

TESIS DE LA UNIVERSIDAD
DE ZARAGOZA

2012

86

José Luis Morales Rull

Valor pronóstico de NT-proBNP y Cistatina C plasmáticos en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudizada

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Pérez Calvo, Juan Ignacio

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



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

VALOR PRONÓSTICO DE NT-PROBNP Y
CISTATINA C PLASMÁTICOS EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA AGUDIZADA

Autor

José Luis Morales Rull

Director/es

Pérez Calvo, Juan Ignacio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2012

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

TESIS DOCTORAL



**“VALOR PRONÓSTICO DE NT-proBNP y
CISTATINA C PLASMÁTICOS EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA
AGUDIZADA”**

José Luis Morales Rull
Abril 2011

Directores: Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo
Dr. Francisco J. Ruiz Ruiz

“ Ser médico es no cansarse nunca de estudiar y tener, todos los días, la humildad de aprender la nueva lección de cada día “

Gregorio Marañón.

AGRADECIMIENTOS:

A los directores de este trabajo, Dr. Juan Pérez Calvo y Dr. Francisco Ruiz, por su apoyo y confianza en el proyecto, por fomentar mi espíritu crítico, por su paciencia y su incondicional amistad.

A todo el personal médico, de enfermería y administrativo del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario “ Lozano Blesa” de Zaragoza, sin cuya colaboración no habría sido posible la realización este trabajo. .

A los pacientes por depositar su confianza en nuestro equipo.

A mis compañeros los Dres. Marta Sánchez, Álvaro Flamarique, Beatriz Sierra, Daniel Sáenz, Jorge Navarro, Carla Toyas, Eva Calvo y Ferrán Roche, por su amistad y por haber enriquecido el trabajo con sus aportaciones y sugerencias.

A mis tutores y profesores los Dres. Pilar Sampérez, Manuel Amores, Fernando Ruiz, Beatriz Amores, Miguel Ángel Torralba, Trinidad Hermosilla, Santiago Letona, Isabel Sanjoaquín, Amalio Carmona, Emilia Civeira, Sonia Santos; por sus enseñanzas y por guiarme durante el aprendizaje de nuestra profesión.

Al Dr. Diego Júdez por su desinteresada e inestimable ayuda con el análisis estadístico. Al Dr. Nuviala del servicio de Bioquímica y Análisis Clínico, y a la Dra. Lasiera del servicio de Inmunología por su colaboración en el proyecto.

A mis abuelos Manuel y Montserrat por mostrarme la Medicina desde la perspectiva del enfermo; por enseñarme el significado de palabras como sufrimiento, paciencia, esperanza y valentía.

A mi madre María del Carmen por educarme en el esfuerzo y la constancia.

Finalmente a mi esposa Pilar, por estar siempre a mi lado en los momentos difíciles, sin su apoyo y cariño no podría haber completado este proyecto. Y a mis hijos Oriol y Marc por brindarme su vitalidad y el deseo de construir un futuro mejor.

ÍNDICE

TÍTULO	1
AGRADECIMIENTOS	3
INTRODUCCIÓN	12
1. Conceptos en Insuficiencia cardiaca	13
1.1. Concepto, definiciones y clasificaciones.....	13
1.2. Términos descriptivos.....	17
1.2.1. Insuficiencia cardiaca aguda y crónica.....	17
1.2.2. Insuficiencia cardiaca retrógrada y anterógrada.....	18
1.2.3. Insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica o con fracción de eyección preservada.....	19
2. Epidemiología.....	24
3. Fisiopatología	26
3.1. Introducción.....	26
3.2. Adaptación hemodinámica.....	27
3.3. Adaptación y alteraciones neurohormonales.....	27
3.3.1. Sistema adrenérgico.....	27
3.3.2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	29
3.3.3. Vasopresina.....	31
3.3.4. Endotelinas.....	31
3.3.5. Péptidos natriuréticos.....	32
3.3.6. Activación del sistema inflamatorio.....	35

4. Diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca.....	36
4.1.Diagnóstico sindrómico.....	36
4.2.Ecocardiografía en el diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca.....	39
4.2.1. Valoración de la fracción de eyección.....	40
4.2.2. Fracción de eyección preservada y valoración de la disfunción diastólica	40
4.3.Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca. .	42
4.4.Diagnóstico etiológico	47
5. Pronóstico de la Insuficiencia Cardíaca	48
5.1.Conceptos generales.....	48
5.2.Modelos clínicos predictivos del pronósticos en la Insuficiencia Cardíaca	50
5.3.Péptidos natriuréticos como marcadores pronósticos en la Insuficiencia Cardíaca.....	52
5.4. Disfunción renal como marcador pronóstico en la Insuficiencia Cardíaca	56
5.4.1. Cistatina C como nuevo marcador de disfunción renal	59
5.5.Factor de crecimiento hepatocitario (HGF) como potencial marcador pronóstico en la Insuficiencia Cardíaca.	62
 HIPOTESIS DE TRABAJO.....	 64
A. HIPOTESIS CONCEPTUAL	64
B. HIPOTESIS OPERATIVA	65

OBJETIVOS	66
A. PRINCIPALES	66
B. SECUNDARIOS	66
MATERIAL Y MÉTODOS	67
1. Diseño, ámbito, periodo y población a estudio	68
2. Criterios de exclusión	68
3. Fases y metodología	69
4. Obtención de las muestras	70
5. Formulario y variables	71
6. Base de datos	72
7. Análisis estadístico	72
8. Confidencialidad y anonimidad	74
9. Cronograma	75
RESULTADOS	76
1. Población de estudio. Datos demográficos	77
2. Etiología y factores precipitantes de descompensación de la Insuficiencia Cardíaca	81
3. Datos ecocardiográficos	84
4. Tratamiento farmacológico	86
5. Insuficiencia Renal e Insuficiencia Cardíaca	87
6. Análisis de los biomarcadores	89
7. Criterios de valoración final	92

7.1.Mortalidad cardiovascular	92
7.2.Relación entre biomarcadores y fracción de eyección e Insuficiencia Renal.....	96
7.2.1. NT-proBNP.....	97
7.2.1.1. NT-proBNP y FEVI.....	97
7.2.1.2. NT-proBNP e Insuficiencia Renal.....	98
7.2.2. Cistatina C.....	99
7.2.2.1. NT-Cistatina C y FEVI.....	99
7.2.2.2. NT-Cistatina C e Insuficiencia Renal.....	100
7.2.2.3. NT-Cistatina C y DM.....	101
7.2.3. HGF.....	103
7.2.3.1. HGF y FEVI.....	103
7.2.3.2. HGF e Insuficiencia Renal.....	103
7.3.Relación entre los distintos biomarcadores	105
7.3.1. NT-proBNP y Cistatina C.....	105
7.3.2. NT-proBNP y HGF.....	106
7.3.3. Cistatina C y HGF.....	106
7.4.Análisis multivariante	108
DISCUSIÓN	109
1. Características de la muestra	110
2. Comportamiento de los biomarcadores y análisis de su poder predictivo.....	114
2.1.Biomarcadores y FEVI.....	115
2.1.1. NT-proBNP y FEVI.....	115
2.1.2. Cistatina C y FEVI.....	116

2.1.3. HGF y FEVI.	118
2.2. Biomarcadores y función renal	120
2.2.1. NT-proBNP y filtrado glomerular.	120
2.2.2. Cistatina C y filtrado glomerular	121
2.2.2.1 Cistatina C y FG en población diabética.....	125
2.2.3. HGF y filtrado glomerular.	127
2.3. Combinaciones de biomarcadores	128
2.3.1. NT-proBNP y Cistatina C.....	129
2.3.2 NTproBNP y HGF.....	131
2.3.3. Cistatina C y HGF.....	132
3. Principales predictores de mortalidad (análisis multivariable).....	132
CONCLUSIONES	136
BIBLIOGRAFÍA	139
ANEXOS	175

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Variables principales	71
Tabla 2. Factores de riesgo y enfermedad vascular en relación a IC previa ...	80
Tabla 3. Influencia de la etiología de la IC sobre la FEVI	84
Tabla 4. Otros parámetros ecocardiográficos.....	85
Tabla 5. Fármacos utilizados en el tratamiento de la IC prevalente previo al ingreso.....	86
Tabla 6. Grados de insuficiencia renal.....	87
Tabla 7. Cifras de TA en función de la presencia de IR.....	88
Tabla 8. Medianas de los biomarcadores analizados	89
Tabla 9. Biomarcadores y factores modificadores.....	91
Tabla 10. Niveles de biomarcadores en función de la etiología de IC.....	91
Tabla 11. Mortalidad cardiovascular en función de FEVI, FG y antecedente de IC.....	93
Tabla 12. Puntos de corte óptimos para cada biomarcador	94
Tabla 13. Análisis bivalente y multivariable de mortalidad vascular al año.....	108

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estadios de IC. AHA 2005	15
Figura 2. Definición de IC. ESC 2008	16
Figura 3. Criterios de IC diastólica según Vasan y Levy.....	20
Figura 4. Criterios de Framingham para el diagnóstico de IC.....	37
Figura 5. Criterios de Boston para el diagnóstico de IC.....	38
Figura 6. Recomendaciones ESC para el diagnóstico de IC con péptidos natriuréticos	46
Figura 7. Cronograma	75
Figura 8. Distribución por edades	77
Figura 9. Factores de riesgo vascular.....	78
Figura 10. Enfermedad vascular establecida.....	79
Figura 11. Etiología de la IC.....	81
Figura 12. Etiología de la IC según sexo	82
Figura 13. Factores precipitantes de IC	82
Figura 14. Tratamientos a la admisión y al alta de los pacientes con IC prevalente.....	86
Figura 15. Correlación entre FEVI y FG	89
Figura 16.- Causas de mortalidad global.	92
Figura 17. Curvas ROC de NT-proBNP, Cistatina C y HGF.....	93
Figura 18. Kaplan-Meier de NT-proBNP	95
Figura 19. Kaplan-Meier de Cistatina C	95
Figura 20. Kaplan-Meier de HGF	96

Figura 21. NT-proBNP. Curvas de supervivencia en función de FEVI	97
Figura 22. NT-proBNP. Curvas de supervivencia en función de FG.....	98
Figura 23. Cistatina C. Curvas de supervivencia en función de FEVI.....	99
Figura 24. Cistatina C. Curvas de supervivencia en función de FG.....	100
Figura 25. Correlación lineal entre FG y concentraciones de Cistatina C ...	101
Figura 26. DM. Curvas de supervivencia en función de FG	102
Figura 27. DM. Curvas de supervivencia en función de Cistatina C	102
Figura 28. HGF. Curvas de supervivencia en función de FEVI.....	103
Figura 29. HGF. Curvas de supervivencia en función de FG	104
Figura 30. Relación entre NT-proBNP y Cistatina C. Curvas de supervivencia	105
Figura 31. Correlación lineal entre NT-proBNP y Cistatina C	106
Figura 32. Correlación lineal entre Cistatina C y HGF	107

INTRODUCCIÓN

1. Conceptos en Insuficiencia cardiaca

1.1. Concepto, definiciones y clasificaciones.

La insuficiencia cardiaca (IC) se define como un síndrome clínico complejo resultante de anomalías estructurales o funcionales que disminuyen la capacidad del corazón para llenarse o para eyectar sangre (1,2).

Actualmente entendemos la IC como una enfermedad progresiva resultante de distintos procesos cardiovasculares que de forma abrupta o insidiosa producen un daño en la estructura y función cardiaca, poniendo en marcha una serie de mecanismos compensadores que aunque inicialmente ayudan a mantener la homeostasis del sistema, finalmente contribuyen a perpetuar y agravar la enfermedad.

El concepto de IC ha sufrido una evolución constante en las últimas décadas gracias a la mejor comprensión de los fenómenos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad. Desde los años 50 han ido se han ido planteando diferentes modelos que intentan explicar la fisiopatología de la IC y que se van construyendo uno sobre otro. Progresivamente los modelos cardiorenal, en el que la retención de agua y sal por alteración en el flujo renal se consideraba responsable de la enfermedad; y el hemodinámico, en el que se consideraba el corazón como una bomba que simplemente se encargaba de distribuir sangre a los tejidos para satisfacer sus necesidades metabólicas; dieron paso en los años 80 a un modelo más complejo basado en los receptores alfa y beta, y en la acción de las hormonas implicadas en el que denominamos sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Este modelo denominado neurohormonal, que se ha ido completando y ampliando con la aparición de nuevas moléculas como los péptidos natriuréticos, las endotelinas o la enzima convertora de angiotensina 2, tampoco ha sido capaz de explicar de una forma completa la fisiopatología de la enfermedad. Recientemente se han descrito alteraciones en la estructura y función del cardiomiocito, producidas por citocinas pro-inflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) y factor

de necrosis tumoral (TNF), además de neurohormonas como la angiotensina II (ATII) o la noradrenalina (NA), que contribuyen al desarrollo y progresión de la IC. Conocemos que la acción de los procesos inflamatorios y neurohormonales conducen a alteraciones moleculares y celulares que pueden traducirse en fenómenos de necrosis y apoptosis que resultan en una reducción en el volumen de los cardiomiocitos además de la alteración funcional y estructural de los mismos. Al mismo tiempo estos procesos provocan cambios en el volumen y la composición de la matriz extracelular. El resultado final es lo que conocemos como remodelado ventricular, un desequilibrio entre cardiomiocitos y matriz extracelular que culmina con defectos en la geometría y en la función ventricular (3,4).

En base a lo anteriormente expuesto, una definición actual de la IC puede ser la de enfermedad progresiva que afecta a la función y estructura cardíaca; que representa la suma de alteraciones anatómicas, funcionales y biológicas que interaccionan de forma conjunta y sostenida en el tiempo, sobre distintas bases genéticas y en respuesta a diferentes estímulos ambientales; y que en un momento dado de su evolución se traduce en un síndrome clínico bien definido.

Esta definición, aparentemente compleja, queda reflejada en la nueva clasificación de la IC propuesta por la American Heart Association (AHA) ya que incluye a pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad con o sin alteración estructural cardíaca en los estadios iniciales (Figura 1.) (2).

ESTADÍO A	<i>Alto riesgo para insuficiencia cardiaca, sin alteración estructural cardiaca ni síntomas de insuficiencia cardiaca</i>
ESTADIO B	<i>Alteración estructural cardiaca sin signos ni síntomas de insuficiencia cardiaca</i>
ESTADIO C	<i>Alteración estructural cardiaca con síntomas previos o actuales de insuficiencia cardiaca</i>
ESTADIO D	<i>Insuficiencia cardiaca refractaria que requiere de intervenciones especializadas</i>

Figura 1. Estadios de IC. AHA 2005

Aunque desde el punto de vista conceptual la definición que hemos planteado previamente es muy completa, es poco operativa desde el punto de vista clínico. Con una orientación a la práctica diaria, la European Society of Cardiology (ESC) define la IC como un síndrome en el que los pacientes presentan síntomas y signos típicos de insuficiencia cardiaca, objetivándose una anomalía estructural o funcional en el corazón durante el reposo (Figura 2). En la misma guía se incide en que la IC no debe ser un diagnóstico aislado sino que debe siempre buscarse una causa desencadenante (5)

Insuficiencia cardiaca es el síndrome clínico en el cual los pacientes presentan las siguientes características:

- **Síntomas típicos de insuficiencia cardiaca**

(disnea de reposo o de esfuerzo, fatiga, cansancio, edema de extremidades)

y

- **Signos típicos de insuficiencia cardiaca**

(taquicardia, taquipnea, crepitantes pulmonares, derrame pleural, ingurgitación yugular, edemas periféricos, hepatomegalia)

y

- **Evidencia objetiva de anomalías estructurales o funcionales cardíacas en reposo**

(cardiomegalia, tercer ruido cardíaco, soplos cardíacos, alteraciones ecocardiográficas, elevación de la concentración de péptidos natriuréticos)

Figura 2. Definición de IC. ESC 2008

1.2 Términos descriptivos

Tradicionalmente encontramos en la literatura numerosos términos descriptivos que hacen referencia a distintas situaciones clínicas o aspectos fisiopatológicos de la IC. Estos términos inicialmente creados para facilitar la clasificación de los pacientes con IC pueden resultar confusos en base a la información clínico-epidemiológica y fisiopatológica de la que disponemos actualmente.

1.2.1 Insuficiencia cardiaca aguda y crónica

Se entiende por IC aguda aquella circunstancia en la que el fracaso cardiaco se deriva de una sobrecarga rápida, de presión o volumen, que sobrepasa su capacidad para generar mecanismos de compensación. El término IC crónica se refiere al síndrome que se desarrolla de forma progresiva independientemente de su etiología y que permite la aparición de los mecanismos compensadores que contribuyen a que la enfermedad siga su evolución natural, tal y como se ha descrito en el apartado anterior. El uso de estos dos términos ha caído en desuso puesto que en la práctica clínica observamos que ambas formas coexisten; los pacientes con IC crónica presentan episodios más o menos recurrentes de agudización que son responsables del 80% de las hospitalizaciones por IC. Por este motivo se considera más apropiado la utilización de los términos IC crónica estable o descompensada. Se prefiere el término IC de nueva aparición para describir los casos de IC en pacientes no diagnosticados previamente. El término IC transitoria es útil para describir casos en los que la IC se presenta asociada a una entidad clínica concreta y que desaparece tras la resolución de la misma como sucede por ejemplo en la IC asociada al infarto agudo de miocardio y que se resuelve tras revascularización coronaria sin precisar necesariamente de tratamiento crónico (5)

1.2.2. Insuficiencia cardiaca retrograda y anterógrada

Conceptualmente en la IC pueden existir dos anomalías hemodinámicas principales; el vaciado inadecuado del reservorio venoso al que hace referencia el termino IC retrograda, y el fracaso en la eyección de la sangre a suficiente presión hacia el territorio arterial al que se refiere el termino IC anterógrada.

En el fallo retrogrado se acumula la sangre en el ventrículo debido a la incapacidad para eyectarla adecuadamente, como consecuencia se produce un aumento en la presión y volumen telediastólicos, un aumento de presión y volumen auriculares, y aumento de la presión en las venas pulmonares y capilares proximales al ventrículo insuficiente. El resultado de esta secuencia es el trasudado de liquido hacia el intersticio con el conocido acumulo de fluidos en los diferentes órganos. A la larga el aumento de presiones venosas pulmonares conduce a una hipertensión pulmonar compensadora que conduce al fracaso del ventrículo derecho en ultima instancia (6).

