



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, Julio del 2025

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

La suscrita:

Stephany Correa Flórez, con C.C. No. 1.075.280.089

Autor de la tesis y/o trabajo de grado titulado Perfil de Biomarcadores y Correlación Clínica en Pacientes Con Falla Cardíaca en un Hospital de Tercer Nivel de Colombia presentado y aprobado en el año 2025 como requisito para optar al título de Médica Internista;

Autorizo al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

Vigilada Mineducación



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Stephany Correa Flórez

Firma: _____



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Perfil de Biomarcadores y Correlación Clínica en Pacientes Con Falla Cardíaca en un Hospital de Tercer Nivel de Colombia

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Correa Florez	Stephany

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Calderón Robledo	Jorge Enrique
Narváez	Carlos Fernando

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Calderón Robledo	Jorge Enrique
Narváez	Carlos Fernando
Cortés Guzmán	José Santiago
Rubiano Godoy	Mayra Mercedes

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Medica Internista

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina Interna

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2025 **NÚMERO DE PÁGINAS:**120



TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros_X_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*): Meritoria

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 1. Insuficiencia cardíaca | heart failure |
| 2. biomarcadores inflamatorios | inflammatory biomarkers |
| 3. IL - 12p70 | IL - 12p70 |
| 4. sST2 | sST2 |
| 5. TNF alfa | TNF alfa |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome complejo y progresivo con elevada morbimortalidad, cuya fisiopatología involucra mecanismos inflamatorios y neurohormonales. La identificación de biomarcadores inflamatorios y su correlación con características clínicas podría optimizar la estratificación del riesgo y el pronóstico de estos pacientes. Este estudio de cohorte prospectivo evaluó el perfil clínico y de biomarcadores inflamatorios en pacientes con IC en un hospital de alta complejidad en Colombia. Se estudiaron 91 pacientes, 40 de ellos con IC descompensada. Se evaluaron biomarcadores plasmáticos como TNF- α , ST2, Interleucina (IL)-1 β , IL-12p70, IL-2, IL-4 e IFN- γ , correlacionándolos con variables clínicas y ecocardiográficas. Se evidenció una mayor



prevalencia de IC descompensada en hombres (80% vs. 49%, $p=0.005$, $OR=4.16$), y la presencia de valvulopatía se asoció significativamente con la descompensación ($p<0.001$, $OR=8.68$). Elevaciones de biomarcadores inflamatorios clásicos como el proBNP se relacionaron con desenlaces adversos como ingreso a UCI y mortalidad hospitalaria. Pudimos documentar diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IL-12p70, sST2 y TNF valor principalmente a la IL-12p70 ya que mantuvo la diferencia incluso en presencia de otro tipo de patologías.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Heart failure (HF) is a complex and progressive syndrome with high morbidity and mortality, driven by inflammatory and neurohormonal mechanisms. Identifying inflammatory biomarkers and their correlation with clinical characteristics could enhance risk stratification and prognosis. This prospective cohort study assessed the clinical and inflammatory biomarker profile in hospitalized HF patients at a tertiary care hospital in Colombia. A total of 91 patients were included, 40 of whom had decompensated HF. Biomarkers such as TNF- α , ST2, IL-1 β , IL-12p70, and IFN- γ were measured and correlated with clinical and echocardiographic variables. Decompensated HF was more prevalent in men (80% vs. 49%, $p=0.005$, $OR=4.16$), and valvular disease was significantly associated with decompensation ($p<0.001$, $OR=8.68$). Elevations of classic inflammatory biomarkers such as proBNP were related to adverse outcomes such as ICU admission and in-hospital mortality. We were able to document statistically significant differences in the case of IL-12p70, sST2 and TNF alpha, giving value mainly to IL-12p70 since it maintained the difference even in the presence of other types of pathologies.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Orlando Montero García

Firma:



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO

AP-BIB-FO-07

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

4 de 4

Nombre Jurado: Hugo Ernesto Osorio

Firma:

Nombre Jurado: Luis Fernando Durán Gutiérrez

Firma:

**Perfil de Biomarcadores y Correlación Clínica en Pacientes Con Falla Cardíaca
en un Hospital de Tercer Nivel de Colombia**

Stephany Correa Florez

Universidad Surcolombiana

Facultad de Salud

Especialización en Medicina Interna

Neiva-Huila

2025

**Perfil de Biomarcadores y Correlación Clínica en Pacientes Con Falla Cardíaca
en un Hospital de Tercer Nivel de Colombia**

Stephany Correa Flórez

**Trabajo de Grado Presentado Como Requisito Para Optar Por el Título de
Especialista en Medicina Internista**

Asesores Temáticos:

Dr. Jorge Enrique Calderón Robledo

Médico Internista

Dr. Carlos Fernando Narváez

Médico Inmunólogo

Asesores Epidemiológicos:

Dr. José Santiago Cortes Guzmán

Médico Internista. Epidemiólogo. Fellow Reumatología

Dra. Mayra Mercedes Rubiano Godoy

Médico Con Énfasis En Salud Pública, Msc Epidemiología.

Universidad Surcolombiana

Facultad de Salud

Especialización en Medicina Interna

Neiva-Huila

2025

Nota de aceptación

Aprobada



Firma del presidente del Jurado



Firma del Jurado



Firma del Jurado

Dedicatoria

A Dios quién hace posibles todas las cosas.

A mis padres por su fiel, incondicional y paciente compañía.

A mis hermanos por siempre estar para mí y entenderme en mis ausencias.

Al amor mío por ser la voz de apoyo al final del día.

Stephany

Agradecimientos

Gracias al Dr. Carlos Fernando Narváez por fortalecer el espíritu de investigación desde su semillero, poder realizar este tipo de estudios donde las ciencias básicas y clínicas se unen para permitirnos entender mejor la fisiopatología de nuestros pacientes debe ser desde ahora un objetivo constante para todos los residentes del programa de Medicina Interna. Gracias por todas y cada una de las correcciones, la precisión y búsqueda de los mejores resultados han hecho de este trabajo una gran oportunidad de aprendizaje.

Gracias al Dr. Jorge Calderón por el acompañamiento clínico, por recordarme que a pesar de que la falla cardíaca es una patología que nos encontramos todos los días aún queda mucho por entender y aportar desde nuestra formación.

Agradezco a Santiago Cortés haberme confiado este proyecto de investigación desde el inicio de mi paso por la residencia de Medicina Interna. A Lucas y Francisco por las horas dedicadas a la recolección de muestras y la completa disposición durante el desarrollo del proyecto. Y a todos los que aportaron un granito de arena desde el laboratorio de inmunología hasta los auxiliares de enfermería del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Contenido

	Pág.
Introducción	16
1. Justificación	17
2. Planteamiento del Problema	19
2.1. Pregunta de Investigación	22
3. Objetivos	23
3.1. Objetivo General	23
3.2. Objetivos Específicos	23
4. Marco Teórico y Estado del Arte	24
4.1. Epidemiología	25
4.2. Fisiopatología	26
4.2.1. Factores inmunes en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.	27
4.2.2. Diagnóstico.	28
4.3. Biomarcadores.	30
4.3.1. Biomarcadores en IC	30
4.4. Marcadores Inmunes de Insuficiencia Cardiaca	33
4.4.1. Marcadores Humorales	33
4.4.2. Marcadores Celulares	34
4.5. Ecocardiografía y Valor Pronóstico	36
4.5.1. Tratamiento.	37

	Pág.
5. Metodología	40
5.1. Tipo de Estudio	40
5.2. Lugar	40
5.3. Población.....	40
5.4. Muestra	40
5.5. Estrategias Para Controlar las Variables de Confusión	41
5.6. Técnicas y Procedimientos Para la Recolección de los Datos	43
5.7. Pacientes y Muestras	43
5.7.1. Criterios de inclusión:	43
5.7.2. Criterios de exclusión	44
5.8. Financiación.....	46
5.9. Consideraciones Éticas	46
5.10. Alcance	47
5.11. Riesgo	47
5.12. Confidencialidad	48
5.13. Conflictos de Interés	48
5.14. Variables de Laboratorio Clínico.....	48
5.15. Biomarcadores Inmunes Inflamatorios	49
5.16. Evaluación Clínica y Seguimiento.....	49
5.17. Análisis Estadístico	50
5.18. Entidades Participantes y Tipo de Participación.....	51

6.	Análisis de Resultados	53
6.1.	Características Epidemiológicas y Clínicas de los Pacientes	54
6.1.1.	Sexo.....	54
6.1.2.	Edad	55
6.1.3.	Antecedentes cardiovasculares	56
6.1.4.	Antecedentes farmacológicos	58
6.1.5.	Signos y síntomas	60
6.2.	Análisis de los laboratorios convencionales y evaluación imagenológica ..	60
6.3.	Imágenes diagnósticas	64
6.4.	Marcadores inflamatorios	66
6.5.	Relación de los marcadores inflamatorios con la gravedad.....	72
6.5.1.	Falla cardíaca descompensada	75
6.5.2.	Falla cardíaca compensada más patología aguda concomitante	76
6.5.3.	Falla cardíaca compensada	77
6.6.	Subgrupo de Seguimiento	78
7.	Discusión.....	80
8.	Conclusiones	85
	Referencias Bibliográficas	86

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Análisis bivariado variables sociodemográficos: Sexo.....	55
Tabla 2. Análisis bivariado variables sociodemográficos: Edad	55
Tabla 3. Análisis bivariado antecedentes cardiovasculares	57
Tabla 4. Análisis bivariado antecedente de valvulopatía.....	58
Tabla 5. Análisis antecedentes farmacológicos (Terapia médica óptima).....	59
Tabla 6. Valoración paraclínica pacientes con falla cardíaca	63
Tabla 7. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo de acuerdo con el estado de compensación de falla cardíaca	64
Tabla 8. Variables ecocardiográficas en pacientes con falla cardíaca.	65
Tabla 9. Análisis de asociación de desenlaces clínicos para grupo de estudio	73
Tabla 10. Niveles circulantes de sST2 en pacientes con falla cardíaca.....	106

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Flujograma del Estudio.....	54
Figura 2. Dot plot Niveles de pro-BNP de acuerdo con estado de compensación de falla cardíaca. FC: Falla cardíaca. FCC: Falla cardíaca compensada.	61
Figura 3. Concentración (fg/ml) de IFN γ , IL-4, IL-2 e IL 1beta en pacientes con falla cardíaca.	67
Figura 4. Concentración de sST2, TNF- α e IL12p70 en pacientes con falla cardíaca.	71
Figura 5. Matriz de correlación de Spearman de los valores obtenidos de citocinas Vs biomarcador clásico y perfil ferrocínético combinado con parámetros ecocardiográficos (Comparación de acuerdo con desenlace clínico: Mortalidad - reingreso)	74
Figura 6. Matriz de correlación de Spearman de los valores obtenidos de citocinas Vs biomarcador clásico y perfil ferrocínético combinado con parámetros ecocardiográficos (Comparación para el grupo de falla cardiaca descompensada)	75
Figura 7. Matriz de correlación de Spearman de los valores obtenidos de citocinas Vs biomarcador clásico y perfil ferrocínético combinado con parámetros ecocardiográficos (Comparación para el grupo de falla cardiaca compensada más patología aguda)	76

Figura 8. Matriz de correlación de Spearman de los valores obtenidos de citocinas Vs parámetros ecocardiográficos (Comparación para el grupo de falla cardiaca compensada)	77
--	----

Lista de Graficas

	Pág.
Grafica 1. Distribución global de la carga de insuficiencia cardiaca.....	25
Grafica 2. Nivel de sST2 según los días de inicio de sintomatología: General	79
Grafica 3. Niveles circulantes de IFN- γ Curva estándar y muestras	102
Grafica 4. Niveles circulantes de IL- 1β Curva estándar y muestras	103
Grafica 5. Niveles circulantes de IL - 2 Curva estándar y muestras.....	104
Grafica 6. Niveles circulantes de IL - 4 Curva estándar y muestras.....	104
Grafica 7. Niveles circulantes de IL - 12p70 Curva estándar y muestras.....	105
Grafica 8. Niveles circulantes de TNF- α : Curva estándar y muestras.....	106
Grafica 9. Desarrollo de curva estándar.....	107
Grafica 10. Interpolación de datos	107

Lista De Anexos

	Pág.
Anexo A. Consentimiento informado	97
Anexo B. Instrumento de recolección de datos.....	98
Anexo C. Aceptación de comité de ética	99
Anexo D. Acta de confidencialidad	100
Anexo E. Niveles circulantes de citoquinas en pacientes con falla cardíaca	102
Anexo F. Operacionalización de variables.....	108
Anexo G. Distribución de número de medicamentos utilizados en pacientes con falla cardíaca compensada y descompensada.	117
Anexo H. Distribución de signos y síntomas en pacientes con falla cardíaca.	118
Anexo I. Análisis de niveles de citocinas por grupo de estudio	119

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome complejo y progresivo con alta morbimortalidad, mediado por mecanismos neuro hormonales e inflamatorios. La identificación de biomarcadores inmuno - inflamatorios podría mejorar la estratificación del riesgo y el abordaje terapéutico. Este estudio de cohorte prospectivo se realizó en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) de Neiva, Colombia, e incluyó 91 pacientes clasificados en IC descompensada (n=40), IC compensada (n=31) y compensada con patología aguda concomitante (n=20). Se analizaron biomarcadores en plasma como el TNF- α , ST2, IL-1 β , IL-12p70, IL-2, IL-4 e IFN- γ mediante ELISA y citometría de flujo, correlacionándolos con variables clínicas, ecocardiográficas y desenlaces como ingreso a UCI, mortalidad y reingreso. Se evidenció mayor prevalencia de IC descompensada en hombres (80% vs. 49%, p=0.005, OR=4.16) y fuerte asociación con valvulopatías (p<0.001, OR=8.68). Biomarcadores como proBNP, IL-12p70, ST2 y TNF- α se elevaron en pacientes descompensados y se relacionaron con eventos adversos. La IL-12p70 fue particularmente relevante al mantener su significancia incluso ante comorbilidades agudas. Estos hallazgos destacan el papel de la inflamación en la fisiopatología de la IC y respaldan el uso de biomarcadores inmunológicos en la estratificación del riesgo, lo que podría guiar estrategias terapéuticas personalizadas.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, biomarcadores inflamatorios, IL-12p70, sST2, TNF - α .

Abstract

Heart failure (HF) is a complex and progressive syndrome associated with high morbidity and mortality, driven by neurohormonal and inflammatory mechanisms. The identification of immuno-inflammatory biomarkers may enhance risk stratification and therapeutic decision-making. This prospective cohort study was conducted at Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital (HUHMP) in Neiva, Colombia, and included 91 patients classified into decompensated HF (n=40), compensated HF (n=31), and compensated HF with acute comorbid conditions (n=20). Plasma levels of TNF- α , ST2, IL-1 β , IL-12p70, IL-2, IL-4, and IFN- γ were measured using ELISA and flow cytometry and correlated with clinical, echocardiographic, and outcome variables, including ICU admission, mortality, and hospital readmission. Decompensated HF was more prevalent in men (80% vs. 49%, p=0.005, OR=4.16) and significantly associated with valvular heart disease (p<0.001, OR=8.68). Elevated levels of proBNP, IL-12p70, ST2, and TNF- α were observed in decompensated patients and were linked to adverse clinical outcomes. Notably, circulating IL-12p70 remained significantly elevated even in the presence of acute comorbidities, underscoring its potential as a discriminatory marker. These findings emphasize the role of inflammation in HF pathophysiology and support the use of immune biomarkers for individualized risk assessment, potentially informing personalized treatment strategies.

Keywords: heart failure, inflammatory biomarkers, IL-12p70, sST2, TNF- α

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) se caracteriza por la limitación del corazón para bombear la sangre que supla las necesidades metabólicas del cuerpo. Es considerada un problema de salud pública. En Colombia se han hecho esfuerzos por describir la población de pacientes con insuficiencia cardíaca en todos sus aspectos, sin embargo, sigue habiendo vacíos del conocimiento y poca representación de la población regional en estos estudios.

Los estudios realizados a nivel local se han limitado a diseños descriptivos o retrospectivos por lo que se considera relevante los trabajos de investigación que logren una mejor caracterización de la IC con la identificación de biomarcadores selectivos en nuestra población. El diagnóstico de la IC se fundamenta en los hallazgos en la anamnesis, examen físico, ayudas diagnósticas y de biomarcadores de inflamación. Estos elementos también son útiles en su clasificación destacando la importancia del ecocardiograma en ella. Se ha descrito un microambiente inmune proinflamatorio particular como parte de la patogénesis de la IC, por lo cual se han estudiado diferentes biomarcadores, o características medibles de un proceso biológico, encontrando que algunos pueden ser de utilidad para el diagnóstico, seguimiento y predicción de desenlaces adversos.

El presente estudio prospectivo de cohorte se plantea con el fin de conocer las características sociodemográficas, clínicas y biomarcadores de inflamación (TNF- α , sST2, IL-1 β , IL-12p70, IL-4, IL-2 e IFN- γ) de nuestra población con IC, especialmente de aquellos que requieren hospitalización por descompensación de esta enfermedad y aquellos que cumplan con los criterios de clasificación de la American Heart Association (AHA), que estratifica la IC en estadios progresivos desde el riesgo inicial hasta la enfermedad avanzada con síntomas refractarios y a partir de ello, determinar el perfil de citoquinas circulantes como marcadores inmunes en población local.

1. Justificación

La realización del presente trabajo de investigación permitirá conocer la información local aún desconocida de pacientes hospitalizados con IC. Es necesario conocer el comportamiento en cuanto a factores sociodemográficos, clínicos y de biomarcadores de inflamación de los pacientes con IC a nivel regional para poder identificar factores asociados con desenlaces adversos y de esta manera optimizar la atención médica en los pacientes con mayor riesgo e impactar en la morbimortalidad y en los costos de la atención de estos.

Evaluar el comportamiento de los marcadores inmunes vs. los no inmunes y marcadores ecocardiográficos ha sido uno de los objetivos de investigación más recientes en falla cardíaca, la variación de sus niveles en el seguimiento evolutivo permite establecer su correlación con desenlaces adversos, facilitando así la estratificación del riesgo y la optimización del manejo clínico. Esto no solo contribuirá a mejorar la atención de los pacientes con mayor vulnerabilidad, sino que también podría impactar en la reducción de la morbimortalidad y en la optimización de los costos asociados a su atención médica.

En nuestro país el mayor registro de información clínica sobre pacientes con falla cardíaca corresponde al registro colombiano de falla cardíaca (RECOLFACA), por lo que parte de la información recolectada ha sido reportada en este registro multicéntrico con el fin de incluir la caracterización clínica local que pueda ser utilizada en investigaciones futuras.

Dentro de la caracterización de la población se destaca la medición de biomarcadores inflamatorios para lo cual se colaboró con la División de Inmunología de la Facultad de Ciencias de la Salud y se construyó una propuesta integrando las ciencias básicas y clínicas de la Universidad Surcolombiana junto con la investigación aplicada. Es de resaltar que la información de la que se dispone en la literatura mundial sobre biomarcadores en insuficiencia cardíaca proviene en su mayoría de estudios *in vitro*, por lo que a nivel

latinoamericano es uno de los primeros estudios en explorar la correlación de estas interleucinas con el comportamiento clínico de la falla cardíaca.

2. Planteamiento del Problema

La IC es un síndrome clínico. Se debe a la alteración estructural o funcional del corazón que lleva a la elevación de las presiones intracardiacas y/o a un inadecuado gasto cardíaco en reposo y/o en ejercicio (1). La IC es un problema de salud pública mundial que afecta aproximadamente a 23 millones de personas; se espera que para el 2030, la prevalencia de IC en EE. UU. se incremente un 46% (2). Los pacientes que son hospitalizados por una descompensación aguda tienen una mortalidad intrahospitalaria del 3-10% y mortalidad a 6 meses hasta del 50%.

La etiología y las características clínicas de la IC varían por la heterogeneidad de las poblaciones, por lo que es importante caracterizar lo mejor posible cada una (3). En Colombia, se han realizado estudios con este propósito. En 2011, un estudio prospectivo y descriptivo incluyó 106 pacientes con edad promedio de 62.4 años, de los cuales el 52.8% eran hombres. Las principales etiologías fueron cardiopatía hipertensiva (45.2%), idiopática (31.1%) e isquémica (14.1%). La medicación al ingreso incluyó diuréticos en el 73%, IECAs en el 73.58%, betabloqueadores en el 32% y espironolactona en el 34.9%. La clase funcional según la clasificación de NYHA previa al ingreso fue I en 1.8%, clase II 26.4%, clase III 57.5%, clase IV 14.3%. Se presentaron con edema pulmonar 10.37%. La fracción de eyección fue menor al 40% en el 67.2%, y la duración promedio de la hospitalización fue de 11.42 días (4).

En 2017, otro estudio en Colombia describió los perfiles clínicos y hemodinámicos de 99 pacientes hospitalizados por IC aguda. La mediana de edad fue 66 años, y el 60% eran afrodescendientes. El perfil clínico más común fue IC aguda descompensada (72.46%), seguido de edema pulmonar agudo (10.14%). En términos hemodinámicos, el 55.07% de los

pacientes presentaron un perfil "caliente y húmedo", mientras que un 28.26% eran "fríos y húmedos".(5)

Estos estudios resaltan la variabilidad de la IC en el contexto colombiano y la importancia de una caracterización detallada para optimizar su manejo. Más recientemente, en 2021, se publicó el registro RECOLFACA (2) con aproximadamente 2.000 pacientes; la primera aproximación de perfilamiento clínico y demográfico de los pacientes con IC, con el fin de servir como base para diseño de políticas públicas que mejoren la atención en salud. Sin embargo, la contribución de la población de nuestra ciudad fue solo el 1.1% aproximadamente, lo que corresponde a 22 pacientes. Además, solo se realizó un análisis descriptivo. Se incluyeron en total 2.528 pacientes con IC agudamente descompensada. El 57.59% eran hombres y la mediana de edad fue 69 años (Q1 = 59; Q3 = 78). El 43.83% estaban casados, el 57.91% no tenían ningún grado de escolaridad o sólo habían cursado primaria incompleta, el 58.43% pertenecían al régimen social contributivo y el 72.82% venían del área urbana de sus ciudades. Las enfermedades concomitantes más comunes fueron hipertensión arterial (72.04%), enfermedad coronaria (28.08%), dislipidemia (25.74%), diabetes mellitus tipo 2 (24.66%), fibrilación atrial (22.28%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (17.54%), insuficiencia renal (17.26%) y valvulopatía (17.06%). La etiología más frecuente de la IC fue la isquémica (43.87%), seguida de la hipertensiva (32.71%). El 11.83% de los pacientes tenían una clase funcional NYHA I, el 53.60% tenían clase II, el 29.87% clase III y el 4.71% clase IV. La clasificación ACC/AHA más común fue D (90.43%). El 73.54% de los pacientes tenían una FEVI reducida (< 40%), el 10.33% en rango intermedio (40-50%) y el 16.13% preservada (> 50%). El 22.47% tenían algún tipo de dispositivo implantable.

A nivel local, se encontraron dos trabajos de grado realizados en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. En 2013 (6), se realizó un estudio de corte

transversal retrospectivo. Se incluyeron 164 pacientes de aquellos con IC que habían ingresado por urgencias en los dos años previos. 50.6%, fueron hombres, la mayor parte fueron pacientes mayores de 65 años. El principal motivo de consulta fue la disnea (60.4%). La HTA fue la comorbilidad más frecuente (73.8%). El promedio de estancia hospitalaria fue de 8 días. En 2014 (7), se realizó un estudio objetivo de describir las características clínicas de los pacientes con IC de los servicios de urgencias y hospitalización. 78 pacientes fueron clasificados en dos grupos, teniendo en cuenta su FEVI mayor o menor del 40%. Se encontró que la media de la edad fue de 64 versus 70 años, la FEVI en 46 vs 30%. Las patologías asociadas más frecuentes en los pacientes con FEVI > 40% fueron la hipertensión arterial (79.4%), valvulopatías (71.1%) y enfermedad coronaria 56.1% y en los pacientes con FEVI < 40%: hipertensión arterial (82%), tabaquismo (79.4%) y exposición al humo de leña (74.3%). Los síntomas expresados por los pacientes de ambos grupos fueron palpitaciones, tos seca, ortopnea y disnea paroxística nocturna. Los signos clínicos hallados en ambos grupos fueron edema vespertino, aumento de la matidez hepática y edema de miembros inferiores.

