ergoespirometría

La prueba de esfuerzo convencional puede utilizarse aislada o en combinación con técnicas de imagen para el despistaje de cardiopatía isquémica, para la evaluación de la clase funcional y con intención diagnóstica, si los estudios en reposo son normales y discrepantes con la clínica. Pero el test de esfuerzo más utilizado y con importante valor pronóstico en la IC es la ergometría con análisis de gases espirados (ergoespirometría). Sus principales aplicaciones son la evaluación objetiva de la capacidad funcional en pacientes con discrepancia entre la clínica y otras pruebas diagnósticas, establecer el pronóstico en pacientes candidatos a terapias avanzadas (I, C), diagnóstico diferencial de disnea de esfuerzo de causa isquémica o de disnea de origen pulmonar/respiratorio (IIa, C). Por último, también se recomienda en los pacientes con IC que van a ser derivados a un programa de rehabilitación cardiaca, para establecer la clase funcional basal e individualizar el programa de ejercicio (IIa, C).

Las principales variables pronósticas en la IC de la prueba de esfuerzo con consumo de gases se encuentran reflejados a continuación en la Tabla 5¹³.

Medida	IC	Mal pronóstico
Pico VO2 (% del predicho)	↓ (<80%)	<50%
UA	↓ (<40% del pico VO2)	<11 ml/kg/min
Pulso de O2	Ascenso continuo	Patrón en meseta o decreciente
Pendiente de VE/Vco ₂	±	>34
Oscilación de ventilación	Generalmente ausente	Presente
OUES	↓ (<2)	<1,47

Tabla 5. Principales variables pronósticas de la ergoespirometría en insuficiencia cardiaca. O2: oxígeno. OUES: Pendiente de la eficiencia de consumo de oxígenos; UA: Umbral anaerobio; VE/Vco₂: Eficiencia ventilatoria; VO2: consumo de oxígeno.

5.6. Coronariografía y estudio hemodinámico

La coronariografía debe realizarse en los pacientes en los que se espere un potencial beneficio de la revascularización miocárdica. El estudio hemodinámico está justificado y recomendado por las guías de práctica clínica para la valoración de pacientes en IC avanzada que pueden ser candidatos a medidas avanzadas (I,C). La evaluación hemodinámica en pacientes con sospecha de enfermedad pericárdica o para la valoración de hipertensión pulmonar están generalmente recomendadas (IIa,C), si bien la comprobación hemodinámica de presiones elevadas en la IC con FEVip es menos defendida y puede considerarse en casos concretos (IIb, C).

5.7. Anatomía patológica. Biopsia endomiocárdica

Los contextos en los que la biopsia endomiocárdica han sido claramente recomendados son en los pacientes con IC aguda con compromiso hemodinámico o de rápida evolución pese a tratamiento en los que el diagnóstico etiológico puede ser anatomopatológico y difícilmente diagnosticable por pruebas no invasivas (IC con fenotipo grave de causa no isquémica, sospecha de infiltrativas o depósito, miocarditis, infecciosas).

6. Tratamiento

El tratamiento de la IC crónica se puede dividir en 2 grandes grupos en función del valor de FVI: Tratamiento de la IC-FEVIr y tratamiento de la IC-FEVIp. Además, podemos diferenciar entre tratamiento farmacológico, dispositivos (electroestimulación cardiaca, estimulación parasimpática, asistencias circulatorias) y no farmacológico (rehabilitación, medidas de autocuidado, dieta). Prestaremos también atención al tratamiento de la comorbilidad frecuente en la IC (diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar, anemia, valvulopatías...).

Por último, en líneas generales, en situación de IC avanzada el tratamiento puede consistir en sustituir la función cardiaca, bien realizando un trasplante cardiaco o implantando algún sistema de asistencia circulatoria. El trasplante y la asistencia circulatoria serán tratadas a parte en otros capítulos.

6.1. Tratamiento de la IC-FEVIr

El tratamiento médico para la IC se contempla específicamente desde el estadio B, disfunción ventricular asintomática. Dos son los grupos farmacológicos indicados en este primer subgrupo de pacientes: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARAI) y Betabloqueantes.

En los pacientes con IC-FEVIr sintomáticos (estadio C y D) el tratamiento indicado consiste en **cuádruple terapia** con Betabloqueantes, IECA o antagonistas del receptor de angiotensina y la neprilisina (ARNI), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGLT2) y antagonistas del receptor mineralcorticoides (ARM) junto con los diuréticos ("del asa" o en combinación con ellos) necesarios para mantener la euvolemia (Imagen 4).

Además de las medidas farmacológicas, es especialmente importante la prevención de muerte súbita mediante el implante de un desfibrilador automático implantable (DAI). Esta terapia está especialmente indicada en pacientes con cardiopatía de origen isquémico y la estratificación pronóstica en las miocardiopatías no isquémicas es más difícil. Salvo en algunas miocardiopatías dilatadas muy específicas, que se expondrán en capítulos específicos, en la miocardiopatía dilatada no isquémica de origen idiopático el implante de DAI para prevenir la muerte súbita tiene un nivel de recomendación IIa, nivel de evidencia B.

Las dosis de inicio y dosis objetivo alcanzadas en los ensayos clínicos que han forjado la evidencia y dan soporte a su recomendación se pueden consultar en la Tabla 6. Respecto al orden y momento de inicio no hay recomendaciones claras debido a la heterogeneidad de los ensayos clínicos y ausencia de estudios dirigidos específicamente a este fin. En función del fenotipo del paciente, presión arterial, congestión o bajo gasto, presencia de arritmias o miocardiopatía de base pueden iniciarse diferentes combinaciones con o sin betabloqueantes, con o sin vasodilatadores. En lo que hay consenso es que los pacientes se benefician más de la cuádruple terapia a dosis bajas que dosis plenas de alguno de los fármacos, por lo que se puede contemplar reducir la dosis de algún agente aislado para permitir la tolerancia de otro grupo farmacológico. Igualmente, tras alcanzar la euvolemia, la reducción del diurético de asa puede ayudar a introducir o titular medicación con beneficio pronóstico, siempre y cuando no sea a expensas de aumentar la congestión.

