



Universidad de Oviedo

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Programa de Doctorado en Biología Molecular y Celular

**Evaluación del valor pronóstico de la
Copeptina, la Región Media de la
Proadrenomedulina y la Interleucina 6, en
pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda**

Tesis Doctoral

María García García

2017



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español:	Inglés:
Evaluación del valor pronóstico de la Copeptina, la Región Media de la Poadrenomedulina y la Interleucina 6, en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.	Prognostic evaluation of Copeptin and Midregional Poadrenomedullin in patients with acute heart failure in the emergency departments.
2.- Autor	
Nombre: MARÍA GARCÍA GARCÍA	DNI:
Programa de Doctorado: BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR	
Órgano responsable: UNIVERSIDAD DE OVIEDO	

RESUMEN (en español)

La evaluación y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es complejo debido a las características inherentes del propio síndrome y a las altas tasas de mortalidad y reingreso hospitalario. Además de los factores clínicos, los biomarcadores están siendo cada vez más utilizados para proporcionar información en la estratificación del riesgo y se ha sugerido que una estrategia multimarcador podría ser útil en la evaluación de estos pacientes. De hecho, Copeptina y MR-proADM han sido estudiados como biomarcadores complementarios en pacientes con ICA. Por otra parte, la IL-6 proporciona información pronóstica en pacientes con ICC independientemente de la disfunción ventricular. Estos biomarcadores pueden estar disponibles en laboratorios de urgencias y pueden identificar procesos fisiopatológicos diferentes a los de los biomarcadores clásicos (NTproBNP y troponinas). Muchos estudios han evaluado la adición de multimarcadores para complementar la información proporcionada por los péptidos natriuréticos para estratificar mejor el riesgo del paciente. La mayoría de estos estudios han evaluado mortalidad a medio (30-90 días) o largo plazo (180-365 días). Sin embargo, estos tiempos son incoherentes con los beneficios de un tratamiento precoz de los pacientes con ICA. Teniendo en cuenta la urgencia y la intensidad de las medidas terapéuticas con las que estos pacientes son manejados es fundamental reconocer tan pronto como sea posible aquellos pacientes con mayor riesgo de muerte.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la capacidad de MR-proADM, Copeptina e IL-6, además de variables clínicas y bioquímicas incluidos NTproBNP y troponinas, para predecir mortalidad a 30 días en pacientes con ICA atendidos en servicios de urgencias. Otro objetivo fue determinar si la adición de nuevos biomarcadores al modelo clínico convencional mejora la capacidad pronóstica de mortalidad en estos pacientes a 7, 14, 90 y 180 días.

Es un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico que incluye pacientes atendidos en servicios de urgencias de 5 hospitales españoles por un episodio de ICA. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. Como modelo clínico convencional se utilizó el del estudio MOCA que incluyó:



sexo, edad, PAS y PAD (mmHg), FC (lpm), Hemoglobina (g/L), sodio categorizado como mayor o menor de 135 mmol/L y FGe como mayor o menor de 60 mL/min/1.3 m².

De los 541 pacientes incluidos en el estudio, el 56% fueron mujeres con un promedio de edad de 79.9 años. 17 (3.1%), 28 (5.2%), 40 (7.4%), 82 (15.2%) y 104 pacientes (19.2%) fallecieron a 7, 14, 30, 90 y 180 días, respectivamente. Todos los biomarcadores analizados mostraron niveles más elevados en los pacientes que fallecieron, independientemente del momento en que lo hacían.

Con respecto a la mortalidad a 30 días, el modelo clínico tenía un AUC de 0.67. Individualmente, la Copeptina mostró el mejor poder de discriminación entre los biomarcadores (AUC 0.72) y su adición al NTproBNP mejoró la discriminación de mortalidad de este último sólo, con un AUC que aumentó de 0.64 to 0.72. En la combinación del modelo clínico con Copeptina y NTproBNP, el AUC de mortalidad a 30 días fue de 0.77 con un IDI del 4.2% y de 0.77 con un IDI de 4.5% para la combinación del modelo clínico con Copeptina y MR-proADM. Ningún paciente del primer cuartil de la Copeptina (17.7 pmol/L) falleció durante los primeros 14 días y sólo uno lo hizo a 30 días. Este nivel de Copeptina tiene una sensibilidad y un VPN del 100% para mortalidad a 1 y 14 días. Este comportamiento no se observó en el resto de biomarcadores.

Los principales encuentros del presente estudio fueron: una estrategia multimarcador que combine un modelo clínico con Copeptina y NTproBNP proporciona una mayor capacidad predictiva de mortalidad a corto-medio plazo (30 días); la capacidad predictiva de los diferentes biomarcadores es mayor a corto plazo (7 y 14 días) y disminuye con el tiempo; y la Copeptina tiene elevada sensibilidad y alto VPN para predecir mortalidad precoz en pacientes con ICA.

RESUMEN (en Inglés)

The management of acute heart failure (AHF) is complex because of the inherent characteristics of the syndrome and the high rates of mortality and hospital readmission. In addition to clinical factors, biomarkers are being increasingly used to provide important information for stratification, and it has been suggested that a multimarker strategy could be useful in the management of these patients. Indeed, Copeptin and MR-proADM have been studied as complementary markers for use in AHF patients. In addition, IL-6 provides prognostic information in patients with chronic heart failure independently of ventricular dysfunction. These biomarkers can be made available in emergency department (ED) laboratories and can identify physiopathological pathways different from those of the classical markers. Many studies have evaluated the addition of multimarkers to complement the information provided by natriuretic peptides in order to better discriminate patient risk. Most of these studies have evaluated medium (30 or 90 days) or long-term mortality (180 days to one year). However, these time points are inconsistent with the benefits of early immediate care of patients with AHF. Taking into account the urgency and intensity of the therapeutic measures with which these patients are managed it is fundamental to recognize as early as possible which patients are at greatest risk of death.

The main objective of this study was to evaluate the capacity of MR-proADM, Copeptin and IL-6, in addition to established clinical and biochemical variables including NTproBNP and troponins, to predict the 30-day mortality of patients attended for AHF in hospital EDs. Other objective was to determine whether the addition of the new biomarkers to a conventional clinical and biochemical model improves the prognostic capacity of mortality in these patients at 7, 14, 90 and 180 days.



It is an observational, prospective and multicenter study which includes patients attending in 5 Spanish EDs for an episode of AHF. All patients provided written informed consent to participate in the study. The MOCA study was used as the conventional clinical model and this included: gender, age, SBP and DBP (mmHg), FC (lpm), hemoglobin (g/L), sodium greater than or 135 mmol/L and FGe greater than or 60 mL/min/1.3 m².

Of the 541 patients included in the study, 56% were women with a mean age of 79.9 years. 17 (3.1%), 28 (5.2%), 40 (7.4%), 82 (15.2%) and 104 patients (19.2%) died at 7, 14, 30, 90 and 180 days, respectively. All the biomarkers analyzed showed higher levels in patients who died independently of at what time point.

Regarding the primary endpoint (mortality at 30 days), the clinical model had an AUC of 0.67. Individually, copeptin showed the best discriminatory power among the biomarkers (AUC 0.72) and the addition of copeptin to NTproBNP improved the discrimination of mortality of the latter alone, with the AUC rising from 0.64 to 0.72. On combining the clinical model with copeptin and NTproBNP, the AUC for mortality at 30 days increased to 0.77 with an IDI of 4.2% and to 0.77 with an IDI of 4.5% on combining the clinical model with copeptin and MR-proADM. No patient in the first quartile of copeptin died (17.7 pmol/L) during the first 14 days, with only one death at 30 days. This level of copeptin had a sensitivity and negative predictive value of 100% for mortality at 7 and 14 days. None of the remaining biomarkers presented the same behavior.

The main findings of the present study are: a multimarker strategy combining a clinical model plus copeptin and NTproBNP provides greater predictive power of short-term mortality (30 days); the predictive power of the different biomarkers is greater in the very short term (7 and 14 days) and falls over time; and copeptin has a high sensitivity and provides a high negative predictive value to predict early mortality (at 7 and 14 days) in patients with AHF.

A mi hijo Mario y a mi familia

**Hay muchas personas a las que quiero y debo agradecer
su contribución en la realización de esta tesis doctoral:**

De forma muy especial, a la Dra. Belén Prieto, por su inestimable apoyo y dedicación en todo momento, por todo lo que me has enseñado, tanto en el aspecto profesional como en el personal, por animarme siempre que lo necesité y sobre todo por creer en mi.

Al Dr. Álvarez por confiar en mi a lo largo de estos años, por darme la oportunidad de crecer profesionalmente y por colaborar con su gran experiencia en este proyecto.

Al Dr Pablo Herrero por ofrecerme la posibilidad de participar en varios proyectos, por contar conmigo de forma incondicional y por tu valiosa contribución a este proyecto.

A todos los pacientes que forman parte de este trabajo porque sin ellos hoy no estaría escribiendo estas líneas.

A Edu por ser tan especial para mi, por enseñarme que hasta en los peores momentos siempre puedo encontrar algo positivo, por ser un referente y por su gran amistad.

A Leyre por su alegría, su paciencia, su amistad, su apoyo y ayuda en todo momento y por muchas otras cosas, pero sobre todo porque ya es parte de mi familia.

A JC por sus momentos de locura que me hacen sonreír cada día.

A todos los compañeros del Servicio de Bioquímica Clínica por su gran apoyo y su cariño en todos estos años.

A mis amigos por entender mi forma de vida, porque con ellos los malos momentos desaparecen y porque hacen que disfrute de mi vida.

Agradecimientos

A mis padres y hermano por enseñarme a luchar cada día por lo que quiero y no rendirme nunca, por estar siempre ahí y porque gracias a vosotros he llegado donde estoy.

A Borja por hacer que todo sea mucho más fácil, por estar siempre a mi lado y por darme lo que más quiero en esta vida, a Mario.

¡Muchas gracias a todos!

- AAS:** Ácido acetilsalicílico
- ACCF:** Fundación del colegio americano de cardiología. *American college of cardiology foundation*
- ACTH:** Hormona adrenocorticotropa
- ACV:** Accidente cerebro vascular
- ADE:** Amplitud de distribución eritrocitaria
- ADM:** Adrenomedulina
- AHA:** Asociación americana del corazón. *American heart association*
- AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos
- AIT:** Accidente isquémico transitorio
- AMPc:** Adenosin monofosfato cíclico
- ANP:** Péptido natriurético tipo A
- ARA-II:** Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II
- AUC:** Área bajo la curva. *Area Under the Curve*
- AVP:** Arginina-vasopresina
- BiPAP:** Presión positiva de vía aérea de dos niveles o Sistema de bipresión positiva.
Bilevel positive airway pressure
- BNP:** Péptido natriurético tipo B
- CGRP:** Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
- CKD-EPI:** *Chronic kidney disease epidemiology collaboration*
- CNP:** Péptido natriurético tipo C
- CO₂:** Dióxido de carbono
- CPAP:** Presión positiva continua en la vía aérea. *Continuous positive airway pressure*
- CTproAVP:** Porción carboxi-terminal de la pre-provasopresina
- CRH:** Hormona liberadora de corticotropina
- CRLR:** Receptor similar al receptor de calcitonina
- CV:** Coeficiente de variación
- DAi:** Dilatación auricular izquierda
- DAI:** Desfibrilador automático implantable
- DM:** Diabetes mellitus
- DE:** Desviación estándar
- E:** Especificidad
- ECG:** Electrocardiograma
- ECLIA:** Electroquimioluminiscencia. *Electrochemiluminescence immunoassay*
- EDTA:** Ácido etilendiaminotetraacético

EAHFE: Epidemiología de insuficiencia cardiaca aguda en departamentos de emergencias españoles. *Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments*

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: Enfermedad renal crónica

ESC: Sociedad europea de cardiología. *European society of cardiology*

EVA: Escala visual analógica para la evaluación de disnea. *Visual Analogue Scale for dyspnea assessment*

FA: Fibrilación auricular

FC: Frecuencia cardiaca

FE: Fracción de eyección

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FGe: Filtrado glomerular estimado

FR: Frecuencia respiratoria

GC: Gasto cardiaco

GMPc: Guanosin monofosfato cíclico

GTP: Guanosin trifosfato

Hb: Hemoglobina

HR: Hazard ratio

HTA: Hipertensión arterial

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Insuficiencia cardiaca

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

ICA: Insuficiencia cardiaca aguda

ICC: Insuficiencia cardiaca crónica

IC-FEc: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

IC-FEm: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio

IC-FEr: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

IDI Integrated discrimination improvement

IDMS: Espectrometría de masas con dilución isotópica. *Isotopic dilution mass spectrometry*

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IFCC: Federación internacional de química clínica. *International federation of clinical chemistry*

IIC: Intervalo intercuartílico

IL-6: Interleucina 6

IL-6R: Receptor específico de la Interleucina 6

IMC: Índice de masa corporal

INR: Índice normalizado internacional

IR: Insuficiencia renal

iv: Intravenosa

JAK/STAT: Janus quinasa/transductor de la señal y activador de la transcripción

KDIGO: *Kidney disease: improving global outcomes*

lpm: Latidos por minuto

LR: cociente de probabilidad

LSN: Límite superior de normalidad

MAPK: Proteína quinasa activada por mitógenos

Md: Mediana

MDRD: Modificación de la dieta en enfermedad renal. *Modification of Diet in Renal Disease*

MI: Medicina interna

min: Minutos

MMII: Miembros inferiores

MOCA: Multinacional cohorte observacional en insuficiencia cardiaca aguda. *Multinational observational cohort on acute heart failure*

MR-proADM: Región Media de la proAdrenomedulina

MRproANP: Región Media del propéptido natriurético atrial

n: Número de casos o muestras

ND: No disponible

NPR: Receptor de péptidos natriuréticos

NTproBNP: Fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B

NYHA: Asociación del corazón de Nueva York. *New York heart association*

OR: Odds ratio

P₂₅: Percentil 25

P₇₅: Percentil 75

PA: Presión arterial

PAD: Presión arterial diastólica

PAMP: Péptido N-terminal de la proadrenomedulina

PAS: Presión arterial sistólica

pCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono

PCR: Proteína C reactiva

PFH: Pruebas de función hepática

PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinasa

PRICE: Prevalencia de insuficiencia cardiaca en España

r: Coeficiente de correlación de Pearson

RAMPs: Proteínas modificadoras de la actividad del receptor

RC: Ritmo cardiaco

rho: Coeficiente de correlación de Spearman

RICA: Registro nacional de insuficiencia cardiaca

ROC: Curvas de rendimiento diagnóstico. *Receiver operating characteristic*

Rx: Radiografía

S: Sensibilidad

SaO₂: Saturación arterial de oxígeno

SC: Shock cardiogénico

SCA: Síndrome coronario agudo

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SEC: Sociedad española de cardiología.

SEMES: Sociedad española de medicina de urgencias y emergencias

SEMI: Sociedad española de medicina interna

sIL-6R: Receptor soluble específico de la IL-6.

SOCS: Proteínas supresoras de la señalización por citoquinas

SUH: Servicios de urgencias hospitalarios

T: Temperatura

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

TnI: Troponina I

TnI-hs: Troponina I ultrasensible

TnT-hs: Troponina T ultrasensible

TRACE: *Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*

UCC: Unidad de cuidados coronarios

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UVI: Unidad de vigilancia intensiva

VI: Ventrículo izquierdo

VM: Ventilación mecánica

VNI: Ventilación no invasiva

VPM: Volumen plaquetar medio

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

Índices

Introducción	1
1. Insuficiencia Cardíaca	3
1.1 Clasificación de Insuficiencia Cardíaca	3
1.2 Epidemiología	7
1.3 Etiología	8
1.4 Manifestaciones clínicas	9
1.5 Factores precipitantes	14
1.6 Comorbilidades y factores de riesgo	15
1.7 Dificultad diagnóstica	17
1.8 Tratamiento	20
1.8.1 Oxigenoterapia	21
1.8.2 Tratamiento médico	22
1.8.3 Tratamiento concomitante	23
2. Marcadores	25
2.1 Pruebas de laboratorio	27
2.2 Péptidos natriuréticos	28
2.3 Algoritmo diagnóstico de la IC	32
2.4 Pronóstico	33
2.5 Marcadores emergentes	36
2.5.1 MR-proADM	36
2.5.2 Copeptina	41
2.5.3 IL-6	44
Justificación, hipótesis y objetivos	49
Materiales y métodos	55
1. Diseño del estudio	57
2. Tamaño muestral y técnica de muestreo	59
3. Registro de variables	59
3.1 Bloque 1. Datos de filiación	59
3.2 Bloque 2. Nivel de prioridad (triage) en el SUH	60
3.3 Bloque 3. Antecedentes personales	60
3.4 Bloque 4. Datos sobre el episodio actual de ICA	61
3.5 Bloque 5. Tratamiento del paciente	61
3.6 Bloque 6. Pruebas complementarias	62
3.7 Bloque 7. Datos finales del episodio de ICA	63
3.8 Bloque 8. Seguimiento	63
4. Métodos analíticos	64
4.1 MR-proADM y Copeptina	64
4.2 IL-6 y NTproBNP	66
4.2.1 IL-6	66
4.2.2 NTproBNP	68

5. Análisis estadístico de los datos	70
5.1 Análisis univariante	70
5.2 Análisis bivariante	70
5.3 Análisis multivariante	71
5.4 Análisis de supervivencia	72
Resultados	75
1. Descripción de la población	77
2. Comparación de los biomarcadores Copeptina, MR-proADM e IL-6 con otros parámetros	85
2.1 Copeptina	86
2.2 MR-proADM	88
2.3 IL-6	90
3. Utilidad de los biomarcadores Copeptina, MR-proADM e IL-6 en ICA	92
3.1 Utilidad en el pronóstico de mortalidad	92
3.2 Utilidad en el pronóstico de reingreso y de eventos adversos	99
Discusión	107
1. Descripción de la población	109
2. Comparación de los biomarcadores Copeptina, MR-proADM e IL-6 con otros parámetros	119
2.1 Copeptina	119
2.2 MR-proADM	123
2.3 IL-6	127
3. Utilidad de los biomarcadores Copeptina, MR-proADM e IL-6 en ICA	129
3.1 Utilidad en el pronóstico de mortalidad	129
3.2 Utilidad en el pronóstico de reingreso y de eventos adversos	137
4. Limitaciones	140
Conclusiones	141
Anexos	145
Anexo 1: Hoja de recogida de datos	147
Anexo 2: Hoja de información para el paciente	149
Anexo 3: Formulario de consentimiento informado	152
Bibliografía	155

Figura 1: Perfil clínico hemodinámico de los pacientes con ICA en función de la presencia o ausencia de congestión o hipoperfusión	6
Figura 2: Algoritmo de actuación clínica ante sospecha de ICA	11
Figura 3: Algoritmo del manejo terapéutico de la ICA en urgencias	24
Figura 4: Implicación multiorgánica de la ICA	25
Figura 5: Esquema del mecanismo de producción y eliminación de los péptidos natriuréticos tipo B	31
Figura 6: Algoritmo diagnóstico de IC según el inicio sea agudo o no.....	33
Figura 7: Relación entre mortalidad hospitalaria y el tiempo de inicio del tratamiento con diuréticos intravenosos y las concentraciones de BNP al ingreso	35
Figura 8: Estructura del gen, maduración y secuencia de la hormona adrenomedulina	37
Figura 9: Ensayo de determinación de la MR-proADM	39
Figura 10: Pre-provasopresina	42
Figura 11: Señalización de la IL-6	45
Figura 12: Hipótesis de las citoquinas en la insuficiencia cardiaca	46
Figura 13: Hospitales participantes en el estudio	57
Figura 14: Ecuación MDRD-IDMS	62
Figura 15: Ecuación CKD-EPI	63
Figura 16: Fundamento analítico de la tecnología TRACE	65
Figura 17: Etapas de la técnica de inmunoanálisis para la determinación de IL-6	66
Figura 18: Etapas de la técnica de inmunoanálisis para la determinación de NTproBNP	68
Figura 19: Tipo de IC en el episodio agudo.....	79
Figura 20: Evolución de la clase funcional NYHA en el episodio agudo	80
Figura 21: Frecuencia de la población en función del grado de FGe mediante la ecuación MDRD-IDMS	81
Figura 22: Evolución temporal de las AUC del modelo clínico y de cada uno de los biomarcadores de forma aislada y combinados con el modelo clínico	95
Figura 23: Curvas de supervivencia para los cuartiles de los diferentes biomarcadores en mortalidad a 180 días.....	97

Figura 24: Hazard ratio del cuarto cuartil de cada uno de los biomarcadores estudiados una vez controlado el modelo clínico y para mortalidad a 7, 14, 30, 90 y 180 días de seguimiento.....98

Figura 25: Porcentaje de reingresos a 7 (A), 14 (B) y 30 días de seguimiento (C) ...100

Figura 26: Hoja de recogida de datos (anverso)145

Figura 27: Hoja de recogida de datos (reverso)145

Tabla 1: Definición de IC según la FE	4
Tabla 2: Clasificación funcional de la NYHA	5
Tabla 3: Estadios de la clasificación ACCF/AHA.....	5
Tabla 4: Etiología de la IC	8
Tabla 5: Síntomas y signos típicos de IC	9
Tabla 6: Características clínicas de los pacientes con ICA de acuerdo al lugar Inicial de atención médica.....	10
Tabla 7: EHMRG 7-Day Mortality Risk Score. Graduación de la mortalidad por IC en emergencias en 7 días	16
Tabla 8: Escala de Ottawa de riesgo de IC	17
Tabla 9: Hallazgos clínicos que modifican significativamente la probabilidad diagnóstica de ICA en pacientes que acuden a urgencias con disnea	18
Tabla 10: Criterios diagnósticos de Framingham	19
Tabla 11: Objetivos del tratamiento en la ICA	21
Tabla 12: Utilidad clínica de la troponina cardiaca en IC	28
Tabla 13: Puntos de corte óptimos para el diagnóstico de ICA en función de las concentraciones séricas de los péptidos natriuréticos	29
Tabla 14: Causas de elevación de los péptidos natriuréticos	32
Tabla 15: Acciones fisiológicas de la adrenomedulina	38
Tabla 16: Valores de la Copeptina asociados a pronóstico de supervivencia, estratificados por enfermedad	43
Tabla 17: Características analíticas de MR-proADM y Copeptina	65
Tabla 18: Puntos de corte de NTproBNP para el diagnóstico o la exclusión de ICA en pacientes con disnea	69
Tabla 19: Número y porcentaje de pacientes incluidos en cada uno de los hospitales participantes en el estudio	77
Tabla 20: Características clínicas basales de la población a estudio	77
Tabla 21: Situación basal cardiorrespiratoria (estadio NYHA) y funcional (índice Barthel)	78
Tabla 22: Situación cardiorrespiratoria (estadio NYHA) y funcional (índice Barthel) en el episodio agudo	79
Tabla 23: Frecuencias del episodio agudo según el factor desencadenante	80

Tabla 24: Constantes vitales de la población a la llegada al servicio de urgencias	81
Tabla 25: Determinaciones habituales del laboratorio	82
Tabla 26: Tiempo medio de ingreso de la población estudiada	83
Tabla 27: Frecuencias de mortalidad, reconsulta/reingreso y eventos adversos	84
Tabla 28: Comparación entre la concentración de Copeptina y otras variables cuantitativas	86
Tabla 29: Modelo de regresión múltiple para la concentración de Copeptina	87
Tabla 30: Comparación entre la concentración de MR-proADM y otras variables cuantitativas	88
Tabla 31: Modelo de regresión múltiple para la concentración de MR-proADM	89
Tabla 32: Comparación entre la concentración de IL-6 y otras variables cuantitativas	90
Tabla 33: Modelo de regresión múltiple para la concentración de IL-6	91
Tabla 34: Concentración de los marcadores bioquímicos	92
Tabla 35: Correlación entre los diferentes biomarcadores estudiados	92
Tabla 36: Comparación de biomarcadores en función de la mortalidad y el tiempo de seguimiento	93
Tabla 37: AUC de los biomarcadores para mortalidad a 7, 14, 30, 90 y 180 días de seguimiento	94
Tabla 38: Indicadores de rendimiento diagnóstico para excluir mortalidad según el valor de corte de Copeptina del primer cuartil	99
Tabla 39: Comparación de biomarcadores en función del reingreso y el tiempo de seguimiento	101
Tabla 40: AUC de los biomarcadores para reingreso a 7, 14, 30, 90 y 180 días de seguimiento.....	102
Tabla 41: Comparación de biomarcadores en función de los eventos adversos y el tiempo de seguimiento	104
Tabla 42: AUC de los biomarcadores para los eventos adversos a 7, 14, 30, 90 y 180 días de seguimiento.....	105

Introducción

1. Insuficiencia Cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) es el estadio terminal de múltiples procesos cardiológicos. Es una situación grave, progresiva e irreversible a la que potencialmente pueden verse abocados la mayoría de los pacientes cardiopatas. No se trata de una enfermedad concreta, sino de un amplio síndrome, y de aquí surge la dificultad para establecer una única definición universalmente aceptada.

La IC constituye un síndrome clínico complejo, causado por un daño cardiaco estructural o funcional que afecta a la capacidad de llenado o de eyección de sangre del ventrículo. Como consecuencia el corazón no consigue suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con la necesidad metabólica de los tejidos a presiones de llenado normales (o sólo lo logra a costa de presiones de llenado aumentadas).^{1,2,3}

Clínicamente, como se describirá más adelante en detalle, la IC se presenta con síntomas como disnea, inflamación de tobillos y fatiga, así como signos típicos (presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares, edema periférico y latido apical desplazado), reflejo del fallo estructural o funcional que la origina.

1.1 Clasificación de Insuficiencia Cardiaca

La terminología principalmente utilizada para describir la IC es histórica y se basa en determinar la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), mide la disminución del volumen del VI del corazón en sístole, con respecto a la diástole, y se calcula dividiendo el volumen sistólico (que es el volumen diastólico final menos el volumen sistólico final) por el volumen diastólico final. Así, en pacientes con menor contracción y vaciado del VI (disfunción sistólica), el volumen sistólico se logra mantener a expensas de un mayor volumen diastólico final (ya que el VI se dilata), es decir, el corazón expulsa una fracción más pequeña de un volumen más grande. Cuanto más intensa es la disfunción sistólica, más se aleja de la normalidad la FE y, por lo general, mayores son los volúmenes diastólicos y sistólicos finales.³ Los valores de la FE dependen de la técnica de imagen utilizada para su estimación, el método de análisis y el operador.¹

La FE permanece en la base de la definición de la IC, sin embargo, en la bibliografía se describen puntos de corte variables para definir los diferentes tipos de IC según la FE (reducida, en rango medio o conservada). En la tabla1, se muestran los tipos de IC según la FE descritos en las guías clínicas más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).^{4,5}

Tipos de IC	CRITERIO 1	CRITERIO 2	CRITERIO 3
IC-FER	Síntomas ± signos*	FEVI <40%	-
IC-FEm	Síntomas ± signos*	FEVI 40-49%	Péptidos natriuéticos elevados** Al menos un criterio adicional: 1. Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAi) 2. Disfunción diastólica
IC-FEc	Síntomas ± signos*	FEVI ≥50%	Péptidos natriuéticos elevados** Al menos un criterio adicional: 1. Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAi) 2. Disfunción diastólica

Tabla 1: Definiciones de IC según la FE se encuentre conservada, en rango medio o reducida. (Adaptado de Ponikowski P y col)⁴

* Los signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEc) y en pacientes tratados con diuréticos.

** BNP >35 pg/mL o NTproBNP >125 pg/mL.

BNP: péptido natriurético tipo B; DAi: dilatación auricular izquierda; FE: fracción de eyección; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FEm: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; NTproBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B.

A su vez, la IC puede catalogarse en función de su evolución temporal. De esta manera, pacientes que han tenido IC por algún tiempo se describen como pacientes con IC crónica (ICC), mientras que aquellos pacientes en tratamiento con síntomas y signos que no han cambiado durante un mes se describen como pacientes estables. Aunque se trata de un síndrome crónico, su evolución no ocurre gradualmente. Así, si esta ICC estable se deteriora, se habla de ICC descompensada y, en general, estos pacientes descompensados requieren hospitalización. De manera que existen periodos alternos de relativa estabilidad y de desestabilizaciones agudas.

Por otra parte, cuando la IC aparece de novo, se denomina IC aguda (ICA) y se define como la aparición rápida o el empeoramiento de los síntomas o signos de IC. Por lo tanto, la ICA puede presentarse como primera manifestación de la IC o como consecuencia de una descompensación aguda de la ICC. En ambos casos, se trata de una entidad potencialmente mortal, que requiere evaluación y tratamiento urgente y suele ser necesario, la hospitalización inmediata de los pacientes.⁶ La IC de novo también puede ser subaguda, describiéndose así los pacientes que presentan síntomas durante un tiempo determinado previo a la confirmación del diagnóstico.

Otro término que describe la IC, pero menos utilizado actualmente, es la IC congestiva, que describe pacientes con ICA o ICC que presentan signos de sobrecarga de volumen.^{4,5}

Desde el punto de vista de la gravedad de los síntomas, la IC puede describirse según la clasificación funcional de la asociación del corazón de Nueva York (NYHA) que además tiene en cuenta la intolerancia a la actividad física (tabla 2).⁷

Clases	Capacidad funcional
I	Pacientes con enfermedad cardiaca sin limitación de la actividad física La actividad física ordinaria no causa fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
II	Pacientes con enfermedad cardiaca y leve limitación de la actividad física Cómodos en reposo La actividad física ordinaria causa fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
III	Pacientes con enfermedad cardiaca y marcada limitación de la actividad física Cómodos en reposo Menor actividad a la ordinaria causa fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
IV	Pacientes con enfermedad cardiaca e incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin molestias Síntomas de Insuficiencia Cardiaca o de Angina incluso en reposo Cualquier actividad física aumenta el malestar

Tabla 2: Clasificación funcional de la Asociación del corazón de Nueva York. (Adaptado de Dolgin M y NYHA)⁷

NYHA: Asociación del corazón de Nueva York.

Asimismo, la clasificación de la Fundación del Colegio americano de cardiología (ACCF) y de la Asociación americana del corazón (AHA) describe las fases de desarrollo y progresión de la IC según los cambios estructurales y los síntomas (tabla 3).⁸

Estadios	Desarrollo y progresión de la enfermedad
A	Alto riesgo de IC sin enfermedad cardiaca estructural o síntomas de IC
B	Enfermedad cardiaca estructural sin signos o síntomas de IC
C	Enfermedad cardiaca estructural con síntomas previos o actuales de IC
D	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas

Tabla 3: Estadios de la clasificación ACCF/AHA. (Adaptado de Jessup M y col)⁸

ACCF: Fundación del Colegio americano de cardiología; AHA: Asociación americana del corazón; IC: insuficiencia cardiaca.

Por otro lado, existe una clasificación específica para describir la gravedad de la IC en un contexto clínico agudo tras un infarto de miocardio que se denomina clasificación de Killip.⁹

En la ICA se ha propuesto una clasificación clínica para determinar el grado de gravedad de la misma mediante la identificación del perfil hemodinámico del paciente.¹⁰ Se basa en una evaluación de la congestión (húmeda frente a “seca, presente o ausente) y la perfusión (fría” frente a “caliente, presente o ausente), lo que permite diferenciar cuatro perfiles hemodinámicos diferentes (figura 1):

- Húmedo y caliente: presenta congestión y está bien perfundido.
- Húmedo y frío: con congestión y perfusión periférica insuficiente.
- Seco y frío: con deterioro de la perfusión y ausencia de congestión.
- Seco y caliente: compensado, bien perfundido y sin congestión.

En los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), esta clasificación es útil para identificar pacientes con alto riesgo de complicaciones, hipoperfundidos y con congestión, en situación “frío-húmedo”, donde las maniobras diagnósticas y terapéuticas deben ser inmediatas.

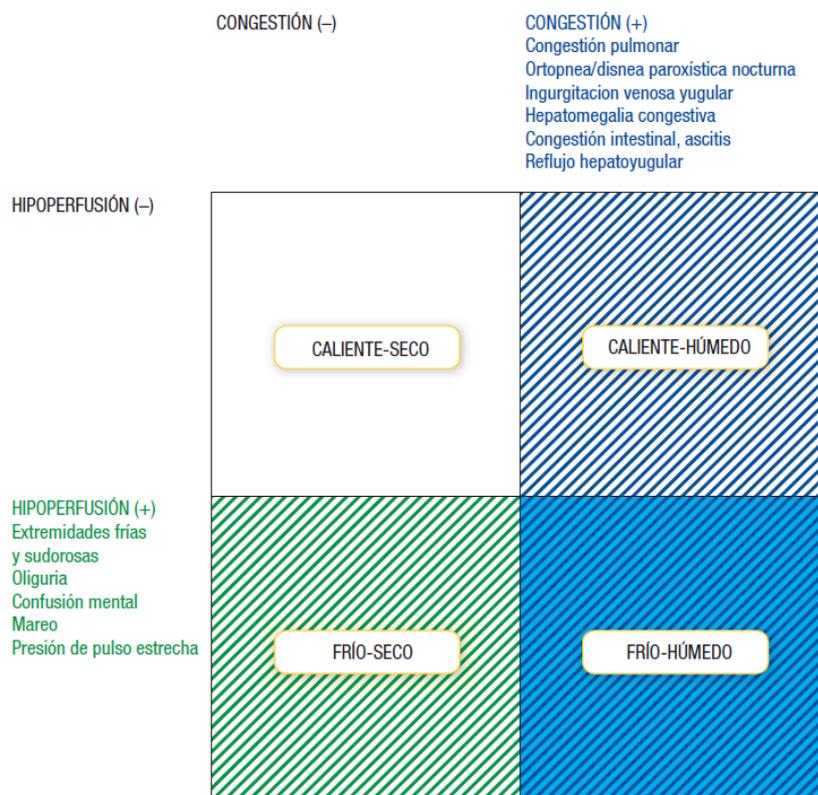


Figura 1: Perfil clínico hemodinámico de los pacientes con ICA en función de la presencia o ausencia de congestión o hipoperfusión. (Tomado de Ponikowski P y col)⁵

ICA: insuficiencia cardiaca aguda.

1.2 Epidemiología

La IC se considera un problema socioeconómico de magnitud creciente. Según la ESC a nivel mundial, hay alrededor de 26 millones de adultos diagnosticados de IC y al año se diagnostican como nuevos casos aproximadamente unos 3.6 millones de personas.¹¹ En Estados Unidos, la prevalencia excede los 5.8 millones y cada año se diagnostican más de 550.000 nuevos casos.¹² De hecho, se trata de una de las pandemias emergentes del siglo XXI.

El estudio de prevalencia de IC en España (PRICE), describe una prevalencia de la IC en nuestro país en torno al 6.8% de la población de más de 45 años. Esta prevalencia es similar en varones y mujeres y aumenta de forma clara y significativa con la edad, de tal forma que por encima de los 75 años se sitúa en el 16%,¹³ lo que la convierte en la patología cardiovascular más costosa. De hecho, el coste sanitario estimado en la IC se encuentra entre el 1-2 % de todo el gasto de asistencia médica, siendo la mayor parte debido a las admisiones hospitalarias recurrentes.¹⁴ El envejecimiento progresivo de la población y el aumento de la supervivencia de los pacientes con IC y otras enfermedades cardiovasculares han incrementado la prevalencia de este síndrome.¹⁵

Una de las primeras causas de hospitalización en pacientes mayores de 65 años es la descompensación aguda de la IC, y en nuestro país representa cerca de 100.000 ingresos hospitalarios por año.^{16,17} Los datos europeos más recientes provenientes del estudio piloto ESC-HF describen tasas de hospitalización a los 12 meses del 44% para pacientes hospitalizados y del 32% para pacientes estables o ambulatorios.¹⁸

La mortalidad de estos pacientes, si bien ha mejorado en los últimos años, sigue siendo elevada, ya que se han descrito tasas de mortalidad a 12 meses del 17% para pacientes hospitalizados y del 7% para pacientes estables o ambulatorios.¹⁸ Además, los pacientes hospitalizados por ICA, a pesar del tratamiento intensivo que reciben y de la mejora de los síntomas, presentan un elevado riesgo de mortalidad a 6 meses, en torno al 10-20%.¹⁹ La supervivencia global se estima entre un 50% y un 10%, a 5 y 10 años, respectivamente.¹² Además, la disfunción ventricular izquierda se asocia con un incremento del riesgo de muerte súbita.²⁰ Así, debido al aumento de la prevalencia, las frecuentes y repetidas hospitalizaciones, los elevados costes sanitarios, la pérdida de calidad de vida y la mortalidad temprana de los pacientes, la IC se ha convertido en una epidemia emergente en Europa y también a nivel mundial. De ahí, la necesidad de su diagnóstico temprano, la evaluación de la gravedad de la enfermedad y el tratamiento eficaz.

1.3 Etiología

La etiología de la IC es diversa y varía dentro de cada región y entre distintas regiones del mundo. No existe un consenso que permita clasificar las causas de la IC y además, muchas de las posibles categorías se superponen (tabla 4).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que muchos de los pacientes presentan varias enfermedades diferentes, cardiovasculares y no cardiovasculares, que interactúan entre sí y causan IC.

Las principales causas de IC son la isquemia miocárdica y la HTA.²¹

Miocardio enfermo	
Enfermedad cardiaca isquémica	Cicatriz miocárdica Aturdimiento/hibernación miocárdica Enfermedad arterial coronario epicárdica Microcirculación coronaria anormal Disfunción endotelial
Daño tóxico	Abuso de sustancias tóxicas de uso recreativo Metales pesados Medicación Radiación
Daño inmunomediado e inflamatorio	
	Relacionado con infección (bacteriana, fúngica, protozoica, por parásitos, etc) No relacionado con infección (miocarditis linfocítica/eosinofílica, enf autoinmune, etc)
Infiltración	
	Relacionado con enf maligna (infiltraciones, metástasis) No relacionado con enf maligna (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, etc)
Alteraciones metabólicas	
	Hormonales (enf tiroides y paratiroides, diabetes, síndrome metabólico, etc) Nutricionales (obesidad, desnutrición, deficiencias en tiaminas, hierro, etc)
Alteraciones genéticas	(miocardiopatía hipertrófica, dilatada, restrictiva, etc)
Condiciones de carga anormales	
Hipertensión	
Defectos estructurales de válvula o miocardio	
	Adquiridos (valvulopatía mitral, aórtica, tricuspídea, pulmonar) Congénitos (comunicación interauricular o interventricular, otros)
Estados de elevado gasto	(anemia grave, sepsis, tirotoxicosis, enf de Paget, embarazo, etc)
Sobrecarga de volumen	(insuficiencia renal; sobrecarga de fluidos iatrogénica)
Arritmias	
Taquiarritmias	(arritmias auriculares y ventriculares)
Bradiarritmias	(disfunciones del nódulo sinusal, alteraciones de la conducción)

Tabla 4: Etiología de la Insuficiencia Cardíaca (Adaptado de Ponikowski P y col)⁵

Enf: enfermedad.

1.4 Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de la IC puede ser difícil, especialmente en las etapas iniciales. Muchos de los síntomas de la IC aguda o crónica, no son específicos y, por lo tanto, no ayudan a distinguir entre esta y otras patologías.²² Además, los síntomas más específicos son menos comunes, especialmente en pacientes con síntomas más leves, por lo que son muy poco sensibles. Asimismo, los signos más específicos, como la presión venosa yugular elevada o el impulso apical desplazado lateralmente, son más difíciles de detectar y, por lo tanto, menos reproducibles, y puede haber escasa concordancia entre distintos médicos que examinen al mismo paciente. En la tabla 5, se detallan los síntomas y signos típicos de IC, según la guía de la ESC.⁵

SÍNTOMAS	
Síntomas típicos	
Disnea	Tolerancia al ejercicio disminuida
Ortopnea	Fatiga, cansancio, más tiempo hasta recuperarse del ejercicio
Disnea paroxística nocturna	Inflamación de tobillos
Síntomas menos típicos	
Tos nocturna	Decaimiento
Sibilancias	Palpitaciones
Sensación de hinchazón	Mareo
Pérdida de apetito	Síncope
Confusión (especial en ancianos)	Bendopnea
SIGNOS	
Signos más específicos	
Presión venosa yugular elevada	Tercer sonido cardíaco (ritmo galopante)
Reflujo hepatoyugular	Impulso apical desplazado lateralmente
Signos menos específicos	
Aumento de peso (> 2 k/semana)	Pulso irregular
Pérdida de peso (IC avanzada)	Taquipnea
Pérdida de tejido (caquexia)	Respiración de Cheyne Stokes
Soplo cardíaco	Hepatomealia
Edema periférico (tobillos, sacro, escroto)	Ascitis
Crepitantes pulmonares	Extremidades frías
Menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (derrame pleural)	Oliguria
Taquicardia	Presión de pulso estrecha

Tabla 5: Síntomas y signos típicos de IC. (Adaptado de Ponikowski P y col)⁵

IC: insuficiencia cardíaca.

Tanto los síntomas como los signos pueden ser especialmente difíciles de identificar e interpretar en personas obesas, ancianas o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).^{23,24} Por otra parte, los pacientes más jóvenes suelen tener etiología, presentación clínica y evolución diferentes a los de más edad.²⁵ Los síntomas y signos son importantes a la hora de monitorizar la respuesta del paciente al tratamiento y su estabilidad con el paso del tiempo. Así, la persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento suele indicar la necesidad de terapia adicional, y el empeoramiento de los síntomas es un acontecimiento grave, que pone al paciente en riesgo de hospitalización urgente y muerte, por lo que requiere una rápida actuación médica.

La mayoría de los pacientes con ICA presentan presión sanguínea normal o elevada, así como síntomas y/o signos más frecuentemente de congestión que de bajo gasto cardíaco. Sin embargo, se ha constatado que la presentación clínica difiere según el contexto de la atención médica, ya sea prehospitalaria, en servicios de urgencias o de cardiología.²⁶ En la tabla 6, se presentan algunas características diferenciales que se han descrito en función del nivel de atención sanitaria donde se realiza la evaluación de los pacientes que consultan por ICA.

Lugar de admisión	Cardiología UCI/UCC		Emergencias		Prehospitalario	
	Euro-HF II n=3580	EFICA n=599	ADHERE n=159168	ATTEND n=1100	Ducros L y col n=207	Sporer KA y col n=319
Hombres (%)	61	59	49	59	41	47
Edad (años)	70	73	73	72	81	77
PAS >140 mmHg en admisión (%)	63	60	74	71	75	77
SC o PAS <90 mmHg (%)	3.9	29	3	ND	1	3
PAS inicial	135	126	144	147	170	167

Tabla 6: Características clínicas de los pacientes con ICA de acuerdo al lugar inicial de atención médica. EuroHF II,²⁷ EFICA,²⁸ ADHERE,²⁹ ATTEND,³⁰ Ducros y col,³¹ Sporer KA y col.³² (Adaptado de Mebazaa A y col)²⁶

ND: no disponible; PAS: presión arterial sistólica; SC: shock cardiogénico; UCC: unidad de cuidados coronarios; UCI: unidad de cuidados intensivos.

La heterogénea presentación del síndrome supone un reto a la hora de elegir la mejor alternativa terapéutica con rapidez. Hasta hace poco, aún no se había demostrado la relevancia de la precocidad diagnóstica y terapéutica en el pronóstico de estos pacientes.³³ De ahí la necesidad de realizar una correcta identificación del fenotipo específico de la ICA. En los últimos años, las guías clínicas enfatizan la importancia de la colaboración entre médicos de urgencias, cardiólogos e intensivistas para proporcionar un rápido beneficio a los pacientes que consultan por ICA. Se

considera que la actuación durante la primera hora de presentación clínica puede modificar sustancialmente el pronóstico. En la figura 2, se representa el algoritmo de actuación clínica propuesto por el documento de consenso de las sociedades europeas de cardiología y de medicina de urgencias.²⁶

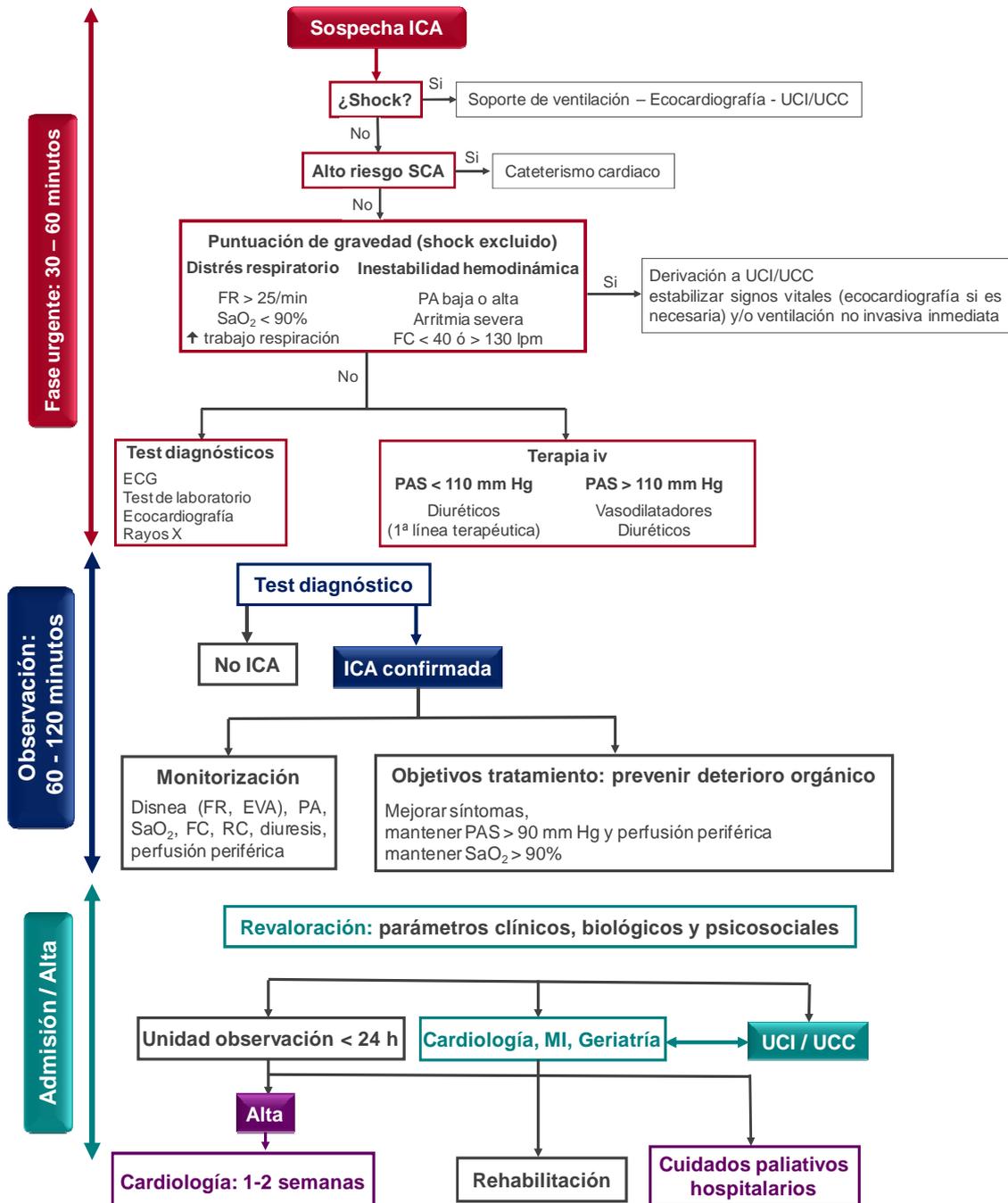


Figura 2: Algoritmo de actuación clínica ante sospecha de ICA. (Adaptado de Mebazaa A y col)²⁶

ECG: electrocardiograma; EVA: escala visual analógica para evaluación de disnea; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; iv: intravenosa; lpm: latidos por minuto; MI: medicina interna; min: minutos; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; RC: ritmo cardiaco; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SCA: síndrome coronario agudo; UCC: unidad de cuidados coronarios; UCI: unidad de cuidados intensivos.

En la evaluación inicial de una sospecha de ICA, una vez excluido el shock cardiogénico (SC), que es la presentación clínica más grave de la ICA, el primer punto clave es la determinación de la gravedad de la inestabilidad cardiopulmonar según el grado de disnea, el estado hemodinámico y el ritmo cardiaco. Para facilitar esta información es necesario registrar:

- Medidas objetivas de la gravedad de la disnea, incluyendo la frecuencia respiratoria (FR), la intolerancia a la posición supina, el esfuerzo respiratorio y el grado de hipoxia.
- Presión sanguínea (sistólica y diastólica).
- Ritmo y frecuencia cardiaca (FC).
- Determinación objetiva de la temperatura corporal, así como de signos/síntomas de hipoperfusión (extremidades frías, estado mental, pulso).

