



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS  
Dr. Manuel Quintela

# **“Estrategia multimodal de evaluación pronóstica y guía terapéutica en pacientes hospitalizados por Insuficiencia Cardíaca Congestiva”**

## **Revisión Bibliográfica**

**Autores: Br. Costa S, Br. Cros L, Br.  
Márquez M, Br. Mazzuchi C, Br. Muñoz F  
Br. Perez R**

**Tutora: Prof. Adj. Dra. Pérez V.**

**Universidad de la República - Uruguay**

**Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela**

**Clínica Médica A**

**Ciclo de Metodología Científica II-2020**

**Grupo 34**

**Montevideo, Uruguay, Noviembre,2020**

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| <b>RESUMEN</b>                    | 3  |
| <b>ABSTRACT</b>                   | 4  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>               | 5  |
| - Estudios de imagen:             | 9  |
| - Biomarcadores:                  | 9  |
| -Pro BNP:                         | 10 |
| <b>OBJETIVOS</b>                  | 11 |
| General                           | 11 |
| Específicos                       | 11 |
| <b>METODOLOGÍA</b>                | 12 |
| <b>RESULTADOS</b>                 | 13 |
| Ecografía Pulmonar                | 13 |
| Péptidos natriuréticos            | 18 |
| Antígeno Carbohidrato 125: CA-125 | 20 |
| <b>CONCLUSIONES</b>               | 23 |
| <b>PERSPECTIVAS A FUTURO</b>      | 25 |
| <b>REFERENCIAS</b>                | 26 |

## RESUMEN

---

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo, debido a esto y junto con su elevada incidencia en la población, genera un elevado costo a nivel asistencial. A pesar de los avances en el conocimiento de esta patología durante las últimas décadas, sigue siendo un desafío para el médico clínico su diagnóstico y el establecimiento de parámetros evolutivos.

En este contexto existe un gran interés por la indagación de estrategias pronósticas y formas de optimizar los tratamientos establecidos a través de la búsqueda de nuevos biomarcadores y estudios complementarios los cuales podrían tener un impacto tanto en la morbilidad y mortalidad como en el reingreso hospitalario de esta enfermedad.

La presente revisión tiene como objetivo el análisis e identificación de diferentes métodos que permitan evaluar con mayor certeza la congestión sistémica del paciente con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC). Se evalúa estudio de imagen (Ecografía Pulmonar) y biomarcadores (CA125 y Pro BNP).

Los biomarcadores y las técnicas complementarias ofrecen una excelente oportunidad para sacar provecho de los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la patología. Estos aportan un modo de obtener resultados de forma práctica y poco invasiva.

La importancia de estos biomarcadores y el estudio de imagen analizado radica en que nos permite categorizar de forma más precisa diversos estadios clínicos dentro de la misma afección. Desde esta perspectiva los mismos pueden participar de las diferentes instancias de la atención médica pudiendo optimizar el tratamiento, seguimiento y pronóstico de cada paciente.

Palabras clave: Insuficiencia Cardíaca, Marcadores Biológicos, Antígeno CA 125, Ecografía Pulmonar, Biomarcadores, NT- Pro BNP.

## ABSTRACT

---

Heart failure (HF) is one of the most prevalent diseases in the world and because of this and its high incidence, generates a high cost at the healthcare level. Despite advances in the knowledge of this pathology over the last few decades, it remains a challenge to diagnose and set evolutionary parameters.

In this context, there is a big interest about the research of pronostic strategies and ways to optimize the treatments established through the search of new biomarkers and complementary studies which could have a great impact on both morbidity and mortality, and hospital readmission.

This review aims to analyze and identify different methods which allow to evaluate more accurately the systemic congestion in patients with Congestive Heart Failure. Lung Ultrasound and CA125 and Pro BNP biomarkers are included.

It can be said that biomarkers and complementary techniques offer an excellent opportunity to benefit from advances in the understanding of the pathophysiological mechanisms that underlie the disease. These provide a way to obtain results in a practical and minimally invasive way.

The importance of these studies lies in the fact that they allow a more precise categorization of different clinical stages within the same condition. From this perspective, they participate in different instances of medical care, being able to optimize the treatment, monitoring and prognosis of each patient.

Keywords: Heart Failure, Biological Markers, CA 125, Lung Ultrasound, Biomarkers, NT- Pro BNP.

# INTRODUCCIÓN

---

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es, hoy día, una de las enfermedades más prevalentes en el mundo. En los últimos años su incidencia ha sufrido un incremento vertiginoso. Esto puede explicarse mediante la creciente expectativa de vida de la población y el envejecimiento poblacional global.<sup>(1)</sup>

Este fenómeno poblacional genera una transición epidemiológica hacia enfermedades crónicas no transmisibles, aspecto que se encuentra íntimamente ligado con esta patología, ya que la misma se presenta como la vía final común para varios de los factores de riesgo más importantes como son la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la diabetes mellitus, entre otras.<sup>(1)</sup>

De esta manera la IC ha llegado a convertirse en una carga asistencial significativa en la mayoría de las sociedades por su alta morbimortalidad, y elevado índice de hospitalizaciones y rehospitalizaciones con los subsiguientes altos costos sanitarios.<sup>(1)(2)(3)(4)</sup>

Se define a la insuficiencia cardíaca como el síndrome clínico en el cual el corazón es incapaz de aportar sangre de acuerdo a los requerimientos metabólicos periféricos o lo hace a expensas de un aumento en las presiones de llenado ventricular.<sup>(5)(6)</sup>

La característica particular de esta enfermedad es el remodelamiento progresivo del miocardio; se inicia a partir de un episodio que produce una disminución en la capacidad de bomba del corazón y en consecuencia, compromete la capacidad de los ventrículos de llenarse y bombear sangre de manera satisfactoria o hace que estos trabajen a altas presiones.<sup>(5)(6)(7)</sup>

Las manifestaciones clínicas típicas de la IC son la disnea progresiva de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y la ortopnea, que suelen indicar fallo ventricular izquierdo, o los edemas periféricos, dolor en hipocondrio derecho y ascitis, frecuentes en fallo ventricular derecho.<sup>(5)(6)(8)</sup>

En la evolución del cuadro se afecta la función de las dos cavidades, por lo que en etapas avanzadas el paciente desarrolla una IC global en la que retrógradamente se congestionan los sistemas venosos sistémicos y pulmonares, pudiendo presentar finalmente una sintomatología amplia y variable.<sup>(7)</sup>

Esta puede limitar la capacidad de realizar esfuerzo físico (intolerancia al ejercicio), y pueden culminar en procesos que conducen a la congestión pulmonar y sistémica, y al aumento de la

resistencia vascular periférica. Lo que genera un deterioro físico y funcional, con un empeoramiento significativo de la calidad de vida de los pacientes.

La relación entre los síntomas y el grado de disfunción ventricular es débil, esto significa que pacientes con diferentes grados de disfunción ventricular pueden tener los mismos síntomas y que una clínica poco pronunciada no es sinónimo de disfunción ventricular leve.

Es por todo esto que el diagnóstico de la IC no solo se basa en los síntomas y los hallazgos clínicos sino que se apoya en técnicas complementarias que evidencian una alteración estructural como lo es el ecocardiograma.<sup>(5) (6) (8)</sup>

La respuesta al tratamiento, es un elemento más que sustenta el diagnóstico de ICC. Se considera que existe una respuesta favorable cuando el paciente presenta un alivio de la disnea, desaparición o mejoría de los signos congestivos, tales como nivel o altura en que se auscultan los estertores pulmonares o la hepatalgia, así como la ausencia de ingurgitación yugular tras la administración de diuréticos.<sup>(5) (6)</sup>

Luego del diagnóstico se realiza una clasificación de la IC que porta el paciente para facilitar el manejo de la patología.

Usualmente, en la descripción de los pacientes con IC se utilizan numerosos términos y expresiones complementarias. Creemos que para una mejor comprensión de nuestro trabajo es necesario hacer hincapié en algunos conceptos.