En el fallo cardiaco anterógrado, la incapacidad para eyectar suficiente sangre a la presión necesaria para mantener la perfusión tisular conduce al fracaso de las funciones cerebral, del músculo esquelético y renal (7).

El estado de conocimiento actual sobre la IC desaconseja la utilización de estos dos términos puesto que lejos de ser discriminatorios ambos mecanismos coexisten sin que puedan establecerse unos limites bien definidos, además situaciones como la sobrecarga de volumen o la elevación de la resistencias periféricas pueden producir fallo anterógrado o retrogrado independientemente de la contractilidad (8).

1.2.3 Insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica o con fracción de eyección preservada.

Antiguamente la IC se contemplaba casi exclusivamente como la consecuencia de la disfunción ventricular en la sístole utilizándose como parámetro de función ventricular la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Dicha medida es el resultado del volumen sistólico dividido entre el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VI) expresado como porcentaje. Se ha considerado de manera arbitraria que una FEVI inferior al 40-50% se encuentra deprimida (9).

En los últimos 20 años la IC diastólica ha surgido como una nueva entidad clínica que pretende catalogar a los pacientes con síntomas y signos de insuficiencia cardiaca con una FEVI superior al 50% (10). Su alteración fisiopatológica fundamental es el aumento de la rigidez ventricular que provoca una dificultad para albergar el llenado del ventrículo izquierdo durante el esfuerzo; esto hace que el ventrículo izquierdo sea incapaz de aumentar su volumen sin incrementar de forma marcada su presión durante la diástole lo que se traduce en un aumento de la presión pulmonar. Aunque aparentemente bien definida al principio, sus criterios diagnósticos y nomenclatura siguen siendo motivo de controversia.

En 1998 la sociedad europea de cardiología propuso unos criterios bien definidos para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca diastólica que debían cumplirse simultáneamente: presencia de signos o síntomas de insuficiencia cardiaca; presencia de FEVI normal o mínimamente deprimida (considerándose deprimida por debajo de 45%) y evidencia de alteraciones en la relajación, llenado, distensibilidad o rigidez del ventrículo izquierdo detectadas mediante ecocardiografía o métodos invasivos (11). Estos criterios, aunque inicialmente aceptados, tenían el inconveniente de su difícil aplicabilidad en la práctica clínica diaria fundamentalmente en lo relativo al tercer criterio, la valoración de las alteraciones en la función diastólica. La valoración de la disfunción

diastólica no se encuentra integrada todavía en la rutina de todos los laboratorios de ecocardiografía; la interpretación de los índices no invasivos de disfunción diastólica es compleja, sujeta a interferencias y asociada a imprecisión derivada del observador lo que le resta fiabilidad (11-13); la presencia de taquicardia o fibrilación auricular pueden dificultar la valoración de dichos parámetros y enmascarar la disfunción diastólica (14). En base a estas consideraciones y con una perspectiva más próxima a la clínica, Vasan y Levy propusieron unos nuevos criterios (Figura 3) que clasifican la IC en posible, probable o definitiva en función de si cumplen uno, dos o los tres (12). De esta forma es suficiente para el diagnóstico de IC diastólica probable la presencia de síndrome de IC con FEVI superior al 50% medida dentro de las 72 horas posteriores a la presentación clínica, que es la situación más frecuente en la práctica clínica habitual.

Criterios para el diagnóstico de IC diastólica según Vasan y Levy:

- IC diastólica posible

Clínica de IC + FEVI >50% transcurridas más de 72 horas desde la aparición de la clínica, sin información concluyente en ecocardiograma de disfunción diastólica.

- IC diastólica probable

Clínica de IC + FEVI >50% en las primeras 72 horas desde la aparición de la clínica, sin información concluyente en ecocardiograma de disfunción diastólica.

- IC diastólica definida

Clínica de IC + FEVI >50% en las primeras 72 horas desde la aparición de la clínica + parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica

Figura 3. Criterios de IC diastólica según Vasan y Levy.

Estudios han demostrado que no existen diferencias significativas entre la FEVI determinada en urgencias y la medida a las 72 h, tras estabilización clínica, en pacientes con IC e hipertensión arterial no controlada (15); lo que otorga mayor flexibilidad a los criterios diagnósticos expuestos.

Apoyando esta aproximación más clínica a la IC diastólica, Zile et al han demostrado que la mayoría de los pacientes que con IC clínica según criterios de Framingham y FEVI superior al 50% tienen alteración en uno o más índices de disfunción diastólica determinados mediante cateterismo cardiaco y ecocardiograma, independientemente de la presencia o no de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Concluyen que la IC diastólica puede ser diagnosticada clínicamente siendo el estudio de la función diastólica de utilidad solo para la confirmación del diagnóstico (16).

Debido a la controversia suscitada respecto a si es necesario realizar estudios de función diastólica de forma sistemática para el diagnóstico de IC diastólica, se ha introducido el termino de IC con FEVI preservada. Mientras que el termino de IC diastólica hace referencia al mecanismo fisiopatológico, el segundo es puramente descriptivo. El conocimiento de que la disfunción diastólica esta presente con frecuencia en pacientes ancianos e hipertensos pero que no necesariamente implica la aparición de insuficiencia cardiaca (17, 18), su mala correlación con la disnea de esfuerzo (19) y la aparición de conceptos como la rigidez ventricular sistólica o rigidez vascular arterial (20) han llevado a cuestionar que la fisiopatología inicialmente atribuida a la enfermedad sea la correcta (21, 22). Consecuentemente parece más correcto referirse a IC con FEVI preservada que a IC diastólica, aunque en la practica clínica y en algunos textos se sigan utilizando como sinónimos.

El debate actualmente se centra en si realmente las alteraciones de la función diastólica, tanto en su fase activa como pasiva, son las responsables de la enfermedad (23) o si forman parte de un conjunto de alteraciones

pertencientes a una enfermedad más compleja y que afecta a diferentes partes del sistema cardiocirculatorio (24).

Recientemente se ha constatado que la FEVI superior al 50% no implica necesariamente una adecuada función sistólica (25,26). Se ha detectado mayor rigidez a nivel arterial y también en el ventrículo izquierdo durante la sístole en los pacientes con IC preservada (27,28). La incorporación del doppler tisular a las técnicas de ecocardiografía para el estudio de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (29), también ha permitido evidenciar la existencia de alteraciones en la función sistólica en este grupo de pacientes (30). La emergencia de estos nuevos conceptos ha permitido plantear una nueva explicación fisiopatológica para la IC con FEVI preservada; cuando un corazón con rigidez del ventrículo izquierdo durante la sístole eyecta sangre a un sistema arterial rígido, la transferencia de volumen se produce con una presión sistólica mayor, esto incrementa la carga del corazón al final de la sístole retrasando la relajación y contribuyendo a la elevación de la presión diastólica. El volumen sanguíneo se distribuye hacia el compartimento con mayor capacidad que es la circulación pulmonar. La producción de edema pulmonar dependerá de la complianza o capacidad para manejar el volumen del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda durante la diástole (24).

El último documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología respecto al diagnóstico de la IC diastólica o IC con FEVI preservada utiliza ambos términos como sinónimos y sigue insistiendo en la necesidad de cumplir simultáneamente los 3 criterios establecidos en 1998 aunque incorpora algunas modificaciones en lo que respecta al tercer criterio: “evidencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo”. Se asumen las críticas realizadas al anterior documento en cuanto a la dificultad en la valoración de la disfunción diastólica mediante ecocardiograma y basa el estudio de la función diastólica en la superioridad de doppler tisular respecto a otros índices. Integra de forma implícita algunas de las consideraciones

fisiopatológicas comentadas anteriormente para valoración de la disfunción diastólica como, parámetros referentes a la aurícula, a la masa ventricular, y al flujo pulmonar, que complementan a la información aportada por el doppler tisular (31).

La IC con FEVI preservada representa más del 50% de los casos de IC cuando tomamos como punto de corte una FEVI superior al 40%, y casi un 25% si utilizamos el corte de FEVI>50%. Respecto a los pacientes con disfunción sistólica, los pacientes con IC con FEVI preservada son de edad más avanzada; predominantemente mujeres; tienen historia de hipertensión arterial (HTA) y cifras elevadas de tensión arterial (TA) sistólica al ingreso hospitalario; la proporción de fumadores y de infarto de miocardio previo es menor; no existen diferencias para el resto de comorbilidades (32).

2. Epidemiología

La insuficiencia cardiaca es una patología frecuente, con una alta prevalencia e incidencia. Actualmente se estima que la prevalencia de la IC en la población general se encuentra entre el 2 y el 3%, siendo de hasta el 4% si se incluye a la población con disfunción ventricular asintomática. A partir de los 70 años las cifras se incrementan de forma abrupta alcanzando el 10-20% en el grupo de edad comprendido entre los 70 y 80 años (5,33-36). La IC representa la causa más frecuente de hospitalización en mayores de 65 años, por delante de la enfermedad coronaria y cerebrovascular, y es responsable del 5 % de los ingresos hospitalarios (37,38). La IC representa aproximadamente un 2% del gasto sanitario, a expensas fundamentalmente de dichas hospitalizaciones (39). En cuanto a la incidencia, los datos disponibles son menores; conocemos que también se incrementa con la edad y alcanza el 1% anual en pacientes mayores de 65 años, es dos veces mayor en pacientes hipertensos y cinco veces mayor en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) (33,40).

Recientemente hemos conocido datos más precisos de la prevalencia de la IC en España a partir del estudio PRICE, de carácter transversal, realizado entre los años 2004 y 2005. La prevalencia de la IC en nuestro país es de un 6,8% en la población mayor de 45 años y se incrementa de forma significativa, alcanzando el 16%, por encima de los 75 años.(41). Estas cifras representan un notable incremento cuando las comparamos los estudios publicados en la anterior década y confirman esta tendencia creciente observada por algunos autores (42,43).

Los motivos atribuibles para este incremento en la prevalencia de la IC ,en los países desarrollados, son: el progresivo envejecimiento de la población; la mayor supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica; la disminución de las complicaciones cardiovasculares derivadas de la HTA y

otros factores de riesgo vascular (gracias a las estrategias de prevención primaria y secundaria); y en último lugar, a los beneficios obtenidos del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueantes (BB) (44,45).

Sobre esta base, algunos autores anticipan un incremento todavía mayor para los próximos 10-15 años principalmente en la población de edad avanzada. Se estima para el año 2020, respecto al año 2000, una prevalencia próxima al 31% para los hombres y al 17% para las mujeres (43).

3. Fisiopatología

3.1 Introducción

La IC constituye la fase final de muchas enfermedades cardiovasculares que dan lugar a cardiopatías crónicas (1).

Actualmente entendemos la IC como una enfermedad progresiva en la que a partir de un evento inicial, que puede presentarse de forma brusca (IAM) o insidiosa (HTA mal controlada o valvulopatías crónicas), se producen daños en el músculo cardíaco originando un deterioro en la función de los miocitos. Ello da lugar a alteraciones hemodinámicas que a su vez, activan una serie de mecanismos de compensación que inicialmente contribuyen a mantener la función cardíaca asegurando un adecuado gasto cardíaco y perfusión tisular, pero que finalmente perpetúan y agravan la enfermedad como consecuencia de una mala adaptación (46,47)

El tipo de respuesta primaria del corazón depende de la naturaleza del evento inicial, de esta forma en la enfermedad coronaria aguda el corazón se tiene que adaptar, de forma rápida, a una pérdida de masa ventricular que desencadena una activación precoz y mantenida de los mecanismos adaptativos. Sin embargo en situaciones en las que el problema inicial está en relación con una sobrecarga crónica de presión o de volumen, como en la HTA o las valvulopatías crónicas, la respuesta adaptativa y los efectos negativos a largo plazo de la misma se desarrollan de forma insidiosa. Independientemente del camino recorrido, los estadios finales de la enfermedad son indistinguibles una vez que se han establecido el deterioro de la función sistólica y la dilatación ventricular (47).

3.2 Adaptación hemodinámica

A nivel cardíaco, inicialmente la pérdida de la función normal se intenta compensar mediante una adaptación mecánica basada en la ley de Frank-Starling: la energía mecánica liberada al pasar del estado de reposo al estado de contracción está en función de la longitud de la fibra muscular. El incremento del volumen telediastólico produce un aumento el pico de presión ventricular y de su velocidad, así como de la tasa de relajación. De esta manera el aumento de la tensión en la pared al final de la diástole permite aumentar el volumen de sangre expulsado y por tanto el gasto cardíaco (48).

3.3 Adaptación y alteraciones neurohormonales

3.3.1 Sistema adrenérgico

La regulación autonómica del corazón viene mediada por los sistemas simpático y parasimpático. El primero predomina durante el ejercicio y el segundo durante el reposo. Mientras el sistema simpático produce aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial y contractilidad; el parasimpático induce bradicardia y disminución de la presión arterial. Existen baroreceptores a nivel central y en los vasos torácicos que detectan el descenso en el gasto cardíaco y estimulan la liberación de catecolaminas; estas son los mediadores del sistema nervioso simpático y actúan a través de receptores de membrana alfa y beta. En el miocardio sano predominan los receptores beta 1 sobre los beta 2, mientras que en los vasos hay receptores beta 2 y alfa. En la IC existe una disminución de los receptores beta 1 en el miocardio aumentando porcentualmente el número beta 2 y también de receptores alfa.

Estos receptores controlan la actividad de la adenilciclase a través del sistema de la proteína G. Cuando la noradrenalina (NA), que es el agonista más potente de los receptores, interactúa con los receptores beta 1 producen una variación en la concentración intracelular de adenosina monofosfato cíclica

(AMPc) mediada por la adenilciclase. El incremento de los niveles de AMPc en el interior de la célula miocárdica activa la proteincinasa A, favoreciendo así la fosforilación de proteínas implicadas en la homeostasis del calcio, con lo que permite una elevación transitoria de las concentraciones de calcio intracelular que se traduce en un efecto cronotrópico positivo (49).

Si persiste la activación adrenérgica es cuando se producen los efectos negativos:

Además del aumento de la contractilidad y de la frecuencia cardiaca, la activación simpática produce una vasoconstricción periférica que aumenta la postcarga, estos efectos se traducen en aumento del consumo de oxígeno y del trabajo cardiaco.

El exceso de NA conduce a una sobrecarga de calcio intracelular que favorece la muerte celular tanto por necrosis como por apoptosis, así como la inducción de arritmias. A causa de este fenómeno el organismo responde con una alteración en el equilibrio de las proteínas G predominando las de carácter inhibidor (50).

Por otra parte se va a producir un desacoplamiento y desensibilización de los receptores beta1 que tiene como consecuencia una reducción en el número de dichos receptores en la membrana celular; esto conduce a una reducción de la capacidad de respuesta inotrópica durante el ejercicio o cuando se administran agonistas exógenos (51,52).

La activación de los receptores alfa induce hipertrofia de los miocitos y aumento de la cantidad de colágeno extracelular lo que también conlleva un mayor consumo de oxígeno que puede incluso llegar a producir isquemia en ausencia de lesión coronaria (53).

3.3.2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

En este sistema se basa fundamentalmente el sistema neurohormonal, y aunque no es capaz de explicar de forma aislada todas las alteraciones que se producen en la IC constituye la principal diana terapéutica junto con el sistema adrenérgico con el que esta íntimamente relacionada pues se potencian mutuamente. Su acción se basa principalmente en los efectos producidos por la angiotensina II (AT II).

Los estímulos que activan a este sistema se localizan a nivel renal donde la disminución de la presión de filtrado, la reducción del aporte de sodio a la mácula densa y la actividad simpática estimulan la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular. La renina tiene actividad proteasa y cataliza el paso del angiotensinógeno sintetizado en el hígado a angiotensina I. Esta será catalizada a AT II por la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) existente en el pulmón. La ECA además activa la degradación de las bradicininas que tienen efecto vasodilatador, lo que potencia el efecto vasoconstrictor mediado por la AT II.

Las acciones de la AT II son las que tienen mayor importancia en la producción de efectos negativos a largo plazo:

- favorece la absorción de sodio y agua en los segmentos proximales de la nefrona.
- estimula la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal potenciando la absorción de sodio y agua en el túbulo contorneado distal.
- produce vasoconstricción arteriolar tanto a nivel glomerular como en el resto de la circulación.

- estimula la secreción de catecolaminas.
- estimula la secreción de vasopresina y endotelinas cuyos efectos detallaremos más adelante.

A nivel tisular existen receptores para AT II, siendo los principales los denominados AT1 y AT2, y que ejercen acciones opuestas. Mientras los receptores AT1 producen vasoconstricción y proliferación tisular, los AT2 producen vasodilatación y tienen efecto antiproliferativo. Ambos receptores se encuentran presentes en el miocardio predominando los AT1 en el corazón adulto.

Se ha demostrado que la AT II no solo se sintetiza a nivel sistémico sino que también existe una producción tisular a partir de la ECA existente en los tejidos. Existe elevación de la ECA miocárdica cuando se produce algún daño sobre el mismo, isquemia o aumento del estrés en su pared. La AT II formada localmente actúa sobre receptores de la propia célula y de las células vecinas activando señales que inducen expresión génica e inducen proliferación. Concretamente la activación del factor de crecimiento tisular beta (TGF-beta) favorece la aparición del fenotipo fetal de hipertrofia provocando una hipertrofia miocitaria patológica, fibrosis miocárdica y apoptosis celular (54,55). La aldosterona también ha demostrado efectos mitogénicos que favorecen la hipertrofia y la fibrosis (56).

Actualmente el bloqueo del SRAA constituye el pilar fundamental en el que se basa el tratamiento de la IC crónica. Con la introducción de los IECA se ha evidenciado que al disminuir la actividad del sistema se produce una reducción muy significativa de la mortalidad (57-59). Sin embargo parece que el efecto beneficioso inicial sobre la mortalidad se reduce con el tiempo. Esto se ha atribuido a un fenómeno de escape que puede ser explicado por un efecto menos potente de los IECA a nivel tisular que sistémico; y a una tercera vía de

formación de AT II en los tejidos, independiente de la ECA, produciéndose a partir de angiotensinógeno catalizado por calicreína o a partir de angiotensina I catalizado por las cimasas (60-62).