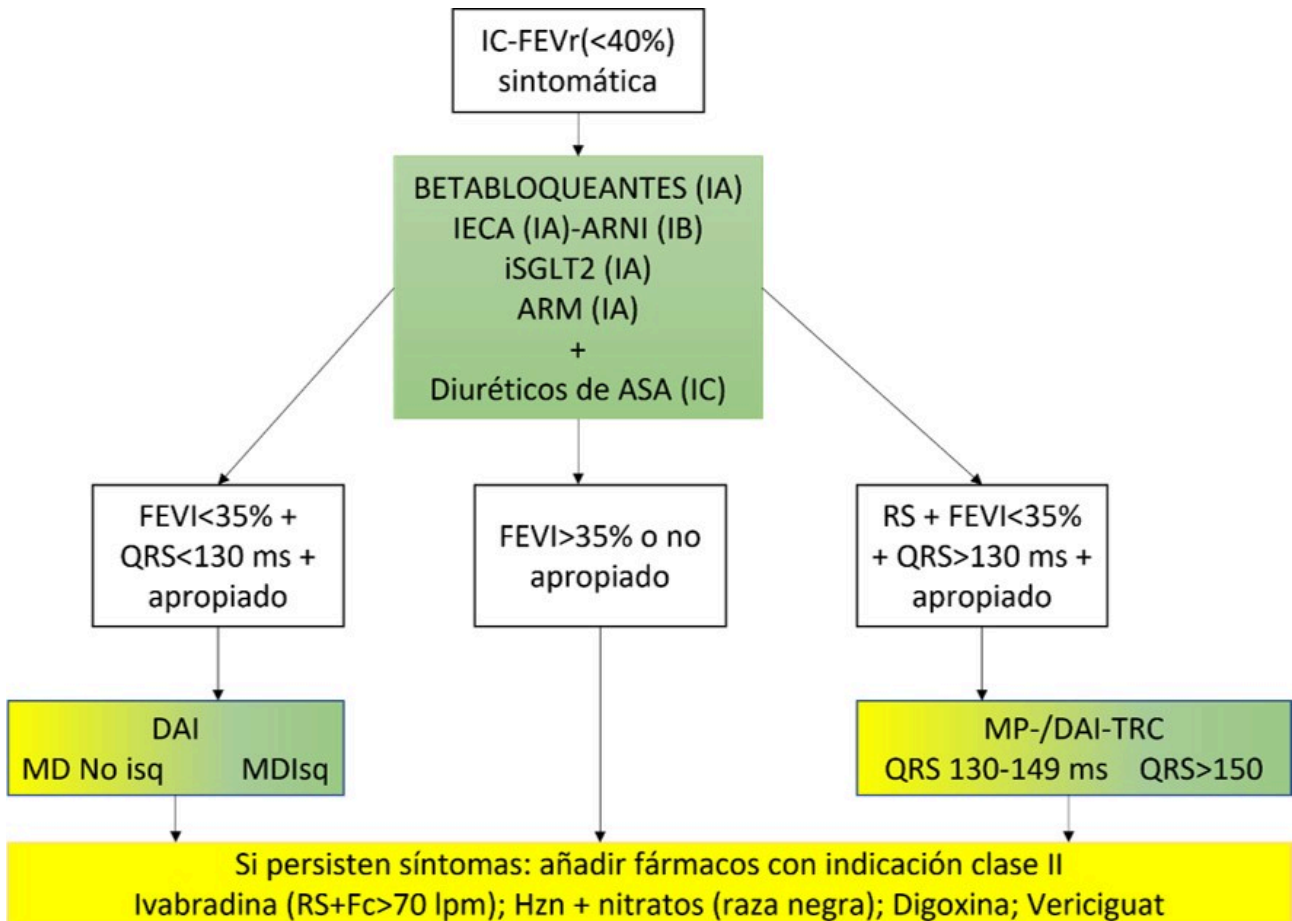


Imagen 4. Tratamiento de la IC-FEVr en pacientes sintomáticos según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología. Entre paréntesis se muestra el nivel de recomendación y la evidencia científica. DAI: Desfibrilador automático implantable; Hzn: Hidralazina; IECA: Inhibidor del enzima convertor de angiotensina. MD No Isq: miocardiopatía no isquémica; MDIsq: Miocardiopatía isquémica; MP: Marcapasos; RS: ritmo sinusal; TRC: Terapia de resincronización. En verde, nivel de recomendación I; En amarillo nivel de recomendación II.

	Dosis de inicio	Dosis objetivo
IECA		
Enalapril	2.5 mg/12h	10-20 mg/12h
Captopril	6.25 mg/8h	50 mg/8h
Lisinopril	2.5-5 mg/24h	20-35 mg/24h
Ramipril	2.5 mg/12h	5 mg/12h
Trandolapril	0.5 mg/24h	4 mg/24h
ARNI		
Sacubitril/Valsartan	49/51 mg/12h*	97/103 mg/12h
Antagonistas del receptor mineralcorticoide		
Espironolactona	25 mg/24h	50 mg/24h
Eplerenona	25 mg/24h	50 mg/24h
Betabloqueantes		
Bisoprolol	1.25 mg/24h	10 mg/24h
Carvedilol	3.125 mg/12h	25 mg/12h [#]
Metoprolol	12.5-25 mg/24h	200 mg/24h
Nevibolol [†]	1.25 mg/24h	10 mg/24h
iSGLT2		
Dapagliflozina	10 mg/24h	10 mg/24h
Empagliflozina	10 mg/24h	10 mg/24h
Otros		
Candesartan	4 mg/24h	32 mg/24h
Losartan	50 mg/24h	150 mg/24h
Valsartan	40 mg/12h	160 mg/12h
Ivabradina	5 mg/12h	7.5 mg/12h
Vericiguat	2.5 mg/24h	10 mg/24h
Digoxina ^{††}	0.0625 mg/24h	0.25 mg/24h
Hidralazina/dinitrato de isosorbide	37.5/20 mg cada 8h	75/40 mg cada 8h

Tabla 6. Dosis de inicio y objetivo de los principales fármacos para el tratamiento de IC-FEVIr.

*Está comercializada la dosis de Sacubitril/Valsartan 24/26 mg que no ha sido probada en los ensayos clínicos.

[#]Una dosis de 50 mg/12h se ha ensayado en pacientes con >85 kg.

[†]No ha demostrado disminución de mortalidad CV o por todas las causas el IC (o ha demostrado no inferioridad frente a otro agente que lo ha demostrado).

^{††}Controlar según niveles plasmáticos para mantener en rango 0.8-1.2 ng/dL.

En último lugar, hay que recordar, que los calcioantagonistas cardioselectivos verapamilo y diltiazem están desaconsejados (IIIA) en pacientes con IC.

RECUERDA



- Actualmente el tratamiento de beneficio pronóstico consta de 4 fármacos: IECA/ARAII/ARNI, Beta-bloqueantes, inhibidores del receptor mineralcorticoide e inhibidores SGLT2.
- La indicación del inhibidor de neprilisina (sacubitril/valsartan) es IB y puede iniciarse directamente con seguridad, sin inicio de IECA previo.
- Se debe espaciar al menos 36 horas la última dosis de IECA y la primera de sacubitril/valsartan.
- Los iSGLT2 que han demostrado beneficio en el tratamiento de IC-FEVIr son Dapagliflozina y Empagliflozina. Empagliflozina ha mejorado el combinado de mortalidad-hospitalización por IC en FE-Vlp, pero no está incluida esta indicación en las guías aún.
- No hay evidencia aún para indicar un orden de inicio concreto.
- En IC-FEVIr los calcioantagonistas cardioselectivos (verapamilo y diltiazem) están contraindicados (Recomendación clase III).

6.1.1. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y neprilisina

La inhibición del SRA fue la primera estrategia farmacológica en demostrar beneficio pronóstico en IC con FEVI reducida. Múltiples estudios han demostrado el beneficio de IECA y ARA en mortalidad y reducción de síntomas y hospitalizaciones por IC (CONSENSUS, VAL-HF, SOLVD, V-HeFT II, ATLAS, CHARM...). Su efecto, fundamentado en la inhibición neurohormonal que hemos explicado en el apartado de fisiopatología, junto con la vasodilatación periférica reduce precarga y postcarga y mejora el remodelado cardiaco. Deben indicarse en todos los pacientes salvo intolerancia o alergia. Los IECA y ARA son fármacos muy seguros, con gran experiencia de uso. Entre sus efectos secundarios que más habitualmente producen discontinuación está la tos seca de los IECA (también los ARA pueden producirla, aunque en menor intensidad y suelen ser el tratamiento de elección)