El término IC aguda, es un indicador de tiempo más que de gravedad e incluye la IC descompensada, un episodio reciente de IC o incluso IC de nueva aparición.<sup>(8)</sup>

En el escenario de la IC crónica, el empeoramiento de la IC (descompensación) es de las causas más frecuentes que requieren hospitalización.<sup>(8)</sup>

En cuanto a la agrupación sindromática se ha utilizado el término de IC congestiva cuando el acúmulo de líquido y la retención de sodio producen una congestión severa que causa un incremento de la presión venosa yugular, cambios pulmonares, edema periférico o hepatomegalia.

En relación a las modificaciones estructurales, se clasifica por disfunción sistólica al síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos de IC en el contexto de una enfermedad estructural cardíaca, que provoca una disminución de la función contráctil del ventrículo izquierdo. La disfunción diastólica engloba cualquier alteración de la relajación mecánica del ventrículo izquierdo.<sup>(8)</sup>

La

clasificación del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) se basa justamente en el daño estructural y sus guías proponen un nuevo esquema de clasificación con 4 categorías (A, B, C, D) útiles para definir las etapas de la IC, distinguiendo a las etapas A y B como estadios previos a la enfermedad acentuando el carácter preventivo.<sup>(8) (9)</sup>

Con el fin de conocer el grado en que la IC afecta a la actividad física del paciente, la New York Heart Association (NYHA) puntualizó cuatro clases en función de los síntomas y la actividad física. Clase I: tolerancia normal al ejercicio; Clase II: síntomas con ejercicio ordinario; Clase III: síntomas con ejercicio leve y Clase IV: síntomas en reposo.<sup>(8) (9)</sup>

Respecto a la fisiopatología de la IC, los mecanismos que subyacen a la aparición y desarrollo de este cuadro sindrómico todavía no son bien conocidos. Con independencia de la causa subyacente, en la insuficiencia cardíaca aguda se activa un círculo vicioso que, si no se trata adecuadamente, conduce al desarrollo de insuficiencia cardíaca crónica y a la muerte.

Actualmente se conoce que la sobrecarga de líquidos es una característica clave en la patogenia de los cuadros agudos pero existe un amplio espectro clínico en los pacientes con IC descompensada y una baja sensibilidad clínica en cuanto al grado de congestión venosa del paciente.<sup>(10) (11) (12)</sup>

Para su sencillo entendimiento es necesario diferenciar la congestión clínica de la congestión hemodinámica.

La congestión hemodinámica refiere a un estado de sobrecarga de volumen que lleva a un incremento de presiones de llenado del VI. Este aumento de presión es consecuencia de dos situaciones: el daño miocárdico directo (como en la cardiopatía isquémica o las miocardiopatías) y el aumento de la precarga asociado a disfunción ventricular previa, que provocan aumento de la presión venosa central (PVC).<sup>(10) (12)</sup>

La congestión clínica es el conjunto de signos y síntomas que resultan del aumento del volumen intravascular ocasionado por un aumento de la presión diastólica. Cuando se hace manifiesta en el paciente el daño miocárdico ya inició, por lo que se considera que tiene una presentación tardía.<sup>(10) (11) (12)</sup>

En la práctica diaria, la respuesta al tratamiento se evalúa mediante la observación de la atenuación o desaparición de la congestión, y es habitual proceder al alta cuando este fenómeno se mantiene con dosis estables de diuréticos orales. Sin embargo, no se sabe a ciencia cierta si las presiones de llenado (congestión hemodinámica) efectivamente descendieron o si continúan

elevadas, por lo que el paciente puede tener un elevado riesgo de reingreso precoz a pesar de presentar una congestión clínica ausente.<sup>(10)(11)</sup>

Asimismo se debe tener en cuenta que la respuesta de los pacientes al tratamiento aplicado será favorable en tanto la disfunción miocárdica sea reversible. Esto es de importancia ya que el daño que sufre el miocardio en dicho momento, debido a los fenómenos de isquemia, aturdimiento o hibernación, puede ser redimible transformando el tejido disfuncional y devolviéndole su función.<sup>(13)(14)</sup>

Haciendo referencia al objetivo del tratamiento, clásicamente ha estado dirigido a disminuir la presión venosa central a través de diuréticos, reducir la poscarga con vasodilatadores periféricos y aumentar la contractilidad cardíaca utilizando agentes inotrópicos.<sup>(8)(11)</sup>

No obstante se ha visto que la utilidad de estos fármacos en la práctica clínica ha arrojado resultados desalentadores en lo que respecta a la prolongación de la sobrevida de estos pacientes además del elevado riesgo de reingreso precoz antedicho.

Por todo ello, el diagnóstico y especialmente el tratamiento de esta entidad supone actualmente un gran reto.

La indagación de estrategias pronósticas y formas de optimizar los tratamientos establecidos a través de la búsqueda de nuevos biomarcadores y estudios complementarios pertinentes desempeña un papel fundamental y constituye un gran avance en el diagnóstico, pronóstico, monitorización y en la guía terapéutica. Lo que podría tener un impacto tanto en la morbilidad como en la mortalidad y reingreso hospitalario de esta enfermedad.

El National Institutes of Health (NIH), estableció la definición de biomarcador como aquella característica objetivamente medida y evaluada como indicador de procesos normales o patológicos, o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Puede ser una sustancia bioquímica a partir de una muestra biológica o un registro (presión arterial, electrocardiograma, Holter) o un examen de imagen (ecocardiografía, tomografía computarizada).<sup>(15)(16)</sup>

Son indicadores de considerable utilidad en la detección precoz, identificación de riesgo, evaluación de etapas y/o progresión de una enfermedad.<sup>(16)</sup>

Se ha descrito además, su utilidad en la valoración de distintas estrategias terapéuticas, como predictores de la respuesta a intervenciones farmacológicas e indicadores del tratamiento más efectivo.<sup>(16)(17)(18)</sup> Pese a que en los últimos años se han propuesto un sin fin de posibles nuevos



biomarcadores serán pocos los candidatos que lleguen a satisfacer los criterios exigidos para una aplicación generalizada en el manejo clínico de la IC. El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, predictivo, rápido y económico, estable in vivo e in vitro, no invasivo, y tener suficiente relevancia preclínica y clínica como para modificar las decisiones relativas al proceso patológico en que se aplica facilitando su manejo clínico y mejorando el pronóstico de los pacientes de una o más formas.<sup>(16) (19)</sup>

Dentro de estas estrategias, la ecografía pulmonar y varios biomarcadores, como CA 125 y NT Pro BNP, se han perfilado como buenos candidatos. El rol de los mismos fue estudiado asiduamente en las últimas décadas por varios investigadores con resultados muy optimistas.

- Estudios de imagen:

Ecografía Pulmonar: El ultrasonido es un método con gran versatilidad, gracias a su disponibilidad, portabilidad, bajo costo y ausencia de efectos adversos.

Esto ha generado la necesidad de redefinir su utilidad, así como el entrenamiento y la experiencia que debe tener el operador para que sus resultados sean confiables. El mismo podría convertirse en una técnica alternativa y representar un rol fundamental en el diagnóstico y tratamiento precoz de esta patología mejorando sus resultados y pronóstico.

- Biomarcadores:

Antígeno carbohidrato 125 (CA 125): es una mucina de elevado peso molecular que se sintetiza en el epitelio celómico, puede ser producida por diferentes estructuras como los mesotelios (pleura, peritoneo y pericardio) y estructuras derivadas de los conductos de Muller (trompa de falopio, endocérnix y fondo vaginal). Su producción se genera en respuesta a la acumulación de fluidos o a la presencia de citoquinas inflamatorias.

Clásicamente se utiliza como marcador serológico de enfermedades inflamatorias o tumorales que se presentan en estos tejidos. Se puede encontrar un valor elevado en cáncer epitelial de ovario y peritoneal, peritonitis de distinto origen, enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis y embarazo.

Su concentración plasmática se utiliza como marcador tumoral para la monitorización terapéutica del cáncer de ovario, pero se sostiene que podría correlacionarse con el grado de congestión del paciente, lo que permite una mejor evaluación y además se plantea pueda servir como guía en el tratamiento depletivo.