También se ha descrito un fenómeno de escape de la aldosterona de forma que con el tiempo sus niveles se incrementan a pesar del tratamiento con IECA. Este hecho refuerza la hipótesis de que la AT II no se encuentra totalmente inhibida o que existen otras vías para la formación de aldosterona. La adición de fármacos antialdosterónicos a los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada o tras haber sufrido un IAM ha demostrado una reducción de la mortalidad y de arritmias (63-65). Recientemente se ha observado que estos efectos beneficiosos de los antialdosterónicos son extensibles a aquellos pacientes con disfunción sistólica e IC con síntomas leves (66).

3.3.3 Vasopresina

La vasopresina (AVP), conocida como hormona antidiurética, es una hormona sintetizada en la neurohipófisis con un potente efecto vasoconstrictor y responsable de la reabsorción de agua fundamentalmente en el túbulo colector. En condiciones fisiológicas la AVP se libera en respuesta a hiperosmolaridad sanguínea mientras que en la IC lo hace en respuesta a la acción de la NA y AT II, a pesar de que existe una sobrecarga de volumen y consecuente reducción en la osmolaridad plasmática (67).

3.3.4 Endotelinas

Las endotelinas (ET) son una familia de péptidos que se sintetizan en el endotelio en respuesta a diferentes estímulos entre los que se encuentran la hipoxia, el aumento de la presión venosa, las catecolaminas, la AT II, la AVP, la trombina, algunas citocinas y algunos factores de crecimiento. Se conocen actualmente 4 isoformas (ET1, ET2, ET3, ET4) de las cuales la mayoritaria es la ET1. Existen dos tipos de receptores denominados A y B. La unión de ET1 a

los receptores A, presentes en la fibra muscular lisa vascular y en el miocardio, produce vasoconstricción e induce la hipertrofia de los miocitos. Su unión a los receptores B presentes en el endotelio y en menor cuantía en la fibra muscular lisa vascular, produce vasodilatación mediada por liberación de óxido nítrico (NO) y prostaglandinas (PG) (68-70).

En la IC predominan los receptores A sobre los B, hecho que favorece la vasoconstricción y los fenómenos trombóticos. La disfunción endotelial también es patente a nivel de la circulación pulmonar siendo uno de los mecanismos implicados en el broncoespasmo y en el desarrollo de hipertensión pulmonar (71).

3.3.5 Péptidos natriuréticos

La capacidad del corazón para secretar hormonas es conocida desde principios de la década de 1980 cuando fruto de los trabajos realizados por De Bold se consigue aislar y clonar el péptido natriurético auricular (ANP) (72). Es a partir de este momento cuando se comienza a considerar la posibilidad de un sistema neuroendocrino a nivel cardiaco. Actualmente conocemos que el ANP forma parte de una familia de péptidos, en la que se incluyen el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP). ANP y BNP poseen una potente acción natriurética, diurética y vasodilatadora por lo que ejercen una función fundamental en el balance hidrosalino y la homeostasis cardiovascular (73,74). Estos péptidos comparten una estructura común consistente en un anillo central de 17 aminoácidos con un tamaño variable en los segmentos terminales.

El ANP es una hormona polipeptídica compuesta por 28 aminoácidos sintetizada principalmente en las aurículas; se almacena en forma de gránulos como pro-hormona (proANP). Una vez secretada es escindida por una proteasa en un fragmento terminal (NT-proANP) y la molécula de ANP

biológicamente activa (74). El ANP desaparece de la circulación rápidamente al unirse a sus receptores (75) y mediante hidrólisis por un endopeptidasa neutra (76).

El BNP se aisló inicialmente en el cerebro porcino (77) y posteriormente en el corazón humano (78). Consta de 32 aminoácidos; es sintetizado en el tejido auricular y ventricular, principalmente en el ventrículo izquierdo (79). Del mismo modo que ocurre con el ANP la pro-hormona (proBNP) es escindida, en este caso por una enzima proteolítica denominada furina, en su la molécula con actividad biológica (BNP) y su fragmento terminal (NT-proBNP) (80). El BNP prácticamente no se almacena en gránulos sino que se sintetiza directamente en respuesta al estrés sobre la pared auricular y ventricular (81). Es extraído de la circulación mediante la unión a receptores específicos y también por proteólisis a cargo de la endopeptidasa neutra. Se ha identificado una resistencia relativa a su acción respecto al ANP lo que confiere al BNP una vida media mas prolongada (82).

El CNP contiene 22 aminoácidos; es producido por el endotelio vascular y por el miocardio, con efectos vasodilatadores y antiproliferativos sobre el músculo liso vascular (83).

El principal estímulo que controla la síntesis y liberación de ANP y BNP es el estrés a la que es sometida la pared de aurículas y ventrículos en situaciones de sobrecarga de presión y principalmente de volumen (84). Debido a que el ANP sintetizado se almacena en gránulos, este constituye una hormona de repuesta rápida a dichos estímulos. El BNP al no ser almacenado requiere un estímulo mantenido que induzca su síntesis precedida de un incremento en los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), por este motivo sus concentraciones reflejaran mejor la sobrecarga cardiaca crónica.

Sus acciones se consideran contrareguladoras pues contrarrestan la acciones negativas secundarias a la estimulación de los otros sistemas. Tiene un efecto vasodilatador a nivel de la circulación general que se traduce en un incremento de la permeabilidad vascular y reducción de la pre y postcarga. A nivel renal produce vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la eferente que se traduce en un aumento de la tasa de filtrado glomerular, antagoniza la acción de AVP en el túbulo colector favoreciendo la excreción de agua y sodio, la mejoría del flujo sanguíneo en la región medular de la neurona inhibe la liberación de renina y por tanto la formación de AT II y aldosterona. Entre sus efectos a nivel del sistema nervioso central se encuentra la inhibición del tono simpático con la consecuente disminución de catecolaminas y la inhibición de la secreción de AVP (74).

Debido a sus características: síntesis principalmente ventricular, vida media larga e incremento de la síntesis en relación a sobrecarga crónica de volumen; se ha preferido tanto al BNP como a su fragmento terminal NT-proBNP, como herramienta para establecer el diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardiaca. Mientras que el BNP se elimina de la circulación mediante unión a receptores y por acción de una endopeptidasa neutra, la eliminación de su fragmento terminal NT-proBNP depende del aclaramiento renal, este hecho le proporciona una mayor vida media. Debido a esta importante correlación con el filtrado glomerular inicialmente se planteó que el NT-proBNP podría ser menos apto para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal. En este contexto, estudios recientes han demostrado la utilidad del NT-proBNP tanto para fines diagnósticos como pronósticos, si se modifican adecuadamente los puntos de corte (85).

3.3.6 Activación del sistema inflamatorio

Los mecanismos de la inflamación han cobrado una importancia progresivamente mayor en los últimos años al haberse demostrado su influencia en la fisiopatología de la IC. Se han observado niveles elevados de distintas citocinas proinflamatorias en la IC como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), proteína C reactiva, e interleucinas 1b, 2 (IL 2) y 6 (IL6). El origen de esta reacción inflamatoria no es bien conocido todavía y probablemente intervienen diferentes factores en su activación (86).

La citosina más estudiada ha sido el TNF alfa, en los años 90 se planteó la relación del TNF alfa con la IC al observarse en los pacientes con enfermedad avanzada características clínicas comunes con los pacientes oncológicos o con enfermedades inflamatorias crónicas como la caquexia y la fatiga muscular. Se encontró una relación entre los niveles de TNF y una mayor activación neurohormonal, menores concentraciones de hemoglobina, y mayor caquexia (87). Posteriormente diferentes estudios han comprobado esta asociación así como la relación con un peor estado funcional de la IC (88,89).

4. Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca

El diagnóstico de la IC comprende de 2 apartados fundamentales: el sindrómico en el cual se establece con seguridad el diagnóstico del paciente bajo sospecha de padecer IC y se determina una hipótesis fisiopatológica en función de si la FEVI se encuentra deprimida o preservada; y el etiológico en el que a partir de los datos obtenidos con anterioridad se intenta establecer cual ha sido la causa desencadenante del fallo cardiaco y lo que es más importante, si es potencialmente reversible o que estrategias terapéuticas se deben instaurar para detener su progresión (2,5).

4.1 Diagnóstico sindrómico.

El diagnóstico de la IC sigue siendo fundamentalmente clínico basado en los antecedentes patológicos e historia clínica del paciente y en una detallada exploración física. Lamentablemente los síntomas y signos carecen de una sensibilidad y especificidad adecuadas, especialmente en los casos de IC leve, en los que el acuerdo entre observadores puede ser escaso, y solo llega a confirmarse la presencia de anomalías funcionales o estructurales cardiacas en menos de la mitad de los casos. La edad avanzada, el sexo femenino, la obesidad y la depresión asociada son algunos de los factores que contribuyen a elevar la tasa de falsos positivos (90,91).

En base a estas dificultades para el diagnóstico se desarrollaron distintos sistemas de puntuación (denominados “scores” en la literatura anglosajona) basados en síntomas, signos y hallazgos radiológicos con la finalidad de mejorar el diagnóstico clínico de la IC. Los más conocidos y utilizados son los criterios de Framingham (92), y Boston (93) que se encuentran validados para pacientes con IC y FEVI menor de 40% (Figuras 4 y 5). Se han estimado una sensibilidad y especificidad del 0,69 para los criterios de Framingham; para los criterios de Boston la sensibilidad y especificidad son del 0,50 y 0,78 respectivamente (94). No existen estudios que hayan validado el uso de estos criterios para los pacientes con IC con FEVI preservada aunque

se asume su utilidad en este grupo al haberse observado que los mismos síntomas y signos aparecen con frecuencia similares que en la IC con FEVI deprimida. Por lo tanto no son útiles para diferenciar entre una u otra circunstancia (95,96). Ambos sistemas de puntuación han demostrado una buena correlación entre observadores cuando se comparan con otros similares, diseñados para la misma finalidad (97). En general se considera que todos los sistemas de puntuación diseñados para el diagnóstico de IC tienen una eficacia similar, con una sensibilidad muy limitada (98) y un leve valor predictivo negativo por lo que se recomienda complementar el diagnóstico una valoración estructural y funcional mediante ecocardiografía (2,5).

CRITERIOS MAYORES

Disnea Paroxística Nocturna
Distensión venosa yugular
Crepitantes
Edema Agudo de Pulmón
Ritmo de galope por 3 tono
Aumento de la presión venosa (> 16 cm. de H₂O)
Reflujo Hepatoyugular positivo

CRITERIOS MENORES

Edema en miembros
Tos nocturna
Hepatomegalia
Derrame Pleural
Capacidad Vital disminuida en un tercio
Taquicardia (> 120 lpm)

MAYORES O MENORES

Adelgazamiento de 4,5 Kg. a más después de 5 días de tratamiento

Para el diagnóstico se necesitan dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.

Figura 4. Criterios de Framingham para el diagnóstico de IC.

CRITERIO	PUNTOS
Categoría I: HISTORIA CLINICA	
Disnea de reposo	4
Ortopnea	4
Disnea paroxística nocturna	3
Disnea de esfuerzo sobre terreno llano	2
Disnea de esfuerzo al subir cuestras o escaleras	1
Categoría II: EXPLORACIÓN FÍSICA	
Frecuencia cardiaca:	
• · 91-110 lpm	1
• · + 110 lpm	2
Presión venosa yugular:	
• · + 6 cm	2
• · + 6 cm más edema o hepatomegalia	3
Crepitantes:	
• · en bases	1
• · por encima de las bases	2
Sibilantes	3
Tercer ruido	3
Categoría III: HALLAZGOS RADIOLOGICOS	
Edema alveolar	4
Patrón intersticial	3
Derrame pleural bilateral	3
Cardiomegalia	3
Redistribución venosa	2
El diagnóstico de IC se considera definitivo si se obtienen entre 8 y 12 puntos	

Figura 5. Criterios de Boston para el diagnóstico de IC.

Tradicionalmente se le ha atribuido al electrocardiograma (ECG) un elevado valor predictivo negativo próximo al 90%, de manera que un ECG normal obligaba a replantearse el diagnóstico de IC. Sin embargo esta afirmación se basa en estudios que analizan el valor del ECG para la detección de disfunción sistólica (99,100). Cuando analiza globalmente la población de pacientes con IC independientemente de su FEVI se objetiva que el valor predictivo negativo del ECG disminuye a un 75% por lo que un 15% podrían

quedar sin identificar según el planteamiento inicial. Su sensibilidad es del 81% siendo las alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T los hallazgos que poseen mayor sensibilidad (101).

De forma similar a lo que ocurre con el ECG existe la opinión de que no puede existir IC si no existe cardiomegalia en la radiografía de tórax, ya que la cardiomegalia con un índice cardiotorácico superior al 50% se asocia a FEVI deprimida (99,102). Cuando se valora globalmente la presencia de cardiomegalia, tanto su valoración cualitativa como la existencia de un índice cardiotorácico superior al 50%, poseen valores predictivos negativos próximos al 66% y 62% respectivamente. La sensibilidad global para la presencia de alteraciones en la radiografía de tórax se encuentra próxima al 57% (101).

4.2 Ecocardiografía en el diagnóstico de la IC

Según lo expuesto en el apartado anterior, la limitación de la clínica y pruebas complementarias básicas como el ECG y la radiografía de tórax, obligan a la confirmación ecocardiográfica de todo posible diagnóstico de IC (5).

La ecocardiografía comprende el Modo M, ECO 2D, doppler de flujo y doppler tisular (DT). Es una prueba complementaria ampliamente disponible en la práctica clínica, no invasiva y que proporciona información sobre las dimensiones y geometría de las cavidades cardiacas, el espesor parietal, la función valvular, la función sistólica global y regional, así como la función diastólica. La presencia de insuficiencia tricuspídea permite estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar.

4.2.1 Valoración de la FEVI

La medición cuantitativa de las dimensiones del VI se realiza con el Modo M o preferiblemente con el ECO 2D. Para el cálculo de los volúmenes ventriculares se considera que el método de Simpson modificado es el más exacto.

Para el cálculo de la FEVI se calcula la diferencia entre el volumen telediastólico y el tele sistólico que se divide entre el volumen telediastólico, multiplicándose el resultado por cien para expresarlo en forma de porcentaje.

Los principales marcadores ecocardiográficos de disfunción sistólica son una FEVI inferior al 45% y la dilatación de cavidades izquierdas que se caracteriza por un volumen telediastólico del VI mayor de 110 mL/m² y un diámetro telediastólico del VI mayor de 60 mm. (103). La rigidez del VI durante la sístole es un nuevo parámetro de disfunción sistólica a considerar y que puede presentarse en pacientes con FEVI superior al 45% (104).

A pesar de la posibilidad de medir la FEVI de forma cuantitativa durante mucho tiempo y en algunos contextos clínicos se ha aceptado la estimación visual por parte de ecocardiografistas expertos tras haberse comprobado una buena correlación con las determinaciones realizadas mediante ventriculografía con contraste o isotópica (105,106)

4.2.2 FEVI preservada y valoración de la disfunción diastólica.

Ya se han discutido con anterioridad las consideraciones acerca de la necesidad de realizar el estudio de disfunción diastólica a todos los pacientes con FEVI preservada y las nuevas teorías fisiopatológicas formuladas en los últimos años acerca de esta entidad. La ESC sigue recomendando la valoración de la función diastólica en todos los pacientes con FEVI preservada

para poder realizar un adecuado diagnóstico (5).

Hasta hace unos años se consideraba que los hallazgos obtenidos mediante el doppler de flujo acerca del llenado transmitral eran el mejor parámetro para caracterizar el tipo de disfunción diastólica. El patrón de llenado transmitral se representa por una onda E que corresponde al llenado rápido del VI, una onda A correspondiente a la fase final de la diástole y a la contracción auricular, el tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV) y el tiempo de desaceleración. Se pueden observar tres tipos de patrones indicadores de disfunción diastólica: alteración de la relajación, pseudonormalización y restrictivo

Actualmente el Doppler tisular ha desplazado al doppler de flujo para la valoración de la disfunción diastólica, siendo el parámetro fundamental en el que se basa dicha evaluación en el documento de consenso publicado por la ESC recientemente (31). La relación entre la velocidad de flujo transmitral, expresado como E, y la velocidad de distensión de la fibra miocárdica durante la diástole, expresado como E', se correlaciona de forma muy exacta con las presiones de llenado en el VI. Conceptualmente E' representa la cantidad de sangre que entra en el VI durante la fase inicial del llenado, y E representa el gradiente necesario para que dicha sangre pueda entrar en el VI. Por lo tanto E/E' un cambio en el volumen del VI desproporcionadamente bajo para un gradiente elevado. Cuando la ratio E/E' es superior a 15, las presiones de llenado se encuentran elevadas y se considera diagnóstico de disfunción diastólica; cuando la ratio es inferior a 8, las presiones de llenado son bajas y se considera que puede excluirse el diagnóstico de IC con FEVI preservada (107). Cuando la ratio E/E' se encuentra entre 8 y 15 se considera sugestivo de disfunción diastólica pero no diagnóstico y el estudio debe complementarse con otros parámetros no invasivos (31).

4.3 Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de la IC

Como ya se ha comentado, el diagnóstico de la IC es difícil en la práctica clínica diaria. La disnea parece ser moderadamente sensible pero carece de una adecuada especificidad y los hallazgos exploratorios aunque poseen una elevada especificidad son a su vez poco sensibles (108). En menos de la mitad de los pacientes que se presentan con síntomas y signos compatibles con insuficiencia cardíaca se demuestran anomalías estructurales mediante ecocardiografía, atribuyéndose finalmente el síndrome clínico a otras patologías (109).

Basándose en estas premisas se diseñaron los primeros estudios para evaluar el valor de los péptidos natriuréticos como herramienta para el diagnóstico IC en pacientes que acuden a urgencias por disnea. En el Breathing not Properly Study se demostró la utilidad del BNP para discriminar la disnea producida por insuficiencia cardíaca de la secundaria a otras patologías. Un punto de corte de 100 pg/ml o superior el BNP fue el mejor predictor independiente de insuficiencia cardíaca. El valor predictivo positivo para dicho punto de corte superó al proporcionado por los criterios de Framingham (110). Añadir la determinación de BNP a la valoración clínica deriva en una mayor sensibilidad, y la exactitud en el diagnóstico se incrementa de un 74 a un 81% (111).