Adicionalmente, otros estudios han evaluado los factores que aumentan el riesgo de desenlaces adversos en pacientes hospitalizados por IC (8) encontrando, por ejemplo, que niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre, creatinina y niveles bajos de presión arterial sistólica se asocia con mayor riesgo de muerte y podrían usarse para predecir la mortalidad en estos pacientes.

Identificando los factores asociados con desenlaces adversos en los pacientes con IC descompensada, se podría plantear una escala que permita predecir el riesgo de presentar estos desenlaces adversos. Se han publicado escalas propuestas recientemente en estudios basados en población japonesa (9) y la población incluida en el estudio TOPCAT (10).

En los últimos años, se ha explorado el uso de biomarcadores no convencionales para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con IC (11). Se ha estudiado una variedad de

biomarcadores reflejando distintos procesos fisiopatológicos, incluyendo péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP), marcadores de fibrosis y remodelado cardíaco (sST2, galectina-3), daño miocárdico (troponinas), y activación neurohormonal (coceptina, adrenomedulina). Entre estos, algunos como las troponinas y los péptidos natriuréticos han sido ampliamente validados y recomendados en guías clínicas, mientras que otros aún se encuentran en evaluación. Sin embargo, no se encontraron estudios previos a nivel local que hayan analizado específicamente los niveles de biomarcadores inflamatorios en pacientes con IC descompensada, un aspecto clave dado el creciente reconocimiento del papel de la inflamación en la progresión de la enfermedad. Este vacío de conocimiento resalta la necesidad de explorar la correlación entre la caracterización clínica de estos pacientes y su perfil inmunológico basado en la medición de citocinas circulantes.

2.1. Pregunta de Investigación

¿Cuál es el perfil de biomarcadores inflamatorios de los pacientes con falla cardíaca del HUHMP y qué relación existe entre estos biomarcadores y los hallazgos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos?

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Determinar el perfil de marcadores inmuno inflamatorios de los pacientes con falla cardíaca del HUHMP y su relación con los parámetros clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos.

3.2. Objetivos Específicos

- Establecer las características sociodemográficas, clínicas, bioquímicas y ecocardiográficas de los pacientes con falla cardíaca del HUHMP.
- Evaluar los niveles séricos de Factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), Supresión de la tumorigenicidad 2 soluble (sST2), interleuquina-1beta (IL-1 β), IL-12p70, interferón-gamma (IFN- γ) y CA-125 en los pacientes con insuficiencia cardíaca del HUHMP.
- Determinar la relación entre los valores séricos de los biomarcadores evaluados, con la gravedad clínica, el desenlace y los hallazgos ecocardiográficos de los pacientes con IC del HUHMP.

4. Marco Teórico y Estado del Arte

La IC es una enfermedad multifacética, compleja y grave en la que el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre para satisfacer las demandas metabólicas de nuestro cuerpo bajo una presión de llenado normal causada por un deterioro de la función cardíaca y/o alteración de su estructura normal. Existen múltiples formas de clasificar la IC (1,12,13): la clasificación según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) las divide en tres grupos:

- IC con FEVI reducida ($FEVI < 40\%$)
- IC con FEVI conservada ($FEVI \geq 50\%$)
- IC con FEVI levemente reducida ($FEVI 40 - 49\%$).

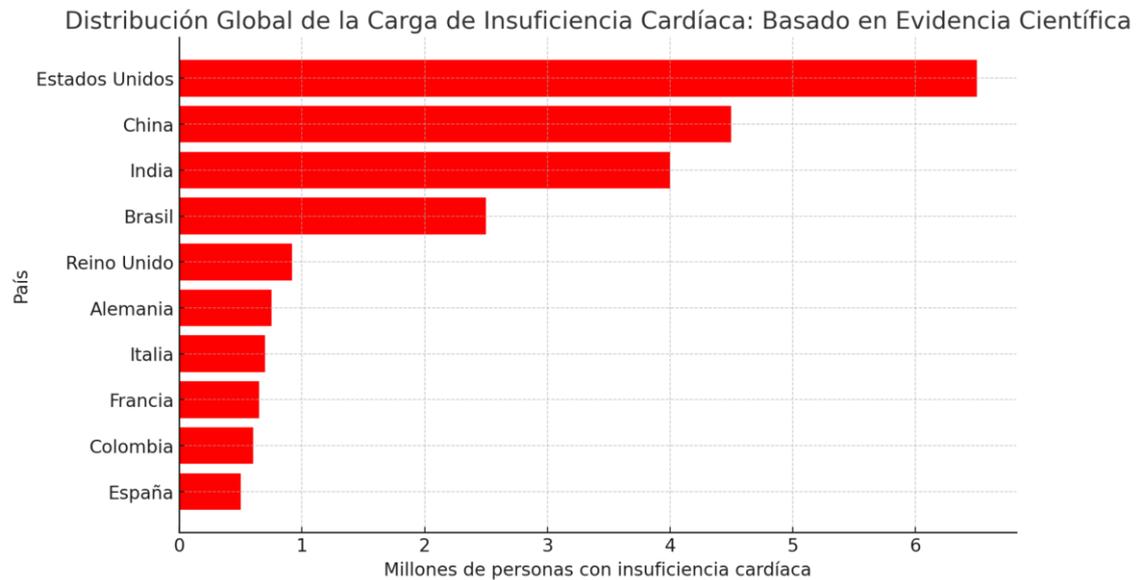
La clasificación de la AHA (14) la divide en cuatro estadios:

- Estadio A. Pacientes con alto riesgo de desarrollar IC pero no tienen alteraciones estructurales cardíacas.
- Estadio B. Pacientes con alteraciones cardíacas estructurales, pero nunca han desarrollado síntomas de IC.
- Estadio C. Pacientes con historia previa o actual de síntomas asociados a IC y con alteración cardíaca estructural.
- Estadio D. Paciente con enfermedad terminal que requieren estrategias de manejo especializado como soporte circulatorio mecánico, infusiones continuas de inotrópicos, trasplante cardíaco o cuidados en hospicios.

4.1. Epidemiología

Grafica 1.

Distribución global de la carga de insuficiencia cardíaca.



Adaptado de :Savarese, G., & Lund, L. H. (2017). Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac failure review* (15)

Actualmente se cuenta con una distribución desigual de la carga global de insuficiencia cardíaca entre 10 países, donde Estados Unidos presenta la mayor carga, lo que concuerda con tendencias globales de alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares, según la OMS. Países de alta población como China e India también muestran una carga significativa, influenciada por la urbanización y el envejecimiento, mientras que países desarrollados como los europeos reflejan la carga asociada al envejecimiento y factores de riesgo como hipertensión y diabetes (16). Esta disparidad resalta la necesidad de estrategias de salud pública globales, incluyendo prevención y manejo de factores de riesgo, ya que la

insuficiencia cardíaca es un problema creciente a nivel mundial, influenciado por variables demográficas, socioeconómicas y de acceso a la salud.

La prevalencia de IC en la población general es alrededor del 2% y muestra un crecimiento exponencial a medida que aumenta la edad (17). La IC afecta alrededor de 6.5 millones de personas en Estados Unidos, y es la causa de alrededor de 1 millón de hospitalizaciones anualmente (18). La duración media de la estancia hospitalaria para la IC aguda actualmente oscila entre 3 y 5 días en los Estados Unidos (19). Los estudios reportan una tasa de mortalidad de hasta 20 a 25% en cuadros de IC descompensada.

La tasa de mortalidad atribuible a la IC es considerable. Se informó que la tasa de mortalidad general ajustada por edad por IC es de 87.9 por 100.000 en la población de Estados Unidos (18). En Colombia la prevalencia de insuficiencia cardíaca estimada es del 2.3 % con una mortalidad del 5.54/100.000 hab. para el año 2012 (2).

4.2. Fisiopatología

Las causas de IC se han agrupado en: etiología isquémica, valvular, hipertensiva, dilatada, infiltrativa, e idiopática (1). En pacientes con fracción de eyección preservada el mecanismo principal es la fibrosis y la reducción de la distensibilidad ventricular debido a un continuo estrés mecánico por un sobreesfuerzo en tiempo prolongado de las fibras musculares cardíacas, esto lleva a una activación inmunológica, y si los mecanismos de reparación son insuficientes, se produce una remodelación cardíaca negativa llevando a la IC (12). En el caso de los pacientes con fracción de eyección reducida, el mecanismo predominante es la muerte celular por falta de suplencia de oxígeno a los tejidos, nutrientes y disfunción en la remoción de metabolitos tóxicos (12).

En el momento de la reparación de tejidos posterior a la injuria, se liberan citoquinas proinflamatorias intensificando la depresión miocárdica y la disfunción del músculo cardíaco (13). Para que se produzca un cuadro de IC aguda, debe existir una alteración estructural o funcional previa. La enfermedad cardíaca basal induce la activación de múltiples vías fisiopatológicas, inicialmente adaptativas, pero posteriormente deletéreas llevando a congestión sistémica, remodelamiento ventricular y disfunción orgánica. Los eventos precipitantes de la IC aguda pueden afectar tanto la función sistólica como la función diastólica o promover la congestión sistémica (20).

4.2.1. Factores inmunes en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.

Cada vez es más conocido el papel de factores inmunes en el desarrollo de falla cardíaca. El sistema inmune contribuye tanto al desarrollo como a la progresión de falla cardíaca a través de varios mecanismos, incluyendo inflamación, infiltración de células inmunes y la producción de citocinas.

El principal componente es la inflamación, con niveles elevados de citocinas inflamatorias circulantes como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18, IL-33) y otros mediadores proinflamatorios. Estas citocinas contribuyen a la remodelación cardíaca, disfunción endotelial y efectos adversos en la contractilidad miocárdica, donde son factores claves en la progresión de la falla cardíaca.

La infiltración celular del miocardio es un aspecto crítico. Tanto las células inmunes innatas y adaptativas, incluyendo macrófagos, células T, células B, células dendríticas y células natural killer están asociadas a la respuesta inflamatoria a nivel miocárdico. Se genera lesión en este tejido mediante la liberación de mediadores inflamatorios que promueven la fibrosis y el mal remodelamiento.

Algunas vías específicas han sido asociadas a la fisiopatología de insuficiencia cardiaca. Por ejemplo, el IRE1 α /XBP1 señala vías en las células T que desarrollan un papel fundamental en pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI preservada, donde esta alteración en las vías de señalización conlleva a un incremento de las células T con persistencia de inflamación en el corazón.

Estudios de aleatorización Mendeliana han identificado fenotipos de células inmunes específicas asociadas con incremento de susceptibilidad genética a la presencia de IC, resaltando la potencial relación causal entre células de orden inmune y esta patología.

Estos datos permiten evaluar blancos terapéuticos que actualmente se encuentran en investigación.

4.2.2. Diagnóstico.

Clásicamente, se han descrito signos y síntomas de insuficiencia cardiaca que orientan hacia cual cavidad ventricular es la que está presentando disfunción (1,21). El edema en miembros inferiores, la ascitis, el reflujo hepatoyugular, la ingurgitación o distensión yugular, el ritmo de galope s3 y/o s4 son signos clásicos de disfunción ventricular derecha. La ortopnea, la disnea paroxística nocturna, los crépitos basales a la auscultación pulmonar son hallazgos que sugieren disfunción ventricular izquierda. También se han descrito clasificaciones de los síntomas y signos según su rendimiento diagnóstico. Así, se describe que los síntomas más sensibles son: disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, fatiga, disminución de clase funcional y edema en los tobillos, mientras que los signos más específicos son: elevación de presión yugular venosa, reflujo hepatoyugular, ritmo de galope s3 y el desplazamiento lateral del impulso apical.

Se recomienda dentro de los estudios de laboratorio la medición de péptidos natriuréticos para considerar o descartar el diagnóstico de descompensación aguda de IC:

- Para considerar IC aguda:

-N-terminal (NT) - pro-peptido cerebral natriurético (BNP) >450 pg/mL (<50 años); >900 pg/mL (50-75 años); >1.800 pg/mL (>75 años).

-BNP >100 pg/mL. Para descartar IC aguda NT-proBNP <300 pg/mL; BNP <50 pg/mL.

- Además de utilidad para descartar IC crónica: BNP <35 pg/mL or NT-proBNP <125 pg/mL. Puede ser además de utilidad realizar otros estudios de laboratorio como hemograma, perfil metabólico, perfil hepático, perfil renal, estudios de función tiroidea, perfil lipídico (1).

En los estudios de imagen, la radiografía de tórax es útil para el diagnóstico cuando presenta signos de congestión, cardiomegalia, congestión peri bronquial, edema alveolar o derrame pleural (18). El ecocardiograma transtorácico siempre es necesario para la valoración entre otras cosas de la función ventricular izquierda para estudio de alteraciones anatómicas y funcionales, además de la clasificación (18). Según el contexto clínico del paciente puede ser de utilidad el estudio de enfermedad coronaria, mediante angiografía coronaria, y el uso de otras técnicas de imagen como la resonancia cardiaca (1).

Según la última guía de la sociedad europea sobre IC aguda y crónica, la IC aguda tiene cuatro presentaciones clínicas (1). Insuficiencia cardiaca con descompensación aguda, Edema agudo de pulmón, Insuficiencia ventricular derecha aislada, Choque cardiogénico. La forma más simple de valorar la severidad de los síntomas de IC es la escala de la NYHA (1,14): Clase I: No hay limitación de la actividad física; Clase II: Leve limitación de la actividad física, no síntomas en reposo, pero si aparecen con actividad física cotidiana; Clase III: Limitación marcada de la actividad física, actividad física menor a la cotidiana desencadena síntomas; Clase IV: Los síntomas pueden estar presentes en reposo, la más mínima actividad física desencadena síntomas.

4.3. Biomarcadores.

La definición de biomarcador se estandarizó en 2001 por el Instituto Nacional de Salud en EE.UU de esta manera "una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica"; de manera general un biomarcador es una característica medible que puede utilizarse como indicador para una particularidad de una enfermedad (13).

4.3.1. Biomarcadores en IC.

Una de las fuentes potenciales de información que puede ser útil para llegar a un diagnóstico preciso y estimar la probabilidad de eventos adversos en pacientes con IC aguda son los biomarcadores séricos (19). Los biomarcadores de la IC se pueden clasificar según los principales determinantes fisiopatológicos como (22): biomarcadores de estiramiento cardíaco, biomarcadores de lesión de los miocitos, biomarcadores de fibrosis, remodelado de la matriz e inflamación, biomarcadores de disfunción renal y, otros biomarcadores.

Dentro de los biomarcadores de estiramiento cardíaco se describen: el MR-proANP, o péptido natriurético pro-auricular de la región media, que se utiliza para el diagnóstico y la evaluación diagnóstica de insuficiencia cardíaca. No se ve afectado por factores como obesidad y anemia en el paciente (22). BNP y NT-proBNP, secretados principalmente por los cardiomiocitos ventriculares en respuesta al estiramiento cardíaco, la expansión de volumen y la carga de presión tiene efectos renales, vasculares y cardíacos; provoca natriuresis, diuresis y vasodilatación periférica e inhibe el sistema nervioso simpático y el sistema renina-

angiotensina-aldosterona (19,21) , Son las herramientas más útiles y utilizadas con más frecuencia para evaluar el diagnóstico de descompensación de la IC (19,21,22).

Descritos como biomarcadores de lesión de los miocitos se encuentran: las troponinas cardíacas, elementos contráctiles de los cardiomiocitos que se liberan después de una lesión o necrosis celular, también son considerados los biomarcadores predilectos en el diagnóstico clínico de infarto agudo al miocardio (IAM) (19). Troponina T de alta sensibilidad (hsTnT). Su aumento progresivo demuestra un mal pronóstico para pacientes con IC. No se utiliza para el diagnóstico de IC, pero sí es importante para la estratificación del riesgo y la evaluación del pronóstico (22). La proteína transportadora de ácidos grasos de tipo cardíaco (H-FABP), una proteína citoplasmática pequeña y soluble en agua, expresada en altos niveles en los cardiomiocitos, ayuda al diagnóstico y estratificación del riesgo de IC. H-FABP > 4.3 ng/mL genera un mayor riesgo de muerte cardiovascular (22).

Los biomarcadores de fibrosis, remodelado de la matriz e inflamación descritos incluyen a: ST2, un miembro de la familia de receptores de interleucina (IL)-1. Tiene dos isoformas que incluyen la transmembrana ST2L y la soluble sST2 (23). Funciona como receptor para la IL-33 segregada por miocitos sometidos a tensión mecánica (12). La vía de señalización cardioprotectora IL-33/ST2L indica a los cardiomiocitos y células inmunes locales la presencia de lesiones ocasionadas por estrés miocárdico, además, controla e inhibe la hipertrofia de los cardiomiocitos y la fibrosis cardíaca (24). El sST2 que se puede medir en el suero, se une a la IL-33 y anula la vía IL-33/ST2L. Se ha demostrado asociación entre el riesgo de mortalidad y eventos cardíacos adversos no fatales relacionados a concentraciones de sST2 en plasma (24). En la IC, sST2 es producido por las células alveolares y células vasculares y, de forma parcial, por fibroblastos miocárdicos y cardiomiocitos, y se encuentra significativamente más elevado en pacientes con IC aguda (18,23). No se ve afectado por la edad, el índice de masa corporal (IMC), el estado de alimentación y la tasa de filtración

glomerular. Los pacientes con sST2 elevado tienen mayor riesgo de disfunción cardiovascular que aquellos pacientes con NT-proBNP o hsTnT elevados que puede deberse a que la sST2 refleja la inflamación como el estrés cardiaco (25,26).

La galectina-3, de la familia de las lectinas, con funciones en los procesos biológicos como actividades reguladoras pleiotrópicas, diferenciación celular, señalización, apoptosis, angiogénesis, entre otras (24,27,28). Es producida en el citoplasma y secretada por macrófagos activados debido a la influencia de mediadores como osteopontina en diferentes órganos, incluido el tejido cardiaco, después de alguna noxa, y tiene un papel relevante en la medición de la fibrosis cardiaca, IC, remodelación ventricular e inflamación (22,27,28). El factor de diferenciación del crecimiento (GDF)-15 (24). Las células miocárdicas secretan GDF-15 debido a la estimulación del estrés oxidativo, el estrés mecánico, la isquemia y la inflamación, ayudando a la reparación del miocardio y a la protección del corazón. El GDF-15 tiene una correlación positiva con la edad y no tiene relación con la obesidad (22). Se usa para identificar riesgo de desarrollar IC. Cuando se usa junto con el BNP, ambos marcadores elevados indican el peor pronóstico (22).

Los biomarcadores de disfunción renal en IC descritos son: la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) o lipocalina-2 (Lcn2), es importante en la patogenia de la IC, debido a que los neutrófilos se activan cuando se presenta estrés miocárdico liberando NGAL. Esta lipoproteína participa en el desarrollo del proceso de la respuesta inflamatoria de IC, promueve la fibrosis miocárdica, la remodelación ventricular, transporte de ligando hidrófobos de pequeño peso molecular, transporte y conservación del hierro (22). La molécula de daño renal (KIM)-1, una glicoproteína transmembrana de tipo 1, que pertenece a la superfamilia de genes de inmunoglobulina. Puede reflejar daño del tubo renal y puede proporcionar un valor de referencia para el pronóstico en pacientes con IC (22). La cistatina (Cys) C, una cisteína proteasa endógena es importante debido a que puede predecir el riesgo

de IC en pacientes con enfermedad renal crónica. Un exceso de la proteasa puede promover la fibrosis miocárdica por la acumulación de osteopontina y del inhibidor tisular de metaloproteinasa 1 promueve además la expansión auricular y la hipertrofia ventricular generando una disfunción diastólica (22).

4.4. Marcadores Inmunes de Insuficiencia Cardíaca

4.4.1. Marcadores Humorales

Las citocinas, una clase de glicoproteínas de corta vida media y bajo peso molecular (< 30 kDa) que provocan la migración, la diferenciación, el crecimiento y la muerte de muchos tipos de células (13). Algunas de las citoquinas estudiadas como biomarcadores de IC son (13,29,30): El TNF- α tiene un rol central en la fisiopatogénesis de la IC; sus niveles elevados se han asociado con un peor pronóstico. En modelos murinos se ha identificado que sus niveles afectan la contractilidad y remodelación miocárdica; IL-6; la familia de la IL-1, dentro de la cual se incluyen las IL-1 β , IL-18, IL-37 e IL-38. La IL-1 β es la principal citoquina proinflamatoria de la familia de la IL-1, reduce la expresión de genes comprometidos con la regulación de la homeostasis del calcio e incrementa la producción de ceramida, la cual contribuye al desacople de los canales de calcio de la bomba de calcio citoplasmática, en la homeostasis de las células musculares cardíacas (13).

La IL-1 β está regulada al alza en la IC y se asocia a un peor pronóstico. Modelos pre-clínicos de IC sugieren que el bloqueo de la IL-1 β tiene efectos benéficos en la reducción de la inflamación, la mejora del remodelado ventricular y la mejora de la capacidad de ejercicio. Se ha sugerido que el IFN- γ desempeña un papel crucial en varias enfermedades distintas de los trastornos inmunológicos al modular la expresión de una miríada de genes; el eje IFN-

γ /STAT5 puede ser protector contra la hipertrofia cardíaca inducida por la sobrecarga de presión persistente mediante la activación de la vía PI3K/Akt. (31).

Los miembros de la familia de la IL-12, están relacionados con la progresión de varias enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis, la hipertensión, la hipertrofia cardíaca, el IAM y la IC (32). También se ha demostrado que los niveles elevados de IL-12 en su forma funcional (IL12p70) tiene efectos negativos a nivel de estructura y función del miocardio, principalmente en patologías autoinmunes. El bloqueo del eje de la IL-12 ha mejorado indicadores de función miocárdica (33).

Algunos otros biomarcadores son: la mieloperoxidasa, enzima responsable de generar especies reactivas de oxígeno que causan daño oxidativo tisular con papel en la aterosclerosis y la remodelación ventricular. La endotelina-1, péptido vasoconstrictor pulmonar y sistémico. La adiponectina, péptido encargado de aumentar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de los ácidos grasos y reduce la lipotoxicidad. Los micro ácidos ribonucleicos (mARN), ARN endógenos, pequeños y no codificantes que modulan la expresión génica post-transcripcionalmente y ejercen sus efectos al inhibir la traducción o inducir la degradación del ARN mensajero. La adrenomedulina, una hormona peptídica que interviene en las funciones renales, eficaz vasodilatador sistémico y pulmonar, inotrópico positivo e inhibidor de la hipertrofia y la proliferación de cardiomiocitos. La proteína C reactiva, un marcador de inflamación, debido a que estimula a los monocitos para que produzcan citoquinas proinflamatorias, es el marcador inflamatorio de rutina más utilizado (12,29,34–36).

4.4.2. Marcadores Celulares

Parámetros del hemograma estudiados como biomarcadores de IC son: La relación neutrófilo/linfocito es un marcador con valor pronóstico y diagnóstico de enfermedades cardiovasculares, basado en el papel que tiene el estrés inflamatorio y oxidativo en la

fisiopatología (37). En pacientes con IC puede estar aumentado (38). La amplitud de distribución eritrocitaria aumentada se asocia con resultados adversos y mortalidad en pacientes con IC (38). La proporción entre monocitos y lipoproteínas de alta densidad (MHR). Un aumento del MHR se relaciona con mal pronóstico en pacientes que presentan enfermedades cardiovasculares (38).