-Pro BNP:

Los Péptidos Natriuréticos (PN) son los principales marcadores de la actividad endocrina del miocardio. El PN Cerebral (BNP) se sintetiza casi exclusivamente en el miocardio ventricular bajo la forma de proBNP y se libera a la circulación en respuesta a la dilatación ventricular y la sobrecarga de presión. Se sostiene que su concentración plasmática se podría utilizar como parámetro de control del estado clínico y pronóstico del paciente portador de ICA.

Es así como a través de diversas líneas de investigación existen distintas propuestas con el claro objetivo común de ofrecer nuevas herramientas. Las mismas están destinadas a brindar un mayor abanico de posibilidades en la atención de pacientes con una misma patología pero con distintos grados de afectación, sintomatología, respuesta al tratamiento y evolución. De esta forma se pretende así influir en la morbilidad y mortalidad de la IC logrando finalmente mejorar el pronóstico de la enfermedad e impactar de manera positiva en la calidad de vida de los pacientes.

## OBJETIVOS

---

### - General

La presente revisión tiene como objetivo el análisis e identificación de diferentes métodos (estudios de imágenes y biomarcadores) de fácil acceso que permitan evaluar con mayor certeza la congestión sistémica del paciente con Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

Se incluyen estudio de imagen (Ecografía Pulmonar) y biomarcadores (CA125 y Pro BNP).

Se analizó la evidencia internacional disponible hasta el momento y se evaluaron beneficios y aplicación de los mismos.

### - Específicos

Estudio de imagen: Ecografía Pulmonar. Se evalúa el rol de este dispositivo en el diagnóstico y tratamiento precoz de la ICC y el impacto que puede tener en sus resultados y pronóstico.

Biomarcadores: Antígeno carbohidrato 125. Se valora su utilidad en la predicción del grado de congestión del paciente, si esta función mejora la evaluación clínica, y su posible uso como guía en el tratamiento depleitivo.

Pro BNP: se revisa evidencia que sostiene que su concentración plasmática se podría utilizar como parámetro de control del estado clínico y pronóstico del paciente portador de ICA.

## METODOLOGÍA

---

Se realizó una revisión bibliográfica internacional de los artículos publicados en las bases de datos PubMed, Timbó, Scielo y Elsevier. Asimismo se utilizó bibliografía destacada para establecer un marco conceptual tal como Farreras Medicina Rozman Medicina Interna, Harrison Principios de Medicina Interna.

La selección de los artículos se realizó en función de los siguientes criterios: estudios con metodología cuantitativa, cualitativa, revisiones bibliográficas y pronunciamientos de asociaciones profesionales. Se excluyeron los estudios realizados fuera del ámbito hospitalario y los estudios no accesibles a la totalidad del texto.

Las palabras clave utilizadas fueron escogidas según la terminología Mesh y Decs: «insuficiencia cardíaca», «marcadores biológicos», «antígeno CA 125 », «ecografía pulmonar», «dispositivo ultrasonido de mano», «péptidos natriuréticos», «NT- Pro BNP», en español, y «Heart Failure», «Biomarker», «carbohydrate antigen 125», « Portable echocardiography », «Handheld ultrasound device», «Natriuretic peptides », en inglés.

Se combinaron los diferentes términos con algunos operadores de búsqueda, como por ejemplo: «Insuficiencia cardíaca AND ecografía pulmonar », «Insuficiencia cardíaca AND biomarcadores», «Insuficiencia Cardíaca AND CA 125», «Insuficiencia Cardíaca AND NT Pro BNP».

El planteamiento de la búsqueda bibliográfica se basó en la obtención de documentación que aporte información acerca de los distintos métodos, su utilidad y aplicabilidad, para ello se dividió la búsqueda en tres bloques: a) la ecografía pulmonar como estudio de imagen b) Péptidos Natriuréticos NT Pro BNP y c) Antígeno CA-125.

# RESULTADOS

---

## Ecografía Pulmonar

### - Rol de la ecografía pulmonar

La congestión pulmonar es una de las principales causas de ingreso hospitalario en pacientes con insuficiencia cardíaca. Para valorar la congestión pulmonar clásicamente se han utilizado el examen físico y la radiografía de tórax, pero han perdido sensibilidad y especificidad frente a nuevas técnicas de evaluación. En los últimos años se ha investigado acerca de diferentes métodos que fueran más precisos y, diversos trabajos como los publicados por la European Journal of Heart Failure, posicionan a la ecografía pulmonar como un procedimiento muy prometedor y de primera línea en la exploración de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, siendo de mucha utilidad en la monitorización y evolución de estos pacientes <sup>(20)</sup>

Este método cuenta con amplias ventajas como ser accesible, de bajo costo, seguro y se puede hacer desde la cabecera de la cama del paciente, tomando muy poco tiempo y aportando información rápida y necesaria para la toma de decisiones.<sup>(21) (22)</sup>

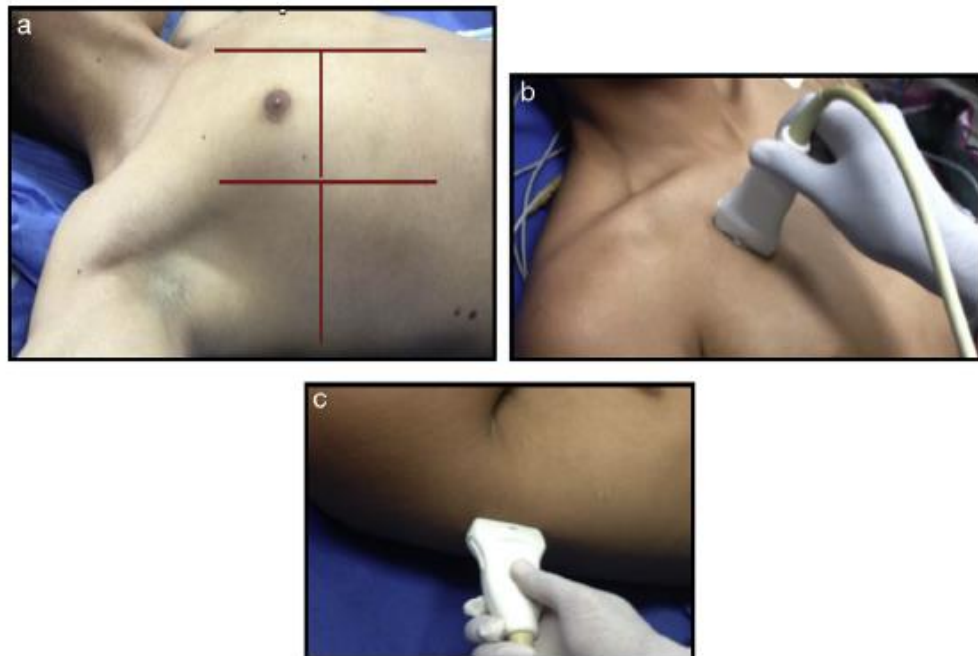
En cuanto a sus limitaciones, la utilización y validación de esta herramienta es técnico dependiente y requiere la capacitación del observador. A su vez, las imágenes obtenidas deben correlacionarse con la clínica del paciente. También debemos tener en cuenta que determinadas características del paciente, como la obesidad y la presencia de enfisema subcutáneo, pueden dificultar el examen por menor propagación de ondas de ultrasonido.<sup>(20)(21)</sup>

Para la exploración ecográfica pulmonar, el paciente debe estar posicionado en decúbito supino con la cabecera de la cama a 30 grados y la duración aproximada para que el examen sea adecuado es de 10 a 15 minutos.<sup>(22)</sup> En un primer momento se dividía al tórax anterolateral en 28 zonas, pero este protocolo ha sido reducido a 8 zonas, 4 en cada hemitórax, que, si bien aún no ha sido estandarizado, se ha visto buena correlación, por lo que es el método utilizado actualmente, logrando simplificar la técnica y reduciendo el tiempo del examen.<sup>(20) (21)</sup>