La inhibición añadida de la neprilisina en combinación con la inhibición del receptor de angiotensina demostró más tarde un beneficio superior al de Enalapril en pacientes sintomáticos que habían tolerado Enalapril (Estudio PARADIGM-HF). La reducción de mortalidad obligó a detener precozmente el estudio en uno de los análisis intermedios, introduciéndose en las Guías de Práctica clínica en 2016. El Sacubitril/Valsartan demostró reducción del objetivo primario del combinado de muerte por todas las causas y reingresos por insuficiencia cardiaca, además de mantener la significación en los objetivos secundarios individuales de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular e ingreso por insuficiencia cardiaca. La reducción de mortalidad cardiovascular se justificaba en una importante proporción por reducción de la muerte súbita. Análisis posteriores demostraron mejoría de clase funcional y calidad de vida, menor necesidad de insulina en pacientes diabéticos, menor deterioro de función renal y menor tasa de hiperpotasemia entre los pacientes tratados con sacubitril/valsartan. Su efecto adverso más importante es la hipotensión, pero pese a ella, los pacientes se benefician del efecto de este fármaco. Dos estudios han estudiado su inicio en pacientes hospitalizados (PIONER-HF y TRANSITION) habiendo demostrado que es seguro, con mejoría de la mortalidad CV y hospitalización por IC frente a Enalapril. Su inicio en pacientes con IC *de novo* no ha sido específicamente estudiado, pero analizando el subgrupo de pacientes del PROVE-HF que iniciaron sacubitril/valsartan sin tratamiento previo con IECA/ARA se observó una reducción de NTproBNP y mejoría en el remodelado igual o superior a los pacientes que no eran naive en tratamiento con IECA/ARA. A modo práctico, conviene recordar, que el inicio de sacubitril/valsartan en pacientes con tratamiento previo con IECA debe ser al menos **36h después de la última dosis** administrada, para prevenir el angioedema.

Por último, los inhibidores del receptor mineralcorticoide (espironolactona y Eplerenona) se utilizan desde finales del siglo XX con la publicación del estudio RALES que demostró mejoría de supervivencia y reducción de hospitalización en pacientes con IC avanzada (CF III-IV) que recibían aldosterona. Posteriormente el EMPHASIS y el EPHEUS han completado la indicación de los antialdosterónicos en pacientes con IC-FEVIr sintomáticos. El efecto secundario más peligroso es la hiperpotasemia y es imprescindible controlar los niveles de potasio sérico tras el inicio y a lo largo del tratamiento. Aunque se asume un beneficio de clase, la espironolactona es menos selectiva en la unión al receptor mineralcorticoide de la aldosterona y por tanto inhibe en mayor proporción otros receptores esteroides (corticosteroide o androsteroides) por lo que produce más ginecomastia dolorosa, especialmente en varones.

6.1.2. Betabloqueantes

Los betabloqueantes reducen mortalidad y morbilidad (ingresos por IC, arritmias) en pacientes con IC-FEVIr. Algunos de los ensayos más importantes han sido USCP (Carvedilol), MERIT-HF (Metoprolol), CIBIS-2 (Bisoprolol), COPERNICUS (carvedilol), COMET (carvedilol vs metoprolol) o SENIORS (Nevibolol).

No hay evidencia en cuanto al momento de inicio respecto a IECA/ARA pero se recomienda que el paciente esté euvolémico y hemodinámicamente estable antes de su uso. Posteriormente, la titulación debe ser cuidadosa hasta la dosis mayor tolerada, con el objetivo de alcanzar frecuencia cardiaca menor de 70 lpm en reposo. Es controvertido su utilización en pacientes con FA, ya que en un metanálisis individualizado de los estudios disponibles, no se demostró beneficio en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, ya que tampoco se demostró un riesgo en su uso, las guías de la ESC no hacen diferenciación para este subgrupo de pacientes.

6.1.3. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGLT2)

Los iSGLT2 son un grupo de antidiabéticos que han demostrado importante beneficio pronóstico en pacientes diabéticos y no diabéticos con insuficiencia cardiaca, habiéndose incorporado recientemente a las recomendaciones de las guías con clase IA tras dos ensayos aleatorizados y randomizados que han demostrado su mejoría pronóstica y sintomática (DAPA-HF y EMPEROR-Reduce). Tras la publicación del EMPAREG que demostró una importante reducción del diagnóstico de IC e ingreso por esta causa en pacientes diabéticos tratados con Empagliflozina y ante el perfil de seguridad de estos fármacos, que no produce hipoglucemia, se diseñaron los estudios mencionados en pacientes con IC-FEVIr independientemente de que fueran o no diabéticos. Su efecto diurético y natriurético les hace especialmente interesantes en pacientes congestivos y puede conllevar la reducción de diuréticos de asa.

El inhibidor dual del cotransportador sodio-glucosa tipo 1 y 2, Sotagliflozina, también ha sido estudiado en el estudio SOLOIST-WHF en pacientes diabéticos ingresados por IC con resultados favorables evitando reingreso y mortalidad.

En cuanto a sus efectos secundarios, pueden aparecer infecciones fúngicas génito-urinarias y puede observarse un aumento discreto en las cifras de creatinina tras su inicio, pero este último hecho no debe suponer un abandono de la medicación, pues incluso parece que puede tener un papel nefroprotector como se ha observado en múltiples estudios (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS; DECLARE-TIMI58 o VERTIS-CV).

6.1.4. Nuevos tratamientos farmacológicos

Recientemente se han publicado dos estudios favorables con agentes que tienen su objetivo terapéutico en nuevas dianas con base fisiopatológica.

En primer lugar, el estudio VICTORIA ha demostrado el beneficio de vericiguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs), en pacientes con IC-FEVIR y un perfil clínico sintomático y grave (FEVI media 28%, un 40% estaban en CF III y NTproBNP medio muy elevado en comparación a otros estudios de IC). El vericiguat aumenta la sensibilidad de la GCs al NO y aumenta la producción de cGMP independientemente de NO, con el objetivo de mejorar la vasodilatación periférica y la disfunción miocárdica producto de los niveles reducidos de cGMP en IC (ver apartado de fisiopatología). Este estudio consiguió demostrar un beneficio en el objetivo primario combinado de muerte cardiovascular o ingreso por IC a expensas de este segundo, sin reducción de mortalidad cardiovascular ni mortalidad por todas las causas frente a placebo en pacientes con tratamiento optimizado (sin iSGLT2 ya que aún no estaban incluidos como tratamiento médico óptimo). Por ello, actualmente tiene una indicación IIB en pacientes con tratamiento optimizado.

El segundo estudio recientemente publicado con nuevas dianas terapéuticas es el GALACTIC-HF que ha demostrado el beneficio de Omecamtiv Mercabil, un activador selectivo de la miosina que permite la optimización de las uniones actina-miosina en el proceso de contractilidad de la sarcómera. El estudio GALACTIC-HF era un fase III, con 4 grupos (3 dosis de tratamiento frente a placebo) que estudió a 8256 pacientes durante casi 2 años. El objetivo primario de muerte cardiovascular o evento por IC fue alcanzado significativamente en los pacientes que recibieron omecamtiv mercabil pero no se demostró una reducción en mortalidad cardiovascular de forma aislada, siendo el beneficio discreto en términos cuantitativos.

6.1.5. Diuréticos. Tratamiento de la congestión

El tratamiento diurético ha sido siempre la piedra angular para aliviar la congestión y existen recomendaciones recientes⁸ en el manejo de esos fármacos, utilizados hasta ahora bajo muchos criterios y escasa evidencia.