Antígeno de carbohidratos 125 (CA- 125, también llamado antígeno de cáncer 125 o antígeno de carcinoma 125). Es una glicoproteína codificada por el gen MUC16 y sintetizado principalmente por las células mesoteliales en el pericardio, pleura o peritoneo. Ha sido estudiado como un biomarcador de procesos tumorales tanto malignos como benignos y actualmente estudios han descrito este biomarcador como elevado en dos tercios de los pacientes con IC, correlacionándolos con la gravedad de la congestión (39). En la IC la regulación positiva del CA-125 no es clara, sin embargo, los estímulos hemodinámicos como la congestión e inflamatorios como la expresión de citoquinas (IL-1 y TNF- α) juegan un papel importante. Su papel biológico es desconocido, pero se cree que protege la superficie epitelial del estrés mecánico actuando como lubricante; adicionalmente, su interacción con otras mucinas apoya el papel del CA-125 en el transporte de fluidos y células, la inflamación, la reparación de tejidos, la diseminación tumoral y su interacción con los N-glucanos actúa sobre la modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa (39).

Para evaluar el riesgo de ICA, se ha comunicado una asociación entre niveles de CA-125 > 35 U/ml y muerte o reingreso por empeoramiento de IC en una cohorte de 286 pacientes con IC congestiva y fracción de eyección reducida. Yilmaz et al. reportaron una asociación positiva entre CA-125 y el riesgo de mortalidad y reingreso en una cohorte de 150 pacientes estables con disfunción sistólica (40). En un subanálisis del estudio BIOSTAT-CHF que incluyó a 2516 pacientes con empeoramiento de la IC, el CA-125 se asoció significativamente con el riesgo de mortalidad a 1 año y el compuesto de muerte/reingreso

por IC, siendo un efecto pronóstico independiente del grado de severidad de la congestión sistémica (39). Por otro lado, el CA-125 es un atractivo potencial para el monitoreo del curso clínico de la ICA, debido a que los cambios de CA-125 son paralelos a los cambios en el estado clínico. Adicionalmente, estudios sugieren que los cambios dentro de las primeras semanas posteriores al alta son útiles para la estratificación del riesgo (39).

4.5. Ecocardiografía y Valor Pronóstico

Se ha intentado correlacionar los niveles de citocinas con variables imagenológicas en busca de crear perfiles de falla cardíaca que permitan optimizar el tratamiento.

Ghio et al, realizaron un estudio de 200 pacientes con insuficiencia cardíaca de FEVI reducida para verificar si una evaluación combinada del patrón de llenado del ventrículo izquierdo en la ecocardiografía Doppler, los niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (BNP) y troponina I de alta sensibilidad (hsTnI) mejoraba la estratificación pronóstica en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica. Documentaron que un patrón de llenado ventricular izquierdo restrictivo en la ecocardiografía Doppler es el indicador pronóstico más importante en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Los niveles plasmáticos de BNP y hsTnI no proporcionan información adicional relevante para identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir resultados cardiovasculares (41).

Estas correlaciones se han intentado crear incluso con el fin de evaluar la respuesta a algunas terapias médicas como el manejo con espirolactona. Jordana B et al, realizaron un análisis para identificar fenotipos de pacientes con IC de FEVI preservada según las características clínicas estándar y evaluando las diferencias en múltiples biomarcadores medidos a partir de plasma congelado; estructura/función cardíaca y arterial medida con ecocardiografía y tonometría arterial; pronóstico; y respuesta a la espirolactona entre los

participantes de TOPCAT (Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función cardíaca preservada con un ensayo de antagonista de aldosterona). Encontraron de esta forma 3 fenogrupos con respuesta diferentes al mismo tratamiento médico permitiendo así, objetivar las estrategias de tratamiento (42).

Para nuestro estudio, dado el reconocido valor pronóstico que les ha sido otorgado en múltiples estudios, hemos incluido la valoración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la presencia de disfunción diastólica, la masa ventricular izquierda, la relación E/e y la dimensión de la aurícula izquierda.

4.5.1. Tratamiento.

El tratamiento de la IC crónica se fundamenta en cambios de estilo de vida como restricción hidrosalina, fármacos que incluyen los inhibidores de los receptores de angiotensina, los antagonistas de los receptores de aldosterona II, el inhibidor de la neprilisina, los betabloqueadores, los antagonistas mineralocorticoides, los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa-2 y los diuréticos.

La fuerza de recomendación de cada grupo de medicamentos depende de la etiología y FEVI del paciente. En algunos casos también están indicados el uso de dispositivos de estimulación cardíaca implantables o de asistencia ventricular (43). En los casos de agudización de la enfermedad, el tratamiento depende del perfil clínico, se puede requerir aumento de dosis de los medicamentos para el control crónico, vasodilatadores, vasopresores, inotrópicos, diuréticos, terapia de reemplazo renal o soporte cardíaco mecánico. Siempre es crucial manejar las comorbilidades y la causa precipitante de la exacerbación (1).

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) incluye varios fármacos con efectos inmunomoduladores que contribuyen a mejorar los resultados clínicos al reducir la inflamación y modular las respuestas inmunitarias. Por ejemplo, los betabloqueadores como

carvedilol y bisoprolol, pueden reducir los niveles de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-2. Esto se logra mediante la inhibición de la activación simpática excesiva, que está asociada con la inflamación crónica en la IC. Estudios han mostrado disminuciones en marcadores inflamatorios y mejoras en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Sin embargo, los efectos sobre biomarcadores como sST2 y Gal-3 son variables y requieren más investigación.

Los Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA/ARA-II/ARNI) reducen la producción de angiotensina II, una molécula proinflamatoria y pro fibrótica, disminuyendo la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y citocinas inflamatorias. Estudios han demostrado reducciones en CRP e IL-6, lo que sugiere un efecto antiinflamatorio significativo.

El Sacubitril/Valsartán además de los efectos de los ARA-II, promueve la degradación de péptidos natriuréticos, lo que puede reducir la inflamación subclínica. Se han observado reducciones en PCR y sST2 en estudios clínicos.

Los MRA (Antagonistas del receptor de mineralocorticoides), como espironolactona y eplerenona, disminuyen la actividad de aldosterona, reduciendo la fibrosis y la inflamación cardíaca. También modulan la actividad de ACE2 y aumentan los niveles de angiotensina 1-7, que tiene propiedades antiinflamatorias. Aunque no afectan significativamente la PCR, se ha demostrado que reducen TNF- α , IL-6 y marcadores emergentes como sST2 y Gal-3.

Fármacos que recientemente han cobrado importancia en el manejo de falla cardíaca son los Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) como dapagliflozina y empagliflozina, los cuales reducen el estrés oxidativo y la inflamación sistémica al disminuir la generación de ROS y mejorar el perfil de citocinas inflamatorias (IL-6, TNF- α). Estudios han mostrado reducciones consistentes en PCR y otros biomarcadores inflamatorios, independientemente del control glucémico (44).

Algunas terapias dirigidas contra citocinas como la colchicina que inhibe la polimerización de microtúbulos y la activación del inflamosoma, reduciendo la PCR e IL-6. Sin embargo, su eficacia en IC crónica aún es limitada. Anakinra y canakinumab bloquean la actividad de IL-1 β y han mostrado mejoras en el consumo máximo de oxígeno (VO₂ max) y reducciones en hospitalizaciones por IC en estudios preliminares.

Los diuréticos, aunque no son inmunomoduladores directos, pueden reducir la inflamación al disminuir la congestión portal y la translocación de endotoxinas bacterianas, lo que normaliza parcialmente los niveles de citocinas inflamatorias. En conjunto, estos fármacos no solo mejoran los síntomas y la función cardíaca, sino que también modulan vías inflamatorias clave, lo que podría contribuir a una mejoría en el pronóstico de los pacientes con IC (44).

5. Metodología

5.1. Tipo de Estudio

Estudio con enfoque cuantitativo, observacional, analítico, de cohorte, prospectivo

5.2. Lugar

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP). Centro de tercer nivel de atención de la capital del departamento del Huila. Centro de referencia para el sur colombiano. La evaluación de los niveles séricos de los marcadores inmunes se realizó en la División de Inmunología, ubicada en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Surcolombiana, sede Neiva.

5.3. Población

Se invitó a participar a todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron al servicio de urgencias y consulta externa del HUHMP que cumplían criterios de IC según la guía ACC/AHA/HFSA 2022 (14).

5.4. Muestra

El cálculo fue realizado con el software online Open Epi (<https://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>). Se seleccionó un nivel de confianza del

95%, poder del 80%, razón de expuesto: no expuesto 1:1, una proporción de no expuestos positivos 10% y un Odds Ratio (OR) mínimo a ser detectado de 5.

La meta fue reclutar al menos 41 expuestos y 41 no expuestos. La exposición de referencia fue la descompensación de IC.

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1
Porcentaje de No Expuestos positivos			10
Porcentaje de Expuestos positivos			36
Odds Ratio:			5
Razón de riesgo/prevalencia			3.6
Diferencia riesgo/prevalencia			26
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	42	41	49
Tamaño de la muestra- No expuestos	42	41	49
Tamaño total de la muestra	84	82	98

5.5.Estrategias Para Controlar las Variables de Confusión

En el presente estudio se utilizaron estrategias de restricción teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión que llevaron a depurar estratégicamente los pacientes que podían llegar a sesgar los resultados y su interpretación final (45), de tal forma que la estrategia abordada fue:

- Restricción en los criterios de inclusión y exclusión: Se utilizó la estrategia de restricción al definir claramente los criterios de inclusión y exclusión. Esto ayuda a asegurar que los pacientes incluidos en el estudio sean lo más homogéneos posible en relación con las variables que podrían confundir los resultados. Un caso en particular resulta al incluir pacientes con diferentes estadios de falla cardíaca según la

clasificación de la AHA, excluyendo aquellos con otras patologías agudas que podrían alterar los niveles de biomarcadores inflamatorios, como se destaca en los criterios de exclusión.

- **Definición de grupos de estudio:** Se establecieron tres grupos de estudio para comparar a los pacientes según su estado de compensación de insuficiencia cardíaca (Insuficiencia Cardíaca Compensada, insuficiencia Cardíaca Compensada Con Patología aguda concomitante, Insuficiencia Cardíaca Descompensada). Esta estratificación permite controlar la variable de confusión relacionada con la gravedad de la enfermedad y el contexto clínico en el que se evalúa al paciente.
 - **Análisis estadístico detallado:** Se empleó un análisis estadístico detallado para examinar las características de los pacientes con falla cardíaca y la relación entre los biomarcadores inflamatorios y diversas variables clínicas. Se utilizaron pruebas estadísticas apropiadas para el tipo de datos y se realizaron ajustes para comparaciones múltiples.
 - **Comparaciones entre grupos de estudio:** Se compararon los grupos de pacientes con falla cardíaca descompensada y compensada, así como los pacientes atendidos en urgencias y consulta externa. Para las comparaciones de variables continuas entre dos grupos, se utilizó la prueba U de Mann Whitney. Para comparar las diferencias en los niveles de citocinas entre los grupos, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba de Bonferroni para comparaciones por pares cuando fue necesario.
- Análisis de Correlación:** Se realizaron análisis de correlación para evaluar la relación entre los biomarcadores inflamatorios y otras variables. Específicamente, se utilizó la matriz de correlación de Spearman para medir la asociación entre las citocinas, el biomarcador clásico (proBNP), el CA-125 y el perfil ferrocínético.

5.6. Técnicas y Procedimientos Para la Recolección de los Datos

Los datos fueron obtenidos de la historia clínica de los pacientes del HUHMP que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado como constancia (Anexo A). Se registraron los datos de interés inicialmente en un cuestionario en físico durante la entrevista a los pacientes (Anexo B), posteriormente estos datos fueron transcritos a la base de datos de Excel drive con acceso abierto a varios investigadores para el registro conjunto de los datos.

A cada participante se le asignó un código de identificación, de forma que no quedara relacionado directamente con sus datos de identificación, garantizando que permaneciera anónimo.

5.7. Pacientes y Muestras

Los pacientes fueron incluidos desde febrero del 2023 a junio del 2024, un total de 16 meses iniciados a partir de la aprobación del estudio por el comité de Ética, Bioética e Investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, según acta 10-007 del 11 de octubre del 2022. Se examinaron para elegibilidad todos los pacientes que ingresaron por urgencias y consulta externa al HUHMP para valoración por el Servicio de Medicina Interna.

Se invitó a participar a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de IC según la ACC/AHA/HFSA 2022, como se describe a continuación.

5.7.1. Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años
- Estadio A de falla cardíaca: (En riesgo)

- Grupo definido por pacientes en riesgo de falla cardíaca, pero sin síntomas, enfermedad cardíaca estructural o biomarcadores cardíacos de lesión. Por ejemplo: Pacientes con hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, diabetes, síndrome metabólico, obesidad, exposición a agentes cardiopáticos, variantes genéticas para miocardiopatía o historia familiar de miocardiopatía.
- Pacientes en estadio B: (Pre-falla cardíaca)

Grupo definido por pacientes sin síntomas o signos de falla cardíaca, con al menos 1 de los siguientes criterios:

- Enfermedad cardíaca estructural: Reducción de la función sistólica ventricular izquierda o derecha, hipertrofia ventricular, dilatación de cavidades, anomalías de la contractilidad, enfermedad valvular.
- Evidencia de incremento de las presiones de llenado: Por mediciones invasivas, por mediciones no invasivas (Por ejemplo, ecocardiograma transtorácico) con estimación de aumento de presiones de llenado ventricular.
- Pacientes con factores de riesgo y niveles elevados de proBNP o troponinas persistentemente elevadas (en ausencia de diagnósticos que resulten en elevación de dichos biomarcadores como síndrome coronario agudo, enfermedad renal crónica, embolismo pulmonar o miopericarditis)
- Estadio C: (Falla cardíaca sintomática), grupo definido por enfermedad cardíaca estructural con síntomas actuales o previos de falla cardíaca.
- Estadio D:(Falla cardíaca avanzada), síntomas marcados de falla cardíaca que interfieren con la vida diaria

5.7.2. Criterios de exclusión

- Eventos tromboembólicos agudos (por ejemplo, tromboembolismo pulmonar).

- Cirugía mayor en las últimas 4 semanas.
- Miocarditis o pericarditis aguda.
- Taponamiento cardíaco.
- Embarazo o lactancia.
- Incapacidad para proporcionar consentimiento informado.

Estos criterios de exclusión se seleccionaron con el fin de eliminar a los pacientes con condiciones que podrían interferir directamente con los biomarcadores o que podrían complicar la interpretación de los resultados en el contexto de la falla cardíaca.

Posteriormente, se establecieron 3 grupos de clasificación de pacientes acorde al estado de compensación de la falla cardíaca:

- Falla cardíaca descompensada
- Falla cardíaca compensada
- Falla cardíaca compensada con patología aguda concomitante: Correspondía a pacientes con IC estadio A y B quienes acudían al servicio de urgencias por patologías agudas de diferente índole (predominantemente causas infecciosas), que no se asociaban a una descompensación de su falla cardíaca.

La descompensación de IC se definió por la presencia de síntomas y signos relacionados con esta patología, con niveles de NT-proBNP elevados para su edad y que cumplieran los criterios de estadio C o D de la AHA.

A los pacientes que voluntariamente accedieron al estudio se les explicó la metodología, sus datos fueron registrados como participantes del proyecto de investigación. Una vez realizada la firma del consentimiento informado les fue tomada una muestra de sangre periférica a través de una venopunción con extracción de 4 -6ml de sangre venosa total periférica. El procedimiento incluyó limpieza del área con antiséptico, colocación de una

banda elástica alrededor de la parte superior del brazo con el fin de aplicar presión en la zona, la introducción de una aguja en la vena seleccionada (generalmente localizada en la zona antero cubital del brazo de preferencia del paciente o dorso de la mano), toma de muestra en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (Vacutainer, BD, San José, USA) para la medición de biomarcadores inflamatorios para su análisis, estas muestras fueron tomadas por personal de enfermería calificado del Hospital Universitario Hernando Moncaleano.

Los tubos se centrifugaron a 300 x g y los plasmas se recolectaron y se almacenaron a -70 °C hasta el momento del análisis. Esta fase del estudio se realizó en asociación con la División de Inmunología.

5.8.Financiación

Los costos representados en tubos de toma de muestras, criopreservación de plasmas, estuches comerciales de ELISA y kit de citometría para la evaluación de los marcadores inmunes, uso de instrumentos de alta tecnología, personal especializado y demás reactivos e insumos fueron proveídos por la División de Inmunología de la Universidad Surcolombiana; el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo aportó los pacientes para la investigación.

5.9.Consideraciones Éticas

Este proyecto fue avalado por el Comité de ética, bioética e investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano mediante acta número 10-007 del 11 de octubre del 2022. (Anexo C). Este trabajo cumple con las normas para investigación en salud expresadas en la declaración de Helsinki y la resolución 8430 de 1993 de la legislación colombiana.

5.10. Alcance

Los resultados de la investigación serán generalizables a los pacientes que ingresen al HUHMP con IC. Los resultados de la investigación beneficiarán a la comunidad científica general, de carácter nacional como internacional, pues este es el primer estudio de este carácter en la región y su conocimiento actual es limitado.

La publicación de los resultados permitirá la promoción del conocimiento, genera habilidad o destrezas en la búsqueda y síntesis de la información, constituye una referencia profesional y por lo tanto hace parte de la carta de presentación del investigador o los investigadores. El publicar brinda a la Universidad Surcolombiana y al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo visibilidad nacional e internacional, permite abrir las oportunidades de interacción entre grupos de investigación, permite aportar a la acreditación institucional, le da prestigio, mayores recursos, le brinda nuevo conocimiento para el mejoramiento de la calidad en la práctica profesional y para intervenir en la salud de la población.

Parte de la información obtenida en este estudio ha sido registrada en el registro colombiano de falla cardíaca (RECOLFACA), permitiendo establecer redes de información desde la región sobre la caracterización de nuestros pacientes.

5.11. Riesgo

Para el desarrollo de este trabajo de investigación, se preservaron y se garantizaron todos los derechos de los sujetos a ser estudiados de manera que no se viera vulnerada su dignidad ni cualquier otro aspecto de su condición de seres humanos. Se tuvieron en cuenta

los siguientes: código de Núremberg, Declaración de Helsinki, informe de Belmont. Según la resolución 8430 de 1993, la presente es una investigación con riesgo mínimo.

5.12. Confidencialidad

Los datos sólo fueron analizados por nuestros investigadores firmantes, en todo momento se respetó la dignidad e integridad de toda persona que hizo parte del proyecto. Las historias clínicas al ser un documento privado fueron sometidas a reserva debido a que contiene detalles sobre la información personal, familiar y condiciones de salud del paciente, actos médicos y procedimientos realizados por el equipo de salud, por lo que se protegió el derecho a la intimidad del individuo sobre la información obtenida, no se permitió el conocimiento por fuera del proceso asistencial.

Los investigadores firmaron un acuerdo de confidencialidad y los participantes firmaron un consentimiento informado donde se dejó claro que se pueden retirar del proyecto cuando lo deseen sin que esto traiga consecuencias de ningún tipo; además de no incurrir en ningún riesgo durante el proceso de este. (Anexo D)

5.13. Conflictos de Interés

Los investigadores no presentaron conflictos de interés para desarrollar el proyecto.

5.14. Variables de Laboratorio Clínico

Se tomó registro de variables de laboratorio clínico: hemograma, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, tasa de filtración glomerular, electrolitos séricos (cloro, calcio, potasio y

sodio), glucemia, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, proBNP, CA-125, al momento del ingreso. Estos estudios fueron procesados en el laboratorio clínico del HUHMP.

5.15. Biomarcadores Inmunes Inflamatorios

La medición de las citocinas en plasma se realizó en el laboratorio de Infección e Inmunidad de la División de Inmunología de la Universidad Surcolombiana. Para el caso de IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-12p70 e IFN- γ , la medición fue realizada mediante citometría de flujo con el kit Enhanced sensitivity flex set (Biosciences cytometric bead array, BD, ref: 561509. BD. San Diego, CA), siguiendo las recomendaciones del fabricante de los kits utilizados. Cada muestra fue evaluada por duplicado.

Para el caso de sST2 se utilizó el estuche comercial Human ST2/IL-1r4 (Catalog number DY523, RyD Systems. McKinley Place NE, Minneapolis, MN 55413, USA), para medición mediante ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA, por su sigla en inglés). En todos los casos siguiendo las recomendaciones del fabricante.

En el anexo E se adjuntan los niveles de interleucinas con curva estándar de las muestras obtenidas.

5.16. Evaluación Clínica y Seguimiento

Fue recolectada la información de las variables sociodemográficas: edad, sexo, raza, estado civil, nacionalidad, religión, municipio, área de residencia, escolaridad, régimen de seguridad social. También información de variables clínicas: peso, talla, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno por pulsioximetría, antecedentes patológicos, tratamiento farmacológico previo, signos y síntomas relacionados con la falla

cardiaca (disnea paroxística nocturna, disnea de esfuerzo, ortopnea, bendopnea, ingurgitación yugular, reflujo hepatojugular, ritmo de galope, edema de miembros inferiores), clase funcional de la NYHA, clasificación por estadios según ACC/AHA, detalles de la radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma, FEVI, etiología de la IC, presencia de dispositivos, perfil clínico de la descompensación y factores precipitantes de la descompensación.

Los eventos por vigilar en la cohorte fueron: Ingreso a UCI, mortalidad intrahospitalaria, hospitalización prolongada, definida como 7 o más días, en concordancia con estudios previos (46), reingreso y mortalidad a 3, 6 y 12 meses. Todas las respuestas fueron registradas en una base de datos para el control y posterior análisis del estudio.

La operacionalización de las variables se describe en el anexo F.

5.17. Análisis Estadístico

Los datos obtenidos de los pacientes a partir de las historias clínicas y los niveles de las citocinas fueron registrados en una base de datos en Excel Drive y posteriormente analizados en el software SPSS versión 22 (SPSS Statistics V22.0, IBM), R Studio (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) y GraphPad Prism versión 9.5.0 (GraphPad Software 2365 Northside Dr. Suite 560 San Diego, CA 92108). Se aplicó estadística descriptiva: en las variables razón se usaron medidas de tendencia central y de dispersión, las variables nominales se expresaron con frecuencias y porcentajes. Como pruebas de hipótesis se identificaron la asociación entre las variables evaluadas y los eventos vigilados en el estudio.

Entre las variables cualitativas, se aplicaron pruebas de asociación (chi cuadrado o test exacto de Fisher). Para las pruebas entre variables cuantitativas, se utilizó la prueba de T

student para los datos con distribución normal, y la prueba de Mann-Whitney para los datos con distribución no normal. Para la comparación entre tres o más grupos se utilizó ANOVA o prueba de Kruskal-Wallis si la distribución de las variables era normal o no normal, respectivamente. En los casos que se encontrara diferencia estadísticamente significativa, se utilizó el post test de Dunn y prueba de Bonferroni para identificar entre cuales grupos existían diferencias. Para conocer si los datos presentaban o no distribución normal se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk.

5.18. Entidades Participantes y Tipo de Participación

- **Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo:** Institución líder de la región Surcolombiana, centro de investigación y formación de talento humano en salud, categorizado según los niveles de complejidad en 3 nivel, con convenio docente-asistencial con Universidades del departamento; quien cuenta con servicios de salud de mediana y alta complejidad. Servicios de urgencias, hospitalarios, de diagnóstico y tratamiento, unidad de cuidados intensivos adulto, pediátrico y neonatal, unidad mental, cirugías de alta complejidad como trasplantes renales, oncológicos, cirugía vascular, angioplastia y laboratorios clínicos, permitiendo aportar al mejoramiento de la salud de la población Surcolombiana.
- **Universidad Surcolombiana (USCO):** Es una institución de educación superior del sur de Colombia, calificada como de alta calidad, que tiene como misión orientar y liderar la formación integral, humana y crítica de los profesionales y por supuesto de los investigadores, mediante procesos académicos, sociales y políticos; permitiendo avanzar en la construcción de una cultura investigativa, multidisciplinaria e interdisciplinaria para la formación de nuevo conocimiento que contribuya a la solución de problemáticas de salud en diversos ámbitos y en el avance de la ciencia.