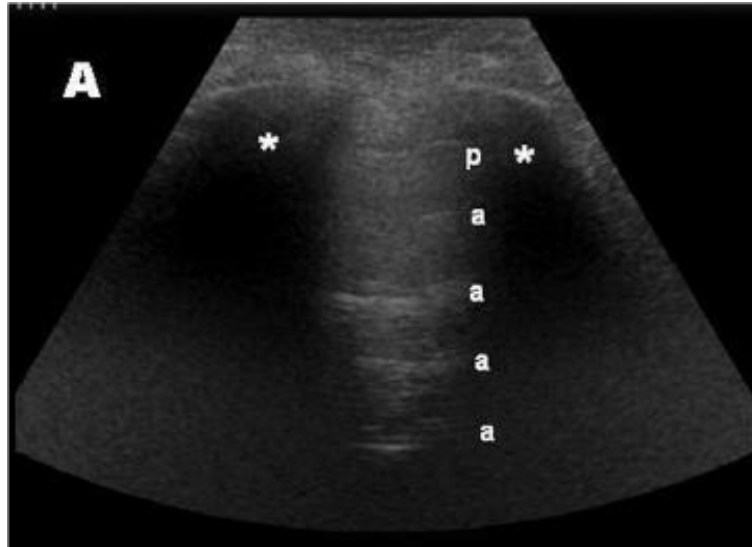
**Fig 1. Ejemplos de protocolos de ecografía pulmonar en Insuficiencia Cardíaca.** A la izquierda: método de 8 zonas. A la derecha, método de 28 zonas. [Extraído de: Platz et al. European Journal of Heart Failure. 2017 Sep;19(9)].<sup>(23)</sup>

Utilizamos un transductor de baja frecuencia, el cual se prefiere para valorar en profundidad al parénquima pulmonar, y la forma correcta de ubicarlo es perpendicular al tórax, situado entre dos costillas y orientado en dirección craneal, con el indicador hacia la derecha, de modo que en la pantalla, vemos las estructuras superficiales en la parte superior y las cefálicas en la parte derecha.<sup>(22) (24)</sup>



**Fig 2. Posición del transductor.** La figura A muestra las zonas del examen pulmonar, las figuras B y C ilustran cómo debe ir posicionado el transductor. [Extraído de: García-Araque et al. Revista Colombiana de Anestesiología. 2015, 43(4)].<sup>(22)</sup>

El signo de normalidad que se obtiene al observar la pantalla, se asemeja al perfil de un murciélago, por lo que se ha denominado *bat sign*. Las alas corresponden a los arcos costales y entre ellas se visualiza una línea que corresponde a la pleura y por debajo, se encuentra el parénquima pulmonar. Las principales características que debemos tener en cuenta en la imagen es la presencia de deslizamiento pleural o *sliding sign*, que refleja el movimiento pleural, y las líneas A, horizontales y equidistantes, producidas por reflexión de la línea pleural, que no se modifican con los movimientos respiratorios.<sup>(20) (25) (24)</sup>



**Fig 3. Ecografía pulmonar normal.** Se distingue el signo del murciélago o *bat sign*. \*sombra de los arcos costales. p: línea pleural. a: líneas A. [extraída de: Colmenero et al. Medicina Intensiva, 2010, 34(9)].<sup>(25)</sup>

Cuando existe edema en el tejido pulmonar, se produce un artefacto, que no se corresponde con ninguna estructura anatómica reconocible, los cuales simulan colas de cometa, denominados líneas B.<sup>(26) (25)</sup>

Las líneas B cumplen con las siguientes características:

- Son verticales y bien definidas.
- Hiperecogénicas.
- Se extienden desde la pleura hasta la zona más profunda del pulmón, por lo que ocupan toda la pantalla sin desvanecerse.
- Borran las líneas A.
- Se asemejan a rayos láser.
- Son dinámicas, se desplazan con los movimientos respiratorios<sup>(20) (22)</sup>

La cantidad de líneas B es directamente proporcional a la cantidad de agua extrapulmonar. Cuando determinan un patrón difuso y bilateral, lo llamamos patrón B o patrón de cohete (lung rocket). Este patrón corresponde a la visualización de 3 o más líneas en 2 o más zonas de cada hemitórax, el cual se considera diagnóstico de edema agudo de pulmón, con sensibilidad y especificidad superior al 95%, mucho mayor que el examen físico o la radiografía de tórax.<sup>(21)</sup>



**Fig 4. Patrón de congestión pulmonar.** Vemos las líneas B que discurren a lo largo de toda la pantalla desde la pleura y borran las líneas A. [extraído de: Volpicelli et al. American Journal of Emergency Medicine. 2006 Oct;24(6)].<sup>(26)</sup>

La utilización de la EP como parámetro para optimizar el tratamiento diurético, podría ser beneficioso para planificar en forma más adecuada el momento del alta, con mejoría de los síntomas, hallazgos en la exploración física y consecuente disminución de las líneas B, asociado a un menor número de complicaciones.<sup>(23)</sup> En un estudio observacional<sup>(27)</sup> se compararon 20 pacientes ingresados por ICA cuyo tratamiento fue guiado por ecografía con el objetivo de resolver la congestión pulmonar, entre otros, con una serie de 100 pacientes cuyo tratamiento fue manejado de forma habitual. El estudio demostró que el grupo de tratamiento guiado por EP obtuvo diferencias significativas con el grupo control de acuerdo a la mortalidad y tiempo de hospitalización, a la vez que también presentaron un menor número de eventos adversos.

Se puede decir que las líneas B son un marcador precoz de congestión pulmonar que precede en días o semanas a la aparición de síntomas y signos tanto clínicos como radiológicos. Un alto porcentaje de pacientes presenta “congestión subclínica” y así lo demuestra un estudio realizado por Rivas-Lasarte et al.<sup>(28)</sup>, donde de 123 pacientes que fueron incluidos en el ensayo, 100 de ellos

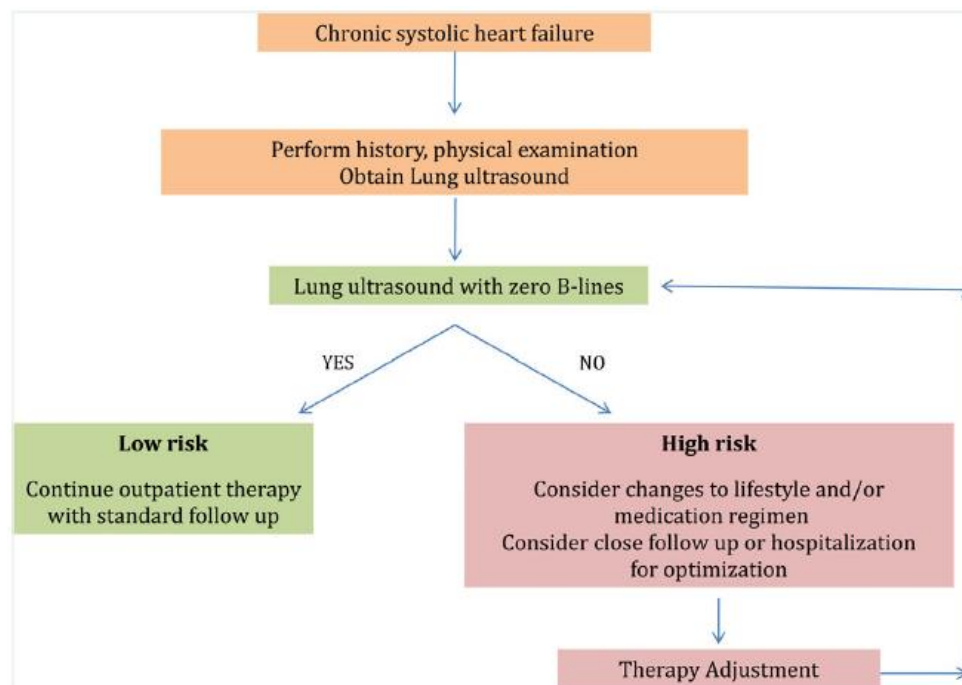


al alta no presentaban signos auscultatorios de congestión pulmonar, pero en 41 de estos, se detectó la presencia de líneas B en la ecografía pulmonar de los cuales el 50% posterior al alta presentaron síntomas clínicos.