Posteriormente Januzzi y colaboradores demostraron en un estudio de similares características al Breathing not Properly Study la utilidad del NT-proBNP para el diagnóstico en urgencias de la disnea secundaria a insuficiencia cardíaca. Teniendo en cuenta la relación entre los niveles de NT-proBNP y la edad se establecieron los puntos de corte para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en función de esta última, con la finalidad de aumentar la precisión del test. Se determinaron los siguientes puntos de corte: 450 pg/ml para menores de 50 años, 900 pg/ml para pacientes entre 50 y 75 años y 1800 pg/ml para los mayores de 75 años. El punto de corte establecido para la

exclusión de IC como causa de disnea fue de 300 pg/ml, sin ser preciso el ajuste de edad en este caso (112).

Se emplea comúnmente el termino de “zona gris” para referirse a los valores de BNP o NT-proBNP que se encuentran entre los valores limite de exclusión e inclusión para el diagnóstico de IC. Se ha estimado que el BNP y el NT-proBNP no son diagnósticos en el 27% y el 17% de los casos respectivamente (113,114). Como se pone de manifiesto en un subestudio del International Collaborative of NT-proBNP Study (ICON), en estos casos los parámetros clínicos tradicionales pueden ayudar al diagnóstico diferencial de forma que en los sujetos con concentraciones intermedias de NT-proBNP la presencia de ingurgitación yugular, disnea paroxística nocturna, ausencia de tos, el uso de diuréticos y los antecedentes de IC son predictores independientes de IC (115). En este mismo estudio se observo que al 12% de los pacientes con concentraciones intermedias pero sin IC se les diagnóstico isquemia miocárdica por lo que la disnea podría ser un equivalente anginoso; al 8% se les diagnóstico algún tipo de arritmia; sin embargo la mayoría sufrían enfermedades pulmonares, inflamatorias o infecciosas.

Se han propuesto algunas limitaciones al BNP y NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, relacionadas con su variabilidad en algunas situaciones concretas.

Los niveles de BNP y su fragmento terminal se elevan con la edad, este incremento no parece responder a la mayor prevalencia de disfunción diastólica asociada a la edad ya que dicha relación persiste si eliminamos a este subgrupo de pacientes. El sexo femenino también se asocia con niveles mas elevados de ambos péptidos (116). Los mecanismos por los que el BNP se eleva en estas dos situaciones aun no ha sido aclarado.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la existencia de una relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de BNP tanto en pacientes con insuficiencia cardiaca como en pacientes sanos (117). Inicialmente se atribuyó este hecho la mayor concentración de receptores específicos para BNP en los adipocitos lo que contribuiría a una mayor eliminación, sin embargo estudios posteriores descartaron esta hipótesis al demostrarse también una relación inversa entre el IMC y los niveles de NT-proBNP que carece de unión a estos receptores. Además se objetivó una mayor correlación de los niveles de ambos péptidos con la masa magra que con el tejido adiposo (118).

Algunas patologías pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, cor pulmonale, tromboembolismo pulmonar (TEP) o cáncer de pulmón, pueden elevar las concentraciones de péptidos natriuréticos; sin embargo los pacientes con disnea de origen cardiaco tienen concentraciones significativamente mayores (119).

Existe una fuerte correlación entre los péptidos natriuréticos y la función renal. El descenso del filtrado glomerular se ha demostrado como una variable independiente que condiciona el incremento de los niveles de BNP y NT-proBNP aún en pacientes sin insuficiencia cardiaca (120,121). Esta correlación se ha descrito como más intensa para el NT-proBNP y parece ser debida a que su principal vía de eliminación es el aclaramiento renal. Se ha cuantificado un incremento del 21% en las concentraciones plasmáticas de BNP y del 38% en las de NT-proBNP por cada descenso de 10 ml/min/1.73m² en el filtrado glomerular. Sin embargo, otros estudios ponen de manifiesto que aún en presencia de un deterioro de la función renal, los péptidos natriuréticos conservan su valor diagnóstico (y también pronóstico) para la disnea de origen cardiaco si se modifican adecuadamente los puntos de corte. Así, se establece una especificidad del 72% para niveles de NT-proBNP superiores a 1200 pg/ml (122) y de (123,124); comparable con la especificidad global del 76% obtenida en

el Breathing Not Properly Study (113). Recientemente han aparecido evidencias de que tanto el BNP como el NT-proBNP son eliminados por aclaramiento renal en la misma proporción (125), por lo que la leve diferencia a favor del BNP como marcador no es tan clara. A pesar de lo expuesto sigue existiendo un 28% de pacientes con descenso del filtrado glomerular sin insuficiencia cardíaca cuyos niveles de NT-proBNP superan el punto de corte diagnóstico de 1200 pg/ml ajustado para insuficiencia renal, por lo que podrían ser mal clasificados (126). Se concluye que la interacción entre filtrado glomerular y péptidos natriuréticos es compleja y asocia dificultades en la interpretación de los niveles de BNP y NT-proBNP en pacientes con insuficiencia renal. A pesar de las controversias suscitadas, su utilidad ha quedado demostrada aunque los puntos de corte óptimos para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en este subgrupo de pacientes no están todavía bien establecidos.

Actualmente la ESC (5) y la AHA (127) reconocen el valor de los péptidos natriuréticos como herramienta diagnóstica en sus respectivas guías de práctica clínica. La ESC es la que más se posiciona al respecto incluyendo al BNP y NT-proBNP en el algoritmo diagnóstico (Figura 6). Ambas sociedades recuerdan que los puntos de corte establecidos y basados en los estudios anteriormente comentados no son definitivos y que deben tenerse en cuenta las entidades susceptibles de causar falsos positivos en el proceso diagnóstico.

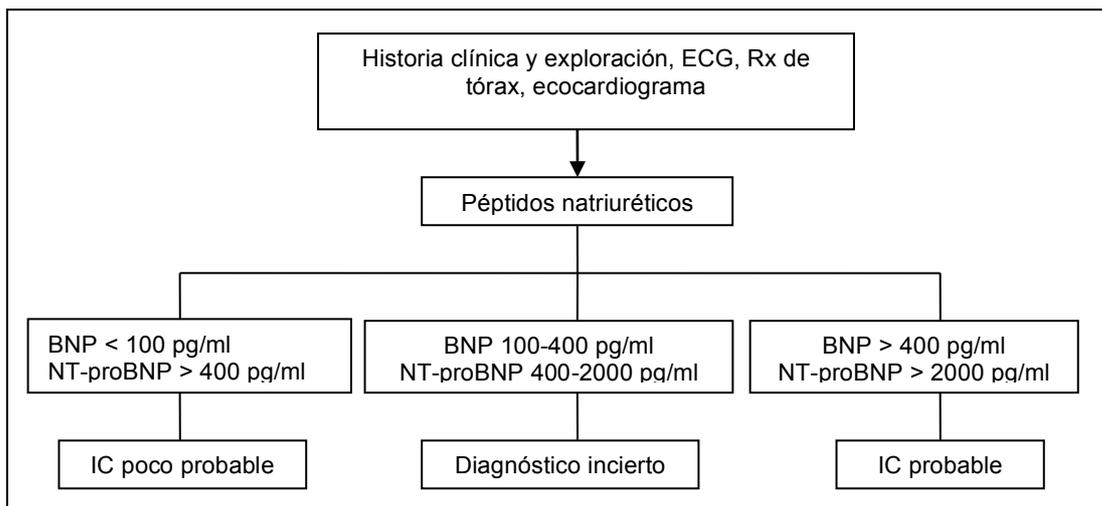


Figura 6. Recomendaciones ESC para el diagnóstico de IC con péptidos natriuréticos.

En relación a la IC con FEVI preservada la ESC hace referencia a que los valores de ambos péptidos pueden ser menores (5). Se ha demostrado que los niveles de NT-proBNP se correlacionan bien con los índices de disfunción diastólica tanto invasivos como no invasivos (128,129). En el consenso para el diagnóstico de IC con FEVI preservada propuesto por la misma sociedad se asume que tanto BNP como NT-proBNP pueden ser de utilidad para el diagnóstico, en combinación con otros parámetros no invasivos, aún utilizando puntos de corte inferiores que para pacientes con FEVI deprimida. El valor predictivo positivo es del 83% para cifras de BNP superiores a 200 pg/ml, y del 80% para cifras de NT-proBNP superiores a 220 pg/ml. El valor predictivo negativo es de 96% para cifras de BNP inferiores a 100 pg/ml, y de 93% para cifras de NT-proBNP inferiores a 120 pg/ml. Se insiste en que siempre deben utilizarse en combinación con otros parámetros ecocardiográficos, y que debido a su elevado valor predictivo negativo, su principal utilidad es la exclusión de IC con FEVI preservada (31).

4.4. Diagnóstico etiológico

En nuestro medio la causa más frecuente de IC es con diferencia la isquemia miocárdica aguda o crónica, se estima que puede ser la causa inicial en el 70% de los casos. La enfermedad valvular y las miocardiopatías primarias aportan un 10% cada una. La HTA se encuentra asociada con frecuencia a los factores de riesgo cardiovascular implicados en el origen de la isquemia miocárdica (5). En los casos de IC con FEVI preservada la miocardiopatía hipertensiva puede ser la causa inicial en ausencia de cardiopatía isquémica (130,131). También deben considerarse en el diagnóstico etiológico entidades menos frecuentes aunque no menos importantes como las tóxicas, endocrino-metabólicas o enfermedades infiltrativas.

5. Pronóstico de la insuficiencia cardiaca

5.1. Conceptos generales

La insuficiencia cardiaca cuenta con un pronóstico adverso a pesar de la introducción de progresivas mejoras en el tratamiento. De hecho el pronóstico es equiparable al de muchas de las neoplasias mas frecuentes en nuestro medio (132).

Hasta hace relativamente poco tiempo la información respecto a la epidemiología y el pronóstico de la insuficiencia cardiaca procedía de ensayos clínicos con fármacos, que incluían a pacientes preseleccionados, de forma que resultaba sesgada y poco aplicable a la práctica clínica (133-137). Actualmente contamos con datos obtenidos de estudios poblacionales que reflejan una información más próxima al paciente con insuficiencia cardiaca que es atendido habitualmente en nuestras consultas o durante la hospitalización. Así se pone de manifiesto que entre el 75-90% de los pacientes con IC que acuden a los servicios de urgencias requieren un ingreso hospitalario (138). La mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca es especialmente elevada en los 3 meses que siguen al diagnóstico del síndrome, produciéndose mas de un tercio de los fallecimientos al año del diagnóstico (139,132). En lo que refiere a los casos prevalentes (ya diagnosticados) se estima que la supervivencia anual supera el 80%, estimándose una supervivencia a los 5 años cercana al 60% (140,141) cuando nos referimos a la población general; sin embargo estas cifras son menores cuando nos referimos a pacientes que han precisado ser hospitalizados por insuficiencia cardiaca registrándose una mortalidad anual superior al 34% (142).

Una vez conocido el pronóstico de la insuficiencia cardiaca los esfuerzos se han dirigido a identificar a los pacientes con mayor riesgo de fallecer para

poder plantear con posterioridad estrategias de seguimiento y tratamiento que se traduzcan en una mayor supervivencia.

La asociación de la enfermedad a edades cada vez más avanzadas es uno de los factores que ensombrece el pronóstico, se estima que por cada 10 años desde el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca la mortalidad se incrementa en un 26% (139). Dicha asociación condiciona una elevada comorbilidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca de manera que otras enfermedades, ya sean o no factores de riesgo para insuficiencia cardiaca afectan negativamente a la evolución (143). Casi dos terceras partes de los pacientes padecen enfermedades como la insuficiencia renal, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, neoplasias malignas y enfermedades neurodegenerativas (144)

La diabetes mellitus (DM) y la insuficiencia renal son algunas de las patologías que se asocian a un peor pronóstico para la IC (140,145). Se estima, en diferentes series, que más de una cuarta parte de los pacientes con IC son diabéticos. La diabetes produce cambios estructurales en el corazón que conducen a una progresiva disfunción, acelera la formación de la placa de ateroma y de la enfermedad coronaria, y produce de forma progresiva alteraciones en el glomérulo renal condicionando la aparición de nefropatía diabética que puede progresar a insuficiencia renal (146,147). La insuficiencia renal ejerce una influencia negativa sobre la IC con disfunción ventricular independientemente de la fase en que se encuentre (148). La incapacidad del corazón para mantener unas adecuadas cifras de tensión arterial también se ha identificado como predictor de mayor mortalidad (140).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) coexiste con la IC en un 20-30% especialmente en los pacientes ancianos (143). El solapamiento de síntomas entre la IC y la EPOC puede dificultar el diagnóstico y la correcta

clasificación de cualquiera de las dos entidades, por este motivo es difícil de establecer la contribución de la EPOC en el pronóstico de la IC (149).

5.2 Modelos clínicos predictivos del pronóstico en la IC

Una vez establecido el diagnóstico de IC es difícil establecer que pacientes tienen mayor riesgo de sufrir eventos adversos relacionados con la enfermedad. Aunque factores como la edad, diabetes mellitus, insuficiencia renal, clase funcional según la clasificación de la NYHA, FEVI, hipotensión, hiponatremia o índice de masa corporal bajo, se asocian a peor pronóstico, ninguno de ellos ha podido ser utilizado como predictor independiente por su escasa potencia. Por este motivo, a partir de los factores de riesgo identificados en los estudios mencionados y de datos obtenidos, tanto de la historia clínica como de la exploración física, se han establecido modelos predictivos para estratificar el riesgo de muerte a corto y medio plazo en los pacientes con IC. (150-152,154). De esta forma Bouvy et al, a partir de una muestra de pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca, desarrollan un sistema de puntuación basado en datos clínicos fáciles de obtener en la práctica clínica habitual como la edad, sexo, historia de DM o insuficiencia renal, peso corporal, presencia de edemas maleolares y cifras de tensión arterial. Este sistema de puntuación permite predecir la mortalidad de los pacientes en función del resultado con una adecuada exactitud que se incrementa cuando se considera el uso o no de betabloqueantes obteniéndose una área bajo la curva (AUC) de 0,80 utilizando las curvas ROC (150).

En esta misma línea, Douglas et al diseñan otro modelo predictivo a partir de una muestra más amplia con cohortes de derivación y validación. Se trata de una muestra obtenida del estudio EFFECT y que es muy representativa de los pacientes con IC que se atienden en los servicios de Medicina Interna, con una edad media que se aproxima a los 76 años. Valora la mortalidad a los 30 días y al año. En este estudio se incluyen en el sistema de puntuación diferentes comorbilidades como la demencia, enfermedad

cerebrovascular, cáncer, EPOC y cirrosis hepática; datos analíticos como la urea, concentración de sodio y hemoglobina; y datos de la exploración como la TA y la frecuencia respiratoria. La edad también se identifica como factor de mal pronóstico aunque la existencia de DM no se identifica como marcador de mal pronóstico independiente; tampoco la insuficiencia renal entendida como creatinina superior a 2 mg/dl. Según este modelo se estima una mortalidad anual del 7,8% en los pacientes de bajo riesgo y de hasta un 78% en los de muy alto riesgo. La cohorte de validación cuenta con una AUC de 0,79 para la mortalidad a los 30 días y de 0,76 para la mortalidad anual. Si añadimos la presencia de disfunción diastólica al modelo, la exactitud se incrementa a 0,84 y 0,78 respectivamente. Sin embargo el diseño del sistema de puntuación se realizó de manera independiente a la valoración de la fracción de eyección ya que es un dato que no estaba presente en la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio (151)

Gregg et al generaron un nuevo modelo a partir de los pacientes incluidos en el estudio ADHERE (152). Valora el riesgo de mortalidad intrahospitalaria y está basado en un árbol de decisión que permite estratificar a los pacientes con IC en 3 grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) a partir de las variables urea, TA al ingreso y creatinina superior o inferior a 2.75 mg/dl. La exactitud de este modelo es levemente inferior a los anteriores con una AUC de 0.66 pero es el método más sencillo de los propuestos para evaluar la mortalidad a corto plazo (153).

El modelo predictivo de Seattle (154) parece ser más preciso que los anteriores. Se basa en datos recogidos en ensayos clínicos e incluye en el sistema de puntuación los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Tras aplicar el sistema de puntuación se obtiene la mortalidad esperada al año, a los 2 y a los 5 años, así como la esperanza de vida media, con una AUC de 0,75 para la mortalidad anual. Sus autores critican la validez externa de los modelos derivados de los estudios EFFECT y

ADHERE atribuyéndoles una exactitud menor a la descrita inicialmente (AUC de 0.68 y 0.59 respectivamente) al aplicarlos a su muestra. Sin embargo la población seleccionada para la creación de este sistema de puntuación procede de ensayos clínicos donde los pacientes incluidos son relativamente jóvenes con una función renal poco deteriorada y la fracción de eyección deprimida. Se trata de un sistema complejo que exige la necesidad de una herramienta específica para realizar los cálculos sin la cual no es aplicable. El modelo de Seattle ha sido validado con posterioridad en una cohorte de pacientes no participantes en ensayos clínicos sino reclutados en un registro de pacientes referidos para realización de cateterismo cardiaco por presentar IC, definida como FEVI menor del 40% o clínica compatible valorada por su médico de referencia. A pesar de todo, sigue tratándose de población muy seleccionada. Se valora la combinación de muerte, trasplante cardiaco o implantación de asistencia mecánica para ventrículo izquierdo. La edad media es ligeramente superior a otros modelos y sólo existe un pequeño porcentaje de pacientes con FEVI preservada; dada su poca representación, cuando se valora el modelo en este subgrupo su exactitud desciende (AUC inferior a 0.68 para mortalidad anual), mientras que para el resto de la muestra cuenta con una AUC de 0.70 para el evento combinado anual (155).