El siguiente paso debería incluir la búsqueda de signos de congestión, como el edema periférico, crepitantes (especialmente en ausencia de fiebre) y presión venosa yugular elevada. Adicionalmente, también puede ser útil incluir la realización de un electrocardiograma (ECG), distintas pruebas de laboratorio entre las que destacan los péptidos natriuréticos,³⁴ así como estudios de ultrasonidos o de rayos X. Aunque durante la evaluación inicial no es necesario realizar una ecocardiografía, salvo que exista inestabilidad hemodinámica, es la prueba diagnóstica más útil en los pacientes con sospecha de IC, que además ayuda a determinar la etiología y el tratamiento más apropiado.^{23, 35}

Una vez iniciada la terapia pertinente, se requiere monitorizar el estado hemodinámico, respiratorio y mental del paciente, así como el balance de fluidos. Desde los SUH, el paciente es dado de alta cuando se observa una mejora de la sintomatología, estabilización hemodinámica y una buena respuesta al tratamiento, estableciendo siempre una continuidad en el plan de cuidados y un seguimiento ambulatorio.³⁶

Como norma general, se recomienda el ingreso hospitalario en unidades o servicios especializados, a todo paciente con ICA de reciente diagnóstico donde no es posible el estudio etiológico rápido de forma ambulatoria o con un episodio de descompensación de IC conocida de alto riesgo, además de aquellos pacientes con una enfermedad o situación asociada que requiera tratamiento hospitalario.³⁷

Aproximadamente el 50% de los pacientes, presentan presiones sanguíneas normales o moderadamente elevadas a su llegada a urgencias, pero cerca de un 25% consultan con presiones sistólicas >160 mm Hg, mientras que menos del 10% asocian

presiones bajas (<90 mm Hg).³⁸ Cada uno de estos subgrupos presenta características específicas y requiere un tratamiento personalizado. Así, si la ICA se presenta con hipertensión arterial (HTA) es frecuente el predominio del componente pulmonar con o sin congestión sistémica, mientras que la mayoría de los hipotensos asocian bajo gasto cardiaco y fallo renal.

Algunos síntomas clínicos de mayor gravedad pueden conllevar la necesidad de un seguimiento más estrecho, en atención hospitalizada, como es el caso del SC, el edema pulmonar, el distrés respiratorio o la inestabilidad hemodinámica.

El SC se evidencia por hipoperfusión tisular inducida por IC tras la corrección de la precarga. Se caracteriza por disminución de la presión arterial (presión arterial sistólica o PAS <90 mmHg, o bien una disminución de la medida de la PA superior a 30 mmHg) y/o disminución de la excreción urinaria (<0.5 mL/Kg/h), con una frecuencia de pulso >60 latidos/minuto, con o sin signos de congestión orgánica.³⁹

El edema pulmonar es relativamente frecuente también, comprobado en el estudio radiológico y acompañado de grave distrés respiratorio³⁷ con crepitantes y ortopnea, con FR >40 respiraciones/minuto, y una saturación de oxígeno generalmente inferior a 90% respirando el aire ambiental, antes del tratamiento.

La disnea es la sensación subjetiva de falta de aire y es uno de los síntomas más comunes de los pacientes con ICA, que aparece de forma precoz y que se traduce en una elevación de la presión capilar pulmonar, la cual, al disminuir la distensibilidad del pulmón, determina un aumento del trabajo respiratorio.⁴⁰ En una fase más avanzada, la extravasación de líquido al espacio aéreo dificulta el intercambio gaseoso a nivel de la membrana alveolo-capilar. Cuando se produce en decúbito, hablamos de ortopnea, y se debe a un aumento de la presión hidrostática en los pulmones por incremento del retorno venoso, disminución de la capacidad pulmonar y exacerbación del trabajo respiratorio. Una forma especial de ortopnea es la disnea paroxística nocturna, que se acompaña de espiración alargada por obstrucción bronquial secundaria a edema peribronquial. El edema agudo de pulmón es la forma más grave de disnea, debida a la extravasación de líquido al intersticio, y de éste al alveolo.

La IC de alto gasto cardiaco, generalmente cursa con FC elevada (causada por arritmias, tirotoxicosis, anemia, enfermedad de Paget, mecanismos iatrogénicos o de otro tipo), con calor periférico, congestión pulmonar y a veces, con baja PA, como en el shock séptico.

1.5 Factores precipitantes

La ICA es un síndrome clínico cuya fisiopatología es compleja, y que además no se conoce por completo. Incluye una amplia variedad de formas de presentación clínica, en las que intervienen varios mecanismos fisiopatológicos diferentes, junto con factores que desencadenan una descompensación circulatoria. Es crucial identificar, en la fase inicial, estos factores desencadenantes que provocan la descompensación de la IC, con el objetivo de elegir la mejor opción estrategia terapéutica para evitar un mayor deterioro y además, poder diferenciar adecuadamente este motivo de ingreso de otros asociados a diferentes comorbilidades.

Aproximadamente, en el 70% de los casos, se identifican las causas que han motivado la descompensación de la ICA.³⁸ Los factores desencadenantes más frecuentes en Europa, son las infecciones, la exacerbación de la EPOC, la HTA no controlada, las arritmias, la isquemia coronaria y el incumplimiento de la dieta o el tratamiento. Además, en general están presentes uno o más de estos factores.

A continuación, se enumeran los factores precipitantes incluidos en el documento consenso del grupo de ICA de la sociedad española de medicina de urgencias y emergencias (SEMES):³⁷

- Descompensaciones de ICC.
- Infecciones (generalmente de origen respiratorio).
- Síndrome coronario agudo (SCA).
- Crisis hipertensivas.
- Arritmia.
- Valvulopatía.
- Factores no cardiovasculares: incumplimiento terapéutico, sobrecarga de volumen yatrógena, asma, postoperatorio de cirugía mayor, insuficiencia renal (IR), alcohol y/o tóxicos, daño cerebral severo, feocromocitoma, etc.
- Fármacos inadecuados.
- Síndromes de alto gasto: anemia, sepsis, crisis tirotóxica, etc.
- Otros: taponamiento cardiaco, miocarditis aguda, disección de aorta, miocardiopatía postparto, etc.
- Desconocida.

1.6 Comorbilidades y factores de riesgo

Otro elemento clave en este síndrome son las comorbilidades, que pueden afectar en el uso de tratamientos, interferir en el proceso diagnóstico o empeorar los síntomas y deteriorar la calidad de vida de los pacientes entre otras cosas. De hecho, la prevalencia de las comorbilidades en los pacientes con ICA es muy elevada. Además, contribuyen al aumento de hospitalizaciones y de mortalidad como causa principal de los reingresos a 1 y 3 meses.⁵

Entre las comorbilidades más frecuentes se encuentra las siguientes:

- HTA: niveles elevados de presión arterial diastólica (PAD) y especialmente de PAS son importantes factores de riesgo para el desarrollo de IC y se asocian con una tasa más alta de complicaciones adversas.⁴¹
- Diabetes mellitus (DM): la resistencia a la insulina está considerado factor de riesgo de IC. Asimismo, la DM incrementa la probabilidad de desarrollar IC en pacientes que no presentan daño cardíaco a nivel estructural.⁴² Por otra parte, en pacientes con IC establecida se asocia a peor estado funcional y peor pronóstico.
- Obesidad: es un factor de riesgo de la IC⁴³ y complica su diagnóstico porque causa disnea, intolerancia al ejercicio e inflamación de tobillos.
- Síndrome metabólico: incluye hipertrigliceridemia, bajos niveles de proteínas de alta densidad, obesidad abdominal, HTA e hiperglucemia en ayunas. El tratamiento adecuado para la HTA, la DM y la dislipemia⁴⁴ reduce significativamente el desarrollo de IC.
- Ateroesclerosis: pacientes con enfermedad aterosclerótica conocida tienen mayor probabilidad de desarrollar IC.⁴⁵
- Anemia: definida como valores de hemoglobina o Hb <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres es común en la IC, especialmente en pacientes hospitalizados. Se asocia con síntomas avanzados, mayor deterioro del estado funcional, mayor riesgo de hospitalización por IC y menor supervivencia.⁴⁶
- Disfunción renal: la IC y la enfermedad renal crónica (ERC) coexisten frecuentemente, comparten múltiples factores de riesgo e interactúan empeorando el pronóstico.⁴⁷ La ERC se define como un filtrado glomerular estimado (FGe) <60 mL/min/1.73m² o la presencia de albuminuria. El

empeoramiento de la función renal contribuye a la aparición y progresión de la ERC⁴⁸ y como consecuencia puede empeorar el pronóstico de la IC.

- **Enfermedad pulmonar:** la IC dificulta el diagnóstico de EPOC y asma debido al solapamiento de síntomas y signos.⁴⁹ La EPOC se asocia a un peor estado funcional y peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr).

A partir de los datos del estudio PROTECT publicado en 2014,⁵⁰ se analizó el valor predictivo de hasta 37 variables clínicas y analíticas recogidas en el ingreso hospitalario de los pacientes con ICA. Se pudo observar que con sólo 8 de estas variables rutinarias (edad, hospitalización previa por ICA, edema periférico, PAS, sueroterapia, urea, creatinina y albúmina) se alcanzaban valores predictivos de eventos adversos tras el alta con una precisión similar a los modelos más complejos en los que intervienen mayor número de variables.

Recientemente se han validado escalas que agregan las variables que han mostrado mayor valor predictivo de mortalidad. Entre éstas, los expertos destacan “EHMRG 7-Day Mortality Risk Score” (tabla 7),⁵¹ donde según el tipo de variable se aplica un factor aditivo o multiplicativo a la puntuación final.

Variable	Componente multiplicativo
Edad (años)	2 x edad
Transportados (si)	+ 60
PAS (mm Hg)	-1 x PAS
Ritmo cardiaco (lpm)	1 x ritmo cardiaco
Saturación de oxígeno (%)	-2 x saturación de oxígeno
Creatinina (mg/dL)	20 x creatinina
Potasio: 4.0 – 4.5 mmol/L	0
≥ 4.6 mmol/L	+ 30
≥ 3.9 mmol/L	+ 5
Troponina (>LSN)	+ 60
Cáncer activo (si)	+ 45
Metolazona en casa (si)	+ 60
Factores de ajuste	+ 12
Total	Puntuación EHMRG

Tabla 7: EHMRG 7-Day Mortality Risk Score. Graduación de la mortalidad por insuficiencia cardiaca en emergencias en 7 días. (Adaptado de Lee DS y col)⁵¹

lpm: latidos por minuto; LSN: límite superior de normalidad; PAS: presión arterial sistólica.

En 2013, Stiell IG y col⁵² validaron un sistema de puntuación de riesgos para identificar pacientes en el SUH con alto riesgo de padecer eventos adversos graves derivados de la IC. Esta herramienta, que incluye la cuantificación sérica del fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B o NTproBNP, se conoce como la Escala de Ottawa de riesgo de IC (tabla 8).

Items	Puntos
Historia	
• Accidente cerebrovascular o AIT	1
• Intubación por dificultad respiratoria	2
Revisión médica	
RC en llegada a SUH > 110 lpm	2
SaO ₂ < 90% a la llegada	1
RC > 110 lpm durante test de marcha de 3 min (o demasiado enfermo para realizar test de marcha)	1
Investigaciones	
• ECG con cambios isquémicos agudos	2
• Urea > 12 mmol/L	1
• CO ₂ en suero > 35 mmol/L	2
• Troponina I o T elevada (a nivel de IAM)	2
• NTproBNP > 5000 ng/L	1
Total puntuación: (0 – 15)	-

Tabla 8: Escala de Ottawa de riesgo de insuficiencia cardiaca. (Adaptado de Stiell IG y col)⁵²

AIT: accidente isquémico transitorio; CO₂: dióxido de carbono; ECG: electrocardiograma; IAM: infarto agudo de miocardio; lpm: latidos por minuto; min: minutos; NTproBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B; RC: ritmo cardíaco; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SUH: servicios de urgencias hospitalarios.

1.7 Dificultad diagnóstica

La ICA es un síndrome complejo y abigarrado, que incluye diferentes estadios, desde fases iniciales asintomáticas a fases avanzadas, y que cursa con síntomas graves y refractarios al tratamiento.

La disnea es el síntoma más común de los pacientes que consultan por sospecha de ICA en las urgencias hospitalarias. Sin embargo, este síntoma no es específico debido a que otras condiciones médicas se asocian frecuentemente con

disnea, como la neumonía, exacerbaciones de EPOC, embolismo pulmonar, SCA y asma.⁵³ Como consecuencia, el diagnóstico diferencial de la ICA sigue constituyendo un verdadero reto para el clínico. En una reciente revisión se ha descrito de manera muy ilustrativa cómo puede afectar a la probabilidad diagnóstica de ICA la presencia o no de diferentes hallazgos clínicos en pacientes que consultan por disnea en el contexto de las urgencias hospitalarias (tabla 9),⁵⁴ aunque desafortunadamente ninguno de ellos alcanza el 70% de sensibilidad y especificidad simultáneamente. Las características asociadas con mayor probabilidad de ICA, en términos de cociente de probabilidad (LR) positivo, son la historia previa de IC, la disnea paroxística nocturna, la presencia de tercer sonido cardiaco, la congestión venosa pulmonar en la radiografía de tórax y la fibrilación atrial en el ECG. Por el contrario, los hallazgos que más reducen la LR de ICA son ausencia de historia previa de IC, disnea, edema periférico, cardiomegalia o anomalías en el ECG.

En la práctica, la congestión, ya sea derecha o izquierda, se presenta en el 90% de los pacientes diagnosticados de ICA.⁵⁵

Hallazgo	S	E	LR (IC 95%)	
			Positiva	Negativa
Historia médica				
Fallo cardiaco	0.60	0.90	5.8 (4.1-8.0)	0.45 (0.38-0.53)
Infarto agudo de miocardio	0.40	0.87	3.1 (2.0-4.9)	0.69 (0.58-0.82)
Enfermedad arterial coronaria	0.52	0.70	1.8 (1.1-2.8)	0.68 (0.48-0.96)
HTA	0.60	0.56	1.4 (1.1-1.7)	0.71 (0.55-0.93)
Síntomas				
Disnea paroxística nocturna	0.41	0.84	2.6 (1.5-4.5)	0.70 (0.54-0.91)
Ortopnea	0.50	0.77	2.2 (1.2-3.9)	0.65 (0.45-0.92)
Disnea de esfuerzo	0.84	0.34	1.3 (1.2-1.4)	0.48 (0.35-0.67)
Examen físico				
Tercer sonido cardiaco	0.13	0.99	11.0 (4.9-25.0)	0.88 (0.83-0.94)
Distensión venosa yugular	0.39	0.92	5.1 (3.2-7.9)	0.66 (0.57-0.77)
Estertores	0.60	0.78	2.8 (1.9-4.1)	0.51 (0.37-0.70)
Murmullo	0.27	0.90	2.6 (1.7-4.1)	0.81 (0.73-0.90)
Edema MMII	0.59	0.78	2.3 (1.5-3.7)	0.64 (0.47-0.87)
Sibilancias	0.22	0.58	0.52 (0.38-0.71)	1.3 (1.1-1.7)
Rayos X				
Congestión venosa pulmonar	0.54	0.96	12.0 (6.8-21.0)	0.48 (0.28-0.83)
Edema intersticial	0.34	0.97	12.0 (5.7-27.0)	0.68 (0.54-0.85)
Edema alveolar	0.06	0.99	6.0 (2.2-16.0)	0.95 (0.93-0.97)
Cardiomegalia	0.74	0.78	3.3 (2.4-4.7)	0.33 (0.23-0.48)
Efusión pleural	0.26	0.92	3.2 (2.4-4.3)	0.81 (0.77-0.85)
ECG				
Fibrilación atrial	0.26	0.93	3.8 (1.7-8.8)	0.79 (0.65-0.96)
Cambios en onda T	0.24	0.92	3.0 (1.7-5.3)	0.83 (0.74-0.92)
Cualquier otra anomalía	0.50	0.78	2.2 (1.6-3.1)	0.64 (0.47-0.88)

Tabla 9: Hallazgos clínicos que modifican significativamente la probabilidad diagnóstica de ICA en pacientes que acuden a urgencias con disnea. (Adaptado de Teichman SL y col)⁵⁴

E: especificidad; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LR: cociente de probabilidad; MMII: miembros inferiores; S: sensibilidad.

El diagnóstico sindrómico de la IC grave no suele resultar difícil, ya que generalmente, se conoce la cardiopatía subyacente y las manifestaciones clínicas y semiológicas son evidentes. La realización de exploraciones complementarias nos ayuda en estos casos a ratificar el diagnóstico y a concretar la etiología. El problema suele presentarse en pacientes con IC leve, en los que los síntomas durante la exploración física son bastante inaparentes y se diferencian poco del estado basal del enfermo. Estos pacientes son precisamente los que más se van a beneficiar de las pruebas complementarias, que pueden resultar relevantes en el esclarecimiento de la etiología y la gravedad de la situación clínica concreta.

Pero el diagnóstico correcto de IC exige concretar no sólo este diagnóstico sindrómico, como aspecto más importante, sino también otras cuestiones de interés, como el diagnóstico etiológico, la identificación de factores precipitantes, la valoración funcional y el análisis de predictores de mal pronóstico.

Por tanto, puesto que el diagnóstico de la IC es eminentemente clínico, la anamnesis y la exploración física deben ser siempre el punto de partida. Dada la heterogeneidad de su presentación, se han establecido unos criterios clínicos, denominados criterios de Framingham, que facilitan este proceso (tabla 10).⁵⁶ El diagnóstico se establece ante la presencia de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores, siempre que de estos últimos se hubiera descartado otra causa.

CRITERIOS MAYORES	Disnea paroxística nocturna
	Distensión venosa yugular
	Estertores
	Cardiomegalia
	Edema agudo de pulmón
	Galope (tercer ruido)
	Presión venosa yugular elevada (>16 cm de H ₂ O)
	Reflujo hepato-yugular
CRITERIOS MENORES (no atribuibles a otra causa)	Edema bilateral en miembros inferiores
	Tos nocturna
	Disnea de esfuerzo
	Hepatomegalia
	Derrame pleural
	Disminución de capacidad vital hasta 1/3 de la máxima
	Taquicardia >120 latidos/minuto
CRITERIO MAYOR O MENOR	Pérdida de peso >4.5 k en 5 días en respuesta al tratamiento

Tabla 10: Criterios diagnósticos de Framingham. (Adaptado de Ho KK y col)⁵⁶

Por lo tanto, atendiendo a las recomendaciones de la ESC,⁴ ya mencionadas, cuando se sospecha IC, debe realizarse ECG (un resultado completamente normal en el contexto de un paciente con sospecha de ICA hace muy improbable el diagnóstico),⁵⁷ radiografía simple de tórax, analítica general de sangre y orina, y ecocardiograma que confirme la disfunción ventricular sistólica o diastólica y, si es posible, identifique la cardiopatía subyacente y oriente al tratamiento más apropiado. Sólo excepcionalmente sería preciso recurrir a otras pruebas más sofisticadas con fines diagnósticos.

Sin embargo, aunque la ecocardiografía es la prueba que finalmente diagnóstica la ICA,⁵⁸ esta no suele estar disponible en los SUH de los hospitales europeos, por lo que en general, se realiza durante la hospitalización del paciente si esta se produce. Un inconveniente de esta prueba, es que es dependiente del operador y si es realizada por personal inexperto puede conducir a errores.

1.8 Tratamiento

El primer paso en el tratamiento de la ICA es el tratamiento inmediato en los SUH con el objetivo de mejorar los signos y síntomas del paciente, corregir la sobrecarga de volumen y mejorar el estado hemodinámico cardíaco aumentando la perfusión de los órganos vitales.⁵⁹

El tratamiento de los pacientes con ICA depende del riesgo vital que presenten a su llegada a urgencias, de manera que los pacientes con alto riesgo requieren estabilización inmediata y en algunos casos traslado a unidades especializadas, como ocurre en el shock cardiogénico y en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST). En aquellos pacientes sin riesgo vital o con riesgo pero una vez estabilizados, se realiza una evaluación clínica exhaustiva, se define la función ventricular y el estado funcional basal cardiorrespiratorio, y se determinan los factores etiológicos y precipitantes. Posteriormente, se monitoriza el paciente y si presenta hipoxemia se le aplica oxigenoterapia o ventilación no invasiva (VNI) en caso necesario. Finalmente, el tratamiento va dirigido según las cifras de PAS, los síntomas congestivos pulmonares y sistémicos, así como la perfusión periférica, todo ello siguiendo de forma estricta los objetivos terapéuticos descritos en la tabla 11.³⁷

Es fundamental el tratamiento etiológico y de los factores precipitantes, así como también el manejo de medicación concomitante.

Objetivos	
Clínicos	Disminuir la disnea y el peso Aumentar la diuresis Mejorar la oxigenación
Hemodinámicos	Disminuir la presión capilar pulmonar Aumentar el gasto cardíaco
Analíticos	Preservar la función renal Normalizar la glucosa y los trastornos hidroelectrolíticos Disminuir los péptidos natriuréticos
De resultado	Disminuir la mortalidad a corto y largo plazo Disminuir la estancia hospitalaria en unidades coronarias Disminuir la necesidad de intubación orotraqueal

Tabla 11: Objetivos del tratamiento en la ICA. (Adaptado de Llorens Soriano P y col)³⁷

ICA: insuficiencia cardíaca aguda.

Actualmente, el tratamiento farmacológico tradicional se caracteriza por el uso de oxigenoterapia, diuréticos intravenosos y vasodilatadores, que siguen siendo la piedra angular del tratamiento inmediato de la ICA.⁶⁰ Sin embargo, aunque estas medidas alivian los síntomas del paciente, no tienen una influencia favorable en la mortalidad a corto y a largo plazo y además, en las diferentes guías no existe un acuerdo sobre la opción terapéutica más apropiada para pacientes con un episodio de ICA atendidos en los SUH. En el documento consenso del grupo ICA-SEMES, se detalla la terapéutica específica recomendada para estos pacientes.³⁷ Asimismo, en una reciente publicación de Di Somma S y col,⁵⁹ se realiza una puesta al día del tratamiento farmacológico utilizado en la ICA. Teniendo en cuenta esta bibliografía, a continuación se resumen los diferentes fármacos más utilizados en nuestro país para tratar de mejorar la evolución clínica de los pacientes con ICA en los SUH. En la figura 3, se muestra el algoritmo del manejo terapéutico de la ICA en urgencias, descrito en el documento consenso de la Sociedad española de cardiología (SEC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y la SEMES.⁶¹

1.8.1 Oxigenoterapia

Con frecuencia la oxigenoterapia es una de las medidas de primera línea, y se aplica con el objetivo de mantener una saturación arterial de oxígeno (SaO₂) dentro del rango normal (95%-98%), para maximizar el aporte de oxígeno a los tejidos evitando la disfunción de los órganos diana y el fracaso multiorgánico. Se debe considerar el apoyo con ventilación mecánica no invasiva como son el uso de presión positiva

continúa en la vía aérea (CPAP) o de presión positiva de vía aérea de dos niveles (BiPAP), asociadas ambas a una reducción significativa de la necesidad de intubación traqueal y ventilación mecánica invasiva. Por ello, existe un gran consenso sobre la utilización de una de estas dos técnicas, antes de proceder a la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica invasiva. El objetivo de este tipo de ventilación es combatir la fatiga muscular y mejorar la oxigenación. Disminuye la FR, la precarga cardiaca y la tensión en la pared del VI y aumenta el gasto cardiaco. Se cree que el apoyo de la oxigenoterapia con este tipo de ventilación no invasiva acorta la estancia en UCI y reduce la mortalidad.⁶²

1.8.2 Tratamiento médico

- Diuréticos: es el tratamiento más común en la ICA y administrados por vía intravenosa (iv), se consideran el tratamiento de primera línea.⁶³ Su objetivo es mejorar la congestión mediante su efecto venodilatador, además inducen la diuresis aumentando la secreción renal de agua y sal a los 30 minutos de su administración iv. Este efecto diurético reduce el volumen plasmático disminuyendo las presiones de llenado en ambos ventrículos, así como del edema pulmonar. A pesar de que dosis altas pueden provocar empeoramiento de la función renal,⁶⁴ vasoconstricción arterial, progresión del daño miocárdico y aumento del riesgo de arritmias, son fármacos clave en el tratamiento sintomático de la ICA, siendo la *furosemida* uno de los diuréticos más empleados.
- Vasodilatadores: junto con los diuréticos son los fármacos más comúnmente utilizados para la ICA en los SUH. Producen dilatación arterial y venosa con disminución de la precarga y/o poscarga, con lo que disminuye la presión de llenado del VI, aumenta el volumen de eyección y mejora el aporte periférico de oxígeno.⁵⁵ Los vasodilatadores más utilizados son la *nitroglicerina*, el *nitroprusiato* y la *nesiritida* que es la forma recombinante del péptido natriurético tipo B (BNP).
- Morfina: es un analgésico con efectos ansiolíticos y hemodinámicos (vasodilatador venoso y ligeramente arterial) y reduce la precarga y la FC. Su efecto neto es la disminución de la demanda miocárdica de oxígeno.⁶⁵ No obstante, su uso en el tratamiento de la ICA es incierto, y fundamentalmente está indicado en el tratamiento del edema pulmonar agudo, el malestar físico y la ansiedad asociada a la disnea en la fase inicial

de la ICA, así como también para mejorar la adaptación del paciente a la ventilación mecánica no invasiva. Aunque las guías de la ESC⁴ respaldan su uso, no ocurre lo mismo con la guía de la AHA.⁶⁶

- Inotrópicos: se emplean en la ICA grave con hipotensión y mala función cardíaca⁵⁵ y su uso se recomienda en estados de bajo gasto cardíaco con signos de hipoperfusión o en situaciones de congestión mantenida a pesar del uso de vasodilatadores o diuréticos. Deben ser administrados de forma precoz y deben ser retirados tan pronto como mejore la congestión o se restaure la perfusión sistémica, ya que pueden promover y acelerar los mecanismos fisiopatológicos de daño miocárdico así como hipotensión y aumento de la incidencia de arritmias. Los fármacos disponibles son *dopamina* y *dobutamina* (agonistas betaadrenérgicos), *milrinona* (inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo III) y *levosimendán* (sensibilizador de calcio).
- Antagonistas de la vasopresina: antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina a nivel de los túbulos renales. Contrarrestan los efectos de la arginina-vasopresina, aumentada en la ICA y que conduce a la retención de líquidos. El antagonismo de estos receptores causa vasodilatación y pérdida de agua libre de electrolitos en el riñón. Añadido a la terapia habitual produce mejoría de la disnea y la diuresis con la consecuente pérdida de peso, sin afectar negativamente a los electrolitos, a la hemodinámica y a la función renal. Los fármacos conocidos son *tolvaptán* y *conivaptán*, que a pesar de no estar indicado en su ficha técnica el tratamiento de la ICA, se cree que pueden jugar un papel importante en el manejo de la hiponatremia en pacientes con síntomas congestivos.⁶⁷ Tampoco las guías internacionales actuales recomiendan su uso en la ICA.^{4,66}
- Vasopresores: estimulan los receptores α -adrenérgicos y producen vasoconstricción con escaso efecto inotrópico. Se administran para aumentar la PA y redistribuir el aporte sanguíneo hacia órganos vitales, a costa de un aumento de la poscarga del VI. Actualmente se utiliza en situaciones donde la hipotensión pone en peligro la vida del paciente.

1.8.3 Tratamiento concomitante

- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II): estos fármacos actúan bloqueando a distinto nivel, el sistema renina-angiotensina,

para disminuir la PA. Debido a que pueden provocar efectos adversos como hipotensión, disfunción renal y desequilibrio electrolítico, su uso en la ICA no está recomendado en las guías internacionales.^{4,66} De hecho, en el consenso del grupo ICA-SEMES, se describe su administración comenzando a dosis bajas y con aumento progresivo siempre bajo control de la PA, la función renal y el potasio.

- **Beta Bloqueantes:** su uso se recomienda en pacientes con fallo cardíaco crónico cuando el paciente se ha estabilizado tras el episodio agudo de descompensación, en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) estabilizados tras presentar ICA y en pacientes con crepitantes por encima de las bases pulmonares, aunque deben usarse con cautela.

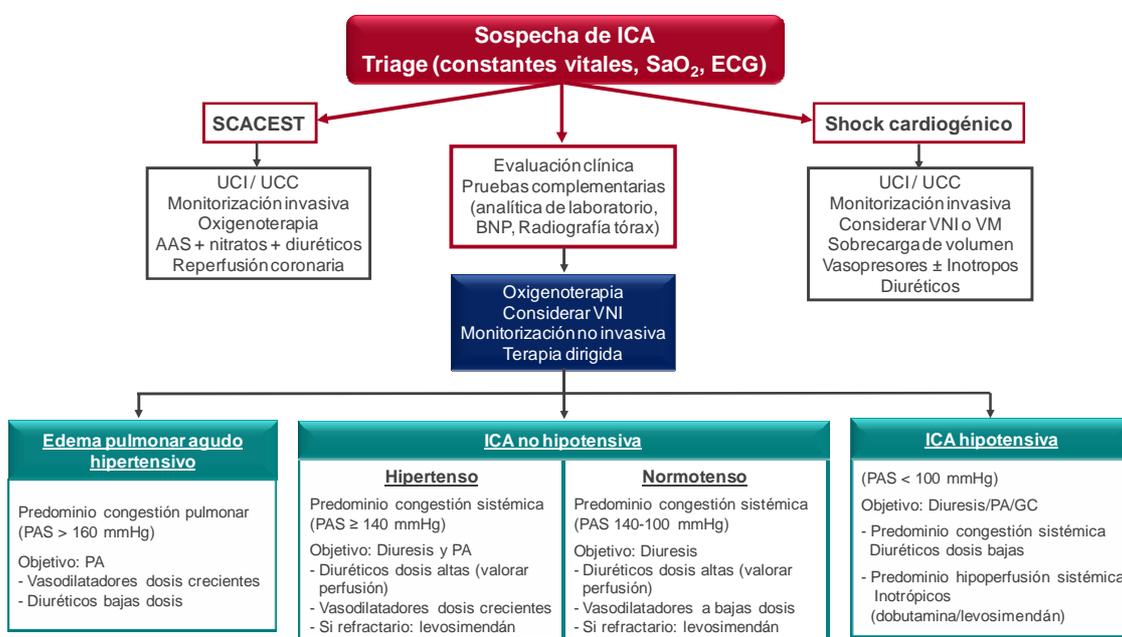


Figura 3: Algoritmo del manejo terapéutico de la ICA en urgencias (Adaptado del Grupo de trabajo SEC-SEMI-SEMES)⁶¹

AAS: ácido acetilsalicílico; BNP: péptido natriurético tipo B; ECG: electrocardiograma; GC: gasto cardíaco; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SEC: sociedad española de cardiología; SEMES: sociedad española de urgencias y emergencias; SEMI: sociedad española de medicina interna; UCC: unidad de cuidados coronarios; UCI: unidad de cuidados intensivos; VNI: ventilación no invasiva; VM: ventilación mecánica.

2. Marcadores

La ICA es una enfermedad sistémica compleja que causa daño orgánico y puede llevar a la muerte si no se trata rápidamente. La complejidad del proceso influye no sólo en la dificultad diagnóstica desde el punto de vista clínico, sino también en la diversidad de marcadores que pueden jugar un papel interesante a la hora de su evaluación y que pueden aportar información de interés para la actuación inmediata (figura 4).

A pesar de los avances en el conocimiento de la ICA, la comprensión de todos los procesos involucrados en su desarrollo y progresión aún es incompleta. Como se describió en el capítulo anterior, el tratamiento inicial debe encaminarse al alivio sintomático y a la estabilización hemodinámica del paciente para prevenir el daño orgánico potencial.

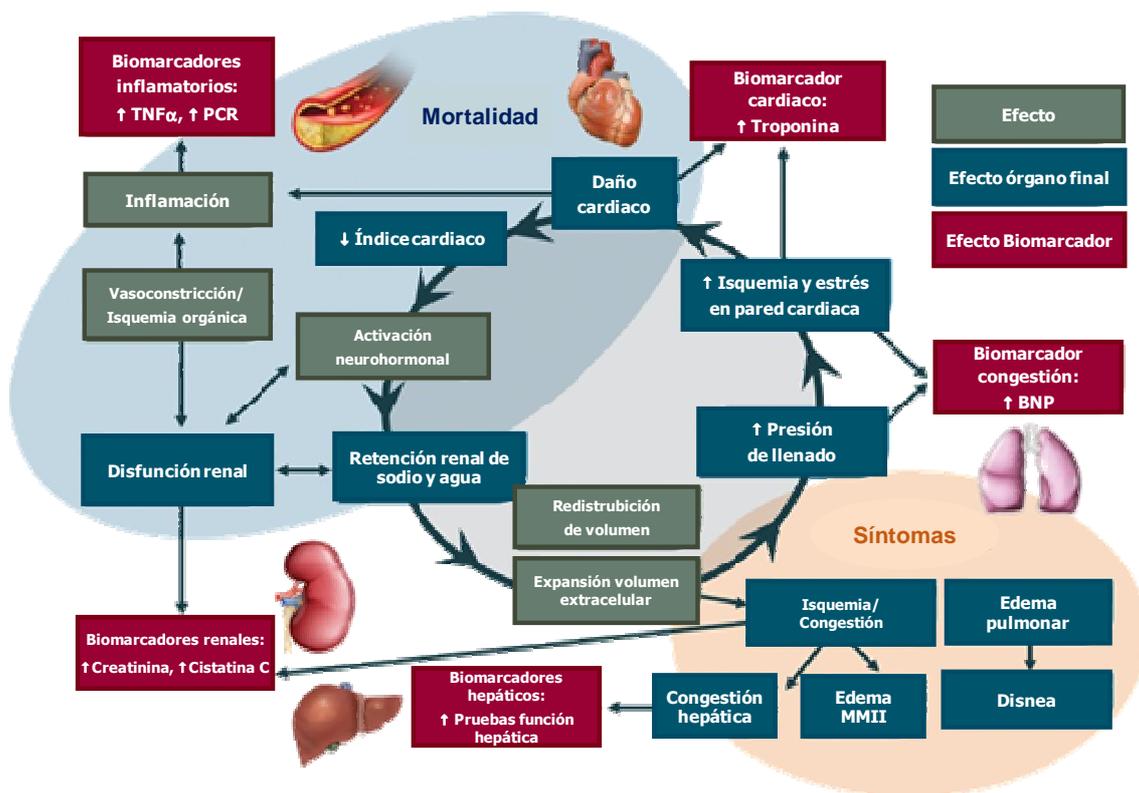


Figura 4: Implicación multiorgánica de la ICA, destacando las implicaciones de diversos marcadores en los procesos relacionados con el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. (Adaptado de Teichman SL y col)⁵⁴

BNP: péptido natriurético tipo B; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; MMII: miembros inferiores; PCR: proteína C reactiva; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

Tradicionalmente, la ICA se consideraba una enfermedad asociada a sobrecarga de volumen debida a elevada retención renal de agua y sodio, supuestamente ocasionada por mal cumplimiento terapéutico o dietético del paciente. Por ello, el tratamiento se orientaba a incrementar la diuresis para normalizar el volumen de fluidos y aliviar la congestión. Sin embargo, posteriormente se demostró que la congestión podía estar relacionada más con una redistribución de fluidos que con un acúmulo, lo que explicaba la falta de evidencia de que el tratamiento con diuréticos exclusivamente mejorara el pronóstico de estos pacientes a largo plazo.⁵⁴

Es frecuente que los pacientes con ICA presenten historia previa de cardiopatía isquémica, y cabe esperar subsiguiente necrosis de miocitos,⁶⁸ de modo que los marcadores de daño cardíaco presentarán alteraciones. Además, la mala perfusión coronaria durante un episodio de ICA puede contribuir aún más a la isquemia miocárdica. De hecho, la congestión venosa se ha descrito como una causa de inflamación y activación neurohormonal y endotelial.⁶⁹

La vasoconstricción puede dificultar el flujo sanguíneo renal durante la ICA, condicionando una disfunción renal y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. De este modo, se activará la absorción tubular de sodio y agua, lo que contribuye a la progresión del desequilibrio en los fluidos.

La insuficiencia renal se asocia frecuentemente con ICA, posiblemente como consecuencia de la menor perfusión renal e, independientemente de la causa, se asocia con peor pronóstico para el paciente.⁷⁰ De hecho, se estima que la tercera parte de los pacientes con ICA presentan una insuficiencia renal moderada al diagnóstico,⁷¹ y sobre el 25% desarrollan síndrome cardiorenal tras la hospitalización.⁷²

También se ha descrito disfunción hepática como consecuencia del reducido flujo sanguíneo en pacientes con ICA, así como incremento en las concentraciones de citoquinas inflamatorias.^{73,74} Aunque las intervenciones terapéuticas orientadas a tratar la inflamación no han sido exitosas, se cree que la activación inflamatoria en la ICA puede conducir a sobrecarga de fluidos a nivel pulmonar sin aumento del volumen corporal total.⁷⁵ Otras moléculas de regulación neurohormonal, como la norepinefrina, la endotelina y la aldosterona, contribuyen asimismo a la progresión de la enfermedad.⁷⁶

2.1 Pruebas de laboratorio

La analítica debe realizarse precozmente en el estudio basal de todos los pacientes con sospecha de ICA y debe incluir el hemograma completo, índice normalizado internacional (INR) en pacientes anticoagulados, D-dímero, urianálisis, glucosa, pruebas de función renal, electrolitos (sodio y potasio), pruebas de función hepática, troponina y gasometría en sangre arterial si la pulsioximetría no está disponible.^{1,5}

Es importante considerar que la inmensa mayoría de los pacientes con ICA presentarán concentraciones plasmáticas elevadas de troponina, sobre todo con los métodos ultrasensibles de los que se dispone actualmente, por lo que puede ser necesario descartar el síndrome coronario agudo. La medida de troponina se considera actualmente de utilidad no sólo para el diagnóstico diferencial, sino también para valorar el pronóstico de estos pacientes, ya que concentraciones muy elevadas indican mayor riesgo de desenlace adverso.²⁶

En estos pacientes, el hallazgo de concentraciones de troponinas cardíacas elevadas, que justifica el valor pronóstico del marcador, refleja hipertrofia ventricular izquierda, FEVI reducida y disfunción diastólica.⁷⁷

Uno de los mayores estudios que investigó la troponina en ICA fue el estudio ADHERE, realizado en 67924 pacientes y donde se observó que el 6% de la población presentaba niveles de troponina positivos.⁷⁸ Además, estos incrementos de troponina se asociaban con sintomatología más grave, mayor necesidad de terapia de soporte y peor evolución, con una mayor mortalidad intrahospitalaria a 30 días de seguimiento.

Estos resultados se confirmaron en muchas otras publicaciones, como se infiere de un reciente metaanálisis, que reúne datos de 77297 pacientes pertenecientes a 26 estudios, incluido el estudio ADHERE. En este trabajo se describió que pacientes con concentraciones detectables de troponina cardíaca tenían mayor probabilidad de fallecer o reingresar en un año (Hazard ratio o HR: 2.3; IC 95%: 1.8 - 3.0).⁷⁹

La tabla 12 resume la evidencia científica publicada recientemente acerca de la utilidad clínica de la medida de troponina en IC, con diferentes métodos y puntos de corte.⁸⁰

Autor (año)	n	cutoff cTn	Resultados > cutoff	Desenlace	OR o HR ajustada (IC 95%)
Métodos convencionales					
Horwich (2003)	238	cTnI $\geq 0.04 \mu\text{g/L}$	49%	Mortalidad 18m/TX ^a	1.9 (1.0-3.3)
Hudson (2004)	136	cTnT $\geq 0.02 \mu\text{g/L}$	24%	Mortalidad 14m/HF	2.7 (1.7-4.3)
Stanton (2005)	211	cTnI $> 0.1 \mu\text{g/L}$	11%	Mortalidad 1m	2.6 (1.1-6.4)
Tanoguchi (2006)	190	cTnT $\geq 0.01 \mu\text{g/L}$	24%	Mortalidad/HF ^b	3.5 (1.5-8.1)
Latini (2007)	4053	cTnT $\geq 0.01 \mu\text{g/L}$	10%	Mortalidad 2a	2.1 (1.7-2.5)
Miller (2007)	190	cTnT $> 0.03 \mu\text{g/L}$	28%	Mortalidad 2a/TX	4.8 (no IC)
Setsuta (2008)	103	cTnT $\geq 0.01 \mu\text{g/L}$	34%	Mortalidad 2a/HF	2.2 (1.2-4.1)
Orea-Tejeda (2010)	152	cTnT $\geq 0.02 \mu\text{g/L}$	26%	Mortalidad 3.5a	4.6 (1.8-11.5)
Tsutamoto (2010)	258	cTnT $\geq 0.03 \mu\text{g/L}$	12%	Mortalidad cardiaca 2.6a	NS
Grodin (2015)	504	cTnI $\geq 0.01 \mu\text{g/L}$	60%	Mortalidad 5a	ND
Métodos de alta sensibilidad					
Latini (2007)	4053	cTnT $\geq 12 \text{ng/L}$	50%	Mortalidad 2a	1.1 (1.0-1.1) ^c
Tsutamoto (2010)	258	cTnI $\geq 30 \text{ng/L}$	43%	Mortalidad cardiaca 2.6a	3.6 (1.3-10.0) ^d
Alehagen (2010)	470	cTnT $> 18/8 \text{ng/L}^*$	37%	Mortalidad CV 10a	2.2 (1.5-3.4)
Tentzeris (2011)	172	cTnT $> 14 \text{ng/L}$	58%	Mortalidad 3.5a/HF	1.9 (1.1-3.3) ^d
Jungbauer (2011)	149	cTnT $> 14 \text{ng/L}$	ND	Mortalidad 2a	2.7 (1.3-5.7) ^d
Eggers (2011)	103	cTnT $> 13.5 \text{ng/L}$	36%	Mortalidad 3a	2.1 (1.0-4.2) ^{d,e}
Eggers (2011)	103	cTnI $> 14.4 \text{ng/L}$	48%	Mortalidad 3a	1.7 (1.0-2.9) ^{d,e}
Egstrup (2012)	416	cTnT $> 18/8 \text{ng/L}^*$	57%	Mortalidad 4.4a	1.7 (1.2-2.5)
De Antonio (2012)	876	cTnT	ND	Mortalidad 3.5a	3.6 (1.5-8.2) ^{d,e}
Gravning (2013)	1245	cTnT $> 14 \text{ng/L}$	50%	Mortalidad CV 2.6a	1.9 (1.4-2.6) ^d
Gravning (2013)	1245	cTnT $> 14 \text{ng/L}$	50%	Mortalidad CV 2.6a	1.5 (1.3-1.8) ^{d,e}
Lok (2013)	209	cTnT	ND	Mortalidad 8.4a	1.5 (1.2-1.7) ^{d,e}
Gaggin (2014)	151	cTnT $> 14 \text{ng/L}$	74%	Mortalidad CV 6m	ND
Grodin (2015)	504	cTnT $> 14 \text{ng/L}$	ND	Mortalidad 5a	2.1 (1.2-3.8) ^{d,f}

Tabla 12: Utilidad clínica de la troponina cardiaca en IC. (Adaptada de Eggers KM y col)⁸⁰

* Cutoffs de hs-cTnT estratificado por sexos (hombre/mujer)

^a TX, trasplante

^b No hay información de la duración del seguimiento

^c HR por cada incremento de 10 ng/L de hs-cTnT

^d Modelo ajustado adicionalmente por BNP o NTproBNP

^e HR obtenido de modelos de regresión con hs-cTn como variable continua

^f HR para cohortes con hs-cTnT $> 30.5 \text{ng/L}$ (tercil más alto) y hs-cTnT $< 14.9 \text{ng/L}$ (tercil más bajo)

a: años; m: meses; IC: insuficiencia cardiaca; ND: no disponible; NS: no significativo; cTn: Troponina cardiaca; cTnI: troponina I cardiaca; cTnT: troponina T cardiaca.

2.2 Péptidos natriuréticos

En 2014, la guía NICE continuaba recomendando, además de los análisis básicos de laboratorio, la determinación de los péptidos natriuréticos para descartar IC, en el contexto de una historia clínica, examen físico y pruebas complementarias como ECG y radiología de tórax.⁸¹ El elevado valor predictivo negativo (VPN) de un BNP inferior a 100ng/L, o un NTproBNP inferior a 300 ng/L, independientemente de la

edad, es un criterio ampliamente establecido en la actualidad. De hecho, cuando se observan concentraciones séricas elevadas de péptidos natriuréticos, se recomienda realizar una ecocardiografía Doppler bidimensional para establecer la presencia o no de anomalías cardíacas.

Metanálisis posteriores⁸² siguen evidenciando la indiscutible utilidad de estos marcadores para descartar ICA en el contexto del paciente que acude a urgencias, recomendando las guías clínicas europeas su cuantificación no sólo por su elevada sensibilidad, sino también por el beneficio colateral de poder racionalizar la necesidad de realizar una ecocardiografía, que sólo estaría realmente indicada como confirmación diagnóstica en caso de evidenciar una importante elevación de los péptidos natriuréticos, dada su modesta especificidad, pero no en caso de que estén por debajo del punto de corte.

Actualmente, los puntos de corte de los péptidos natriuréticos utilizados para estratificar el riesgo de que un paciente esté sufriendo un episodio de ICA están bastante establecidos y se contempla la edad, la obesidad y el fallo renal como variables importantes a tener en cuenta, a la hora de seleccionar el punto de corte adecuado en cada caso (tabla 13).⁵⁴

	BNP (pg/mL)	NTproBNP (pg/mL)
ICA poco probable	<100	<300
ICA probable		
edad < 50 años	>400	>450
edad 50-75 años	>400	>900
edad > 75años	>400	>1800
IMC >30 kg/m²	>800	no requiere corrección
FGe < 60 mL/min/1.73m²	>200	>1200

Tabla 13: Puntos de corte óptimos para el diagnóstico de ICA en función de las concentraciones séricas de los péptidos natriuréticos. (Adaptado de Teichmann SL y col)⁵⁴

BNP: péptido natriurético tipo B; FGe: filtrado glomerular estimado; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; IMC: índice de masa corporal; NTproBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B.

Sin embargo, para realizar una correcta interpretación de los péptidos natriuréticos es necesario conocer su fisiopatología. Aunque existen varias familias, los péptidos natriuréticos de tipo B son los que presentan mayor interés debido a su utilidad clínica contrastada.

Estos péptidos de tipo B se producen principalmente en los cardiomiocitos, tanto en las aurículas como en los ventrículos, principalmente en el VI. Su síntesis se estimula por el aumento de tensión en los cardiomiocitos, y es proporcional al grado de aumento de presión intracardiaca.

Como se puede observar en la figura 5, se sintetizan como una pre-prohormona (pre-proBNP) que experimenta la escisión de un péptido señal para convertirse en la prohormona (proBNP) de 108 aminoácidos. Posteriormente, la mayor parte del proBNP sufre una segunda escisión, intracelularmente o durante su secreción a la circulación, dando lugar al NT-proBNP, de 76 aminoácidos (biológicamente inactivo), y al BNP de 32 aminoácidos (biológicamente activo).⁸³ Aunque se forman en cantidades equimoleculares, sus vidas medias son distintas, mientras que el BNP tiene una vida media de 21 minutos, la del NTproBNP es de aproximadamente 70 minutos, por lo que sus concentraciones plasmáticas son superiores a las del BNP.

Sus efectos sistémicos están mediados por la unión a tres tipos de receptores de péptidos natriuréticos (NPR), dos funcionales (NPR-A y NPR-B) expresados en el sistema cardiovascular y en múltiples órganos y cuya unión estimula la producción de guanosin-monofosfato cíclico (GMPc), y un tercer receptor de aclaramiento (NPR-C).⁸⁴

Puesto que son antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sus principales acciones son el aumento de la vasodilatación, la natriuresis y la diuresis, así como la reducción de la resistencia vascular periférica, la fibrosis y la hipertrofia.