Estos pacientes tienen un peor pronóstico y el hecho de tener una ecografía pulmonar positiva es un predictor independiente de rehospitalización y mortalidad <sup>(28)(29)</sup>

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el estudio CLUSTER-HF<sup>(30)</sup> donde se vió que la incorporación de la ecografía pulmonar en el seguimiento de pacientes se asoció con una reducción del riesgo de presentar eventos adversos por IC (45%), principalmente, en visitas al departamento de urgencias por nuevas descompensaciones, luego de haber sido dados de alta. (25 (39,6%) pacientes en el grupo control y 9 (14,2%) pacientes en el grupo de ecografía pulmonar (HR 0,28, IC 95% 0,13-0,62). P = 0,001).

Por estas razones es que la ecografía pulmonar se ha vuelto una herramienta clave tanto en el diagnóstico de la ICC como en la planificación del alta, pronóstico y seguimiento terapéutico de este grupo de pacientes.



**Fig 5. Algoritmo de seguimiento propuesto según los hallazgos en la EP.** [extraído de: Aras MA et al. Eur Heart J. 2016;37(15)] <sup>(31)</sup>

## **Péptidos natriuréticos**

El BNP (péptido natriurético tipo B) y su forma inactiva (NT-proBNP) han sido los más estudiados y validados de todos los biomarcadores utilizados en la ICAD, siendo catalogados como el patrón de referencia cuando se quiere comparar con otros marcadores. Tal es su importancia que diferentes guías de práctica clínica como son las publicadas por el American Heart Association, la Heart Failure Society of America y la Sociedad Europea de Cardiología, lo utilizan para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca.

El BNP es una hormona que se produce en los miocitos de los ventrículos en respuesta a la distensión del miocito causada por una sobrecarga de volumen o de presión, es sintetizado de novo cuando se necesita. Su forma inactiva (NT-proBNP) es un pro-péptido que es la forma previa del BNP, que mediante acción de las enzimas proteolíticas corina y furina es fragmentado en BNP y se libera, convirtiéndose en un péptido natriurético biológicamente activo. Una vez que se unen a sus receptores, se produce la generación de guanosin monofosfato cíclico, lo que lleva a una cascada de respuesta biológicas frente a las alteraciones fisiológicas que se producen en la IC, dando como resultado, vasodilatación, natriuresis, diuresis, reducción de los efectos del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), reducción de la rigidez del miocardio y mejoran el lusitropismo, teniendo como efecto final una reducción tanto en la pre como en la poscarga. La eliminación de estos péptidos se da además de su unión al receptor, de forma pasiva en algunos órganos como los riñones, y también por enzimas catalíticas de la circulación, en especial, la neprilisina.<sup>(32)</sup>

Varios estudios demuestran la importancia de los péptidos en la evaluación de un paciente con insuficiencia cardíaca, demostrando ser una medida objetiva y reproducible; siendo éstos un parámetro útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento evolutivo y pronóstico.

Se han identificado como una medida mínimamente invasiva para reconocer poblaciones con elevado riesgo de presentar eventos adversos e incluso valores elevados de NT-proBNP se relacionaron a un incremento en la morbi-mortalidad, por lo que se recomienda su determinación seriada durante el seguimiento ambulatorio del paciente.<sup>(36)</sup>

En el estudio Breathing Not Properly, se demostró que el NT-proBNP fue el mejor predictor diagnóstico final de IC, con un intervalo de confianza del 95%, 0,90-0,93;  $p < 0,001$ .<sup>(33)</sup>

Diferentes estudios han garantizado la utilidad de estos marcadores en el seguimiento de la IC, asignándoles un rol superior al de otras variables como la clase funcional (CF), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la prueba de consumo de oxígeno.<sup>(36)</sup>

Se ha demostrado también que en la evaluación clínica de pacientes ambulatorios con IC la concentración plasmática de BNP así como la de NT-proBNP prevén una mala evolución y, por lo tanto, un pronóstico con mayor sensibilidad respecto a la apreciación clínica por parte de los pacientes evaluados mediante la clase funcional.<sup>(36)</sup>

En lo que refiere a morbi-mortalidad, efectivamente se ha visto una reducción en la mortalidad, en las hospitalizaciones y complicaciones luego del diagnóstico.

La utilidad de estos péptidos, permite obtener mejores resultados en lo que se refiere a una asistencia coste-efectiva en pacientes con IC, lo cual se vió reflejado en los estudios IMPROVE-CHF<sup>(34)</sup> y BASEL<sup>(35)</sup>.

En un estudio realizado por la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC)<sup>(36)</sup>, se estudiaron 74 pacientes portadores de insuficiencia cardíaca con FEVI disminuida, con el fin de evaluar la eficacia del NT-proBNP como biomarcador de la evolución del estado clínico del paciente y como factor pronóstico. Se realizó en dos etapas; incluyendo en cada consulta la entrevista adecuada al paciente y el examen físico pormenorizado con el registro correspondiente en la historia clínica y concomitante a esto se hizo la medición del NT-proBNP y el cálculo de la FEVI. Se realizó dos veces en el tiempo con diferencia de 15 días entre cada consulta. Las variables estudiadas fueron la clase funcional de IC, la FEVI, la concentración de NT-proBNP y la presencia de eventos adversos durante el seguimiento. Los resultados obtenidos en relación a la FEVI, en la primera consulta dio como valor promedio  $32,14 \pm 0,87$  y en la evolución el valor promedio fue de  $33,60 \pm 0,73$ . Se estudió la relación entre la variable FEVI y clase funcional al inicio y en la evolución, resultando que la FEVI es inversamente proporcional a la clase funcional de IC. También se observó que a valores de FEVI  $< 35\%$  el incremento de los valores de NT-proBNP fueron significativamente mayores en relación a los pacientes con FEVI  $> 35\%$ . En relación a la CF de IC y la concentración plasmática de NT-proBNP se observó una correlación positiva entre ambas variables, presentándose con valores de NT-proBNP significativamente mayores a medida que aumenta la clase funcional de IC. Durante la evolución el 50% de los pacientes presentaron eventos adversos, de estos los más frecuentes fueron la consulta precoz (18,9%) y la internación en sala (18,9%), seguido de la internación en UCI (6,8%), consulta en emergencia (2,7%), la necesidad de terapias no farmacológicas como la resincronización cardíaca (1,4%) y la muerte (1,4%).

| Tabla 10. Relación eventos adversos/NT-proBNP en el seguimiento |                                   |                  |          |
|---|-----------------------------------|------------------|----------|
| Eventos adversos  | NT-proBNP (pg/ml)<br>(media ± EE) | IC 95%           | Valor p* |
| No evento adverso   | 411.6 ± 89.6                      | (229.8; 593.3)   | —        |
| Consulta precoz   | 968.3 ± 150.8                     | (642.5; 1294.1)  | 0.002    |
| Internación en sala   | 2117.9 ± 269.6                    | (1535.5; 2700.3) | 0.000    |
| Internación en UCI  | 2628.8 ± 241.3                    | (1958.9; 3298.8) | 0.000    |
| Consulta en emergencia  | 1557.0 ± 142.0                    | (1273.0; 1841.0) | 0.006    |
| Resincronización cardiaca                                       | 1048.0                            | —                | s/c      |
| Fallecimiento   | 3000.0                            | —                | s/c      |

NT-proBNP media ± EE: media ± EE: media ± error estándar de NT-proBNP  
 IC 95%: intervalo de confianza 95%  
 s/c: sin calcular (no es posible realizar el análisis estadístico debido al número de observaciones)  
 \* valores p calculados entre no evento adverso vs. cada uno de los eventos desarrollados  
 (p <0.05 indica que la diferencia para el valor de NT-proBNP entre la no presencia de evento adverso y cada uno de los eventos es estadísticamente significativo).