La base del tratamiento diurético en la IC son los diuréticos del asa (furosemida, bumetanida, torasemida y ácido etacrínico). Se suele utilizar la furosemida. Su biodisponibilidad es variable y puede verse severamente afectada por la congestión del tubo digestivo y por las comidas. Su efecto se produce en el interior de la nefrona, por lo que tiene que alcanzar el túbulo proximal mediante su excreción a través del intercambiador de ácidos orgánicos, por lo que compite con el ácido úrico. La concentración plasmática no se relaciona con la intensidad del efecto, pues es la concentración intratubular la que es verdaderamente eficaz. En el asa de Henle inhibe el transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ aumentando la concentración de sodio intratubular que se presenta al túbulo distal. El uso crónico de diuréticos de asa, produce una hipertrofia e hiperfunción de las células del túbulo contorneado distal en su primera porción, lo que disminuye su natriuresis eficaz. Esto se denomina "fenómeno de frenada" y es una de las causas de la resistencia a diuréticos. El uso combinado con tiazidas, que inhiben la recuperación en esta parte del túbulo distal, puede ayudar a aumentar la diuresis cuando se sospecha este fenómeno y es la primera combinación recomendada (junto con los ARM que ya están presentes en muchos pacientes como parte del tratamiento de beneficio pronóstico que hemos visto en el apartado previo).

El bloqueo secuencial de la nefrona consiste en ir bloqueando progresivamente los puntos de reabsorción de sodio con intención de aumentar la natriuresis. Al bloqueo habitual en los tres puntos comentados (asa de Henle, túbulo contorneado distal proximal y túbulo contorneado distal en su segunda porción) se añade el bloqueo del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el túbulo contorneado proximal (por los iSGLT2). Esta natriuresis se acompaña además del efecto osmótico de la glucosuria. Tras este cuádruple bloqueo, hay cierta evidencia sobre la seguridad de utilización de acetazolamida para bloquear la acción de la anhidrasa carbónica y aumentar la presencia de sodio y bicarbonato a nivel del túbulo contorneado proximal. Se debe evitar este diurético en situaciones de acidosis. Por último, si estas estrategias fallan, se podría utilizar los inhibidores del receptor de la vasopresina tipo 2 que resultan en disminución de las acuaporinas del túbulo colector (tolvaptán) y producen una importantísima pérdida de líquido (agua libre, más que sodio) habiéndose utilizado para el tratamiento de la hiponatremia. En insuficiencia cardiaca, el estudio EVEREST fracasó en la demostración de beneficio pronóstico, observándose pérdida ponderal más rápida que con placebo en los pacientes tratados con tolvaptán. Sus efectos secundarios (Sed, hipotensión, fracaso renal) y su alto coste, han limitado su uso habitual. Actualmente sólo se contemplan para el tratamiento de la congestión avanzada que, cuando causa hiponatremia hipoosmolar por aumento de la vasopresina secundaria a la IC, ayuda a recuperar eficazmente los niveles de natremia.

Por último, cuando las estrategias medicamentosas fallan, están las terapias de sustitución de la función renal. La ultrafiltración no ha demostrado beneficio en pacientes con IC aguda y los escasos ensayos de ultrafiltración en pacientes con congestión crónica no están publicados (PURE-HF) por un reclutamiento muy bajo (62 de los más de 800 pacientes necesarios para el diseño). La diálisis peritoneal sí tiene evidencia en cuanto a beneficio en morbilidad, disminuyendo las hospitalizaciones por IC y mejorando la calidad de vida y clase funcional en estudios pequeños, muchos unicéntricos, prospectivos, comparados con tratamiento estándar y no ciegos.

6.1.6. Terapia de resincronización

La terapia de resincronización (TRC), con o sin desfibrilador, es otro de los grandes avances en la mejoría del pronóstico de los pacientes con IC. Basada en el intento de corrección del movimiento desincronizado que se produce en los corazones con bloqueo de rama izquierda por el orden anormal de la despolarización, se han hecho muchos intentos de aumentar su eficacia con técnicas de imagen, principalmente ecocardiográficas. Sin embargo, el único marcador pronóstico de eficacia es la anchura final del QRS.

Como veíamos en el inicio del apartado, la indicación principal de la TRC es en pacientes sintomáticos, en ritmo sinusal, con FVI \leq 35% y bloqueo de rama izquierda muy ancho ($>$ 150 ms). Si el QRS no es tan ancho, también se ha demostrado beneficio y se indica el implante de TRC por encima de 130 ms. Por debajo de esta cifra, se ha postulado probable daño entre los resultados de algunos estudios y no se recomienda. Se resumen a continuación las evidencias sobre la utilización de TRC en la IC crónica (Tabla 7).

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
La TRC se recomienda en pacientes con FEVI \leq 35% sintomáticos a pesar de TMO, en ritmo sinusal y un QRS \geq 150 ms con morfología de BRI para reducir síntomas, morbilidad y mortalidad por IC.	I	A
La TRC se recomienda en pacientes con bloqueo AV de alto grado y FEVIr que necesiten electroestimulación, independientemente de la anchura del QRS, presencia de FA o síntomas.	I	A
La TRC se puede contemplar en pacientes con FEVI \leq 35% sintomáticos a pesar de TMO, en ritmo sinusal y un QRS \geq 150 ms con morfología de BRI para reducir síntomas, morbilidad y mortalidad por IC.	Ila	B
La TRC se puede contemplar en pacientes con FEVI \leq 35% sintomáticos a pesar de TMO, en ritmo sinusal y un QRS 130-149 ms con morfología de BRI para reducir síntomas, morbilidad y mortalidad por IC	Ila	B
Pacientes con FEVI \leq 35% que han recibido un marcapasos o DAI convencionales que desarrollan síntomas de IC y tienen una proporción de estimulación en VD significativa, deben plantearse para cambio a TRC.	Ila	B
La TRC podría plantearse en pacientes con FEVI \leq 35% sintomáticos a pesar de TMO, en ritmo sinusal y un QRS 130-149 ms SIN morfología de BRI para reducir síntomas, morbilidad y mortalidad por IC	IIB	B
No se recomienda el implante de TRC en pacientes con IC-FEVIr que tienen QRS $<$ 130 ms que no precisen electroestimulación por desarrollo de bloqueo AV de alto grado.	III	A

Tabla 7. Indicaciones de terapia de resincronización (TRC) en pacientes con IC-FEVIr. TMO: tratamiento médico óptimo. BRI: Bloqueo de rama izquierda.

En cuanto a si la TRC se realiza con o sin DAI, el estudio DANISH no observó diferencias en mortalidad entre ambos grupos, si bien no se diseñó con una n suficiente para tener una potencia capaz de demostrarlo. Sí parece que en pacientes más jóvenes, el beneficio en supervivencia es claro en la rama del DAI.

Por último, en pacientes con fibrilación auricular (FA) la evidencia es muy escasa pero mientras se pueda asegurar un % de estimulación suficientemente alto, en pacientes sintomáticos con QRS ancho mayor o igual a 150 ms, se considera indicado.

6.1.7. Otros dispositivos

Otros dispositivos de electroestimulación en estudio están demostrando cierto beneficio en pacientes con IC-FEVIr.

Los moduladores de la contractilidad cardiaca (CCM) han demostrado beneficio discreto en síntomas y calidad de vida en pacientes sintomáticos con IC-FEVIr entre 25 y 45% y QRS estrecho ($<$ 130 ms). Este dispositivo pretende administrar impulsos eléctricos durante el periodo refractario, intentando corregir el desbalance del calcio intramiocitario.

Los dispositivos moduladores del sistema parasimpático también han demostrado cierta mejoría en síntomas y calidad de vida a través de la estimulación del nervio vago. Estos dispositivos en conjunto no tienen suficiente relevancia en mejoría de morbimortalidad como para estar incluidos todavía en las guías.