La Universidad Surcolombiana aporta en este proyecto de investigación, análisis y protección investigativa.

- **División de Inmunología – USCO:** Es un grupo de investigación perteneciente a la Universidad Surcolombiana, categorizado como A1 por el Ministerio de Ciencia, que labora como generador de nuevo conocimiento de aplicación clínica y básica sobre parasitología y medicina tropical, líder en tecnología e innovación en el sur del país que cuenta con laboratorio nivel IIB de complejidad y bioseguridad. Tiene como objetivo principal desarrollar competencias básicas en investigación en el área de Inmunología en los estudiantes pertenecientes al mismo, aprendiendo así a realizar seguimiento a la literatura científica relacionada con los proyectos de investigación del grupo, profundizar en el entendimiento de las bases inmunológicas que soportan los proyectos, conocer las técnicas y metodologías de investigación que se usan en los proyectos y desarrollar competencias para plantear preguntas de investigación y proponer estrategias metodológicas para responderlas.

6. Análisis de Resultados

Se invitaron a participar pacientes con insuficiencia cardiaca del servicio de Urgencias y consulta externa del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo desde febrero del 2023 a junio del 2024. Previa aceptación y firma del consentimiento informado, se obtuvo una muestra total de 91 pacientes, los cuales se encontraban distribuidos así:

- Insuficiencia cardiaca descompensada: 40 pacientes
- Insuficiencia cardíaca compensada: 51 pacientes

Para el análisis de datos, en ciertas variables se consideró a todos los pacientes con falla cardíaca compensada como un solo grupo, lo que permitió evaluar tendencias generales dentro de esta población, facilitando la identificación de patrones comunes y diferencias clave en la evolución clínica respecto a los pacientes con falla cardíaca descompensada. No obstante, para el análisis de los nuevos biomarcadores, se realizó una distinción entre aquellos con y sin patología aguda concomitante, con el propósito de profundizar en el impacto específico de esta condición adicional y su posible influencia en los resultados. Se destacaban como patologías agudas la exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, procesos infecciosos como gastroenteritis aguda, neumonía, pie diabético infectado y otras causas variadas que incluían el estudio de dolor torácico con causa no cardíaca, colecistitis aguda y sangrado gastrointestinal.

Bajo esta distinción los pacientes con IC compensada se clasificaban así:

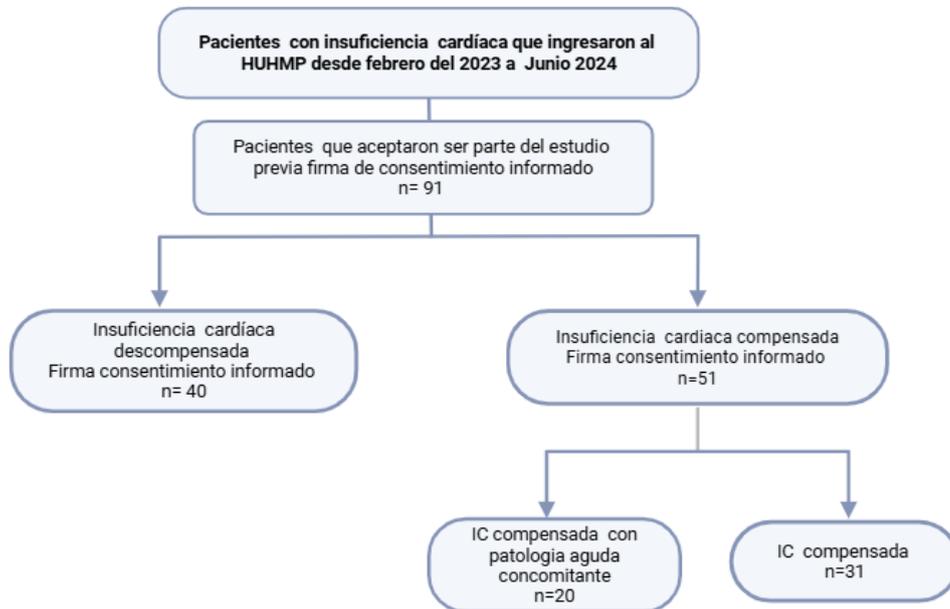
- Insuficiencia cardiaca compensada: 31 pacientes

- Insuficiencia cardíaca compensada con patología aguda concomitante: 20 pacientes

En la figura 1 se presenta el flujograma que describe el diseño del estudio.

Figura 1.

Flujograma del Estudio



6.1. Características Epidemiológicas y Clínicas de los Pacientes

6.1.1. Sexo

Dentro de la población de estudio se observó una mayor proporción de hombres en el grupo de falla cardíaca descompensada vs. grupo de falla cardíaca compensada (80% vs. 49%, $p=0.005$, $OR=4.16$), lo cual sugiere que para el grupo de estudio el sexo masculino se comporta como un factor de riesgo significativo para la probabilidad de ocurrencia de la descompensación como se describe en la tabla 1.

Tabla 1.

Análisis bivariado variables sociodemográficos: Sexo

Variable	Categoría	IC descompensada n=40	IC Compensada n=51	Valor P*	OR	IC 95%
Sexo	Masculino n (%)	32 (80%)	25 (49%)	0,005	4.16	1.61- 10.75
	Femenino n (%)	8 (20%)	26 (51%)			

*IC: Insuficiencia cardíaca. OR: Odds ratio. P: Corrección de continuidad

Estos hallazgos son consistentes con la bibliografía internacional, donde la prevalencia de la falla cardíaca es ligeramente mayor en hombres que en mujeres (2). En Colombia, en el registro más grande con el que se cuenta hasta ahora se documentó una prevalencia del 55% para hombres respecto a las mujeres (2). Mostrando en nuestra población de estudio una diferencia mayor respecto a la esperada.

6.1.2. Edad

Para la variable edad no hubo diferencias significativas en la mediana entre los grupos (66 vs. 67 años, $p=0.971$) como se presenta en la Tabla 2. Lo que indica que la presencia de descompensación no está directamente relacionada con la edad.

Tabla 2.

Análisis bivariado variables sociodemográficos: Edad

Variable	Grupo	Mediana (años)	Mínimo-Máximo	Valor de P*
Edad en años	Descompensados (n=40)	66	43-82	0.971
	Compensados (n=51)	67	19-90	

*P: Test de Mann-Whitney

De acuerdo con la literatura, la insuficiencia cardiaca es más común en personas mayores de 65 años, al comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio documentamos cómo mediana de edad de los pacientes con insuficiencia cardiaca una edad aproximada de 66 años. En Colombia, el estudio observacional más grande del que se tiene registro (RECOLFACA) encontró que el promedio de edad de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda es de aproximadamente 77 años. Con lo anterior podríamos considerar que la muestra de nuestros pacientes es en conjunto aproximadamente 10 años menor respecto a registros locales.

6.1.3. Antecedentes cardiovasculares

Con relación a la presencia de antecedentes cardiovasculares, las valvulopatías tuvieron una asociación significativa con la IC descompensada ($p < 0.001$, $OR = 8.68$). Siendo las de tipo mitral y aórtica las que mostraron los OR más altos. Otros factores, como la fibrilación auricular, también presentaron una asociación significativa en menor grado. (Tabla 3).

Tabla 3.

Análisis bivariado antecedentes cardiovasculares

Variable	IC Descompensada n=40	IC compensada n=51	Valor P*	OR	IC 95%
Hipertensión arterial n (%)	30 (75%)	36 (70.6%)	0.640	1.250	0.491- 3.185
Diabetes Mellitus n (%)	14 (35%)	21 (41.2%)	0.548	0.769	0.327- 1.811
Cardiopatía isquémica n (%)	13 (32.5%)	13 (25.5%)	0.463	1.407	0.565- 3.58
Enfermedad renal crónica n (%)	13 (32.5%)	11 (21.6%)	0.240	1.751	0.684- 4.481
Valvulopatía n (%)	17 (42.5%)	4 (7.8%)	0.000	8.685	2.621- 28.77
Dislipidemia n (%)	12 (30%)	8 (15.7%)	0.102	2.304	0.836- 6.346
Enf. arterial periférica. n (%)	4 (10%)	4 (7.8%)	1.000	1.306	0.306- 5.579
Fibrilación auricular n (%)	6 (15%)	0	0.044	16.100	0.862- 300.7
Dispositivo cardíaco n (%)	4 (10%)	9 (17.6%)	0.201	9.685	0.485- 193.310

IC: Insuficiencia cardíaca. OR: Odds ratio. *P: Corrección de continuidad

Los antecedentes cardiovasculares más comunes en pacientes con insuficiencia cardíaca incluyen hipertensión arterial, enfermedad coronaria y fibrilación auricular (2). En Colombia, el 78.2% de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda presentan hipertensión, el 31.8% enfermedad coronaria y el 29.6% fibrilación auricular. Surge como una etiología de mayor frecuencia en nuestra muestra para la presencia de descompensación, la documentación de enfermedad valvular, principalmente el compromiso mitral (Tabla 4).

Tabla 4.

Análisis bivariado antecedente de valvulopatía

Variable	IC Descompensada n=40	IC Compensada n=51	Valor P*	OR	IC 95%
Mitral n (%)	8 (20%)	2 (3.9%)	0.011	8.174	1.605- 41.6
Aórtica n (%)	5 (12.5%)	1 (2%)	0.040	10.220	1.128- 92.5
Tricúspidea n (%)	1 (2.5%)	0	9.481	2.067	0.039- 107.500
Mixta n (%)	3 (7.5%)	1 (2%)	0.239	6.130	0.604- 62.220

***P: Corrección de continuidad**

Se analizó la relación entre la presencia de 1 o más antecedentes y la presencia de insuficiencia cardiaca descompensada, obtuvimos para la presencia de tres o más antecedentes cardiovasculares mediante prueba de chi cuadrado un valor de $p=0.0317$, lo que significa que la relación observada es poco probable que ocurra por azar. Se obtuvo un OR (Odds ratio) de 2.688 con un intervalo de confianza del 95% (IC: 1.076 - 6.714). Esto sugiere que las personas con tres o más antecedentes cardiovascular tienen aproximadamente 2.7 veces más riesgo de experimentar la descompensación en comparación con quienes tienen menos antecedentes.

6.1.4. Antecedentes farmacológicos

Se tuvo en cuenta el tipo de medicamentos utilizados en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Medicamentos como ARNI (OR=12.5) e iSGLT2

(OR=3.61) se usaron de forma más frecuente en el grupo de pacientes con IC descompensada, reflejando un manejo intensivo asociado a la severidad de su enfermedad. La distribución del número de medicamentos también destaca la polifarmacia en este grupo (Tabla 05, anexo G).

Tabla 5.

Análisis antecedentes farmacológicos (Terapia médica óptima)

Variable	IC descompensada n=40	IC Compensada n=51	Valor P	OR	IC 95%
Betabloqueador n (%)	23 (57.5%)	17 (33.3%)	0,021	2.706	1.15- 6.366
ARA II n (%)	12(30%)	21 (41.2%)	0,271	0.612	0.255- 1.417
IECA n (%)	9 (22.5%)	7 (13.7%)	0,275	1.825	0.614- 5.425
Diurético n (%)	17 (42.5%)	11 (21.6%)	0,032	2.688	1.076- 6.714
iSGLT2 n (%)	13 (32.5%)	6 (11.8%)	0,016	3.611	1.228- 10.619
ARM n (%)	12 (30%)	3 (5.9%)	0,002	6.857	1.781- 26.405
ARNI n (%)	8 (20%)	1 (2%)	0,012	12.5	1.492- 104.7
Antiarrítmico n (%)	5 (12.5%)	3 (5.9%)	0,269	2.286	5.120- 10.205

***P: Corrección de continuidad**

El manejo de la insuficiencia cardiaca incluye múltiples medicamentos con diferentes mecanismos de acción como diuréticos, IECA, ARA II, betabloqueantes y ARM. Aunque estos tratamientos optimizan la calidad de vida y reducen hospitalizaciones, la

descompensación sigue presentándose debido a la severidad de la condición. En nuestro grupo de estudio se encontró que el uso de un mayor número de medicamentos refleja una mayor correlación con la descompensación.

6.1.5. Signos y síntomas

En relación con los síntomas referidos por nuestros pacientes la disnea, la disnea paroxística nocturna y el edema de miembros inferiores junto a la documentación al examen físico de estertores y reflujo hepatoyugular reflejaron una mayor asociación con descompensación. La disnea fue el síntoma más prevalente en IC descompensada (77.5% vs. 29.4%, $p < 0.001$, $RR = 2.63$) y entre los signos, el reflujo hepatoyugular mostró una fuerte asociación ($p = 0.004$, $RR = 7.01$) con la presencia de descompensación. La información en relación con estos hallazgos se describe en el anexo 08.

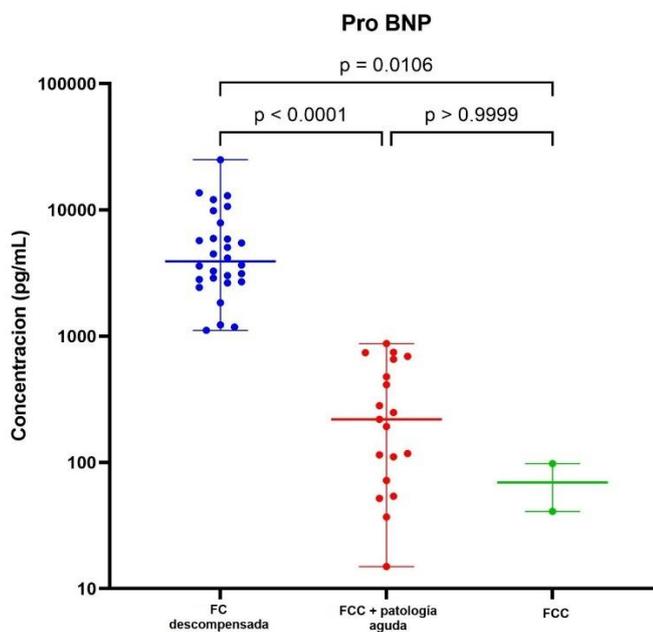
6.2. Análisis de los laboratorios convencionales y evaluación imagenológica

Se realizó toma de una serie de paraclínicos complementarios para la valoración de los pacientes con falla cardíaca compensada y descompensada. Se documentó una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de los biomarcadores clásicos de falla cardíaca, específicamente para el caso de proBNP (3917 pg/ml vs. 193 pg/ml, $p = 0.000$) (Tabla 6 y figura 2.). Este resultado confirma una diferencia que era esperable para el escenario de estudio, confirmando la adecuada clasificación de los pacientes acorde al estado de compensación. Otros paraclínicos que mostraron una diferencia estadísticamente significativa incluyen a las plaquetas, las bilirrubinas, el TP y los niveles de triglicéridos como se demuestra en la tabla 6.

Figura 2.

Dot plot Niveles de proBNP de acuerdo con estado de compensación de falla cardíaca.

FC: Falla cardíaca. FCC: Falla cardíaca compensada.



El papel de las plaquetas en la insuficiencia cardíaca ha sido ampliamente estudiado. Se ha descrito valor pronóstico y se ha evaluado sus cambios dinámicos en relación con mortalidad en pacientes con esta patología (47). Se ha descrito una mayor presencia de mortalidad tanto para la presencia de trombocitopenia como para niveles en rangos de trombocitosis. Ya es conocido su papel en la fisiopatología de la falla cardíaca como factor asociado a fibrosis y remodelación cardíaca, siendo éste un proceso clave en la progresión de la enfermedad (48). Adicionalmente existe un desequilibrio en la señalización de óxido nítrico plaquetaria que genera una disminución de los niveles de óxido nítrico biodisponible, conllevando a mayor inflamación y actividad protrombótica en estos pacientes (49–51). En nuestro estudio no encontramos una correlación de los niveles de plaquetas con mortalidad (Tabla 6).

Los niveles de bilirrubinas también se han descrito como un elemento con valor pronóstico ya que son un reflejo del grado de congestión hepática y por lo tanto de la severidad de la falla cardíaca. Varios estudios han analizado esta relación, por ejemplo, el ensayo clínico DAPA-HF, documentó que niveles elevados de bilirrubina se asocian a peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca de FEVI reducida, incrementando el riesgo de muerte cardiovascular y el deterioro de la insuficiencia cardíaca (52). En algunas cohortes se ha descrito como marcador de readmisión, Wang et al, documentaron este valor pronóstico para la bilirrubina directa, no siendo así para la indirecta (53,54).

La diferencia en los niveles de triglicéridos en el presente estudio fue estadísticamente significativa alcanzando mayores niveles para el grupo de insuficiencia cardíaca compensada; llama la atención estos resultados ya que en la literatura el papel pronóstico de los triglicéridos ha sido descrito en pacientes con insuficiencia cardíaca de FEVI preservada, principalmente en el seguimiento de paciente ambulatorio (55,56). Podría considerarse entonces que la intervención en los niveles de triglicéridos tiene impacto en la progresión de insuficiencia cardíaca de FEVI preservada y que debe hacer parte del seguimiento de los pacientes de nuestra cohorte.

Tabla 6.

Valoración paraclínica pacientes con falla cardíaca

Variable*	Grupo falla cardíaca descompensada	Grupo falla cardíaca compensada	Valor de P**
proBNP (Pg/ml)	3917 (1113 - 25000)	193 (15 - 875)	0.000
Leucocitos (/ul)	7610 (1640 - 62710)	8415 (4630 - 14800)	0.183
Neutrófilos (/ul)	4885 (850 - 61060)	5370 (2180 - 12940)	0.363
Linfocitos (/ul)	1715 (380 - 3250)	2130 (500 - 4430)	0.079
Relación N/L	3.0 (1.3 - 54)	2.7 (0.5 - 25.9)	0.393
Hemoglobina (gr/dl)	13.1 (8.8 - 17.7)	13.1 (9.2 - 18.4)	0.725
Plaquetas (/ul)	236000 (103000 - 643000)	266000 (162000 - 526000)	0.007
Creatinina (mg/dl)	1.07 (0.44 - 7.26)	0.88 (0.47 - 6.67)	0.596
Potasio (mmol/l)	4.15 (3 - 6)	4.06 (3 - 6)	0.742
Sodio (mmol/l)	138.7 (132 - 144)	139 (132 - 145)	0.783
Glicemia (mg/dl)	101.3 (53 - 369)	103.2 (66 - 326)	0.633
Bilirrubina total (mg/dl)	0.9 (0.08 - 3.02)	0.44 (0.09 - 2.37)	0.047
Tiempo de protrombina (seg)	11.4 (9.9 - 47.6)	11 (10 - 13.2)	0.002
Proteínas totales	6.5 (4.1 - 9.29)	6.92 (3.83 - 8.26)	0.950
Colesterol total	140 (80.3 - 257)	159 (94.1 - 366.5)	0.111
HDL	38.04 (21.1 - 85.2)	37.05 (24.4 - 100.0)	0.999
LDL	73.1 (29.4 - 177.2)	83.5 (15 - 259)	0.541
Triglicéridos	91.5 (45 - 407)	147 (50 - 464)	0.006
Hierro	63.8 (10.2 - 189.3)	63.8 (31.1 - 104.7)	0.819
Ferritina	154.6 (51.5 - 1841)	233 (42.8 - 879.9)	0.846

*Mediana (Mínimo-máximo), **P= Test de Mann Whitney

6.3. Imágenes diagnósticas

Se tuvieron en cuenta para el análisis entre subgrupos las variables ecocardiográficas; la FEVI reducida fue significativamente más frecuente en el grupo de IC descompensada (55% vs. 9.6%, $p < 0.05$). Los valores obtenidos se describen en la tabla 07.

Tabla 7.

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo de acuerdo con el estado de compensación de falla cardíaca

Variables	Falla cardíaca descompensada n= 37/40	Falla cardíaca compensada		Valor P
		Compensada n= 23/31	Compensada con patología aguda n=12/20	
FEVI reducida n (%)	22 (55%)	3 (9.6%)	0 (0)	0,000
FEVI Levemente reducida n (%)	4 (10%)	0 (0)	1 (4.7%)	
FEVI preservada n (%)	13(32.5%)	20 (64.5%)	11 (52%)	

*P= Test U de Mann Whitney

Se analizaron 3 parámetros adicionales ecocardiográficos: Onda E'/e, la masa ventricular izquierda (MVI) y el área auricular izquierda. Para el caso de la masa ventricular izquierda medida en gr/m^2 mediante test de Mann-Whitney se encontró un valor de $p = 0.046$, en el caso del área auricular izquierda se documentó mediante prueba de T student un valor de $p = 0.000$. (Tabla 08).

Tabla 8.

Variables ecocardiográficas en pacientes con falla cardíaca.

Variable*	Grupo falla cardíaca descompensada	Grupo falla cardíaca compensada	Valor de P**
Fevi (%)	35 (10-60)	60 (30-62)	0.000
Relación E/e	11.8 (0.0-37.2)	9.90 (4.50-15)	0.098
Masa ventricular izquierda (gr/m ²)	120 (41-245)	98 (38-214)	0.046
Área aurícula izquierda (cm)	4.3 (2.6-5.6)	3.5 (1.6-5.1)	0.000

*Mediana (Mínimo-máximo) **P: Test de Mann Whitney

La masa ventricular izquierda (MVI), evaluada por ecocardiografía, se considera un predictor independiente de eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca. Si bien la MVI se ha estudiado extensamente por su relación con la mortalidad, típicamente se ha evaluado en un solo momento. Zhou et al. (2023) demostraron que el aumento de la MVI a lo largo del tiempo en individuos con hipertensión se asoció con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular a largo plazo (57). En este estudio se destaca la importancia de monitorizar la MVI incluso en rangos considerados “normales”, los valores de referencia que se tomaron en ese estudio para considerar hipertrofia ventricular izquierda fueron para hombres un índice (ajustado a superficie corporal) >115 g/m² y >95 g/m² para mujeres.

Von Haehling et al. (2020) realizaron un estudio prospectivo que incluyó a un número significativo de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y demostraron de manera contundente que una mayor masa ventricular izquierda, evaluada mediante ecocardiografía, se asociaba de forma independiente con un aumento significativo en el riesgo de mortalidad por todas las causas y hospitalización por eventos cardiovasculares (58).

El valor pronóstico del diámetro de la aurícula izquierda (AI) en la insuficiencia cardíaca se encuentra ampliamente sustentado en la literatura. El agrandamiento de la AI es un marcador significativo de resultados adversos, refleja una sobrecarga crónica de presión y

volumen, común en la insuficiencia cardíaca, y se asocia con disfunción ventricular izquierda y fibrilación auricular. Un estudio retrospectivo-prospectivo de Wang et al. (2025), que incluyó 4,000 adultos de mediana y avanzada edad, demostró que el diámetro de la AI se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de aparición de insuficiencia cardíaca, incluso después de ajustar por factores de riesgo tradicionales.(59).

Asimismo, los cambios en el diámetro de la AI a lo largo del tiempo también pueden tener implicaciones pronósticas. Una reducción del diámetro de la AI durante el seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca se asocia con un menor riesgo de resultados adversos, lo que sugiere que la monitorización del tamaño de la AI podría ser un marcador útil para evaluar la respuesta al tratamiento y el pronóstico (59). Es por esto que podríamos concluir que el diámetro de la AI es un valioso marcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca, que refleja la gravedad del remodelado cardíaco y proporciona información sobre la evolución del paciente.