Su aclaramiento tiene lugar de forma activa a través de la unión al NPR-C y también por acción de la neprilisina, que es una endopeptidasa neutra de membrana que se encarga de degradar la estructura del anillo existente en el BNP, el proBNP y el pre-proBNP, pero no en el NT-proBNP, provocando la proteólisis de dichas moléculas. En condiciones de homeostasis, predomina el aclaramiento mediante fijación al NPR-C; sin embargo en situaciones de sobrecarga de volumen o presión, como ocurre en la IC, predomina el aclaramiento por neprilisina.⁸⁵

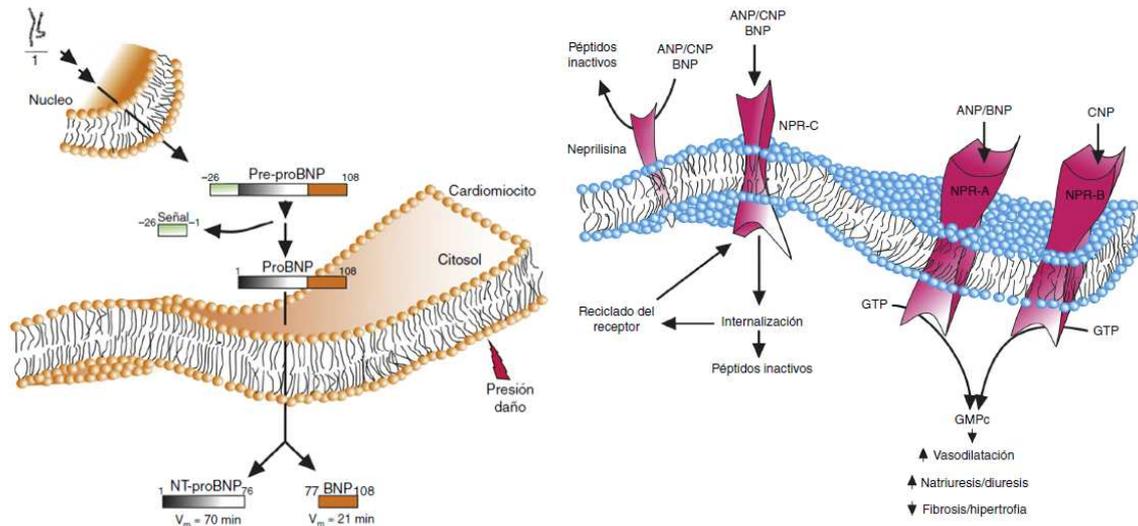


Figura 5: Esquema del mecanismo de producción y eliminación de los péptidos natriuréticos tipo B. (Adaptado de Pascual-Figal DA y col)⁸⁵

ANP: péptido natriurético tipo A; BNP: péptido natriurético tipo B; CNP: péptido natriurético tipo C; GMPC: guanosin monofosfato cíclico; GTP: guanosín trifosfato; NPR: receptor de péptidos natriuréticos; NTproBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B.

Como se describió previamente, hay que tener en cuenta que las concentraciones de los péptidos natriuréticos aumentan con la edad y en situación de disfunción renal, correlacionando con la gravedad de la misma. Además, están más elevados en mujeres, pero sus valores disminuyen con la obesidad. A la hora de interpretar los resultados, también debe considerarse el efecto de los fármacos sobre sus niveles.

Por otra parte, aunque la IC es la principal causa de aumento de las concentraciones de los péptidos natriuréticos, no es la única. Existen otras causas, cardiacas y extracardiacas, que incrementan sus concentraciones, ya sea por conllevar un estrés cardiaco o por un aumento de la volemia circulante (tabla 14). De entre ellas, la insuficiencia renal y la hipertensión pulmonar son las más relevantes clínicamente.⁸⁶

Causas cardiacas	Causas no cardiacas
Insuficiencia cardiaca	Edad avanzada
Síndrome coronario agudo	Ictus isquémico
Embolia pulmonar	Hemorragia subaracnoidea
Miocarditis	Disfunción renal
Hipertrofia ventricular izquierda	Disfunción hepática
Miocardiopatía hipertrófica izquierda/restrictiva	Síndrome paraneoplásico
Valvulopatías	EPOC
Cardiopatía congénita	Infecciones graves
Taquiarritmias auriculares/ventriculares	Quemaduras graves
Contusión cardiaca	Anemia
Cardioversión, shock por DAI	Alteraciones metabólicas y hormonales graves
Cirugías que implican al corazón	
Hipertensión pulmonar	

Tabla 14: Causas de elevación de los péptidos natriuréticos. (Adaptado de Ponikowski P y col)⁵

DAI: desfibrilador automático implantable; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

2.3 Algoritmo diagnóstico de la IC

La ordenación de prioridades ante la orientación diagnóstica en pacientes con clínica sugestiva de ICA atendidos en los SUH está circunscrita a múltiples variables dependientes del estado general del paciente y de las propias capacidades del centro de atención. Sin embargo, el facultativo deberá tomar sus decisiones con agilidad ante la potencial amenaza del cuadro.

En este contexto, los algoritmos de toma de decisiones contribuyen aportando homogeneidad de criterios. A modo de ejemplo, se presenta a continuación el algoritmo diagnóstico recogido en el documento consenso de la SEC, la SEMI y la SEMES (figura 6):⁶¹

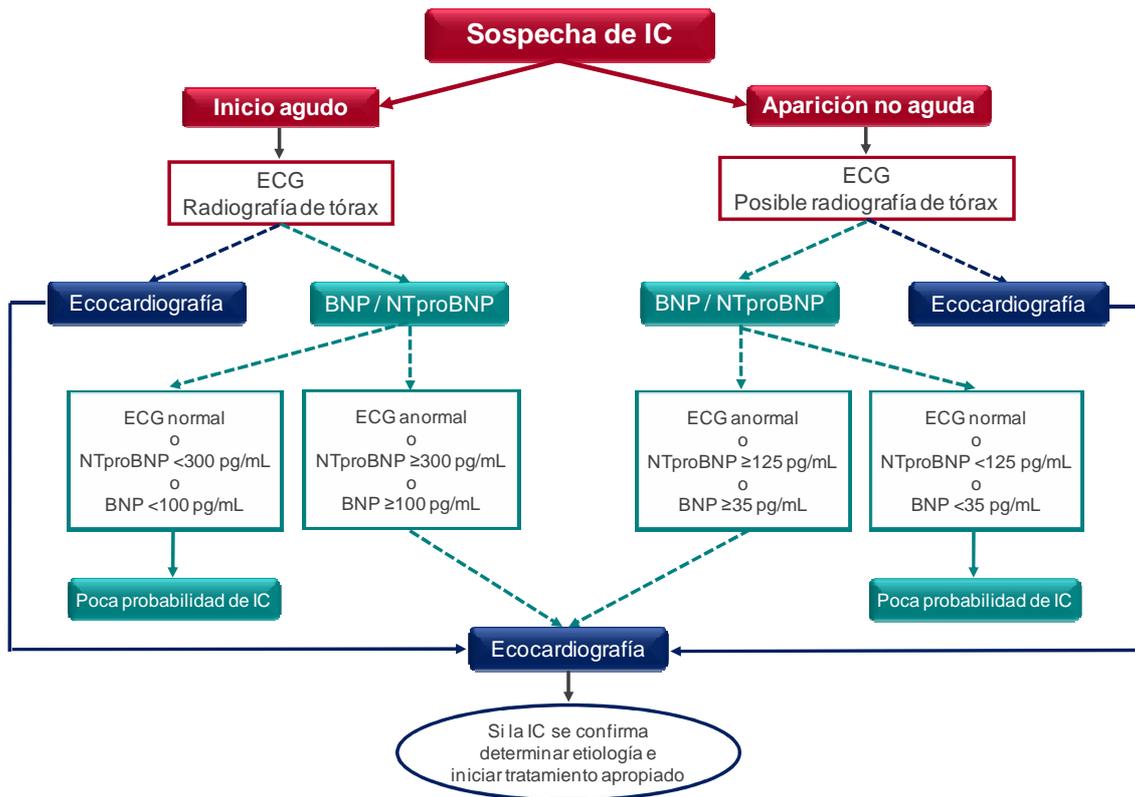


Figura 6: Algoritmo diagnóstico de IC según el inicio sea agudo o no (Adaptado del Grupo de trabajo SEC-SEMI-SEMES)⁶¹

BNP: péptido natriurético tipo B; ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardiaca; NTproBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B; SEC: sociedad española de cardiología; SEMES: sociedad española de urgencias y emergencias; SEMI: sociedad española de medicina interna.

2.4 Pronóstico

El pronóstico del paciente con IC ha permanecido alarmantemente desfavorable durante los últimos veinte años. En Europa, se han descrito diferentes tasas de mortalidad según se trate de estudios comunitarios o de cohortes hospitalarias. En el estudio ECHOES, la mortalidad fue del 47% en un seguimiento a cinco años para pacientes con disfunción sistólica del VI y del 38% en pacientes con IC que mantenían fracción de eyección normal.⁸⁷ El estudio MONICA también demostró que la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática constituye una entidad clínica importante, ya que el 21% de la cohorte falleció a los 4 años.⁸⁸

La mortalidad entre pacientes ambulatorios sigue siendo elevada, si bien la mayor mortalidad se encuentra en pacientes hospitalizados. El registro Euroheart, publicado en 2006, demostró un 6.6% de mortalidad intrahospitalaria.²⁷

Con respecto a la ICA, en la mayor parte de los registros publicados la mortalidad hospitalaria oscila entre el 4 y el 7%. Según datos del estudio EVEREST,⁸⁹ el 41% de los pacientes con ICA fallece a causa de un agravamiento de la IC, un 26% presenta muerte súbita y en un 13% la muerte se produce como consecuencia de las comorbilidades no cardiovasculares.

El estudio de Collins SP y col,⁹⁰ en una cohorte de pacientes con ICA, troponina positiva y disfunción renal moderada-grave, analizó prospectivamente datos de su evolución a las 12-24 horas de su ingreso en los SUH. La tasa de eventos a los 30 días fue del 16.9%, siendo esta proporción significativamente mayor en los pacientes cuyo perfil clínico no presentó mejoría inicial (26.1 % vs 11.3 %, $p = 0.03$).

Los pacientes con ICA que durante las primeras 12-24 horas de su llegada a los SUH se mantienen clínicamente inestables presentan un riesgo significativamente mayor de padecer eventos adversos en los 30 días posteriores al alta que aquellos otros que consiguen estabilizarse dentro de este periodo. Por ello, se recomienda considerar esta variable en las recomendaciones de seguimiento del paciente al alta hospitalaria.

Algunos estudios han analizado la sensibilidad pronóstica de algunos marcadores, como es el caso del estudio TROPICA,⁹¹ cuyas principales conclusiones son que la determinación de troponina miocárdica en los SUH a pacientes con ICA resulta útil para detectar a aquellos con mayor riesgo de fallecer, tanto durante el ingreso hospitalario como durante los 30 días siguientes a su consulta en urgencias. Sin embargo, no se asocia a una mayor frecuentación a urgencias durante los 30 días siguientes.

La medida de troponina miocárdica de forma sistemática es un tema controvertido en la práctica clínica habitual. Algunos especialistas consideran que, dada su disponibilidad en todos los SUH, es recomendable su determinación en todos los pacientes con ICA en aras a establecer de forma precoz un pronóstico a corto plazo.⁹⁰ Sin embargo, las condiciones de disponibilidad y uso sistemático son matizadas por algunos expertos, considerando la coherencia de su utilidad en aquellos pacientes que durante las 12-24 primeras horas de su hospitalización tras un episodio de ICA se mantienen inestables.

La utilidad pronóstica de los péptidos natriuréticos en la IC está firmemente establecida. Se considera que toda elevación de sus concentraciones, además de apoyar el diagnóstico, es señal de alarma que aporta información de riesgo a corto y medio plazo, de forma complementaria al criterio clínico. Así, a mayor concentración de péptidos natriuréticos mayor es el riesgo de complicaciones y peor la evolución

clínica y el pronóstico del paciente. De hecho, valores de NTproBNP superiores a 5000 pg/mL se asocian a un mayor riesgo de complicaciones graves.⁹²

Así mismo, se ha descrito asociación entre mayor riesgo de mortalidad hospitalaria, en función de las concentraciones de péptidos natriuréticos y del tiempo que se retrase la instauración de la terapia con diuréticos intravenosos (figura 7).⁹³ Por tanto, siempre que se midan sus concentraciones deben interpretarse como un marcador cuantitativo de riesgo de muerte y evolución desfavorable.

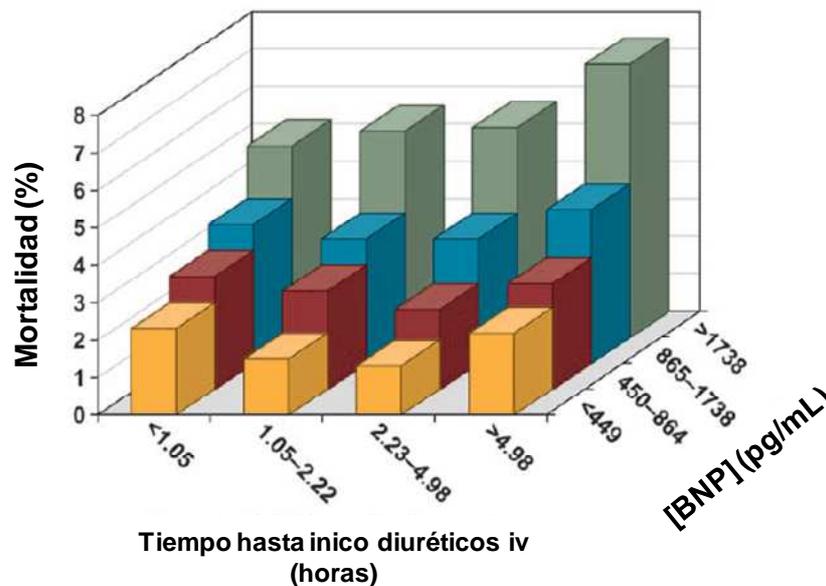


Figura 7: Relación entre la mortalidad hospitalaria (%) y el tiempo de inicio del tratamiento con diuréticos intravenosos (cuartiles) y las concentraciones de BNP al ingreso (cuartiles). (Adaptado de Maisel y col)⁹³

BNP: péptido natriurético tipo B; iv: intravenoso.

Más recientemente, el estudio MOCA, realizado en una cohorte de 5306 pacientes con ICA, confirmó el valor aditivo del NTproBNP, al incrementar el valor pronóstico de los factores de riesgo clínicos clásicos, para predecir mortalidad a un año.⁹⁴

Por otra parte, Masson S y col⁹⁵ describen la utilidad pronóstica tanto del BNP como del NTproBNP, para predecir rehospitalización en una población de 3916 pacientes con ICC y estable.

Cabe destacar, que el BNP y el NTproBNP, representan el gold standard de los biomarcadores con respecto al diagnóstico y el pronóstico de los pacientes que presentan IC tanto aguda como crónica.^{1,96}

2.5 Marcadores emergentes

Desde que los péptidos natriuréticos fueron integrados de forma eficaz en la práctica clínica de la IC, se ha explorado la posibilidad de utilizar nuevos biomarcadores para avanzar en el manejo de estos pacientes. Gracias a la disponibilidad y el conocimiento de estos nuevos biomarcadores vinculados a la IC, está cambiando la asistencia de los pacientes que sufren esta patología. Sin embargo, aunque recientemente se ha descrito un gran número de candidatos como nuevos marcadores de IC, muy pocos han hecho el difícil paso a la aplicación clínica.

Estos nuevos biomarcadores reflejan la compleja fisiopatología de la IC y se relacionan de manera creciente con una serie de procesos como son el estrés miocárdico, la necrosis de los cardiomiocitos, la inflamación, el estrés oxidativo, el remodelado de matriz extracelular, la activación neurohormonal o procesos extracardiacos con los que interacciona como por ejemplo el sistema renal.⁹⁷

Además, parecen tener un papel prometedor en la mejora del diagnóstico y fundamentalmente del pronóstico en los pacientes con ICA.

2.5.1 MR-proADM

La adrenomedulina (ADM) es un péptido de 52 aminoácidos, que pertenece a la familia del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la calcitonina y la amilina. En el ser humano, procede de un precursor citoplasmático de 185 aminoácidos, la pre-proADM, que contiene el péptido señal amino-terminal de 21 aminoácidos, el cual es escindido para sintetizar proADM (164 aminoácidos) y finalmente ADM. La región amino-terminal de la proADM incluye un péptido amidado de 20 aminoácidos denominado péptido N-terminal de la proadrenomedulina (PAMP), con identidad propia y acciones fisiológicas concretas, independientes de la ADM.⁹⁸

El gen de la ADM se encuentra en el cromosoma 11 y consta de 4 exones y tres intrones. En su región promotora existen secuencias para la proteína activadora, una proteína reguladora dependiente de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y también lugares de unión para el factor kB (figura 8).⁹⁹

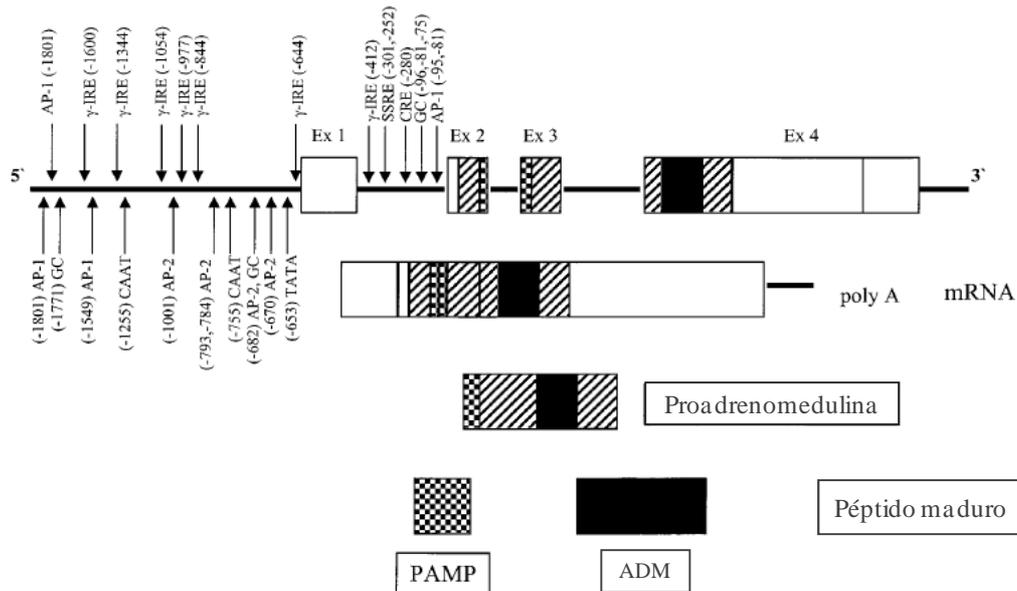


Figura 8: Estructura del gen, maduración y secuencia de la hormona adrenomedulina. (Adaptado de Ishimitsu T y col)⁹⁹

En un principio se postulaba como principal tejido para su síntesis la médula adrenal, pero investigaciones posteriores evidenciaron que la principal fuente de la proteína es el endotelio, aunque es una molécula ubicua que puede ser sintetizada y secretada por numerosos tejidos del organismo, incluidos los tejidos cardiovascular, renal, pulmonar, cerebrovascular, gastrointestinal y endocrino.¹⁰⁰ No obstante, en ciertos tejidos la expresión de ADM está restringida o es nula, y su concentración en los diferentes tejidos varía según las diferencias de secreción entre los endotelios propios de dichos órganos. Cabe destacar la expresión de ADM en numerosas líneas tumorales, por lo que se considera un factor protumoral en numerosos tipos de cáncer.¹⁰¹

Los receptores de la ADM y del CGRP son complejos formados por el receptor similar al receptor de calcitonina (CRLR) y por una serie de proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMPs). La asociación de las diferentes RAMPs modifica el receptor alterando la afinidad para la familia de péptidos que éste reconoce. Así, la asociación de CRLR con RAMP2 forma el receptor AM1, mientras que con RAMP3 forma el AM2, ambos estimulados por ADM. La unión de CRLR con RAMP1 forma el receptor de CGRP, que también reconoce ADM aunque con una afinidad 10 veces inferior a la que presenta para CGRP. Todos estos receptores utilizan como segundo mensajero AMPc, y se han estudiado en diferentes tejidos y líneas tumorales, mostrando patrones diferenciados, que pueden explicar las acciones protumorales de la ADM.¹⁰²

Con respecto a la fisiología de la ADM, esta juega un papel importante en la homeostasis de la presión sanguínea, y es secretada por las células ante incrementos de ésta y sobrecarga de volumen. La ADM es uno de los agentes vasodilatadores más potentes, y además presenta otras actividades metabólicas, inmunomoduladoras e incluso actividad bactericida, lo que explica su ya descrito incremento en sepsis. Entre otras causas fisiológicas de elevación de ADM, se encuentran la hemorragia, el shock, la hipoxia y el embarazo (tabla 15).¹⁰³

Acciones endocrinas	Acciones digestivas
Inhibición de la secreción de ACTH	Inhibición de la secreción de insulina in vivo
Inhibición de la secreción de aldosterona	Atenuación del llenado gástrico
Inhibición de la secreción de cortisol	Factor protector de la mucosa epitelial intestinal
Acciones en riñón	Acciones reproductivas
Incremento del flujo renal sanguíneo	Modulador de la contractilidad uterina
Formación de orina	Regulador del tono en circulación útero-placenta
Excreción de sodio	
Acciones en hueso	Acciones inmunológicas
Estimulación osteoblástica	Acción bactericida
Acciones en pulmón	
Inhibir la broncoconstricción estimulada por histamina y acetilcolina	

Tabla 15: Acciones fisiológicas de la adrenomedulina.¹⁰³

ACTH: hormona adrenocorticotropa.

Desde su descubrimiento, se han desarrollado distintos métodos para su cuantificación, y aunque los valores de referencia para su concentración en población sana difieren según la metodología utilizada siempre se encuentran en un rango muy similar.

Aunque existen dos formas circulantes de ADM, la mayoría de los métodos analizan ambas formas conjuntamente. Su enlace a la proteína sérica de unión a la ADM afecta a su biodisponibilidad y actividad. La vida media de la ADM en sangre es muy breve, aproximadamente 22 minutos, y el principal órgano responsable de su rápido aclaramiento parece ser el pulmón. Sin embargo, uno de sus precursores, la región media de la proADM (MR-proADM),^{104,105} es mucho más estable en sangre y refleja la actividad de la hormona funcional completa, ya que se secreta en cantidades equimoleculares a las de ADM (figura 9).

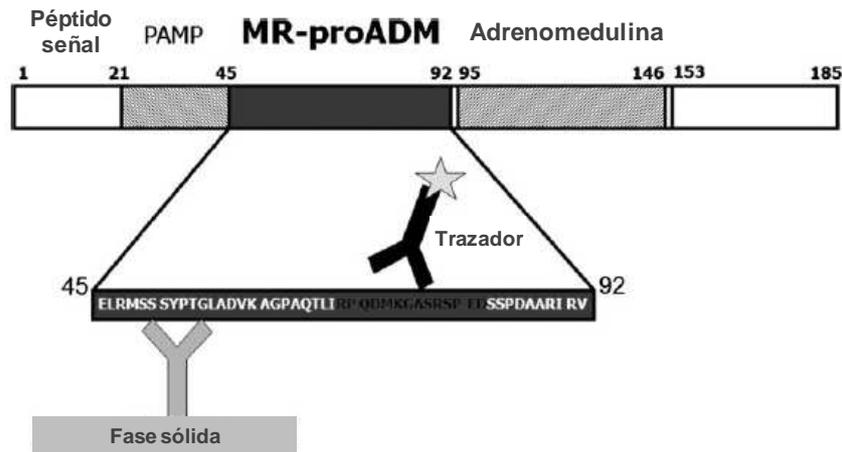


Figura 9: Ensayo de determinación de la región media de la pre-proadrenomedulina. (Adaptado de Potocki M y col)¹⁰⁵

La cuantificación de MR-proADM es posible mediante la metodología utilizada en el presente trabajo de tesis doctoral, lo que permite solventar el problema del rápido aclaramiento plasmático que experimenta la ADM.

Las concentraciones de ADM han sido evaluadas en numerosas patologías, y parece claro que las diferencias encontradas son consecuencia y no causa de los procesos. Se han descrito aumentos de la concentración de ADM en cirrosis que además correlacionan con la gravedad del proceso.¹⁰⁶ También se ha descrito una correlación inversa entre la concentración de ADM y la velocidad de filtrado glomerular, aclaramiento de creatinina y excreción de sodio. Además, las concentraciones de ADM están aumentadas en la HTA y la ERC.¹⁰⁷ El mayor incremento de ADM se observa en casos de sepsis, única patología en que la hormona alcanza concentraciones suficientes como para activar a sus receptores y contribuye, por lo tanto, a la hipotensión característica del shock séptico. En otras patologías, las elevaciones en la concentración de ADM parecen ejercer funciones locales a través de procesos paracrinos, mientras que en caso de shock séptico se superan estas concentraciones y se alcanza una acción fisiológica sistémica.

La utilidad pronóstica de MR-proADM queda fuera de duda en la neumonía adquirida en la comunidad, desde que se publicaran los resultados del estudio CAPNETZ.¹⁰⁸

En la IC, los niveles de ADM están elevados como consecuencia de la activación génica del miocárdico en el fallo ventricular,¹⁰⁹ mostrando una correlación con el empeoramiento de la función sistólica, con el consiguiente aumento de las presiones arteriales pulmonares y la disfunción diastólica.¹⁰⁷

La infusión de ADM en pacientes con IC produce una reducción de la presión arterial media, un aumento de la FC y el índice cardiaco, una disminución de la presión capilar pulmonar y una reducción de los niveles de aldosterona.¹¹⁰ Estos resultados, apuntan a un mecanismo compensatorio de la ADM en los pacientes con IC.

Sin embargo, aún se están llevando a cabo diversos estudios encaminados a demostrar si la utilidad pronóstica puede extenderse también a la IC. Cabe destacar tres estudios pioneros en comparar MR-proADM y BNP en pacientes con ICC. En el primero de ellos,¹¹¹ se incluyeron sólo individuos con disfunción sistólica documentada por ecocardiografía y se excluyeron los pacientes con disfunción diastólica. Esta selección supuso que la población de estudio estuviera compuesta fundamentalmente por varones jóvenes, con una edad media de 56 años, y concluyeron que MR-proADM era un importante marcador pronóstico, sobre todo de mortalidad, en pacientes con IC, mientras que el BNP era superior para predecir rehospitalización. Otros autores,¹¹² analizaron varios biomarcadores en el diagnóstico de pacientes con disnea en los SUH y su conclusión fue que tanto BNP como MR-proANP (región media del péptido natriurético atrial) son marcadores independientes para descartar ICA en pacientes que consultan por disnea. Por último, cabe mencionar la contribución de Neuhold y col¹¹³ en pacientes con ICC farmacológicamente inestables. Según dicho estudio, los valores basales y la determinación seriada de varios marcadores entre los que se encuentran la Copeptina, la MR-proADM y el BNP, fueron igualmente capaces de predecir mortalidad por cualquier causa en un seguimiento a 24 meses.

En los últimos años, surgen diversos estudios en los que la MR-proADM se describe como un marcador con una capacidad pronóstica incluso superior a la de los péptidos natriuréticos. En el estudio BACH,¹¹⁴ realizado en 1641 pacientes que acudieron con disnea aguda a SUH, la MR-proADM identificó pacientes con alto riesgo de mortalidad a 90 días y añadió valor pronóstico al BNP. Otro estudio realizado en esa misma población, mostró que la capacidad pronóstica de la MR-proADM para predecir mortalidad a 30 días, en aquellos pacientes con diagnóstico final de ICA, fue superior a la del BNP y el NTproBNP.¹¹⁵ Asimismo, en el estudio PRIDE,¹¹⁶ la MR-proADM mostró ser un factor pronóstico de muerte independiente a 1 y 4 años en pacientes que acudieron a urgencias por presentar disnea aguda. En el estudio OPTIMAAL,¹¹⁷ se evaluaron 214 pacientes que tras haber sufrido un IAM, desarrollaron signos y/o síntomas de IC o bien presentaron una FEVI < 35%, y se observó que en estos pacientes la MR-proADM tuvo un valor predictivo de mortalidad superior al de los péptidos natriuréticos. Potocki M y col¹¹⁸ observaron que la MR-proADM fue mejor predictor de mortalidad a 30 días que el NTproBNP, en una serie de 287 pacientes atendidos en los SUH por disnea aguda, de los cuales 154 tuvieron un

diagnóstico final de ICA. En un análisis multinacional de más de 5000 pacientes con ICA, la MR-proADM añadió una información pronóstica considerable para el riesgo de mortalidad a 30 días, sin embargo, su valor a un año fue menos robusto que el de los péptidos natriuréticos.⁹⁴

Según la bibliografía descrita previamente, la MR-proADM parece tener un papel prometedor en el pronóstico a corto plazo, sin embargo, son necesarios más datos para que sea considerado un marcador de uso clínico.

2.5.2 Copeptina

La arginina vasopresina conocida como AVP es una hormona antidiurética y vasoconstrictora, crucial en la regulación del balance de agua. Se sintetiza en el hipotálamo en respuesta a cambios en la osmolalidad del plasma y a la hipovolemia y actúa mejorando la conservación del agua por parte del riñón.¹¹⁹

Ejerce sus efectos a través de su unión con tres tipos de receptores, así la vasoconstricción arterial de la AVP es mediada por el receptor V1a, mientras que la activación del receptor V1b se asocia con la secreción de insulina y glucagón así como la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y su unión con el receptor V2 activa la reabsorción de electrolitos libres de agua.¹²⁰

El uso de la AVP como marcador se ve limitado por su inestabilidad, su corta vida media y su elevada tasa de aclaramiento. Sin embargo, se ha desarrollado un método que permite medir la Copeptina o CTproAVP, que es la porción carboxi-terminal de la pre-provasopresina (figura 10),¹²¹ el péptido precursor de la AVP. Se trata de un glicopéptido de 39 aminoácidos cuya función es desconocida, aunque se ha descrito que la Copeptina puede ejercer funciones durante el procesamiento intracelular de la provasopresina, posiblemente contribuyendo a la correcta formación estructural de su precursor, para una eficaz maduración proteolítica.¹²² La Copeptina se produce junto con la AVP y se secreta en cantidades equimoleculares, por lo que es un buen sustituto de la AVP.



Figura 10: Pre-provasopresina. (Tomado de Balling L. y col)¹²¹

Los números indican la posición de los aminoácidos que definen secuencias concretas.

La AVP es un importante factor de respuesta y adaptación al estrés. La cascada hormonal desencadenada por el estrés implica liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) de las neuronas parvocelulares en el núcleo paraventricular del hipotálamo y esta estimula la liberación de ACTH desde la adenohipófisis. La AVP también es estimulada por el estrés, potenciando la acción de CRH, de modo que ambos agentes conjuntamente se consideran los principales secretagogos de la ACTH. A su vez, la ACTH estimula la corteza adrenal para producir cortisol.¹²³ Diversos factores pueden influir en el patrón y magnitud de respuesta al estrés, incluida la duración de la exposición (aguda frente a crónica), el tipo de factor de estrés (físico frente a fisiológico), el contexto, la edad y el sexo. La gran variabilidad de factores influyentes no puede ser representada adecuadamente por un único mediador, sino que queda mejor reflejada por una combinación de varios (por ejemplo: AVP, CRH, cortisol, noradrenalina, orexina, urocortinas, dopamina o serotonina).¹²⁴

Se ha descrito la utilidad diagnóstica de Copeptina en ciertas enfermedades endocrinas. Además, se ha postulado su interés terapéutico en el tratamiento del shock séptico, ya que la concentración endógena de AVP parece descender durante la progresión del shock. La medida de AVP endógena en plasma es útil también para guiar la terapia de patologías donde hay desequilibrio homeostático osmótico o cardiovascular.¹²²

Como la activación neurohormonal juega un papel crucial en la fisiopatología de la enfermedad cardíaca, se considera interesante el estudio de nuevos marcadores con potencial interés para valorar el pronóstico del paciente con IC, como es el caso de la Copeptina. Se ha descrito que pacientes con IC y mal pronóstico a largo plazo presentan concentraciones más elevadas de Copeptina que aquellos con desenlace favorable. La combinación de Copeptina con BNP, considerado el biomarcador estándar para diagnóstico de IC, mejora la predicción de dicho desenlace.¹²⁵ La Copeptina se estudió en una cohorte importante de pacientes con IAM, en el contexto de descartar esta patología en la urgencia, en combinación con los protocolos vigentes

basados en troponina T.¹²⁶ Los resultados del estudio COPEP¹²⁷ fueron muy prometedores pero no parecen haberse podido reproducir en la práctica clínica.

En el estudio BACH,¹²⁸ se analizó la Copeptina junto con otros marcadores en pacientes con disnea aguda y se evaluó la mortalidad a corto plazo en los pacientes diagnosticados con ICA. Los resultados demostraron que la Copeptina fue superior al resto de marcadores incluidos los péptidos natriuréticos, la MR-proADM y las troponinas. Asimismo, la combinación de Copeptina y MR-proADM mostró la mejor capacidad de predicción. En el estudio OPTIMAAL, se comparó el valor pronóstico de la Copeptina con el BNP y el NTproBNP en 224 pacientes que habían desarrollado IC tras un IAM, observándose que la Copeptina fue mejor predictor de mortalidad.¹²⁹ En otros estudios se observó que la Copeptina predice pronóstico independientemente de la troponina o el NTproBNP.^{130,131}

Como marcador de pronóstico, se han establecido valores de corte en diferentes entidades clínicas (tabla 16), observándose que los supervivientes de IC presentan generalmente valores inferiores a 21 pmol/L.¹³²

Enfermedad	Supervivientes Md (rango) pmol/L	No Supervivientes Md (rango) pmol/L
IM	6.5 (0.3 – 267.0)	18.5 (0.6 – 441.0)
ICA	21 (8 – 45)	46 (19-126)
NAC	24.3 (10.8 – 43.8)	70.0 (28.8 -149.0)
Exacerbación EPOC	12.6 (5.4 – 27.0)	42.0 (13.5 – 103.2)
Shock séptico	59.1 (8.45 – 386.0)	144.0 (46.5 – 504.0)

Tabla 16: Valores de Copeptina (pmol/L) asociados a pronóstico de supervivencia, estratificados por enfermedad.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; Md: mediana; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

La Copeptina parece ser un excelente biomarcador con valor pronóstico tanto a corto como a largo plazo, pero son necesarios más estudios para dilucidar su papel en las distintas etiologías de la IC, así como también en el desarrollo de la enfermedad.

2.5.3 IL-6

La interleucina 6 (IL-6), es una proteína de 184 aminoácidos, que pertenece a la familia de las citoquinas, moléculas involucradas en la comunicación entre células del sistema inmune, por tanto juega un importante y amplio papel en la respuesta inflamatoria.¹³³

Inicialmente se relacionó con la proliferación de linfocitos B, pero más tarde se encontró un papel más amplio en multitud de tipos celulares. De hecho, se considera una citoquina pleiotrópica, con un amplio rango de actividades biológicas tanto en la regulación inmunitaria, como en la hematopoiesis, la inflamación y la oncogénesis. Es sintetizada y secretada en muchos tipos de células incluyendo monocitos, células T, fibroblastos y células endoteliales.¹³⁴

Actúa a través de la unión con un sistema receptor que incluye dos proteínas de membrana, el receptor específico IL-6R y el gp130. Esta subunidad gp130 es un receptor común para todos los miembros de la familia de las citoquinas tipo IL-6 y su dimerización inicia varios caminos de la señalización intracelular.¹³⁵

La transducción de la señal es mediada por la vía JAK/STAT (Janus quinasa/transductor de la señal y activador de la transcripción), la cascada MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos) y la vía PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa), mientras que la regulación es mediada por proteínas supresoras de la señalización por citoquinas (SOCS).¹³⁶

Mientras que gp130 se expresa en todas las células del cuerpo, la expresión de IL-6R es mucho más restrictiva, encontrándose principalmente en hepatocitos, neutrófilos, monocitos y células T CD4+. La IL-6 en ausencia de IL-6R no muestra afinidad por gp130, por lo que sólo aquellas células que expresen IL-6R pueden responder a la citoquina IL-6.¹³⁷

Sin embargo, este receptor IL-6R puede sufrir proteólisis o splicing y generar un IL-6R soluble (sIL-6R), que puede unirse a la IL-6 y desencadenar la señalización “trans” responsable de los efectos pro-inflamatorios como respuesta al estrés para mantener la homeostasis. A través del IL-6R se desencadena la señalización “clásica” con funciones anti-inflamatorias que se considera principalmente protectora y regenerativa.¹³⁸ En la figura 11, se muestra un esquema de ambos tipos de señalización.¹³⁹

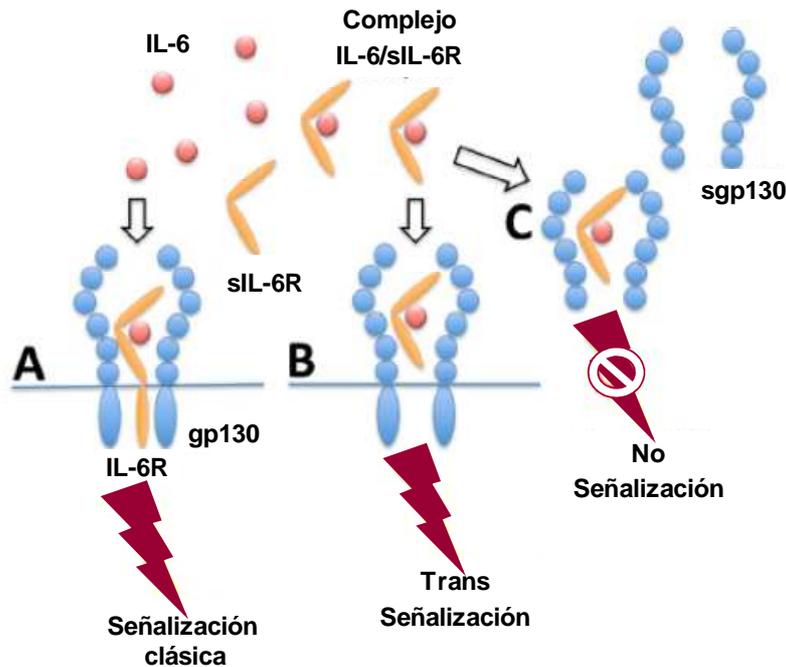


Figura 11: Señalización de la IL-6. A: Señalización clásica a través del receptor IL-6R de membrana. B: Trans señalización a través del receptor soluble sIL-6R. En ambos casos el complejo formado se une a la subunidad gp130 y da lugar a la señalización correspondiente. También se libera una forma soluble de gp130 (sgp130) que inhibe la trans señalización. (Adaptado de Askevold ET y col).¹³⁹

IL-6: interleucina 6; IL-6R: receptor específico de la IL-6; sIL-6R: receptor soluble específico de la IL-6; sgp130: forma soluble de gp130.

La regulación de la IL-6 es temporal, de manera que en la respuesta al daño agudo se elevan sus concentraciones y actúa como una citoquina pro-inflamatoria desempeñando un papel protector para mantener la integridad del tejido y la señalización de la respuesta inmune. Sin embargo, cuando el daño y la respuesta pasan a ser crónicos, la IL-6 ejerce un efecto perjudicial asociado con la inflamación crónica y la fibrosis.¹³⁶ Así la IL-6 puede ejercer un papel tanto protector como patógeno, dependiendo de la cinética de la respuesta al daño.

En población sana las concentraciones de IL-6 en sangre son muy bajas, sobre 5 pg/mL, pero aumentan considerablemente en la inflamación y de forma muy importante en casos de sepsis, donde adquiere valor pronóstico.¹⁴⁰ De hecho, constituye un marcador precoz en la detección de sepsis neonatal.¹⁴¹ También pueden encontrarse niveles elevados en la mayoría, sino en todas, las enfermedades que tienen componente inflamatorio.

Asimismo, alteraciones en las concentraciones de IL-6 se asocian con disfunción cardíaca y alteración de la matriz extracelular cardíaca. De ahí, que en ocasiones este marcador se asocie con procesos de remodelado.

Por otra parte, el corazón es un tejido donde la regulación temporal de IL-6 es muy evidente. La señalización de la IL-6 en los cardiomiocitos es protectora durante la respuesta aguda, sin embargo, cuando permanece elevada crónicamente induce hipertrofia y disminuye la función contráctil.¹⁴²

De acuerdo con la hipótesis de las citoquinas en la IC (figura 12), las citoquinas proinflamatorias como la IL-6, se producen por un daño en el miocardio y esta producción se ve favorecida por la estimulación del sistema nervioso simpático. La lesión del miocardio junto con la hipoperfusión del músculo esquelético a causa del reducido gasto cardíaco, activa los monocitos que producen estas citoquinas proinflamatorias, las cuales perjudican la función miocárdica y conducen a la hipertrofia del miocito y al remodelado ventricular.¹⁴³

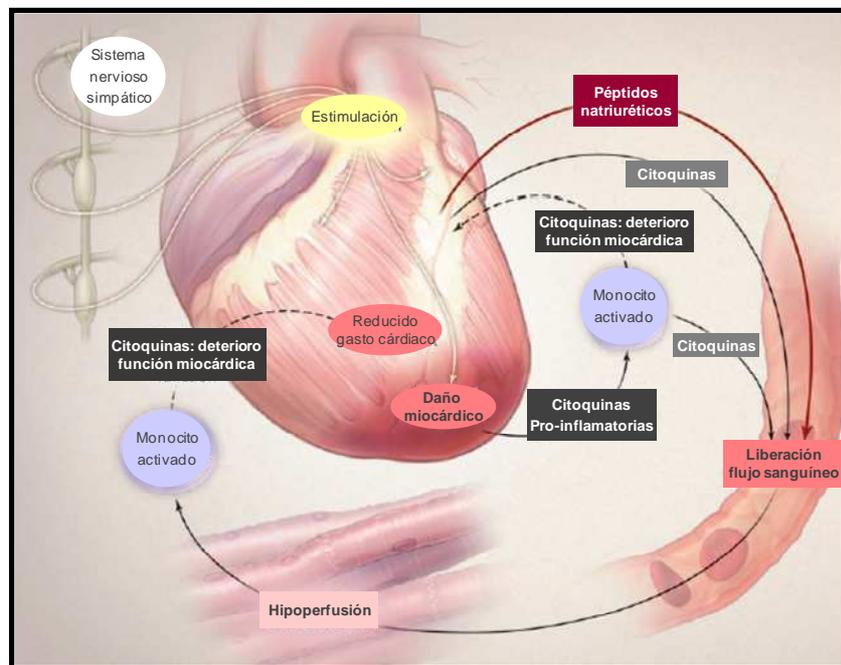


Figura 12: Hipótesis de las citoquinas en la insuficiencia cardíaca. (Adaptado de Braunwald E y col)¹⁴³

Debido a las complicaciones trombóticas e inflamatorias en la fisiopatología cardiovascular, la IL-6 ha surgido como un potencial marcador de IC. De hecho, los cardiomiocitos han mostrado la producción de IL-6 in vivo y se ha señalado a la IL-6 como una de las principales interleucinas y factores necróticos que se encuentran envueltos en la cascada inflamatoria como respuesta al infarto de miocardio.¹⁴⁴

Según otros autores, la IL-6 también está implicada en la fisiopatología de la ICC.¹⁴⁵ En un estudio clínico, de tan sólo 18 pacientes con IC avanzada, se observaron niveles de IL-6 significativamente más elevados en aquellos pacientes que presentaron deterioro hemodinámico, sugiriendo que esta citoquina está directamente

relacionada con la gravedad de la IC.¹⁴⁶ Asimismo, en otro estudio se evaluó la IL-6 en 100 pacientes con ICC y se observaron incrementos significativos en los pacientes con IC grave. En ese mismo estudio y tras un análisis multivariable la IL-6 se reveló como un marcador independiente de mortalidad.¹⁴⁷ Maeda K y col¹⁴⁸ evaluaron varios marcadores en 102 pacientes con ICC, antes y después del tratamiento. Sus resultados muestran que de todos los marcadores, sólo la IL-6 y los péptidos natriuréticos permanecieron como factores predictores de mortalidad independientes, tras el análisis multivariable. De hecho, las curvas ROC indicaron que ambos marcadores tenían valor pronóstico de mortalidad, siendo mayor en el caso del BNP. Por otra parte, un estudio realizado en un grupo de 92 pacientes con ICA, se observó que la IL-6 proporciona información pronóstica.¹⁴⁹

Todos estos estudios clínicos han demostrado la correlación entre la IL-6 y el pronóstico, sin embargo futuros estudios ayudarían a evaluar su uso clínico.

Justificación, hipótesis y objetivos

La ICA constituye un importante problema de salud pública creciente, siendo la primera causa de hospitalización en pacientes ancianos en los países occidentales y una de las causas de consulta más frecuentes en los SUH.

A pesar de los avances realizados en el tratamiento médico y en los dispositivos terapéuticos, la ICA continúa teniendo unas elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. De hecho, el pronóstico de estos pacientes ancianos, donde las comorbilidades son frecuentes, es bastante desalentador, con tasas de mortalidad a 30 días y 6 meses, del 10% y el 30%, respectivamente.¹⁵⁰

Al año, en España, se producen alrededor de 100.000 admisiones hospitalarias por ICA. Al alta, uno de cada cuatro pacientes es readmitido en un plazo de 3 meses y más de la mitad de todos los pacientes hospitalizados por ICA reingresan de nuevo en el plazo de un año.¹⁵¹

Las altas tasas de admisión y las frecuentes y prolongadas readmisiones hacen que la ICA sea uno de los desórdenes cardiovasculares más caros implicando una enorme carga económica para los sistemas de salud. Una de las causas de ese elevado coste es la dificultad para predecir, una vez diagnosticada la ICA, el riesgo que tienen estos pacientes de sufrir futuras complicaciones, lo que plantea un verdadero reto a la investigación cardiovascular actual.

Teniendo en cuenta que los SUH son una parte esencial en las distintas fases del manejo de los pacientes con ICA, ya que más del 80% de todos los pacientes con ICA hospitalizados son atendidos inicialmente en estos servicios,³⁷ la perspectiva que se puede ofrecer desde ellos es clave para el desenlace del proceso.

Así, la rápida identificación de los distintos escenarios y las diversas complicaciones de la ICA, así como su correcto tratamiento, determinan el pronóstico a corto y medio plazo.¹⁵²

No obstante, la estratificación del riesgo clínico en la ICA en los SUH sigue siendo un desafío relevante, por una parte para identificar aquellos pacientes que pueden presentar serias complicaciones y que deben ser derivados a unidades especializadas y por otra parte, una correcta estratificación del riesgo puede ayudar a seleccionar pacientes de riesgo bajo o intermedio, parte de los cuales pueden ser dados de alta directamente desde urgencias y evitar ingresos hospitalarios innecesarios.

Se ha demostrado que las pruebas complementarias que respaldan el juicio clínico mejoran la exactitud del diagnóstico y facilitan el pronóstico y el manejo de los pacientes. Para que resulten útiles, estas pruebas complementarias deben ser fiables, de rápido acceso, fáciles de interpretar, adicionales a las variables clínicas y otras pruebas objetivas, y tener una relación coste-efectividad favorable.

En los últimos años los péptidos natriuréticos se han convertido en los biomarcadores gold standard para evaluar los pacientes con ICA y para predecir su riesgo, lo que ha quedado ampliamente demostrado en la literatura.^{85,86,153} Sin embargo, los péptidos natriuréticos presentan una serie de desventajas, como son su elevada variación biológica, sus niveles se ven afectados por las múltiples comorbilidades del paciente (sepsis, enfermedad renal, obesidad, etc), son edad-dependientes, etc. Todo ello, añadido a la complejidad de la fisiopatología de este síndrome, hace que un simple marcador pueda no reflejar todas las características de la ICA, y sugiere que puede ser útil determinar nuevos biomarcadores que reflejen diferentes aspectos independientes pero relevantes.

Por tanto, se abre una puerta para estudiar nuevos y prometedores biomarcadores que complementen el juicio clínico en la evaluación y manejo de los pacientes con ICA. Así, el valor pronóstico de los marcadores puede verse incrementado si se utiliza un modelo multimarcador, donde cada biomarcador proporciona una visión de los diferentes procesos fisiopatológicos implicados en la ICA.

Recientemente se ha estudiado la capacidad de estratificar el riesgo de pacientes con IC en una gran variedad de nuevos biomarcadores que pueden aumentar considerablemente la capacidad pronóstica de los péptidos natriuréticos.

Sin embargo, la mayor parte de los estudios han sido realizados en pacientes hospitalizados o manejados en unidades especializadas, con lo que excluyen la parte de pacientes dados de alta directamente desde urgencias. Por otra parte, estos estudios tienen poca representación de población española y son bien conocidas las diferencias existentes en la asistencia sanitaria entre distintas regiones geográficas, por lo que pueden no representar adecuadamente la realidad clínica de nuestro país.

Además, hay que tener en cuenta que la ICC y la ICA se consideran escenarios muy distintos, por tanto es necesario evaluar si los modelos pronósticos realizados en población con ICC pueden aplicarse y son válidos para los pacientes con ICA.