6.2. Tratamiento de la IC-FEVIr

Como ha ocurrido históricamente en estos pacientes, no ha habido estudios dirigidos al tratamiento específico de la IC con FEVI entre 40 y 50%. Se puede decir que no hay evidencia científica para el tratamiento con los fármacos de beneficio pronóstico de la IC-FEVIr, sin embargo pacientes que estarían clasificados en este rango de FEVI extraídos de estudios realizados en IC-FEVIp con sacubitril/valsartan o MRA sí se han beneficiado. Además, debido a la heterogeneidad de los criterios de inclusión de los estudios de IC con IECA, ARA, ARM o betabloquantes, muchos pacientes con FEVI 40-50% fueron incluidos en estos estudios. Por ello, las guías contemplan el tratamiento con todos los fármacos de beneficio pronóstico con una clase IIbC y dejan los diuréticos de asa como el tratamiento sintomático de elección (clase I, C) en pacientes congestivos.

En cuanto a los dispositivos, algunos estudios de TRC fueron diseñados para pacientes con IC-FEVI_{mr} ante evidencias de posible beneficio en este subgrupo, pero fueron abandonados por dificultades en el reclutamiento. Un dispositivo de shunt interatrial sí ha sido estudiado en pacientes con FEVI>40% en un ensayo de seguridad, pendiente de finalizar para demostrar su utilidad.

6.3. Tratamiento de la IC-FEVI_p

Todos los estudios realizados en IC-FEVI_p han fracasado en demostrar beneficio en su objetivo primario salvo el recientemente publicado EMPEROR-preserved. Este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado con Empagliflozina 10 mg redujo el combinado de muerte cardiovascular y hospitalización por IC en pacientes con IC y FEVI>45%. El beneficio fue modesto y a expensas de reducir las hospitalizaciones y no la mortalidad CV, que analizada de forma independiente no alcanzaba significación. Veremos el reflejo de este estudio en las próximas guías de práctica clínica, pues por el momento no hay recomendaciones específicas para ningún fármaco, salvo los diuréticos de asa en pacientes congestivos (Clase I, nivel de evidencia C). La otra recomendación clase I, evidencia C, es que en pacientes con IC-FEVI_p debe tratarse la causa etiológica y la comorbilidad no cardiovascular.

No obstante, algunos fármacos han demostrado mejoría de síntomas o han alcanzado tendencias verdaderamente cercanas al beneficio clínico (por ejemplo, la reducción de un 11% del riesgo relativo de mortalidad cardiovascular y reingreso por IC en pacientes tratados con Candesartan, $p=0,051$, del estudio CHARM-preserved). De forma similar, el PARAMOUNT realizado con sacubitril/valsartan en pacientes con FEVI \geq 45% demostró beneficio en un end-point blando como es el valor de NTproBNP, quedándose a las puertas de la significación en el estudio PARAGON, donde se rozó la significación en la reducción de los ingresos por IC.

Es interesante destacar también el papel de los ARM, que demostraron mejoría de parámetros subrogados de alteración diastólica en ecocardiograma en el ALDO-HF y una mejoría del end-point primario de muerte por IC, parada cardiaca y reingreso por IC en el TOPCAT, pero en el subgrupo con FEVI<55%.

6.4. Programas multidisciplinarios, ejercicio y medidas no farmacológicas

El pronóstico en la IC es muy dependiente del cuidado de los pacientes. Esta labor llevada a cabo por la figura del "cuidado" por antonomasia, la enfermería, ha demostrado importantísimos beneficios pronósticos. Sus indicaciones, beneficios y nivel de recomendación/evidencia se resumen en la Tabla 8.

Además, el ejercicio físico ayuda a mejorar la calidad de vida, capacidad de ejercicio y reduce hospitalizaciones por IC en los pacientes que lo realizan. Aunque no hay datos en pacientes específicamente con FEVI_{mr}, los beneficios con FEVI_r y FEVI_p hacen pensar que debe aplicarse también (Tabla 8).

Es muy importante complementar estas medidas no farmacológicas con educación en hábitos saludables, dietas adecuadas haciendo hincapié en evitar transgresiones, reducción de peso, abandono de tóxicos (tabaco, drogas o alcohol), higiene del sueño, recomendaciones sobre relaciones sexuales, hidratación, autoajuste de diuréticos, cumplimiento terapéutico, etc...

Recomendación	Clase/ evidencia	Hospitalización IC	Mortalidad
Se recomienda la inclusión en programas multidisciplinares de manejo de IC	IA	↓	↓
Se recomiendan estrategias de autocuidado	IA	↓	↓
Los programas domiciliarios o ambulatorios son recomendables	IA	↓	↓
Se recomienda vacunación antigripal y antineumocócica	IlaB	↓	=
La realización de ejercicio es recomendable en pacientes que lo toleren para mejorar capacidad física, calidad de vida y reducir hospitalizaciones	IA	↓	=
La inclusión en programas de rehabilitación cardíaca se debe considerar en pacientes frágiles, con enfermedad más avanzada o comorbilidades	IlaC	=	=

Tabla 8. Estrategias multidisciplinares en IC. Recomendaciones de la ESC.

6.5. Tratamiento de las comorbilidades

6.5.1. Fibrilación auricular (FA)

Causa de descompensación de IC crónica y en algunas ocasiones causa única de IC por miocardiopatía. Algunas consideraciones importantes en su manejo se tratan en este apartado, pero la FA se trata ampliamente en el Tema 14.

El tratamiento anticoagulante como prevención primaria de ictus se rige por las mismas recomendaciones (CHADS-VASC 2 para varones y 3 para mujeres), siendo la disfunción ventricular severa un punto de la escala. Por lo que incluso en pacientes sin otros factores de riesgo se puede contemplar la anticoagulación por FA con disfunción ventricular severa. En ausencia de FA, aunque el riesgo embólico de la disfunción ventricular es superior al de la población general, ningún estudio de anticoagulantes en prevención primaria (WARCEF con Warfarina o COMMANDER con dosis reducidas de rivaroxabán) han demostrado beneficio en mortalidad, pues a pesar de reducir la tasa de ictus, la incidencia de hemorragia anula el beneficio neto.

Debe intentarse un manejo con control del ritmo, si bien en estudios aleatorizados no se han encontrado grandes beneficios de esta estrategia frente al control de frecuencia. En el estudio CASTLE que valoraba la ablación de venas pulmonares como tratamiento de la FA en pacientes con FEVI < 35% hubo beneficio en la estrategia de ablación con reducción en el combinado de mortalidad global, mortalidad cardiovascular e ingresos por IC, si bien el estudio excluyó a miles de pacientes (más de 3000 elegibles, 363 incluidos) con una tasa de eventos clínicos muy baja, no era ciego y hubo una importante cantidad de cruzamientos entre los grupos de tratamiento médico y ablación.

El fármaco antiarrítmico de elección para mantener el ritmo sinusal es la amiodarona y el betabloqueante debe ser la primera elección para el control de frecuencia, reservando la digoxina para las situaciones de inestabilidad hemodinámica, cuando el betabloqueante está contraindicado o no ha sido tolerado o para pacientes que persisten taquicárdicos pese a dosis máxima tolerada. En pacientes en CF IV de la NYHA o inestables, la amiodarona puede utilizarse también con intención de control de frecuencia. En casos refractarios o que persisten sintomáticos puede considerarse la opción de estimulación biventricular (TRC) y ablación del nodo AV (NAV).

6.5.2. Síndrome coronario crónico

La revascularización de pacientes con insuficiencia cardíaca debe ser un objetivo etiológico ya que puede mejorar la FEVI o los síntomas en caso de FEVIp.