**Tabla 1. Relación entre eventos adversos y NT-proBNP** [extraído de Valverde et al. *Insuf Card.* 2013; 8(2)] <sup>(36)</sup>

En vista a los resultados obtenidos podemos decir que cuanto más grave es el efecto adverso mayor es la concentración de NT-proBNP. En lo que respecta al punto de corte del NT-proBNP, se demostró que en pacientes con similar CF y FEVI el valor de 1000 pg/ml se puede considerar como predictor de eventos adversos.<sup>(36)</sup>

### Antígeno Carbohidrato 125: CA-125

#### - Breve descripción del CA-125

El antígeno carbohidrato 125 (CA -125) es una glicoproteína de elevado peso molecular producida por diversas células de tejidos derivados del epitelio celómico. Puede ser producida por diferentes estructuras como los mesotelios (pleura, peritoneo y pericardio) y estructuras derivadas de los conductos de Muller (trompa de falopio, endocérnix y fondo vaginal). Se considera que el papel fisiológico del CA-125 es proteger las superficies luminales epiteliales del estrés físico a través del proceso de hidratación o lubricación.<sup>(37) (38)</sup>

El CA-125 es un marcador tumoral bien conocido, su utilidad clínica clásica reside en el cribado de mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de ovario, monitoreo del estado del cáncer de ovario y en la estratificación y pronóstico posteriores al tratamiento, así como la detección precoz de recidiva.<sup>(37)</sup>

Sin embargo, un aumento del nivel de CA-125 en suero no se limita a esta patología, se ha informado que existen otros tumores malignos que pueden cursar con CA-125 elevado (endometrio, cervix, tiroides, pulmón, pleura, hígado, vías biliares, páncreas, tubo digestivo, riñón, linfoma, etc.) además de algunas enfermedades benignas que también causan su aumento:

derrame pleural, y/o pericárdico, ascitis, peritonitis, endometriosis, por lo que no es un marcador específico.<sup>(38)</sup>

- Asociación de CA-125 en Insuficiencia Cardíaca

En los inicios de la década del 2000 se comenzó a investigar su función como biomarcador cardíaco.

Nagele obtuvo los primeros hallazgos de relevancia y estableció una asociación entre los niveles de CA-125 con la IC a través de un estudio en pacientes con IC crónica previo a recibir trasplante cardíaco.<sup>(39) (40)</sup>

En un estudio posterior, los mismos autores evidenciaron la relación del marcador con el estadio clínico, los niveles neurohormonales y los datos hemodinámicos de los pacientes, de tal forma que en los sujetos que mejoraron clínicamente y en los ya trasplantados descendían los valores del marcador.<sup>(39) (40)</sup>

Esto constituyó el puntapié inicial para nuevas investigaciones, las cuales han aportado notables avances en el entendimiento del CA-125 sérico como un nuevo indicador no invasivo en la IC.

Diversos estudios han acontecido en los últimos años, estos han demostrado que existe un aumento de CA-125 en diversas circunstancias: en pacientes con grado funcional avanzado frente a los detectados en las primeras fases de la enfermedad y en pacientes con derrame pleural y/o pericárdico frente a aquéllos sin él. Ilacer kosar

En otras palabras, estos hallazgos indican que los niveles elevados de CA-125 en suero pueden depender de la estimulación serosa en respuesta a derrames como también de la inflamación como consecuencia de la activación de la red de citocinas. Aunque no se dispone de evidencia que aclare en qué medida estos dos mecanismos fisiopatológicos participan en la elevación del marcador, recientemente se ha pretendido que la congestión y la actividad inflamatoria sistémica están interrelacionadas y que el CA-125 podría ser un enlace entre ambas. La congestión contribuye al círculo vicioso del proceso inflamatorio y perpetúa la progresión de la Insuficiencia Cardíaca.<sup>(14)</sup>  
(40)

Estudios recientes han demostrado una relación entre el incremento de los valores del antígeno con la gravedad de la enfermedad. Se cree que dicha correspondencia puede explicarse por el posible vínculo de los derrames serosos y la inflamación, ya que la congestión contribuye al círculo vicioso del proceso inflamatorio, lo que aumentan progresivamente los niveles séricos del marcador y perpetúan progresión de la IC generando cuadros de mayor gravedad.<sup>(11)</sup>

Asimismo se demostró una correlación positiva entre los niveles de CA 125 y el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes.<sup>(41)</sup>

- Asociación con otros parámetros

Debemos destacar la significativa asociación en el contexto de una IC, entre las concentraciones plasmáticas de CA-125 y los diferentes parámetros clínicos (clase funcional de la New York Heart Association), hemodinámicos y ecocardiográficos que están íntimamente vinculados a la severidad de la enfermedad.

Múltiples estudios confirmaron que niveles elevados de CA-125 se vinculan estrechamente con parámetros clásicos de congestión (ingurgitación yugular, edema periférico, hepatomegalia, ortopnea, crepitantes).<sup>(40)</sup>

Por otra parte se convalida la utilidad de su medición al momento de la estratificación de riesgo de la enfermedad independientemente de los signos y síntomas de congestión. Además aporta datos pronósticos mejorando la predicción de riesgo.

Respecto a la asociación de parámetros ecocardiográficos y el CA-125, se encontró que este último resultó útil para predecir aumento de presiones de llenado y disfunción diastólica. Siguiendo la misma línea, en un estudio de cohorte que incluyó 200 pacientes con ICC se observó que mayores niveles de CA-125 se emparentaba con la onda E del flujo mitral Doppler, el cociente E/A, el tiempo de desaceleración, el tiempo de relajación isovolumétrica y el índice de rendimiento miocárdico.<sup>(42)</sup>

- Utilidad del CA-125 en la terapéutica de la IC

Nuevos estudios focalizan sus esfuerzos en evaluar la utilidad del CA-125 como herramienta de guía terapéutica en el abordaje de pacientes con IC, especialmente en aquellos subgrupos que exigen un tratamiento más agresivo. Las investigaciones cobraron mayor fuerza aún dado los magros resultados obtenidos con los péptidos natriuréticos en este sentido. En el marco de esta nueva propuesta se ha estudiado el potencial del CA-125 para monitorizar y guiar el tratamiento depleitivo luego de un episodio de ICA. Se observó en un estudio reciente de 946 pacientes que padecieron un suceso de ICA, que la medición seriada de CA125 predijo el riesgo de mortalidad a largo plazo. Se consideró un nivel elevado de CA125 aquellos valores por encima de 35 U/ml. Con este punto de corte se constató al primer mes del alta hospitalaria un descenso y normalización de los niveles de CA-125 en aquellos pacientes de menor riesgo, observándose por el contrario un riesgo aumentado de eventos en aquel subgrupo de pacientes que no lograron normalizar los niveles del antígeno.<sup>(43)</sup> Estos resultados dan indicio de que el marcador CA-125

puede ser útil a la hora de estimar el grado de resolución de la congestión venosa luego de 30 días de alta hospitalaria.

Queda evidenciado a través de las nuevas investigaciones y los resultados clínicos extrapolados de éstas, el potencial del antígeno CA 125 en vistas al control y guía del tratamiento de IC considerando especialmente la fuerte correlación positiva del antígeno con el grado de severidad de la enfermedad.

Algunas de las ventajas que ofrece este biomarcador es su accesibilidad, su larga semivida, concentraciones que no varían sustancialmente con la edad y la disfunción renal lo que sumado a su amplia disponibilidad lo sitúa como una herramienta de vanguardia para estratificar el riesgo en pacientes que requirieron hospitalización tras un episodio de ICA . El beneficio sería mayor aún en el subgrupo de pacientes que necesiten un tratamiento depletivo más agresivo. <sup>(40)</sup> La optimización del tratamiento descongestivo tiende a atender el período más vulnerable en el contexto de una ICA asociándose su empleo a tasas de morbilidad y mortalidad menores.

También se ha constatado que el uso de CA-125, podría ser un inmejorable instrumento para lograr visibilizar al subgrupo de pacientes que se benefician del tratamiento con estatinas al ser un excelente marcador de inflamación <sup>(44)</sup>.