Finalmente, muchos de los estudios publicados, evalúan el pronóstico de mortalidad de los pacientes con IC a medio-largo plazo, sin embargo el pronóstico a corto plazo puede ser muy relevante en los SUH, puesto que la mayor parte de los pacientes no pasa mucho más de 24 horas en dicho servicio.

En este trabajo se pretende valorar si modelos clínicos recientemente descritos en la bibliografía, para determinar el pronóstico de mortalidad en pacientes hospitalizados, son útiles en pacientes con ICA.

Puesto que los biomarcadores IL-6, Copeptina y MR-proADM son moléculas liberadas en los distintos procesos fisiopatológicos que tienen lugar durante un episodio de ICA, se planteó que la determinación de sus concentraciones podrían estar asociadas con un peor pronóstico de mortalidad y/o reingreso en estos pacientes. Asimismo, se supuso que la creación de una estrategia multimarcador, combinando los nuevos biomarcadores con marcadores clásicos como son los péptidos natriuréticos o con modelos clínicos, incrementaría la capacidad pronóstica de estos últimos.

Los objetivos planteados fueron los siguientes:

- Describir diferentes características clínicas y analíticas de pacientes con ICA atendidos en servicios de urgencias de hospitales españoles, así como la etiología, el tratamiento y la evolución de la enfermedad en dichos pacientes.
- Estudiar la asociación de los biomarcadores IL-6, Copeptina y MR-proADM con diferentes parámetros clínicos, analíticos y antropométricos.
- Evaluar la utilidad pronóstica de los biomarcadores IL-6, Copeptina y MR-proADM como predictores de mortalidad a corto-medio plazo (7, 14, 30, 90 y 180 días) en pacientes con ICA atendidos en SUH.
- Evaluar la utilidad pronóstica de los biomarcadores IL-6, Copeptina y MR-proADM como predictores de reingreso y eventos adversos a corto plazo (7, 14 y 30 días) en pacientes con ICA atendidos en SUH.

Materiales y métodos

1. Diseño del estudio

El presente trabajo de tesis doctoral recoge los resultados de un estudio observacional, de cohortes prospectivo, sin intervención y multicéntrico, realizado sobre pacientes que acudieron a consulta a los SUH por un episodio de ICA. Este estudio, denominado Bio-EAHFE, está incluido dentro del proyecto EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments)¹⁵⁴ que a través de diversos estudios analiza de forma prospectiva diferentes cohortes de pacientes atendidos en los servicios de urgencias de varios hospitales españoles por un episodio de ICA.

La ICA se definió según los criterios descritos en las guías clínicas de la ESC prevalentes en el momento del estudio,^{155,2} junto con los criterios de Framingham, previamente descritos en la introducción. El diagnóstico se estableció ante la presencia de 2 criterios mayores o uno mayor y dos menores, siempre que de estos últimos se hubiera descartado otra causa.

Durante un año y medio, se reclutaron de forma consecutiva pacientes que acudían a los servicios de urgencias de cinco hospitales de la geografía española por un episodio de ICA (figura 13). Para controlar los factores que pueden afectar a la asistencia en los SUH, se realizó una aleatorización de los días en que se incluían pacientes en el protocolo, hasta llegar al tamaño muestral deseado. Se realizó un seguimiento durante los 180 días siguientes a su asistencia.

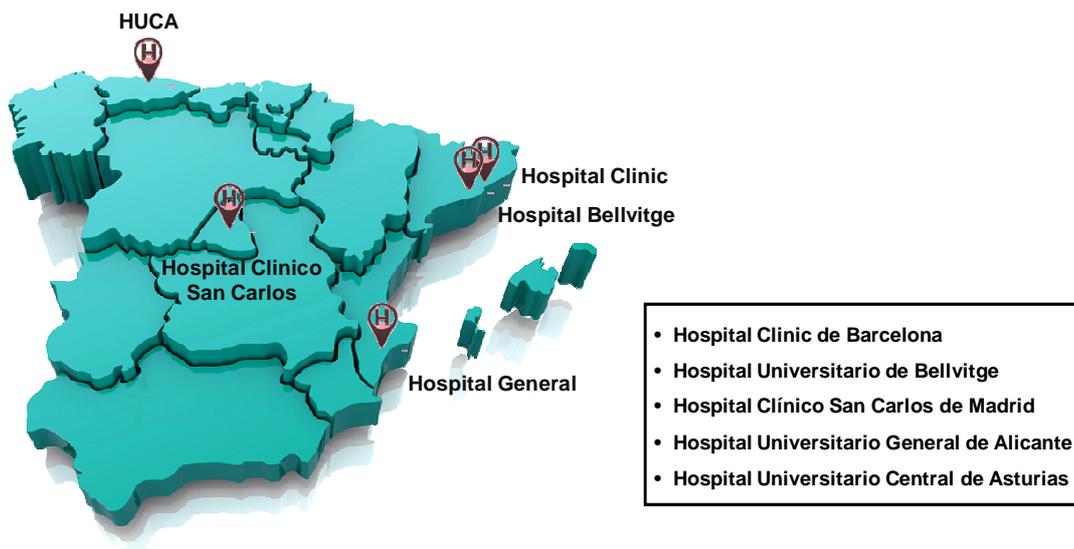


Figura 13: Hospitales participantes en el estudio

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

El hospital considerado como centro de referencia en este estudio fue el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Por tanto, la parte experimental del presente trabajo se realizó íntegramente en el Servicio de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Medicina, del HUCA (Oviedo).

Parte de las variables se recogieron de forma retrospectiva con la información de la historia clínica previa del paciente, así como de la anamnesis realizada durante su estancia en el SUH. Las variables relacionadas con el episodio agudo se recogieron de forma prospectiva, al igual que el seguimiento, que se efectuó mediante contacto telefónico y consultando la historia clínica hospitalaria y de atención primaria.

Como variables resultado en la estimación del valor pronóstico de los nuevos biomarcadores, se definieron las detalladas a continuación:

- Mortalidad a los 30 días: es la mortalidad que ocurre en los 30 primeros días desde la consulta en el SUH por ICA, independientemente de la causa. Esta variable, por tanto, incluye la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a los 7 y 14 días, variables que, a su vez, se registraron a partir de los datos del seguimiento y de acuerdo a la fecha de la defunción.
- Mortalidad a los 180 días: es la mortalidad que ocurre en los 180 primeros días tras la asistencia del paciente en el SUH por ICA. Esta mortalidad engloba a las anteriores y también la ocurrida a 90 días.
- Reingreso a los 30 días: se consideró como tal que el paciente volviera a consultar en su SUH, en los 30 días siguientes a la asistencia que generó su inclusión en el estudio, por un nuevo episodio de ICA.
- Eventos adversos a los 30 días: se consideró como tal la reconsulta del paciente en los SUH por un nuevo episodio de ICA y/o su fallecimiento, en los primeros 30 días tras la asistencia en los servicios de urgencias.

Los criterios de inclusión considerados fueron los siguientes:

- Edad superior a 18 años.
- Consulta en el SUH por un episodio de ICA definida según los criterios definidos en las guías clínicas de la ESC prevalentes en el momento del estudio, junto con los criterios de Framingham.
- Consentimiento para participar en el estudio.

Asimismo, se excluyeron del análisis de resultados los siguientes casos:

- Pacientes a los que no se les pudo realizar el seguimiento.
- Pacientes en los que el diagnóstico principal de alta hospitalaria no fue IC.
- Pacientes con ICA en el contexto de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) en el electrocardiograma.

2. Tamaño muestral y técnica de muestreo

Se realizó un muestreo consecutivo de todos los pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión, acudieron a los servicios de urgencias de los hospitales participantes, los días asignados por la aleatorización, durante un periodo de tiempo de un año medio, comprendido entre noviembre de 2011 y mayo de 2013.

A todos los pacientes participantes en el estudio, se les solicitó el consentimiento informado para la extracción, conservación y análisis de las muestras de sangre, así como para realizar el seguimiento mediante consulta de la historia clínica y contacto telefónico. El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones de Helsinki sobre investigación biomédica con seres humanos y fue aprobado por los comités de ética e investigación clínica de los hospitales participantes.

El cálculo del tamaño muestral se hizo tomando como referencia la mortalidad a 30 días, la cual se estimó en el 9%. Se determinó un error alfa de 0.05 y una precisión del 3%, con lo que se obtuvo un tamaño muestral de 503 individuos.

3. Registro de variables

El registro de variables para estudio fue extenso, lo que permitió configurar una base de datos que incluye tanto variables categóricas como cuantitativas, recogidas de la historia clínica, así como de los resultados analíticos efectuados bien para la asistencia clínica de los pacientes o bien para el presente trabajo de investigación exclusivamente.

Para simplificar la descripción, las variables recogidas se pueden clasificar en ocho bloques, que se detallan a continuación.

3.1 Bloque 1. Datos de filiación

La correcta identificación de los pacientes es fundamental para minimizar las pérdidas en el seguimiento. En este grupo de variables, se incluyeron el número de registro, código de hospital (variable numérica que permitió identificar el hospital

donde se reclutó al individuo), número de historia clínica del paciente (en su centro de referencia), número identificativo del paciente (variable numérica creada por la base de datos concatenando el código del hospital de referencia con el número de historia y que constituyó un identificador único y no modificable para cada paciente incluido en la base de datos), iniciales del paciente, fecha de inclusión en el estudio del individuo, fecha de nacimiento y sexo.

La edad de cada paciente se calculó en el programa SPSS (v 19), a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de inclusión en el estudio.

3.2 Bloque 2. Nivel de prioridad (triage) en el SUH

Se recogieron todos los datos que permitían identificar el nivel de gravedad del paciente a la atención en el SUH, como son el nivel de prioridad asignado por el triage, cifras de presión arterial sistólica (PAS, en mm de Hg) y diastólica (PAD, en mm de Hg), frecuencia cardíaca (FC, en latidos/minuto), frecuencia respiratoria (FR, en respiraciones/minuto), SaO₂ (%), temperatura corporal (T, en °C), tipo de traslado al SUH y tratamiento durante dicho traslado.

3.3 Bloque 3. Antecedentes personales

Fundamentalmente se recogieron como variables binarias, según se detalla a continuación:

- Factores de riesgo cardiovascular:
HTA, DM, insuficiencia renal (IR), dislipemia y tabaquismo
- Enfermedad cardiovascular:
Cardiopatía isquémica, accidente cerebro vascular (ACV), fibrilación auricular (FA), arteriopatía periférica, valvulopatía, e IC previa.
En caso de que existieran episodios previos de IC, se recogieron las fechas del último ingreso.
- Enfermedad no cardiovascular:
Deterioro cognitivo, tumores, cirrosis hepática y EPOC.

En este grupo de variables, también se incluyó la puntuación sobre la dependencia funcional basal, calculada mediante el índice de Barthel¹⁵⁶ (que mide el estado funcional basal) y el grado funcional basal para disnea, según la escala NYHA (que mide el estado cardio-respiratorio basal). Se consideró como basal el estado que presentaba el paciente el mes previo al episodio actual de ICA.

Por último, otros datos que se recogieron en este bloque fueron los relativos a la realización o no de una ecocardiografía (según la historia clínica del paciente y siempre que dicha exploración se hubiese realizado durante los seis meses previos a la atención del paciente en el SUH por el episodio actual de ICA), el tipo de disfunción ventricular detectada y la FEVI.

3.4 Bloque 4. Datos sobre el episodio actual de ICA

La información registrada permitió identificar el factor precipitante del episodio, el índice de Barthel y el grado funcional NYHA en el momento del episodio; y las características del mismo según los criterios de Framingham.

Asimismo, se registró el tipo de ICA según la clasificación clínica del episodio:

- hipertensiva (PAS >160 mm Hg)
- normotensiva (PAS: 100 - 160 mm Hg)
- hipotensiva sin shock (PAS <100 mm Hg)
- hipotensiva con shock
- derecha aislada
- asociada a SCA

3.5 Bloque 5. Tratamiento del paciente

En este grupo de variables se recogieron los tratamientos relacionados con patología cardiovascular o pulmonar crónica que recibía el paciente en su domicilio, así como los recibidos en el SUH (tanto en su atención inicial como durante su estancia).

- Tratamiento en el domicilio:
Diuréticos de asa, tiazídicos y/o ahorradores de potasio, IECAs, ARA-II, calcioantagonistas, alfa y/o beta-bloqueantes, digoxina, amiodarona, nitratos, antiagregantes, anticoagulantes orales, estatinas, broncodilatadores β 2-agonistas, bromuro de ipratropio o tiotropio, antibióticos en la semana previa, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en la semana previa, corticoides por vía oral y dispositivos implantables (marcapasos o desfibrilador automático).
- Tratamiento en el SUH:
Oxigenoterapia convencional, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica con intubación orotraqueal, diuréticos de asa en bolo y/o en perfusión continua, nitratos intravenosos, morfina, dobutamina, dopamina,

noradrenalina, levosimendan, digoxina, amiodarona, broncodilatadores β 2-agonistas, antibióticos, bromuro de ipratropio o tiotropio, corticoides por vía endovenosa, beta-bloqueantes, IECAs y/o ARA-II, estatinas, transfusiones, antiagregantes y anticoagulantes.

3.6 Bloque 6. Pruebas complementarias

Se recogieron los resultados de los principales parámetros analíticos solicitados desde el SUH, de los biomarcadores a estudio y el resultado del ECG.

Las pruebas analíticas básicas incluyeron: Hemoglobina (Hb, en g/dL), Hematocrito (%) y Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE, en %), Recuento de Leucocitos (células/ μ L), Plaquetas (células \times 10³/ μ L) y Volumen plaquetar medio (VPM, en fL), Glucosa (mg/dL), Urea (mg/dL), Creatinina (mg/dL), Sodio (mmol/L), Potasio (mmol/L), Troponina T ultrasensible (TnT-hs, en ng/mL), Troponina I (TnI, en μ g/L), Troponina I ultrasensible (TnI-hs ng/mL), NTproBNP (pg/mL), Proteína C reactiva (PCR, en mg/dL), Procalcitonina (ng/mL), Presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂, en mm de Hg) y, como nuevos biomarcadores, Copeptina (pmol/L), MR-proADM (nmol/L) e IL-6 (pg/mL).

Se calculó el filtrado glomerular estimado de cada paciente mediante la fórmula derivada del estudio de Modificación de la dieta en enfermedad renal (MDRD) basada en la determinación de creatinina estandarizada frente al procedimiento de medida de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS), que además tiene en cuenta la edad, el sexo y la etnia (figura 14).¹⁵⁷

$$FGe = 175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times 1,21 \text{ (si etnia negra)}$$

FGe (mL/min/1,73 m²)

Creatinina sérica (mg/dL)

Edad (años)

Figura 14: Ecuación MDRD-IDMS¹⁵⁷

MDRD: modificación de la dieta en enfermedad renal; IDMS: espectrometría de masas con dilución isotópica; FGe: filtrado glomerular estimado.

Además, durante la realización de esta tesis doctoral, en el año 2013 se publicó la actual guía de práctica clínica KDIGO¹⁵⁸ (Kidney disease: improving global outcomes) sobre la evaluación y el tratamiento de la ERC. En esta guía se recomienda el cambio a una nueva ecuación para estimar el FG, denominada CKD-EPI (Chronic kidney disease epidemiology collaboration) y que a diferencia de la anterior calcula el FGe estratificado según el valor de creatinina en suero (figura 15). La instauración de

esta nueva fórmula en el laboratorio, se realizó tiempo después, por lo que en el presente trabajo se realizó el cálculo del FGe mediante las dos fórmulas, MDRD y CKD-EPI.

Mujer y creatinina ≤ 0.7 mg/dL	FGe = 144 x (creatinina/0.7) ^{-0,329} x 0.993 ^{edad} x 1,159 (si etnia negra)
Mujer y creatinina > 0.7 mg/dL	FGe = 144 x (creatinina/0.7) ^{-1,209} x 0.993 ^{edad} x 1,159 (si etnia negra)
Hombre y creatinina ≤ 0.9 mg/dL	FGe = 141 x (creatinina/0.9) ^{-0,401} x 0.993 ^{edad} x 1,159 (si etnia negra)
Hombre y creatinina > 0.9 mg/dL	FGe = 141 x (creatinina/0.9) ^{-1,209} x 0.993 ^{edad} x 1,159 (si etnia negra)

FGe (mL/min/1,73 m²)

Creatinina sérica (mg/dL)

Edad (años)

Figura 15: Ecuación CKD-EPI¹⁵⁸

CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration; FGe: filtrado glomerular estimado.

Por otra parte, el ECG se fotocopió y se envió al centro de referencia para que fuera interpretado por dos médicos diferentes con experiencia en su lectura. Se recogieron datos del ritmo, la presencia de bloqueo de rama izquierda, evidencia de FA y signos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), según los criterios de Cornell o de Sokolow.¹⁵⁹

3.7 Bloque 7. Datos finales del episodio de ICA

Se consideró final del episodio cuando el paciente fue dado de alta a su domicilio o ingresó en el hospital en un lugar diferente al SUH. Se recogió el dato del lugar de ingreso hospitalario, si permaneció en observación en el SUH o si por el contrario fue dado de alta.

3.8 Bloque 8. Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos durante al menos 180 días tras la inclusión en el estudio. En este apartado se consignó la fecha del alta, la fecha del contacto y las distintas variables del seguimiento (mortalidad, mortalidad intrahospitalaria y reingreso; y en caso afirmativo la fecha del evento). Con estas variables se calcularon la estancia media en el hospital y el tiempo hasta el fallecimiento en los casos correspondientes.

Como evento primario se estableció la mortalidad por cualquier causa a los 7, 14, 30, 90 y 180 días, desde la atención en el SUH.

4. Métodos analíticos

Todas las muestras de sangre para el estudio de los nuevos marcadores fueron obtenidas a la llegada del paciente al SUH, tras haber firmado el consentimiento informado.

La extracción de las muestras se realizó en tubos estériles, conteniendo EDTA-K₃ como anticoagulante, ya que el plasma con EDTA-K₃ es el único espécimen recomendado por el fabricante para la determinación de MR-proADM y a su vez es válido para la determinación del resto de biomarcadores.

Las muestras se centrifugaron en el laboratorio a 3500 rpm durante 10 minutos, y los especímenes de plasma se separaron en dos alícuotas de 1-1.5 mL para posteriormente ser congelados y conservados a -80°C hasta su procesamiento.

Las determinaciones de IL-6, MR-proADM y Copeptina, se realizaron en el laboratorio de Bioquímica del HUCA (Oviedo). Las condiciones y frecuencia del transporte de las muestras recogidas en el resto de hospitales, se acordó entre los laboratorios de Bioquímica de los centros implicados.

Otro marcador de interés en el presente estudio, el NTproBNP, cuando no había sido realizado en el hospital que reclutó el individuo, también se determinó en nuestro laboratorio para completar la base de datos.

4.1 MR-proADM y Copeptina

Las determinaciones de MR-proADM y Copeptina se realizaron en un analizador KRYPTOR (ThermoFisher, Alemania) mediante tecnología TRACE (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*) en el Servicio de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Medicina, del HUCA.

La tecnología TRACE, desarrollada por Lend¹⁶⁰ y patentada por BRAHMS, fue objeto del premio Nóbel en química en 1987. Está basada en una transferencia de energía no radiante (figura 16), que tiene lugar desde una molécula que actúa como donante (criptato de europio) hasta otra que actúa como receptor (XL665), siendo ambas, marcadores fluorescentes. Cada una de las moléculas está unida a un anticuerpo, y ambos reconocen distintos epítomos del analito, por lo que forman un inmunocomplejo en su presencia. Tras ser excitada la muestra con un láser de nitrógeno a 337 nm, el criptato de europio, emite una señal fluorescente de larga duración, capaz de excitar a su vez al receptor XL665 que va a producir una señal fluorescente, medible a 665 nm. Esta señal es proporcional a la concentración del analito a medir.

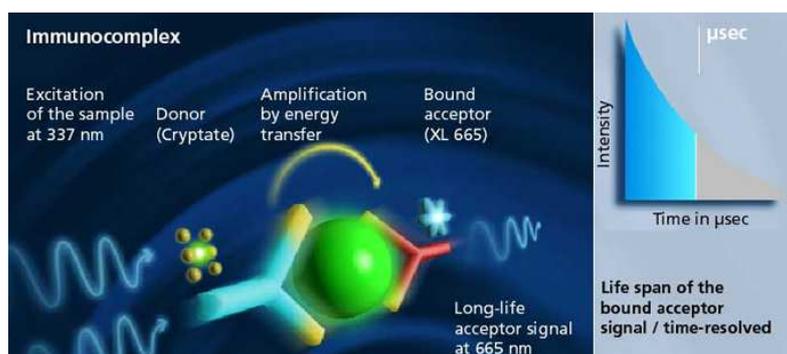


Figura 16: Fundamento analítico de la tecnología TRACE.
(Tomado de Brahm's Diagnostics)^{161,162}

Una de las principales ventajas de esta tecnología es la mayor sensibilidad funcional comparada con las alternativas anteriores, permitiendo detectar concentraciones muy bajas de los analitos.

La preparación de los calibradores se realizó según las instrucciones del fabricante y se realizó una calibración con cada cambio de lote de reactivo y siempre que el control de calidad se encontraba fuera de los intervalos de tolerancia establecidos. Se procesaron los dos niveles de control de calidad suministrados por el fabricante, al comienzo de cada serie analítica, tras la calibración y al empezar un nuevo pack de reactivo, lo que permitió verificar la reproducibilidad de los métodos.

En la tabla 17, se describen las principales características analíticas de MRproADM y Copeptina.

	MR-proADM	Copeptina
Estabilidad		
• T \leq -20°C	12 meses	12 meses
• Ciclos congelación/descongelación (n)	3	3
Tipo de muestra válida	EDTA	Suero, Heparina, EDTA
Volumen de muestra	26 μL	50 μL
Tiempo de análisis	29 min	19 min
Sensibilidad funcional	0.25 nmol/L	12 pmol/L
Intervalo de medida	0.05 – 10 nmol/L	4.8 – 500 pmol/L
CV interensayo	\leq 11%	\leq 15%
Límite alto de referencia en adultos	0.55 nmol/L	Todos: 17.4 pmol/L • Hombres 19.1 pmol/L • Mujeres 12.9 pmol/L

Tabla 17: Características analíticas de MR-proADM y Copeptina^{161,162}

MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina; T: temperatura, n: número de ciclos; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; min: minutos; CV: coeficiente de variación.

4.2 IL-6 y NTproBNP

Los niveles de IL-6 y NTproBNP se determinaron mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el autoanalizador Cobas e601 (Roche Diagnostics®, Alemania).

Los reactivos Elecsys proBNP II y Elecsys IL-6 (Roche Diagnostics®) constan de tres soluciones de trabajo que se presentan como una unidad inseparable y que están listas para su uso.

4.2.1 IL-6

El principio del test para la determinación de IL-6 es una técnica sándwich de 18 minutos de duración, con las siguientes etapas (figura 17):

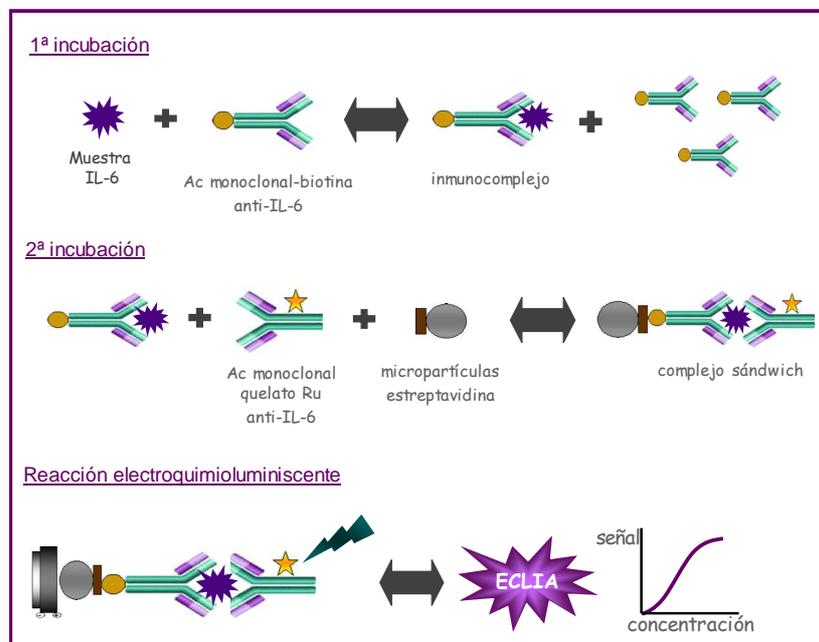


Figura 17: Etapas de la técnica de inmunoanálisis para la determinación de IL-6

- 1) En una primera incubación se añaden 30 μ L de muestra de plasma y un anticuerpo monoclonal biotinilado específico anti-IL-6, que da lugar a la formación de un inmunocomplejo.
- 2) En una segunda incubación se forma un complejo sándwich, tras la incorporación de un anticuerpo monoclonal específico anti-IL-6 marcado con quelato de rutenio y de micropartículas recubiertas de estreptavidina, las cuales interaccionan con la biotina y, de este modo, permiten que el complejo formado se fije a la fase sólida.

- 3) Por último, la mezcla de la reacción se traslada a la célula de lectura, donde las partículas se fijan a la superficie del electrodo por magnetismo, mientras que los elementos no fijados son eliminados posteriormente mediante un lavado. Al aplicar una corriente eléctrica definida, se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz es directamente proporcional a la concentración del analito y se mide con un fotomultiplicador.

La determinación de IL-6 puede realizarse tanto en muestras de suero como en plasma con heparina de litio o con EDTA (bi o tripotásico).

Aunque el fabricante describe una estabilidad para la IL-6 de 5 horas a T ambiente, 1 día a 2-8 °C y 3 meses a -20 °C, en un estudio sobre la estabilidad de varias citoquinas, se ha comprobado que las muestras de IL-6 pueden ser almacenadas a -20 °C durante varios años y que además sus concentraciones no varían con repetidos ciclos de congelación/descongelación.¹⁶³

El intervalo de medición de este marcador está comprendido entre el límite de detección que es 1.5 pg/mL y el máximo de la curva máster, que corresponde a una concentración de 5000 pg/mL. En las muestras con una concentración mayor al límite superior del intervalo de medición, se realizó una dilución automática 1:10 con el diluyente recomendado por el fabricante (Diluent MultiAssay).

Se realizó una calibración a dos puntos por duplicado con cada cambio de lote de reactivo y siempre que el control de calidad se encontraba fuera de los intervalos de tolerancia establecidos.

Los dos niveles de control de calidad fueron procesados tras la calibración, al empezar un nuevo pack de reactivo y al comienzo de cada serie analítica. Cada lote de reactivo tiene un valor teórico asignado por el fabricante para cada nivel y lote de control de calidad, que se adoptó como valor diana para evaluar el buen funcionamiento del sistema.

En un estudio previo realizado por nuestro grupo de investigación, la imprecisión intraensayo de la determinación de IL-6 estimada con los materiales de control de calidad (PeciControl IL-6, Roche Diagnostics), fue del 3.0% y 1.0% para concentraciones intermedias (33.3 pg/mL) y altas (210 pg/mL), respectivamente. Asimismo, se calcularon la reproducibilidad (4.5% y 3.7%), y el sesgo (-5.6% y -2.1%), para las mismas concentraciones de IL-6.¹⁶⁴

El valor de referencia indicado por el fabricante para IL-6 en población sana fue de 7 pg/mL (P₉₅ de 817 individuos sanos).

4.2.2 NTproBNP

Como se puede observar en la figura 18, el principio del test para llevar a cabo la determinación de NTproBNP es similar al descrito previamente para la determinación de IL-6, pero con algunas diferencias.

Una de estas diferencias, es la cantidad de muestra incubada, que en el caso del NTproBNP es de 15 μ L y otra, el orden en que se incuban las distintas moléculas que intervienen en el proceso. Así, en la primera incubación el analito forma el complejo sándwich, con el anticuerpo monoclonal biotinilado específico (anti-NTproBNP) y el anticuerpo monoclonal específico (anti-NTproBNP) marcado con quelato de rutenio. A continuación, en la segunda incubación con las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. Finalmente, la tercera etapa, en la que se produce la reacción electroquímica es exactamente igual a la descrita para la IL-6 y el tiempo de análisis igualmente es de 18 minutos.

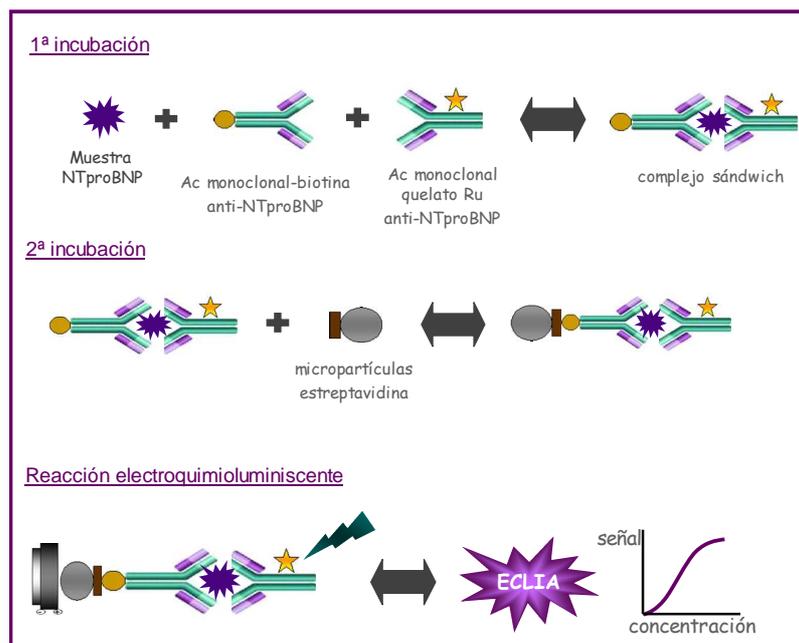


Figura 18: Etapas de la técnica de inmunoanálisis para la determinación de NTproBNP

El tipo de muestra que puede ser utilizado para llevar a cabo la determinación de NTproBNP es suero, plasma con heparina de litio o amonio y plasma con EDTA-K₂ o EDTA-K₃.

Se ha descrito que el NTproBNP es estable 3 días a T ambiente, 6 días refrigerado a 2-8 °C y dos años a -20 °C o temperaturas inferiores. Además, se ha confirmado su estabilidad a -80 °C durante al menos un año.^{165,166}

Con respecto a las características del ensayo, el NTproBNP presenta una sensibilidad funcional de 50 pg/mL y un intervalo de medición de 5 a 35000 pg/mL (definido por el límite de detección y el máximo de la curva máster). En las muestras con una concentración mayor al límite superior del intervalo de medición, se realizó una dilución automática al 1:2 con el diluyente recomendado por el fabricante (Diluent Universal).

La calibración de la técnica se realizó a dos puntos y por duplicado, con cada cambio de lote del reactivo o con controles de calidad fuera de los intervalos de tolerancia establecidos por el laboratorio.

Como establecen los protocolos de trabajo de nuestro laboratorio se procesaron los dos niveles de control al comienzo de cada serie analítica, tras la calibración y al empezar un nuevo pack de reactivo. El coeficiente de variación (CV) interensayo de los controles varió entre el 2% y el 4% para las dos concentraciones analizadas, cumpliendo el ensayo, por tanto, con los requerimientos analíticos para la determinación de los péptidos natriuréticos que recomienda el comité de la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) para la estandarización de los marcadores de daño cardíaco.¹⁶⁵ Dicho comité establece un coeficiente de variación máximo del 15% para las concentraciones dentro del rango de referencia y del 10% si se utilizan para la monitorización.

El punto de corte de NTproBNP para la confirmación o exclusión de IC ha sido evaluado en numerosas publicaciones, siendo uno de los estudios más relevantes el llevado a cabo por Januzzi y col,¹⁵³ realizado en una serie multicéntrica de 1256 pacientes con disnea. En la tabla 18, se muestran los diferentes puntos de corte establecidos en dicho estudio, estratificados por edad para la inclusión de ICA y un punto de corte de 300 pg/mL independiente de la edad y el sexo del paciente, para la exclusión de ICA.

Categoría	Punto corte	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Confirmación					
< 50 años (n=184)	450 pg/mL	97	93	76	99
50 - 75 años (n=537)	900 pg/mL	90	82	83	88
> 75 años (n=535)	1800 pg/mL	85	73	92	55
Todos		90	84	88	66
Exclusión					
Todos los pacientes (n=1256)	300 pg/mL	99	60	77	98

Tabla 18: Puntos de corte de NTproBNP para el diagnóstico o la exclusión de ICA en pacientes con disnea. Adaptado de Januzzi y col.¹⁵³

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

De acuerdo con esta publicación, el punto de corte de NTproBNP utilizado en nuestro laboratorio para la exclusión de IC se sitúa en 300 pg/mL y se considera que un paciente con disnea presenta probable ICA cuando los niveles superan los 1800 pg/mL.

5. Análisis estadístico de los datos

Se creó una base de datos informatizada cuyo análisis constó de varias fases en las que se realizaron análisis tanto univariante, como bivariante y multivariante, así como también análisis de supervivencia. A continuación, se describen cada una de las fases.

En todas las pruebas estadísticas se utilizó un nivel de significación del 5%, por lo que se consideraron significativas aquellas pruebas que aportaron valores de p inferiores a 0,05 (o, en su caso, el valor de p ajustado por la corrección de Bonferroni, para obtener el mismo nivel de confianza).

En todos los modelos de regresión se fijaron niveles de significación <0.05 (PIN) como criterio de inclusión de variables y >0.10 (POUT) como criterio de exclusión.

El análisis estadístico de los datos fue realizado utilizando los paquetes estadísticos para Windows: SPSS (Versión 19.0), MedCalc (Versión 12.5), GraphPad Prism (Versión 6) y la hoja de cálculo Excel 2010 de Microsoft.

5.1 Análisis univariante

Destinado a la descripción de las variables en la población. Las variables cualitativas se han expresado como número de casos (n) y en porcentaje. Las variables cuantitativas han sido descritas bien con la media aritmética y la desviación estándar (DE), para los datos que se ajustaban a una distribución normal, o bien con la mediana (Md) y el intervalo intercuartílico (IIC) definido con los percentiles 25 (P_{25}) y 75 (P_{75}), para variables en las que la distribución no era normal.

La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

5.2 Análisis bivariante

La relación entre las variables cuantitativas se estudió mediante análisis de correlación de acuerdo a la distribución de las variables implicadas, así en distribuciones no gaussianas se calculó el coeficiente de correlación de Spearman

(rho) y por el contrario, en distribuciones normales se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r).

La comparación de las variables cuantitativas que siguen una distribución normal, se realizó mediante la prueba t de Student para muestras independientes.

Para comparar variables cuantitativas que no presentan una distribución normal con variables cualitativas dicotómicas se utilizó el test U de Mann-Whitney, mientras que si las variables cualitativas tenían tres o más categorías se utilizó el test de Kruskal-Wallis. En este último caso, si existía significación estadística, posteriormente se hicieron comparaciones entre cada pareja de grupos de la variable cualitativa aplicando el test U de Mann-Whitney penalizado mediante el procedimiento de Bonferroni, en función del número de comparaciones realizadas.

El contraste de independencia de variables cualitativas se realizó mediante la prueba ji-cuadrado.

Para controlar las variables que pueden actuar como confundidoras se realizó un análisis estratificado.

5.3 Análisis multivariante

Las variables que mostraron asociación con las concentraciones de los biomarcadores a estudio (Copeptina, MR-proADM e IL-6) en el análisis univariante o bivariante, fueron incluidas en un análisis multivariante, por el método de pasos sucesivos. Para realizar este análisis se transformaron logarítmicamente las variables IL-6, MR-proADM, Copeptina y NTproBNP.

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística usando como variables dependientes la mortalidad a 7, 14, 30, 90 y 180 días. Se utilizó el procedimiento introducir (ENTER) como método de selección y se aplicó la prueba de razón de verosimilitud para ver la significación del modelo. Como variables dependientes se introdujeron las descritas en el modelo clínico del estudio MOCA realizado en una cohorte de 5306 pacientes con ICA,⁹⁴ que incluía las variables sexo, edad (años), PAS (mm Hg), PAD (mm Hg), FC (lpm), Hb (g/L), Sodio categorizado como mayor o menor de 135 mmol/L y FGe categorizado como mayor o menor de 60 mL/min/1.73m². Como resultados se obtuvieron los valores de Odds Ratio (OR) ajustados para cada variable con el correspondiente IC 95%.

Posteriormente, se elaboraron distintos modelos multivariantes de predicción de mortalidad mediante análisis de regresión logística, con los biomarcadores estudiados por sí solos, combinados entre ellos o combinados con el modelo clínico

MOCA, y todos ellos en los diferentes momentos temporales (a 7, 14, 30, 90 y 180 días), estimándose las probabilidades pronósticas de cada modelo.

Por otra parte, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para controlar el efecto del tratamiento previo con IECAs y/o ARA-II y sus respectivas interacciones, en el efecto de la Copeptina sobre la mortalidad.

Todos los modelos multivariantes se construyeron mediante regresión logística y aplicando el procedimiento introducir (ENTER), obteniendo los valores de OR ajustados para cada variable con el correspondiente IC 95%.

Para cada uno de los modelos obtenidos, se determinó el rendimiento pronóstico mediante las curvas de rendimiento diagnóstico o Receiver Operating Characteristic (ROC), evaluando la significación de dichas curvas a partir del cálculo del intervalo de confianza del área bajo la curva (AUC), interpretando como significativo aquel valor del área cuyo intervalo de confianza no incluya el valor 0,5. Las AUCs de los diferentes modelos se compararon mediante el método de DeLong.

Se calculó el IDI (integrated discrimination improvement) para conocer el poder de discriminación obtenido al añadir los diferentes biomarcadores al modelo clínico MOCA, ya descrito. Esta herramienta se define como la diferencia de las medias de las probabilidades del evento, estimadas por el nuevo y el viejo modelo en los pacientes que presentan el evento, menos la misma diferencia en aquellos que no presentan dicho evento.¹⁶⁷ La bondad del modelo se evaluó con el test de Hosmer-Lemeshow.¹⁶⁸

De la misma forma, se elaboraron distintos modelos multivariantes de predicción de reingreso por una parte y de eventos adversos por otra, mediante análisis de regresión logística, con los biomarcadores por sí solos, combinados entre ellos o con el modelo clínico MOCA, a 7, 14 y 30 días, determinándose el rendimiento pronóstico mediante curvas ROC.

5.4 Análisis de supervivencia

Se realizó un análisis multivariante de supervivencia mediante el método de riesgos proporcionales de Cox, utilizando como procedimiento de selección el método introducir (ENTER) y aplicando la prueba de la razón de la verosimilitud para ver la significación del modelo. Se calculó la tasa de riesgos o hazard ratio (HR), con su IC 95% y se estimaron las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier.

Se estableció, de forma arbitraria, como punto de corte para el pronóstico de mortalidad el cuarto cuartil de cada uno de los biomarcadores.

El estudio de la precisión pronóstica según la concentración de los biomarcadores se realizó calculando la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), todos ellos con sus correspondientes intervalos de confianza.

Resultados

1. Descripción de la población

En el estudio se incluyeron 541 pacientes que acudieron a los servicios de urgencias de cinco hospitales españoles por sufrir un episodio de ICA. El número de pacientes reclutado en cada uno de los hospitales que participó en el estudio se describe en la tabla 19, así como el porcentaje que representa en la población global.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Hospital Clínic de Barcelona	65	12.0
Hospital Universitario de Bellvitge	99	18.3
Hospital Clínico San Carlos de Madrid	36	6.7
Hospital Universitario General de Alicante	98	18.1
Hospital Universitario Central de Asturias	243	44.9

Tabla 19: Número y porcentaje de pacientes incluidos en cada uno de los hospitales participantes en el estudio.

La edad de la población estudiada se distribuyó de forma bastante simétrica, con un promedio de 79.9 años (DE 9.4 años) bastante próximo a la mediana, de 81.3 años (IIC: 75.6 - 86.5 años), siendo el 56% mujeres. En un 37% de los casos se trató de un episodio ICA de novo. En la tabla 20, se muestran las características clínicas basales de estos pacientes.

Características clínicas basales	(%)
Hipertensión arterial	84.8
Diabetes mellitus	43.3
Dislipemia	43.6
Cardiopatía isquémica	32.9
Insuficiencia renal crónica	28.5
Enfermedad cerebro vascular	14.2
Fibrilación auricular	50.5
Valvulopatía	24.0
EPOC	20.1
Insuficiencia cardíaca previa	63.0

Tabla 20: Características clínicas basales de la población a estudio

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Como se puede observar en la tabla 21, cerca del 33% de los pacientes se encontraban en una clase funcional basal NYHA I y el 37% tenía independencia funcional (Barthel de 100 puntos), mientras que un 22.5% de los casos tenía una clase funcional NYHA III-IV y aproximadamente el 19% tenía dependencia funcional grave o total (Barthel \leq 60 puntos).

Estadio NYHA Basal	(%)	Índice Barthel Basal	(%)
Clase I	32.7	Independencia funcional (100 puntos)	37.2
Clase II	39.9	Dependencia leve (91-99 puntos)	4.1
Clase III	20.5	Dependencia moderada (61-90 puntos)	32.9
Clase IV	2.0	Dependencia grave (21-60 puntos)	15.9
		Dependencia total (0-20 puntos)	3.0

Tabla 21: Situación basal cardiorrespiratoria (Estadio NYHA) y funcional (Índice Barthel)

NYHA: New York Heart Association.

Al 65% de los pacientes se les realizó un ecocardiograma, que mostraba una disfunción sistólica en el 34% de los casos. La FEVI de la población a estudio, expresada como mediana, fue del 50% (IIC: 36.5 – 60.0 %) y en el subgrupo de pacientes con disfunción sistólica fue del 35% (IIC: 30.0 – 44.5 %).

En relación a su IC, los principales tratamientos administrados de forma crónica a los pacientes, previamente a su asistencia en los SUH, fueron diuréticos del asa (65.4%), IECAs o ARA-II (53.3%), betabloqueantes (41.0%), anticoagulantes (40.3%), antiagregantes (39.0%) y estatinas (37.7%).

En la figura 19, se evidencia que la forma predominante de presentación, observada en el 79.9 % de los casos fue la ICA normotensiva, seguida de la ICA hipertensiva (14.6%). Sólo un 0.2% de los casos se presentó como ICA hipotensiva con shock.

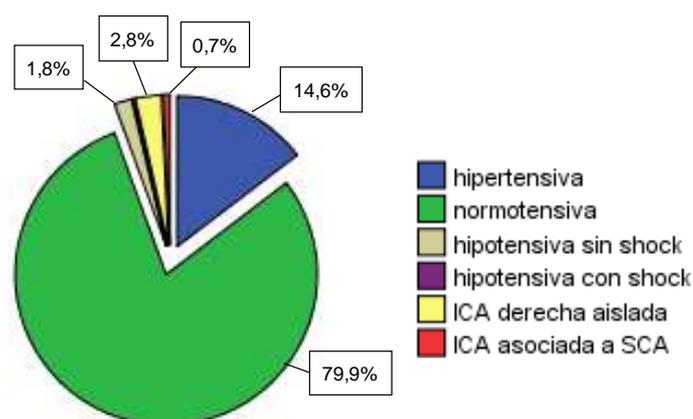


Figura 19: Tipo de IC en el episodio agudo

IC: insuficiencia cardíaca; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; SCA: síndrome coronario agudo.

Durante el episodio ICA, el 84.9% de los pacientes se encontraban en una clase funcional NYHA III-IV y el 24.9% tenía dependencia funcional grave o total (tabla 22).

Estadio NYHA episodio agudo	(%)	Índice Barthel episodio agudo	(%)
Clase I	0.7	Independencia funcional (100 puntos)	10.9
Clase II	10.5	Dependencia leve (91-99 puntos)	1.3
Clase III	44.2	Dependencia moderada (61-90 puntos)	24.8
Clase IV	40.7	Dependencia grave (21-60 puntos)	20.5
		Dependencia total (0-20 puntos)	4.4

Tabla 22: Situación cardiorrespiratoria (Estadio NYHA) y funcional (Índice Barthel) en el episodio agudo

NYHA: New York Heart Association.

En la figura 20, puede observarse cómo la mayor parte de los pacientes estudiados presentaron una clase funcional NYHA durante el episodio, mayor o igual a su clasificación basal. De hecho, durante el episodio agudo tan sólo cuatro pacientes pasaron a tener un grado NYHA menor que en condiciones basales. Así, uno de los pacientes con NYHA basal II pasó a tener un NYHA I durante el episodio agudo, en otro caso el paciente pasó de un grado basal III a un grado II en el episodio y en dos casos pasaron de grado basal IV a un grado III.

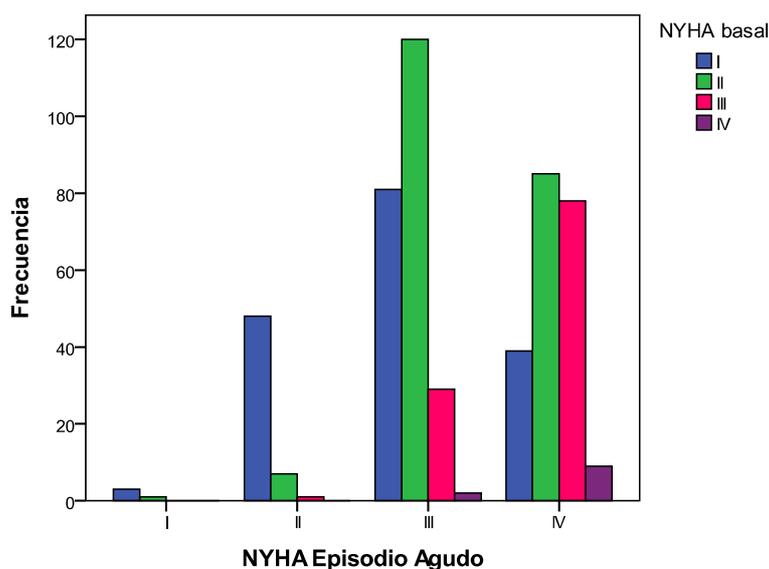


Figura 20: Evolución de la clase funcional NYHA en el episodio agudo

NYHA: New York Heart Association.

Más de la mitad de los pacientes manifestaron síntomas congestivos típicos de IC, como son disnea (96.9%), crepitantes pulmonares (76.3%), edemas periféricos (66.9%), cardiomegalia (64.7%) y ortopnea (55.6%).

En el 59.7% de los casos, se identificó al menos un factor desencadenante del episodio ICA, cuya causa más frecuente fue la infección, que se encontró en un 24.4% de los pacientes en los que se identifica algún factor. El resto de factores se detallan en la tabla 23.

Factor precipitante identificado	(%)	n
Infección	24.4	132
Fibrilación auricular rápida	12.4	67
Anemia	5.9	32
Crisis hipertensiva	5.9	32
Incumplimiento terapéutico	3.3	18
Otros	13.3	72

Tabla 23: Frecuencia del episodio agudo según el factor desencadenante

Los principales tratamientos administrados a los pacientes durante su asistencia en los SUH, fueron mayoritariamente diuréticos (en bolo 82.1%), seguidos de oxigenoterapia (75.6%) y en menor medida broncodilatadores (31.9%), vasodilatadores (22.0%) y fármacos IECAs o ARA-II (15.9%). En ningún caso fue necesario realizar tratamientos de ventilación mecánica invasiva.

Al 98.5% de la población estudiada se le realizó un electrocardiograma y se obtuvo un resultado compatible con fibrilación auricular en un 47.7% de los casos y de ritmo sinusal en el 40.3%, seguido de marcapasos (9.6%), bloqueo de la rama izquierda (6.8%) e hipertrofia ventricular izquierda (3.3%).

Las constantes vitales de los pacientes medidas durante el episodio agudo se recogen en la tabla 24.

Constantes vitales	Mediana	IIC
Presión arterial sistólica (mm Hg)	141	125 – 160
Presión arterial diastólica (mm Hg)	79	69 – 90
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	84	70 – 101
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	22	18 – 28
Saturación arterial de oxígeno (%)	93	90 – 96
Temperatura (°C)	36.0	36.0 – 36.4

Tabla 24: Constantes vitales de la población a la llegada al servicio de urgencias

IIC: intervalo intercuartílico.