5.3 Péptidos natriuréticos como marcadores pronósticos en la IC

La utilidad que los péptidos natriuréticos han demostrado en el diagnóstico de la IC y la falta de un modelo pronóstico estandarizado y aplicable a toda la población, han conducido a buscar en dichos péptidos la respuesta al dilema de cómo estratificar el riesgo de mala evolución en los pacientes con IC.

Actualmente existen estudios que evalúan la capacidad pronostica del BNP y NT-proBNP en todas las fases de la IC, tanto en la descompensación como en la IC crónica estable.

En el contexto de la insuficiencia cardiaca aguda Mueller et al ya atribuyeron cierta implicación pronóstica a la determinación de BNP ,al objetivarse una relación entre sus niveles y la mayor o menor estancia en el servicio de urgencias (156). Sobre esta base el estudio REDHOT relaciona los niveles de BNP de los pacientes que acuden a urgencias por disnea secundaria a IC y su pronóstico a los 30 y 90 días de la determinación. Niveles de BNP superiores al punto de corte establecido (200 pg/ml) se asocian con mayor tasa de mortalidad o reingreso (9% vs 29%) con una AUC de 0,67 utilizando las curvas ROC. Estudios previos de menor tamaño muestral ya definían el valor del BNP como marcador pronóstico independiente en los pacientes con IC utilizando diferentes puntos de corte (157-159). Por lo tanto, la importancia de este estudio, no solo radica en el conocido valor pronóstico del péptido, sino que pone de manifiesto la discrepancia que existe entre la gravedad del paciente con IC percibida por el clínico y la información ofrecida por los niveles de BNP. Proporcionalmente los pacientes dados de alta del servicio de urgencias tuvieron niveles de BNP más elevados y presentaron mas eventos adversos a los 90 días que los pacientes hospitalizados (42,2 % vs 25,9%). A un 66% de los pacientes hospitalizados se les asignó una clase funcional III-IV de la NYHA, un 11% de los mismos tuvieron niveles de BNP por debajo del punto de corte lo que correspondía a un mejor pronóstico (160).

Cuando el BNP se utiliza como variable continua, se estima que existe un 35% de mortalidad añadido por cada incremento de 100 pg/ml en los 2 años siguientes a su determinación, en pacientes con FEVI inferior al 45% con una edad media de 60 años aproximadamente. Sin embargo cuando se utiliza como variable dicotómica existe una importante variabilidad en los puntos de corte establecidos en función del tamaño muestral, las características epidemiológicas de la muestra y de si el riesgo relativo se ha ajustado para otros factores de riesgo implicados. Aunque dicha variabilidad es responsable de diferencias en los resultados todos los estudios coinciden en la relación entre niveles elevados de BNP y mal pronóstico (161).

Del mismo modo que el BNP, los niveles de NT-proBNP han demostrado ser un potente predictor independiente de mortalidad (162-164). En el Internacional Collaborative Study se observa que la elevación de NT-proBNP por encima de 5180 pg/ml es el predictor independiente más potente de mortalidad a los 76 días, con una AUC de 0,76 utilizando las curvas ROC (165). Se insiste en la capacidad predictora de la determinación del NT-proBNP en el momento de la descompensación a pesar de que estudios previos ponen de manifiesto la superioridad del NT-proBNP previo al alta como mejor predictor de mortalidad y reingresos (166).

Podemos concluir que aunque los niveles de péptidos natriuréticos se encuentran universalmente elevados en la IC aguda, la elevación marcada por encima de la media es un potente predictor de mortalidad.

En pacientes sintomáticos con IC estable moderada o severa, FEVI deprimida y con tratamiento óptimo, el BNP es capaz de predecir mortalidad o reingreso incluso con niveles por debajo del punto de corte utilizado para el diagnóstico (167).

En base a los resultados obtenidos en los descritos con anterioridad,, se ha evaluado también si la variación de los niveles de péptidos que sufre un individuo es mejor predictor de futuros eventos adversos que una determinación puntual y por tanto puede ser una guía para optimizar el abordaje terapéutico. El descenso de los niveles de BNP y NT-proBNP por debajo de la media se asocia con un mejor pronóstico que en aquellos pacientes en los que sus niveles se mantienen elevados o se incrementan (168, 169). Durante el seguimiento de pacientes con IC estable y FEVI deprimida también se ha objetivado un mejor pronóstico asociado al descenso de los niveles de ambos péptidos en relación al tratamiento con betabloqueantes e

IECAs. Aún después de iniciado el tratamiento con betabloqueantes el NT-proBNP conserva su capacidad predictiva (170). En un estudio realizado por Troughton et al el tratamiento guiado mediante niveles de NT-proBNP mostró mejores resultados que el guiado mediante una estratificación clínica del riesgo basada en un sistema de puntuación (Clinical Disease Severity Score – CDSS) creado a partir de los criterios de Framingham para el diagnóstico de IC (171). Más tarde Pascual-Figal et al ponen de manifiesto que existe discrepancia entre el pronóstico real y el percibido mediante el sistema clínico de puntuación, el 82% de los pacientes se consideraron estabilizados según este abordaje pero el 48% de los mismos sufrieron eventos adversos. Aunque los niveles basales de NT-proBNP no proporcionaron información pronóstica, una reducción del 26% respecto a la determinación basal se asociaba con menor tasa de mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC, independientemente de la puntuación asignada mediante el método clínico (172).

La relación entre el pronóstico y los cambios en el NT-proBNP depende de la forma en que se expresan dichos cambios, en forma de diferencias absolutas entre las concentraciones obtenidas o como cambio relativo expresado en porcentaje. Por este motivo, aunque existe controversia sobre si una determinación única durante el seguimiento es superior como predictor pronóstico a la determinación seriada de los péptidos natriuréticos, se considera que la creación de diferentes categorías de gravedad, en función de los cambios experimentados por el NT-proBNP en torno a un punto de corte determinado, posee un valor predictivo superior al que aporta la determinación aislada (173).

Podríamos resumir que tanto BNP como NT-proBNP se han demostrado predictores del pronóstico en la IC, más potentes que los marcadores de riesgo clásicos,, tanto en pacientes agudizados como estables. Debido a la variabilidad interindividual y a los numerosos factores que influyen sobre sus

niveles, no se ha podido establecer un punto de corte exacto y estandarizado como predictor de mal pronóstico.

5. 4 Disfunción renal como marcador pronóstico en la IC

Los factores de riesgo vascular constituyen un sustrato patogénico común tanto para el desarrollo de insuficiencia cardiaca como de insuficiencia renal. La hipertrofia ventricular izquierda y la microalbuminuria son consideradas como indicadores de lesión de órganos diana en la valoración del riesgo vascular global según la Sociedad Europea de Cardiología (174). Por lo tanto ambas entidades se encuentran íntimamente relacionadas. Dicha relación parece ser bidireccional de forma que la insuficiencia cardiaca puede acelerar la progresión de la insuficiencia renal mientras que el deterioro progresivo del filtrado glomerular contribuye a la sobrecarga de volumen, favoreciendo el desarrollo y la progresión de la IC. La igualmente elevada prevalencia de la IR en pacientes con FEVI preservada refleja una posible progresión paralela de la enfermedad cardiovascular (175). Se estima que hasta un 63% de pacientes con IC presentan algún grado de insuficiencia renal (IR) y que en un 29 % esta es moderada o severa (176). Como en otras formas de expresión de la enfermedad cardiovascular la IR ha demostrado ser un factor de mal pronóstico para la IC. Tanto en pacientes estables como en pacientes que precisan ser hospitalizados por descompensación de su IC, la presencia de insuficiencia renal se asocia de forma independiente a una mayor mortalidad. En el meta-análisis realizado por Smith et al. se estima un riesgo relativo de 1.56 para cualquier grado de disfunción renal y de 2.31 para los pacientes con disfunción renal moderada o severa, definida como filtrado glomerular inferior a 50 ml/min. Cuando se valora la función renal como variable continua se observa que el riesgo de mortalidad global se incrementa en un 15% por cada 0,5 mg/dl, y en un 7% por cada descenso de 10 ml/min en el filtrado glomerular cuando la insuficiencia renal es moderada o severa (176). De forma adicional el empeoramiento de la función renal durante el ingreso hospitalario también se asocia de forma independiente a la mortalidad. Es importante destacar que el

uso de IECAs es inferior en este subgrupo de pacientes, aunque este grupo farmacológico consigue disminuir la mortalidad también en los pacientes con insuficiencia renal (175-177).

La información que teníamos hasta el momento sobre el valor pronóstico de los péptidos natriuréticos en pacientes con insuficiencia renal concomitante era escaso. Existía la creencia de que el BNP o NT-proBNP en el contexto de la insuficiencia renal carecían de un claro valor pronóstico; se argumentaba que la elevación de los péptidos se debía a la relación inversa con el filtrado glomerular de forma que la interpretación de dicha elevación se encontraba artefactada por la función renal. Estudios recientes han demostrado que NT-proBNP es un predictor independiente de morbi-mortalidad aún en presencia de insuficiencia renal (178,179). Bruch y colaboradores observaron que los pacientes con unos niveles de NT-proBNP superiores a 1474 pg/ml tenían un mayor riesgo de mortalidad o reingreso por insuficiencia cardíaca independientemente de la existencia de insuficiencia renal. La elevación del NT-proBNP por encima del citado punto de corte fue un marcador independiente de mortalidad en ambos grupos, siendo muy similar su eficacia, sin existir diferencias en el área bajo la curva ROC entre los pacientes con insuficiencia renal y los que tenían la función renal conservada (180). Previamente van Kimmenade et al ya habían sugerido que el riesgo de mortalidad en los pacientes con IC descompensada debería establecerse evaluando conjuntamente niveles de NT-proBNP y función renal. Los pacientes que presentaban niveles elevados de NT-proBNP y disfunción renal de forma simultánea mostraron mayor morbimortalidad, mientras que los pacientes que solo contaban con niveles elevados de NT-proBNP o insuficiencia renal de forma aislada, tuvieron un pronóstico similar entre ellos, más benigno que el del subgrupo anterior. En el mismo estudio se observaba que no solo la disfunción renal establecida en el momento del ingreso sino también los cambios dinámicos en la función renal medidos mediante niveles de creatinina aportaban una información adicional al pronóstico de los pacientes con niveles de NT-proBNP por encima de la media, algo que no ocurría en el grupo de

pacientes con niveles inferiores a la misma (181). Estos hallazgos apoyan firmemente que la combinación de insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca, actualmente conocido como síndrome cardiorenal (SCR), confiere un riesgo especialmente alto de morbimortalidad a los pacientes con IC (182,183).

La disfunción renal constituye un factor pronóstico negativo desde los estadios iniciales de la insuficiencia cardiaca. La sola presencia de insuficiencia renal, independientemente de su gravedad se asocia a mayor mortalidad. En este sentido, Cohen et al observaron una disminución de la supervivencia en los pacientes que asociaban IC con IR, aunque no encontraron diferencias significativas entre el subgrupo con insuficiencia renal grave y el subgrupo con insuficiencia renal moderada (184). Del mismo modo el incremento de la mortalidad asociado a la IR se produce independientemente de la gravedad de la insuficiencia cardiaca (185,186).

En la practica clínica diaria se utilizan la creatinina plasmática y el aclaramiento de creatinina estimado a partir de las formulas de Crockroft-Gault o MRDR (187-189) para valorar la presencia y la severidad de la insuficiencia renal . Esto es debido a que una adecuada recogida de orina de 24 horas, para el cálculo del filtrado glomerular, es difícil de realizar de forma correcta en un amplio grupo de pacientes. Desafortunadamente los métodos estimativos carecen de una adecuada precisión en el paciente anciano y especialmente en el contexto de la IC. La creatinina plasmática depende de la masa muscular por lo que cuenta con el inconveniente de que sus niveles sean subestimados en situaciones que predispongan a una reducción de dicha masa muscular, como pueden ser la edad avanzada o la inactividad física (188), frecuentes en los pacientes con insuficiencia cardiaca. El aclaramiento de creatinina y las fórmulas diseñadas para su estimación, precisan de los niveles de creatinina plasmática para su cálculo por lo que cuentan con el mismo inconveniente. Aunque existen estudios que consideran aceptable la precisión de las fórmulas, otros muestran una alta variabilidad (190,191).

5.4.1 Cistatina C como nuevo marcador de disfunción renal

Recientemente numerosos estudios han consolidado el papel de la Cistatina C como un nuevo marcador de insuficiencia renal más sensible, precoz y preciso que los anteriores (191-195).

La Cistatina C es una proteína no glicosilada de 13 KiloDaltons de peso molecular con una tasa de producción endógena constante por parte de todas las células nucleadas y que no se altera por procesos inflamatorios. Se filtra libremente por el glomérulo, y se cataboliza en los túbulos renales de manera que no se reabsorbe. Puede determinarse fácilmente en plasma. Su ventaja frente a otros marcadores es que sus niveles son independientes del peso, altura, masa muscular, edad y sexo. La Cistatina C se eleva de forma precoz tras la instauración de insuficiencia renal constituyendo un índice más preciso de disminución del filtrado glomerular (195-197).

Estudios recientes han demostrado que la Cistatina C tiene un valor predictivo y pronóstico en las enfermedades cardiovasculares (198-200).

En lo que concierne a la IC, Sarnak et al. observaron ,en una amplia muestra de pacientes mayores de 65 años sin IC previa, una relación lineal entre los niveles de Cistatina C y la probabilidad de desarrollar IC que era hasta dos veces mayor tras ajustarla a otros factores de riesgo vascular. Esta relación era manifiesta incluso en los pacientes con cifras de filtrado glomerular superiores a los 60 ml/min (201).

La determinación de Cistatina C ha demostrado poseer un valor adicional en la estratificación del riesgo en los pacientes con IC. En esta línea Lassus et al estudiaron el valor pronóstico de la Cistatina C en relación con el

NT-proBNP y otros parámetros de función renal en una cohorte de pacientes muy representativa de la práctica clínica habitual; con una edad media de 74 años y con una FEVI preservada en el 50% de los casos. La Cistatina C demostró ser un predictor independiente de mortalidad al año muy potente en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Mientras los pacientes con NT-proBNP por encima de la media presentaban un riesgo relativo de mortalidad de 1,5 veces superior respecto a los que tenían niveles inferiores, unos niveles plasmáticos de Cistatina C por encima de la media se asociaba a una mortalidad tres veces superior tanto a los 30 días como a los 12 meses de seguimiento. El valor pronóstico de la Cistatina C en este contexto fue muy superior al de los niveles de creatinina o el aclaramiento estimado según fórmulas. Además la Cistatina C se asociaba con mayor mortalidad incluso en los pacientes con creatinina dentro del rango de normalidad. La combinación de NT-proBNP y Cistatina C permitía precisar mejor el riesgo de mortalidad (202).

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable con FEVI deprimida, la Cistatina C también otorga un peor pronóstico, de manera que aquellos pacientes con niveles por encima de la media tienen mayor riesgo de mortalidad o reingreso y mayor necesidad trasplante cardíaco. Incluso en pacientes con función renal preservada o NT-proBNP por debajo de la media el riesgo de sufrir alguno de los eventos mencionados es mayor que en aquellos pacientes con Cistatina C por encima de la media (203). Es especialmente interesante que la relación lineal existente entre los niveles de Cistatina C y la mortalidad cardiovascular en pacientes con IC que sea independiente de los factores de riesgo vascular clásicos. La asociación de niveles elevados de Cistatina C y NT-proBNP puede suponer una mortalidad cardiovascular hasta 17 veces mayor tras un seguimiento de 5 años, respecto a los pacientes que tienen niveles cercanos a la normalidad (204).

Existe un incremento significativo de mortalidad o reingreso en función del número de biomarcadores que se encuentren elevados en los pacientes con IC independientemente de su FEVI. Al parecer cada biomarcador puede

estar aportando una información independiente y complementaria a los otros (205). Por este motivo la estratificación del riesgo con múltiples biomarcadores se perfila como una estrategia útil que puede implantarse en un futuro de forma sencilla. Cistatina C se posiciona pues como un potente predictor del pronóstico, que combinado con el NT-proBNP puede ayudar a estratificar mejor a los pacientes dando lugar a un espectro mas amplio de categorías de riesgo.

Aunque el valor pronóstico que proporciona la Cistatina C se atribuye fundamentalmente a su mayor sensibilidad para detectar alteraciones del filtrado glomerular, no se puede descartar que este valor pronóstico dependa de otros mecanismos no relacionados con la función renal. Cistatina C es un potente inhibidor de algunas de las proteasas, conocidas como catepsinas, que se encuentran implicadas en el proceso de aterogénesis (206) por lo que su incremento podría responder al intento de contrarrestar el remodelado que ocurre sobre la pared arterial. Recientemente se ha descrito la relación entre la presencia de rigidez arterial y los niveles de Cistatina C (207). Desde este punto de vista la Cistatina C se podría estar comportando como un marcador de la lesión sobre los órganos diana resultante del complejo proceso de remodelado vascular. Aunque no se ha constatado que los niveles elevados de Cistatina C se correlacionen con elevación de los marcadores bioquímicos de remodelado ventricular, sí se ha observado una relación entre Cistatina C y algunos de los parámetros ecocardiográficos indicadores de dicho remodelado, como son la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción diastólica (208,203). En pacientes sin IC establecida niveles muy elevados de Cistatina C pueden predecir el desarrollo de IC con FEVI preservada en ausencia de disfunción renal (209).

5.5. Factor de crecimiento hepatocitario (HGF) como potencial marcador pronóstico en la IC

El HGF es un factor de crecimiento pleiotrópico derivado del mesénquima, originalmente identificado como un potente mitógeno de los hepatocitos (210), posteriormente se le han atribuido implicaciones en el crecimiento, motilidad y morfogénesis de varios tipos celulares (211). Actúa uniéndose a su receptor c-met que se expresa en todas las células epiteliales del organismo de manera que puede ejercer una acción local o sistémica. Gracias a estas propiedades el HGF promueve la regeneración tisular de los tejidos dañados protegiendo y preservando su función (212). En los últimos años se ha ido acumulando suficiente evidencia para atribuirle un rol como hormona implicada en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. En este contexto la importancia del HGF está relacionada con dos procesos fundamentales y relacionados entre sí, la disfunción endotelial y el remodelado ventricular.