## CONCLUSIONES

---

De acuerdo a la revisión bibliográfica los biomarcadores y las técnicas complementarias ofrecen una excelente oportunidad para sacar provecho de los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la patología. Estos aportan un modo de obtener resultados de forma práctica y poco invasiva. La importancia de estos biomarcadores y el estudio de imagen analizado radica en que nos permite categorizar de forma más precisa diversos estadios clínicos dentro de la misma afección.

Desde esta perspectiva los mismos pueden participar de las diferentes instancias de la atención médica pudiendo optimizar el tratamiento, seguimiento y pronóstico de cada paciente.

Respecto a la ecografía pulmonar, podemos decir que es un método no invasivo y económico para poder implementar en el primer encuentro con el paciente con insuficiencia cardíaca congestiva. Nos brindará información más precisa del grado de congestión que tiene el paciente, haciendo posible implementar y adecuar el tratamiento de acuerdo a la carga hídrica.

En cuanto al NT-proBNP es un estudio paraclínico mínimamente invasivo y accesible. Se encuentra disponible sólida evidencia científica que avala su utilidad en el diagnóstico, especialmente en el seguimiento de la enfermedad. Permite relacionar de forma sensible ciertas variables como la CF, la FEVI y predecir la ocurrencia de eventos adversos, en donde un valor mayor a 1000 pg/ml posee alta sensibilidad.

Por último, acerca del CA-125 la evidencia analizada surgida de diversos estudios experimentales realizados a lo largo de estos últimos años lo ha posicionado como un biomarcador útil en el contexto de la IC. Esta glicoproteína se correlaciona con distintos aspectos de la enfermedad, permite identificar diferentes contextos clínicos dentro de la misma patología estableciendo el grado de afectación de cada paciente, adecuar la estrategia terapéutica individualizada a cada caso. Así como medir la respuesta al tratamiento deplectivo constituyendo una herramienta complementaria a los parámetros clínicos.



## PERSPECTIVAS A FUTURO

---

De acuerdo con la revisión planteada llegamos a la conclusión de que las herramientas analizadas sirven para en el futuro poder desarrollar un algoritmo diagnóstico y pronóstico estandarizado para la atención del paciente con insuficiencia cardíaca congestiva.

Utilizando estos recursos podemos realizar un mejor control evolutivo de la patología del paciente, al evaluar más de cerca los niveles hídricos que maneja y así dirigir el tratamiento de forma más efectiva.

Desde esta perspectiva se deduce que el balance costo/beneficio acaba siendo favorable ya que al lograr una enfermedad más controlada podemos disminuir el riesgo de reingreso hospitalario y los costos en salud que éste conlleva.

## REFERENCIAS

---

1. Alvarez P., Ormaechea G., Ricca R. Unidad de Insuficiencia Cardíaca. **Breve reseña del tema y evaluación de Gestión de la Primera Unidad de Insuficiencia Cardíaca Pública del Uruguay (grupo UMIC)**. Arch Med Int Vol. XXXI. 2009. [Consultado 19 Ago 2020]. Disponible en: <http://www.unic.hc.edu.uy/images/v31n1a03.pdf>
2. Com. Hon. Para la Salud Cardiovascular. **Informe resumen de mortalidad y morbilidad por enfermedades cardiovasculares en el Uruguay (2003-2004)**. [Consultado 15 oct 2020]. Disponible en: <http://cardiosalud.org/wp-content/uploads/2019/10/morbilidad-2004-mortalidad-2005-2006.pdf>
3. Vázquez H., Sandoya E. **Mortalidad cardiovascular en Uruguay: algunas reflexiones**. Rev.Urug.Cardiol. 2012. Vol.27 no.1. [Consultado 15 Ago 2020]. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202012000100001](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202012000100001)
4. Pascual-Figal D., Fernandez-Rodriguez J. **Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Hospitalización: el momento más vulnerable**. Rev Esp Cardiol. 2019. 18(B):17-23. [Consultado 20 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-hospitalizacion-el-momento-mas-vulnerable-articulo-S1131358720300054>
5. Roig Minguell.E. **Insuficiencia Cardíaca**. Rozman.C/Cardellach.F. Medicina Interna. 414 - 423
6. Douglas L. Mann; Chakinala M. Cap 279 **Insuficiencia Cardíaca: fisiopatología y diagnóstico**. Harrison. Principios de Medicina Interna. Ed 19. McGraw-Hill Professional. 2016.
7. Ulate-Montero G., Ulate-Campos A. **Actualización en los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca**. AMC. 2008. Vol 50. 1-8. [Consultado 30 set 2020]. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v50n1/3698.pdf>
8. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J., Ponikowski P., Poole-Wilson P. **Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008)**. Rev Esp Cardiol. 2008;61(12):1329.e1-1329.e70. [Consultado 5 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-13129755>
9. Adams k., Chair M., Baughman K, Deck W., Elkayaman U., Forker A. **Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction —**

- pharmacological approaches.** J Card Fail. 1999;5:357-82. [Consultado 10 Ago 2020]  
Disponible en: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1592/phco.20.6.495.35164>
10. Coll-Muñoz Y. **Enfoque integral en la insuficiencia cardíaca: una necesidad urgente.** Revista Finlay. 2015 [Consultado 11 Set 2020]; 5 (4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/369>
  11. Boorsma, EM, ter Maaten, JM, Damman, K. et al. **Congestión en la insuficiencia cardíaca: una mirada contemporánea a la fisiología, el diagnóstico y el tratamiento.** Nat Rev Cardiol. 2020. 17, 641–655. [Consultado 10 Oct 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0379-7>
  12. Rubio Gracia J, et al. **Implicancias de la congestión venosa sistémica en la insuficiencia cardíaca.** Rev Clín Esp. 2017. [Consultado 13 Set 2020]; 217: 161-169. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256516301679>
  13. Colombo P., Jorde U. **Papel activo de la congestión venosa en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada.** Rev Esp Cardiol. 2010. 63(1):1-8. [Consultado 2 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-pdf-13146211>
  14. Méndez Ortiz A. **Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.** Arch Cardiol Mex. 2006. [Consultado 5 oct 2020] 76: S2, 182-18. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-99402006000600025](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402006000600025)
  15. Richards AM. **New biomarkers in heart failure: applications in diagnosis, prognosis and guidance of therapy.** Rev Esp Cardiol 2010; 63 (6): 635-9. Epub 2010/06/03. [Consultado 2 Ago 2020] Disponible en: <https://www.revespcardiolo.org/es-new-biomarkers-in-heart-failure-articulo-13152388>
  16. Mark Richards A. **Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardíaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento.** Rev Esp Cardiol. 2010. [Consultado 10 Set 2020]; 63(6):635-9. Disponible en: <https://www.revespcardiolo.org/es-nuevos-biomarcadores-insuficiencia-cardiaca-aplicaciones-articulo-13150999>
  17. Speranza Sánchez M., Almonte C., Castillo Chaves G., Quesada Chaves D., Effio J., Frago G. **II Consenso Centroamericano y del Caribe de Insuficiencia Cardíaca: Biomarcadores Séricos.** Rev. Costarricense de Cardiología Vol. 20 N.º 4 (Especial. 2018. [Consultado 10 set 2020]. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-41422018000300004](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422018000300004)
  18. Besthda M. **Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework.** Clin Pharmacol Ther.