En la tabla 25 se describen los resultados obtenidos para las pruebas habituales del laboratorio. Destaca la presencia de anemia en un 57.3% de los pacientes, glucemias mayores de 180 mg/dL en el 24.6%, natremias inferiores a 135 mmol/L en un 18.1% y FGe inferiores a 60 mL/min/1.73 m² en un 59.5% de los casos. Como se puede observar en la figura 21, tan sólo 56 pacientes (10.4%) presentaron un FGe normal, superior a 90 mL/min/1.73 m², mientras que un 13.8% tenían una disfunción renal severa con FGe inferiores a 30 mL/min/1.73 m². Para todos los pacientes a estudio se obtuvo una mediana del FGe de 53.6 mL/min/1.73 m² (IIC: 38.3 - 73.7 mL/min/1.73 m²).

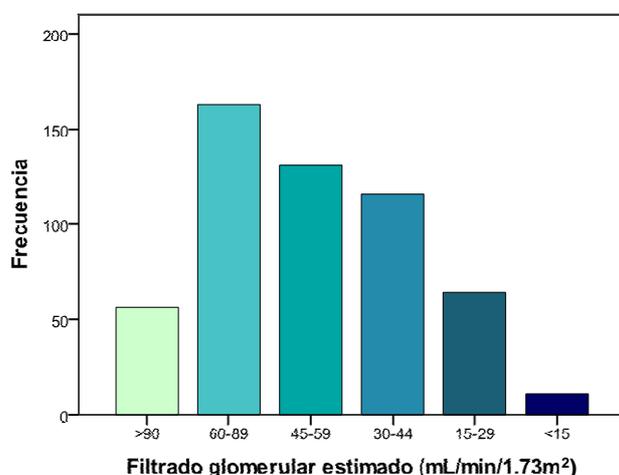


Figura 21: Frecuencia de la población en función del grado de filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD-IDMS¹⁵⁷

Determinaciones	n	Media	DE
Hemoglobina (g/dL)	541	12.0	2.3
Hematocrito (%)	541	36.9	6.6
Determinaciones	n	Mediana	IIC
Amplitud de distribución eritrocitaria (%)	407	15.6	14.3 – 17.5
Leucocitos (células/ μ L)	541	8000	6300 - 10100
Plaquetas (células $\times 10^3$ / μ L)	541	215	169 - 269
Volumen Plaquetar medio (fL)	540	9.1	8.3 – 10.3
Glucosa (mg/dL)	540	129	106 - 178
Urea (mg/dL)	474	56	43 - 78
Creatinina (mg/dL)	541	1.19	0.90 – 1.57
Sodio (mmol/L)	541	138	136 - 141
Potasio (mmol/L)	493	4.3	4.0 – 4.7
TnT ultrasensible (ng/L)	291	30	18 - 56
TnI (μ g/L)	35	0.20	0.20 – 0.20
TnI ultrasensible (ng/mL)	77	0.027	0.017 – 0.066
NTproBNP (pg/mL)	541	3900	1642 - 8200
PCR (mg/dL)	275	1.25	0.44 – 2.69
pCO ₂ (mmHg)	387	43	37 - 50
pH (mmHg)	392	7.41	7.36 – 7.44
Lactato (mmol/L)	92	2.10	1.50 – 2.88

Tabla 25: Determinaciones habituales del laboratorio

DE: desviación estándar; IIC: intervalo intercuartílico; n: número de muestras; NTproBNP: fragmento amino-terminal del pro péptido natriurético tipo B; TnI: troponina I; TnT: troponina T; PCR: proteína C reactiva; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono.

Debido a la heterogeneidad de los métodos disponibles para cuantificar la troponina en los distintos laboratorios de los hospitales participantes en la captación de los pacientes para el estudio, se decidió expresar sus valores de forma relativa, normalizando este parámetro mediante el cociente entre el valor obtenido con cada método y el punto de corte de normalidad que establece el fabricante del ensayo correspondiente. Así, en el Hospital General Universitario de Alicante y en el HUCA se determinó TnT ultrasensible en un analizador Cobas 6000 (Roche) mediante electroquimioluminiscencia y el punto de corte utilizado fue de 14 ng/L, en el caso del Hospital Universitario de Bellvitge se determinó TnI en un analizador Dimension EXL (Siemens) mediante quimioluminiscencia con un punto de corte de 0.2 μ g/L y por otro lado el Hospital Clinic de Barcelona y el Hospital Clínico San Carlos de Madrid se determinó TnI ultrasensible en un analizador Dimension Vista 1500 (Siemens) mediante quimioluminiscencia y con un punto de corte de 0.05 ng/mL.

Los resultados obtenidos de esta forma para la variable troponina normalizada presentaron una mediana de 1.71, con un IIC de 1.00 a 3.29.

El 37.3% de los pacientes atendidos en SUH fue dado de alta desde ese mismo servicio, mientras que el 62.7% restante ingresó en otras unidades o servicios que no dependen directamente del SUH. Mayoritariamente el ingreso se realizó en servicios de geriatría (101 pacientes), medicina interna (98 pacientes) y cardiología (88 pacientes), mientras que un total de 44 pacientes fueron ingresados en unidades de media-larga estancia, servicios de nefrología, unidades de agudos o incluso trasladados a otros hospitales y tan sólo en 8 casos los pacientes fueron ingresados en el servicio de UVI-coronarias. El tiempo medio de ingreso de los pacientes de forma global fue de 5 días (IIC: 1-9 días), mientras que los datos obtenidos para los distintos servicios o unidades se muestran en la tabla 26.

Servicio / Unidad	(%)	Mediana (días)	IIC (días)
Geriatría	18.7	7	6 - 10
Medicina Interna	18.1	7	4 - 11
Cardiología	16.3	9	6 - 14
UVI-coronarias	1.5	14	8 - 21
Otros	8.1	9	6 - 14

Tabla 26: Tiempo medio de ingreso de la población estudiada

IIC: intervalo intercuartílico; UVI: unidad de vigilancia intensiva.

Tras la primera atención de los pacientes en el SUH, se realizó el seguimiento de los mismos en distintos periodos de tiempo, valorando por un lado mortalidad y por otro lado una nueva visita del paciente al servicio de urgencias o incluso su reingreso.

Los datos obtenidos revelaron que, durante los primeros 7 días tras la atención de estos pacientes en el SUH, el 3.1% de los pacientes falleció de forma precoz, con una muerte intrahospitalaria del 3.0%. Al ampliar el tiempo de seguimiento a 14 días tras la atención en el SUH, la mortalidad ascendió al 5.2% de la población así como también la muerte intrahospitalaria que fue del 4.6%. Para un tiempo de seguimiento de 30 días tras la atención en el SUH, se observó una mortalidad del 7.4% con una mortalidad intrahospitalaria del 5.4%. Finalmente, al aumentar el tiempo de seguimiento a 90 y 180 días tras la atención en el SUH, la mortalidad se elevó a un 15.2% con una mortalidad intrahospitalaria del 7.9% y un 19.2% con una mortalidad intrahospitalaria del 8.3%, respectivamente.

En relación a una nueva visita del paciente al SUH o a su reingreso, se valoraron tiempos de seguimiento de 7, 14 y 30 días tras la primera asistencia, excluyendo aquellos pacientes que fallecieron y no reingresaron. Los porcentajes de reconsulta o reingreso obtenidos en dichos tiempos de seguimiento fueron del 6.1%, 14.3% y 26.7% respectivamente.

Finalmente, se determinó la proporción de pacientes que sufrieron eventos adversos a 7, 14 y 30 días de seguimiento, considerando como tal el reingreso o la reconsulta del paciente o bien el fallecimiento del mismo en dichos periodos de tiempo.

A modo de resumen, en la tabla 27 se muestran los datos descritos anteriormente, para mortalidad, reconsulta o reingreso y eventos adversos, en los distintos tiempos de seguimiento.

Tiempo de seguimiento	7 días	14 días	30 días	90 días	180 días
Mortalidad					
n (pacientes)	17	28	40	82	104
%	3.1	5.2	7.4	15.2	19.2
(IC 95%)	(1.7 – 4.6)	(3.3 – 7.0)	(5.2 – 9.6)	(12.1 – 18.2)	(15.9 – 22.6)
Mortalidad Intrahospitalaria					
n (pacientes)	16	25	29	43	45
%	3.0	4.6	5.4	7.9	8.3
(IC 95%)	(1.5 – 4.4)	(2.9 – 6.4)	(3.5 – 7.3)	(5.7 – 10.2)	(6.0 – 10.6)
Reconsulta / Reingreso					
n (pacientes)	32	74	136		
%	6.2	14.4	25.1		
(IC 95%)	(4.0 – 8.2)	(11.3 – 17.4)	(22.8 – 30.5)		
Eventos adversos					
n (pacientes)	49	99	167		
%	9.1	18.3	30.9		
(IC 95%)	(6.6 – 11.5)	(15.0 – 21.6)	(27.0 – 34.8)		

Tabla 27: Frecuencias de mortalidad, reconsulta o reingreso y eventos adversos

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

2. Comparación de los biomarcadores Copeptina, MR-proADM e IL-6 con otros parámetros

Para conocer aquellos parámetros que, en el contexto de la ICA, podían afectar al resultado de los biomarcadores estudiados, se realizaron diversas comparaciones entre las distintas variables recogidas en el estudio y dichos biomarcadores.

Para facilitar el análisis estadístico y su interpretación, las variables cualitativas de más de dos categorías que podían tener interés en el contexto de la ICA se transformaron en variables cualitativas binarias. De esta manera, variables como el estadio NYHA se analizó a efectos comparativos reagrupando los casos a dos categorías (NYHA grado I-II o NYHA grado III-IV). Análogamente, el índice Barthel, se estudió a dos categorías (Barthel \leq 60 puntos o Barthel $>$ 60 puntos). Además, ambas variables fueron valoradas en dos estados del paciente distintos, por un lado, en su estado basal y, por otro lado, durante el episodio agudo.

Finalmente, para determinar qué variables afectan de forma independiente a la concentración de cada biomarcador, se realizó el análisis multivariante por el método de pasos sucesivos. En primer lugar, las concentraciones de Copeptina, MR-proADM, IL-6 y de NTproBNP se transformaron logarítmicamente debido a la asimetría que presentan las distribuciones de los resultados. Después, teniendo en cuenta que en la regresión lineal multivariada no debe introducirse más de una variable por cada 20 sujetos para obtener un modelo parsimonioso con el menor número de variables, se excluyeron del análisis aquellas que presentaron una débil asociación, un tamaño muestral inferior al resto de variables o aquellas que valoraban situaciones o funciones clínicas del paciente muy similares, así como las que por lógica no afectaban a los resultados de los biomarcadores, como son por ejemplo los distintos tratamientos que pueden administrarse a estos pacientes durante su asistencia en el SUH, ya que estos tratamientos son posteriores a la extracción de la muestra. Asimismo, se incluyeron las variables edad y sexo, a pesar de que en el estudio univariante realizado previamente no presentaban una asociación estadísticamente significativa o, si lo hacían, ésta era débil.

A continuación, se describen los resultados obtenidos para cada uno de los biomarcadores.

2.1 Copeptina

En la tabla 28 se muestran aquellos parámetros cuantitativos en los que se observó asociación estadísticamente significativa con un coeficiente de correlación moderado ($0.3 \leq \rho \leq 0.7$), con respecto a la concentración de Copeptina. En ningún caso se obtuvo una asociación fuerte ($\rho > 0.7$) con este biomarcador.

Variables correlacionadas con Copeptina (pmol/L)	rho	p
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	0.335	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	0.576	<0.001
IL-6 (pg/mL)	0.438	<0.001
Urea (mg/dL)	0.517	<0.001
Creatinina (mg/dL)	0.481	<0.001
FGe (mL/min/1.73m ²)	-0.489	<0.001
Troponinas normalizadas	0.340	<0.001
NTproBNP (pg/mL)	0.380	<0.001
pH (mmHg)	-0.340	<0.001

Tabla 28: Comparación entre la concentración de Copeptina y otras variables cuantitativas

FGe: filtrado glomerular estimado; IL-6: interleucina 6; MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B.

Las variables cualitativas que mostraron una asociación estadísticamente significativa con la concentración de Copeptina fueron las siguientes: PAS <100 mmHg, FC >100 lpm, FR >20 respiraciones/minuto, SaO₂ <90%, HTA, ERC, Enfermedad cerebro vascular, Arteriopatía periférica, Demencia, IC previa, Presión venosa yugular elevada, Hepatomegalia, Taquicardia, Crepitantes pulmonares, Crisis hipertensivas como factor precipitante, Tratamientos en el domicilio (Diuréticos de asa, ARA-II, Amiodarona, Antiagregantes y Corticoides), Tratamientos administrados en el SUH (CPAP, BiPAP, Diuréticos de asa en perfusión y en bolo, Nitratos intravenosos, Morfina, Dopamina, Amiodarona y Antiagregantes), Anemia, FGe <60 mL/min/1.73m², Sodio <135 mmol/L, ingreso hospitalario, NYHA basal grado III-IV, Barthel episodio agudo ≤ 60 puntos y NYHA episodio agudo grado III-IV.

Para realizar el análisis multivariante, las variables cuantitativas seleccionadas fueron edad, FR, Log MR-proADM, Log IL-6, FGe y Log NTproBNP. Las variables cualitativas elegidas, todas ellas binarias, fueron sexo, PAS <100 mmHg, FC >100 lpm/minuto, SaO₂ <90%, Enfermedad cerebro vascular, Arteriopatía periférica, IC previa, Presión venosa yugular elevada, Hepatomegalia, Crepitantes pulmonares,

Tratamientos en el domicilio (Diuréticos de asa, ARA-II, Amiodarona, Antiagregantes y Corticoides), Anemia, Sodio <135 mmol/L, ingreso hospitalario, NYHA basal grado III-IV y NYHA episodio agudo grado III-IV.

El tamaño muestral de la regresión lineal múltiple fue de 394 determinaciones y como se puede observar en la tabla 29, se encontró asociación entre las concentraciones de Copeptina y el FGe, los niveles de IL-6, la FR, la FC >100 lpm, la PAS <100 mmHg, el tratamiento con diuréticos de asa, con corticoides y con antiagregantes, la SaO₂ y la arteriopatía periférica, con un coeficiente de determinación ajustado de 0.524.

Variables	Coefficientes de regresión (IC 95%)	p
FGe (mL/min/1.73m ²)	-0.006 (-0.008 a -0.004)	<0.001
Log IL-6	0.227 (0.154 a 0.300)	<0.001
FR (respiraciones/minuto)	0.015 (0.010 a 0.020)	<0.001
FC > 100 lpm	0.171 (0.084 a 0.257)	<0.001
PAS < 100 mmHg	0.241 (0.024 a 0.459)	<0.05
Diuréticos de asa	0.090 (0.014 a 0.166)	<0.05
Corticoides	0.230 (0.040 a 0.420)	<0.05
Antiagregantes	0.090 (0.021 a 0.159)	<0.05
SaO ₂ < 90%	0.120 (0.035 a 0.205)	<0.05
Arteriopatía periférica	0.128 (0.009 a 0.247)	<0.05

Tabla 29: Modelo de regresión múltiple para la concentración de Copeptina

FC: frecuencia cardíaca; FGe: filtrado glomerular estimado; FR: frecuencia respiratoria; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IL-6: interleucina 6; lpm: latidos por minuto; PAS: presión arterial sistólica; SaO₂: saturación arterial de oxígeno.

2.2 MR-proADM

Las variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa y de forma moderada, con la concentración de MR-proADM se describen en la tabla 30. No se obtuvo un coeficiente de correlación fuerte con ninguna de las variables estudiadas.

Variables correlacionadas con MR-proADM (nmol/L)	rho	p
Copeptina (pmol/L)	0.576	<0.001
IL-6 (pg/mL)	0.340	<0.001
Hemoglobina (g/dL)	-0.360	<0.001
Hematocrito (%)	-0.332	<0.001
Urea (mg/dL)	0.657	<0.001
Creatinina (mg/dL)	0.652	<0.001
FGe (mL/min/1.73m ²)	-0.693	<0.001
Troponinas normalizadas	0.331	<0.001
NTproBNP (pg/mL)	0.557	<0.001
Procalcitonina (ng/mL)	0.657	<0.05

Tabla 30: Comparación entre la concentración de MR-proADM y otras variables cuantitativas

FGe: filtrado glomerular estimado; IL-6: interleucina 6; MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del pro péptido natriurético tipo B.

Se observó asociación estadísticamente significativa entre la concentración de MR-proADM y las variables cualitativas que se enumeran a continuación: PAS <100 mmHg, FR >20 respiraciones/minuto, HTA, ERC, Arteriopatía periférica, IC previa, Ecocardiografía previa, Ortopnea, Presión venosa yugular elevada, Hepatomegalia, Edemas en miembros inferiores, Crepitantes pulmonares, Cardiomegalia, Anemia como factor precipitante, Tratamientos en el domicilio (Diuréticos de asa, Nitratos, Corticoides y Portador de marcapasos), Tratamientos administrados en el SUH (CPAP, Diuréticos de asa en perfusión y en bolo, Antibióticos intravenosos y Transfusión de sangre), Anemia, FGe <60 mL/min/1.73m², Sodio <135 mmol/L, Electrocardiograma con Ritmo sinusal, con Fibrilación auricular y con Ritmo de marcapasos, ingreso hospitalario, NYHA basal grado III-IV, Barthel basal ≤60 puntos, Barthel episodio agudo ≤60 puntos y NYHA episodio agudo grado III-IV.

El análisis multivariante se realizó con las variables cuantitativas edad, Log Copeptina, Log IL-6, Hb, FGe y Log NTproBNP y como variables cualitativas binarias: sexo, PAS <100 mmHg, FR >20 respiraciones/minuto, Arteriopatía periférica, IC previa, Ortopnea, Presión venosa yugular elevada, Hepatomegalia, Edemas en MMII,

Crepitantes pulmonares, Cardiomegalia, Tratamientos en el domicilio (Diuréticos de asa, Nitratos, Corticoides), Sodio <135 mmol/L, ingreso hospitalario, NYHA basal grado III-IV, Barthel basal ≤60 puntos y NYHA episodio agudo grado III-IV.

El modelo de regresión lineal múltiple se obtuvo a partir de un tamaño muestral de 383 determinaciones, arrojó un coeficiente de determinación ajustado de 0.657 e incluyó ocho variables asociadas con la concentración de MR-proADM (tabla 31).

Variables	Coefficientes de regresión (IC 95%)	p
FGe (mL/min/1.73m ²)	- 0.004 (-0.005 a -0.004)	<0.001
Log NTproBNP (pg/mL)	0.138 (0.111 a 0.166)	<0.001
Log IL-6	0.084 (0.056 a 0.113)	<0.001
Edemas en MMII	0.062 (0.031 a 0.092)	<0.001
Sodio < 135 mmol/L	0.039 (0.003 a 0.076)	<0.05
PAS < 100 mmHg	0.144 (0.060 a 0.228)	<0.05
Barthel basal ≤ 60 puntos	0.064 (0.024 a 0.104)	<0.05
Presión venosa yugular elevada	0.032 (0.063 a 0.213)	<0.05

Tabla 31: Modelo de regresión múltiple para la concentración de MR-proADM

FGe: filtrado glomerular estimado; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IL-6: interleucina 6; MMII: miembros inferiores MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B; PAS: presión arterial sistólica.

2.3 IL-6

La concentración de IL-6 mostró asociación estadísticamente significativa moderada con tan sólo cuatro variables (tabla 32), sin observarse asociación fuerte con ninguna de las variables estudiadas.

Variables correlacionadas con IL-6 (pg/mL)	rho	p
Copeptina (pmol/L)	0.438	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	0.340	<0.001
Leucocitos (células/ μ L)	0.335	<0.001
PCR (mg/dL)	0.559	<0.001

Tabla 32: Comparación entre la concentración de IL-6 y otras variables cuantitativas

IL-6: interleucina 6; MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina; PCR: proteína C reactiva.

Las variables cualitativas detalladas a continuación mostraron asociación estadísticamente significativa con la concentración de IL-6: FC >100 lpm, FR >20 respiraciones/minuto, SaO₂ <90%, Enfermedad cerebro vascular, Arteriopatía periférica, Demencia, IC previa, Presión venosa yugular elevada, Taquicardia, Crepitantes pulmonares, Cardiomegalia, Infección como factor precipitante, Tratamientos administrados en el SUH (CPAP, BiPAP, Nitratos intravenosos, Morfina, Antibióticos intravenosos y Transfusión de sangre), Sodio <135 mmol/L, Electrocardiograma con Ritmo sinusal e hipertrofia del ventrículo izquierdo, ingreso hospitalario, Barthel basal \leq 60 puntos, Barthel episodio agudo \leq 60 puntos y NYHA episodio agudo grado III-IV.

En el análisis multivariante se incluyeron las variables cuantitativas edad, Log Copeptina, Log MR-proADM, y Leucocitos. Las variables cualitativas incluidas fueron sexo, FC >100 lpm, FR >20 respiraciones/minuto, SaO₂ <90%, Enfermedad cerebro vascular, Arteriopatía periférica, IC previa, Presión venosa yugular elevada, Crepitantes pulmonares, Cardiomegalia, Sodio <135 mmol/L, ingreso hospitalario, Barthel basal \leq 60 puntos y NYHA episodio agudo grado III-IV.

En la tabla 33, se muestran las variables incluidas en el modelo de regresión lineal múltiple para la concentración de IL-6, el coeficiente de determinación ajustado obtenido fue de 0.292 y el tamaño muestral de 392 determinaciones.

Variabes	Coefficientes de regresión (IC 95%)	p
Log Copeptina	0.289 (0.181 a 0.340)	<0.001
Log MR-proADM (nmol/L)	0.342 (0.126 a 0.558)	<0.05
Leucocitos (célulasx10 ³ /μL)	0.015 (0.006 a 0.024)	<0.05
Sexo	0.133 (0.047 a 0.219)	<0.05
Cardiomegalia radiológica	0.133 (0.040 a 0.225)	<0.05
Sodio < 135 mmol/L	0.180 (0.065 a 0.295)	<0.05
SaO ₂ < 90%	0.138 (0.035 a 0.242)	<0.05

Tabla 33: Modelo de regresión múltiple para la concentración de IL-6

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IL-6: interleucina 6; MR-proADM: región media de la proAdrenomedulina; SaO₂: saturación arterial de oxígeno.

3. Utilidad de los biomarcadores Copeptina, MR-proADM e IL-6 en ICA

En la tabla 34, se muestran los resultados de las determinaciones de los marcadores bioquímicos estudiados en la población.

Marcadores bioquímicos	Md	IIC	Valor Referencia
NTproBNP (pg/mL)	3900	1642 – 8200	≤ 300 pg/mL
Copeptina (pmol/L)	38.4	17.7 – 77.7	≤ 17.4 pmol/L
MR-proADM (nmol/L)	1.68	1.20 – 2.42	≤ 0.55 nmol/L
IL-6 (pg/mL)	15.5	8.4 – 33.6	≤ 7 pg/mL

Tabla 34: Concentración de los marcadores bioquímicos

IIC: intervalo intercuartílico; IL-6: interleucina 6; MR-proADM: Región media de la proadrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B.

Al estudiar la correlación entre los biomarcadores estudiados, mediante el coeficiente de correlación de Spearman, se encontró una asociación moderada en todos los casos, excepto entre el NTproBNP y la IL-6, donde la asociación obtenida fue débil (tabla 35).

Biomarcadores	rho	p
NTproBNP (pg/mL) - Copeptina (pmol/L)	0.380	<0.001
NTproBNP (pg/mL) - MR-proADM (nmol/L)	0.557	<0.001
NTproBNP (pg/mL) - IL-6 (pg/mL)	0.252	<0.001
Copeptina (pmol/L) - MR-proADM (nmol/L)	0.576	<0.001
Copeptina (pmol/L) - IL-6 (pg/mL)	0.438	<0.001
MR-proADM (nmol/L) - IL-6 (pg/mL)	0.340	<0.001

Tabla 35: Correlación entre los diferentes biomarcadores estudiados

IL-6: interleucina 6; MR-proADM: Región media de la proadrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B.

3.1 Utilidad en el pronóstico de mortalidad

Se realizó una comparación de las concentraciones de los biomarcadores en función de la mortalidad de los pacientes y a distintos tiempos de seguimiento, para lo cual se aplicó el test de U de Mann-Whitney. Como se puede observar en la tabla 36, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para todos los

biomarcadores y además, estos mostraron niveles más altos en el grupo de pacientes fallecidos.

Biomarcador a 7 días	Muertos (n = 17)		Vivos (n = 524)		p
	Md	IIC	Md	IIC	
Troponinas normalizadas*	5.29	1.14 – 7.79	1.64	1.00 – 3.14	0.007
NTproBNP (pg/mL)	10391	4366 – 20970	3764	1626 – 7511	0.001
Copeptina (pmol/L)	90.98	64.12 – 227.15	36.96	16.96 – 73.14	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	2.19	1.76 – 3.88	1.66	1.20 – 2.41	0.018
IL-6 (pg/mL)	33.08	18.36 – 50.81	14.98	8.32 – 32.52	0.016
Biomarcador a 14 días	Muertos (n = 28)		Vivos (n = 513)		p
	Md	IIC	Md	IIC	
Troponinas normalizadas*	4.50	1.14 – 7.29	1.64	1.00 – 3.07	0.004
NTproBNP (pg/mL)	9101	3503 – 18190	3750	1627 – 7496	0.004
Copeptina (pmol/L)	96.99	62.96 – 160.33	36.32	16.79 – 71.62	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	2.30	1.75 – 3.41	1.64	1.20 – 2.35	0.002
IL-6 (pg/mL)	32.19	15.00 – 60.09	14.92	8.29 – 31.64	0.003
Biomarcador a 30 días	Muertos (n = 40)		Vivos (n = 501)		p
	Md	IIC	Md	IIC	
Troponinas normalizadas*	3.21	1.14 – 6.13	1.64	0.96 – 3.07	0.003
NTproBNP (pg/mL)	7682	3104 – 15839	3733	1627 – 7442	0.004
Copeptina (pmol/L)	87.06	39.55 – 133.63	36.13	16.45 – 71.43	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	2.08	1.39 – 2.90	1.64	1.20 – 2.37	0.024
IL-6 (pg/mL)	22.97	11.82 – 43.21	14.96	8.26 – 32.27	0.027
Biomarcador a 90 días	Muertos (n = 82)		Vivos (n = 459)		p
	Md	IIC	Md	IIC	
Troponinas normalizadas*	2.68	1.34 – 5.32	1.57	0.93 – 3.07	0.001
NTproBNP (pg/mL)	6637	3094 – 12087	3615	1575 – 7352	<0.001
Copeptina (pmol/L)	77.67	38.98 – 132.28	34.19	16.04 – 67.06	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	1.98	1.38 – 3.00	1.62	1.18 – 2.32	0.002
IL-6 (pg/mL)	23.08	11.61 – 46.61	14.57	8.05 – 30.21	0.001
Biomarcador a 180 días	Muertos (n = 104)		Vivos (n = 437)		p
	Md	IIC	Md	IIC	
Troponinas normalizadas*	2.71	1.22 – 5.00	1.54	0.86 – 2.86	<0.001
NTproBNP (pg/mL)	6261	2471 – 10678	3593	1576 – 7349	0.001
Copeptina (pmol/L)	69.32	39.20 – 123.43	31.46	15.99 – 67.04	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	1.94	1.40 – 2.94	1.60	1.17 – 2.31	<0.001
IL-6 (pg/mL)	21.99	10.76 – 42.47	14.60	7.92 – 30.11	0.002

Tabla 36: Comparación de biomarcadores en función de la mortalidad y el tiempo de seguimiento

* El número de pacientes con determinación disponible de troponinas normalizadas, fue inferior al del resto de los biomarcadores.

IIC: intervalo intercuartílico; IL-6: interleucina 6; Md: mediana; MR-proADM: Región media de la proadrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B.

La tabla 37, muestra el AUC del modelo clínico MOCA, de los biomarcadores por sí solos, combinados entre ellos y también combinados con el modelo clínico, todo ello en los diferentes momentos temporales en los que se analizó la mortalidad.

	Mortalidad 7 días	Mortalidad 14 días	Mortalidad 30 días	Mortalidad 90 días	Mortalidad 180 días
Modelo clínico MOCA	0.77 (0.66-0.89)	0.73 (0.63-0.82)	0.67 (0.59-0.75)	0.66 (0.59-0.72)	0.66 (0.60-0.72)
Troponinas normalizadas	0.74 (0.58-0.90)	0.70 (0.56-0.83)	0.67 (0.57-0.77)	0.65 (0.57-0.72)	0.66 (0.59-0.73)
NTproBNP	0.73 (0.60-0.86)	0.66 (0.55-0.77)	0.64 (0.54-0.73)	0.64 (0.57-0.70)	0.60 (0.54-0.67)
MR-proADM	0.67 (0.53-0.81)	0.67 (0.57-0.78)	0.61 (0.51-0.70)	0.61 (0.54-0.68)	0.61 (0.55-0.68)
Copeptina	0.77 (0.68-0.87)	0.78 (0.71-0.85)	0.72 (0.65-0.80)	0.71 (0.65-0.77)	0.71 (0.66-0.77)
IL-6	0.67 (0.56-0.78)	0.66 (0.57-0.75)	0.60 (0.52-0.68)	0.61 (0.55-0.68)	0.60 (0.54-0.66)
NTproBNP + Copeptina	0.82 (0.74-0.89)	0.78 (0.71-0.85)	0.72 (0.65-0.80)	0.71 (0.65-0.77)	0.69 (0.63-0.75)
NTproBNP + MR-proADM	0.72 (0.60-0.85)	0.69 (0.59-0.80)	0.65 (0.55-0.74)	0.63 (0.56-0.70)	0.62 (0.56-0.68)
Copeptina + MR-proADM	0.74 (0.63-0.86)	0.75 (0.67-0.84)	0.67 (0.59-0.75)	0.67 (0.60-0.73)	0.68 (0.62-0.73)
NTproBNP + IL-6	0.75 (0.66-0.85)	0.71 (0.63-0.79)	0.66 (0.58-0.74)	0.66 (0.59-0.72)	0.62 (0.56-0.68)
Copeptina + IL-6	0.75 (0.65-0.86)	0.73 (0.65-0.82)	0.69 (0.62-0.77)	0.66 (0.60-0.72)	0.66 (0.61-0.72)
MR-proADM + IL-6	0.69 (0.55-0.82)	0.71 (0.61-0.80)	0.62 (0.53-0.71)	0.64 (0.57-0.70)	0.63 (0.57-0.69)
NTproBNP + Copeptina + MR-proADM	0.78 (0.68-0.88)	0.75 (0.67-0.84)	0.71 (0.63-0.79)	0.69 (0.62-0.75)	0.68 (0.62-0.74)
Modelo clínico + Troponinas	0.73 (0.56-0.91)	0.68 (0.55-0.82)	0.66 (0.56-0.75)	0.67 (0.60-0.75)	0.67 (0.61-0.74)
Modelo clínico + NTproBNP	0.86 (0.76-0.96)	0.78 (0.69-0.87)	0.74 (0.66-0.82)	0.69 (0.63-0.75)	0.68 (0.62-0.74)
Modelo clínico + Copeptina	0.87 (0.80-0.94)	0.80 (0.73-0.88)	0.74 (0.67-0.81)	0.70 (0.64-0.76)	0.70 (0.65-0.76)
Modelo clínico + MR-proADM	0.83 (0.73-0.94)	0.79 (0.68-0.89)	0.71 (0.62-0.80)	0.67 (0.61-0.74)	0.67 (0.61-0.73)
Modelo clínico + IL-6	0.79 (0.68-0.90)	0.75 (0.67-0.84)	0.70 (0.62-0.77)	0.67 (0.61-0.73)	0.68 (0.62-0.73)
Modelo clínico + Copeptina + NTproBNP	0.90 (0.85-0.95)	0.82 (0.75-0.89)	0.77 (0.70-0.84)	0.72 (0.67-0.78)	0.71 (0.65-0.76)
Modelo clínico + Copeptina + MR-proADM	0.90 (0.84-0.96)	0.82 (0.75-0.91)	0.75 (0.67-0.83)	0.71 (0.65-0.77)	0.70 (0.65-0.76)

Tabla 37: Área bajo la curva (IC 95%) de los biomarcadores para mortalidad a 7, 14, 30, 90 y 180 días de seguimiento

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IL-6: interleucina 6; MOCA: Observational Cohort on Acute Heart Failure; MR-proADM: Región media de la proadrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B.

En la figura 22, se representan los valores obtenidos para las AUC del modelo clínico MOCA, de los distintos biomarcadores y de la combinación de estos con el modelo clínico.

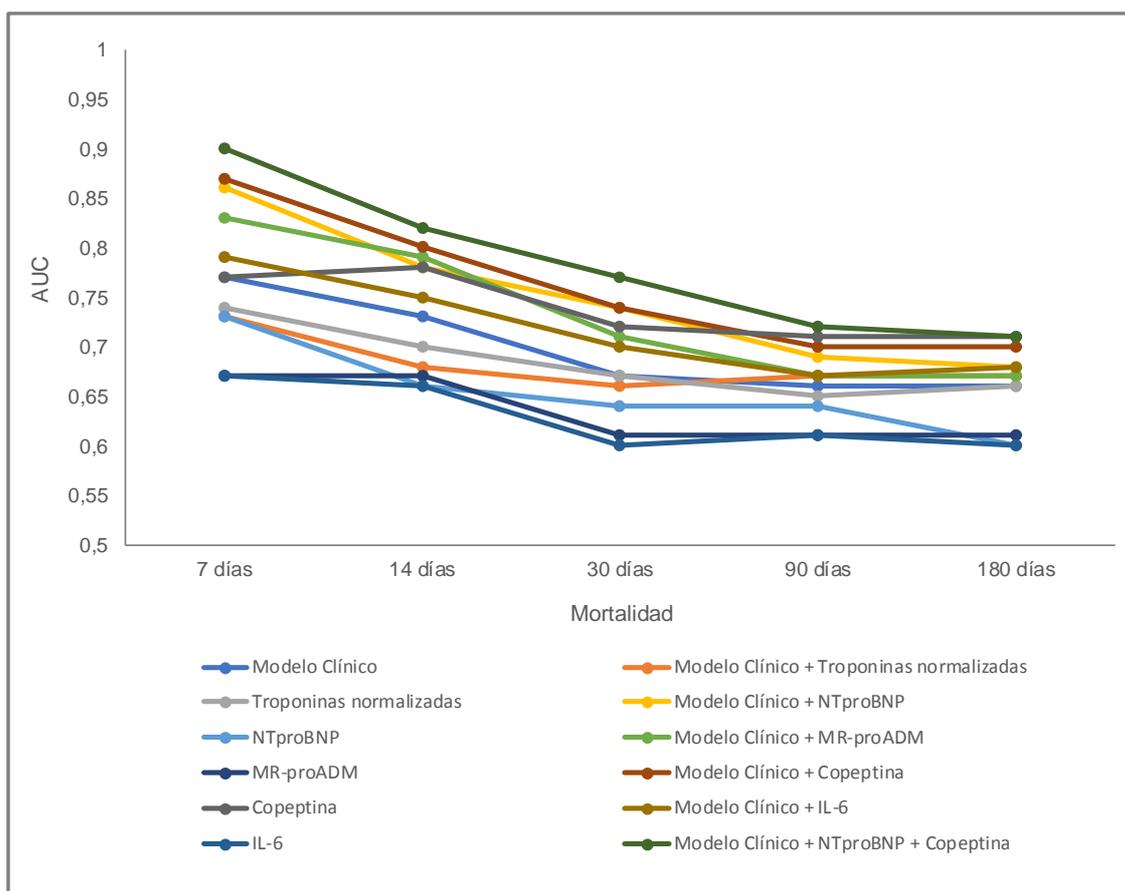


Figura 22: Evolución temporal de las AUC del modelo clínico y de cada uno de los biomarcadores de forma aislada y combinados con el modelo clínico

AUC: área bajo la curva; IL-6: interleucina 6; MR-proADM: Región media de la proadrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B.

De forma global, se puede observar como la capacidad predictiva de los distintos modelos disminuye a medida que el evento a predecir (muerte) se encuentra más alejado del evento índice (atención por ICA en el SUH).

Con respecto a la mortalidad a 30 días, el modelo clínico presenta un AUC de 0.67 (IC 95%: 0.59 – 0.75). De forma individual, la Copeptina mostró la mejor capacidad de discriminación entre los biomarcadores, con un AUC de 0.72 (IC 95%: 0.65 – 0.80). Teniendo en cuenta la combinación de biomarcadores, la adición de Copeptina al NTproBNP mejoró la discriminación de mortalidad de este último solo, con un AUC que pasó de 0.64 (IC 95%: 0.54 – 0.73) a 0.72 (IC 95%: 0.65 – 0.80), ($p = 0.021$). Al combinar modelo clínico y biomarcadores, la unión de éste con la Copeptina y el NTproBNP mostró el mayor AUC para la mortalidad a 30 días con un valor de 0.77 (0.70 – 0.84), ($p = 0.017$) y un IDI del 4.2% (-0.1%-8.4%), $p = 0.06$, lo que se interpretó como adecuada bondad de ajuste para el modelo (p Hosmer-Lemeshow: 0.83). La combinación del modelo clínico con Copeptina y MR-proADM aumentó el AUC hasta 0.75 (IC 95%: 0.67-0.83) con un IDI del 4.5% (0.5%-8.6%), $p = 0.03$ (p Hosmer-

Lemeshow: 0.64). Al combinar los tres biomarcadores con el modelo clínico el IDI se obtuvo un IDI del 4.1% (0.3%-9.0%), $p = 0.04$ (p Hosmer-Lemeshow: 0.74), pero no mejoró la combinación del modelo clínico con Copeptina y NTproBNP o Copeptina y MR-proADM.

En el resto de momentos temporales del seguimiento, el modelo clínico tiene un AUC de 0.77 (IC 95%: 0.66 – 0.89) para la mortalidad a 7 días, que se redujo hasta 0.66 (IC95%: 0.60 – 0.72) a 180 días. La Copeptina mostró la mejor capacidad de discriminación entre los biomarcadores, con un AUC similar al modelo clínico a los 7 días, 0.77 (IC 95%: 0.68 – 0.87), y superior a él en el resto de momentos temporales (0.78 a 14 días y 0.71 a 90 y 180 días). En la combinación de biomarcadores, se observó que las mayores AUC se obtenían al añadir la Copeptina al NTproBNP, mejorando la discriminación de mortalidad de este último por sí solo, en todos los momentos temporales. Al combinar modelo clínico y biomarcadores, la unión de éste con la Copeptina y el NTproBNP incrementó el AUC en todos los momentos temporales, y de forma más notable para mortalidad a 7 días, que pasó de un AUC de 0.77 (IC 95%: 0.66 – 0.89) hasta 0.90 (IC 95%: 0.85 – 0.95), ($p = 0.039$), con un IDI del 7.6% (-1.8%-17%), $p = 0.105$ (Hosmer-Lemeshow- p de 0.12). La combinación del modelo clínico con Copeptina y MR-proADM también aumentó el AUC del modelo clínico hasta 0.90 (IC 95%: 0.84-0.96), ($p = 0.07$), con un IDI del 10.6% (0.8%-20.4%), $p = 0.03$ (Hosmer-Lemeshow- p de 0.91).

Por otra parte, la Copeptina más el NTproBNP mostraron cambios significativos y relevantes en la capacidad predictiva del modelo clínico a los 7, 14 y 30 días, con valores de cambio de la chi-cuadrado de 21.37 ($p < 0.0001$), 18.56 ($p < 0.001$) y 16.38 ($p < 0.001$), respectivamente.

Se midió la influencia del tratamiento previo con IECAs y/o con ARA II sobre la capacidad pronóstica de la Copeptina en mortalidad, observándose que no se producían modificaciones en su capacidad pronóstica y que por tanto no actuaban como modificadores del efecto (valor de p para la interacción entre Copeptina e IECAs y entre Copeptina y ARA II de 0.48 y 0.61, respectivamente).

La figura 23 muestra las curvas de supervivencia de los cuartiles de troponina, NTproBNP, Copeptina, MR-proADM e IL-6. Por otro lado, la figura 24 representa los HR de los diferentes biomarcadores con sus correspondientes IC 95%, para el punto de corte que separa el cuarto cuartil (que se corresponde con el de mayor mortalidad) del resto, controlado por el modelo clínico. Este punto de corte se correspondió con valores de 3.29 para las troponinas normalizadas, 8200 pg/mL para el NTproBNP, 77.75 pmol/L para la Copeptina, 2.42 nmol/L para la MR-proADM y 33.60 pg/mL para

la IL-6. Se observó que la Copeptina fue el biomarcador que añadió una mayor capacidad predictiva al modelo clínico para todos los intervalos de tiempo estudiados.

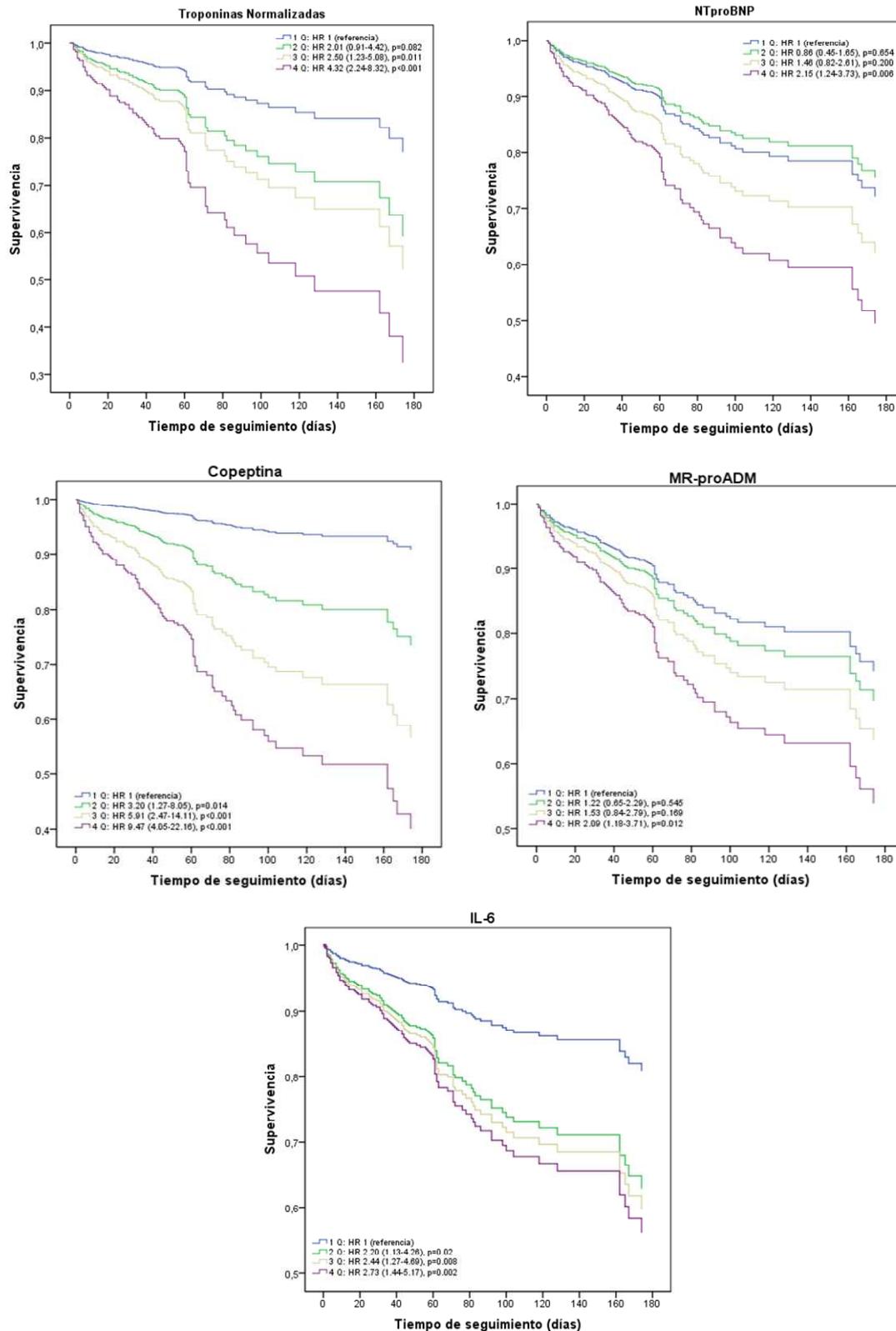


Figura 23: Curvas de supervivencia para los cuartiles de los diferentes biomarcadores en mortalidad a 180 días

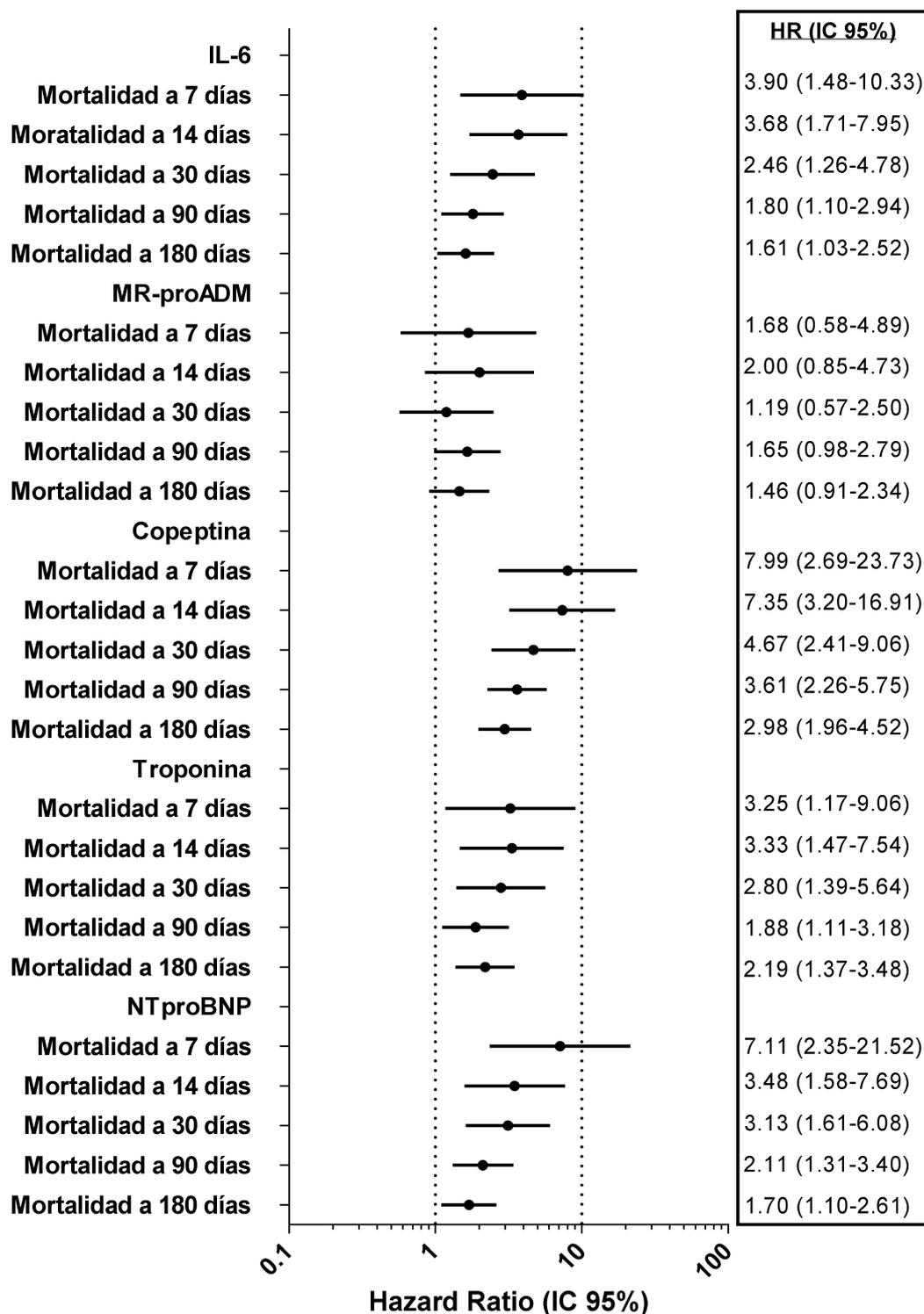


Figura 24: Hazard ratio del cuarto cuartil de cada uno de los biomarcadores estudiados una vez controlado el modelo clínico y para mortalidad a 7, 14, 30, 90 y 180 días de seguimiento.

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IL-6: interleucina 6; MR-proADM: Región media de la proadrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B.

De forma destacada, se observó que no falleció ningún paciente que se encontrase en el primer cuartil de Copeptina (<17.7 pmol/L) durante los primeros 14 días, y sólo uno a los 30 días de seguimiento. Los indicadores de rendimiento diagnóstico para este punto de corte de Copeptina, se presentan en la tabla 38. Cabe destacar que este nivel de Copeptina tiene una sensibilidad del 100% y un valor predictivo negativo del 100% para la mortalidad a los 7 y 14 días. Este comportamiento no se observó en el resto de biomarcadores estudiados.