6.4.Marcadores inflamatorios

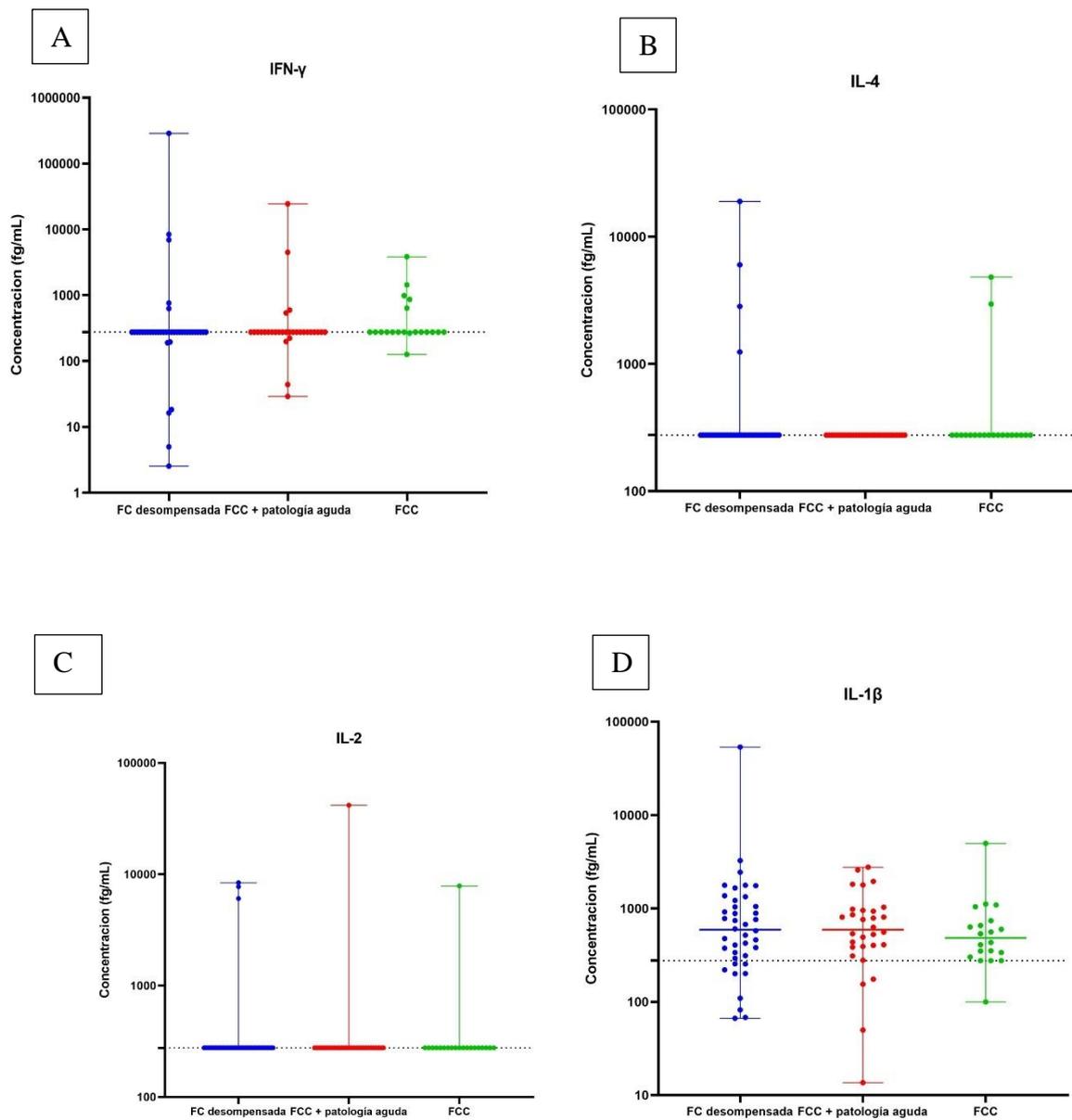
Se analizó la diferencia obtenida en los valores de citocinas proinflamatorias en pacientes con falla cardíaca compensada y descompensada, al realizar la comparación entre el total de los datos se encontraron valores similares en relación a la mediana y el valor mínimo de los datos, con una diferencia que no fue estadísticamente significativa en cuanto al valor máximo que se logró para cada grupo para el caso del Interferón gamma (γ), la IL-4, IL-2 e IL-1 β . Los resultados obtenidos se reportan en el anexo I.

Para mejorar la precisión de la comparación, se evaluó la diferencia en los valores de estas citocinas no solo por la presencia de descompensación sino también de acuerdo con la presencia o no de patología aguda en el paciente con falla cardíaca compensada. Al realizar la

comparación entre los pacientes con estas consideraciones no se encontró una diferencia estadísticamente significativa mediante prueba de Kruskal-Wallis como se evidencia en la figura 3.

Figura 3.

Concentración (fg/ml) de IFN γ , IL-4, IL-2 e IL 1 β en pacientes con falla cardíaca.



IL, Interleuquina. FC: Falla cardíaca. FCC: Falla cardíaca compensada. A) IFN γ en plasma B) IL-4 en plasma. C) IL-2 en plasma. D) IL-1 β en plasma.

Una explicación a este comportamiento es que, en los estudios disponibles a la fecha, el valor pronóstico de estas citocinas se ha evaluado principalmente con la toma seriada de sus niveles, otorgándole valor a un nivel persistentemente elevado.

La evidencia con relación al comportamiento de los niveles de IFN γ proviene de estudios predominantemente experimentales en los que se ha documentado asociación a reducción de la contractilidad cardíaca, con descripción de mecanismos de cardiotoxicidad y alteración de la cadena oxidativa generando fallo del metabolismo energético en el miocito. Por otro lado, ha sido asociado a procesos de inmunosenescencia con estados crónicos de inflamación perpetuados por la producción de esta citocina (60). En condiciones crónicas de estimulación, también se puede presentar el agotamiento o “exhaustamiento” de las células que producen estas citoquinas, provocando la caída en los niveles plasmáticos. No documentamos un estudio similar que evalúe el papel de este marcador en la descompensación de insuficiencia cardíaca, sin embargo, Jiaqi Huang et al, valoraron los niveles de esta citocina en pacientes con fibrilación auricular y su papel predictivo para mortalidad y ECV encontrándose como un factor predictivo independiente para ECV isquémico ([HR], 4.02 [IQR, 1.06-15.34]; p=0.042) (23). Se requieren mayores estudios para poder definir su comportamiento en el seguimiento de pacientes con falla cardíaca.

Un escenario similar se presenta para el caso de la IL-4, se dispone de pocos estudios clínicos en poblaciones con insuficiencia cardíaca. Tradicionalmente la IL-4 es considerada el eje de la respuesta Th2 con un efecto anti-inflamatorio, regulando la inflamación local miocárdica al inducir la diferenciación de macrófagos hacia un perfil M2, células que tienen limitada producción de moléculas proinflamatorias y están asociadas con remodelación. Los estudios experimentales han permitido documentar el efecto protector del bloqueo del

receptor de IL-4 en el desarrollo de falla cardíaca post evento isquémico (61). Se ha descrito en los pacientes hipertensos niveles elevados de IL-4 que se han correlacionado con progresión a fibrosis cardíaca mediante estimulación de síntesis de colágeno (62). En general hay soporte de la participación de la IL-4 en la inflamación crónica de bajo grado que caracteriza a la FC y a algunas comorbilidades de esta condición como la HTA y la obesidad. Lo que se conoce en el contexto de la descompensación es que sus niveles tienen comportamientos dinámicos de acuerdo con la resolución del cuadro, sin embargo, con evidencia escasa para poder describir puntos de corte específicos (63,64).

La interleucina 2 (IL-2) se ha asociado a procesos de modulación y control de la respuesta inflamatoria. En el contexto de la falla cardíaca la bibliografía disponible sugiere que su papel inmunomodulador en este contexto puede darse a través de las células T reguladoras (65). De hecho, en estudios animales se ha demostrado que la administración de IL-2 se ha asociado a disminución de la respuesta inflamatoria mediante control de infiltración leucocitaria a nivel miocárdico. Su impacto ha sido también descrito en la recuperación de la función miocárdica post infarto (66). Se requiere mayor investigación para poder extrapolar estos datos en la práctica clínica. Para nuestra muestra de estudio no fue posible documentar una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, es posible plantear un escenario de seguimiento del comportamiento de esta interleucina en pacientes post síndrome coronario agudo.

La IL-1 β es una sustancia proinflamatoria producida principalmente por macrófagos activados como una proproteína, que luego el inflamosoma NLRP3 escinde a su forma activa. Contribuye de esta manera a los procesos de remodelación y disfunción cardíaca, no solo estimulando la activación de fibroblastos sino también mediante la alteración de los canales de calcio que estimulan la contractilidad del miocito (67). Pascual et al, demostraron la correlación de niveles elevados de IL-1 β con mortalidad en pacientes con insuficiencia

cardíaca descompensada (68). Su inhibición ha sido asociada a efectos protectores en la descompensación de insuficiencia cardíaca de FEVI preservada en modelos animales (69).

Un grupo de citocinas demostró resultados interesantes en nuestro estudio, se compararon, de acuerdo con el estado de compensación de falla cardíaca, los niveles de sST2, TNF- α e IL-12p70. Encontramos diferencia estadísticamente significativa para el caso de la IL12p70 con un valor de P calculado mediante test de Mann-Whitney de 0.04. Para mejorar la precisión de la comparación, se evaluó la diferencia en los valores de estas citocinas no solo por la presencia de descompensación sino también de acuerdo con la presencia o no de patología aguda concomitante en el grupo de pacientes con falla cardíaca compensada. Al realizar la comparación entre los pacientes con estas consideraciones se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Anexo I, figura 5.

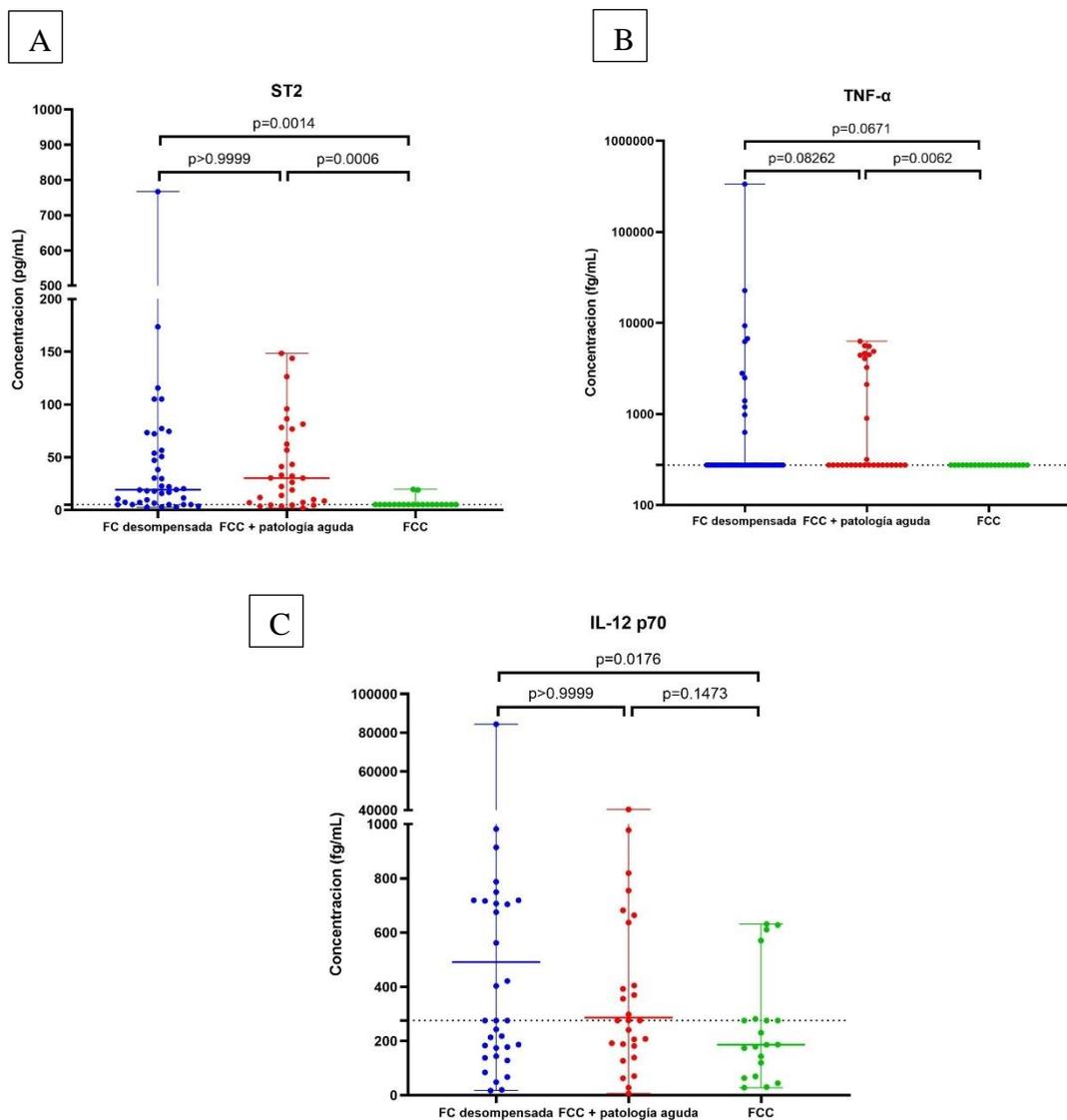
Para el caso de sST2 mediante prueba Kruskal-Wallis se documentó una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de esta citocina con respecto a la presencia de descompensación (Valor $P= < 0,00$); posteriormente, al aplicar la prueba de Bonferroni, se evidenció que, las comparaciones de grupos por pares de Falla cardíaca compensada vs. Falla cardíaca compensada con patología aguda concomitante y Falla cardíaca compensada vs. Falla cardíaca descompensada tuvieron un valor p ajustado inferior a 0.05 ,por tanto, basándose en los datos disponibles, se puede suponer que estos grupos eran significativamente diferentes por pares. Esta citocina es la que ha acumulado mayor evidencia en la bibliografía por su papel en la insuficiencia cardíaca descompensada (70). Se ha asociado a procesos de hipertrofia y fibrosis. La evidencia bibliográfica reporta además su capacidad predictiva para desenlaces adversos y mortalidad, mostrando su capacidad pronóstica independiente a biomarcadores tradicionales (71,72).

Para el caso del TNF- α mediante prueba Kruskal-Wallis existe una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de TNF- α con respecto al estado de

descompensación, posteriormente, al aplicar la prueba de Bonferroni, se evidenció que, la comparación de grupos por pares de Falla cardíaca compensada vs. Falla cardíaca compensada con patología aguda concomitante y falla cardíaca descompensada vs. Falla cardíaca compensada, presenta un valor p ajustado inferior a 0.05, por lo que, basándose en los datos disponibles, puede asumirse que los dos grupos eran significativamente diferentes entre sí.

Figura 4.

Concentración de sST2, TNF- α e IL12p70 en pacientes con falla cardíaca.



IL, interleuquina. FC: Falla cardíaca. FCC: Falla cardíaca compensada. A) Factor de supresión soluble de la tumorigenicidad 2 (sST2) en plasma. B) Factor de necrosis tumoral α en plasma. C) IL, Interleucina 12p70 en plasma.

La IL-12 p70 evidenció una diferencia estadísticamente significativa de acuerdo con el estado de compensación, esta diferencia se mantuvo para la presencia de patología aguda mostrando que las patologías por la que pacientes compensados ingresaban al servicio de urgencias no lograban alterar los niveles de esta citocina. La IL-12p70 promueve la diferenciación de células Th1 y la producción de interferón gamma. De hecho, en nuestra muestra de estudio, para el grupo de falla cardíaca descompensada se pudo documentar una correlación positiva moderada entre ambas interleucinas ($\rho = 0.520$). Nuestro estudio sería el primero en demostrar sus niveles elevados en asociación al estado de descompensación de insuficiencia cardíaca y su capacidad de no alterar sus niveles por otras patologías que impliquen el ingreso al servicio de urgencias de los pacientes.

En la literatura se ha descrito el papel de la IL-12p70 principalmente en el estudio de cardiopatías de origen infeccioso (Enfermedad de Chagas, valvulopatía reumática) permitiendo discriminar entre estas 2 entidades infecciosas interpretando sus valores junto a otras citocinas como la IL - 4 y la IL - 7 (73). Otros estudios la han incluido junto con otras citocinas proinflamatorias en la predicción de respuesta a soporte circulatorio mecánico (74). Se dispone de poca evidencia con estudios similares al diseño del nuestro.

6.5. Relación de los marcadores inflamatorios con la gravedad

Los días de estancia hospitalaria entre los grupos de insuficiencia cardíaca descompensada y compensada con patología aguda concomitante no presentaron diferencia estadísticamente significativa ($p=0.579$).

Se logró documentar una diferencia estadísticamente significativa en los desenlaces de estancia en UCI (35% vs. 3.9%, $p=0.01$) y mortalidad (17.5% vs. 0%, $p=0.04$). Se documentó para nuestro grupo de estudio un riesgo de mortalidad 11 veces mayor para el grupo de falla cardíaca descompensada, así como un riesgo 5 veces mayor de estancia en unidad de cuidado intensivo. Se describen los resultados en la tabla 09.

Tabla 9.

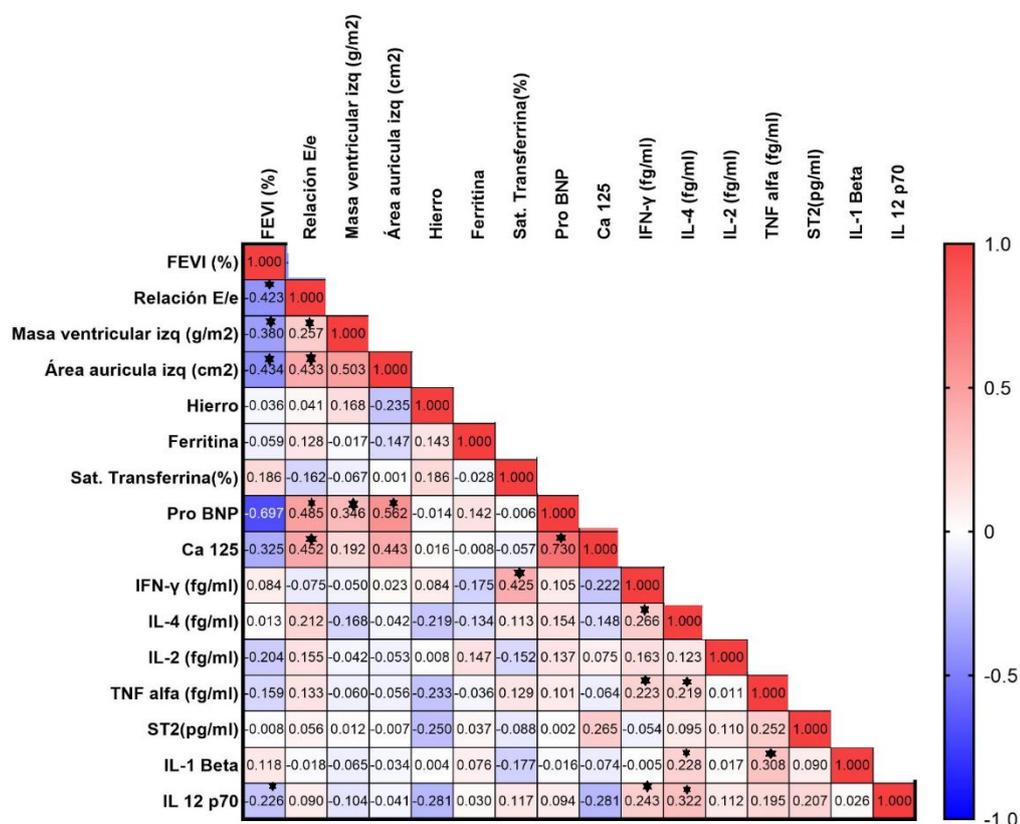
Análisis de asociación de desenlaces clínicos para grupo de estudio

Variable	IC Descompensada (n=40)	IC Compensada (n=51)	Valor P	RR	IC 95%
Estancia en UCI n (%)	14 (35%)	2 (3.9%)	0.01	5.425	1.331-22.12
Reingreso a 3 meses n (%)	12 (30%)	6(12%)	0.306	1.55	0.655-3.664
Reingreso a 6 meses n (%)	5 (13%)	3 (5.8%)	0.943	1,36	0.352-5.247
Reingreso a 12 meses n (%)	4 (10%)	3 (5.8%)	1	1,181	0.286-4.869
Mortalidad n (%)	7 (17.5)	0	0,04	11,03	0.65-187

Se realizó correlación de Spearman entre el resultado obtenido de los niveles de citocinas, el perfil ferrocínética y los parámetros ecocardiográficos en todos los pacientes divididos por: Falla cardíaca descompensada, falla cardíaca compensada con patología aguda concomitante y falla cardíaca compensada; así como con reingreso y no reingreso; mortalidad o no. Los resultados obtenidos se demuestran en la figura 5.

Figura 5.

Matriz de correlación de Spearman de los valores obtenidos de citocinas Vs biomarcador clásico y perfil ferrocínético combinado con parámetros ecocardiográficos (Comparación de acuerdo con desenlace clínico: Mortalidad - reingreso)



*Coeficientes de correlación significativos ($p = 0.05$).

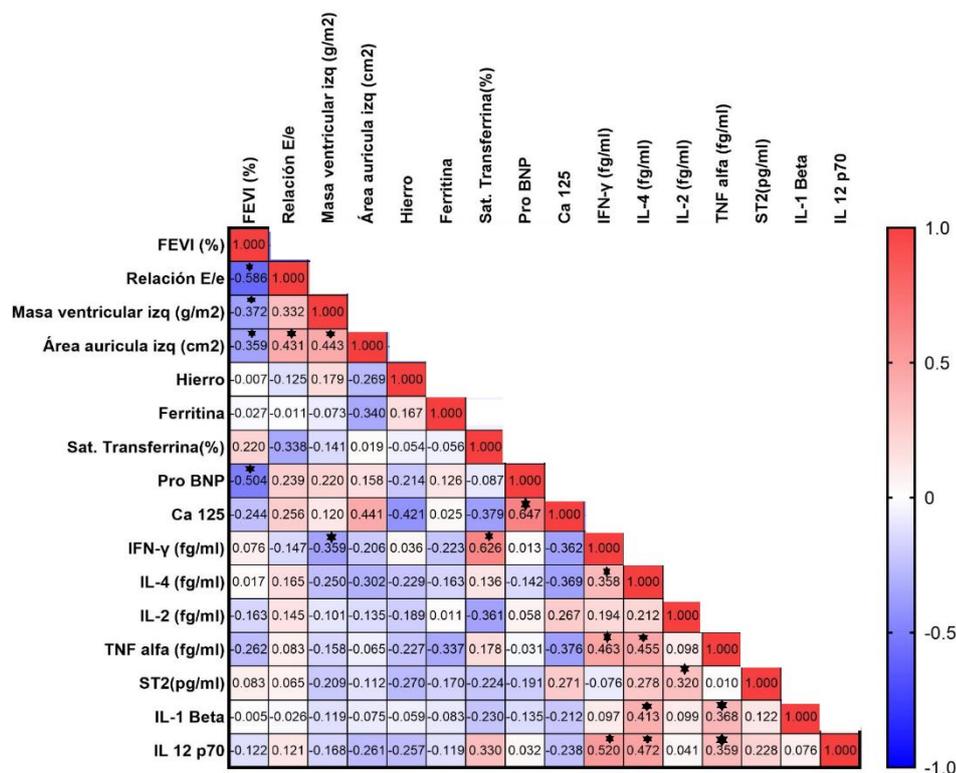
No hubo diferencias entre los nuevos marcadores y reingresos o no, en términos de mortalidad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por lo que no se pueden incluir en un modelo de predicción para este desenlace. Las correlaciones positivas y fuertes se mantuvieron para los biomarcadores clásicos, específicamente el proBNP y el CA-125.

Se realizó entonces el análisis de correlación para cada grupo:

6.5.1. Falla cardíaca descompensada

Figura 6.