- 2011;69:89-95. [Consultado 21 Oct 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
19. Anguita Sánchez M. **Marcadores bioquímicos en la insuficiencia cardíaca: ¿todos iguales?** Rev Esp Cardiol. 2005, 58(3):241-3. [Consultado 11 Set 2020]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-marcadores-bioquimicos-insuficiencia-cardiaca-todos-articulo-13072470>
  20. Méndez Bailón M, Cerqueiro JM, Carriel J, Orviz García E, Cepeda Rodrigo JM. **Lung ultrasound in heart failure.** Rev Clin Esp. 2020 [Consultado 18 Ago 2020];220(4):250–5. Disponible en DOI: [10.1016/j.rce.2019.09.005](https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.09.005)
  21. Cursack G, Costa-Vitali A. **La nueva ecocardiografía: dispositivo de ultrasonido de mano La mirada del cardiólogo clínico.** Insuf cardíaca. 2019[Consultado 27 Set 2020];14(3):114–8. Disponible en [http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v14n3\\_19/v14n3a4a.pdf](http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v14n3_19/v14n3a4a.pdf).
  22. García-Araque HF, Aristizábal-Linares JP, Ruíz-Ávila HA. **Semiología pulmonar por ultrasonido - monitorización dinámica disponible junto al paciente.** Rev Colomb Anesthesiol. 2014[Consultado 28 Set 2020];43(4):290–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rca.2015.02.008>
  23. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. **Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review.** Eur J Heart Fail. 2017. [Consultado 1 Set 2020];19(9):1154–63. Disponible en: DOI: [10.1002/ejhf.839](https://doi.org/10.1002/ejhf.839).
  24. Schor EH, Delgado Mosquera CJ, Cortéz Montero MG, José T, Gomes N, Haertel Miglioranza M. **Ecografía pulmonar: un nuevo abordaje para cardiólogos.** Retic. 2018[Consultado 12 Oct 2020];2018(1):1–7. Disponible en: [https://video.grupocto.com/videosEspecialidades/Revista\\_ecocardiografia/OCT\\_2018\\_Vol\\_I\\_2/Pdfs/RETIC\\_OCT\\_2018\\_Vol\\_I\\_2\\_AR\\_01.pdf](https://video.grupocto.com/videosEspecialidades/Revista_ecocardiografia/OCT_2018_Vol_I_2/Pdfs/RETIC_OCT_2018_Vol_I_2_AR_01.pdf) 12/10/2020;
  25. Colmenero M, García-Delgado M, Navarrete I, López-Milena G. **Utilidad de la ecografía pulmonar en la unidad de medicina intensiva.** Medicina Intensiva. 2010[Consultado 8 Oct 2020]; 34: 620–8. Disponible en DOI: [10.1016/j.medin.2010.04.004](https://doi.org/10.1016/j.medin.2010.04.004).
  26. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. **International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound.** In: Intensive Care Medicine. 2012. [Consultado 12 Oct 2020]p. 577–91. Disponible en: DOI: [10.1007/s00134-012-2513-4](https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4).
  27. Öhman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. **Focused echocardiography and lung ultrasound protocol for guiding treatment in acute heart failure.** ESC Hear Fail. 2018[Consultado 23 Oct 2020];5(1):120–8. Disponible en: DOI: [10.1002/ehf2.12208](https://doi.org/10.1002/ehf2.12208).

28. Rivas-Lasarte M, Maestro A, Fernández-Martínez J, López-López L, Solé-González E, Vives-Borrás M, et al. **Prevalence and prognostic impact of subclinical pulmonary congestion at discharge in patients with acute heart failure.** ESC Hear Fail. 2020[Consultado 1 Oct 2020];7(5):2621–8. Disponible en: DOI: [10.1002/ehf2.12842](https://doi.org/10.1002/ehf2.12842)
29. Gargani L, Pang PS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini FL, Landi P, et al. **Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: A lung ultrasound study.** Cardiovasc Ultrasound. 2015 [Consultado 4 Set 2020]; 4;13(1). Disponible en: DOI: [10.1186/s12947-015-0033-4](https://doi.org/10.1186/s12947-015-0033-4)
30. Araiza-Garaygordobil D, Gopar-Nieto R, Martinez-Amezcuca P, Cabello-López A, Alanis-Estrada G, Luna-Herbert A, et al. **A randomized controlled trial of lung ultrasound-guided therapy in heart failure (CLUSTER-HF study).** Am Heart J. 2020 [Consultado 1 Set 2020]; 227:31–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.003>
31. Aras MA, Teerlink JR. **Lung ultrasound: A “B-line” to the prediction of decompensated heart failure.** Eur Heart J. 2016 [consultado 15 Nov 2020];37(15):1252–4. Disponible en: DOI: [10.1093/eurheartj/ehw094](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw094)
32. Mallick A, Januzzi James L. **Biomarcadores en la insuficiencia cardíaca aguda.** Rev Esp Cardiol. 2015 [Consultado 5 Oct 2020]; 68(6):514-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.02.009>
33. McCullough P. A, Nowak R.M, McCord J, Hollander J. E, Herrmann H.C, Steg P.G, et al. **B-Type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study.** Circulation. 2002. [Consultado 19 Oct 2020]; 106:416-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000025242.79963.4C>
34. Gordon W.M, Howlett J, Januzzi J. L, Zowall H. **N-terminal pro-b-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure. Primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study.** Circulation. 2007 [consultado 21 Oct 2020];115:3103-10. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666255>
35. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, et al. **Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea.** Arch intern med. 2006. [Consultado 5 Oct 2020]; 166(10):1081-7. Disponible en: <https://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.166.10.1081>
36. Valverde M, Acle S, Ormaechea G, Alvarez P. **NT-ProBNP: marcador biológico útil para monitorización del estado clínico y como factor pronóstico en pacientes ambulatorios portadores de insuficiencia cardíaca sistólica.** Insuf Card 2013 Vol. 8, No 2 59-69 [Consultado 10 Oct 2020]. Disponible en: <http://www.umic.hc.edu.uy/images/v8n2a03.pdf>

37. Hermida Lazcano I. , Sánchez Tejero E., Nerín Sánchez C. , Cordero Bernabéd R., Mora Escudero I. , Pinar Sánchez J. **Marcadores Tumorales**. REV CLÍN MED FAM 2016; 9(1): 31-42. [Consultado 12 Ago 2020]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n1/especial.pdf>
38. López Gómez M., López Ruz M., Jiménez Alonso J. **Elevación del marcador tumoral CA-125 en un aspergiloma pulmonar**. An. Med. Interna (Madrid) vol.22 no.10 oct. 2005. [Consultado 12 Ago 2020]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992005001000018](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992005001000018)
39. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rodiger W. **Ca125 and its relation to cardiac function**. Am Heart J. 1999;137:1044–9. [Consultado 12 Ago 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10347329/>
40. Llàcer P, Bayés-Genís A, Núñez J, et al. **Antígeno carbohidrato 125 en insuficiencia cardíaca. Nueva era en la monitorización y control del tratamiento**. Med Clin (Barc). 2018. [Consultado 21 Oct 2020];152:266-273. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.08.020>
41. Kosar F., Aksoy Y., Ozguntekin G. ,Ozerol I., Varol E. **Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure**. The European Journal of Heart Failure 8 (2006) 270 – 274. [Consultado 10 set 2020]. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.497.9478&rep=rep1&type=pdf>
42. Vizzardi E, D'Aloia A, Pezzali N, Bugatti S, Curnis A, Dei Cas L, et al. **Long-term prognostic value of CA 125 serum levels in mild to moderate heart failure patients**. J Card Fail. 2012. [Consultado 14 Sep 2020];18:68-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22196844/>
43. Santas Olmeda E, García Blas S, Valero Picher E, Escribano Alarcón D, Gema Miñana E, Chorró Gasco J, eta al. **Trayectorias longitudinales de NT-pro-BNP y antígeno carbohidrato 125 tras un ingreso por insuficiencia cardíaca aguda: un nuevo enfoque en la predicción de riesgo de mortalidad**. Rev Esp Cardiol. 2015 [Consultado 26 Ago 2020];68:22-24. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/en-congresos-sec-2015-el-congreso-19-sesion-sesion-1537-trayectorias-longitudinales-nt-pro-bnp-antigeno-carbohidrato-17628#>
44. Núñez J, Merlos P, Fácila L, Llàcer P, Bosch M, Bartomeu-Martínez V, et al. **Efecto pronóstico de una estrategia terapéutica guiada por los valores del antígeno carbohidrato 125 (CHANCE-HF). Diseño del estudio**. Rev Esp Cardiol. 2015. [Consultado 19 Sep 2020]; 68: 121-128. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.03.018>