Mortalidad	7 días	14 días	30 días	90 días	180 días
Sensibilidad % (IC 95%)	100 (82-100)	100 (88-100)	98 (87-99)	94 (89-99)	94 (90-99)
Especificidad % (IC 95%)	26 (22-30)	27 (23-30)	27 (23-31)	29 (24-33)	30 (25-34)
VPP % (IC 95%)	4 (2-6)	7 (4-9)	10 (7-13)	19 (15-23)	24 (20-28)
VPN % (IC 95%)	100 (97-100)	100 (97-100)	99 (96-100)	96 (93-99)	96 (92-99)

Tabla 38: Indicadores de rendimiento diagnóstico para excluir mortalidad según el valor de corte de Copeptina del primer cuartil.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

3.2 Utilidad en el pronóstico de reingreso y de eventos adversos

Se valoró la utilidad pronóstica de los biomarcadores a estudio en el reingreso a 7, 14 y 30 días tras la asistencia de los pacientes en los SUH por el episodio de ICA. Se consideró que el paciente reingresó en aquellos casos en los que fue atendido de nuevo en los SUH por otro episodio de ICA, en los periodos de seguimiento correspondientes.

Para realizar este análisis se excluyeron los pacientes fallecidos que no reingresaron dentro de los respectivos periodos de seguimiento, independientemente de que la muerte fuese o no intrahospitalaria. Por lo tanto, en cada periodo de seguimiento, fueron excluidos aquellos pacientes que ingresaron y fallecieron directamente en el hospital sin haber sido dados de alta en ningún momento hasta dicho fallecimiento y aquellos pacientes que aunque fueron dados de alta fallecieron sin haber reingresado.

A continuación, se detalla la población a estudio y los respectivos porcentajes de reingresos, en los tiempos de seguimiento correspondientes (figura 25).

- 7 días de seguimiento: 513 pacientes y un 6.2% de reingresos
- 14 días de seguimiento: 515 pacientes y un 14.4% de reingresos
- 30 días de seguimiento: 510 pacientes y un 25.1% de reingresos

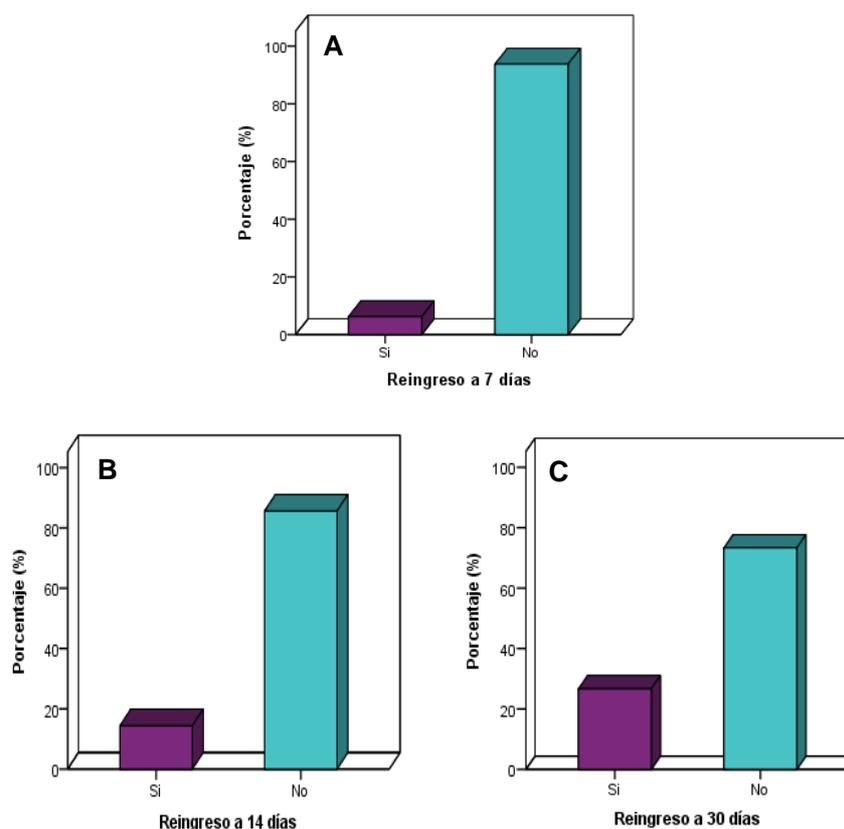


Figura 25: Porcentaje de reingresos a 7 (A), 14 (B) y 30 días de seguimiento (C)

Se aplicó el test de U de Mann-Whitney para comparar las concentraciones de los diferentes biomarcadores según el paciente hubiese o no reingresado, en los distintos tiempos de seguimiento. Todos los biomarcadores presentaron niveles significativamente más elevados a 7 días de seguimiento, cuando hubo reingreso del paciente (tabla 39). Sin embargo, sólo las troponinas normalizadas mostraron diferencias estadísticamente significativas en todos los tiempos de seguimiento y siempre con valores más altos en el caso de existir reingreso del paciente. Por otra parte, la Copeptina y la MR-proADM presentaron diferencias estadísticamente significativas tanto a 7 como a 30 días, pero no a 14 días. En ambos casos las concentraciones de los dos biomarcadores fueron superiores en el reingreso.

Biomarcador a 7 días	Reingreso (n = 32)		No reingreso (n = 481)		p
	Md	IIC	Md	IIC	
Troponinas normalizadas*	2.32	1.38 – 5.55	1.64	0.93 – 3.07	0.027
NTproBNP (pg/mL)	5877	2955 – 16383	3713	1585 – 7356	0.012
Copeptina (pmol/L)	53.65	39.56 – 119.75	34.73	16.41 – 69.23	0.003
MR-proADM (nmol/L)	2.02	1.30 – 3.23	1.63	1.19 – 2.32	0.021
IL-6 (pg/mL)	24.82	14.20 – 44.16	14.31	8.15 – 30.16	0.008
Biomarcador a 14 días	Reingreso (n = 74)		No reingreso (n = 441)		p
	Md	IIC	Md	IIC	
Troponinas normalizadas*	2.11	1.25 – 4.20	1.57	0.89 – 3.00	0.007
NTproBNP (pg/mL)	3758	1238 – 11935	3757	1699 – 7303	0.568
Copeptina (pmol/L)	47.98	20.78 – 99.32	34.73	16.45 – 70.11	0.070
MR-proADM (nmol/L)	1.74	1.25 – 2.56	1.65	1.18 – 2.32	0.310
IL-6 (pg/mL)	18.45	8.29 – 31.93	14.78	8.29 – 31.57	0.496
Biomarcador a 30 días	Reingreso (n = 136)		No reingreso (n = 374)		p
	Md	IIC	Md	IIC	
Troponinas normalizadas*	2.14	1.07 – 4.36	1.50	0.84 – 2.89	0.001
NTproBNP (pg/mL)	4660	1442 – 9294	3651	1674 – 7035	0.084
Copeptina (pmol/L)	51.31	22.53 – 98.15	30.75	16.01 – 65.54	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	1.90	1.28 – 2.72	1.59	1.15 – 2.23	0.002
IL-6 (pg/mL)	14.79	8.37 – 33.52	14.84	8.23 – 30.79	0.267

Tabla 39: Comparación de biomarcadores en función del reingreso y el tiempo de seguimiento

* El número de pacientes con determinación disponible de troponinas normalizadas, fue inferior al del resto de los biomarcadores.

IIC: intervalo intercuartílico; IL-6: interleucina 6; Md: mediana; MR-proADM: Región media de la proadrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B.

Para evaluar la capacidad pronóstica de reingreso en los biomarcadores se realizaron distintos análisis de regresión logística, analizando el modelo clínico MOCA, los biomarcadores por sí solos, combinados entre ellos o combinados con el propio modelo clínico MOCA, y todos ellos a 7, 14 y 30 días de seguimiento, estimándose las probabilidades pronósticas de cada modelo.

Posteriormente, para determinar el rendimiento pronóstico de los modelos obtenidos, se elaboraron las curvas ROC y se calcularon las AUC para cada uno de los modelos (tabla 40).

	Reingreso 7 días	Reingreso 14 días	Reingreso 30 días
Modelo clínico MOCA	0.74 (0.66-0.82)	0.63 (0.56-0.70)	0.64 (0.59-0.70)
Troponinas normalizadas	0.63 (0.52-0.75)	0.62 (0.54-0.70)	0.61 (0.55-0.68)
NTproBNP	0.65 (0.54-0.75)	0.52 (0.44-0.60)	0.55 (0.49-0.61)
MR-proADM	0.65 (0.54-0.75)	0.55 (0.47-0.62)	0.60 (0.54-0.66)
Copeptina	0.65 (0.56-0.75)	0.56 (0.49-0.63)	0.62 (0.56-0.67)
IL-6	0.64 (0.55-0.74)	0.52 (0.45-0.59)	0.53 (0.47-0.59)
NTproBNP + Copeptina	0.66 (0.55-0.76)	0.52 (0.44-0.60)	0.58 (0.52-0.63)
NTproBNP + MR-proADM	0.65 (0.55-0.76)	0.55 (0.48-0.63)	0.60 (0.54-0.66)
Copeptina + MR-proADM	0.66 (0.56-0.76)	0.55 (0.47-0.62)	0.60 (0.54-0.66)
NTproBNP + IL-6	0.69 (0.59-0.79)	0.54 (0.46-0.62)	0.57 (0.51-0.63)
Copeptina + IL-6	0.66 (0.56-0.75)	0.52 (0.45-0.60)	0.56 (0.50-0.62)
MR-proADM + IL-6	0.69 (0.59-0.78)	0.55 (0.48-0.62)	0.60 (0.54-0.66)
NTproBNP + Copeptina + MR-proADM	0.67 (0.57-0.77)	0.55 (0.47-0.63)	0.60 (0.55-0.66)
Modelo clínico + Troponinas	0.75 (0.65-0.85)	0.64 (0.56-0.72)	0.65 (0.58-0.71)
Modelo clínico + NTproBNP	0.76 (0.68-0.83)	0.64 (0.57-0.71)	0.65 (0.59-0.70)
Modelo clínico + Copeptina	0.74 (0.65-0.83)	0.63 (0.56-0.70)	0.64 (0.59-0.70)
Modelo clínico + MR-proADM	0.75 (0.67-0.83)	0.62 (0.56-0.69)	0.65 (0.59-0.71)
Modelo clínico + IL-6	0.75 (0.67-0.84)	0.62 (0.55-0.70)	0.65 (0.59-0.70)
Modelo clínico + Copeptina + NTproBNP	0.76 (0.68-0.84)	0.64 (0.57-0.71)	0.65 (0.59-0.70)
Modelo clínico + Copeptina + MR-proADM	0.75 (0.67-0.84)	0.63 (0.56-0.69)	0.65 (0.60-0.71)

Tabla 40: Área bajo la curva (IC 95%) de los biomarcadores para reingreso a 7, 14 y 30 días de seguimiento

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IL-6: interleucina 6; MOCA: Observational Cohort on Acute Heart Failure; MR-proADM: Región media de la proadrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del pro péptido natriurético tipo B.

Los resultados obtenidos muestran que ninguno de los biomarcadores por sí solos o combinados entre sí, mejoran la capacidad pronóstica del modelo clínico MOCA con AUCs de 0.74 (IC 95%: 0.66 - 0.82); 0.63 (IC 95%: 0.56 - 0.70) y 0.64 (IC 95%: 0.59 - 0.70) para 7, 14 y 30 días de seguimiento, respectivamente.

De hecho, a 14 días de seguimiento los modelos obtenidos para la mayor parte de los biomarcadores (excepto las troponinas normalizadas) y para todas sus combinaciones muestran AUC no significativas, que incluyen el valor 0.5 en los IC

95% correspondientes. Lo mismo ocurre en el caso de los modelos obtenidos para el NTproBNP y la IL-6 a 30 días de seguimiento.

En general, se observó que la mayor capacidad predictiva de los modelos se encuentra a los 7 días de seguimiento tras la atención del paciente en el SUH y al contrario que en pronóstico de mortalidad esta capacidad predictiva, no disminuye progresivamente con el tiempo, ya que a 30 días de seguimiento es mayor que a 14 días, pero en ningún caso supera la obtenida a 7 días de seguimiento.

Por otra parte, la combinación de los biomarcadores con el modelo clínico MOCA iguala o supera minimamente la capacidad pronóstica de este último para el reingreso en todos los tiempos de seguimiento. De hecho, al comparar las curvas ROC del modelo clínico con aquellos que presentan mayor capacidad pronóstica en los correspondientes tiempos de seguimiento, en ningún caso se obtienen diferencias significativas.

Por último, se estudió la utilidad pronóstica de los biomarcadores analizados en aquellos pacientes que sufrieron eventos adversos en un tiempo de seguimiento de 7, 14 y 30 días, entendiendo como tal el reingreso del paciente por un nuevo episodio de ICA y/o su fallecimiento en los periodos de tiempo mencionados.

La proporción de pacientes que sufrió algún evento adverso en los distintos periodos de seguimiento fueron los siguientes:

- 7 días de seguimiento: 9.1% (49 pacientes)
- 14 días de seguimiento: 18.3% (99 pacientes)
- 30 días de seguimiento: 30.9% (167 pacientes)

Se compararon las concentraciones de los biomarcadores estudiados en función de que el paciente hubiese sufrido algún tipo de evento adverso en los tiempos de seguimiento correspondientes mediante el test de U de Mann-Whitney. Como se puede observar en la tabla 41, prácticamente todos los biomarcadores presentaron niveles significativamente más elevados cuando el paciente presentó algún evento adverso en todos los tiempos de seguimiento, con excepción del NTproBNP y la IL-6 a 14 días de seguimiento. Sin embargo, estos dos biomarcadores si que presentaron niveles más elevados a 7 y 30 días de seguimiento en aquellos pacientes con evento adverso.

Biomarcador a 7 días	Eventos adversos (n = 49)		No eventos adversos (n = 492)		p
	Md	IIC	Md	IIC	
Troponinas normalizadas*	3.21	1.36 – 6.79	1.64	0.95 – 3.07	0.001
NTproBNP (pg/mL)	8528	3354 – 17654	3721	1584 – 7357	<0.001
Copeptina (pmol/L)	77.86	41.84 – 122.45	35.43	16.57 – 70.52	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	2.06	1.46 – 3.36	1.64	1.18 – 2.35	0.001
IL-6 (pg/mL)	27.86	14.59 – 44.64	14.65	8.20 – 30.96	0.001
Biomarcador a 14 días	Eventos adversos (n = 99)		No eventos adversos (n = 442)		p
	Md	IIC	Md	IIC	
Troponinas normalizadas*	2.29	1.18 – 4.57	1.57	0.86 – 3.00	0.001
NTproBNP (pg/mL)	4894	1379 – 12160	3754	1694 – 7282	0.063
Copeptina (pmol/L)	55.96	25.77 – 107.40	34.63	16.46 – 70.07	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	1.90	1.28 – 2.71	1.64	1.18 – 2.32	0.028
IL-6 (pg/mL)	21.28	9.74 – 38.86	14.79	8.30 – 31.90	0.050
Biomarcador a 30 días	Eventos adversos (n = 167)		No eventos adversos (n = 374)		p
	Md	IIC	Md	IIC	
Troponinas normalizadas*	2.21	1.07 – 4.50	1.50	0.84 – 2.89	<0.001
NTproBNP (pg/mL)	4840	1499 – 10701	3651	1674 – 7035	0.014
Copeptina (pmol/L)	56.00	25.74 – 106.50	30.75	16.01 – 65.54	<0.001
MR-proADM (nmol/L)	1.93	1.28 – 2.72	1.59	1.15 – 2.23	<0.001
IL-6 (pg/mL)	19.49	9.74 – 36.71	14.84	8.23 – 30.79	0.029

Tabla 41: Comparación de biomarcadores en función de los eventos adversos y el tiempo de seguimiento

* El número de pacientes con determinación disponible de troponinas normalizadas, fue inferior al del resto de los biomarcadores.

IIC: intervalo intercuartílico; IL-6: interleucina 6; Md: mediana; MR-proADM: Región media de la proadrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del péptido natriurético tipo B.

Mediante distintos análisis de regresión logística se evaluó la capacidad pronóstica de sufrir eventos adversos para el modelo clínico MOCA, los diferentes biomarcadores por sí solos, combinados entre sí o bien con el modelo clínico MOCA, todos ellos a 7, 14 y 30 días de seguimiento, obteniéndose de esta forma las probabilidades pronósticas de cada uno de los modelos.

Posteriormente, se elaboraron las curvas ROC y se calcularon las AUC para cada uno de los modelos con el objetivo de determinar el rendimiento pronóstico de los modelos obtenidos (tabla 42).

	Evento adverso 7 días	Evento adverso 14 días	Evento adverso 30 días
Modelo clínico MOCA	0.73 (0.66-0.80)	0.65 (0.59-0.71)	0.64 (0.59-0.70)
Troponinas normalizadas	0.67 (0.58-0.77)	0.63 (0.56-0.71)	0.62 (0.56-0.68)
NTproBNP	0.68 (0.59-0.76)	0.56 (0.49-0.63)	0.57 (0.51-0.62)
MR-proADM	0.66 (0.57-0.74)	0.58 (0.51-0.64)	0.60 (0.55-0.66)
Copeptina	0.70 (0.62-0.77)	0.62 (0.56-0.68)	0.65 (0.60-0.70)
IL-6	0.65 (0.58-0.73)	0.56 (0.50-0.63)	0.56 (0.50-0.61)
NTproBNP + Copeptina	0.72 (0.64-0.80)	0.60 (0.54-0.67)	0.61 (0.56-0.67)
NTproBNP + MR-proADM	0.68 (0.60-0.76)	0.60 (0.53-0.66)	0.61 (0.56-0.67)
Copeptina + MR-proADM	0.69 (0.61-0.77)	0.60 (0.54-0.66)	0.62 (0.57-0.67)
NTproBNP + IL-6	0.71 (0.64-0.79)	0.60 (0.54-0.67)	0.60 (0.54-0.65)
Copeptina + IL-6	0.69 (0.61-0.76)	0.59 (0.53-0.65)	0.60 (0.55-0.65)
MR-proADM + IL-6	0.69 (0.61-0.77)	0.59 (0.52-0.65)	0.61 (0.56-0.66)
NTproBNP + Copeptina + MR-proADM	0.71 (0.63-0.78)	0.62 (0.56-0.68)	0.63 (0.58-0.68)
Modelo clínico + Troponinas	0.73 (0.65-0.82)	0.65 (0.58-0.72)	0.64 (0.58-0.70)
Modelo clínico + NTproBNP	0.77 (0.71-0.84)	0.68 (0.62-0.74)	0.66 (0.61-0.71)
Modelo clínico + Copeptina	0.76 (0.69-0.82)	0.66 (0.60-0.72)	0.66 (0.61-0.71)
Modelo clínico + MR-proADM	0.75 (0.68-0.83)	0.65 (0.59-0.72)	0.66 (0.61-0.71)
Modelo clínico + IL-6	0.75 (0.68-0.82)	0.65 (0.59-0.71)	0.65 (0.60-0.70)
Modelo clínico + Copeptina + NTproBNP	0.79 (0.73-0.85)	0.68 (0.62-0.74)	0.67 (0.62-0.72)
Modelo clínico + Copeptina + MR-proADM	0.77 (0.71-0.84)	0.66 (0.60-0.72)	0.67 (0.62-0.72)

Tabla 42: Área bajo la curva (IC 95%) de los biomarcadores para los eventos adversos a 7, 14 y 30 días de seguimiento

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IL-6: interleucina 6; MOCA: Observational Cohort on Acute Heart Failure; MR-proADM: Región media de la proadrenomedulina; NTproBNP: fragmento amino-terminal del propéptido natriurético tipo B.

Como se puede observar en la tabla 42 prácticamente ninguno de los biomarcadores por sí solos o combinados entre ellos son capaces de mejorar la capacidad pronóstica del modelo clínico MOCA en los tiempos de seguimiento correspondientes, incluso en varios casos se obtienen AUC no significativas (NTproBNP a 14 días de seguimiento e IL-6 a 14 y 30 días de seguimiento). Salvo en el caso de la Copeptina que a 30 días de seguimiento muestra una AUC que supera

ligeramente a la del modelo clínico (0.64 y 0.65 para el modelo clínico y la Copeptina respectivamente).

En general, la combinación de los biomarcadores con el modelo clínico MOCA mejoró la capacidad predictiva del mismo, sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La mayor capacidad predictiva de los modelos obtenidos se observa a los 7 días de seguimiento y al igual que ocurría con el pronóstico de reingreso, esta capacidad no disminuye progresivamente con el tiempo. A pesar de que se observa una disminución de dicha capacidad desde los 7 hasta los 14 días de seguimiento, en muchos casos a 30 días de seguimiento es mayor o similar que la obtenida a los 14 días.

Discusión

1. Descripción de la población

El análisis de los principales registros de ICA publicados muestra que la mayoría han sido realizados en pacientes hospitalizados y que sus resultados son bastante heterogéneos entre sí, lo que implica la necesidad de revisar posibles diferencias de diseño, que pueden afectar a diversas variables de estudio, antes de entrar a discutir la comparación de resultados previos con los observados en el presente trabajo.

- Edad:

Es ampliamente conocido que la incidencia y la prevalencia de la ICA se incrementa progresivamente con la edad, debido a la combinación de una mejora en la supervivencia de las enfermedades cardiovasculares y al envejecimiento de la población. Además, hay que tener en cuenta que, en los pacientes ancianos con ICA, tanto las características clínicas como la prevalencia de los factores de riesgo y las comorbilidades difiere de las descritas para pacientes jóvenes.¹⁶⁹ En los distintos registros de ICA, la edad de la población se ha descrito como media y desviación estándar, lo que no impide la comparación con nuestros resultados, si bien es cierto que dichos estadísticos pueden no reflejar adecuadamente la tendencia central de la edad de la población estudiada en cada registro, ya que son muy susceptibles a la presencia de valores extremos. La mediana de edad en la población objeto del presente trabajo, 81 años, no difiere significativamente de la media (80 años) y es superior a la descrita en el registro americano ADHERE-EM,¹⁷⁰ cuya muestra poblacional presenta una edad media de 73 años, y la del registro canadiense, llevado a cabo por Lee DS y col,⁵¹ en pacientes con una edad media de 75 años. Ambos trabajos se realizaron sobre población reclutada desde los servicios de urgencias hospitalarios. Lo mismo ocurre al comparar con otros estudios previamente publicados sobre población hospitalizada, donde se describen edades promedio que van desde los 66 hasta los 76 años, como muestran los registros americanos ADHERE⁶⁰ y OPTIMIZED-HD,¹⁷¹ los registros europeos EHFS I,¹⁷² EHFS II,²⁷ ESC HF Pilot,¹⁷³ el registro ALARM-HF¹⁷⁴ (realizado en Europa, Turquía, Austria y Méjico), el registro japonés ATTEND,³⁰ el registro AHEAD¹⁷⁵ realizado en la república Checa, el registro rumano RO-AHFS,¹⁷⁶ el registro francés OFICA¹⁷⁷ y el registro italiano IN-HF,¹⁷⁸ así como el estudio llevado a cabo por Tavazzi L y col¹⁷⁹ sobre población italiana. Un hecho que puede explicar estas diferencias de edad es que en muchos casos la inclusión de pacientes se realiza desde los servicios de cardiología, donde la edad de los pacientes que ingresan suele ser inferior. Por otra parte, se ha descrito que tanto Europa occidental como el norte de América presentan la mayor prevalencia de

pacientes con ICA a edades más avanzadas.¹⁸⁰ De hecho, en un estudio de 1172 pacientes españoles con ICA, pertenecientes al Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (RICA),¹⁸¹ se describe una media de edad para los pacientes de 77 años, lo que concuerda más con los datos del presente estudio. Recientemente se publicaron los datos del registro EAHFE,¹⁵⁴ un amplio proyecto realizado en 5845 pacientes con ICA y atendidos en 29 SUH de España, del que deriva el presente trabajo y donde la edad media de la población (79 años) afianza nuestros resultados.

- Sexo:

Se acepta que el riesgo de desarrollar IC a lo largo de la vida es similar en hombres y mujeres,¹² por lo que no sorprende que las mujeres representaran el 56% de la población reclutada para el presente trabajo. Sin embargo, en los registros citados anteriormente, se observa una gran variabilidad, con porcentajes de mujeres que van desde el 37% hasta el 62.4%. Estas diferencias pueden deberse, como se ha discutido anteriormente, a los distintos ámbitos en los que se realizaron los registros, de manera que los pacientes seguidos en los servicios de cardiología generalmente son más jóvenes y mayoritariamente varones, mientras que los pacientes seguidos en atención primaria son ancianos y con una mayor proporción de mujeres. Mebazaa A y col²⁶ también describen una mayor frecuencia de mujeres con ICA en los departamentos de emergencias y en atención prehospitalaria comparado con los servicios de cardiología.

- Comorbilidades:

Con respecto a las principales comorbilidades que presentan los pacientes con ICA, nuestros resultados muestran que la HTA es la mayoritaria con cerca de un 85% de los casos, seguida de la IC previa con un 63%, la fibrilación auricular con un 50.5% así como la DM y la dislipemia con más de un 43%, mientras que la cardiopatía isquémica y la ERC representaron el 33% y el 28.5% de los casos aproximadamente. En los diferentes registros analizados, la HTA se describe como una de las comorbilidades presente en más de la mitad de los pacientes, con porcentajes que oscilan entre el 58% y el 84%. Sin embargo, la IC previa varía entre el 37% y el 88%, la fibrilación auricular se encuentra entre el 24% y el 53%, la DM entre el 27% y el 45%, la cardiopatía isquémica entre el 28% y el 65% y la ERC entre el 8 y el 59%. Por otra parte, la dislipemia no se evalúa en la mayor parte de los registros, salvo en el registro RO-AHFS¹⁷⁶ donde se refiere que un 40% de los pacientes con ICA presentaron esta comorbilidad. A la vista de estos resultados, se puede afirmar que los pacientes de este trabajo presentan un alto grado de comorbilidades y una de las principales causas podría ser su elevada edad. De hecho, en la bibliografía se asocia

un incremento en la prevalencia de las comorbilidades en los pacientes ancianos.¹⁸² Así mismo, un estudio realizado con 1658 pacientes que acuden a urgencias por un episodio de ICA, divide la población en dos grupos en función de la edad (< 80 años y \geq 80 años) y describe la presencia de múltiples comorbilidades en los pacientes más mayores.¹⁸³

- Clasificación de ICA y gravedad:

Los datos recogidos de la historia clínica de nuestro trabajo mostraron que el 65% de los pacientes tenía resultados de ecocardiografía y de forma global estos pacientes presentaron una IC con fracción de eyección conservada (mediana de FEVI = 50%), mientras que el subgrupo que mostró disfunción sistólica (34% de los pacientes a los que se había realizado ecocardiografía) presentó una IC con fracción de eyección reducida (mediana de FEVI = 35%). En los registros de ICA analizados, la FEVI media oscila entre el 34 y el 42%, por lo que los pacientes presentan IC con FE reducida o en rango medio. Las diferencias con nuestros resultados pueden deberse al hecho de que, habitualmente, en los servicios de urgencias la ecocardiografía no está disponible y los datos de FEVI son recogidos de la historia clínica del paciente y pueden ser de hasta 6 meses antes del momento en el que el paciente presenta el episodio actual de ICA. Recientemente, en una revisión bibliográfica se describió que el momento de evaluación de la FE puede afectar significativamente a su clasificación. Así, pacientes descompensados con FE reducida en el momento inicial de la evaluación pueden mejorar su función sistólica durante la hospitalización o poco después, tras haber recibido el tratamiento adecuado y haber estabilizado su estado hemodinámico. De la misma forma, una proporción de pacientes con diagnóstico inicial de IC-FE_c puede desarrollar IC-FE_r más tarde.¹⁸⁴ De hecho, un estudio con datos de ecocardiografías seriadas en una amplia cohorte de pacientes sugirió que hasta un 40% de los pacientes con IC-FE_c desarrolló FE <50% en algún momento después del diagnóstico, con una disminución media de la FE del 1% por año.¹⁸⁵ Por tanto, algunos de nuestros pacientes podrían estar incorrectamente clasificados según el momento de evaluación de la FE, hallazgo que supuso que este dato se haya utilizado con cautela. Esta no es la única limitación a la hora de intentar contar con una clasificación funcional del paciente que acude a los SUH, sino que, además, se ha reconocido que la estimación de la FE está sujeta a una amplia variabilidad tanto intra como inter-observador y su interpretación puede estar condicionada por la presencia y gravedad de diversas comorbilidades.¹⁸⁴ Estas limitaciones apoyan la necesidad de evaluar otros marcadores más objetivos que ayuden a dicha clasificación en la práctica clínica.

Como se ha descrito en el apartado de introducción, la presentación típica de la ICA incluye síntomas y signos de congestión asociados con presiones sanguíneas normales o elevadas. Y en efecto, la forma predominante de presentación de nuestros pacientes ha sido una ICA normotensiva, aproximadamente un 80% de los casos, seguida de la ICA hipertensiva con cerca de un 15% de los casos (figura 19). Las cifras medias de PAS de los pacientes incluidos en los distintos registros, varía entre 130 y 146 mm de Hg, lo que concuerda con nuestros datos, donde se observó una mediana de 141 mm de Hg (tabla 24). Por el contrario, en el presente trabajo tan sólo un 0.2% de los pacientes presentó una ICA hipotensiva con shock, mientras que en los registros esta forma de presentación varió desde <1% hasta el 14%. Hay que destacar que los registros en los que se describen estas tasas han sido realizados todos ellos en pacientes hospitalizados y de forma mayoritaria en los servicios de cardiología. Esto concuerda con lo descrito por Mebazaa A y col²⁶ en las recomendaciones sobre la gestión de la ICA, donde se propone un algoritmo en el que, ante un shock hipotensivo, se recomienda derivar al paciente a unidades especializadas, como por ejemplo las unidades de cuidados coronarios.

En cuanto a la gravedad de los síntomas, durante el episodio agudo la mayor parte de los pacientes se encontró en una clase funcional igual o superior a la que presentó en su estado basal (figura 20). De hecho, en el estado basal tan sólo 22.5% de los pacientes presentaba una clase funcional de grado III-IV, mientras que durante el episodio de ICA hasta un 85% de los pacientes alcanzó este nivel de mayor gravedad. De hecho, aunque en su situación basal el 33% de los individuos se encontraba en el estadio NYHA de clase I, que es el más leve, menos del 1% de la muestra poblacional estudiada permaneció en dicho estadio durante el episodio agudo. Así mismo, la dependencia funcional de estos pacientes también se vio deteriorada, de manera que en el estado basal un 19% de los pacientes tenían dependencia funcional total o grave, mientras que durante el episodio de ICA esta dependencia aumentó hasta un 25%. Realizando el razonamiento inverso, también se constató que el 37% de los individuos tenía independencia funcional en el estado basal, mientras que durante la agudización del episodio este porcentaje tan sólo era del 11%. Este deterioro del paciente que se produce durante el episodio agudo puede deberse a la rapidez con que se inician o empeoran los síntomas y/o signos del propio síndrome, por lo que parece lógico pensar que, tanto el estado cardiorrespiratorio como el estado funcional de los pacientes, se deterioran en el momento en que se produce el episodio agudo. Cabe señalar también que, en el presente trabajo, más de la mitad de los pacientes manifestó síntomas congestivos típicos de la IC. Así, la

disnea, uno de los síntomas más típicos en estos pacientes, estuvo presente en un 97% de los casos.

No siempre es posible conocer el factor precipitante que desencadena una descompensación o un nuevo episodio de ICA. En este estudio, se ha podido identificar la causa en aproximadamente el 60% de los pacientes (tabla 23), siendo la más frecuente la infección (presente en el 24% de los casos). De los diferentes registros, tan sólo cinco (OPTIMIZE-HF,¹⁷¹ EHFS I,¹⁷² EHFS II,²⁷ ALARM-HF¹⁷⁴ y OFICA¹⁷⁷) recogen datos sobre la infección como factor precipitante y los resultados oscilan entre el 17% y el 27%, lo que concuerda con los datos obtenidos en nuestro estudio.

- Tratamiento:

Durante la asistencia en los SUH el tratamiento administrado a los pacientes de forma mayoritaria consistió principalmente en diuréticos (82%) y oxigenoterapia (76%) y aunque de forma menos frecuente también se suministraron broncodilatadores (32%), vasodilatadores (22%) y fármacos IECAs/ARA-II (16%). Coincidiendo con nuestros resultados, el uso de diuréticos fue el tratamiento más empleado (80% - 99%) en los registros analizados que evalúan el tratamiento administrado durante el episodio ICA y, de forma general, otro tratamiento de uso frecuente fueron los vasodilatadores, aunque con cifras inferiores a las de los diuréticos (14% - 51%). A día de hoy, el tratamiento farmacológico de elección en los pacientes con ICA combina oxigenoterapia, diuréticos y vasodilatadores,⁶⁰ lo que se corrobora en el presente trabajo. Sin embargo, en algunos de los registros se evalúa el uso de fármacos inotrópicos, con porcentajes de prescripción que varían entre el 10.5% y el 30%. Estos fármacos son muy poco utilizados en los SUH, lo que puede estar relacionado con el tipo de pacientes en los que está indicado su uso, que sería como puente al trasplante o a la recuperación miocárdica, como tratamiento paliativo en individuos no candidatos al trasplante y en cuadros de inestabilidad hemodinámica,¹⁸⁶ siendo este tipo de pacientes minoritarios en la población estudiada. Además, el uso frecuente de este tipo de fármacos está asociado con un empeoramiento del pronóstico de los pacientes y con aparición de eventos adversos,¹⁵⁵ por lo que es posible que muchos clínicos eviten su uso en la medida de lo posible.

- Otras pruebas funcionales:

Aunque el ECG rara vez es normal en los pacientes con ICA, el uso sistemático de esta prueba está recomendado en las diferentes guías clínicas^{1,4} para descartar el diagnóstico de ICA debido a su elevado valor predictivo negativo. También puede ser útil para identificar factores desencadenantes o enfermedades cardiacas subyacentes.

En el presente trabajo, prácticamente todos los participantes fueron sometidos a esta prueba y cerca del 48% presentaron resultados compatibles con fibrilación auricular, seguido del ritmo sinusal que se manifestó en el 40% de los casos. En el estudio llevado a cabo por Lee DS y col⁵¹ aproximadamente el 30% de los pacientes que acudieron al SUH por ICA presentaron fibrilación auricular en el ECG. Recientemente, en otro trabajo realizado en el departamento de emergencias de seis hospitales canadienses, en el que se incluyeron 1638 adultos mayores de 50 años con diagnóstico de IC, refirió un 37% de pacientes con fibrilación auricular.¹⁸⁷ Resultados muy similares a los del presente trabajo, se encuentran en el estudio DeFSSICA,¹⁸⁸ desarrollado en los servicios de urgencias de 26 hospitales franceses, donde la fibrilación auricular y el ritmo sinusal representan las alteraciones mayoritarias del electrocardiograma en 537 pacientes con diagnóstico final de IC (43% y 44%, respectivamente).

La mediana de la FC que presentaron nuestros pacientes a la llegada al SUH fue de 84 lpm (media: 88 lpm), acorde con los valores medios descritos para la FC en los distintos registros analizados, ya que oscilan entre 88 y 110 lpm.

- Pruebas de laboratorio:

Con respecto a las pruebas habituales del laboratorio, destaca que más de la mitad de la población a estudio presentó anemia (57%) así como también una función renal alterada (figura 21), con FGe inferiores a 60 mL/min/1.73m² (59.5%), de hecho tan solo un 10% de los pacientes presentó una función renal normal (FGe >90 mL/min/1.73m²). Además, en el 18% de los casos los pacientes presentaron hiponatremia.

En la bibliografía, tan sólo cinco de los registros analizados (AHEAD,¹⁷⁵ EHFS II,²⁷ ESC HF Pilot,¹⁷³ ALARM-HF,¹⁷⁴ IN-HF¹⁷⁸ y el italiano¹⁷⁹) valoraron la existencia de anemia y los porcentajes de pacientes descritos con esta condición se sitúan entre el 31% y el 46%, inferiores al observado en el presente estudio. Este hallazgo, aparentemente discordante, puede deberse en parte al punto de corte utilizado para considerar la presencia de anemia, de acuerdo con los datos del hemograma. Así, en la mayor parte de los registros, se definió la anemia por la presencia de cifras de Hb inferiores a 12 g/dL, mientras que sólo uno de los estudios coincidió con nosotros en definir la anemia estratificando las cifras de Hb según el sexo (<13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres), de acuerdo con los criterios descritos por la organización mundial de la salud.¹⁸⁹ De esta forma, si se aplicasen los criterios más estrictos (Hb <12g/dL) a los pacientes varones de nuestro estudio, el porcentaje de anemia sería inferior y más acorde con la bibliografía.

Por otra parte, el cálculo del FGe únicamente fue valorado en tres registros,^{177,178,179} en los que se describieron FGe <30 mL/min/1.73m² en el 12% al 15% de los pacientes, lo que concuerda con nuestros resultados, donde el 13.8% de los individuos presentaron una disfunción renal grave. La mayor parte de los registros evaluaron la función renal con las concentraciones de creatinina, observándose valores medios desde 1.2 mg/dL hasta 1.8 mg/dL, que coinciden con los descritos en nuestro trabajo (mediana 1.19 mg/dL). Estos hallazgos corroboran el hecho de que la disfunción renal sea considerada probablemente uno de los elementos más importantes en la fisiopatología de la IC. De hecho, la coexistencia de afectación funcional del corazón y el riñón, sea cual sea el inicialmente involucrado o el estadio evolutivo de la disfunción, es lo que en los últimos años se ha denominado síndrome cardiorrenal.¹⁹⁰

Finalmente, pocos registros evaluaron la hiponatremia que, además no aparece definida de manera homogénea en la bibliografía. Por un lado, en el registro AHEAD¹⁷⁵ se encontró que un 5% de pacientes tenían natremias inferiores a 130 mmol/L, mientras que el registro IN-HF¹⁷⁸ y el registro italiano¹⁷⁹ describieron respectivamente un 18.8% y un 45% de pacientes con concentraciones de sodio sérico inferiores a 136 mmol/L. Por otro lado, en varios registros se determinaron las concentraciones medias de sodio en la población a estudio, describiendo resultados muy similares (con valores de 138 o 139 mmol/L) y que coinciden con nuestros hallazgos (mediana: 138 mmol/L).

- Estancia hospitalaria:

Otro aspecto importante a evaluar, es el porcentaje de pacientes con ICA que es dado de alta desde los SUH, puesto que en estos servicios es donde se atiende inicialmente a la mayor parte de los pacientes con este síndrome y, dado que se asocia con altas tasas de reingreso y mortalidad, la adecuada atención en estas unidades es fundamental. Aunque algunos autores han estimado que hasta el 50% de los pacientes con IC podrían ser dados de alta desde el SUH tras un breve periodo de observación, evitando así admisiones innecesarias,¹⁹¹ el escaso número de publicaciones que evalúa este aspecto de forma real ofrece resultados discordantes. En nuestro trabajo, más de un 37% de los pacientes con ICA atendidos en urgencias fueron dados de alta desde este servicio, mientras que en el estudio llevado a cabo por Lee DS y col,⁵¹ cerca del 30% de los 12591 pacientes que visitaron urgencias con diagnóstico de IC fueron dados de alta. Sin embargo, otros autores¹⁸⁷ describen hasta un 49% de altas domiciliarias de un total de 1638 pacientes mayores de 50 años que se presentaron en urgencias por IC. Por otra parte, en el estudio DeFSSICA¹⁸⁸ tan sólo

un 5% de los 537 pacientes con IC fue dado de alta desde el SUH, aunque hay que tener en cuenta que en este estudio aproximadamente el 14% de los pacientes fue trasladado a unidades dependientes del SUH, bien por ser pacientes que requerían permanecer en observación de larga estancia y fueron dados de alta al día siguiente, o bien por carencia de cama en la unidad correspondiente para su ingreso. Esta disparidad de resultados, constata las diferencias organizativas y de recursos sanitarios de los SUH en cada sistema de salud. De hecho, hay países en los que existen limitaciones al tiempo de estancia en urgencias, como es el caso del Reino Unido cuyo tiempo límite es de 4 horas, lo que dificulta la toma de decisiones de alta desde los SUH.¹⁹² Además, la posibilidad de alta médica desde los servicios de urgencias depende también, entre otras cosas, de la disponibilidad de unidades de observación en dichos servicios, lo que facilita estancias más prolongadas que permiten al clínico seleccionar los pacientes más adecuados para el alta tras un periodo breve de observación (inferior a 24 horas).

En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes ingresados, la mediana en el presente trabajo fue de 5 días, mientras que en los diferentes registros analizados oscila entre 4 y 21 días. Hay que señalar que la estancia media de 21 días tan sólo fue descrita en uno de los estudios, el registro ATTEND,³⁰ que incluyó 1100 pacientes con ICA reclutados en 32 hospitales de Japón. Sus autores atribuyen esta mayor estancia hospitalaria a las diferencias en el sistema de salud, a los tratamientos y a la educación en los programas sobre el manejo de comorbilidades durante la hospitalización.

- Desenlace:

Uno de los aspectos fundamentales a evaluar en este estudio es la mortalidad de los pacientes con ICA. Puesto que prácticamente todos los registros analizados incluyen pacientes hospitalizados, los resultados descritos en la bibliografía se refieren a la mortalidad intrahospitalaria, que varía entre el 3.8% y el 12.7%. En el presente trabajo la mortalidad intrahospitalaria se analizó en distintos tiempos de seguimiento (7, 14, 30, 90 y 180 días) y los resultados oscilan entre el 3.0% y el 8.3%, produciéndose un incremento de mortalidad desde los 7 días hasta los 180 días (tabla 27). Para poder comparar los resultados con los publicados previamente, se tomó la mortalidad intrahospitalaria correspondiente a los 30 días de seguimiento, que fue de un 5.4%, puesto que el tiempo de ingreso más largo para nuestros pacientes fue el correspondiente al de UVI y unidades coronarias, con una mediana de 14 días y un IIC de 8 a 21 días. Además, en los diferentes registros, no se superó en ningún caso los 30 días de ingreso en promedio. Aunque nuestros datos son similares a los de algunos

registros, existe una gran variabilidad si se analizan con detalle. Una de las causas que podría explicar estas diferencias es el tiempo total de estancia en el hospital. Así, donde se observan periodos de ingreso hospitalario más cortos, como ocurre en los registros norteamericanos, se describe una menor mortalidad intrahospitalaria, mientras que en estancias hospitalarias más largas, que corresponden al resto de registros no estadounidenses, en general se refiere una mayor mortalidad intrahospitalaria. De hecho, Oliva F y col¹⁷⁸ han llegado a asociar la prontitud con la que se da el alta a los pacientes con ICA en los hospitales norteamericanos con mayor riesgo de que algunos de estos pacientes puedan fallecer varios días más tarde. Otra causa que puede influir en la mortalidad intrahospitalaria es el porcentaje de pacientes con shock cardiogénico, ya que estos pacientes tienen asociado un peor pronóstico a corto plazo¹⁹³ y requieren el uso de tratamientos más agresivos. Así mismo, la mayor representación de pacientes hospitalizados en UCC y UCI podría ayudar a explicar estas diferencias de mortalidad, puesto que los pacientes más graves que precisan cuidados especiales son derivados a este tipo de unidades.

Por otra parte, hay poca bibliografía referente a la mortalidad de los pacientes con ICA a corto plazo, aunque se han encontrado varios estudios que describen la mortalidad a 30 días de seguimiento, pero con resultados discordantes. En el presente trabajo, la mortalidad a 30 días tras la atención en los servicios de urgencias es superior al 7%, similar a los resultados obtenidos en el estudio DeFSSICA¹⁸⁸ con un 6.8% de pacientes fallecidos durante ese tiempo. Sin embargo, en un estudio realizado con pacientes incluidos en el registro ADHERE¹⁹⁴ se describió una mortalidad del 11%, mientras que en el estudio llevado a cabo por Claret PF y col¹⁸⁷ se describe la mortalidad más baja con un 4% de pacientes fallecidos a 30 días. Cabe suponer que estas diferencias podrían ser explicadas, al menos en parte, por las mismas causas que se detallaron para la mortalidad intrahospitalaria. Se ha considerado fuera del alcance del presente trabajo de tesis doctoral, la sin duda interesante evaluación de este hallazgo, que ya ha sido reflejado en diversas fuentes bibliográficas, dado que no resulta posible obtener mayor evidencia científica, mediante un adecuado diseño experimental, por razones éticas obvias.

Por último, algunos autores refieren que, a pesar de los progresos realizados en el manejo de los pacientes con IC los índices de reingreso continúan en aumento y se sitúan entre un 24% y un 27% a los 30 días y aproximadamente en un 30% entre los 60 y 90 días tras el alta hospitalaria.¹⁹⁵ En nuestro trabajo, se encuentran resultados concordantes, puesto que se han observado cerca de 25% de reingresos a los 30 días de seguimiento tras la atención del paciente con ICA en los SUH.

En resumen, a la vista de todos estos resultados se puede concluir que en los registros clínicos de ICA realizados en distintos países, hay semejanzas pero también grandes diferencias relacionadas con los aspectos clínicos, el cuidado y el progreso de los pacientes con este síndrome. Como ya se ha mencionado, la mayor parte de los registros de ICA describen pacientes hospitalizados o manejados en unidades especializadas, sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con ICA son atendidos inicialmente en los SUH, por lo que en estos registros se excluyen la parte de pacientes dados de alta directamente desde los servicios de urgencias. Además, muchos de estos registros son transversales y analizan el manejo de la ICA en un corte de población atendida en un momento puntual. Por otra parte, se ha descrito que las variaciones geográficas pueden incluir diferencias de edad, raza, etnia, cultura, circunstancias sociales y económicas, recursos sanitarios y sistemas de salud que afectan al manejo y a la propia evolución de la ICA.¹⁹⁶ Por lo tanto, la realización de registros nacionales, e incluso regionales, en pacientes atendidos en los SUH, puede ayudar a entender este síndrome, lo que a su vez, contribuiría no sólo a mejorar tanto la calidad de vida de estos pacientes como su evolución y pronóstico, sino también a adecuar los recursos disponibles en cada sistema de salud a las necesidades asistenciales, todo ello orientado a incrementar la seguridad del paciente.

2. Comparación de los biomarcadores Copeptina, MR-proADM e IL-6 con otros parámetros

2.1 Copeptina

Con el fin de identificar qué parámetros presentan una asociación independiente con las concentraciones de Copeptina, se estudiaron un amplio número de variables, primero mediante un análisis univariante y posteriormente mediante análisis multivariante. Los parámetros que mostraron asociación independiente, tras el análisis multivariante, fueron el FGe, las concentraciones de IL-6, la FR, la FC >100 lpm, la PAS <100 mmHg, el tratamiento con diuréticos de asa, con corticoides y con antiagregantes, la SaO₂ <90%, y la arteriopatía periférica (tabla 29).

En el presente trabajo, las concentraciones de Copeptina presentaron asociación negativa con el FGe, aunque de forma débil. El cálculo del FGe mediante la fórmula MDRD-IDMS presenta algunas limitaciones como es por ejemplo la infraestimación sistemática para valores del FGe superiores a 60 mL/min/1.73m².¹⁹⁷ Por ello, se determinó el FGe utilizando la fórmula CKD-EPI, descrita por Levey AS y col en 2009,¹⁹⁸ y actualmente recomendada. Se realizó un nuevo análisis de regresión multivariante y se confirmó la débil asociación entre los niveles de Copeptina y el FGe (coeficiente de regresión = -0.008). Van Gastel MD y col,¹⁹⁹ publicaron los resultados del estudio poblacional PREVEND y describieron que, en un total de 6801 participantes, con una edad promedio de 49 años, los valores de Copeptina presentaban asociación negativa con el FGe, calculado mediante la ecuación CKD-EPI. Sin embargo, estos autores no mostraron en su publicación los datos referentes al grado de asociación entre dichas variables, lo que dificulta la comparación de resultados. Pero, además, más del 70% de los sujetos reclutados en el estudio PREVEND presentaba albuminuria, lo que indica que dicha población padecía lesión renal mayoritariamente, siendo además la albuminuria un factor de riesgo de progresión a ERC. Otra de las diferencias con respecto a nuestro trabajo, es la edad de la población, ya que nuestros pacientes son ancianos y no presentan una gran diversidad en la edad (IIC: 75.6 – 86.5 años) que nos permita ver con claridad la asociación de los niveles de Copeptina con el FGe, aunque la haya. En todo caso, aunque nuestra población no parece haber presentado suficiente variabilidad (edad) como para poder apreciar de manera más significativa dicha relación, parece un hecho bien demostrado que los niveles de Copeptina se asocian negativamente con el FGe. Incluso ha llegado a postularse la posible utilidad de este marcador en la valoración del riesgo de progresión de daño renal, en pacientes receptores de trasplante renal²⁰⁰

y pacientes con DM.²⁰¹ Cabe destacar, asimismo, los resultados descritos por Bosselmann H y col²⁰² al evaluar varios biomarcadores (Copeptina, proADM, TnT-hs, NTproBNP y proANP) en 424 pacientes con IC. Estos autores describen una asociación inversa entre el FGe derivado de la ecuación MDRD y las concentraciones de Copeptina. Sin embargo, concluyen que el significado pronóstico de todos los biomarcadores evaluados, incluida la Copeptina, no está afectado por la disfunción renal y que pueden ser utilizados para estratificar el riesgo en pacientes con IC independientemente de la función renal, puesto que su significado pronóstico no es sinérgico sino aditivo al de la disfunción renal. Además, estos autores entre otras cosas sugieren que las alteraciones de la función renal pueden producir una disminución del aclaramiento renal de todos los biomarcadores, incluida la Copeptina, lo que debería confirmarse mediante estudios experimentales, ya que a día de hoy no se conoce con exactitud el mecanismo de eliminación de este biomarcador.