Se ha demostrado la presencia de HGF en el endotelio y se le reconoce como un potente inductor de la angiogénesis en situaciones de isquemia (212,213). En modelos animales se observa una reducción de HGF local en tejido cardiovascular secundaria a una activación del SRAA. Se postula que el HGF actúa como factor protector y reparador del endotelio en procesos relacionados con la arteriosclerosis como la HTA, donde se detectan niveles plasmáticos más elevados que en condiciones normales (214,215). El HGF ejercería un efecto contraregulador sobre la ATII por lo que su elevación traduciría daño endotelial generado por la HTA (216).

La importancia del HGF en el remodelado ventricular y por consiguiente en la IC radica en sus propiedades antifibróticas y antiapoptóticas. El HGF no solo ejerce un efecto contraregulador sobre la ATII, sino que también sobre el TGF-beta; de este modo, al suprimir su actividad disminuye la producción de colágeno tipo I. Al mismo tiempo el HGF incrementa la producción de

metaloproteinasa-1 favoreciendo la degradación de colágeno (217 -219). Experimentos con animales ponen de manifiesto la reducción de la apoptosis de los miocitos, células endoteliales y miofibroblastos mediada por HGF tras el infarto de miocardio, lo que ayuda a preservar la geometría y función cardíaca (220).

En el campo de la investigación clínica se han observado niveles elevados de HGF en pacientes con IC crónica descompensada hecho que refuerza la hipótesis generada mediante los estudios experimentales de que el HGF se comporta como hormona contrareguladora intentando preservar una adecuada función cardíaca (221). Es interesante destacar que aunque aparentemente el bloqueo del SRAA con IECAs parece restaurar la capacidad de producción de HGF (222), los niveles plasmáticos en el contexto de la IC crónica descompensada no difieren entre pacientes que recibían o no tratamiento con IECAs previamente (223). Esto plantea que el SRAA no sea el único inductor de la producción de HGF en la IC o que el hallazgo sea la traducción del conocido “fenómeno de escape” de los IECAs (224).

Por último se ha establecido una relación entre los niveles de HGF y el pronóstico de los pacientes con IC y FEVI deprimida independientemente de la etiología. Los pacientes con niveles más elevados de HGF tienen una mayor mortalidad por causas cardiovasculares y mayor necesidad de trasplante cardíaco. La elevación de los niveles plasmáticos de HGF también se asoció con la presencia de otros marcadores de mal pronóstico en la IC como son la existencia de DM, el incremento de los niveles de BNP, la severidad de la IC según la NYHA o cifras de creatinina elevadas (225).

HIPOTESIS DE TRABAJO

A. HIPOTESIS CONCEPTUAL

- La Cistatina C es un marcador precoz de disfunción renal y endotelial. Ambas situaciones son consideradas como parámetros de mal pronóstico en la IC por lo que una mayor elevación de Cistatina C debería corresponderse con una peor evolución en los pacientes con IC agudizada.
- El HGF es una hormona que se eleva con la finalidad de contrarrestar la fibrosis, apoptosis y disfunción endotelial; mecanismos implicados en el remodelado vascular, ventricular y por lo tanto en la progresión de la IC. Mayores niveles de HGF significarán mayor agresión y remodelado cardiaco y por lo tanto se asociará a una peor evolución en los pacientes con IC agudizada.
- El NT-proBNP es un marcador bioquímico implicado en el pronóstico de la IC habiéndose demostrado que la elevación de sus niveles se correlaciona con una peor evolución. Es esperable que la elevación de niveles de Cistatina C y de HGF se correlacione positivamente con la elevación de los niveles de NT-proBNP que consideraremos como “patrón oro” bioquímico con finalidad pronóstica.
- Dado que tanto Cistatina C como HGF son indicadores de disfunción endotelial y remodelado vascular es esperable que exista una correlación positiva entre ambos biomarcadores.
- La elevación de NT-proBNP responde a la sobrecarga de presión y/o de volumen en las cámaras cardiacas. La elevación de Cistatina C y HGF se produce en respuesta a la agresión vascular, además el HGF se eleva en respuesta a procesos de apoptosis y fibrosis. Es esperable que Cistatina C y HGF aporten una información pronóstica complementaria al NT-proBNP.

B. HIPOTESIS OPERATIVA

1. Los pacientes con mayores concentraciones de Cistatina C y HGF presentarán peor pronóstico entendido como mayor mortalidad por causas cardiovasculares.
2. Las concentraciones de Cistatina C y HGF se correlacionaran positivamente con las de NT-proBNP y aportarán información pronóstica adicional.
3. Las concentraciones de Cistatina C y HGF mostrarán una correlación positiva.

OBJETIVOS

A. PRINCIPALES

1. Establecer la utilidad pronóstica de Cistatina C y HGF, entendida como mortalidad y reingreso por causas cardiovasculares, en pacientes que ingresan por IC descompensada.
2. Determinar si Cistatina C y HGF añaden información pronóstica a la determinación de NT-proBNP y a otros factores de mal pronóstico ya descritos previamente.
3. Establecer puntos de corte para las concentraciones plasmáticas de Cistatina C y HGF que permitan su utilización como marcadores pronósticos en la IC descompensada.

B. SECUNDARIOS

1. Valorar si existen diferencias en las concentraciones de Cistatina C y HGF en función de las características epidemiológicas de la población estudiada, la etiología de la IC y de si la FEVI se encuentra preservada o deprimida.
2. Valorar la correlación entre Cistatina C y HGF como potenciales marcadores de disfunción endotelial. .
3. Examinar la relación que existe entre los niveles de HGF y la presencia de disfunción renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño, ámbito, periodo y población a estudio

Estudio descriptivo, prospectivo y sin intervención farmacológica llevado a cabo en la sección "B" del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario (HCU) "Lozano Blesa" de Zaragoza, en el periodo comprendido entre 23 de mayo de 2005 y 3 de octubre de 2006.

Se seleccionaron de forma consecutiva a todos los pacientes entre 45 y 85 años de edad ingresados en el servicio de Medicina Interna con el diagnóstico de agudización de insuficiencia cardiaca. Se incluyeron aquellos en los que se constató agudización de insuficiencia cardiaca diagnosticada de acuerdo con los criterios establecidos por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (5). (ANEXO 1.)

2. Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que presentaran alguno de los siguientes criterios:

- Síndrome coronario agudo.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Cor pulmonale crónico.
- Cirrosis hepática.
- Insuficiencia renal crónica con creatinina superior a 3 mg/dl en el mes previo al ingreso, o al ingreso en caso de no contar con determinaciones de creatinina previas.
- Síndrome nefrótico.
- Hipertiroidismo o hipotiroidismo no controlados.
- Embarazo.
- Neoplasia.
- Enfermedad grave con expectativa de vida inferior a 6 meses.
- Dependencia física o mental que impidiera seguimiento ambulatorio

en consulta convencional.

- Haber participado en otros estudios y/o ensayos clínicos durante los 3 meses previos.
- Imposibilidad para procesar la muestra de sangre dentro del periodo de tiempo estipulado.
- No aceptar la participación en el estudio

3. Fases y metodología

Según el protocolo establecido se realizaba una revisión diaria de los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna, valorando en cada paciente si era susceptible o no de inclusión de acuerdo a los criterios establecidos previamente.

Se consideraron casos prevalentes a todos aquellos pacientes previamente diagnosticados de IC, mientras que se consideraron casos incidentes aquellos diagnosticados por primera vez.

Si la inclusión era factible, se informaba al paciente y se le ofrecía la participación en el estudio. En caso de aceptar se cumplimentaba un documento específico de consentimiento. (ANEXO 2 y ANEXO 3)

Se solicitaron electrocardiograma (ECG) y radiografía simple de tórax si no se había realizado previamente en el servicio de Urgencias.

En las primeras 72 horas del ingreso, se extrajo una muestra de sangre para determinación de biomarcadores conservando una alícuota congelada a -80°C.

Si el paciente no contaba con un ecocardiograma en los 6 meses anteriores o la situación clínica lo aconsejaba se procedía a su realización.

El criterio de valoración final fue la muerte por causa cardiovascular.

Se realizó un seguimiento de todos los pacientes incluidos revisando diariamente las admisiones en los servicios de Medicina Interna y de Urgencias del hospital. En caso de detectarse un reingreso el médico investigador constataba la presencia o ausencia de criterios de valoración final. Si por el contrario, no se detectaba reingreso en el centro, se contactaba con el paciente y/o los familiares telefónicamente al cabo de un año de la inclusión, para la obtención de dicha información. Para aquellos pacientes con los que no se pudo contactar, se utilizó el Índice Nacional de Defunciones del Ministerio Español de Sanidad y Consumo, previa solicitud y autorización de utilización por parte del citado ministerio.

Se consideró concluido el estudio cuando el último de los pacientes incluidos en el mismo alcanzó un seguimiento de 12 meses.

4. Obtención de las muestras

Tanto NT-proBNP como Cistatina C y HGF son moléculas estables (hasta 7 días conservada a -22°C) por ello permiten que la obtención de la muestra pueda entrar dentro de la rutina clínica.

La obtención de la muestra se realizó dentro de las primeras 72 horas del ingreso, a primera hora de la mañana, con el paciente en ayunas y en posición de decúbito supino. La extracción se realizó en un tubo de suero, mínimo de 5mL, sin ningún aditivo, indiferentemente de plástico o vidrio.

El tubo de extracción se centrifugó, antes de 2 h. a temperatura ambiente durante 10 minutos a 3000 rpm. Si el sobrenadante presentaba

hemólisis evidente (color rojizo) no podía realizarse el análisis de los biomarcadores, por lo que se recomendaba repetir la extracción. Después de la centrifugación, y sin transcurrir un tiempo superior a dos horas, se realizaron 3 alícuotas y los tubos, debidamente etiquetados, se conservaron en el congelador a -80°C hasta su análisis.

El análisis de todas las muestras se realizó en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. El propéptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) se determinó mediante inmunoensayo por electroluminiscencia (Elecsys proBNP de Roche Diagnostics). La Cistatina C se determinó mediante inmunonefometría (N-látex Cistatina C). El HGF se determinó mediante inmunoensayo (Quantikine).

5. Formulario y variables

Los datos de los pacientes fueron recogidos en un formulario diseñado a tal efecto (ANEXO 4)

Las principales variables recogidas se resumen en la siguiente tabla. (Tabla 1.)

Tabla 1. Variables principales.

Fecha nacimiento	Talla	Fecha éxitus
Fecha de ingreso	IMC	Causa éxitus
Fecha de alta	TA ingreso	Fecha reingreso
Sexo	FC ingreso	Causa reingreso
Tabaquismo	Clase NYHA ingreso	Betabloqueantes ingreso
HTA	FEVI	Betabloqueantes alta
DM	Etiología IC	IECA ingreso
Dislipemia	Urea	IECA alta
Obesidad	Creatinina	ARA II ingreso
IC previa	Sodio	ARA II alta
Cardiopatía Isquémica	Hb	Antialdosterónicos ingreso
Valvulopatía	NT-proBNP	Antialdosterónicos alta
ACFA	Cistatina C	Digoxina ingreso
Peso	HGF	Digoxina alta

Se consideró que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se encontraba deprimida cuando era inferior al 45% y preservada cuando era mayor o igual a dicho valor.

Para el cálculo del filtrado glomerular estimado se utilizó la fórmula de Cockcroft-Gault definiéndose como presencia de insuficiencia renal un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min según los criterios de la Sociedad Americana de Nefrología.

Para el calculo de la tensión arterial media (TAM) se utilizó la siguiente formula: $[TA \text{ sistólica} + (2 \times TA \text{ diastólica})] / 3$

Como se ha expuesto con anterioridad, los criterios de valoración final fueron la mortalidad cardiovascular y los reingresos por causa cardiovascular.

6. Base de datos

Los datos que se han recogido durante el periodo de estudio se han introducido en una base de datos anonimizada y desarrollada específicamente para la realización de esta tesis.

7. Análisis estadístico

Se describieron los resultados mediante los estadísticos más apropiados de forma que para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartílico, en función de la presencia o ausencia de normalidad respectivamente) y porcentajes para las variables cualitativas.

Para el análisis bivalente se emplearon los tests de la ji cuadrado o el test exacto de Fisher para la asociación entre variables cualitativas y la t de Student, ANOVA, U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis para las cuantitativas, según criterios de normalidad.

Para el estudio de correlaciones se emplearon los test de Pearson y Spearman, según normalidad.

Para el análisis del valor pronóstico y predictivo de NT-proBNP, Cistatina C y HGF para mortalidad cardiovascular se realizaron curvas ROC con el consiguiente cálculo del área bajo la curva para cada uno de ellos. Se escogió como punto de corte óptimo aquel valor que ofrecía un mejor balance entre sensibilidad y especificidad.

Se obtuvieron curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier para valorar la mortalidad cardiovascular al año, analizando las diferencias mediante el test de rangos logarítmicos. Se realizó el análisis multivariable mediante la regresión de Cox para la obtención de las razones de riesgo de mortalidad cardiovascular, incluyendo en el modelo variables con un valor igual o inferior a 0.1 en el análisis bivalente, y aquellas variables clínicas o bioquímicas consideradas con poder predictivo demostrado en otros estudios.

La normalidad se valoró en función del test de Kolmogorov-Smirnov, considerando normalidad cuando el test era no significativo.

Los intervalos de confianza incluidos fueron del 95%, estableciendo la significancia estadística para valores de p inferiores a 0.05

Para el análisis estadístico se empleó el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 15.0.

8. Confidencialidad y anonimidad

El estudio seguía las directrices fundamentales de la Declaración Internacional de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón PI 10/038). Todos los pacientes y/o sus familiares fueron informados de las características y objetivos. Firmaron los documentos de consentimiento en caso de acceder a su participación. (ANEXO 2 y ANEXO 3).

Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal , siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS) De esta manera, se garantizó la absoluta anonimidad de los pacientes y que los datos no iban a ser utilizados con otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos anteriormente.

La presentación de datos siempre fue agregada, de tal modo que en ningún caso, a partir de la difusión de datos se podía llegar a identificar a ningún paciente, manteniéndose en todo momento la anonimidad de los mismos.

Durante todo el estudio, tanto en la base de datos empleada para su registro y posterior análisis, no se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número de historia clínica como dato que, en caso necesario, permitiera una nueva revisión de la historia.

Se ha mantenido una confidencialidad absoluta sobre la información a la que se tuvo acceso en el transcurso del estudio.

9. Cronograma

Se resume de una manera sucinta las distintas fases que ha habido en la realización de esta tesis:

- Revisión bibliográfica. (15 febrero de 2005 a 30 de diciembre de 2011)
- Estudio prospectivo de todos los ingresos con criterios de inclusión. (23 de mayo de 2005 a 3 de octubre de 2007)
- Introducción de los datos en la base informática diseñada para la ocasión. (23 de octubre de 2005 a 25 de enero de 2008)
- Análisis de la base de datos. (1 febrero de 2008 a 18 febrero de 2011)
- Discusión de los resultados (1 marzo de 2011 a 9 enero de 2012)
- Redacción de la tesis (1 de febrero de 2009 a 1 de abril de 2012)

Figura 7. Cronograma

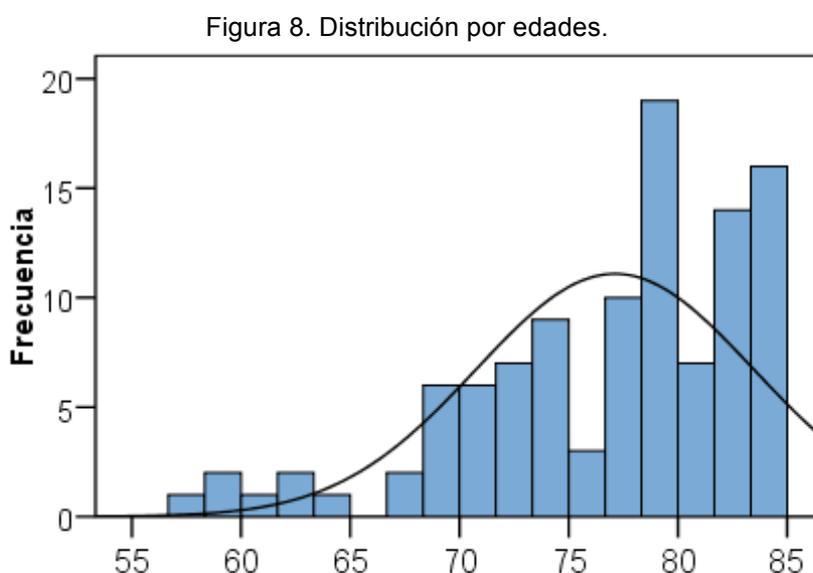
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
	Enero Febrero Marzo Mayo Junio Agosto Septiembre Noviembre Diciembre	Febrero Marzo Mayo Junio Agosto Septiembre Noviembre Diciembre						
Revisión bibliográfica	■	■	■	■	■	■	■	
Estudio prospectivo de todos los ingresos con criterios de inclusión	■	■	■					
Introducción de los datos en la base informática	■	■	■	■				
Análisis base de datos				■	■	■	■	
Discusión de los resultados							■	■
Redacción de la tesis					■	■	■	■

RESULTADOS

1. Población de estudio. Datos demográficos

Durante el periodo de estudio del 23 de mayo de 2005 al 3 de octubre de 2006 ingresaron en la sección "B" del Servicio de Medicina Interna con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca 212 pacientes, de los cuales fueron excluidos por no cumplir criterios de inclusión 106 personas. De estos 106 ingresos incluidos fueron controlados y analizados 106 (100 %).