En pacientes con enfermedad multivaso y criterios de revascularización quirúrgica con FEVI \leq 35% el estudio STICH demostró a muy largo plazo (10 años) que la revascularización quirúrgica reducía la mortalidad global además del combinado de mortalidad y reingreso de causa cardiovascular. Guiarse por isquemia, angina o viabilidad no mejoró los resultados.

El modo de revascularización quirúrgico o percutáneo no ha sido evaluado en estudios aleatorizados, ya que los pacientes con FEVIr fueron excluidos. La información obtenida de registros no ha encontrado diferencias en mortalidad, pero la revascularización percutánea se asocia a necesidad de nuevas revascularizaciones mientras que la cirugía a más ictus. Los beneficios de la cirugía se han observado sobre todo en pacientes diabéticos con enfermedad multivaso y disfunción ventricular severa con menor riesgo de muerte o complicación cardiovascular mayor frente a los tratados percutáneamente. Estos resultados han sido corroborados en 2 meta-análisis tanto frente a PCI como a tratamiento médico.

No hay estudios aleatorizados publicados que hayan comparado la revascularización percutánea con el tratamiento médico en pacientes con IC-FEVIr y enfermedad coronaria, a expensas de la publicación del REVIVED-BCIS2, finalizado el reclutamiento.

6.5.3. Valvulopatías

Este apartado será tratado de forma específica en los temas correspondientes a la patología de cada válvula.

6.5.4. Diabetes

Aunque el tratamiento de la IC es similar en pacientes diabéticos y no diabéticos, el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) en pacientes con IC tiene sus peculiaridades bajo 2 premisas de seguridad y de beneficio para la IC.

Los fármacos más seguros y que han demostrado beneficio pronóstico en IC son los iSGLT2, que ya hemos comentado. Su indicación es clase I A tanto en diabéticos con IC-FEVIr como en aquellos diabéticos con factores de riesgo CV para reducir la incidencia de IC. No tenemos aún el grado de recomendación de la Empagliflozina en IC-FEVIp o IC-FEVIr, pero el EMPEROR-preserved ha conseguido alcanzar su objetivo primario de forma significativa (reducción de mortalidad cardiovascular e ingreso por IC).

En cuanto a otros fármacos se encuentran:

- ▮ Metformina: Se considera segura en monoterapia o combinación con insulina o sulfonilureas. No hay estudios aleatorizados y controlados en IC que hayan demostrado su beneficio en pacientes con IC y se desaconseja en pacientes con enfermedad renal o hepática graves por riesgo de acidosis láctica.
- ▮ Inhibidores DPP4: Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 no tienen indicación para reducir eventos cardiovasculares en pacientes con IC. Además, dos de ellos han demostrado daño con un incremento del 27% en las hospitalizaciones por IC en un ensayo con saxagliptin y un incremento en volúmenes ventriculares, IC y mortalidad en otro pequeño estudio con vidagliptina. Alogliptina, sitagliptina y linagliptina no se han asociado a efectos adversos en pacientes con IC.
- ▮ Análogos de GLP-1: Los péptidos agonistas del receptor glucagón tipo 1 (Glucagón-like peptides type 1) reducen el riesgo de infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular en pacientes con diabetes, si bien no tienen un beneficio directo sobre la IC. Liraglutide asoció un aumento de eventos adversos cardiovasculares y de frecuencia cardiaca en un estudio de 243 pacientes con IC-FEVIr y un efecto neutro en otro ensayo de 300 pacientes pero con aumento numérico (no significativo estadísticamente) de muertes y hospitalizaciones por IC, por lo que tampoco se indican específicamente en esta patología.
- ▮ Insulina: necesaria en diabéticos tipo 1 y en algunos tipo 2. Se trata de una hormona antinatriurética y serias dudas sobre su seguridad en IC se habían postulado. Sin embargo, no se ha observado empeoramiento en un ensayo randomizado y controlado ni hay evidencia en meta-análisis de que predis-

ponga a IC. El uso de insulina sí se asoció a peores resultados en estudios retrospectivos de los ensayos clínicos, por lo que su utilización en IC debe estar supervisada.

- Sulfonilureas: Este grupo de fármacos se han asociado a empeoramiento de IC en algunos ensayos, por lo que su utilización se considera bajo supervisión cercana.
- Tiazolidionas: Por último, las glitazonas o tiazolidionas están contraindicadas en pacientes con IC ya que retienen agua y sodio y se asocian a empeoramiento de IC y riesgo de ingreso por esta causa.

RECUERDA



Los fármacos no seguros en IC para el tratamiento de la diabetes son:

- Vidagliptina y saxagliptina.
- Liraglutide.
- Sulfonilureas.
- Glitazonas.

6.5.5. Alteraciones tiroideas

Las alteraciones tiroideas tanto hiper como hipotiroidismo pueden ser causa de descompensación de IC. El manejo es el estándar de las guías de endocrino, si bien puede considerarse un tratamiento más precoz, con niveles de TSH entre 7 y 10 mUI/L en el hipotiroidismo (habitualmente se trata a partir de 10 mUI/L).

6.5.6. Obesidad

Es un factor de riesgo cardiovascular y un factor de riesgo de padecer IC-FEVIp. En los pacientes con IC-FEVIr se da la llamada paradoja de la obesidad, en la que pacientes con IMC alto (>30) tienen mejor pronóstico que pacientes con peso normal y, sobre todo, bajo. Al ajustar por otros factores este “beneficio” se corrige. Este fenómeno no ocurre en pacientes diabéticos.

Otras consideraciones es que el NTproBNP puede estar bajo, que los obesos sarcopénicos tienen peor pronóstico que los obesos entrenados y que por el momento, el ejercicio y reducción calórica únicamente han supuesto una mejoría de capacidad de esfuerzo y calidad de vida en pacientes con IC-FEVIp.

6.5.7. Fragilidad, desnutrición y caquexia

La fragilidad es un síndrome complejo que afecta de forma frecuente a los pacientes con IC (hasta el 45%) y es un indicador independiente de mal pronóstico. El tratamiento específico de la fragilidad debe ser multifactorial y tener como objetivo sus múltiples componentes (suplementación dietética, ejercicio, tratamiento de la comorbilidad física, psicológica, social y funcional).

La caquexia es un síndrome metabólico complejo que produce pérdida de masa muscular y se define como pérdida de peso libre de edema mayor al 5% en 1 año o menos. Afecta al 5-15% de los pacientes con IC, es más frecuente en IC-FEVIr y avanzada y asocia mal pronóstico con reducción de capacidad funcional y mortalidad. Al no ser un síntoma específico, debe realizarse diagnóstico diferencial con otras patologías.

La sarcopenia se define como la pérdida de masa muscular junto con pérdida de funcionalidad, fuerza y acción del músculo esquelético, medido como la disminución en las 4 extremidades de la fuerza 2 desviaciones estándar de la media de un grupo sano de 18-40 años de edad con un valor de corte de 7.26 kg/m². Su tratamiento específico ha dado resultado en términos de mejoría de fuerza en pequeños estudios, si bien no hay demostración de beneficio en resultados a largo plazo de IC. Puesto que su principal tratamiento es el ejercicio físico, se recomienda como en cualquier paciente de IC.

6.5.8. Deficiencia de hierro

El déficit de hierro y la anemia son prevalentes en los pacientes con IC y se asocian de forma independiente a reducción de capacidad funcional, aumento de hospitalización por IC, mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Las múltiples funciones del hierro en el organismo van desde la producción energética en la cadena respiratoria mitocondrial hasta el transporte de hemoglobina. Su déficit asocia generalmente fatigabilidad y deterioro funcional y en muchas ocasiones potencian la disnea y fatigabilidad propia de la IC.