En cuanto a la asociación entre los niveles de Copeptina y de IL-6 descrita en el presente trabajo, no se han encontrado estudios que relacionen directamente estos biomarcadores. En una revisión bibliográfica, se describe una creciente evidencia del importante papel que juega la IL-6 en la liberación no osmótica de la vasopresina, sugiriendo por tanto, que este mecanismo puede desempeñar una función significativa tanto en la hiponatremia como en la inflamación.²⁰³ Recientemente, se ha publicado un estudio realizado en ratas en el que, por primera vez, se expone que la AVP induce la producción de IL-6 en fibroblastos cardíacos (elementos clave del remodelado cardíaco) de ratas neonatas, a través del receptor V1a y mediante la vía de señalización quinasa-2 de receptores acoplados a proteínas G y la fosforilación/activación del factor nuclear kappa-B.²⁰⁴ Estos resultados proporcionan un posible mecanismo molecular para la inflamación que tiene lugar en la IC y en otras patologías cardíacas. Por tanto, a fecha actual, parece que nuestro estudio es el primero en describir, en el ámbito asistencial de la IC, la asociación entre IL-6, un marcador que puede considerarse en el inicio de la respuesta inflamatoria que conduce a la IC, y la Copeptina, un marcador emergente asociado con pronóstico de gravedad en diferentes situaciones clínicas (tabla 16).

Respecto a su relación con marcadores de función ventricular, en nuestro trabajo las concentraciones de NTproBNP no mostraron asociación con los niveles de Copeptina, a pesar de la implicación de ambos marcadores en la diuresis. Sin embargo, Balling L y col²⁰⁵ describen resultados discrepantes en un estudio que incluyó 340 pacientes con IC y disfunción sistólica, definida mediante una FEVI $\leq 45\%$, donde el análisis de regresión lineal mostró una correlación significativa entre las concentraciones de NTproBNP y Copeptina ($p < 0.001$) pero con muy bajo coeficiente

de correlación ($R^2 = 0.09$). Así mismo, en un subgrupo de 1237 pacientes con evidencia clínica de IC que pertenecían al estudio multicéntrico GISSI-HF, otros autores describieron una débil correlación entre los niveles de Copeptina y NTproBNP.²⁰⁶ Por otro lado, Gegenhuber A y col²⁰⁷ describieron la existencia de correlación ($\rho = 0.296$) entre las concentraciones de Copeptina y de BNP en 137 pacientes con ICA diagnosticados según los criterios de Framingham más la evidencia de disfunción sistólica o diastólica mediante ecocardiografía. Como es ampliamente reconocido, en la IC están elevadas tanto las concentraciones de los péptidos natriuréticos como las de sus fragmentos amino-terminales,²⁰⁸ como respuesta al exceso de volumen y al incremento de la presión sobre la pared miocárdica que se desencadena en este proceso. El hecho de que la Copeptina no refleje una asociación clínicamente muy importante con dichos péptidos, puede contribuir a que sean de potencial utilidad diagnóstica independiente en ICA, como se ha tratado de evaluar en el presente trabajo.

En el presente trabajo, las concentraciones de Copeptina también mostraron asociación con cifras de PAS inferiores a 100 mmHg. No parece un hallazgo sorprendente que uno de los estímulos fisiológicos para la liberación de la AVP y su precursor, la Copeptina, sea la hipotensión, dado que la AVP es un vasoconstrictor que causa incremento de la presión arteriolar, así como uno de los principales participantes en la osmorregulación. De hecho, otros autores describieron previamente la correlación negativa entre los niveles de Copeptina y la PAS ($r = -0.076$; $p < 0.034$) en un estudio que incluyó 786 pacientes con IC y unos valores medios de PAS de 117 mmHg.²⁰⁹ Sin embargo, Van Gastel MD y col¹⁹⁹ demostraron asociación positiva entre las concentraciones de Copeptina y los valores de PAS elevados y discutieron la hipótesis de que los niveles de Copeptina son causa y no resultado de las altas presiones sanguíneas. Con todo, no parece que esta aparente discrepancia sea en absoluto relevante, a tenor de la magnitud del coeficiente de correlación descrito por todos estos autores.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con diuréticos de asa y los niveles de Copeptina. Sin embargo, en el estudio realizado por Van Gastel MD y col,¹⁹⁹ incluyendo 6801 individuos, no se encontró tal asociación. En cambio, Balling L y col²⁰⁵ sí consiguieron relacionar el incremento de los niveles de Copeptina con mayores dosis de diuréticos de asa en un estudio que incluyó 340 pacientes con IC. Dejando a un lado la aparente discordancia, tal y como ya discutían estos autores, no está claro ni parece fácil dilucidar si esta relación refleja la asociación de las dosis de diuréticos con la severidad de la IC o la disfunción renal o si

es más bien una respuesta directa a los efectos del tratamiento sobre el equilibrio hídrico en estos pacientes.

La asociación entre los niveles de Copeptina y el tratamiento con corticoides descrita en el presente trabajo difiere de los resultados encontrados en un estudio realizado con 22 individuos sanos, donde se observó que la Copeptina era inhibida de manera dosis dependiente por el tratamiento con corticoides.²¹⁰ Sin embargo, en este mismo estudio se encontró un remarcado incremento de los niveles de la Copeptina tras la administración de 3 mg de prednisolona. Por otra parte, hay que tener en cuenta las posibles interferencias con la medicación concomitante que habitualmente tienen los pacientes de nuestro estudio, lo que limita el poder establecer alguna conclusión acerca de esta asociación, siendo por tanto necesario la realización de más estudios que ayuden a clarificar esta cuestión.

Con respecto a la asociación de los niveles de Copeptina con la arteriopatía periférica, resultados similares fueron descritos en un estudio de 302 pacientes con DM tipo 2 tras realizar un análisis de regresión multivariable.²¹¹

Finalmente, no se ha encontrado bibliografía que estudie la relación entre los niveles de Copeptina y la FR, la FC, la SaO₂ y el tratamiento con antiagregantes. Cabe destacar, que la Copeptina es una hormona que se secreta ante situaciones de estrés agudo y en esas mismas situaciones habitualmente se producen otros mecanismos de compensación como son el aumento de la FC y de la FR, influyendo lógicamente este último en la saturación de oxígeno.

2.2 MR-proADM

Tras realizar un análisis univariante y posteriormente un análisis multivariable, los parámetros que mostraron una asociación independiente con las concentraciones de MR-proADM fueron el FGe, las concentraciones séricas de NTproBNP e IL-6, la presencia de edemas en MMII, concentraciones de sodio <135 mmol/L, la PAS <100 mmHg, un índice Barthel basal ≤ 60 puntos y la presencia de presión venosa yugular elevada (tabla 31).

En el presente trabajo se encontró una asociación inversa entre las concentraciones de MR-proADM y el FGe. En el estudio llevado a cabo por Bosselmann H y col,²⁰² comentado previamente para la Copeptina, tras realizar un análisis univariante también se observó una correlación negativa significativa entre el FGe y los niveles de proADM, que es la molécula precursora de MR-proADM. Además, en ese mismo estudio después de realizar un modelo de regresión lineal multivariable ajustado por variables confusoras clásicas (edad, género, clase funcional NYHA, FEVI, DM, cardiopatía isquémica, fibrilación atrial e IMC) dicha asociación siguió siendo significativa (coeficiente de regresión $= -0.006$; $p < 0.001$). Al igual que en el caso de la Copeptina, estos autores describen que las concentraciones de proADM se incrementan en pacientes con IC que presentan disfunción renal, y que puede ser debido a varias causas, una disminución del aclaramiento renal del biomarcador, un deterioro de la función renal provocado por el aumento del mismo durante el proceso patológico o bien una alteración de la función renal que agrava el proceso y es reflejado en las concentraciones del biomarcador. Sin embargo, concluyen que el significado pronóstico de la proADM puede ser interpretado independientemente del FGe en la IC. Otros autores²¹² evaluaron la utilidad pronóstica de la MR-proADM para predecir IC o muerte tras un IAM. Estudiaron un total de 983 pacientes que habían sufrido un IAM, de los cuales fallecieron más del 10% y hasta un 5% reingresó por IC. Sus resultados mostraron concentraciones de MR-proADM significativamente más elevadas en los pacientes que murieron o que reingresaron por IC, comparadas con las de aquellos pacientes que sobrevivieron libres de eventos, así como también en los pacientes que presentaron HTA frente a los que no. Además, en este trabajo encontraron correlación entre los niveles de MR-proADM y el log de la creatinina ($r = 0.404$; $p < 0.0001$) y también con los niveles de NTproBNP ($r = 0.519$; $p < 0.0001$), entre otras variables. Todos estos hallazgos concuerdan con los obtenidos en nuestro trabajo.

Otro estudio que corroboró la asociación entre las concentraciones de MR-proADM y el FGe es el publicado por Dieplinger B y col,²¹³ en el que investigaron el

valor predictivo del MR-proADM y el MR-proANP en la progresión de la enfermedad renal, en una cohorte de 227 pacientes no diabéticos con ERC. En dicho estudio, se encontró una fuerte asociación negativa entre los niveles de MR-proADM y el FGe ($\rho = -0.815$; $p < 0.001$) y positiva en el caso de los niveles de NTproBNP ($\rho = 0.737$; $p < 0.001$) y los autores concluyen que la MR-proADM es un marcador útil para evaluar la progresión de ERC no diabética.

La asociación entre las concentraciones de MR-proADM y NTproBNP descrita en el presente trabajo coincide con los resultados obtenidos por otros investigadores en el escenario de la IC y la ICA, si bien es cierto que en la mayor parte de los estudios se describió una correlación moderada. En el presente trabajo se encontró una débil asociación entre ambas concentraciones cuando se analizaron en un diseño multivariante, aunque en el análisis univariante se observaba un coeficiente de correlación moderado, similar al de otros estudios. Así, en el estudio MOCA⁹⁴ al analizar la correlación entre los niveles de MR-proADM y de NTproBNP en 850 pacientes con ICA que contaban con resultado para ambas determinaciones, se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.44 ($p < 0.001$). Igualmente, Shah RV y col¹¹⁶ describieron una correlación moderada ($\rho = 0.48$; $p < 0.001$) entre ambas concentraciones, en 560 sujetos que acudieron a urgencias por disnea aguda, de los cuales 180 fueron diagnosticados de ICA. De la misma manera, en el estudio internacional BACH,¹²⁸ que analizó 1641 pacientes atendidos en los servicios de emergencias de 15 hospitales por disnea aguda, de los cuales más de un 28% presentó un diagnóstico final de ICA, se describió la existencia de una moderada correlación entre las concentraciones de MR-proADM y de NTproBNP ($\rho = 0.56$).

Por otra parte, Gombos T y col²¹⁴ también describieron resultados concordantes con los del presente trabajo en una población de 186 individuos con ICC diagnosticada por cardiólogos según criterios de la guía de la ESC.²¹⁵ Todos los pacientes incluidos presentaron una FEVI inferior al 45%, determinada mediante ecocardiografía, y en ningún caso se constató enfermedad inflamatoria aguda. Estos autores encontraron asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de MR-proADM y los niveles de NTproBNP ($\rho = 0.58$) y de IL-6 ($\rho = 0.50$). También encontraron correlación entre los niveles de MR-proADM y la presencia de edemas periféricos ($\rho = 0.44$), lo que concuerda con nuestros resultados. Además, para descartar posibles variables confusoras realizaron un modelo de regresión lineal ajustado, teniendo en cuenta variables que reflejaban la severidad de la IC (FEVI y NTproBNP), la homeostasis (sodio y presencia de edemas periféricos), la función renal (creatinina) y también determinados parámetros clínicos (edad, sexo, IMC y PAD). Los resultados demostraron que las concentraciones de MR-

proADM y de IL-6 permanecieron asociadas de forma estadísticamente significativa (coeficiente de regresión: 0.19; $p < 0.0001$). Esta asociación entre los niveles de MR-proADM y de IL-6 también fue observada en pacientes con enfermedad arterial periférica oclusiva²¹⁶ y en pacientes con riesgo aterosclerótico.²¹⁷ Estos resultados corroboran la hipótesis descrita previamente, que establece que la ADM y sus prohormonas tienen acciones antimicrobianas y ejercen un efecto regulador en la producción de citoquinas inflamatorias, como es la IL-6. De hecho, se cree que las citoquinas podrían inducir la expresión y la secreción de la ADM y sus prohormonas, y a su vez los altos niveles de estos péptidos vasoactivos podrían también regular la producción de estas citoquinas.²¹⁸ Puesto que podría tener lugar esta regulación mutua, la asociación directa entre el mecanismo inflamatorio y el mecanismo vasoregulator cobra especial importancia en la fisiopatología de la IC.

En nuestro trabajo, se encontró asociación entre las concentraciones de MR-proADM y niveles de sodio inferiores a 135 mmol/L, así como también con PAS <100 mmHg. Aunque no se ha encontrado bibliografía que valore directamente esta asociación, sí se ha descrito que los mecanismos de acción de ADM en el riñón involucran respuestas vasodilatadoras, diuréticas y natriuréticas, parcialmente mediadas por la liberación de óxido nítrico endógeno y prostaglandinas renales.²¹⁹ Por tanto, la asociación del biomarcador con bajos niveles de sodio en plasma podría ser explicada por la acción natriurética de la ADM, siendo la hiponatremia una consecuencia y no una causa de su liberación. De la misma manera, se podría explicar la asociación de las concentraciones de MR-proADM con la PAS <100 mmHg, ya que una consecuencia de la acción vasodilatadora podría ser la disminución de la presión sanguínea. De hecho, el potente efecto hipotensivo de la ADM es bien conocido y algunos autores describen elevadas concentraciones de este marcador en patologías como la HTA, la ERC y la IC entre otras,²²⁰ así como un incremento de sus niveles en proporción a la severidad de la IC.²²¹ Así mismo, en la bibliografía se ha descrito que los niveles de ADM correlacionan con la presión sanguínea tanto en los pacientes con HTA como en individuos sanos.²²² Los efectos hemodinámicos y renales que produce la ADM fueron confirmados en un estudio experimental, en el que se administró este péptido por vía intravenosa en siete pacientes con ICC y otros siete individuos sanos. Se observó que, tras la infusión intravenosa de ADM, tanto los pacientes con ICC como los sujetos sanos presentaron una disminución significativa de la presión arterial y la presión capilar pulmonar, así como también un incremento de la FC. Así mismo, en ambos grupos aumentó el gasto cardiaco y se redujo significativamente la resistencia del sistema vascular, mientras que sólo en los pacientes con ICC disminuyó de forma significativa la resistencia vascular pulmonar.

De la misma forma, la infusión intravenosa de ADM incrementó el volumen urinario y la excreción de sodio en los dos grupos.¹¹⁰

Con respecto a la asociación descrita en nuestro trabajo entre las concentraciones de MR-proADM y un índice Barthel inferior o igual a 60 puntos, o con la presencia de presión venosa yugular elevada, no se ha encontrado ningún antecedente bibliográfico que aborde dicha comparación.

2.3 IL-6

Los parámetros que mostraron una asociación independiente con las concentraciones de IL-6, tras el análisis univariante y el posterior análisis multivariante, fueron los niveles de Copeptina y de MR-proADM, el recuento leucocitario, el sexo, la presencia de cardiomegalia, cifras de sodio inferiores a 135 mmol/L y valores de SaO₂ por debajo del 90% (tabla 33).

La asociación encontrada entre las concentraciones de IL-6 y los niveles de Copeptina y MR-proADM en este trabajo ya se ha descrito en los apartados 2.1 y 2.2 de la presente discusión.

Con respecto al resto de parámetros que mostraron una asociación independiente con los niveles de IL-6, en la bibliografía revisada no se han encontrado publicaciones que valoren directamente tales relaciones en el contexto de la IC, de modo que el presente trabajo de tesis doctoral constituye la primera descripción de estos hallazgos en un contexto clínico.

El recuento leucocitario del hemograma presentó una asociación muy débil con las concentraciones de IL-6. Parece razonable pensar que ambos parámetros estén relacionados, puesto que la IL-6 propicia las reacciones de fase aguda e induce la diferenciación de células B en células productoras de anticuerpos, estimulando por tanto la secreción de inmunoglobulinas y promoviendo la producción de anticuerpos.²²³ Además, la IL-6 controla la proliferación, diferenciación y activación de células T para promover el entorno proinflamatorio.²²⁴ Así mismo, mediante una atracción de neutrófilos al lugar de la inflamación, contribuye al proceso de la inflamación aguda,²²⁵ siendo uno de los estímulos más importantes para el paso de inflamación aguda a crónica.²²⁶

En nuestra población de estudio, el sexo del paciente fue un factor independiente relacionado con las concentraciones de IL-6, observándose mayores concentraciones en los hombres. Resultados similares fueron descritos por Aulock SV y col,²²⁷ al estudiar la diferente secreción de citoquinas entre hombres y mujeres en respuesta a diferentes estímulos inmunes. En una población de 154 individuos sanos (53% mujeres) con una edad media de 24 años, determinaron los niveles de IL-6 tras el estímulo inmune con lipopolisacáridos (componente de la membrana externa de bacterias Gram negativas) o con ácido lipoteicoico (componente de la pared celular de bacterias Gram positivas). Entre sus resultados observaron concentraciones de IL-6 significativamente más elevadas en los hombres como respuesta al estímulo inmune y los autores sugieren que existe una respuesta inmune innata más fuerte en los hombres comparado con las mujeres. Sin embargo, otros autores describieron

resultados discordantes con los nuestros, en un estudio en el que analizaban si existía variación en los niveles de IL-6 en 103 pacientes con una edad media de 52 años, en función del sexo y el grupo étnico. El 77% de la población a estudio fueron mujeres y hasta un 58% afroamericanos y en sus resultados observaron que las mujeres presentaban mayores niveles de IL-6 que los hombres.²²⁸

En nuestro trabajo, la presencia de cardiomegalia también mostró asociación con las concentraciones de IL-6. Existe suficiente evidencia con respecto a la importancia de los mediadores inflamatorios en la patogénesis de la IC, debido a su contribución en el remodelado cardiaco, entre otras cosas. Así, las citoquinas inflamatorias, como la IL-6, pueden modular las funciones del miocardio mediante una gran variedad de mecanismos, entre los que se incluye la estimulación de procesos como la hipertrofia y la fibrosis a través de efectos directos en los cardiomiocitos y en los fibroblastos, el deterioro de la contractilidad miocárdica mediante efectos directos en el transporte intracelular de calcio y en la transducción de la señal a través de los receptores beta-adrenérgicos y la inducción de apoptosis y estimulación de genes involucrados en el remodelado miocárdico.^{229, 230} De hecho, en estudios con modelos animales se ha demostrado que, tanto la IL-6 como otras citoquinas pertenecientes a su familia, participan en los procesos de hipertrofia cardíaca y de protección de los cardiomiocitos frente la apoptosis.^{231,232} Otros autores, demostraron que la activación de la subunidad gp130 en células cardíacas (cardiomiocitos y fibroblastos) de humanos conduce a la hipertrofia de los cardiomiocitos, mediante el análisis inmunohistoquímico de 20 biopsias de tejido atrial provenientes de pacientes que habían sido intervenidos por enfermedad arterial coronaria.²³³

Se encontró asociación entre las concentraciones de IL-6 y los niveles de sodio inferiores a 135 mmol/L. Como ya se comentó previamente en el apartado referente a la asociación de las concentraciones de Copeptina y de IL-6, esta última podría ejercer una importante función en la hiponatremia, tras su participación en la liberación no osmótica de la vasopresina.²⁰³

3. Utilidad de los biomarcadores Copeptina, MR-proADM e IL-6 en ICA

Los biomarcadores pueden ser de gran ayuda en la estratificación del riesgo en pacientes con ICA que acuden al SUH, donde se atiende a una población muy diversa y se procede a la toma rápida de decisiones tanto de alta o ingreso como de las estrategias terapéuticas a seguir. El presente estudio, Bio-EAHFE, es de los pocos trabajos que ha sido realizado exclusivamente en los SUH y, por lo tanto, incluye una población ampliamente representativa de los pacientes atendidos de forma urgente por ICA.

3.1 Utilidad en el pronóstico de mortalidad

Cada vez es más frecuente el uso de biomarcadores, como ayuda a los parámetros clínicos, para la estratificación del riesgo de mortalidad en pacientes que se presentan con disnea²³⁴ o ICA en urgencias. En el manejo de estos pacientes en los SUH, el principal interés radica en el pronóstico a corto plazo, que es en el que influye de forma clara la primera atención que reciben estos pacientes.

Los péptidos natriuréticos son los biomarcadores que disponen de una mayor evidencia reconocida en las propias guías de práctica clínica, a los cuales se han sumado las troponinas.⁵ Numerosos trabajos han valorado la capacidad para complementar la información de los péptidos natriuréticos, desde una perspectiva multimarcador que ayude a una mejor discriminación del riesgo del paciente. Estos trabajos, en su mayoría, evalúan la mortalidad a medio (30 o 90 días) o a largo plazo (180 días o un año). Sin embargo, estos tiempos no son adecuados para valorar el beneficio de la atención precoz e inmediata para el paciente con ICA. Teniendo en cuenta la urgencia y la intensidad de las medidas terapéuticas con que se manejan estos pacientes, resulta fundamental reconocer precozmente aquellos que presentan un mayor riesgo de mortalidad. Adicionalmente, pero no menos importante, también interesa identificar a los pacientes de muy bajo riesgo, ya que podrían ser manejados de forma segura en los SUH y recibir el alta de forma precoz, evitando por tanto hospitalizaciones innecesarias.

En este escenario, una estrategia que aúne información clínica inmediata y biomarcadores, podría redundar en un beneficio para la toma de decisiones en el área de urgencias. Por este motivo, en el presente trabajo se evaluó la mortalidad precoz a 7 y 14 días, además de la mortalidad a medio y a largo plazo. De hecho, como se detalla más adelante, uno de los principales hallazgos del trabajo es que, en general,

la capacidad de discriminación en todos los modelos de riesgo, con y sin biomarcadores, es superior a los 7 días y disminuye con el tiempo, por lo que dicha información debe ser usada para la toma de decisiones en el propio SUH.

En el presente trabajo, se evaluaron tres nuevos biomarcadores, Copeptina, MR-proADM e IL-6, junto a los que ya disponen de evidencia previa, NTproBNP y Troponinas. Todos los biomarcadores analizados en nuestra población, de forma global, mostraron niveles mucho más elevados que los descritos para individuos sanos (tabla 34). Al analizar sus concentraciones en función de la supervivencia de los pacientes con ICA, todos ellos presentaron niveles más elevados en los grupos de pacientes que fallecen, independientemente del momento en que lo hacen (tabla 36). No se ha encontrado bibliografía que compare los niveles de estos biomarcadores en mortalidad a 7 días, de especial interés para los médicos de urgencias. Sólo Peacock WF y col,¹²⁸ evaluaron la mortalidad a los 14 días en un subanálisis de la cohorte del estudio BACH.¹¹⁴ Este trabajo incluyó 466 pacientes con una media de edad de casi 71 años, que acudieron a urgencias por disnea aguda y finalmente fueron diagnosticados de ICA. Los pacientes que habían fallecido, en un seguimiento a los 14 días, habían presentado niveles significativamente más elevados de Copeptina y de MR-proADM en el momento de su atención en los SUH. Sin embargo, aunque los niveles de NTproBNP fueron más elevados en los pacientes fallecidos (Md =8014 pg/mL), las diferencias con los supervivientes (Md =5114 pg/mL) no fueron estadísticamente significativas ($p =0.207$). Una causa que puede explicar esta diferencia con respecto a nuestros resultados, es la mayor edad de nuestros pacientes, puesto que, como ya se ha descrito previamente, las concentraciones de los péptidos natriuréticos se incrementan con la edad. Otros autores,²³⁴ encontraron resultados que sí son concordantes con los del presente trabajo para la Copeptina a 30 días de seguimiento. De un total de 287 sujetos atendidos en los servicios de urgencias por disnea aguda, 154 pacientes presentaron ICA y a los 30 días fallecieron más de un 13%, mostrando niveles de Copeptina significativamente más elevados que los pacientes que sobrevivieron en ese periodo de tiempo. En esta misma población se describieron resultados similares para la MR-proADM y el NTproBNP, cuando se analizó la mortalidad a largo plazo (un año), con un 23% de pacientes fallecidos.¹¹⁸ Gegenhuber A y col,²⁰⁷ realizaron una evaluación comparativa de varios biomarcadores como predictores de mortalidad a un año de seguimiento, en 137 pacientes diagnosticados de ICA que acudieron a urgencias por disnea aguda, de los cuales falleció cerca del 30%. Estos autores encontraron resultados análogos a los de nuestro trabajo para los biomarcadores que evaluaron: BNP, región media del propéptido natriurético atrial (MRproANP), MR-proADM y Copeptina. Todos ellos,

presentaron concentraciones significativamente superiores en el grupo de pacientes fallecidos. En otro estudio, realizado en 92 pacientes con ICA y una media de edad de 66 años, se encontró que los niveles de IL-6 y de NTproBNP también fueron significativamente más altos en aquellos pacientes que no sobrevivieron (35%) durante el periodo de seguimiento de un año.¹⁴⁹

Actualmente, para que cualquier marcador pueda implementarse en la práctica clínica, se considera fundamental que añada información relevante sobre el modelo clínico. En el presente trabajo, como modelo clínico y bioquímico de comparación, se utilizó el publicado en el estudio MOCA.⁹⁴ Una gran parte de las variables incluidas en este modelo evidenciaron su capacidad predictiva en trabajos previos de pacientes con ICA.^{235,236,237} Como aspecto positivo adicional, este modelo incluye la función renal que afecta a la mayor parte de los biomarcadores estudiados.

En el presente trabajo, se observó que la capacidad predictiva de los distintos modelos obtenidos disminuía a medida que aumentaba el tiempo de seguimiento (figura 22). Así, para el modelo clínico, el modelo para evaluar la mortalidad a 7 días mostró un AUC de 0.77, que disminuyó hasta 0.66 después de 180 días tras la asistencia en los SUH (tabla 37). En general, este mismo comportamiento se repitió tanto para los modelos obtenidos con los biomarcadores por sí solos, como para la combinación de estos entre sí o con el modelo clínico, de manera que a corto plazo se encontraron mayores AUC que fueron disminuyendo a medio y largo plazo (tabla 37). Por tanto, la estrategia de identificar pacientes de alto riesgo tiene una mayor capacidad predictiva en la mortalidad muy precoz, que en el presente estudio se estableció a los 7 días; un tiempo en clara relación con el manejo inicial del paciente en urgencias. En el estudio realizado por Peacock WF y col¹²⁸ en 466 pacientes con ICA atendidos en los SUH, se evaluó la capacidad pronóstica de mortalidad a 14 y 90 días de seguimiento para varios biomarcadores, entre los que se encontraban NTproBNP, Troponinas (T o I), MR-proADM y Copeptina, además de otras variables clínicas. Describieron que, entre 14 y 90 días de seguimiento, los valores de AUC para pronóstico de mortalidad disminuían en el caso de la Copeptina (de 0.80 a 0.71), para las troponinas (de 0.76 a 0.71) y con la combinación de Copeptina y MR-proADM (de 0.82 a 0.76), coincidiendo con nuestros resultados. Sin embargo, para MR-proADM los valores de AUC se mantenían (AUC: 0.74) y, en el caso del NTproBNP, aumentaban con el paso del tiempo (de 0.59 a 0.71), mientras que para este último en nuestro trabajo disminuye ligeramente (de 0.66 a 0.64), aunque sin observarse diferencias estadísticamente significativas. Entre las causas que podrían explicar estas diferencias con respecto al NTproBNP, es la mayor edad y la mayor proporción de mujeres, así como también la mayor proporción de pacientes con arritmias en nuestra población,

respecto a la muestra correspondiente al trabajo de Peacock WF y col, factores que como ya se ha descrito, elevan las concentraciones de los péptidos natriuréticos.

De todos los biomarcadores estudiados, la Copeptina fue la única que, por sí sola, demostró una capacidad pronóstica igual o incluso superior a la del modelo clínico en los distintos seguimientos temporales. Así, en el caso de la mortalidad a 7 días de seguimiento, la Copeptina presentó un AUC de 0.77, similar a la del modelo clínico, mientras que en el resto de seguimientos temporales, las AUC de este biomarcador fueron superiores a las de dicho modelo (0.78; 0.72; 0.71; 0.71 para la Copeptina y 0.73; 0.67; 0.66: 0.66 para el modelo clínico a 14; 30; 90 y 180 días respectivamente) (tabla 37). Stoiser B y col,¹²⁵ fueron pioneros en demostrar la capacidad pronóstica de la Copeptina en pacientes con IC avanzada. Estos autores estudiaron su valor pronóstico en una población de 268 pacientes con una media de 71 años de edad y diagnóstico de IC en estadio NYHA III-IV. Aproximadamente, el 31% de los pacientes falleció en un periodo de seguimiento de 24 meses y los resultados de las curvas ROC mostraron que la Copeptina tenía un valor pronóstico de mortalidad ligeramente superior al del BNP con AUC de 0.67 y 0.66, respectivamente. Aunque en dicho estudio, el tiempo de seguimiento de los pacientes es muy amplio y el péptido natriurético evaluado es el BNP, en lugar de NTproBNP, los resultados son concordantes con los obtenidos en nuestro trabajo, y están en consonancia con la ampliamente conocida utilidad pronóstica de ambos péptidos. Otros autores encontraron resultados similares para un periodo de tiempo de seguimiento de 30 días en una cohorte de 157 pacientes con ICA.²³⁴ A pesar del menor tamaño muestral, en este caso la Copeptina mostró una mayor capacidad pronóstica que el NTproBNP y el BNP. Cabe destacar el incremento significativo de la mortalidad que se observó en el grupo de pacientes con niveles de Copeptina dentro del cuarto cuartil, comparado con los otros cuartiles, hallazgo que también apoyan nuestros resultados (figura 23). Por otra parte, Von Haehling S y col²³⁸ evaluaron la capacidad predictiva de mortalidad de la MR-proADM y el NTproBNP a 3, 6 y 12 meses de seguimiento, en 501 pacientes europeos que presentaban ICC. El 92% de la población estudiada fueron hombres y su media de edad fue de 63 años con mortalidades a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento de 6.5%, 10% y 16.4%, respectivamente. Estos autores encontraron que no había diferencias significativas en el valor pronóstico de ambos biomarcadores en los seguimientos temporales estudiados, pero sí observaron que la capacidad pronóstica de la MR-proADM y del NTproBNP disminuía con el paso del tiempo (AUC de 0.81; 0.76; 0.72 para la MR-proADM y de 0.79; 0.76 y 0.75 para el NTproBNP a 3, 6 y 12 meses, respectivamente), lo que de nuevo concuerda con nuestros resultados. Sin embargo, en nuestro trabajo observamos AUCs más bajas (tabla 37) que las

descritas en dicho estudio (AUC de 0.61 para la MR-proADM y de 0.64 y 0.60 para el NTproBNP a 3 y 6 meses, respectivamente). Estas diferencias pueden ser fruto de la distinta selección de población realizada, ya que en dicho estudio se reclutaron pacientes con ICC, más jóvenes y con un porcentaje de mujeres de tan sólo un 8%.

Masson S y col²⁰⁶ estudiaron varios biomarcadores en una población muy amplia, 1237 pacientes, con ICC. Entre sus resultados, cabe destacar que el NTproBNP (AUC =0.73) presentó un valor pronóstico superior al de la MR-proADM (AUC =0.70) y en ambos casos fue mayor que el ofrecido por la Copeptina (AUC =0.66), para un tiempo de seguimiento de 3.9 años, durante el cual falleció cerca de un 27% de los pacientes. Hay que mencionar que en este estudio se compararon las AUC de los distintos biomarcadores con respecto a la obtenida para el NTproBNP y tan sólo se encontraron diferencias significativas con el AUC de la Copeptina. Las diferencias con nuestros resultados probablemente se deban de nuevo al tipo de población estudiada (pacientes con ICC estable) y además al largo periodo de tiempo en el que se realizó el seguimiento.

Con respecto a la combinación de biomarcadores, en nuestra serie de pacientes la mejor capacidad pronóstica se obtuvo al combinar Copeptina y NTproBNP, lo que mejoró notablemente la capacidad de discriminación de mortalidad de este último por sí solo. Además, como se detalla en la tabla 37, las AUC obtenidas para esta combinación fueron superiores a las del modelo clínico para todos los tiempos de seguimiento (0.73; 0.66; 0.64; 0.64; 0.60 para el NTproBNP; 0.82; 0.78; 0.72; 0.71; 0.69 para Copeptina más NTproBNP y 0.77; 0.73; 0.67; 0.66: 0.66 para el modelo clínico a 7; 14; 30; 90 y 180 días respectivamente). Por tanto, la mayor capacidad de discriminación se obtuvo con la combinación de Copeptina y NTproBNP, donde la Copeptina identifica a los individuos de menor riesgo y el NTproBNP a aquellos de mayor riesgo. Ambos mostraron además una correlación moderada, que soporta su valor complementario. Peacock WF y col,¹²⁸ describieron valores de AUC para el NTproBNP a 14 días de seguimiento inferiores a los del presente estudio (0.59 frente a 0.66) y más elevados para Copeptina (0.80 frente a 0.78) y para MRproADM (0.74 frente a 0.67), siendo la combinación de estas dos últimas la que tuvo una mayor capacidad predictiva con un AUC superior a 0.81, mientras que en nuestro trabajo para dicha combinación se obtuvo un AUC de 0.75. Sin embargo, a 90 días de seguimiento estos autores encontraron valores del AUC más elevados para el NTproBNP que en nuestro caso (0.71 frente a 0.64). Al igual que ocurría a 14 días de seguimiento, la MRproADM (0.74 frente a 0.61) y la combinación de esta con Copeptina (0.76 frente a 0.67) también mostraron AUC superiores en esa población, mientras que la Copeptina mostró la misma AUC en ambos trabajos (0.71). Estas

diferencias, pueden deberse a la mayor edad de nuestra población y al predominio de mujeres, así como a las diferencias en el resto de variables clínicas y de laboratorio usadas en el ajuste. Por otra parte, la diferencia en la proporción de pacientes que fallece en los seguimientos temporales analizados en ambos estudios es más acusada a 90 días de seguimiento, ya que varía de un 11% en el estudio descrito hasta un 15% en el presente trabajo. En un estudio más reciente, otros autores²³⁹, evaluaron la capacidad pronóstica de la Copeptina y el NTproBNP a 90 días de seguimiento, en 129 pacientes con ICA severa. Los resultados mostraron que el NTproBNP con un AUC de 0.66, fue mejor predictor que la Copeptina cuya AUC fue de 0.60, y la combinación de ambos biomarcadores ofreció un AUC de 0.67. Sin embargo no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre dichas AUCs. Estos resultados son opuestos a los de nuestro trabajo y, entre las causas que podrían explicar estas diferencias, cabe destacar dos. Por un lado, todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron una ICA severa con estadio NYHA III-IV confirmado por dos cardiólogos; y, por otra parte, al evaluar el pronóstico, además de la mortalidad, se incluyeron las rehospitalizaciones de los pacientes por descompensación de la ICA dentro del periodo de seguimiento. Además, hay que tener en cuenta que el número de pacientes incluido en el estudio fue relativamente pequeño, siendo todos ellos provenientes de un solo centro hospitalario.

Finalmente, todas las combinaciones del modelo clínico con uno o varios biomarcadores añadieron capacidad pronóstica sobre este modelo, siendo las combinaciones con los biomarcadores Copeptina y NTproBNP por un lado y con Copeptina y MR-proADM por otro, las que mostraron una mayor capacidad de discriminación mantenida a lo largo del tiempo (tabla 37). No obstante, a medida que pasa el tiempo, el valor del AUC va disminuyendo (0.90; 0.82; 0.77; 0.72; 0.71 para modelo clínico más Copeptina más NTproBNP; 0.90; 0.82; 0.75; 0.71; 0.70 para modelo clínico más Copeptina más MR-proADM y 0.77; 0.73; 0.67; 0.66: 0.66 para el modelo clínico a 7; 14; 30; 90 y 180 días, respectivamente). A corto plazo (7 y 14 días) la combinación del modelo tanto con Copeptina y NTproBNP como con Copeptina y MR-proADM mostraron valores de AUC similares, mientras que a medio y largo plazo (30, 90 y 180 días) la combinación con los biomarcadores Copeptina y NTproBNP fue ligeramente superior. En un estudio previo,²⁴⁰ realizado en una población de 557 pacientes con ICA se evaluó la capacidad pronóstica de mortalidad de la Copeptina a 90 días de seguimiento, tiempo en el cual fallecieron el 11.5% de los pacientes. Los autores encontraron que la combinación de Copeptina y NTproBNP, junto con algunas variables clínicas como la presión arterial sistólica, la función renal valorada mediante la creatinina y niveles de sodio inferiores a 135 mmol/L así como también el IMC,

fueron capaces de predecir la mortalidad a 90 días con valores de AUC de 0.75, similares a los observados en este trabajo para la combinación del modelo clínico con Copeptina y MR-proADM en dicho periodo de tiempo (AUC =0.72).

La MRproADM es el biomarcador que menor información pronóstica aporta cuando se controla el modelo clínico, junto con el NTproBNP. Esto también se ha descrito para la mortalidad a muy largo plazo (5 y 13 años) en un estudio de 470 pacientes estables con ICC y FEVI preservada, atendidos en un centro de atención primaria.²⁴¹ Hay que destacar que en este estudio las AUC de la MR-proADM y del NTproBNP disminuyeron con el paso del tiempo (0.68; 0.61 para MR-proADM y 0.78; 0.64 para NTproBNP a 5 y 13 años de seguimiento), lo que concuerda con nuestros resultados. En nuestra población, no seleccionada, la mediana de la FEVI fue del 50%, lo que podría justificar la superioridad del NTproBNP sobre la MRproADM. Además, la elevada correlación entre ambos biomarcadores, sugiere que pueden estar reflejando aspectos fisiopatológicos similares del episodio agudo de IC.⁹⁸ No obstante, sería necesario valorar este biomarcador en distintos intervalos de NTproBNP para identificar el grupo de pacientes en que pudiese aportar información potencial en relación al pronóstico.

Con respecto a la IL-6, existen pocos estudios que evalúen este biomarcador en pacientes con ICA, y en ningún caso se incluyó un número de pacientes importante. Si bien es un marcador que, de forma independiente no aporta información pronóstica de mortalidad, una vez controlados el resto de factores clínico-analíticos, incluyendo el NTproBNP, tiene una buena correlación con la mortalidad, sobre todo de forma más precoz. De hecho, aquellos pacientes que se encuentran en el cuarto cuartil de IL-6 presentan una mortalidad muy superior a los 7 y 14 días, con HR superiores a 3 (figura 24). Estos resultados sugieren que puede ser un marcador prometedor para su utilización en los SUH.

Los valores de troponina tampoco aportaron información pronóstica significativa. Sin embargo, estos resultados pueden estar sesgados debido al uso de diferentes tipos de troponinas en los distintos hospitales participantes, ya que dos hospitales utilizaron troponina I ultrasensible, otros dos hospitales troponina T ultrasensible y finalmente otro hospital utilizó troponina I, y también al hecho de haber normalizado los resultados de troponina para realizar el análisis global, ya que al dividir la población de estudio en función del tipo de troponina utilizado, algunos de los grupos resultantes tenían un tamaño muestral muy pequeño y con pocos eventos de mortalidad.

En la bibliografía se han publicado numerosos modelos que combinan distintas variables para estimar el riesgo de mortalidad, hospitalización o ambos en pacientes

con IC. Sin embargo, existe una gran variabilidad en determinados aspectos que hace difícil la comparación de estos modelos, como son por ejemplo la heterogeneidad de la población a estudio (pacientes hospitalizados, atendidos en los SUH, ambulatorios o mezcla de todos ellos), el tipo de IC (IC con disfunción ventricular, IC con función sistólica preservada, etc), las variables incluidas en los modelos (clínicas, fisiológicas, de laboratorio, etc) y las causas de mortalidad (todas, enfermedad coronaria, IC, etc). La literatura referida a los modelos en pacientes con ICA es muy escasa, de hecho en una revisión que analizó los factores que influían en la capacidad predictiva de los modelos para predecir mortalidad y/o hospitalización por IC en pacientes con este síndrome, se encontró que tan sólo 10 de los 117 modelos publicados se referían a pacientes con ICA y en ellos las variables incluidas de forma más frecuente fueron la PAS, el sodio, la creatinina, el nitrógeno ureico, la edad, el sexo, las admisiones por IC, la demencia, el cáncer y la enfermedad cerebrovascular.²⁴² En otra revisión en la que se analizan 64 modelos predictivos multivariantes, sin distinguir entre ICA e ICC, los autores describen que a pesar de las múltiples diferencias en el entorno clínico, las características de la población y el uso de variables candidatas, algunas variables emergen como fuertes predictores de riesgo en los distintos estudios (edad, función renal, PA, niveles de sodio, FE, sexo, niveles de BNP o NTproBNP, clase funcional NYHA, diabetes, IMC y capacidad de ejercicio).²⁴³

Teniendo en cuenta la escasa bibliografía referida a población con ICA y que la gran mayoría de las publicaciones además estiman el riesgo a largo plazo, entre las contribuciones del presente trabajo de tesis doctoral, cabe destacar que una estrategia multimarcador que combine un modelo clínico junto con NTproBNP y Copeptina proporciona una mayor capacidad de mortalidad a corto y medio plazo y que además la capacidad predictiva de los distintos biomarcadores es mejor a corto plazo (7 y 14 días), disminuyendo con el tiempo.

Por otra parte, la Copeptina presentó una alta sensibilidad aportando un alto valor predictivo negativo para predecir la mortalidad precoz a 7 y 14 días en estos pacientes. No se ha encontrado bibliografía que valore la sensibilidad de la Copeptina por tanto, este es el primer trabajo que describe su alto valor predictivo.

3.2 Utilidad en el pronóstico de reingreso y de eventos adversos

Pocas publicaciones evalúan el reingreso o los eventos adversos que pueden sufrir los pacientes con ICA a corto o medio plazo y, mayoritariamente, estudian el pronóstico de variables clínicas, sin tener en cuenta resultados de biomarcadores, lo que, si bien dificulta la comparación de nuestros resultados, justifica el interés de nuestro estudio.

En el presente trabajo, las tasas de reingreso de los pacientes con ICA fueron de aproximadamente un 6%, 14% y 25% para 7, 14 y 30 días respectivamente (figura 25). Según algunos autores,²⁴⁴ aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con diagnóstico principal de IC es readmitido en el hospital dentro de los 30 días posteriores al alta, lo que coincide con nuestros resultados. Au AG y col,²⁴⁵ para el mismo tiempo de seguimiento, refieren tasas que rondan el 20%, lo que confirman Reynolds K y col²⁴⁶ en un estudio realizado en una cohorte de 19927 pacientes con IC, de los cuales un 47% fueron mujeres y la media de edad fue 74 años. Estos autores describieron que el 21% de los pacientes reingresó en un periodo de tiempo de 30 días. Estos resultados son ligeramente inferiores a los de nuestro estudio, lo que puede ser debido a la diferencia de edad de las poblaciones estudiadas, en nuestro caso se trata de pacientes más ancianos y por tanto con mayor presencia de comorbilidades, lo que facilita que el número de reingresos sea más elevado.

Nuestros resultados muestran que las concentraciones de todos los biomarcadores fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes que reingresó a 7 días de seguimiento, mientras que a 14 días, sólo las troponinas normalizadas seguían ofreciendo niveles significativamente más elevados en este grupo de pacientes (tabla 39). En cambio, a 30 días de seguimiento, tanto las concentraciones de troponina, como de Copeptina y de MR-proADM mostraron diferencias significativas según el paciente sufriese o no reingreso en ese periodo de tiempo. Cabe destacar que en nuestro trabajo, como ya se mencionó, debido a la heterogeneidad de los ensayos utilizados para determinar las troponinas, fue necesario normalizar sus resultados, lo que dificulta la comparación de resultados con otros estudios. Sudharshan S y col,²⁴⁷ encontraron resultados discordantes a los del presente trabajo. Estos autores estudiaron varios biomarcadores entre los que se encuentran el BNP y la troponina I ultrasensible para predecir el riesgo de readmisión a 30 y 60 días, en 101 pacientes con ICA y una media de edad de 61 años. Aproximadamente un 20% y un 36% de los pacientes estudiados fueron readmitidos a los 30 y 60 días de seguimiento, respectivamente. Sus resultados muestran que sólo los niveles de BNP son significativamente más elevados en el grupo de pacientes que

reingresa en ambos periodos de tiempo. Una de las causas que podría explicar las diferencias encontradas con respecto a los resultados ofrecidos por el BNP en este estudio y el NTproBNP en nuestro trabajo, puede deberse a las características de la población, puesto que nuestros pacientes son más ancianos y con una mayor representación de mujeres.

En el estudio BACH,¹¹⁴ se evaluó la capacidad pronóstica de rehospitalización de la MR-proADM y el NTproBNP en 568 pacientes con ICA, con una media de edad de 71 años y casi un 63% de representación masculina. Los porcentajes de pacientes readmitidos a 7, 30 y 90 días fueron respectivamente de un 4%, un 19% y un 36%. Estos autores encontraron que la capacidad pronóstica de ambos biomarcadores disminuyó de 7 a 30 días, pero no fue así a 90 días (0.54, 0.51, 0.51 para la MR-proADM y 0.541, 0.501, 0.536 para el NTproBNP a 7, 14 y 90 días). Estos resultados muestran una escasa capacidad pronóstica para ambos biomarcadores, inferior a la encontrada en nuestro trabajo (0.65, 0.60 para la MR-proADM y 0.65, 0.55 para el NTproBNP a 7, y 30 días). Las diferencias pueden ser debidas a que en nuestro caso el porcentaje de reingresos es superior tanto a 7 como a 30 días y que además nuestra población es más mayor y con más representación femenina, lo que conlleva que nuestros pacientes presenten más comorbilidades aumentando el riesgo de reingreso.

En el estudio realizado por Stoiser B y col,¹²⁵ en 268 pacientes con ICC y una media de edad de 71 años, evaluaron el valor pronóstico de la Copeptina a largo plazo. Estos autores encontraron que tanto la Copeptina como el BNP presentaron concentraciones significativamente más elevadas en el grupo de pacientes que reingresó (46%) en un periodo de seguimiento de 24 meses. En nuestro trabajo no se evaluó el pronóstico a tan largo plazo, aunque sería interesante conocer el comportamiento de la Copeptina a largo plazo para confirmar estos resultados.

Recientemente, Demissei BG y col²⁴⁸ evaluaron un amplio número de biomarcadores, entre los que se encuentran el BNP, la TnI, la IL-6 y la proADM, en 1653 pacientes hospitalizados por ICA. Estos autores describieron que los niveles de estos biomarcadores fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes que falleció o fue rehospitalizado por un nuevo episodio de ICA en un periodo de 30 días tras el alta previa (12%), frente a los pacientes que presentaron una buena evolución. Estos resultados son similares a los del presente trabajo, en el que se evaluó el péptido natriurético NTproBNP, así como la MR-proADM que deriva de la proADM, por lo que los resultados se consideran comparables. Sin embargo la proporción de pacientes que sufre un evento adverso en nuestro trabajo es

aproximadamente de un 30%, muy superior a la de este estudio, lo que puede ser debido a que en nuestro caso en los eventos adversos además de la mortalidad se incluyen las consultas del paciente a los servicios de urgencias por un nuevo episodio de ICA, independientemente de que a posteriori sean hospitalizados o dados de alta desde dicho servicio.