Matriz de correlación de Spearman de los valores obtenidos de citocinas vs. biomarcador clásico y perfil ferrocínético combinado con parámetros ecocardiográficos (Comparación para el grupo de falla cardíaca descompensada)



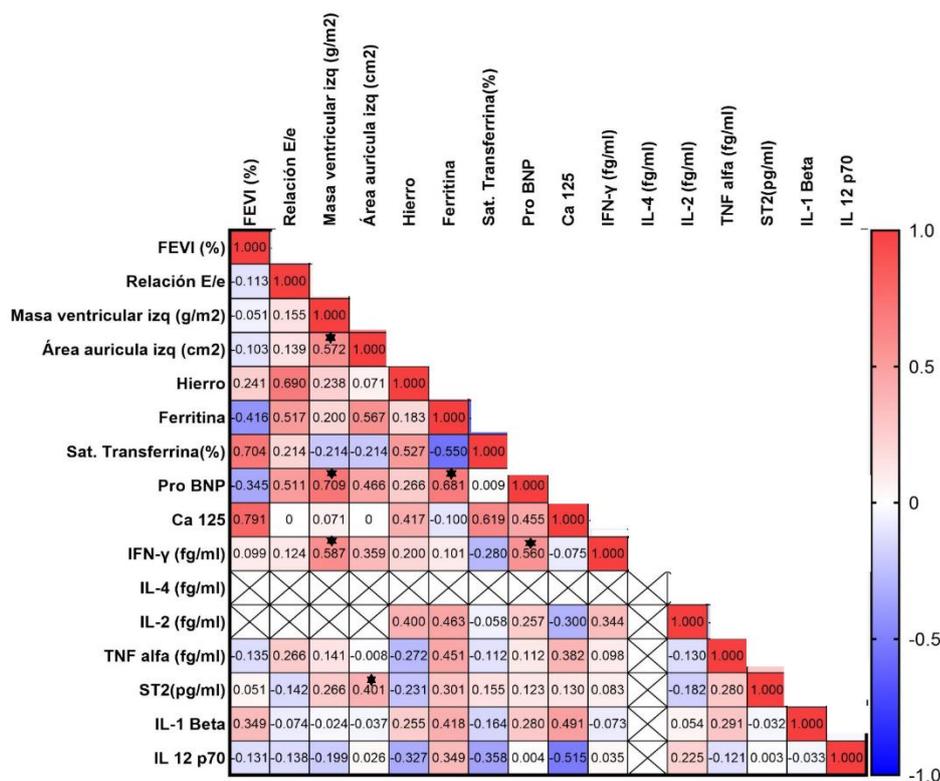
*Coeficientes de correlación significativos ($p = 0.05$).

Se documentaron relaciones positivas moderadas entre el proBNP y el CA-125, así como entre la saturación de transferrina y el interferón gamma. Hay evidencia para este grupo de una correlación negativa moderada entre los valores obtenidos de proBNP y FEVI.

6.5.2. Falla cardíaca compensada más patología aguda concomitante

Figura 7.

Matriz de correlación de Spearman de los valores obtenidos de citocinas vs. biomarcador clásico y perfil ferrocínético combinado con parámetros ecocardiográficos (Comparación para el grupo de falla cardíaca compensada más patología aguda)



*Coeficientes de correlación significativos ($p = 0.05$).

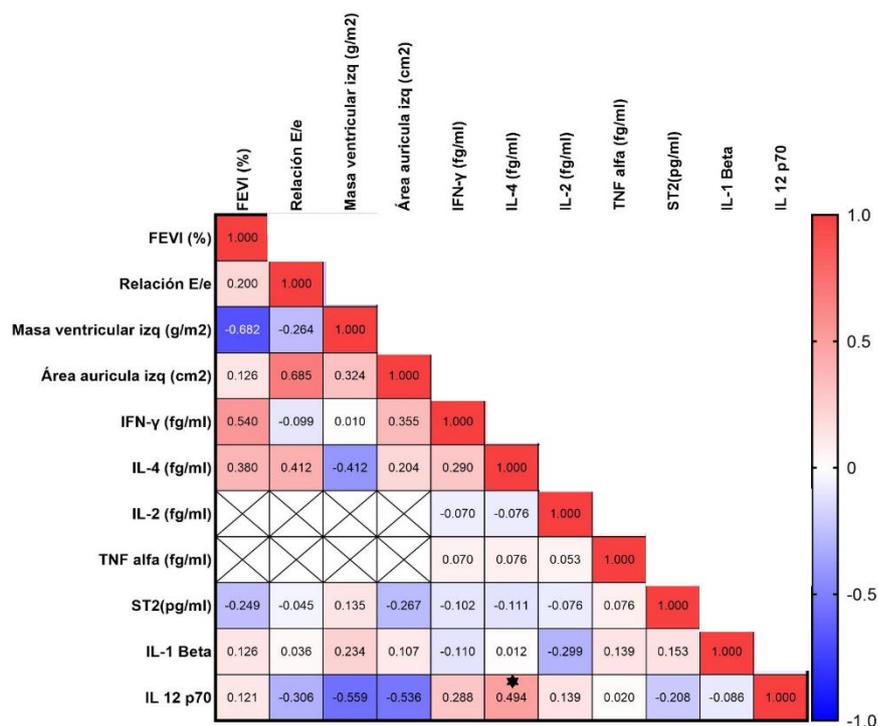
La matriz evidencia correlaciones entre variables ecocardiográficas, hierro y citoquinas. La FEVI muestra correlación negativa con ferritina ($r = -0.416$), lo que sugiere un vínculo entre disfunción sistólica e inflamación. La masa ventricular izquierda se asocia positivamente con proBNP ($r = 0.709$), reflejando sobrecarga y remodelado. Marcadores como sST2 y TNF- α también se relacionan con ferritina, indicando una interacción inflamación-hierro en enfermedad cardíaca.

Llama la atención especial para este grupo la correlación positiva entre el interferón gamma y el proBNP, se realizó búsqueda bibliográfica de correlación entre estos 2 marcadores sin encontrar resultados de impacto en toma de decisiones clínicas.

6.5.3. Falla cardíaca compensada

Figura 8.

Matriz de correlación de Spearman de los valores obtenidos de citocinas vs. parámetros ecocardiográficos (Comparación para el grupo de falla cardíaca compensada)



*Coeficientes de correlación significativos ($p=0.05$).

Se destaca la relación inversa entre FEVI y masa ventricular izquierda ($r = -0.682$), evidenciando impacto de la hipertrofia sobre la función sistólica. La relación E/e' correlaciona con el área auricular izquierda ($r = 0.685$), reflejando disfunción diastólica. La IL-12p70 se asocia negativamente con masa ventricular, sugiriendo un rol inmunológico en el

remodelado cardíaco, sin embargo esta correlación sin significancia estadística, lo cual puede estar asociado al tamaño de muestra de este estudio.

En conclusión, a nivel general pudimos documentar correlaciones positivas entre los biomarcadores clásicos y de forma inversa entre éstos y los parámetros ecocardiográficos como era esperado para el contexto clínico de los pacientes, éste último comportamiento con valores de p estadísticamente significativos en el grupo de falla cardíaca descompensada como se señaló en la gráfica de correlación. No documentamos correlaciones positivas o negativas fuertes entre los nuevos biomarcadores y los parámetros ecocardiográficos lo que limita la realización de un fenotipo inmuno-imagenológico de nuestros pacientes.

6.6.Subgrupo de Seguimiento

Para un subgrupo de 13 pacientes (7 con insuficiencia cardíaca descompensada y 6 compensados), se logró realizar una segunda toma de muestra y se analizó sST2. Al evaluar la diferencia de las medianas entre primera y segunda muestra a nivel general mediante prueba de rangos con signo de Wilcoxon se documentó un valor de $p=0.064$, demostrando una clara tendencia.

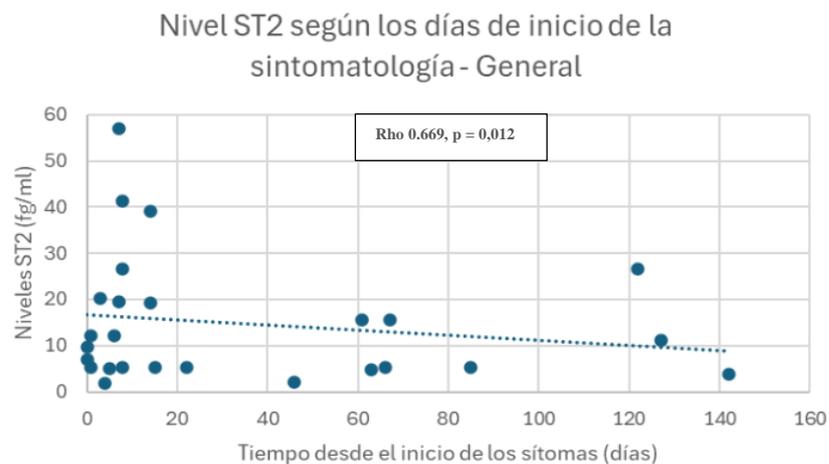
Al evaluar esta diferencia de medianas de acuerdo con el estado de compensación pudimos documentar para el grupo de falla cardíaca compensada con patología aguda concomitante una diferencia de medianas mediante prueba de rangos con signo de Wilcoxon con un valor de $p=0.043$, siendo éste estadísticamente significativo con particular importancia la diferencia mínima entre la primera y segunda muestra.

Se evaluó la correlación entre los niveles de sST2 y los días de evolución de los síntomas de forma general y de acuerdo con el estado de compensación. Para la valoración general obtuvimos una correlación positiva moderada ($Rho:0,669$) estadísticamente

significativa ($p=0.012$) entre estas variables. Los niveles de sST2 según los días de inicio de la sintomatología se presentan en la gráfica 2:

Grafica 2.

Nivel de sST2 según los días de inicio de sintomatología: General



Se realizó la exploración gráfica de la distribución de los niveles de ST2 en relación con el tiempo de evolución de los síntomas para el grupo descompensado y compensado, el modelo no explicó la variabilidad de los datos ($R^2:0,0295$ con valor $p=0,725$) sin significancia estadística.

Se realizó también análisis cualitativo de los resultados de sST2, en los pacientes compensados la prueba fue positiva (punto de corte 15,6 pg/ml) en pacientes con al menos tres días de evolución de los síntomas que los llevaron a consultar, mientras que en el grupo de pacientes descompensados tal positividad se presentó en los pacientes con al menos siete días de evolución de sus síntomas.

7. Discusión

Nuestro trabajo de investigación representa uno de los primeros en América Latina en comparar un perfil de citocinas en paciente con falla cardíaca de acuerdo con su estado de compensación, evaluando adicionalmente el comportamiento de estos biomarcadores en presencia de otras patologías agudas que pueden alterar su comportamiento, brindando además una caracterización de la población con falla cardíaca a la que nos enfrentamos en nuestro departamento.

Hay 3 elementos que merecen especial mención en los resultados obtenidos:

- Nuestro grupo de estudio presentó menor edad respecto a la población de falla cardíaca a nivel nacional con un comportamiento más similar al de registros internacionales, destacándose como una de las principales etiologías de falla cardíaca la etiología valvular.
- Se genera nuevo conocimiento con el papel del sST2, TNF- α y la IL12p70, biomarcador que mantuvo significancias estadísticas de acuerdo con el estado de compensación de falla cardíaca incluso en la presencia de patologías agudas concomitantes.
- El pro-BNP continúa siendo un excelente marcador pronóstico, correlacionándose en nuestro medio con desenlaces como mortalidad y con hallazgos ecocardiográficos que se han descrito también con relación a la severidad de la falla cardíaca.

La insuficiencia cardíaca (IC) es una condición clínica cuya prevalencia aumenta significativamente con la edad, siendo particularmente común en adultos mayores. Según datos recientes, la incidencia de IC en Europa y América del Norte es de aproximadamente 2 a 3 casos por cada 1000 personas al año. Este patrón refleja el envejecimiento progresivo de

la población y la carga creciente de comorbilidades cardiovasculares asociadas. La edad media de hospitalización por IC ronda los 72 años, aunque puede variar según el fenotipo de la enfermedad, como la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) o preservada (ICFEp), lo que tiene implicaciones importantes para el manejo clínico y pronóstico del paciente (75).

Sin embargo, la insuficiencia cardíaca también puede presentarse en poblaciones más jóvenes, aunque es menos frecuente. Por ejemplo, un estudio de cohorte nacional francés analizó a 1.486.877 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca incidente entre 2013 y 2018, y encontró que el 4.7 % de ellos tenían entre 18 y 50 años. Además, se observó un aumento progresivo en la incidencia de insuficiencia cardíaca en hombres jóvenes, especialmente relacionada con cardiopatía isquémica (Gabet et al., 2023). En la base de datos del Grupo Global de Metaanálisis en Insuficiencia Cardíaca Crónica (MAGGIC), el 2.1 % de los pacientes eran menores de 40 años y el 8.4 % menores de 50 (75)

La etiología principal de la insuficiencia cardíaca (IC) es multifactorial, pero se reconoce que la enfermedad arterial coronaria (EAC) es la principal causa, especialmente en América del Norte y Europa, donde representa más del 50% de los casos de IC (76). Esto está respaldado por hallazgos de varios estudios, incluido el registro HELP-HF, que identificó la etiología isquémica como una causa predominante de IC tanto en falla cardíaca en estadios iniciales como avanzados (77). Además, la hipertensión es un contribuyente significativo, especialmente en mujeres mayores con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP). En nuestro estudio la presencia de patología valvular, predominantemente mitral y aórtica tuvo una relación estadísticamente significativa con la presencia de descompensación, su frecuencia en registros internacionales depende del escenario de falla cardíaca de fevi reducida o preservada y generalmente se acompaña de

otras comorbilidades como anemia y enfermedad renal crónica que contribuyen al deterioro valvular.(78)

Este trabajo de investigación ha aportado información interesante en relación con 3 citocinas principalmente: El sST2, la IL-12p70 y el TNF- α . Para el caso del sST2 en la comparación por pares se logró documentar diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con falla cardíaca compensada y descompensada, así como entre los pacientes con falla cardíaca compensada y con falla cardíaca más patología aguda. Estos hallazgos destacan la relevancia del sST2 como un biomarcador clave en la estratificación de pacientes con insuficiencia cardíaca. Los resultados obtenidos sugieren que este biomarcador no solo permite distinguir entre individuos con falla cardíaca compensada y descompensada, sino que también evidencia diferencias cuando se compara la condición de pacientes con falla cardíaca compensada y aquellos que presentan patología aguda adicional. EL sST2 se produce principalmente a nivel de cardiomiocitos lesionados y es expresado también en células epiteliales, endoteliales, mastocitos y a nivel de musculo liso. Se ha documentado elevación de sus niveles en múltiples escenarios no cardiovasculares como inflamación, asma, enfermedades fibroproliferativas, enfermedades autoinmunes, sepsis y trauma. Adicionalmente, se ha descrito un ciclo de liberación predominantemente diurno con niveles bajos en la mañana, picos en la tarde y niveles más bajos en la noche. Esto explica la variabilidad de rangos de referencia en los diferentes estudios realizados, así como la elevación en patología aguda no cardíaca que documentamos en nuestro estudio.(79)

Estos hallazgos son fundamentales, ya que demuestran que el sST2 podría contribuir significativamente a mejorar la toma de decisiones clínicas. En el contexto de la insuficiencia cardíaca, donde la identificación temprana de una descompensación es crucial, contar con un biomarcador que permita discriminar entre distintos estados de la enfermedad ofrece una ventaja diagnóstica y pronóstica.

Además, la capacidad del sST2 para identificar diferencias entre pacientes con falla cardíaca compensada y aquellos con afecciones agudas sugiere que su utilidad no se limita únicamente a la progresión de la insuficiencia cardíaca, sino que también podría desempeñar un papel en la evaluación del impacto de eventos intercurrentes en la condición del paciente. Estos hallazgos son coherentes con la evidencia disponible a la fecha. Al comparar los niveles obtenidos de sST2 en nuestra muestra de estudio respecto a los niveles que se han establecido de referencia para diagnóstico y estratificación de falla cardíaca, encontramos que los valores obtenidos en nuestro estudio son menores. Según Aimo et al. (76), la mayoría de los estudios sobre puntos de corte de sST2 usan el kit Pressage, no el kit RYD utilizado en nuestro estudio, kit que destaca por presentar niveles de detección más bajos. Además, esos estudios usaron muestras almacenadas por más tiempo (3 años) y poblaciones de mayor edad, lo que podría asociarse a niveles más altos debido a una mayor comorbilidad en esas poblaciones comparado con nuestro estudio.(80)(81)

Respecto al TNF- α y la IL-12p70 no hay estudios de similares características que permitan establecer una comparación, la evidencia es muy limitada, con algunos estudios que demuestran el papel pronóstico de los niveles circulantes de la familia de la IL-12 especialmente para el caso de la IL-12p40 (82). La IL-12p70 está ligada a la respuesta de células T, en nuestro estudio sus niveles no se alteraron en el contexto de patología aguda concomitante lo cual podría estar asociado a que ninguna de estas patologías llevó a un escenario de gravedad clínica ni se documentó en los que presentaron infecciones que esto fuera secundario a gérmenes intracelulares.

Finalmente, el biomarcador clásico proBNP continúa siendo un recurso disponible en nuestro medio que se correlaciona con los marcadores pronósticos ecocardiográficos y con desenlaces como mortalidad, tal como pudimos documentar en nuestra muestra. Resaltando que en nuestra práctica clínica más allá de un elemento en el enfoque de disnea y en el marco

diagnóstico de la falla cardíaca, lo que nos permite es determinar pronóstico para realizar intervenciones oportunas que impacten en los desenlaces de nuestros pacientes.

Se evidencia entonces las fortalezas de este estudio que ha permitido comparar los niveles de citocinas en pacientes con diferentes estadios de falla cardíaca en relación con el estado de compensación, siendo el primero de esta clase en América latina. Dos debilidades de nuestro estudio corresponden a la muestra pequeña y a la toma de solo una muestra de biomarcadores durante el seguimiento, haber realizado la toma de dos muestras nos habría permitido obtener más información respecto a su valor pronóstico. Adicionalmente, no se logró una correlación con parámetros pronósticos ecocardiográficos.

Hay múltiples razones por las que los valores de todos nuestros nuevos biomarcadores no lograron valores con significancia estadística, por un lado, diferentes métodos conllevan a diferentes resultados y en los estudios con objetivos similares las poblaciones, técnicas de laboratorio e insumos utilizados dificultan establecer comparaciones bajo condiciones altamente heterogéneas. En relación directa con los biomarcadores, la estabilidad de sus niveles en plasma no es la misma bajo similares condiciones de almacenamiento, marcadores como el sST2 requieren unión a ligando y adicionalmente tienen patrones de producción diferentes durante el ciclo circadiano lo que implica diferencias desde el mismo momento de la toma de la muestra. Adicionalmente, la corta vida media de citoquinas como el TNF- α en plasma sumado a la heterogeneidad de la población en cuanto a la etiología de la IC, comorbilidades entre otras, podría explicar globalmente estos resultados.

Con esta información disponible se optimizarán los diseños de estudio de seguimiento que se planteen a futuro para poder establecer el deseado perfil inmunológico y clínico que conlleve a mejorar el tratamiento y desenlace de nuestros pacientes con insuficiencia cardíaca.

8. Conclusiones

Los biomarcadores clásicos siguen presentando una adecuada correlación con la clínica y los desenlaces adversos en pacientes con falla cardíaca, su valor pronóstico debe continuar utilizándose en nuestro ejercicio médico, resaltando el papel especialmente del pro-BNP para nuestra población.

La IL-12p70, el TNF- α y el sST2 se perfilan como promisorios marcadores en insuficiencia cardíaca, puesto que se documentaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes con falla cardíaca descompensada, basados en esto, se requiere continuar investigación en pacientes con esta patología precisando el tipo de descompensación, la causa de la cardiopatía y la clasificación de acuerdo con la fracción de eyección con toma seriada de sus niveles durante el seguimiento.

Lograr perfiles con correlación imagenológica de parámetros ecocardiográficos y niveles de biomarcadores permitirá un ejercicio médico de precisión, queda la puerta abierta para continuar estudios en nuestra población que permitan caracterizar la población con falla cardíaca evaluando las mejores intervenciones para cada grupo particular.

Referencias Bibliográficas

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
2. Gómez-Mesa JE, Saldarriaga-Giraldo CI, Echeverría LE, Luna P, RECOLFACA GI. Registro colombiano de falla cardiaca (RECOLFACA): metodología y datos preliminares. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2022 May 25;28(3).
3. Calderón LE, Satizábal N, Rincón EA, Olaya P, Flórez N, Carrillo DC, et al. Perfiles clínicos y hemodinámicos en pacientes con falla cardiaca aguda. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017 Sep;24(5):448–57.
4. Senior Juan Manuel SCRJA. *Acta Med Colomb* [Internet]. 2011 . 2011. Descripción clínico-epidemiológica de los pacientes con falla cardiaca aguda que consultan al servicio de urgencias.
5. Calderón LE, Satizábal N, Rincón EA, Olaya P, Flórez N, Carrillo DC, et al. Perfiles clínicos y hemodinámicos en pacientes con falla cardiaca aguda. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017 Sep;24(5):448–57.
6. Barreto AJ MJ, JFO. Características clínicas y epidemiológicas de la falla cardíaca descompensada en el hospital universitario de Neiva (2010-2012). [Neiva]: Hospital universitario de Neiva; 2010.
7. Guarnizo J. PE, TY. Características clínicas y hemodinámicas predictoras de disfunción sistólica en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo. [Neiva]: Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo; 2014.
8. Fortich F, Ochoa Morón A, Balmaceda de La Cruz B, Rentería Roa J, Herrera Orego D, Gándara J, et al. Factores de riesgo para mortalidad en falla cardiaca aguda.

- Análisis de árbol de regresión y clasificación. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020 Jan;27(1):20–8.
9. Takabayashi K, Okada Y, Iwatsu K, Ikeda T, Fujita R, Takenaka H, et al. A clinical score to predict mortality in patients after acute heart failure from Japanese registry. *ESC Heart Fail*. 2021 Dec 22;8(6):4800–7.
 10. Liang W, Wu Y, Xue R, Wu Z, Wu D, He J, et al. C2HEST score predicts clinical outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a secondary analysis of the TOPCAT trial. *BMC Med*. 2021 Dec 18;19(1):44.
 11. Sarhene M, Wang Y, Wei J, Huang Y, Li M, Li L, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev*. 2019 Nov 10;24(6):867–903.
 12. Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I, Hajduga M, Bujok J, Pająk C, et al. Various aspects of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020 May 9;25(3):537–48.
 13. Stanciu AE. Cytokines in heart failure. In 2019. p. 63–113.
 14. Bozkurt B, Hershberger RE, Butler J, Grady KL, Heidenreich PA, Isler ML, et al. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr;77(16):2053–150.
 15. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;03(01):7.
 16. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014 Nov 7;35(42):2950–9.
 17. Oliva F, Sormani P, Contri R, Campana C, Carubelli V, Cirò A, et al. Heart rate as a prognostic marker and therapeutic target in acute and chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2018 Feb;253:97–104.
 18. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):488.

19. Pourafkari L, Tajlil A, Nader ND. Biomarkers in Diagnosing and Treatment of Acute Heart Failure. *Biomark Med.* 2019 Oct 3;13(14):1235–49.
20. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Mar 5;6(1):16.
21. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018 Jul;6(7):543–51.
22. Han X, Zhang S, Chen Z, Adhikari BK, Zhang Y, Zhang J, et al. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta.* 2020 Nov;510:298–310.
23. Huang J, Xiang Y, Zhang H, Wu N, Chen X, Wu L, et al. Plasma Level of Interferon- γ Predicts the Prognosis in Patients With New-Onset Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2020 Jul;29(7):e168–76.
24. Biasucci LM, Maino A, Grimaldi MC, Cappannoli L, Aspromonte N. Novel Biomarkers in Heart Failure: New Insight in Pathophysiology and Clinical Perspective. *J Clin Med.* 2021 Jun 24;10(13):2771.
25. Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int.* 2020 Jan 17;2020(1).
26. Wettersten N, Maisel AS. Biomarker developments in heart failure. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2019 Mar;34(2):218–24. Available from: <https://journals.lww.com/00001573-201903000-00017>
27. Amin HZ, Amin LZ, Wijaya IP. GALECTIN-3: A NOVEL BIOMARKER FOR THE PROGNOSIS OF HEART FAILURE. *Med Pharm Rep.* 2017 Apr 26;90(2):129–32.
28. Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 3;21(23):9232.

29. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017 Nov 11;19(11):1379–89.
30. Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2020 Jan 17;2020(1).
31. Kimura A, Ishida Y, Furuta M, Nosaka M, Kuninaka Y, Taruya A, et al. Protective Roles of Interferon- γ in Cardiac Hypertrophy Induced by Sustained Pressure Overload. *J Am Heart Assoc*. 2018 Mar 20;7(6).
32. Ye J, Wang Y, Wang Z, Liu L, Yang Z, Wang M, et al. Roles and Mechanisms of Interleukin-12 Family Members in Cardiovascular Diseases: Opportunities and Challenges. *Front Pharmacol*. 2020 Mar 4;11.
33. Samman Tahhan A, Sandesara PB, Quyyumi AA. Interleukin Antagonists. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Sep;10(9).
34. Wang J, Tan GJ, Han LN, Bai YY, He M, Liu HB. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol [Internet]*. 2017 Feb;14(2):135–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28491088>
35. Alawieh H, El Chemaly T, Alam S, Khraiche M. Towards Point-of-Care Heart Failure Diagnostic Platforms: BNP and NT-proBNP Biosensors. *Sensors*. 2019 Nov 16;19(22):5003.
36. Nishikimi T, Nakagawa Y. Adrenomedullin as a Biomarker of Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018 Jan;14(1):49–55.
37. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet]*. 2016 May;14(5):573–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14779072.2016.1154788>

38. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: An early indicator of prognosis? *Exp Mol Pathol*. 2019 Oct;110:104267.
39. Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, Santas E, Llácer P, Núñez E, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail*. 2021 Sep 20;23(9):1445–57.
40. Yilmaz MB, Zorlu A, Tandogan I. Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: A retrospective analysis. *Int J Cardiol*. 2011 May;149(1):80–2.
41. Ghio S, Alessandrino G, Albertini R, Klersy C, Girardi B, Maggi G, et al. Prognostic stratification of patients with chronic systolic heart failure using biomarkers and Doppler echocardiography. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014 Jun;15(6):470–5.
42. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2020 Mar;8(3):172–84.
43. Gandara-Ricardo JA, Muñoz Ortiz E, Aguilar Molina OE, Garcia Rueda K, Giraldo Ramirez S, Salamanca JF, et al. Tratamiento actual de la falla cardiaca con fracción de expulsión reducida. *Acta Médica Colombiana*. 2021 Apr 26;46(4).
44. Boulet J, Sridhar VS, Bouabdallaoui N, Tardif JC, White M. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflammation Research*. 2024 May 28;73(5):709–23.
45. Pourhoseingholi MA, Baghestani AR, Vahedi M. Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench. Vol. 5, *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012.
46. Parada Zuluaga JS, Marisancén Carrasquilla K, Vélez Granda AM, Saldarriaga Giraldo CI, Quintero Ossa ÁM, Cañas Arenas EM, et al. Predictores de hospitalización

- prolongada en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2019 Mar;26(2):78–85.
47. Wang L, Liu T, Zhu Z, Wang B, Lu Z, Pan Y, et al. Associations between static and dynamic changes of platelet counts and in-hospital mortality in critical patients with acute heart failure. *Sci Rep*. 2024 Apr 21;14(1):9147.
 48. Sato Y, Yoshihisa A, Watanabe K, Hotsuki Y, Kimishima Y, Yokokawa T, et al. Association between platelet distribution width and prognosis in patients with heart failure. *PLoS One*. 2020 Dec 29;15(12):e0244608.
 49. Dufeys C, Bodart J, Bertrand L, Beauloye C, Horman S. Fibroblasts and platelets: a face-to-face dialogue at the heart of cardiac fibrosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2024 Mar 1;326(3):H655–69.
 50. Liu Y, Gao XM, Fang L, Jennings NL, Su Y, Q X, et al. Novel Role of Platelets in Mediating Inflammatory Responses and Ventricular Rupture or Remodeling Following Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Apr;31(4):834–41.
 51. Shah A, Passacuale G, Gkaliagkousi E, Ritter J, Ferro A. Platelet nitric oxide signalling in heart failure: role of oxidative stress. *Cardiovasc Res*. 2011 Sep 1;91(4):625–31.
 52. Adamson C, Cowan LM, de Boer RA, Diez M, Drożdż J, Dukát A, et al. Liver tests and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: findings from <sc>DAPA-HF</sc>. *Eur J Heart Fail*. 2022 Oct 22;24(10):1856–68.
 53. Adamson C, Cowan LM, de Boer RA, Diez M, Drożdż J, Dukát A, et al. Liver tests and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: findings from <sc>DAPA-HF</sc>. *Eur J Heart Fail*. 2022 Oct 22;24(10):1856–68.

54. Wang S, Chen Y, Ma H, Wang Y, Luo M, Xie X, et al. Direct Bilirubin, but not Indirect Bilirubin, is Associated with Short-term Adverse Events in HFpEF. *Curr Gene Ther.* 2024 Aug;24(4):321–30.
55. Varbo A, Nordestgaard BG. Nonfasting Triglycerides, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Heart Failure Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Feb;38(2):464–72.
56. Toth PP, Philip S, Hull M, Granowitz C. Elevated Triglycerides (≥ 150 mg/dL) and High Triglycerides (200–499 mg/dL) Are Significant Predictors of Hospitalization for New-Onset Kidney Disease: A Real-World Analysis of High-Risk Statin-Treated Patients. *Cardiorenal Med.* 2019;9(6):400–7.
57. Zhou D, Huang Y, Cai A, Yan M, Cheng Q, Feng X, et al. Longitudinal Study of Left Ventricular Mass Index Trajectories and Risk of Mortality in Hypertension: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 May 2;12(9).
58. von Haehling S, Garfias Macedo T, Valentova M, Anker MS, Ebner N, Bekfani T, et al. Muscle wasting as an independent predictor of survival in patients with chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020 Oct 6;11(5):1242–9.
59. Wang A, Hu H, Zhang D, Qian G, Pan H, Zhai C, et al. Investigating Left Atrial Diameter and Heart Failure Onset in Middle-Aged and Elderly: A Retrospective-Pro prospective Study. *Clin Cardiol.* 2025 Mar 7;48(3).
60. Ashour D, Rebs S, Arampatzi P, Saliba AE, Dudek J, Schulz R, et al. An interferon gamma response signature links myocardial aging and immunosenescence. *Cardiovasc Res.* 2023 Nov 15;119(14):2458–68.
61. Song J, Frieler RA, Whitesall SE, Chung Y, Vigil TM, Muir LA, et al. Myeloid interleukin-4 receptor α is essential in postmyocardial infarction healing by regulating

- inflammation and fibrotic remodeling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2021 Jan 1;320(1):H323–37.
62. Peng H, Sarwar Z, Yang XP, Peterson EL, Xu J, Janic B, et al. Profibrotic Role for Interleukin-4 in Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):582–9.
63. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, Yamada T, Taniguchi R, Sasayama S, et al. Serial circulating concentrations of c-reactive protein, interleukin (il)-4, and il-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol*. 1999 Dec 3;22(12):811–3.
64. Roselló-Lletí E, Rivera M, Bertomeu V, Cortés R, Jordán A, González-Molina A. Interleucina-4 y fibrosis miocárdica en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jul;60(7):777–80.
65. Yu X, Newland SA, Zhao TX, Lu Y, Sage AS, Sun Y, et al. Innate Lymphoid Cells Promote Recovery of Ventricular Function After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Sep;78(11):1127–42.
66. Wang H, Hou L, Kwak D, Fassett J, Xu X, Chen A, et al. Increasing Regulatory T Cells With Interleukin-2 and Interleukin-2 Antibody Complexes Attenuates Lung Inflammation and Heart Failure Progression. *Hypertension*. 2016 Jul;68(1):114–22.
67. Abbate A, Toldo S, Marchetti C, Kron J, Van Tassell BW, Dinarello CA. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020 Apr 24;126(9):1260–80.
68. Pascual-Figal DA, Bayes-Genis A, Asensio-Lopez MC, Hernández-Vicente A, Garrido-Bravo I, Pastor-Perez F, et al. The Interleukin-1 Axis and Risk of Death in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar;73(9):1016–25.

69. Srinivas BK, Bourdi A, O'Regan JD, Malavalli KD, Rhaleb N, Belmadani S, et al. Interleukin-1 β Disruption Protects Male Mice From Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Pathogenesis. *J Am Heart Assoc.* 2023 Jul 18;12(14).
70. Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015 Apr;115(7):26B-31B.
71. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarrone P, Passino C, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct;74(17):2193–203.
72. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Nov;72(19):2309–20.
73. Neves EGA, Koh CC, Padilha da Silva JL, Passos LSA, Villani FNA, dos Santos JSC, et al. Systemic cytokines, chemokines and growth factors reveal specific and shared immunological characteristics in infectious cardiomyopathies. *Cytokine.* 2021 Dec;148:155711.
74. Diakos NA, Taleb I, Kyriakopoulos CP, Shah KS, Javan H, Richins TJ, et al. Circulating and Myocardial Cytokines Predict Cardiac Structural and Functional Improvement in Patients With Heart Failure Undergoing Mechanical Circulatory Support. *J Am Heart Assoc.* 2021 Oct 19;10(20).
75. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023 Jan 18;118(17):3272–87.
76. Pagliaro BR, Cannata F, Stefanini GG, Bolognese L. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020 Jan 22;25(1):53–65.

77. Villaschi A, Pagnesi M, Stolfo D, Baldetti L, Lombardi CM, Adamo M, et al. Ischemic Etiology in Advanced Heart Failure: Insight from the HELP-HF Registry. *Am J Cardiol.* 2023 Oct;204:268–75.
78. Simpson TF, Kumar K, Samhan A, Khan O, Khan K, Strehler K, et al. Clinical Predictors of Mortality in Patients with Moderate to Severe Mitral Regurgitation. *Am J Med.* 2022 Mar;135(3):380-385.e3.
79. Zhang T, Xu C, Zhao R, Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jul 23;8.
80. Parikh RH, Seliger SL, Christenson R, Gottdiener JS, Psaty BM, deFilippi CR. Soluble ST2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly, Community-Dwelling Population. *J Am Heart Assoc.* 2016 Aug 8;5(8).
81. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Oct;52(18):1458–65.
82. Sato T, Mitsuke Y, Geshi T, Uzui H, Nakano A, Lee JD. Clinical Value of Circulating IL-12 Family Levels in Patients with Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2011 Sep;17(9):S148.

Anexos

Anexo C. Aceptación de comité de ética

	FORMATO	FECHA DE EMISIÓN: AGOSTO 2022
	OFICIO DE NOTIFICACIÓN DE LAS OBSERVACIONES A LOS INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001C
		PÁGINA: 1 de 1

Neiva, Octubre 18 de 2022

DE: Comité de Ética Bioética e Investigación

PARA: Investigador principal y Co-investigadores

ASUNTO: Observaciones proyecto de investigación

Nombre del Proyecto	Factores Asociados con Desenlaces Adversos en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca en un Hospital de Tercer Nivel de Colombia.
Investigador Principal	Jorge Enrique Calderón Robledo
Coinvestigadores	Carlos Fernando Narvaez, Jose Santiago Cortés Guzmán, Stephany Correa Flórez, María Alejandra Pérez Sterling, María Paula Polo Vargas, Lucas Josué Cortés Guzmán, Francisco Javier Quinayas.
Documentos Revisados	Formato Revisión de proyecto de investigación, acuerdo de confidencialidad.
Fecha de evaluación y Número de Acta de la sesión correspondiente	11-10-2022 --- 10-007
Concepto del análisis: Aprobado <input checked="" type="checkbox"/> Aprobado condicionado <input type="checkbox"/> Diferido <input type="checkbox"/>	
Observaciones del Estudio:	Los miembros consideran que el proyecto es aprobado
Aplica <input type="checkbox"/>	
No aplica <input checked="" type="checkbox"/>	

Sin otro particular,

NOHORA MONTERO GARCIA.

Presidente del Comité de Ética, Bioética e Investigación

Anexo D. Acuerdo de confidencialidad

	FORMATO	 FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02 CÓDIGO: GDI-INV-F-001G PÁGINA: 1 de 3

Yo, Jorge Enrique Calderón Robledo, identificado con cédula de ciudadanía número 7.699.126 expedida en la ciudad de _____ como investigador principal del proyecto Factores Asociados con Desenlaces Adversos en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca en un Hospital de Tercer Nivel de Colombia que se realizará en la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, me comprometo a:

- Mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar.
- Velar porque los coinvestigadores y demás colaboradores en esta investigación guarden total confidencialidad del contenido de las historias clínicas revisadas y de todo tipo de información.
- Mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados.
- Obtener de las historias clínicas solamente los datos necesarios de acuerdo con las variables que se van analizar en el trabajo.
- Utilizar los datos recolectados solamente para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación y no de otras subsiguientes.
- Ser responsable y honesto en el manejo de las historias clínicas y de todo documento que se revise y que esté bajo custodia de la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
- Continuar guardando la confidencialidad de los datos y respetando todos los puntos de este acuerdo aun después de terminado el proyecto de investigación.
- Asumir la responsabilidad de los daños, prejuicios y demás consecuencias profesionales civiles y/o penales a que hubiere lugar en el caso de faltar a las normas éticas y legales vigentes para la realización de investigación con seres humanos.

Por medio de la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma a los 29 días, del mes de Julio del año 2022.

	FORMATO	 FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02 CÓDIGO: GDI-INV-F-001G PÁGINA: 2 de 3

JORGE ENRIQUE CALDERÓN ROBLEDO

FIRMA
 C.C. 7.699.126
 Teléfono: 3158532619
 Email: joencaro@hotmail.com

Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

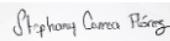
CARLOS FERNANDO NARVAEZ

JOSE SANTIAGO CORTES GUZMAN

FIRMA
 C.C.
 Teléfono: 320 463 9566
 Email: cfnarvaez@usco.edu.co

FIRMA
 C.C. 1.075.294.349
 Teléfono: 310 305 3915
 Email: jsancg@gmail.com

STEPHANY CORREA FLÓREZ



MARIA ALEJANDRA PEREZ STERLING



FIRMA
 C.C. 1075280089
 Teléfono: 310 802 9650
 Email: stephany.correa.florez@gmail.com

FIRMA
 C.C. 1.075.316.192
 Teléfono: 316 333 0657
 Email: 20192184637@usco.edu.co

MARIA PAULA POLO VARGAS

LUCAS JOSUE CORTES GUZMAN





FIRMA
 C.C. 1.075.305.928
 Teléfono: 312 496 8884

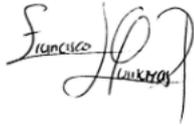
FIRMA
 C.C. 1.083.931.462
 Teléfono: 317 679 6497

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G
		PÁGINA: 3 de 3

Email: mapapovargas_97@hotmail.com

Email: lucascortes97@gmail.com

FRANCISCO JAVIER QUINAYAS



FIRMA

C.C. 1007104745

Teléfono: 3122725668

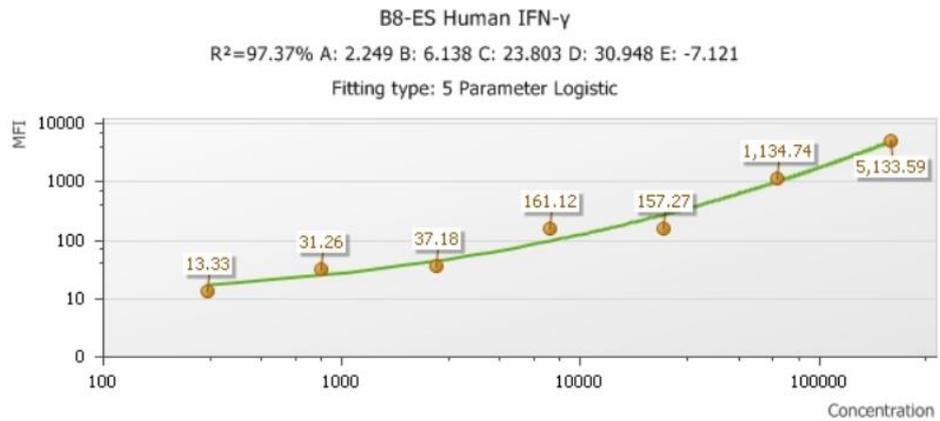
Email: Quinayasfranciscojavier@gmail.com

Soporte legal: De acuerdo con la Política de Seguridad de la Información de la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y el Gerente y sus colaboradores se comprometen a buenas prácticas en la gestión de los aspectos organizativos de la Seguridad de la Información, del uso, el mantenimiento y la protección de los datos, la información y los activos relacionados siguiendo las pautas establecidas en la norma ISO 27001.

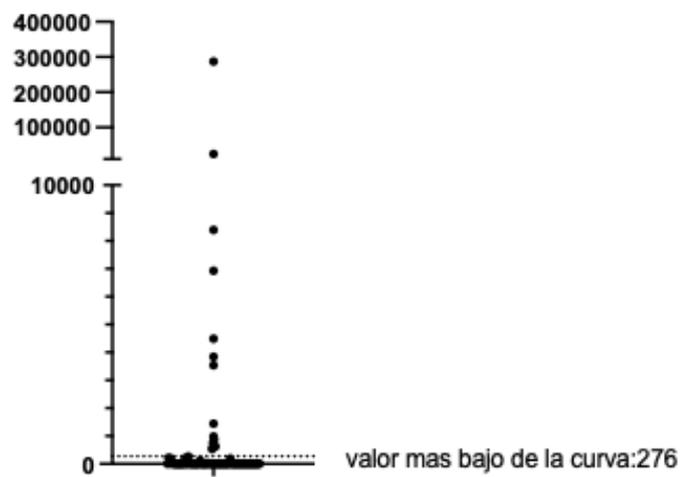
Referente a cumplir con los lineamientos éticos establecidos según la Resolución N° 008430 de 1993, "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud".

Anexo E. Niveles circulantes de citoquinas en pacientes con falla cardiaca

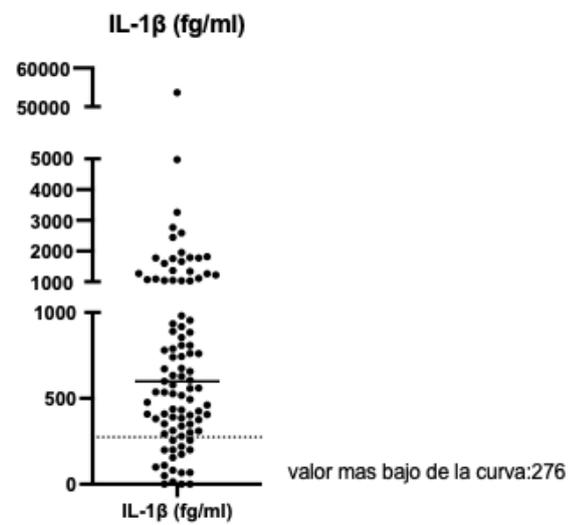
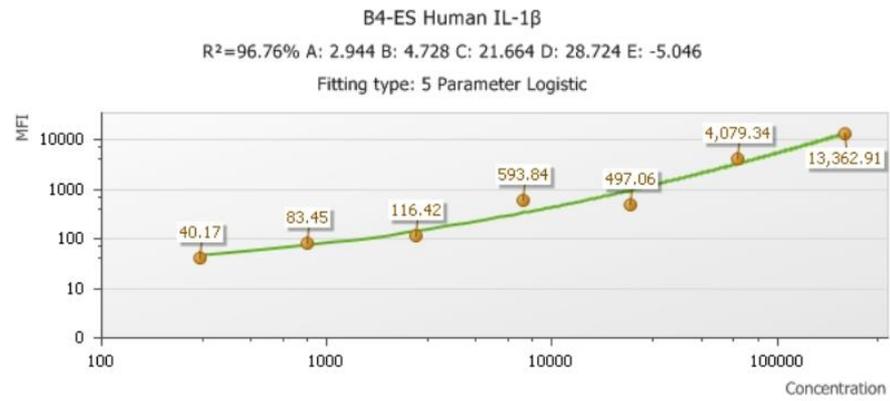
Grafica 3.

Niveles circulantes de IFN- γ Curva estándar y muestras

IFN-gamma fg/ml

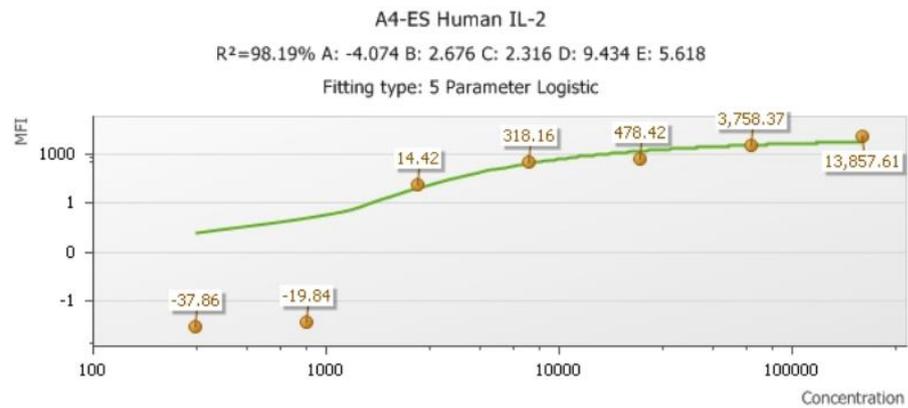


Grafica 4.

Niveles circulantes de IL-1 β Curva estándar y muestras

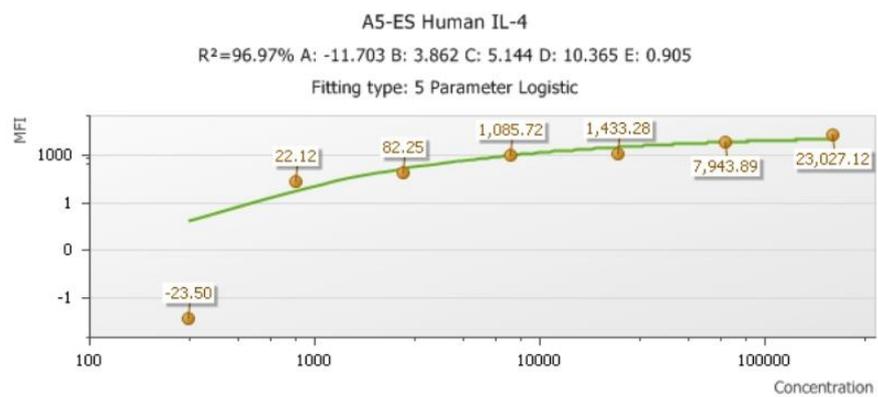
Grafica 5.

Niveles circulantes de IL - 2 Curva estándar y muestras



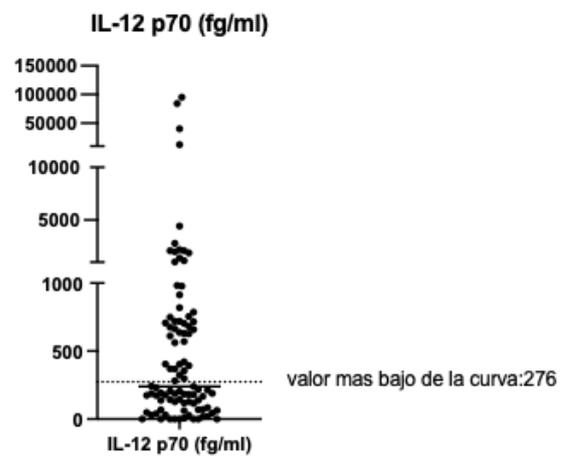
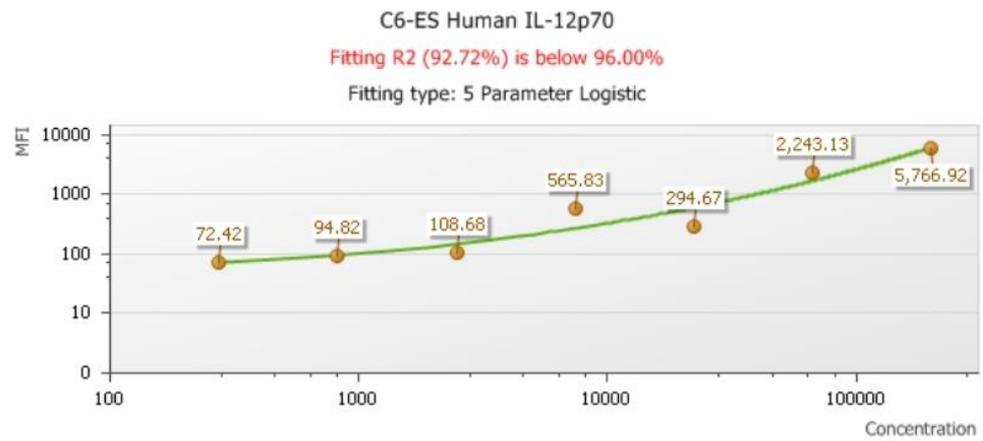
Grafica 6.