Por tanto, se recomienda control analítico seriado con parámetros de hierro para detección de su déficit en los pacientes con IC (Nivel de recomendación I C). Los criterios para definir anemia y ferropenia son:

- ▮ **Déficit de hierro:** Ferritina <100, ferritina 100-299 con índice de saturación de transferrina (IST) <20%. El receptor soluble de transferrina puede ser de utilidad en situaciones con aumento de reactantes de fase aguda y ferritina elevada.
- ▮ **Anemia:** Hb <12 g/dL en mujeres y <13 g/dL en varones.
- ▮ En los casos en los que la ferritina esté elevada como reactante de fase aguda, el aumento del receptor soluble de transferrina indica ferropenia, si bien su utilización en la reposición de hierro no se ha estudiado específicamente.

La suplementación de hierro se ha realizado desde hace tiempo sin demostrar evidencia a favor hasta que se realizaron los estudios con hierro carboximaltosa iv, que es el único tratamiento que ha demostrado beneficio: Mejoría de síntomas, calidad de vida, capacidad de ejercicio, el combinado de primera hospitalización por insuficiencia cardiaca y mortalidad CV (AFFIRM-HF) y número total de ingresos por IC. Las indicaciones se resumen en la tabla 9.

Recomendación	Nivel de evidencia	Objetivo
Se recomienda el hierro carboximaltosa intravenoso en los pacientes con déficit de hierro (ver definición) y FEV1≤45%.	IlaA	Mejoría de síntomas, calidad de vida y capacidad de ejercicio
Se recomienda la administración de hierro carboximaltosa en pacientes con ingreso reciente por IC + déficit de hierro + FEV1≤50%.	IlaB	Mejoría de rehospitalizaciones
No se recomienda el tratamiento rutinario con análogos de eritropoyetina (Darbapoetina) en pacientes con IC-FEV1r y anemia leve o moderada.	III	No mejoró muerte cardiovascular ni rehospitalización y se observó aumento del riesgo trombótico.

Tabla 9. Indicaciones de suplementación con hierro y tratamiento de anemia en pacientes con IC.

6.5.9. Enfermedad renal crónica

Ya se ha tratado la importancia fisiopatológica de la enfermedad renal crónica (ERC) y cardiaca (síndrome cardio-renal). En términos de prevalencia, es más frecuente la asociación de ERC e IC-FEV1p, si bien, su importancia pronóstica es menos relevante que en IC-FEV1mr e IC-FEV1r.

El tratamiento específico de pacientes con IC y filtrado glomerular (FG) menor de 30 ml/min/1.73 m² no ha sido estudiado en la mayoría de ensayos clínicos, pues estos pacientes eran excluidos. Los últimos ensayos tienden a incorporar pacientes con FG entre 15 y 30 ml/min/1.73 m² pero no hay evidencia en pacientes en diálisis.

Es importante remarcar que algunos tratamientos producen una reducción inicial de FG que no afecta al pronóstico, suele ser transitoria y no debe conllevar la suspensión del mismo siempre que no aumente más del 50% la creatinina (quedando por debajo de 3 mg/dL) ni empeore el FG > 10% (quedando por encima de 25 ml/min/1.73 m²). Esto puede ocurrir con IECA, ARNI, ARA, iSGLT2 y en ocasiones tras el tratamiento agudo de la congestión con diuréticos.

Por último, remarcar algunos grupos farmacológicos que se han asociado a largo plazo a menor deterioro de función renal, comprobado en subestudios de sus ensayos clínicos pivotaes: iSGLT2 (Dapagliflozina y Empagliflozina) y sacubitril/valsartan.

6.5.10. Trastornos electrolíticos: Hiponatremia, hipokalemia, hiperkalemia, hipocloremia

La hiponatremia es un robusto marcador de mal pronóstico, fruto de la activación neurohormonal y del eje hipotálamo-hipofisiario que aparece en situaciones avanzadas de IC. Su tratamiento es complejo pero importante para evitar los síntomas neurológicos de la hiponatremia. Además del aporte adecuado de sal y la administración de diuréticos para intentar corregir la hipervolemia puede ser necesario la excreción de una mayor proporción de agua libre. En este contexto el tolvaptán ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con IC-FEVIr pero no consiguió demostrar beneficio en términos de pronóstico de IC en los ensayos clínicos (principalmente el EVEREST, que no incluía el sodio como criterio de inclusión).

El potasio es un ion con un margen escaso en su homeostasis y presenta una curva en "U" de su concentración frente a mortalidad, encontrándose niveles entre 4 y 5 mmol/L en la parte más baja de la curva. La hiperpotasemia es la alteración más frecuente y que más afecta al pronóstico de los pacientes con IC, pues es la principal causa de suspensión de los fármacos inhibidores del SRA. Son eficaces las resinas que aumentan su excreción en las heces y disminuyen su absorción intestinal como son el poliestireno de sodio sulfonato, el poliestireno de calcio sulfonato, el patiromer y el ciclosilicato de sodio zirconio. Los dos primeros se toleran peor por sus efectos gastrointestinales que pueden ser peligrosos a largo plazo por microcalcificaciones de la pared intestinal que pueden llevar a perforación de colon. La utilidad de estas resinas para mantener el tratamiento de IC y su repercusión pronóstica se está estudiando con patiromer en el ensayo DIAMOND.

Por último, la hipocloremia (<96 mmol/L) se asocia a mayor mortalidad y puede ser causa de resistencia a diurético por menor efecto de diuréticos de asa y tiazidas en esta situación. La acetazolamida incrementa la reabsorción de cloruro e incrementa la presencia de bicarbonato y sodio en el túbulo renal, mejorando natriuresis y pudiendo atajar la resistencia a diuréticos. Esta estrategia está siendo evaluada en un ensayo randomizado en pacientes con IC descompensada, si bien ya hay evidencias de seguridad y eficacia tras añadir acetazolamida en pacientes con congestión crónica.

6.5.11. Enfermedad pulmonar y trastornos respiratorios

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es altamente prevalente en pacientes con IC. El tratamiento estándar con corticoide y beta-agonistas inhalados no parece tener efectos adversos en pacientes con IC. Igualmente, el tratamiento de IC es bien tolerado en los pacientes con EPOC, incluidos los betabloqueantes. En pacientes con asma tampoco son contraindicación, si bien deben utilizarse los cardioselectivos (bisoprolol, metoprolol, nebivolol) con control estrecho para detectar el broncoespasmo.

En cuanto a la apnea del sueño, el tratamiento con servoventilación de la apnea central está contraindicado pues aumenta la mortalidad. En estos pacientes puede plantearse la estimulación frénica, si bien esto no ha demostrado beneficios en IC, pudiendo aliviar síntomas derivados de la apnea central durante el sueño. La apnea obstructiva puede tratarse con presión positiva o bilevel en pacientes con criterios respiratorios para ello.

6.5.12. Otras comorbilidades

Hiperuricemia y artritis gotosa: La hiperuricemia es un factor asociado a peor pronóstico en términos de mortalidad y reingreso por IC. Su tratamiento de primera elección es el alopurinol, que presentó una menor tasa de eventos cardiovasculares en comparación con febuxostat. Para los ataques de gota los AINE deben evitarse pues son causa de descompensación de IC. La colchicina es el tratamiento de elección, con especial precaución en pacientes con enfermedad renal crónica (estando contraindicada en diálisis). Para estos pacientes dosis bajas de corticosteroides pueden ser útiles.