Un estudio mencionado previamente,²³⁹ evaluó la capacidad pronóstica de mortalidad y reingreso de los biomarcadores Copeptina y NTproBNP, en 129 pacientes con ICA severa, a 90 días de seguimiento. Los valores de AUC para la Copeptina, el NTproBNP y su combinación fueron 0.60, 0.66 y 0.67, respectivamente. Estos valores son superiores a los encontrados en nuestros resultados (tabla 40) para cualquier tiempo de seguimiento, que además de valorar distintos momentos temporales, en nuestro caso la capacidad pronóstica valoró exclusivamente episodios de reingreso.

A la vista de los resultados, es necesario realizar más estudios que evalúen el valor pronóstico real de estos biomarcadores en poblaciones más homogéneas y en diferentes momentos temporales.

4. Limitaciones

- Entre las limitaciones que presenta nuestro estudio, quizás la más importante es la utilización de un modelo clínico elaborado con una cohorte de pacientes distinta a nuestra población. No obstante, su capacidad pronóstica se valoró en nuestra población obteniendo buenos resultados. Además, la mayor parte de las variables que incluye el modelo clínico ya han demostrado su capacidad pronóstica en modelos realizados con una población similar a la de nuestro estudio.
- Otra de las limitaciones es no disponer de resultados de ecocardiografía para poder correlacionar con el pronóstico y con los valores de los biomarcadores. Sin embargo, como ya se ha publicado, la disponibilidad de la ecocardiografía en los pacientes atendidos en urgencias es escasa ya que suele ser población añosa y con presencia de muchas comorbilidades, a la que se trata la agudización del episodio, pero no en todos los casos se hacen más estudios.
- La determinación de distintos tipos de troponina en la población estudiada, fue otra de las principales limitaciones que además dificultó la comparación de nuestros resultados con la bibliografía existente. El hecho de que no todos los pacientes contasen con esta determinación (el 26% no tenía resultado de troponina), impidió que se pudiese tratar cada tipo de troponina como variable independiente, ya que el tamaño muestral de algunos grupos era muy escaso.
- La falta de datos disponibles referentes al peso y la talla de la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio, limitó el estudio de la variable IMC de conocida importancia en la ICA. El propio funcionamiento de los servicios de urgencias y la prioridad que supone el tratamiento de estos pacientes para llevar a cabo la estabilización del episodio agudo, son causas que pueden explicar la falta de estas variables.

Conclusiones

- ↪ El paciente tipo que acude a los SUH españoles por un episodio de ICA es un paciente de más de 80 años, con disnea, ICA normotensiva de grado NYHA III-IV y con tasas de reingreso y mortalidad a 30 días del 25% y del 7%, respectivamente.
- ↪ Para realizar una correcta valoración de resultados de Copeptina en un paciente con ICA, la función renal, la PAS y el estado cardiorrespiratorio son las variables de mayor influencia a tener en cuenta.
- ↪ MR-proADM presenta asociación con el FG, la PAS, los signos clínicos de congestión y el grado de dependencia del paciente.
- ↪ De los tres nuevos marcadores evaluados, la IL-6 es el que menos asociación presenta con las variables clínicas y antropométricas que se consideran más relevantes en un paciente con ICA.
- ↪ La capacidad predictiva de mortalidad de los distintos biomarcadores es mejor a corto plazo y disminuye con el paso del tiempo.
- ↪ La Copeptina como marcador aislado es el que presenta la mayor sensibilidad y aporta un elevado valor predictivo negativo para excluir mortalidad precoz a 7 y a 14 días en los pacientes con ICA.
- ↪ Una estrategia multimarcador que combine un modelo clínico junto con NTproBNP y Copeptina es la que proporciona una mayor capacidad predictiva de mortalidad a corto y medio plazo (7 y 30 días respectivamente).
- ↪ La combinación de los biomarcadores con un modelo clínico a corto-medio plazo, no aporta valor pronóstico significativo para el reingreso o la presencia de eventos adversos.

Anexos

Anexo 1: Hoja de recogida de datos

Hoja de recogida de datos, estudio EAHFE-5

Registro:

BLOQUE 1: Datos de filiación. Hospital: Número identificación:

Fecha de nacimiento: Fecha de inclusión: Sexo: H M

BLOQUE 2: Triage. MTS SET

R	N	A	V	a
1	2	3	4	5

 Peso: Talla: PAS/PAD: FiO₂:

F.Card: F.Resp: Sat O₂: Temperatura:

Traslado al SUH:

Med	No Med	PP	
O ₂	diu	NTG	VMNI

BLOQUE 3: Antecedentes personales.

- HTA <input type="checkbox"/> - ACV <input type="checkbox"/> - DM <input type="checkbox"/> - FA <input type="checkbox"/> - DL <input type="checkbox"/> - Arteriopatía <input type="checkbox"/> - CI <input type="checkbox"/> - Valvulopatía <input type="checkbox"/> - IRC <input type="checkbox"/> - EPOC <input type="checkbox"/>	- Deterioro cognitivo <input type="checkbox"/> - Neoplasia <input type="checkbox"/> - Cirrosis <input type="checkbox"/> - Tabaco <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> - ICC previa <input type="checkbox"/> -Nº ingresos ultimo año: <input style="width: 50px;" type="text"/> -Fecha ultimo ingreso: d/m/a <input style="width: 50px;" type="text"/>	- NYHA BASAL: <input type="checkbox"/> I (No síntomas) <input type="checkbox"/> II (Síntomas con actividad ordinaria) <input type="checkbox"/> III (Síntomas con actividad menor a la ordinaria) <input type="checkbox"/> IV (Síntomas en reposo) <input type="checkbox"/> -Barthel BASAL: (mes previo) <input style="width: 50px;" type="text"/> Por ICA: SI / NO <input style="width: 100px;" type="text"/>
--	--	--

- Ecocordio previa: SI N - Tipo disfunción: SIS DIAST DESC - FEVI:

Déficit visual y/o auditivo: Vive con/en: Sol Cuidado Resid. Caidas previas: Incontinencia:

BLOQUE 4: Datos del episodio agudo.

T • EAP Hipertensivo (PAS > 160 mmHg) <input type="checkbox"/> i • ICA no Hipotensiva (PAS 100-160 mmHg) <input type="checkbox"/> p • ICA Hipotensiva (PAS<100 mmHg) sin shock <input type="checkbox"/> o • ICA Hipotensiva con shock <input type="checkbox"/> d • ICA derecha aislada <input type="checkbox"/> e • ICA asociada a SCA <input type="checkbox"/> l C A	SINTOMAS DE HIPOPERFUSIÓN: • Extremidades frías <input type="checkbox"/> • Palidez <input type="checkbox"/> • Retraso del relleno capilar <input type="checkbox"/> • Livedo reticularis <input type="checkbox"/> • Depresión del sensorio/inquietud <input type="checkbox"/> - Barthel del episodio: <input style="width: 50px;" type="text"/>	SINTOMAS CONGESTIVOS: • Disnea <input type="checkbox"/> • Ortopnea <input type="checkbox"/> • DPN <input type="checkbox"/> • PVY aumentada <input type="checkbox"/> • Hepatomegalia <input type="checkbox"/> • Edemas periféricos <input type="checkbox"/> • Taquicardia en reposo <input type="checkbox"/> • Tercer ruido <input type="checkbox"/> • Crepitantes <input type="checkbox"/> • Cardiomegalia <input type="checkbox"/> • Derrame pleural <input type="checkbox"/>
---	--	---

NYHA del episodio: I II III IV

Factor precipitante: Infección FA rapida Anemia Crisis HTA Incumplimiento tto Otros Desconocido

Comer: (0-Incapaz, 5-Necesita ayuda, 10-Independiente) <input type="checkbox"/>	Subir y bajar escaleras: (0-Incapaz, 5-Necesita ayuda, 10-Independiente) <input type="checkbox"/>	Vestirse/Desvestirse: (0-Incapaz, 5-Necesita ayuda, 10-Independiente) <input type="checkbox"/>
Trasládarse de silla a cama: (0-Incapaz (no sedestación), 5-Necesita ayuda importante, 10-Necesita ayuda, 15-Independiente) <input type="checkbox"/>	Aseo personal: (0-Necesita ayuda, 5-Independiente) <input type="checkbox"/>	Control de heces: (0-Incontinente, 5-Accidente casual, 10-Continente) <input type="checkbox"/>
Deambulaci3n: (0-Inmovil, 5-Independiente en silla de ruedas, 10-Necesita ayuda de una persona, 18-Independiente excepto andador) <input type="checkbox"/>	Bañarse/Ducharse: (0-Necesita ayuda, 5-Independiente) <input type="checkbox"/>	Control de orina: (0-Incontinente, 5-Accidente casual, 10-Continente) <input type="checkbox"/>
	Ir al retrete: (0-Incapaz, 5-Necesita ayuda, 10-Independiente) <input type="checkbox"/>	

Figura 26: Hoja de recogida de datos (anverso)

BLOQUE 5: Tratamiento del paciente.

	CRONICO	ALTA
• Diuréticos de asa		
• Diuréticos tiazídicos		
• Antagonistas de la aldosterona		
• IECAs		
• ARA II		
• Calcioantagonistas		
• Alfabloqueantes		
• Betabloqueantes	Tipo: Dosis:	
• Digoxina		
• Amiodarona		
• Nitratos		
• Ivabradina		
• Antiagregantes		
• Antivitaminas K		
• Nuevos ACOs		
• Estatinas		
• B2 agonistas		
• Bromuro de ipratropio o tiotropio		
• Antibióticos la semana previa		
• AINES la semana previa		
• Corticoides orales		
• Marcapasos		
• DAI		
• Resincronización		

Tratamiento urgente del paciente.

- Oxigenoterapia convencional
- CPAP Bousignac
- BIPAP
- IOT y Ventilación mecánica
- Furosemida en BOLO
- Furosemida en PERFUSIÓN
- Furosemida en BOLO+PERFUSIÓN
- Nitratos endovenosos
- Morfina
- Dobutamina
- Dopamina
- Noradrenalina
- Levosimendan
- Digoxina
- Amiodarona
- Broncodilatadores B2 agonistas
- Antibióticos
- Bromuro de ipratropio o tiotropio
- Corticoides endovenosos
- Betabloqueantes
- IECAs/ARA II
- Estatinas
- Trasfusión de sangre
- Antiagregantes
- Anticoagulantes

BLOQUE 6: Pruebas complementarias.

- Hemoglobina	<input type="text"/>	- Glucosa	<input type="text"/>	- Tnl	<input type="text"/>	- PCR	<input type="text"/>
- Hematocrito	<input type="text"/>	- Urea	<input type="text"/>	- TnT	<input type="text"/>	- PCT	<input type="text"/>
- RDW	<input type="text"/>	- Creatinina	<input type="text"/>	- hsTnT	<input type="text"/>	- paCO2	<input type="text"/>
- Leucocitos	<input type="text"/>	- Sodio	<input type="text"/>	- BNP	<input type="text"/>	- pH	<input type="text"/>
- Plaquetas	<input type="text"/>	- Potasio	<input type="text"/>	- NTproBNP	<input type="text"/>	- Lactato	<input type="text"/>
- Volumen plaquetar	<input type="text"/>						

ECG: Sin. FA HVI BRI MC

BLOQUE 7: Fin del episodio.

ALTA: INGRESO: Paso por Unidad de Observación
(el paso por la UO no supone un ingreso):

Lugar de ingreso: Cardiología MI Geriátria UVI/Coronarias UCEU Otro

Tipo de alta: Domicilio Residencia Hospitalización a domicilio Cuidador: SI NO

BLOQUE 8: Seguimiento.

Fecha del alta: Fecha del contacto
(entre los 30 y los 60 días tras la asistencia):

Mortalidad: Si No Fecha de la muerte: ¿Es intrahospitalaria? Si No

Reingreso o reconsulta: Si No Fecha:

Fecha del segundo contacto (a partir del año de la inclusión del paciente): Mortalidad: Si No Fecha:

Figura 27: Hoja de recogida de datos (reverso)

Anexo 2: Hoja de información para el paciente

Le invitamos a participar en el estudio de investigación titulado: “Factores asociados a la mortalidad a los 30 días y al año en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en los Servicios de Urgencias Hospitalarios”. Es importante que entienda en qué consiste el estudio antes de que confirme su participación. Por favor, lea detenidamente este documento y realice todas las preguntas que le puedan surgir.

Introducción:

La insuficiencia cardiaca es un motivo frecuente de consulta en los servicios de Urgencias Hospitalarios. Dentro de la valoración de la insuficiencia cardiaca se precisa valorar el riesgo de reconsulta en urgencias, rehospitalización o de muerte a corto y medio plazo. Esto se realiza mediante la entrevista clínica con el médico que realiza su atención, la práctica de diferentes exploraciones complementarias (electrocardiograma, radiografías, etc.) y un análisis de sangre en el cual se determinan diferentes parámetros (glucosa, urea, creatinina, troponinas, etc).

Existen datos de la exploración o de las exploraciones complementarias que se han asociado a reingreso y a mortalidad. El problema actual radica en la necesidad de encontrar aquellos factores que más se asocien a la mortalidad a corto y medio plazo y al reingreso hospitalario o consulta en los servicios de urgencias hospitalarios. Esto puede ayudarnos a mejorar el manejo de la insuficiencia cardiaca en estos servicios.

Por último, dentro de los factores analíticos, existen diferentes proteínas – sustancias que aumentan durante la enfermedad - que se han asociado como factor pronóstico en enfermedades como la cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio, anginas de pecho), la sepsis (infecciones graves) y otras enfermedades.

Objetivo:

El objetivo principal sería conocer los factores clínicos y analíticos asociados con la mortalidad precoz en pacientes que acuden al SUH por un episodio de insuficiencia cardiaca aguda, así como aquellos factores asociados al reingreso hospitalario o reconsulta en urgencias. También buscamos validar la distintos biomarcadores, como pronóstico en la insuficiencia cardiaca en Urgencias.

Procedimiento:

Para llevar a cabo este estudio se elegirán todos los pacientes que consulten en urgencias por insuficiencia cardiaca.

Se recogerán datos del ingreso (de la exploración física y de las exploraciones complementarias) y luego se realizará un seguimiento para vigilar su evolución mediante la consulta de la historia clínica o una llamada telefónica tras los primeros 30 días, a los 6 meses y al año de su consulta en urgencias por este motivo.

Recogida y almacenamiento de muestras de sangre:

Como hecho añadido se le solicita también su autorización para la obtención y donación de su muestra de sangre para que pueda ser conservada y utilizada en investigaciones biomédicas relacionadas con su enfermedad. La donación es voluntaria y su decisión no afectará a su atención médica. Si usted da el consentimiento para su uso, en cualquier momento puede revocarlo e incluso solicitar la destrucción de la muestra. Su mayor beneficio es el poder ayudar al avance de la medicina en beneficio de la sociedad. No obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la donación.

Se tomará una cantidad de sangre extra (6 mL) para el análisis de esas diferentes proteínas que aumentan durante la enfermedad a su llegada a urgencias. El destino de la muestra y el lugar de realización de los análisis bioquímicos es el Servicio de Bioquímica del Laboratorio de Medicina del HUCA. Las muestras, correctamente anonimizadas, se conservarán durante el periodo que dura el estudio y posteriormente serán destruidas.

Aproximadamente a los 30 días, a los 6 meses y al año del episodio, un profesional sanitario contactará con usted telefónicamente o consultará su historia clínica electrónica para comprobar si ha habido alguna incidencia tras su atención en urgencias.

Además, se adjuntarán a nuestra base de datos, los datos clínicos de interés referentes al evento actual y sus antecedentes médicos.

En cualquier caso, estos procedimientos no impedirán que usted reciba la atención médica adecuada en todo momento y se realiza de acuerdo a las normas de buena práctica clínica y a la declaración de Helsinki.

Riesgos:

Los riesgos que usted puede sufrir son los ocasionados por la extracción sanguínea que forma parte de la práctica clínica habitual. Los efectos secundarios son los ocasionados por la venopunción (pinchazo) como son el sangrado, la sensación de mareo, el hematoma o la infección.

Beneficios:

Usted no tendrá ningún beneficio por participar en el estudio. El conocimiento de dichos factores pronósticos así como de dicho marcador podría modificar la actitud diagnóstica y terapéutica futura en pacientes que consulten por un problema similar.

Participación voluntaria / Derecho a retirarse:

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria. Usted decide si quiere participar o no. Incluso si decide participar, podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Esta decisión no afectará nunca a su atención médica.

Permiso para la Revisión de las Historias Clínicas:

El médico que lleve el estudio o el personal que trabaje conjuntamente con él, recogerá información acerca de su historia clínica y la anotará en su base de datos. En cualquier caso, estos datos serán tratados de forma confidencial y anónima.

Sus datos siempre estarán protegidos siguiendo la ley 15/99 de protección de datos de carácter personal.

Preguntas e información:

En caso que usted tenga alguna pregunta, puede contactar con el médico que realiza el estudio.

Anexo 3: Formulario de consentimiento informado

Título del estudio: "Factores asociados a la mortalidad a los 30 días y al año en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en los Servicios de Urgencias Hospitalarios".

Yo (nombre y apellidos del participante o de su representante legal)

Don/Doña

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador)

Dr/Dra:.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha:

Firma del participante:

Fecha:

Firma del investigador/subinvestigador:

Título del estudio: “Factores asociados a la mortalidad a los 30 días y al año en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en los Servicios de Urgencias Hospitalarios”.

Yo (nombre y apellidos del participante o de su representante legal)

Don/Doña

deseo retirarme del estudio.

Fecha:

Firma del participante:

Bibliografía

1. Yancy CW, Jessup M, Butler J, Drazner MH, Geraci SA, Januzzi JL, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society and International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2013;128(16):e240-e327.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. Grupo de trabajo de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología. Elaborada en colaboración con la Asociación de Insuficiencia Cardíaca (ICA) de la ESC. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(10):938.e1-e59.
4. Ponikowski P, Voors A.A, Anker S.D, Bueno H, Cleland J.G.F, Coats A.J.S, 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(27):2129-200.
5. Ponikowski P, Voors A.A, Anker S.D, Bueno H, Cleland J.G.F, Coats A.J.S, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Desarrollada con la colaboración de la Heart Failure Association (HFA) de la ESC. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(12):1167.e1-e85.
6. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. International working group on acute heart failure syndromes. Acute heart failure syndromes. Current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958-68.
7. Dolgin M, and New York Heart Association. Criteria Committee Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th edition. Boston, Mass: Little and Brown;1994.
8. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of Heart Failure in Adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.

9. Killip T 3rd and Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20:457-64.
10. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1797-804.
11. Tripoliti EE, Papadopoulos TG, Karanasiou GS, Naka KK and Fotiadis DI. Heart Failure: Diagnosis, Severity Estimation and Prediction of Adverse Events Through Machine Learning Techniques. *Comput Struct Biotechnol J.* 2017;15:26-47.
12. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res.* 2013;113(6):646-59.
13. Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galvan E, Jimenez Navarro M, Alonso-Pulpon L, Muniz Garcia J, et al. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(10):1041-9.
14. Guha K and McDonagh T. Heart Failure Epidemiology: European Perspective. *Current Cardiology Reviews.* 2013;9:123-7.
15. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, et al. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(8):643-50.
16. Sayago-Silva I, García-López F and Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(8):649-56.
17. Bayes-Genis A, Avanzas P, Pérez de Isla L and Sanchis J. Acute heart failure: the unrecognized epidemic. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(3):243-4.
18. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17.
19. Parikh KS, Felker GM and Metra M. Mode of death after acute heart failure hospitalization. *Circ J.* 2016;80(1):17-23.
20. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: Clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51:213-28.
21. Pazos-López P, Peteiro-Vázquez J, Carcía-Campos A, García-Bueno L, De Torres JP and Castro-Beiras A. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:237-54.
22. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(5):518-27.

23. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG and McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):130-9.
24. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing not properly multinational study. *Am Heart J.* 2006;151(5):999-1005.
25. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund Ps, Gardner RS, Ariti CA, et al. MAGGIC investigators. Heart failure in younger patients: the meta-analysis global group in chronic heart failure (MAGGIC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2714-21.
26. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):544-58.
27. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart survey investigators. Heart failure association, European society of cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2725-36.
28. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al. EFICA Investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(7):697-705.
29. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M and Yancy CW. ADHERE Scientific advisory committee and investigators. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2007;153(6):1021-8.
30. Sato N, Kajimoto K, Asai K, Mizuno M, Minami Y, Nagashima M, et al. ATTEND Investigators. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J.* 2010;159(6):949-55.
31. Ducros L, Logeart D, Vicaut E, Henry P, Plaisance P, Collet JP, et al. CPAP collaborative study group. CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomised multicentre study. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1501-9.
32. Sporer KA, Tabas JA, Tam RK, Sellers KL, Rosenson J, Barton CW, et al. Do medications affect vital signs in the prehospital treatment of acute decompensated heart failure?. *Prehosp Emerg Care.* 2006;10(1):41-5.
33. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, Diercks DB, Lopatin M and Fonarow GC. Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail.* 2009;15(6):256-64.

34. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):537-41.
35. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Bucciarelli-Ducci C, Edvardsen T, Kitsiou A, et al. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(2):147-53.
36. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):290-301.
37. Llorens Soriano P, Miró O, Martín-Sánchez FJ, Herrero Puente P, Jacob Rodríguez J, Gil V, et al. Manejo de la insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias, emergencias y unidades adscritas. Documento de consenso del Grupo de Insuficiencia Cardiaca Aguda de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (ICA-SEMES). *Emergencias.* 2011;23:119-39.
38. Gheorghiade M and Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):557-73.
39. Ponikowski P and Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(4):331-7.
40. Pang PS, Lane KA, Tavares M, Storrow AB, Shen C, Peacock WF, et al. Is there a clinically meaningful difference in patient reported dyspnea in acute heart failure? An analysis from URGENT Dyspnea. *Heart Lung.* 2017. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2017.03.003.
41. Lip GY, Skjøth F, Overvad K, Rasmussen LH and Larsen TB. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(12):1088-96.
42. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C and Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001;161(7):996-1002.
43. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(5):305-13.
44. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):720-32.
45. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(18):1695-702.

-
46. O'Meara E, Rouleau JL, White M, Roy K, Blondeau L, Ducharme A, et al. ANCHOR Investigators. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes. *Circ Heart Fail.* 2014;7(5):773-81.
 47. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ and Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455-69.
 48. Chawla LS, Eggers PW, Star RA and Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58-66.
 49. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ.* 2005;331(7529):1379.
 50. Cleland JG, Chiswell K, Teerlink JR, Stevens S, Fiuzat M, Givertz MM, et al. Predictors of postdischarge outcomes from information acquired shortly after admission for acute heart failure: a report from the Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function (PROTECT) Study. *Circ Heart Fail.* 2014;7(1):76-87
 51. Lee DS, Stitt A, Austin PC, Stukel TA, Schull MJ, Chong A, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):767-75.
 52. Stiell IG, Clement CM, Brison RJ, Rowe BH, Borgundvaag B, Aaron SD, et al. A risk scoring system to identify emergency department patients with heart failure at high risk for serious adverse events. *Acad Emerg Med.* 2013;20(1):17-26
 53. West RL, Hernandez AF, O'Connor CM, Starling RC and Califf RM. A review of dyspnea in acute heart failure syndromes. *Am Heart J.* 2010;160(2):209-14.
 54. Teichman SL, Maisel AS and Storrow AB. Challenges in Acute Heart Failure Clinical Management: Optimizing Care Despite Incomplete Evidence and Imperfect Drugs. *Crit Pathways in Cardiol.* 2015;14:12-24.
 55. Joseph SM, Cedars AM, Ewald GA, Geltman EM and Mann DL. Acute decompensated heart failure: contemporary medical management. *Tex Heart Inst J.* 2009;36(6):510-20.
 56. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W and Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation.* 1993;88(1):107-15.
 57. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E and Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure?. *JAMA.* 2005;294(15):1944-56.
 58. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the

-
- diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.
59. Di Somma S and Magrini L. Drug Therapy for Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(8):706-13.
 60. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, Lejemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. For the ADHERE scientific advisory committee and investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16.
 61. Grupo de trabajo de la SEC, SEMI y SEMES, para las recomendaciones en la mejora de la atención integral de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda. 2014
 62. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9248):2126-32.
 63. Collins S, Storrow AB, Kirk JD, Pang PS, Diercks DB and Gheorghide M. Beyond pulmonary edema: diagnostic, risk stratification, and treatment challenges of acute heart failure management in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2008;51(1):45-57.
 64. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805.
 65. Grossmann M, Abiose A, Tangphao O, Blaschke TF and Hoffman BB. Morphine-induced venodilation in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(5):554-60.
 66. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69.
 67. Farmakis D, Filipatos G, Kremastinos DT, Gheorghide M. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009;14:59-63.
 68. Metra M, Felker GM, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, et al. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol*. 2010;144(2):175-9.
 69. Colombo PC, Onat D, Harxhi A, Demmer RT, Hayashi Y, Jelic S, et al. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *Eur Heart J*. 2014;35(7):448-54.

-
70. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1987-96.
 71. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR and Wynne J. ADHERE scientific advisory committee and investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007;13(6):422-30.
 72. Ronco C, Cicoira M and McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):1031-42.
 73. Saner FH, Heuer M, Meyer M, Canbay A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. When the heart kills the liver: acute liver failure in congestive heart failure. *Eur J Med Res*. 2009;14:541-6.
 74. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, Aukrust P, Balligand JL, Cohen-Tervaert JW, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):119-29.
 75. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC and Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure—re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(2):165-9.
 76. Mann D.L and Bristow M.R. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837-49.
 77. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM and Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1071-8.
 78. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2117-26.
 79. Yousufuddin M, Abdalrhim AD, Wang Z and Murad MH. Cardiac troponin in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2016;11(6):446-54.
 80. Eggers KM and Lindahl B. Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem* 2017;63(1):223–5.
 81. National clinical guideline centre (UK). Acute heart failure: diagnosing and managing acute heart failure in adults. Clinical guideline 187. Methods, evidence and recommendations. National Institute for health and care excellence (UK); 2014.
 82. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. NICE guideline development group for acute heart failure. The diagnostic

-
- accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350:h910.
83. Vanderheyden M, Bartunek J and Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):261-8.
 84. Pandey KN. Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides* 2005;26(6):901-32.
 85. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordoñez-Llanos J, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clin Esp*. 2016;216(6):312-22.
 86. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the study group on biomarkers in cardiology of the ESC working group on acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2001-6.
 87. Hobbs FD, Roalfe AK, Davis RC, Davies MK and Hare R. Midlands Research Practices Consortium (MidReC). Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J*. 2007;28(9):1128-34.
 88. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, McMurray JJ, Ford I, Morton JJ, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart*. 2001;86(1):21-6.
 89. O'Connor CM, Miller AB, Blair JE, Konstam MA, Wedge P, Bahit MC, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) investigators. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J*. 2010;159(5):841-9.
 90. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Fermann GJ, Levy PD, Pang PS, et al. Early changes in clinical characteristics after emergency department therapy for acute heart failure syndromes: identifying patients who do not respond to standard therapy. *Heart Fail Rev*. 2012;17(3):387-94.
 91. Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Miró O, and Llorens P. Miembros del grupo ICA-SEMES. [Prognostic value of troponin in patients with acute heart failure attended in Spanish Emergency Departments: TROPICA study (TROPOnin in acute heart failure)]. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(4):145-51.
 92. Baggish AL, Van Kimmenade RR and Januzzi JL Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;101(3A):49-55.

93. Maisel AS, Peacock WF, McMullin N, Jessie R, Fonarow GC, Wynne J, et al. Timing of immunoreactive B-type natriuretic peptide levels and treatment delay in acute decompensated heart failure: an ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):534-40.
94. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) Study. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2186-94.
95. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Val-HeFT Investigators. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem*. 2006;52(8):1528-38.
96. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, and McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24(19):1735-43.
97. Van Kimmenade RR, and Januzzi JL Jr. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem*. 2012;58(1):127-38.
98. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides*. 2001;22(11):1693-711.
99. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203(1):631-9.
100. Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1433-5.
101. Zudaire E, Martínez A, and Cuttitta F. Adrenomedullin and cancer. *Regul Pept*. 2003;112(1-3):175-83.
102. Qi T, Ly K, Poyner DR, Christopoulos G, Sexton PM, and Hay DL. Structure-function analysis of amino acid 74 of human RAMP1 and RAMP3 and its role in peptide interactions with adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors. *Peptides*. 2011;32(5):1060-7.
103. Hinson JP, Kapas S, and Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*. 2000;21(2):138-67.
104. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, and Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51(10):1823-9.
105. Potocki M, Ziller R, and Mueller C. Mid-regional pro-adrenomedullin in acute heart failure: a better biomarker or just another biomarker?. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9(3):244-51.

106. Fabrega E, Casafont F, Crespo J, de la Pena J, San Miguel G, de las Heras G, et al. Plasma adrenomedullin levels in patients with hepatic cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(10):1901-4.
107. Yu CM, Cheung BM, Leung R, Wang Q, Lai WH, and Lau CP. Increase in plasma adrenomedullin in patients with heart failure characterised by diastolic dysfunction. *Heart.* 2001;86(2):155-60.
108. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, et al. CAPNETZ Study Group. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax.* 2010;65(3):208-14.
109. Jougasaki M, Grantham JA, Redfield MM, and Burnett JC. Regulation of cardiac adrenomedullin in heart failure. *Peptides.* 2001;22(11):1841-50.
110. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 2000;101(5):498-503.
111. Adlbrecht C, Hülsmann M, Strunk G, Berger R, Mört D, Struck J, et al. Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 in chronic heart failure outpatients. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(4):361-6.
112. Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, and Mueller T. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilized heart failure in patients with shortness of breath. *Heart.* 2009;95(18):1508-13.
113. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Struck J, Adlbrecht C, Gouya G, et al. Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure-specific therapy. *Clin Chem.* 2010;56(1):121-6.
114. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2062-76.
115. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(10):1057-67.
116. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O and Januzzi JL Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J.* 2012;33(17):2197-205.
117. Klip IT, Voors AA, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Squire I, et al. OPTIMAAL investigators. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart.* 2011;97(11):892-8.
118. Potocki M, Breidhardt T, Reichlin T, Morgenthaler NG, Bergmann A, Noveanu M, et al. Midregional pro-adrenomedullin in addition to b-type natriuretic peptides in

-
- the risk stratification of patients with acute dyspnea: an observational study. *Crit Care*. 2009;13(4):R122.
119. Dabla PK, Dabla V and Arora S. Co-peptin: Role as a novel biomarker in clinical practice. *Clin Chim Acta*. 2011;412(1-2):22-8.
 120. Bolignano D, Cabassi A, Fiaccadori E, Ghigo E, Pasquali R, Peracino A, et al. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1447-56.
 121. Balling L, and Gustafsson F. Copeptin in Heart Failure. *Adv Clin Chem*. 2016;73:29-64.
 122. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, and Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52(1):112-9.
 123. Katana M, and Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13101.
 124. Joëls M, and Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):459-66.
 125. Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(11):771-8.
 126. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation*. 2007;116(5):e99-109.
 127. Sánchez M, Llorens P, Herrero P, Martín-Sánchez FJ, Piñera P and Miró Ò. COPEP study investigators. The utility of copeptin in the emergency department as a predictor of adverse outcomes in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the COPEP-PAO study. *Emerg Med J*. 2014;31(4):286-91.
 128. Peacock WF, Nowak R, Christenson R, DiSomma S, Neath SX, Hartmann O, et al. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad Emerg Med*. 2011;18(9):947-58.
 129. Voors AA, Von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O, et al. OPTIMAAL Investigators. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*. 2009;30(10):1187-94.
 130. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Perkmann T, Schwarz MA, Jakl G, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(7):726-33.

131. Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF and Goetze JP. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA*. 2011;305(20):2088-95.
132. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, and Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(2):43-9.
133. Lotz M, Jirik F, Kabouridis P, Tsoukas C, Hirano T, Kishimoto T, et al. B cell stimulating factor 2/interleukin 6 is a costimulant for human thymocytes and T lymphocytes. *J Exp Med*. 1988;167(3):1253-8.
134. Wolf J, Rose-John S, and Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*. 2014;70(1):11-20.
135. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol*. 2010;22(5):347-52.
136. Fontes JA, Rose NR, and Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74(1):62-8.
137. Schaper F, and Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(5):475-87.
138. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, and Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):878-88.
139. Askevold ET, Gullestad L, Dahl CP, Yndestad A, Ueland T and Aukrust P. Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(2):146-55.
140. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, and Nakamura M. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine*. 2005 21;29(4):169-75.
141. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, and Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med*. 2003;31(1):60-8.
142. Terrell AM, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Wang M, Morrell ED, and Meldrum DR. Jak/STAT/SOCS signaling circuits and associated cytokine-mediated inflammation and hypertrophy in the heart. *Shock*. 2006;26(3):226-34.
143. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2148-59.
144. Gwechenberger M, Mendoza LH, Youker KA, Frangogiannis NG, Smith CW, Michael LH, et al. Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions. *Circulation*. 1999;99(4):546-51.
145. Deliargyris EN1, Raymond RJ, Theoharides TC, Boucher WS, Tate DA, Dehmer GJ. Sites of interleukin-6 release in patients with acute coronary syndromes and in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2000;86(9):913-8.

146. Deng MC, Erren M, Lütgen A, Zimmermann P, Brisse B, Schmitz W, et al. Interleukin-6 correlates with hemodynamic impairment during dobutamine administration in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1996;57(2):129-34.
147. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(2):391-8.
148. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1587-93.
149. Pudil R, Tichý M, Andrys C, Reháček V, Bláha V, Vojáček J, et al. Plasma interleukin-6 level is associated with NT-proBNP level and predicts short- and long-term mortality in patients with acute heart failure. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2010;53(4):225-8.
150. Cohen-Solal A, Laribi S, Ishihara S, Vergaro G, Baudet M, Logeart D, et al. Prognostic markers of acute decompensated heart failure: the emerging roles of cardiac biomarkers and prognostic scores. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(1):64-74.
151. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, and Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(3):245-8.
152. Pang PS, Komajda M and Gheorghiade M. The current and future management of acute heart failure syndromes. *Eur Heart J.* 2010;31(7):784-93.
153. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayés-Genis A, Ordoñez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the international collaborative of NT-proBNP study. *Eur Heart J.* 2006;27(3):330-7.
154. Llorens P, Escoda R, Miró O, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez JM, Jacob J, et al. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias.* 2015;27:11-22.
155. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29(19):2388-442.
156. Mahoney FI, and Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.

-
157. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmaties E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014;34(2):243-62.
 158. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013;3:1-150.
 159. Calderón A, Barrios V, Escobar C, Ferrer E, Barrios S, González-Pedel V, et al. Detection of left ventricular hypertrophy by different electrocardiographic criteria in clinical practice. Findings from the Sara study. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(3):145-53.
 160. Alpha B, Lehn JM and Mathis G. Energy Transfer Luminescence of Europium (III) and Terbium (III) Cryptates of Macrobicyclic Polypyridine Ligands. *Angew Chem Int Ed Engl.* 1987;26:266-7.
 161. Thermo Scientific. BRAHMS MR-proADM KRYPTOR. Instrucciones de uso. Ver R11es. BRAHMS 2012;1-7.
 162. Thermo Scientific. BRAHMS Copeptin KRYPTOR. Instrucciones de uso. Ver R09es. BRAHMS 2012;1-7.
 163. Kenis G, Teunissen C, De Jongh R, Bosmans E, Steinbusch H and Maes M. Stability of interleukin 6, soluble interleukin 6 receptor, interleukin 10 and CC16 in human serum. *Cytokine.* 2002;19(5):228-35.
 164. Prieto B, Miguel D, Costa M, Coto D and Álvarez FV. New quantitative electrochemiluminescence method (ECLIA) for interleukin-6 (IL6) measurement. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(6):835-8.
 165. Ordoñez-Llanos J, Collinson PO and Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol.* 2008;101(3A):9-15.
 166. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair J, Wu AH, Tate J, et al. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem.* 2005;51(3):486-93.
 167. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. American heart association expert panel on subclinical atherosclerotic diseases and emerging risk factors and the stroke council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119(17):2408-16.
 168. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2011;123(5):551-65.
 169. Teixeira A, Arrigo M, Tolppanen H, Gayat E, Laribi S, Metra M, et al. Management of acute heart failure in elderly patients. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(6-7):422-30.
 170. Diercks DB, Fonarow GC, Kirk JD, Emermam CL, Hollander JE, Weber JE, et al. For the ADHERE scientific advisory committee and investigators. Risk stratification in women enrolled in the Acute Decompensated Heart Failure

-
- National Registry Emergency Module (ADHERE-EM). *Acad Emerg Med.* 2008;15(2):151-8.
171. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. OPTIMIZE-HF investigators and coordinators. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):347-56.
 172. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. Study Group on diagnosis of the working group on heart failure of the European society of cardiology. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24(5):442-63.
 173. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. Heart failure association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010;12(10):1076-84.
 174. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute heart failure global survey of standard treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med.* 2011;37(4):619-26.
 175. Spinar J, Parenica J, Vitovec J, Widimsky P, Linhart A, Fedorco M, et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main Registry. *Crit Care.* 2011;15(6):R291.
 176. Chioncel O, Vinereanu D, Datcu M, Ionescu DD, Capalneau R, Brukner I, et al. The Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) registry. *Am Heart J.* 2011;162(1):142-53.
 177. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, de Groote P, Jondeau G, et al. Heart Failure of the French Society of Cardiology. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(4):465-76.
 178. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Gorini M, et al. IN-HF outcome investigators. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1208-17.
 179. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al. Italian survey on acute heart failure investigators. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J.* 2006;27(10):1207-15.
 180. Teixeira A, Parenica J, Park KK, Ishihara S, AlHabib KF, Laribi S, et al. GREAT (Global Research on Acute Conditions Team) Network. Clinical presentation and outcome by age categories in acute heart failure: results from an international observational cohort. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1143-23.
 181. Conde-Martel A, Formiga F, Pérez-Bocanegra C, Armengou-Arxé A, Muela-Molinero A, Sánchez-Sánchez C, et al. Clinical characteristics and one-year

-
- survival in heart failure patients more than 85 years of age compared with younger. *Eur J Intern Med.* 2013;24(4):339-45.
182. Lazzarini V, Mentz RJ, Fiuzat M, Metra M, and O'Connor CM. Heart failure in elderly patients: distinctive features and unresolved issues. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):717-23.
183. Claret PG, Stiell IG, Yan JW, Clement CM, Rowe BH, Calder LA, et al. Characteristics and outcomes for acute heart failure in elderly patients presenting to the ED. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11):2159-66.
184. Vaduganathan M, Michel A, Hall K, Mulligan C, Nodari S, Shah SJ, et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):54-65.
185. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, and Redfield MM. Longitudinal Changes in Ejection Fraction in Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2012;5(6):720-6.
186. Overgaard CB, and Dzavík V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;118(10):1047-56.
187. Claret PG, Stiell IG, Yan JW, Clement CM, Rowe BH, Calder LA, et al. Hemodynamic, management, and outcomes of patients admitted to emergency department with heart failure. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24(1):132-41.
188. Chouihed T, Manzo-Silberman S, Peschanski N, Charpentier S, Elbaz M, Savary D, et al. Management of suspected acute heart failure dyspnea in the emergency department: results from the French prospective multicenter DeFSSICA survey. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24(1):112-21.
189. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011. (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf).
190. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, and Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-39.
191. Collins SP, Pang PS, Fonarow GC, Yancy CW, Bonow RO, and Gheorghiade M. Is Hospital Admission for Heart Failure Really Necessary? The Role of the ED and Observation Unit in Preventing Hospitalization and Rehospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(2):121-6.
192. Sander R. The four-hour waiting target in A&E is not always helping older people. *Nurs Older People.* 2008;20(10):20.
193. Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, and Harjola VP. FINN-AKVA Study Group. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(24):3011-7.

-
194. Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC, Klaskala W, Mills RM, Hernandez AF, et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am Heart J.* 2010;160(5):885-92.
 195. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, and Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):391-403.
 196. Ventura HO, and Gaddam KK. Geographic variations of acute heart failure syndromes: the importance of clinical registries. *Am Heart J.* 2011;162(1):1-2.
 197. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2749-57.
 198. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
 199. Van Gastel MD, Meijer E, Scheven LE, Struck J, Bakker SJ, and Gansevoort RT. Modifiable factors associated with copeptin concentration: a general population cohort. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(5):719-27.
 200. Meijer E, Bakker SJ, de Jong PE, Homan van der Heide JJ, van Son WJ, Struck J, Lems SP, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009;88(4):561-7.
 201. Boertien WE, Riphagen IJ, Drion I, Alkhalaf A, Bakker SJ, Groenier KH, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with declining glomerular filtration in patients with diabetes mellitus (ZODIAC-33). *Diabetologia.* 2013;56(8):1680-8.
 202. Bosselmann H, Egstrup M, Rossing K, Gustafsson I, Gustafsson F, Tonder N, et al. Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: a long term follow-up study. *Int J Cardiol.* 2013;170(2):202-7.
 203. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, and Zietse R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol.* 2011;118(2):45-51.
 204. Xu F, Sun S, Wang X, Ni E, Zhao L, and Zhu W. GRK2 mediates arginine vasopressin-induced IL-6 production via NF- κ B signaling in neonatal rat cardiac fibroblast. *Mol Pharmacol.* 2017. DOI: 10.1124/mol.116.107698.
 205. Balling L, Kistorp C, Schou M, Egstrup M, Gustafsson I, Goetze JP, et al. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses. *J Card Fail.* 2012;18(5):351-8.

-
206. Masson S, Latini R, Carbonieri E, Moretti L, Rossi MG, Ciricugno S, et al. GISSI-HF Investigators. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(4):338-47.
 207. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(1):42-9.
 208. Jortany SA, Prabhu SD, and Valdes R. Strategies for developing biomarkers of heart failure. *Clin Chem* 2004;50(2):265-78.
 209. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(4):266-72.
 210. De Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, Papassotiriou J, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):518-22.
 211. Bar-Shalom D, Poulsen MK, Rasmussen LM, Diederichsen AC, Sand NP, Henriksen JE, et al. Plasma copeptin as marker of cardiovascular disease in asymptomatic type 2 diabetes patients. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11(6):448-50.
 212. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J, Quinn P, Morgenthaler N, Squire I, et al. Prognostic value of midregional pro-adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(14):1525-32.
 213. Dieplinger B, Mueller T, Kollerits B, Struck J, Ritz E, von Eckardstein A, et al. MMKD Study Group. Pro-A-type natriuretic peptide and pro-adrenomedullin predict progression of chronic kidney disease: the MMKD Study. *Kidney Int.* 2009;75(4):408-14.
 214. Gombos T, Föhrécz Z, Pozsonyi Z, Wallentin S, Papassotiriou J, Kunde J, et al. Adrenomedullin and endothelin-1 are related to inflammation in chronic heart failure. *Inflamm Res.* 2009;58(6):298-305.
 215. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología; Comité de la ESC para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica. [Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: executive summary (update 2005)]. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(9):1062-92.

-
216. Suzuki Y, Horio T, Hayashi T, Nonogi H, Kitamura K, Eto T, et al. Plasma adrenomedullin concentration is increased in patients with peripheral arterial occlusive disease associated with vascular inflammation. *Regul Pept.* 2004;118(1-2):99-104.
 217. Suzuki Y, Horio T, Nonogi H, Hayashi T, Kitamura K, Eto T, et al. Adrenomedullin as a sensitive marker for coronary and peripheral arterial complications in patients with atherosclerotic risks. *Peptides.* 2004;25(8):1321-6.
 218. Zudaire E, Portal-Núñez S, and Cuttitta F. The central role of adrenomedullin in host defense. *J Leukoc Biol.* 2006;80(2):237-44.
 219. Jougasaki M, and Burnett JC Jr. Adrenomedullin as a renal regulator peptide. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(3):293-5.
 220. Jougasaki M, and Burnett JC Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci.* 2000;66(10):855-72.
 221. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Ishimitsu T, Eto T, Kangawa K, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(6):1424-31.
 222. Kitamura K, Ichiki Y, Tanaka M, Kawamoto M, Emura J, Sakakibara S, et al. Immunoreactive adrenomedullin in human plasma. *FEBS Lett.* 1994;341(2-3):288-90.
 223. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature.* 1986;324(6092):73-6.
 224. Hirahara K, Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Kanno Y, and O'Shea JJ. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(6):425-34.
 225. Fielding CA, McLoughlin RM, McLeod L, Colmont CS, Najdovska M, Grail D, et al. IL-6 regulates neutrophil trafficking during acute inflammation via STAT3. *J Immunol.* 2008;181(3):2189-95.
 226. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, Jones S, Horiuchi S, Yamamoto N, et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity.* 2001 Jun;14(6):705-14.
 227. Aulock SV, Deininger S, Draing C, Gueinzus K, Dehus O, and Hermann C. Gender difference in cytokine secretion on immune stimulation with LPS and LTA. *J Interferon Cytokine Res.* 2006;26(12):887-92.
 228. Chapman BP, Khan A, Harper M, Stockman D, Fiscella K, Walton J, Duberstein P, et al. Gender, race/ethnicity, personality, and interleukin-6 in urban primary care patients. *Brain Behav Immun.* 2009;23(5):636-42.

-
229. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen A, Yndestad A, and Aukrust P. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology*. 2012;122(1):23-35.
 230. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002;91(11):988-98.
 231. Hunter JJ, and Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1276-83.
 232. Yamauchi-Takahara K, and Kishimoto T. Cytokines and their receptors in cardiovascular diseases--role of gp130 signalling pathway in cardiac myocyte growth and maintenance. *Int J Exp Pathol*. 2000;81(1):1-16.
 233. Ancey C, Menet E, Corbi P, Fredj S, Garcia M, Rücker-Martin C, et al. Human cardiomyocyte hypertrophy induced in vitro by gp130 stimulation. *Cardiovasc Res*. 2003;59(1):78-85.
 234. Potocki M, Breidthardt T, Mueller A, Reichlin T, Socrates T, Arenja N, et al. Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea. *Crit Care*. 2010;14(6):R213.
 235. Miró O, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Pavón J, Pérez-Durá MJ, et al. Factores pronósticos a corto plazo en los ancianos atendidos en urgencias por insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(7):757-64.
 236. Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Fernández-Fernández M, Jacob J, Llorens P, Miró O, et al. Representing the members of the ICA-SEMES Group Annex 1. Differential clinical characteristics and outcome predictors of acute heart failure in elderly patients. *Int J Cardiol*. 2012;155(1):81-6.
 237. Herrero-Puente P, Marino-Genicio R, Martín-Sánchez FJ, Vázquez-Alvarez J, Jacob J, Bermudez M, et al. Characteristics of acute heart failure in very elderly patients - EVE study (EAHFE very elderly). *Eur J Intern Med*. 2014;25(5):463-70.
 238. Von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicoira M, Jankowska EA, Doehner W, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):484-91.
 239. Jia J, Chang GL, Qin S, Chen J, He WY, Lu K, et al. Comparative evaluation of copeptin and NT-proBNP in patients with severe acute decompensated heart failure, and prediction of adverse events in a 90-day follow-up period: A prospective clinical observation trial. *Exp Ther Med*. 2017;13(4):1554-60.
 240. Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the biomarkers in acute heart failure (BACH) study. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):613-20.
 241. Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF and Goetze JP. Pro-A-type natriuretic peptide, proadrenomedullin, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide used in a multimarker strategy in primary health care in risk assessment of patients with symptoms of heart failure. *J Card Fail*. 2013;19(1):31-9.

242. Ouwerkerk W, Voors AA, and Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):429-36.
243. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):440-6.
244. Joynt KE, and Jha AK. Who has higher readmission rates for heart failure, and why? Implications for efforts to improve care using financial incentives. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(1):53-9.
245. Au AG, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz J, Kaul P, and van Walraven C. Predicting the risk of unplanned readmission or death within 30 days of discharge after a heart failure hospitalization. *Am Heart J.* 2012;164(3):365-72.
246. Reynolds K, Butler MG, Kimes TM, Rosales AG, Chan W, and Nichols GA. Relation of Acute Heart Failure Hospital Length of Stay to Subsequent Readmission and All-Cause Mortality. *Am J Cardiol.* 2015;116(3):400-5.
247. Sudharshan S, Novak E, Hock K, Scott MG, and Geltman EM. Use of Biomarkers to Predict Readmission for Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2017;119(3):445-51.
248. Demissei BG, Postmus D, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, et al. Plasma biomarkers to predict or rule out early post-discharge events after hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):728-38.