Niveles circulantes de IL - 4 Curva estándar y muestras



Grafica 7.

Niveles circulantes de IL - 12p70 Curva estándar y muestras



Grafica 8.

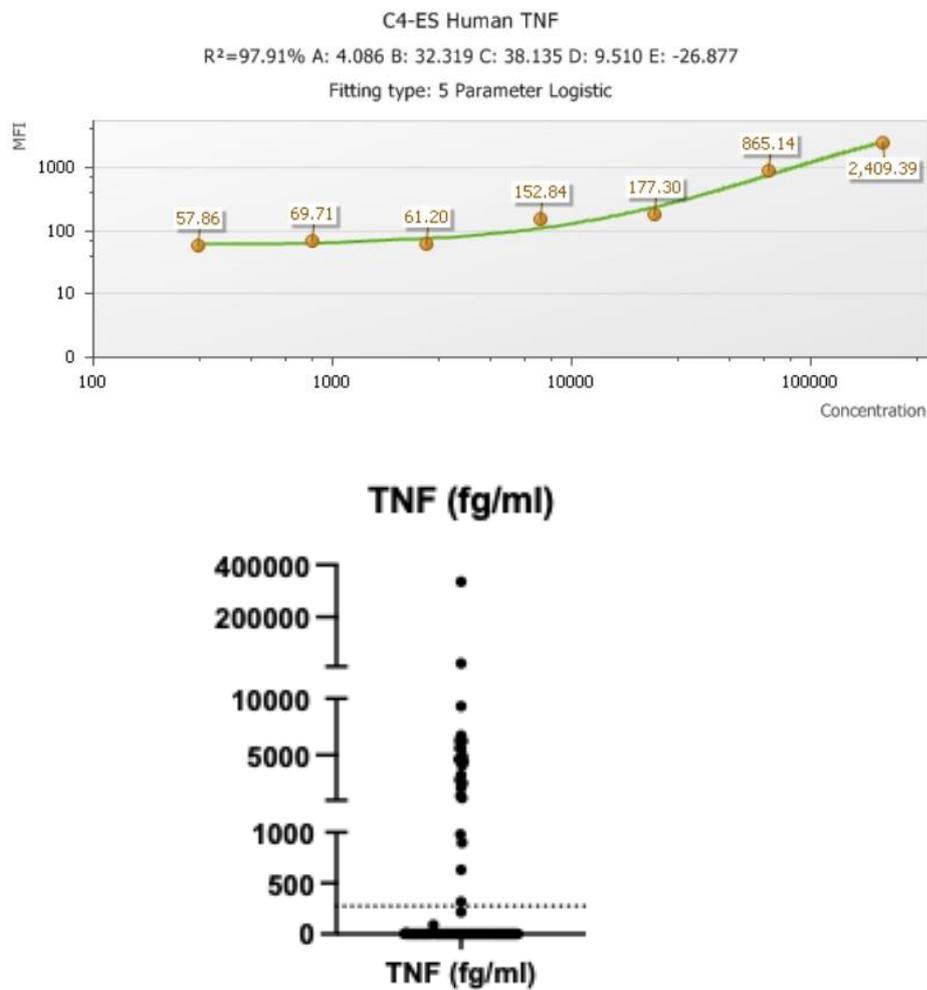
Niveles circulantes de TNF- α : Curva estándar y muestras

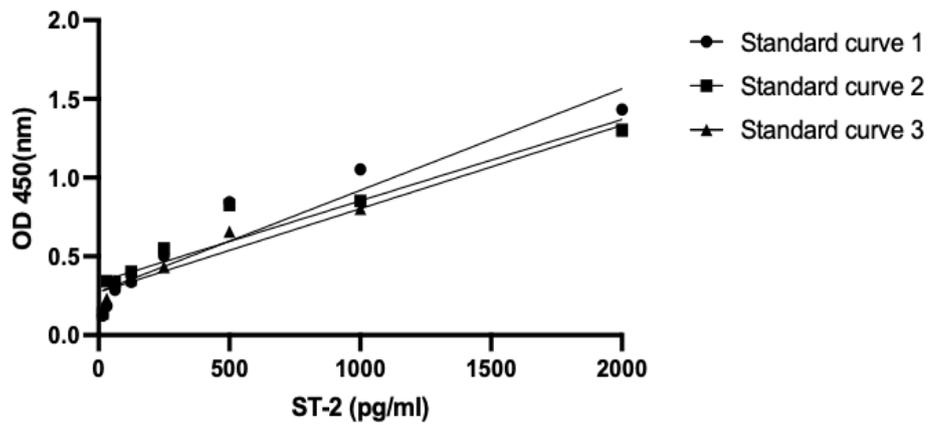
Tabla 10.

Niveles circulantes de sST2 en pacientes con falla cardíaca

	Standar d curve 1	Standar d curve 2	Standar d curve 3
R squared	0,9942	0,9659	0,9857
P value	<0.001	<0.001	<0.001

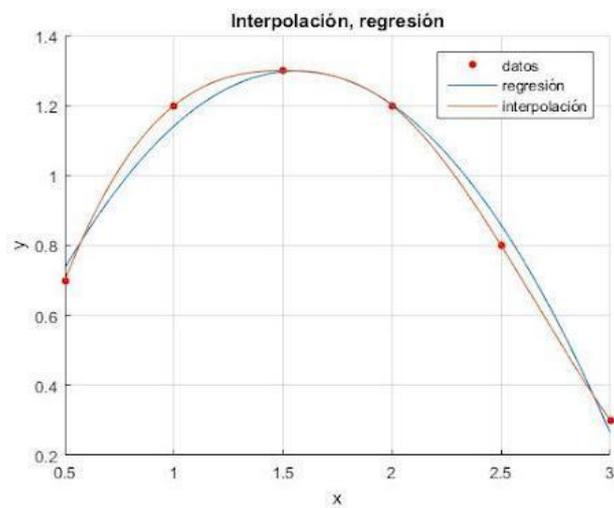
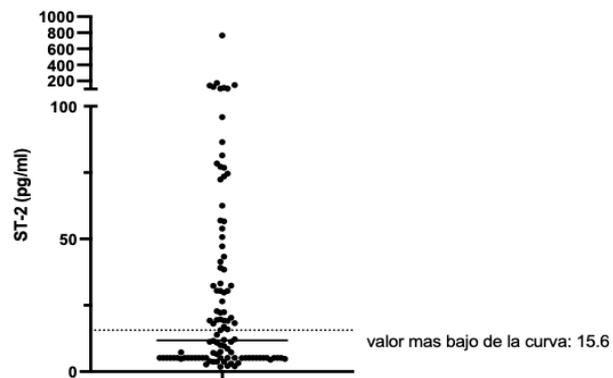
Grafica 9.

Desarrollo de curva estándar



Grafica 10.

Interpolación de datos



Anexo F. Operacionalización de variables

OBJETIVO Y VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍAS	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADOR
EDAD	Tiempo en años que han ocurrido desde el nacimiento hasta el presente.	Número de años	Numérico	Promedio Mínimo Máximo Mediana
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales.	Femenino/ Masculino	Nominal	% Frecuencia
LUGAR DE NACIMIENTO	Lugar donde alguien, en circunstancias normales, habría debido nacer.	Nombre de municipio	Nominal	% Frecuencia
NIVEL DE ESTUDIO	Grado más elevado de estudio realizado.	Ninguno Secundaria incompleta Secundaria completa Universitario Otro	Nominal	% Frecuencia
CAUSA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA	Problemas cardíacos ocurridos por la presión arterial alta durante un tiempo determinado.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
CAUSA MIOCARDIOPATÍA IDIOPÁTICA	Problema cardíaco estructural o funcional ocasionado por una causa desconocida.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
CAUSA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	Problema cardíaco estructural o funcional ocasionado por un fallo de la perfusión tisular en tejido cardíaco.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
CAUSA CARDIOPATÍA VALVULAR	Problema cardíaco estructural o funcional causado por disfunción de las válvulas cardíacas.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
CAUSA SÍNDROME CORONARIO	Problema cardíaco estructural o funcional ocasionado por aterosclerosis de las arterias de irrigación del corazón.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SINTOMA TOS SECA	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por irritación de las vías aéreas sin expulsión de flema.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia

SÍNTOMA PALPITACIONES	Sensación de latido cardíaco más fuerte y rápido de lo normal.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SÍNTOMA DISNEA	Dificultad respiratoria o falta de airea.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SÍNTOMA ORTOPNEA	Disnea en posición decúbito supino.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SÍNTOMA FATIGA	Cansancio experimentado después de un esfuerzo físico o mental, que puede ser una molestia o dificultad para respirar.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SÍNTOMA DISNEA PAROXÍSTICA NOCTURNA	Episodio súbito de disnea que aparece habitualmente durante el descanso nocturno y obliga al paciente a incorporarse para aliviar la dificultad respiratoria.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SIGNO EDEMA MIEMBRO INFERIOR	Hinchazón causada por acumulación de líquidos en los tejidos de los miembros inferiores.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SÍNTOMA DETERIORO DE LA CLASE FUNCIONAL	Disminución de la aptitud para ejecutar eficientemente actividades básicas de la vida diaria.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
COMORBILIDAD ENFERMEDAD CORONARIA	Asociación a la enfermedad presente con aterosclerosis de las arterias coronarias.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
COMORBILIDAD VALVULOPATÍA	Asociación a la enfermedad presente con enfermedad de las válvulas cardíacas.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
COMORBILIDAD FIBRILACIÓN AURICULAR	Asociación a la enfermedad presente con la arritmia irregular taquicardia y que usualmente compromete el flujo sanguíneo.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
COMORBILIDAD HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Asociación a la enfermedad	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia

COMORBILIDAD DISLIPIDEMIA	presente con presión arterial alta. Asociación a la enfermedad presente con concentración elevada de lípidos.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
COMORBILIDAD DIABETES MELLITUS TIPO 2	Asociación a la enfermedad presente con la disfunción del cuerpo para regular y usar los azúcares como combustible.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
COMORBILIDAD INSUFICIENCIA RENAL	Asociación a la enfermedad presente con la disfunción de los riñones.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
COMORBILIDAD ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	Asociación a la enfermedad presente con la enfermedad pulmonar donde se bloquea e impide el flujo de aire continuo ocasionando dificultad para respirar.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
COMORBILIDAD ASMA	Asociación a la enfermedad presente con la condición en la que las vías aéreas de una persona se inflaman, ocasionando estrechez, y produciendo moco extra, por lo tanto, dificultad para respirar.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
COMORBILIDAD CÁNCER	Asociación a la enfermedad presente con el crecimiento descontrolado de células anormales en el cuerpo.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
COMORBILIDAD OBESIDAD	Asociación a la enfermedad presente con un índice de masa corporal mayor a 30.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SIGNO 3ER Y 4TO RUIDO AUSCULTATORIO	Ruido cardíaco auscultado al comienzo de la diástole en pacientes con ventrículo dilatado no distensible.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia

SIGNO INGURGITACIÓN YUGULAR	Distensión de la vena yugular que proporciona una indicación de la presión auricular derecha.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SIGNO ESTERTORES PULMONARES	Ruidos chasqueantes, burbujeantes o estrepitosos en los pulmones.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SIGNO ASCITIS	Acumulación de líquido en el abdomen.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SIGNO EDEMA AGUDO DE PULMÓN	Acumulación de líquido en los pulmones que lleva a que se presente dificultad para respirar.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SIGNO REFLUJO HEPATOYUGULAR	Elevación de la presión venosa yugular al hacer presión en el hipocondrio derecho.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SIGNO SOPLO CARDIACO	Ruido sibilante, chirriante o áspero que se escucha durante un latido cardíaco.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SIGNO HEPATOMEGALIA	Agrandamiento del hígado por encima de su tamaño normal.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SIGNO DERRAME PLEURAL	Líquido que se filtra hacia el espacio pleural.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
SIGNO DESPLAZAMIENTO LATERAL DEL IMPULSO APICAL	Traslado del punto máximo de impulso del ápice cardíaco.	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia
NT-ProBNP	Péptido natriurético tipo B, hormona secretada por los cardiomiocitos en los ventrículos del corazón en respuesta al estiramiento causado por aumento del volumen sanguíneo ventricular.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
GLÓBULOS ROJOS	Célula sanguínea que lleva oxígeno a los tejidos por medio del sistema circulatorio.	Conteo en niveles sanguíneos	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo

HEMATOCRITO	Porcentaje de volumen de eritrocitos en sangre.	Valor en hemograma	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
HEMOGLOBINA	Proteína de los eritrocitos que lleva oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo.	Valor en hemograma	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA	Cantidad promedio de hemoglobina en un solo eritrocito.	Valor en hemograma	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO	Medida del volumen medio de un glóbulo rojo.	Valor en hemograma	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
GLÓBULOS BLANCOS	Células que hacen parte del sistema inmunitario.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
NEUTRÓFILOS	Tipo de leucocito, de carácter granulocítico y actúa en la inmunidad innata.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
LINFOCITOS	Tipo de leucocito en el sistema inmune los cuales se divide en natural killers, linfocitos B y T.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
MONOCITOS	Tipo de leucocito y fagocito que se puede diferenciar en macrófagos y células dendríticas convencionales.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
PLAQUETAS	Fragmentos de megacariocitos los cuales ayudan a producir coágulos de sangre.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO	Biomarcador que evalúa la relación entre los neutrófilos y los linfocitos en la sangre. Se calcula dividiendo	Valor número de la relación	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo

	el recuento de neutrófilos entre el recuento de linfocitos.				Valor máximo
BILIRRUBINA SÉRICA	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de hemoglobina de los eritrocitos reciclados.	Valor del nivel en sangre	Numérico		Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
ASPARTATO AMINOTRANSFERASA	Enzima transaminasa dependiente del fosfato de piridoxal, es mayormente hepática.	Valor del nivel en sangre	Numérico		Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
ALANINA AMINOTRANSFERASA	Transaminasa mayormente hepática.	Valor del nivel en sangre	Numérico		Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
FOSFATASA	Enzima que utiliza el agua para escindir un monoéster de ácido fosfórico en ion fosfato y un alcohol.	Valor del nivel en sangre	Numérico		Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
TP	Tiempo de Protrombina, examen de sangre que mide el tiempo que tarda el plasma en coagularse	Valor del tiempo en sangre	Numérico		Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
PROTEÍNA TOTAL	Cantidad total de las proteínas albúmina y globulina en sangre.	Valor del nivel en sangre	Numérico		Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
BUN	Nitrógeno ureico en sangre.	Valor del nivel en sangre	Numérico		Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
CREATININA SÉRICA	Producto de desecho generado por los músculos como parte de la actividad diaria.	Valor del nivel en sangre	Numérico		Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
LDL	Lipoproteínas de baja densidad que transportan colesterol.	Valor del nivel en sangre	Numérico		Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
HDL	Lipoproteínas de alta densidad que	Valor del nivel en sangre	Numérico		Mediana Rango

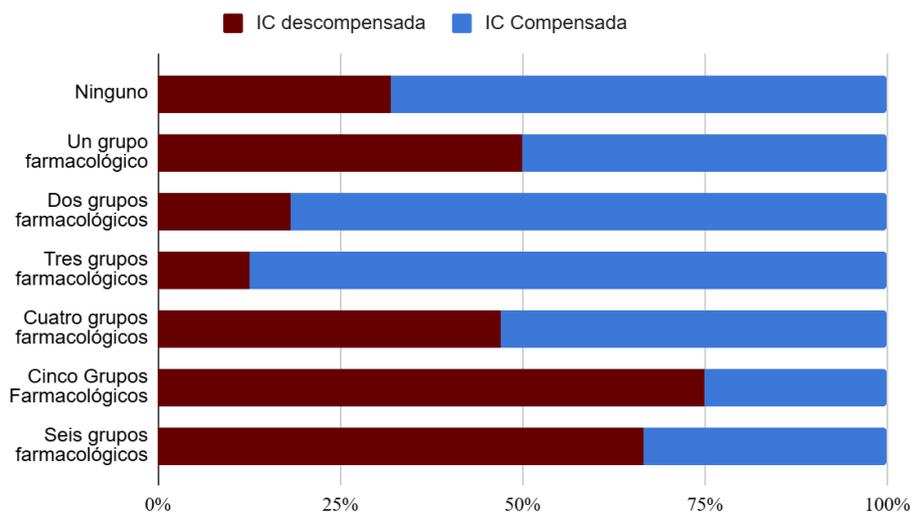
	transporta colesterol de otras partes del cuerpo hacia el hígado.			Valor mínimo Valor máximo
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad que transporta cantidades altas de triglicéridos.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
COLESTEROL TOTAL	Suma de LDL + HDL + VLDL, representa el número total de colesterol en el cuerpo.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Número calculado de la tasa, entre 0 y 120 mL/min/1.73 m ²	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES	Hormona producida por la adenohipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
HIERRO	Mide la cantidad de hierro que circula por la sangre unido a la transferrina.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
FERRITINA	Principal proteína de almacenamiento de hierro y al mismo tiempo una proteína de fase aguda	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
SATURACIÓN DE TRANSFERRINA	Parámetro que indica la proporción de hierro que transporta la transferrina en la sangre	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
RADIOGRAFIA DE TORAX	Examen diagnóstico por rayos X donde se genera una imagen de los componentes torácicos.	Cardiomegalia. Dilatación.	Nominal	% Frecuencia
ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO	Prueba diagnóstica no invasiva que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia para evaluar función y forma del corazón y	Valvulopatía Cardiomegalia	Nominal	% Frecuencia

	parte de las estructuras internas.				
FEVI	Medida que indica la fuerza con la que se contrae el ventrículo izquierdo del corazón.	Valor estimado en ecografía (%)	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo	
DISFUNCIÓN DIASTOLICA	Alteración en la fase de relajación del corazón, que impide que las cavidades inferiores del corazón se llenen de sangre de forma complet	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia	
RELACIÓN E/e	Coefficiente que se utiliza para estimar la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Se calcula mediante ecocardiografía Doppler pulsado.	Valor estimado en ecografía (%)	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo	
MASA VENTRICULAR IZQUIERDA GR/CM2	Parámetro que define la presencia y el grado de hipertrofia ventricular izquierda	Valor en gr/cm2	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo	
ÁREA AURÍCULA IZQUIERDA CM2	Marcador de riesgo de eventos cardiovasculares adversos, útil para medir el tamaño de la aurícula cuando crece en sentido craneocaudal.	Valor en cm2	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo	
DISFUNCIÓN VENTRÍCULO DERECHO	Alteración de la morfología y función del ventrículo derecho medida en ecocardiografía. Puede ser aguda o crónica	Presente No presente	Nominal	% Frecuencia	
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa, proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmune que interviene en la inflamación, apoptosis y destrucción celular.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo	
sST2	Supresor de tumorigenicidad 2. Proteína de la familia de las IL - 1, que funciona como biomarcador de proteínas de estrés cardíaco.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo	

IL - 1 β	Interleucina 1 beta, es un factor de células leucocitarias y proteína citocina codificado por el gen IL1B	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
IL 12p70	Interleucina 12p70, heterodímero compuesto por subunidades p40 y p35 producido principalmente por monocitos.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
IFN - γ	Citocina producida por Linfocito T CD4+ y Natural Killer, funcionando como activador de macrófagos.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
IL - 4	Producido por las células T de tipo 2 (Th2), basófilos, mastocitos y eosinófilos activados. Promueve la diferenciación de linfocitos Th2, la proliferación y diferenciación de linfocitos B y es un potente inhibidor de la apoptosis	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
IL - 2	Citocina compuesta por 153 aminoácidos y de peso 15,4 kDa. Actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T, induce todos los tipos de subpoblaciones de linfocitos y activa la proliferación de linfocitos B.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo
CA-125	Antígeno de carcinoma 125, glicoproteína sintetizada principalmente por las células mesoteliales en el pericardio, pleura o peritoneo.	Valor del nivel en sangre	Numérico	Mediana Rango Valor mínimo Valor máximo

Anexo G. Distribución de número de medicamentos utilizados en pacientes con falla cardíaca compensada y descompensada.

Distribución de número de medicamentos por grupo de estudio.



Anexo H. Distribución de signos y síntomas en pacientes con falla cardíaca.

Distribución de síntomas por grupo de estudio					
Variable	IC descompensada n=40	IC Compensada n=51	Valor P	RR	IC 95%
Disnea n (%)	31 (77.5%)	15 (29.4%)	0.000	2.635	1.699-4.161
Dolor torácico n (%)	16 (40%)	13 (25.5%)	0.140	1.569	0.858-2.869
Edema MII n (%)	17 (42.5%)	7(13.7%)	0.002	3.096	1.424 6.733
Disnea paroxística nocturna n (%)	14 (35%)	3 (5.9%)	0.001	5.95	1.835-19.291
Palpitaciones n (%)	7 (17.5%)	2 (3.9%)	0.072	4.462	0.98-20.321
Tos nocturna n (%)	6 (15%)	3 (5.9%)	0.275	2.55	0.679-9.571

Distribución de signos de falla cardíaca por grupo de estudio					
Variable	IC Descompensada n=40	IC compensada n=51	Valor P	RR	IC 95%
Estertores n (%)	11 (27.5%)	4 (7.8%)	0.026	3.506	1.206- 10.19
Reflujo hepatoyugular n (%)	11 (27.5%)	2 (3.9%)	0.004	7.013	1.647 - 29.855
Derrame pleural n (%)	5 (12.5%)	1 (1.9%)	0.113	6.375	0.775- 52.412
Taquicardia n (%)	5 (12.5%)	2 (3.9%)	0.259	3.188	0.652- 15.579
Hepatomegalia n (%)	1 (2.5%)	0	0.903	0.975	0.928-1.025
Tercer ruido n (%)	1 (2.5%)	0	903	0.975	0.928- 1.025

Anexo I. Análisis de niveles de citocinas por grupo de estudio

Análisis de niveles de citocinas por grupo de estudio			
Variable*	IC descompensada (n=40)	IC compensada (n=50)	Valor P**
IFN- γ (Pg/ml)	0.276 (0.276 - 287.2)	0.276 (0.276 - 24.4)	0.521
IL-4 (Pg/ml)	0.276 (0.276 - 18.9)	0.276 (0.276 - 4.8)	0.260
IL-2 (Pg/ml)	0.276 (0.276 - 8.3)	0.276 (0.276 - 41.7)	0.500
IL - 1B (Pg/ml)	0.592 (0.06 - 53.6)	0.547 (0.276 - 4.97)	0.694

*Mediana (Mínimo-máximo) **P: Test U de Mann Whitney

Análisis de niveles de citocinas por grupo de estudio			
Variable*	IC descompensada (n=40)	IC compensada (n=50)	Valor P**
sST2 (pg/ml)	19.9 (5.2 - 766.9)	7.2 (2.1 - 148.6)	0.126
IL-12p70 (Pg/ml)	0.491 (0.276 - 84.4)	0.199 (0.276 - 40.4)	0.049
TNF- α (Pg/ml)	0.276 (0.276 - 335.6)	0.276 (0.276 - 6.3)	0.745

*Mediana (Mínimo-máximo)**P:Test U de Mann Whitney