Artritis reumatoide: Los pacientes con artritis reumatoide tienen riesgo aumentado de padecer IC y enfermedad coronaria. El tratamiento con dosis altas de anti-TNF se asoció a peor pronóstico en pacientes con IC, no observado con dosis menores.

Dislipemias: El tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas debe realizarse según indicaciones habituales pues no hay estudios que hayan demostrado beneficio específico de reducción de mortalidad o ictus en pacientes con IC. En un metaanálisis de los estudios CORONA y GISSI-HF se demostró mejoría de las hospitalizaciones por IC y una pequeña reducción en la incidencia de infarto de miocardio.

Disfunción eréctil: La disfunción eréctil es muy prevalente en pacientes con IC (81%) y puede ser tratada de forma segura con inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Debe evitarse el tratamiento concomitante (24h previas) con nitratos.

Depresión: La prevalencia es muy elevada (hasta el 20%) con alta frecuencia de depresión grave. La discapacidad funcional y limitación está muy relacionada. Afecta más a mujeres y los tratamientos específicos con inhibidores de la recaptación de serotonina han demostrado ser seguros, pero no han conseguido demostrar beneficio en el pronóstico de la IC ni han demostrado superioridad en mejoría de síntomas depresivos frente a placebo. Sin embargo, se observó en los estudios mejoría en el grupo placebo, lo que ha llevado a recomendar intervención psicosocial en estos pacientes. Los antidepresivos tricíclicos están contraindicados por su efecto hipotensor, empeoramiento de IC y arritmias.

7. Escalas pronósticas y valoración del riesgo

La predicción de mortalidad y estratificación del riesgo ayudan a los clínicos a determinar el momento de algunos tratamientos y esto puede redundar en un beneficio pronóstico y clínico. Si bien, hay una gran cantidad de modelos predictivos en IC aguda y crónica, nos centraremos en este apartado en los modelos de predicción de mortalidad a largo plazo (años) y con mayor experiencia de uso y validación.¹⁴ La mayoría de los scores mantienen algunas variables robustas de pronóstico a largo plazo como son la presión arterial (sistólica o diastólica), la FEVI, la función renal, la tolerancia a tratamientos de beneficio pronóstico (IECA, betabloqueantes), la NYHA o el consumo de oxígeno. No obstante, hay muchas variables clínicas relacionadas con mal pronóstico y los modelos no pueden nunca sustituir el criterio del cardiólogo clínico que debe integrar mucha más información de la evaluada en los modelos.

7.1. Modelo Heart Failure Survival Score (HFSS)

Este modelo fue el primero en utilizarse. Utiliza variables principalmente clínicas, fáciles de obtener y muy robustas en su significado pronóstico (PA media, fracción de eyección, QRS>120 ms, sodio en suero y consumo máximo de oxígeno). Clasifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo (bajo, moderado, alto) con supervivencias medias al año de 88%, 60% y 35% respectivamente. Tiene un poder predictivo aceptable y ha sido validado en cohortes externas. Como contras, sobrestima la mortalidad en pacientes bajo tratamiento betabloqueante e infraestima el riesgo en el grupo de "bajo riesgo". Al ser el más antiguo, es desconocida su utilidad con los nuevos tratamientos de beneficio pronóstico.

7.2. Modelo SHFM (Seattle Living With Heart Failure Model)

Probablemente el modelo más utilizado y validado con una interesante interfaz web interactiva que permite ver los cambios pronósticos en función de la terapia del paciente (<https://depts.washington.edu/shfm/>). Fue derivado de la población del estudio PRAISE (Prospective Randomised Amlodipine Survival Evaluation) y validado en pacientes estables con enfermedad avanzada. Al ser un modelo más reciente incorpora variables más "modernas" relacionadas con dispositivos (DAI +/- TRC), variables analíticas más amplias, tratamientos de inhibición neurohormonal (Salvo ARNI o iSGLT2) y es relativamente sencillo de rellenar con información generalmente accesible en los enfermos habituales con IC. Se ha demostrado útil en varias cohortes de validación, con curvas ROC que han oscilado entre 0.68 - 0.81. Además, es un buen modelo para identificar el riesgo de muerte por distintas causas en IC ambulatorios. Como contra, infraestima el riesgo en pacientes con IC avanzada.

7.3. Modelo CHARM

El modelo CHARM se desarrolló a partir de la cohorte del estudio con dicho nombre, que evaluó el efecto de Candesartan en pacientes con IC y cualquier FEVI. Incluye 21 variables clínicas para predecir riesgo del combinado hospitalización por IC-muerte cardiovascular y muerte por todas las causas a 2 años.

7.4. Modelo MAGGIC

Este modelo se ha derivado de un meta-análisis que incluyó 39372 pacientes con IC de 30 estudios, independientemente de la FEVI y lo hace muy interesante el hecho de que su validación externa ha sido también en población con IC-FEVIp. Predice la mortalidad a 1 y 3 años con una capacidad de discriminación muy aceptable. Utiliza variables sencillas clínicas y analíticas, evaluando la FEVI y la comorbilidad, además de tratamientos estándar de IC como IECA y betabloqueantes. Su validación en una gran cohorte (6161 pacientes) extraída del registro europeo de IC discriminaba el riesgo de mortalidad mejor que CHARM, SHFM y GISSI-HF (AUC 0.743) aunque la diferencia sólo fue significativa con SHFM. Puede calcularse on-line en su página web (<http://www.heartfailurerisk.org/>).

7.5. Modelo BCN-BioHF (Barcelona biomarcadores en IC)

Este modelo español desarrollado sobre una cohorte de derivación de 8400 pacientes incorpora de forma original 2 biomarcadores (Troponina y ST2). Tiene una APP web de uso sencillo (<http://ww2.bcnbiohfcaculator.org/web/calculations>) y además de permitir calcular más de un resultado pronóstico (mortalidad total, reingreso por IC o el combinado) incorpora variables de tratamiento como el uso de ARNI. La utilización de los biomarcadores es electiva (se pueden usar 0, 1, 2 o 3) y añadir la troponina y el ST2 permite un mejor rendimiento en el cálculo (estadístico C 0.79). Su validación externa se realizó en una cohorte del estudio PROTECT de 151 pacientes con IC-FEVIr de Boston (Estadístico C entre 0.72 y 0.76, sin incorporar los biomarcadores que estaban ausentes en la cohorte de validación externa y una correlación alta entre valores predichos/observados P=0.88).

8. Bibliografía

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease : a Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed: Elsevier/Saunders; 2015.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. European Journal of Heart Failure 2020; 22:1342-56.

3. Urbich M, Globe G, Pantiri K, et al. A Systematic Review of Medical Costs Associated with Heart Failure in the USA (2014-2020). *Pharmacoeconomics* 2020; 38:1219-36.
4. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021; 23:352-80.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-200.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021.
7. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36:2585-94.
8. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139.
9. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21:137-55.
10. Dash H, Lipton MJ, Chatterjee K, Parmley WW. Estimation of pulmonary artery wedge pressure from chest radiograph in patients with chronic congestive cardiomyopathy and ischaemic cardiomyopathy. *British heart journal* 1980; 44:322-9.
11. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2017; 19:1154-63.
12. Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *European Journal of Heart Failure* 2021; 23:1445-57.
13. Núñez J, Sanchis J, Bodí V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31:1752-63.
14. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2016; 4:607-16.
15. Dziewięcka E, Gliniak M, Winiarczyk M, et al. Mortality risk in dilated cardiomyopathy: the accuracy of heart failure prognostic models and dilated cardiomyopathy-tailored prognostic model. *ESC heart failure* 2020; 7:2455-67.