La mediana de edad de los pacientes fue 79 ± 9 años, con un valor mínimo de 58 años y con un valor máximo de 85 años. (Figura 8)

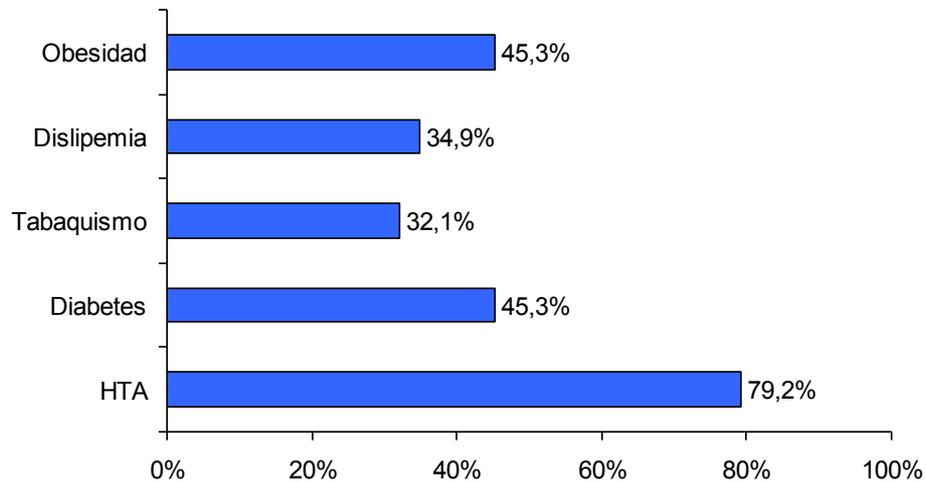


Por sexo, las mujeres constituyeron el 64.15% (68 sujetos) de la muestra frente al 35.84% (38 sujetos) de varones. No hubo diferencias significativas en la mediana de edad entre ambos sexos.

En cuanto a los factores de riesgo vascular relacionados con la enfermedad cardiaca la HTA fue el más frecuente registrándose en el 79.2% de los pacientes, seguido de la DM y la obesidad registradas ambas en el 45.3%. El índice de masa corporal (IMC) medio de la muestra fue de 30.18 ± 6.03 kg/m². El 32.1% de los pacientes tenía antecedentes de tabaquismo de los cuales el 2.8% eran fumadores activos. Un 78.9% (30 sujetos) de los

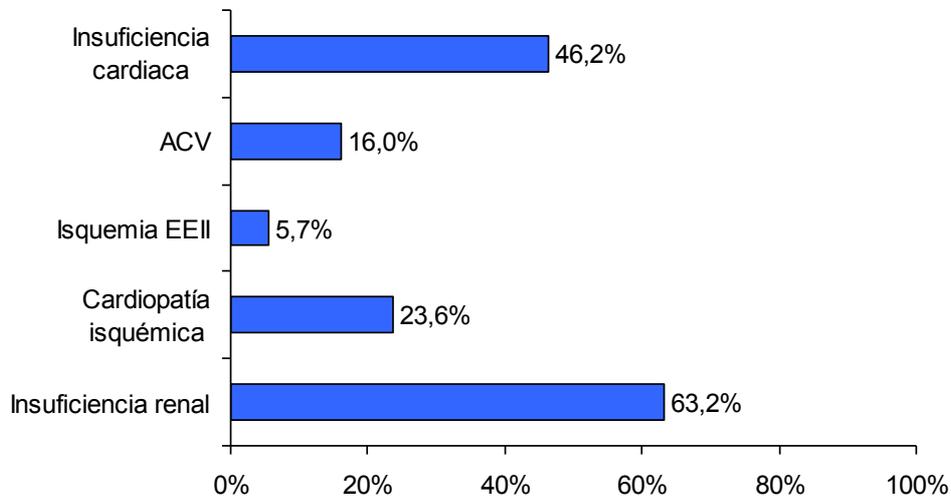
fumadores fueron varones y un 5.9% (4 sujetos) mujeres ($p < 0.001$). La dislipemia estaba presente en el 34.9% de los pacientes. Exceptuando el tabaquismo no hubo diferencias en función del sexo. (Figura 9).

Figura 9. Factores de riesgo vascular



En lo que respecta a las enfermedades asociadas a los factores de riesgo mencionados, la insuficiencia renal fue la de más frecuente, observándose en el 63.2% de los pacientes. El 23.6% de los pacientes presentaban cardiopatía isquémica mientras que el accidente cerebrovascular (ACV) y la enfermedad vascular periférica se registraron en el 16% y 5.7% de los pacientes respectivamente (Figura 10). El 36.8% (14 sujetos) de los pacientes con cardiopatía isquémica fueron varones y el 16.2% (11 sujetos) fueron mujeres ($p = 0.016$). No se observaron otras diferencias en función del sexo. El 17% de los pacientes presentó EPOC como comorbilidad asociada a la insuficiencia cardíaca.

Figura 10. Enfermedad vascular establecida.



Respecto a la propia insuficiencia cardiaca el 46.5% de los pacientes (49 sujetos) habían sido diagnosticados previamente (insuficiencia cardiaca prevalente) mientras que en el 53.8% de los casos (57 sujetos) se trataba del primer episodio (insuficiencia cardiaca incidente). No hubo diferencias en lo que respecta a la edad de presentación o el sexo entre los pacientes que presentaban IC previa y los presentaban el debut de la enfermedad. Ninguno de los factores de riesgo vascular fue más frecuente en los que presentaban IC previa. La proporción de insuficiencia renal fue significativamente superior, 73.5% en el grupo de IC previa frente al 54.4% de los que presentaban IC de debut ($p=0.042$). Dicha diferencia no se observó para el resto de enfermedades de origen cardiovascular. (Tabla 2)

Tabla 2. Factores de riesgo y enfermedad vascular en relación a IC previa.

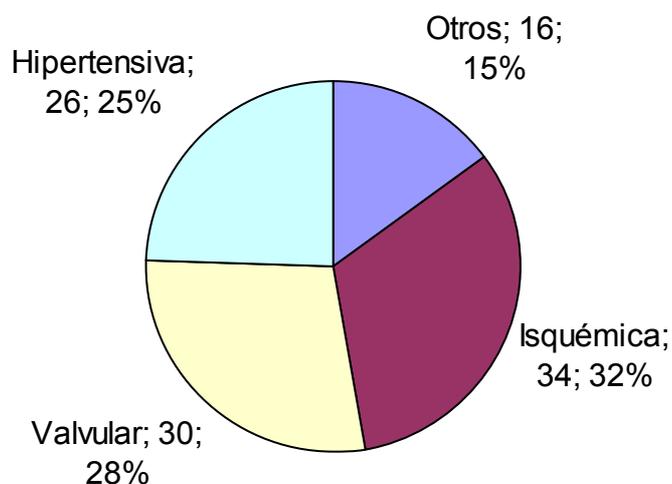
Factores de riesgo vascular/ Enfermedad vascular	IC debut	IC previa	significación estadística
HTA	84.2%	73.5%	p=0.17
DM	43.9%	46.9%	p=0.75
Tabaquismo	36.8%	26.5%	p=0.25
Dislipemia	38.6%	30.6%	p=0.39
Obesidad	47.4%	42.9%	p=0.64
Insuficiencia Renal	54.4%	73.5%	p=0.04
Cardiopatía isquémica	24.6%	22.5%	p=0.79
Enfermedad arterial periférica	5.3%	6.1%	p=0.84
AVC	17.5%	14.3%	p=0.64

En el momento del ingreso el 89.7 % de los pacientes se encontraba en una clase funcional III-IV de la NYHA. No hubo diferencias en la clase funcional al ingreso entre el grupo IC previa y el de IC de debut (p=0.689).

2. Etiología y factores precipitantes de descompensación de la IC

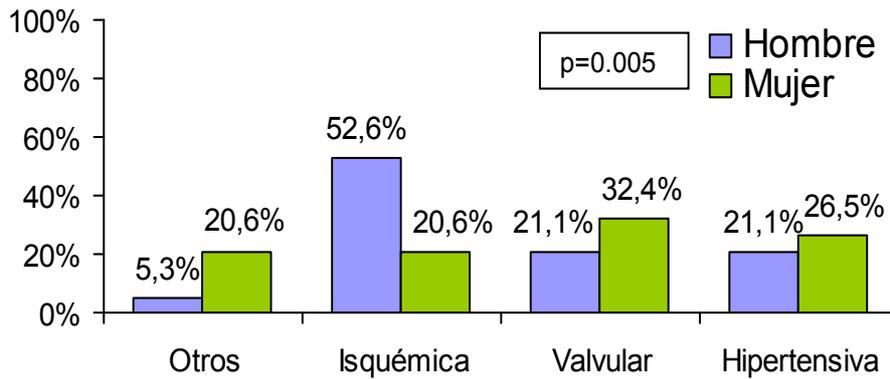
Respecto a la etiología de la IC, la cardiopatía isquémica fue la causa más frecuente, el 32.1% del total, seguida por la valvular y la hipertensiva con un 28.3% y un 24.5% respectivamente. La etiología no fue filiada en un 10.4% de los pacientes (Figura 11)

Figura 11. Etiología de la IC.



Globalmente, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las diversas causas de IC y sexo ($p=0.005$). En los varones, la cardiopatía isquémica fue la etiología más frecuente hallándose en el 52.6% de los casos. Por otro lado, la distribución de etiologías en la mujer fue más homogénea. De los 16 casos con etiología no filiada, el 87.5% fueron en mujeres (Figura 12.)

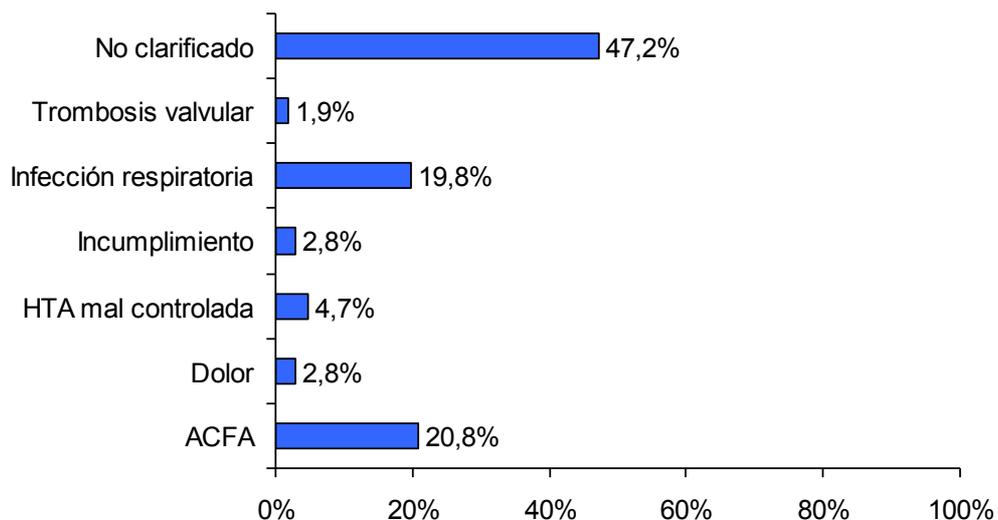
Figura 12. Etiología de la IC según sexo.



En cuanto a los factores de riesgo vascular, el tabaquismo se asoció de forma significativa a la etiología isquémica presentándose en el 58.8% de los que contaban con este antecedente ($p=0.001$).

En un 47.2% de los casos la causa precipitante de la IC no pudo ser identificada con exactitud. La fibrilación auricular y la infección respiratoria fueron las causas más frecuentes de descompensación. La totalidad factores precipitantes y sus porcentajes se resumen en la Figura 13.

Figura 13. Factores precipitantes de IC



Del total de la muestra, el 56.6% de los pacientes padecían fibrilación auricular. Dicha entidad se asoció de forma significativa a la IC de etiología valvular ($p=0.029$)

Todos los pacientes incumplidores del tratamiento eran hipertensos. La edad o el sexo no influyeron de forma alguna sobre las causas de descompensación.

3. Datos ecocardiográficos.

Del total de la muestra el 91.5% de los pacientes (97 sujetos) contaba con un ecocardiograma realizado durante el ingreso.

En el 71.1% de los pacientes (69 sujetos) se observó una FEVI preservada mientras que en el restante 28.9% (28 sujetos) se observó deprimida. La FEVI media de la muestra fue de 53.19 ± 13.53 .

Las mujeres presentaron con mayor frecuencia una FEVI preservada (80.3% vs 55.6%) mientras que en los varones predominó la FEVI deprimida (44.4% vs 19,7%). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.009$).

La edad no influyó de manera significativa sobre la FEVI.

Existió influencia de las principales etiologías de IC sobre la FEVI observada. La etiología isquémica se asoció a una FEVI deprimida de forma significativa ($p<0.001$) con una media de 40 ± 21 %, mientras que la valvular y la hipertensiva se asociaron a una FEVI preservada con medias de $55.17 \pm 10.28\%$ y 62.48 ± 7.89 % respectivamente. La totalidad de los pacientes con etiología no filiada tenían una FEVI preservada. (Tabla 3)

Tabla 3. Influencia de la etiología de la IC sobre la FEVI.

Etiología IC	FEVI<45	FEVI>45	significación estadística
	Porcentaje (número)	Porcentaje (número)	
Isquémica	60.6% (20)	39.4% (13)	$p<0.001$
Valvular	13.8% (4)	86.2% (25)	$p=0.032$
Hipertensiva	0% (0)	100% (25)	$p<0.001$

Los datos referentes a otros parámetros ecocardiográficos se resumen en la Tabla 4.

La aurícula izquierda se encontró dilatada en la mitad de los casos (media de 46.56 ± 8.9 mm) y el ventrículo izquierdo en más de un tercio de los pacientes. Más de la mitad de los pacientes tenían algún grado de hipertensión pulmonar.

El 30.9% de los pacientes mostraba signos ecográficos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), sin embargo solo en el 2.8% de los casos se hallaron signos de HVI en el electrocardiograma según los criterios de Sokoloff y/o Lewis. Se objetivaron alteraciones segmentarias de la contractilidad sugestivas de isquemia en el 37.1% de los pacientes. Un 28.3% mostró algún signo de isquemia en el registro electrocardiográfico. En un 13.2% de los casos se registró bloqueo completo de rama izquierda.

La presencia de alteraciones de la relajación no fue informada de forma sistemática encontrándose ausente este dato en el 67% (65 sujetos) de los pacientes. Lo mismo ocurrió con la valoración de las cavidades derechas que no se registró en el 16.7% de los casos (16 sujetos).

Tabla 4. Otros parámetros ecocardiográficos.

	Porcentaje (número pacientes)
Dilatación Aurícula Izquierda	50.9% (54)
Dilatación Ventrículo Izquierdo	35.1% (34)
Hipertensión Pulmonar	61.8% (60)
Dilatación Cavidades Derechas	29.9% (22)
Hipertrofia Ventricular Izquierda	30.9% (30)
Alteraciones Segmentarias Contractilidad	37.1% (36)
Alteraciones de la Relajación Ventricular	29.9% (29)

4. Tratamiento farmacológico.

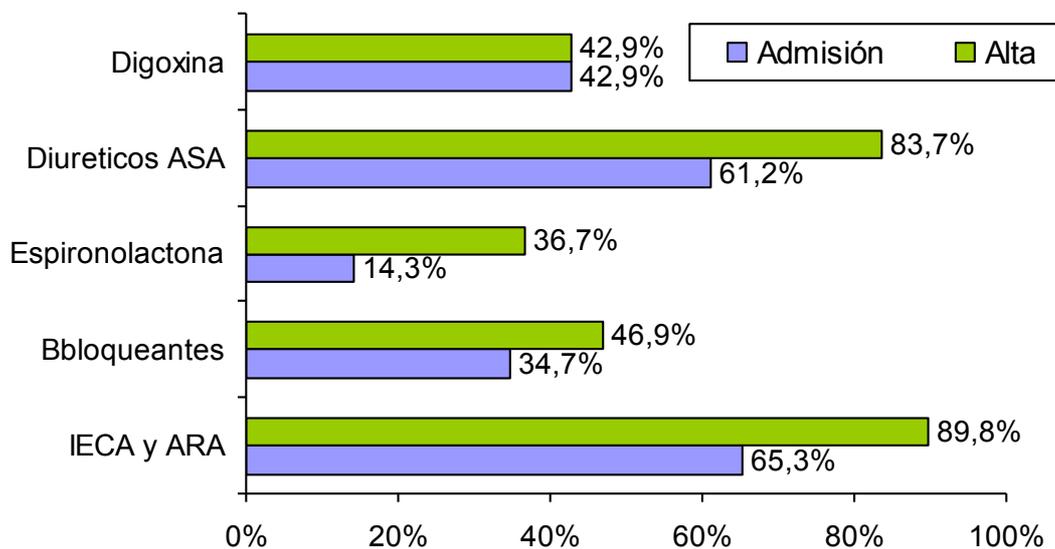
En la siguiente tabla se describe el grado de utilización de los fármacos implicados en el tratamiento de la IC previo al ingreso, en aquellos pacientes con IC prevalente (49 pacientes -46.2%-). Tabla 5.

Tabla 5. Fármacos utilizados en el tratamiento de la IC prevalente previo al ingreso.

Fármaco	n	%
IECA o ARA	32	68.1%
B bloqueantes	17	37%
Espironolactona	7	15.9%
Diuréticos de asa	30	68.2%
Digoxina	21	43.8%

En la Figura 14, se describen las modificaciones realizadas en el tratamiento de la IC prevalente tras la hospitalización por agudización.

Figura 14. Tratamientos a la admisión y al alta de los pacientes con IC prevalente..



5. Insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca

En la muestra la mediana de creatinina fue de 1.10 ± 0.6 mg/dl y la media del FG fue de 56.63 ± 24.40 ml/min.

El 67% de los pacientes (67 sujetos) presentaban algún grado de insuficiencia renal tal como se describe en la siguiente tabla. (Tabla 6)

Tabla 6. Grados de insuficiencia renal.

	Porcentaje (número de pacientes)
FG > 60 ml/min	36.8% (39)
FG 30-59 ml/min	53.8% (57)
FG 15-29 ml/min	8.5% (9)
FG < 15 ml/min	0.9 % (1)

La mediana de edad de los pacientes con insuficiencia renal (IR) fue superior (80 ± 9 años frente a 75 ± 7 años) de forma estadísticamente significativa ($p=0.001$). Se evidenció una correlación estadísticamente significativa y negativa entre edad y FG ($r = -0.484$, $p < 0.001$). Aunque se observó una mayor proporción de mujeres con insuficiencia renal (61.2% vs 38. 8%) las diferencias no fueron significativas.

La proporción de pacientes diabéticos o hipertensos con insuficiencia renal no fue mayor que en aquellos que no contaban con dichos factores de riesgo. De hecho, la insuficiencia renal se asoció a cifras de TA significativamente menores (Tabla 7). Además, se observó correlación positiva significativa entre la TAM y el FG ($r = 0.267$, $p=0.006$).

Tabla 7. Cifras de TA en función de la presencia de IR

	FG<60	FG>60	significación estadística
TAS	135.87±21.68	151.56±18.86	p<0.0001
TAD	76.39±15.17	86.87±14.74	p=0.001
TAM	96.21±16.09	108.43±14.92	p<0.0001

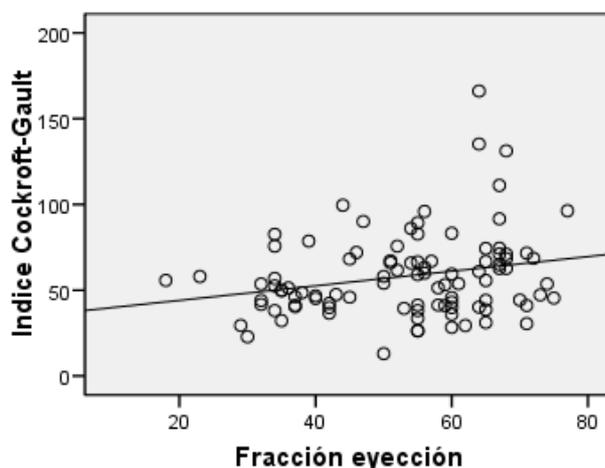
Los pacientes con IR tuvieron un IMC medio de 28.8 ± 5.8 que fue significativamente inferior ($p=0.002$) al de los pacientes sin IR (IMC 32.54 ± 5.74).

Aunque globalmente en los pacientes con IR predominó la FEVI preservada (58.6% de los casos), la FEVI media observada en los pacientes con $FG < 60$ ml/min fue significativamente inferior ($p=0.002$) que en aquellos que no tenían IR (FEVI $49.83 \pm 14.35\%$ vs FEVI 58.18 ± 10.52).

Los pacientes con FEVI deprimida presentaban un FG medio de $50,25 \pm 16.61$ ml/min, significativamente inferior ($p=0.015$) al de aquellos con FEVI preservada (FG 61.44 ± 26.58 ml/min).

Existió correlación positiva significativa entre la FEVI y el FG ($r = 0.234$, $p=0.021$). (Figura 15).

Figura 15. Correlación entre FEVI y FG



No se objetivó mayor proporción de pacientes con IR en ninguna de las tres etiologías principales de IC: isquémica, valvular o hipertensiva.

Las cifras medias de hemoglobina (Hb) al ingreso fueron similares en los pacientes con IR (12.99 g/dl) y sin ella (13 g/dl) sin diferencias significativas.

6. Análisis de los biomarcadores.

Se analizaron NT-proBNP, Cistatina C y factor de crecimiento hepatocitario (HGF) cuyas medianas se muestran a continuación. (Tabla 8.)

Tabla 8. Medianas de los biomarcadores analizados.

	mediana
NT-proBNP	2099 ± 3849 pg/ml
Cistatina C	1.33 ± 0.59 mg/L
HGF	1618 ± 1364.97 pg/ml

Tomando el NT-proBNP como referencia y considerando que sus concentraciones pueden verse modificadas por la edad, sexo, obesidad, insuficiencia renal, fibrilación auricular y fracción de eyección; se analizó como se comportaban los niveles de Cistatina C y HGF en dichas circunstancias. Los resultados se muestran en la tabla 9.

- Edad: La mediana de NT-proBNP aumentó significativamente a medida que aumentaba la edad. La mediana de Cistatina C también aumentó para cada tercil de edad aunque de forma no significativa. Tampoco se observaron diferencias significativas en los niveles de HGF con respecto a la edad.

- Sexo: Las concentraciones de NT-proBNP fueron mayores en hombres que en mujeres de forma significativa, mientras que el HGF se comportó de manera inversa mostrando unas concentraciones más elevadas en el sexo femenino. El sexo no tuvo ningún efecto sobre la Cistatina C.

- Obesidad: En cuanto a la influencia de la obesidad, se observó una mediana de NT-proBNP menor en individuos con un IMC superior a 30 kg/m² ($p=0.07$). En cambio la mediana de HGF fue mayor en aquellos pacientes con obesidad. En ninguno de los casos las diferencias fueron significativas. La presencia de obesidad no influyó en las concentraciones de Cistatina C.

- Insuficiencia renal: Los pacientes con FG inferior a 60 ml/min mostraron una mediana de NT-proBNP y Cistatina C significativamente superior a la de aquellos con FG superior a 60 ml/min. Los valores de HGF no se vieron influidos por la presencia de insuficiencia renal.

- FEVI: La mediana de NT-proBNP fue significativamente mayor en aquellos pacientes con FEVI inferior a 45%, mientras que la FEVI no tuvo influencia significativa sobre los niveles HGF ni de Cistatina C, aunque las concentraciones de esta última fueron mayores en el grupo de FEVI deprimida.

- Fibrilación auricular (ACFA): La presencia de ACFA no ejerció influencia alguna sobre ninguno de los tres biomarcadores.

Tabla 9. Biomarcadores y factores modificadores.

		NT-proBNP	Valor p	Cistatina C	Valor p	HGF	Valor p
Edad	< 75 años	1384 pg/ml	0,003	1,26 mg/L	0,452	1643,22 pg/ml	0,249
	75-81 años	2101 pg/ml		1,32 mg/L		1731,15 pg/ml	
	>75 años	3416,5 pg/ml		1,42 mg/L		1492,46 pg/ml	
Sexo	Hombre	3249,5 pg/ml	<0,001	1,30 mg/L	0,560	1385,68 pg/ml	0,004
	Mujer	1409 pg/ml		1,34 mg/L		1695,98 pg/ml	
IMC	< 30 kg/m ²	2802,5 pg/ml	0,075	1,31 mg/L	0,460	1497,49 pg/ml	0,106
	> 30 kg/m ²	1606 pg/ml		1,38 mg/L		1821,61 pg/ml	
FG	< 60 ml/min	3227 pg/ml	<0,001	1,52 mg/L	<0,001	1664,57 pg/ml	0,770
	>60 ml/min	1221 pg/ml		1,08 mg/L		1532,66 pg/ml	
FEVI	< 45%	4852 pg/ml	<0,001	1,40 mg/L	0,123	1562,81 pg/ml	0,501
	> 45%	1384 pg/ml		1,25 mg/L		1706,03 pg/ml	
ACXFA	Sí	2273 pg/ml	0,475	1,34 mg/L	0,359	1653,27 pg/ml	0,296
	No	2092,5 pg/ml		1,31 mg/L		1585,43 pg/ml	

Las concentraciones de Cistatina C y de HGF no se modificaron de forma significativa por ninguna de las tres causas de insuficiencia cardiaca. Sin embargo, sí se observaron diferencias en los niveles de NT-proBNP en función de la etiología siendo la mediana de NT-proBNP superior en los pacientes con IC de etiología isquémica. Los pacientes con IC de etiología hipertensiva fueron los que mostraron los niveles más bajos de NT-proBNP (Tabla 10).

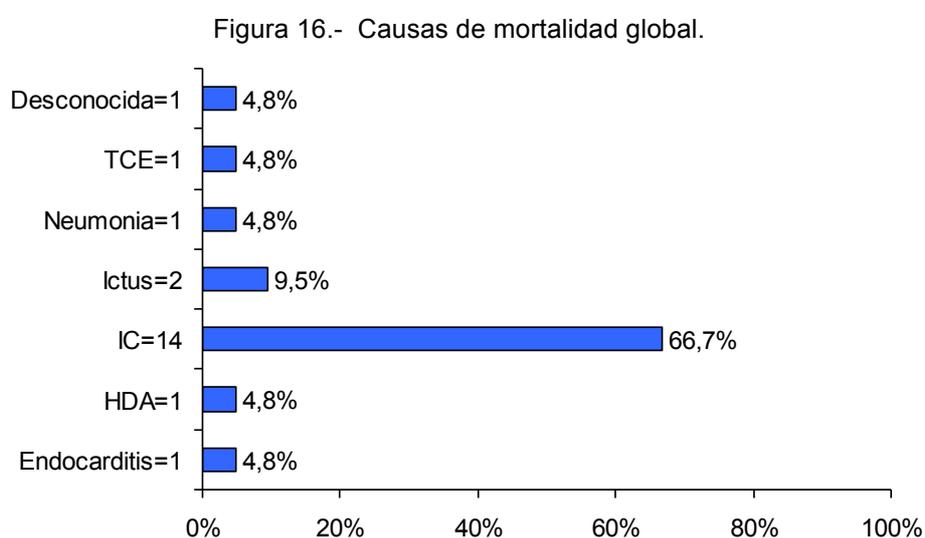
Tabla 10. Niveles de biomarcadores en función de la etiología de IC.

Etiología	Isquémica	Valvular	Hipertensiva	Valor p
NT-proBNP	5300.5 ± 7891 pg/ml	1744.5 ± 1859 pg/ml	925 ± 2119,7 pg/ml	<0.001
Cistatina C	1.55±0,7 mg/l	1.40±0,5 mg/l	1.48±0,4 mg/l	0,795
HGF	1902.9±630,6 pg/ml	1943.92±1345,2 pg/ml	2273.5±1653,6 pg/ml	0,470

7. Criterios de valoración final

7.1. Mortalidad cardiovascular

Al año de seguimiento el 21.69% de los pacientes (23 sujetos) habían fallecido, siendo el 78.26% de las muertes de etiología cardiovascular (18 sujetos). De todas las muertes, tres se produjeron durante el ingreso hospitalario, de las cuales solo una de ellas fue de etiología cardiovascular. En la figura 16 se desglosan las causas de mortalidad. Los pacientes que fallecían por causas cardiovasculares tardaban una mediana de 88 ± 212.50 días desde su inclusión en el estudio.



No hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular en relación con la edad o el sexo, tampoco en relación a los factores de riesgo vascular mencionados con anterioridad. Sin embargo los pacientes con FEVI deprimida, FG inferior a 60 ml/min y aquellos con antecedentes de IC previa mostraron un mortalidad cardiovascular significativamente mayor (Tabla 11).

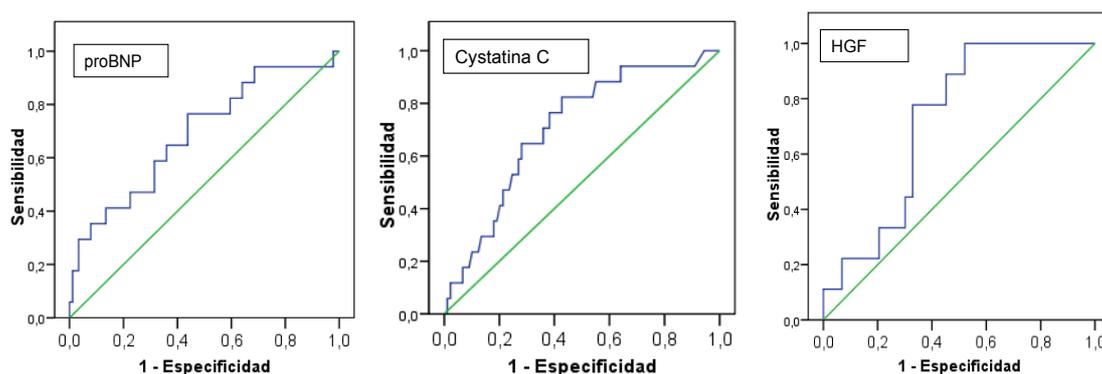
Tabla 11. Mortalidad cardiovascular en función de FEVI, FG y antecedente de IC.

		Mortalidad Cardiovascular n (%)		Valor p
		n	%	
FEVI	<45%	7	53.8%	0.033
	>45%	6	46.2%	
FG	<60 ml/min	15	88.2%	0.02
	> 60 ml/min	2	11.8%	
IC	Previa	12	70.6%	0.028
	Debut	5	29.6%	

Las medianas de los biomarcadores en los pacientes fallecidos por causa cardiovascular fueron 3136 ± 14172 pg/ml para NT-proBNP; $1,6 \pm 0,83$ mg/L para Cistatina C; y 4494.53 ± 2123.96 pg/ml para HGF.

Tras el análisis de las curvas ROC tanto NT-proBNP, Cistatina C y HGF, demostraron valor pronóstico para mortalidad cardiovascular con una AUC de 0.68 para NT-proBNP (IC 95%: 0.54 – 0.83; $p=0.0014$), AUC de 0.70 para Cistatina C (IC 95%: 0.58 – 0.83; $p=0.007$), AUC de 0.71 para HGF (IC 95%: 0.58 – 0.84; $p=0.033$). (Figura 17)

Figura 17. Curvas ROC de NT-proBNP, Cistatina C y HGF.



En la siguiente tabla se resumen los puntos de corte óptimos para cada biomarcador. (Tabla 12).

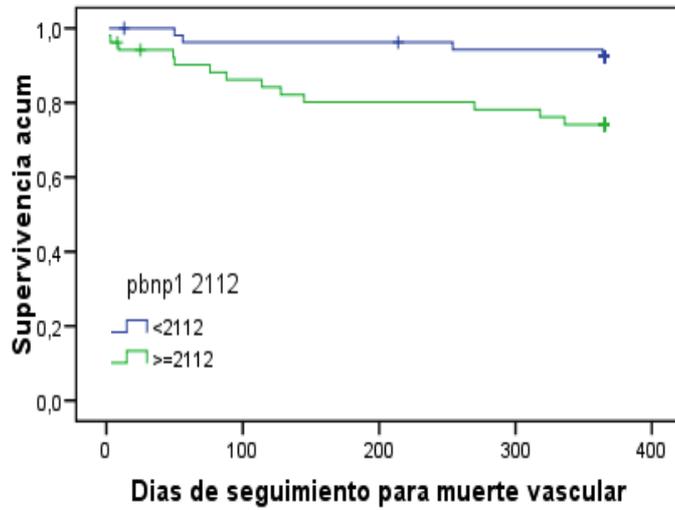
Tabla 12. Puntos de corte óptimos para cada biomarcador.

	Valor	Sensibilidad	Especificidad
NT-proBNP	2112 pg/ml	76%	56%
Cistatina c	1.38 mg/L	76%	61%
HGF	1608 pg/ml	88%	54%

Los tres biomarcadores fueron capaces de predecir la mortalidad cardiovascular anual de forma significativa cuando sus valores se situaban por encima de sus respectivos puntos de corte como se muestra en las siguientes curvas de supervivencia. (Figuras 18, 19 y 20)

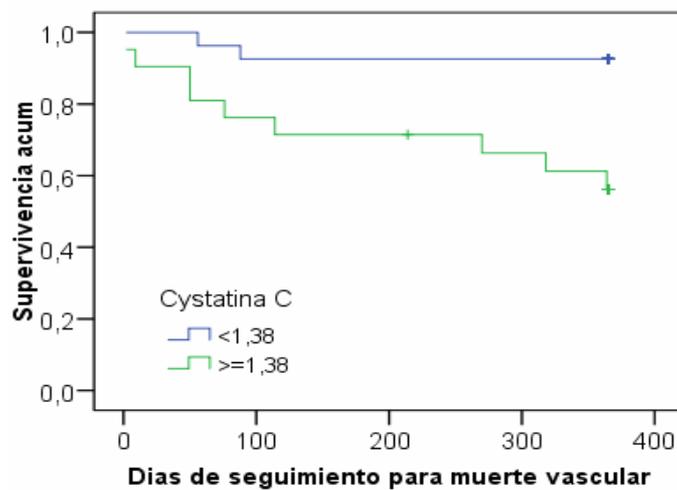
- NT-proBNP: Al año de seguimiento habían fallecido 13 pacientes con concentraciones de NT-proBNP por encima de 2112 pg/ml ($p=0.011$), lo que suponía un riesgo 5.51 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (OR 5.51 IC 95%: 1.24-11.76; $p=0.019$) que el de aquellos con concentraciones inferiores al punto dicho punto de corte. (Figura 18).

Figura 18. Kaplan-Meier de NT-proBNP. (Valor de $p=0.011$)



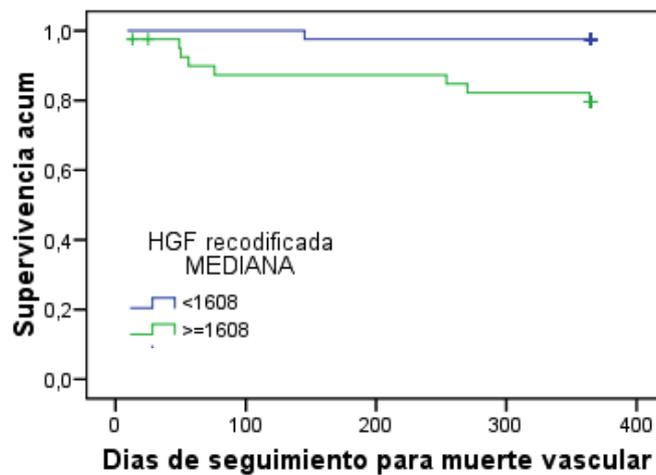
- Cistatina C: Al año de seguimiento habían fallecido 13 pacientes con concentraciones de Cistatina c por encima de 1.38 mg/L ($p=0.003$), lo que suponía un riesgo 7,3 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (OR 7.3 IC 95%: 1,53-14,41; $p=0.007$) que el de aquellos con concentraciones inferiores al punto dicho punto de corte. (Figura 19).

Figura 19. Kaplan-Meier de Cistatina C. (Valor de $p=0,003$)



- HGF: Al año de seguimiento habían fallecido 8 pacientes con concentraciones de HGF por encima de 1608 pg/ml ($p=0.011$), lo que suponía un riesgo 4.37 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (OR 4.37; IC 95%: 1.14-73.49; $p=0.037$) que el de aquellos con concentraciones inferiores al punto dicho punto de corte. (Figura 20).

Figura 20. Kaplan-Meier de HGF. (Valor de $p=0,011$)



7.2. Relación entre biomarcadores, FEVI e insuficiencia renal:

Teniendo en cuenta que la FEVI deprimida y la presencia de insuficiencia renal definida como $FG < 60$ ml/min conferían una mayor mortalidad cardiovascular, se analizó si los distintos biomarcadores aportaban una información adicional al pronóstico.

7.2.1. NT-proBNP

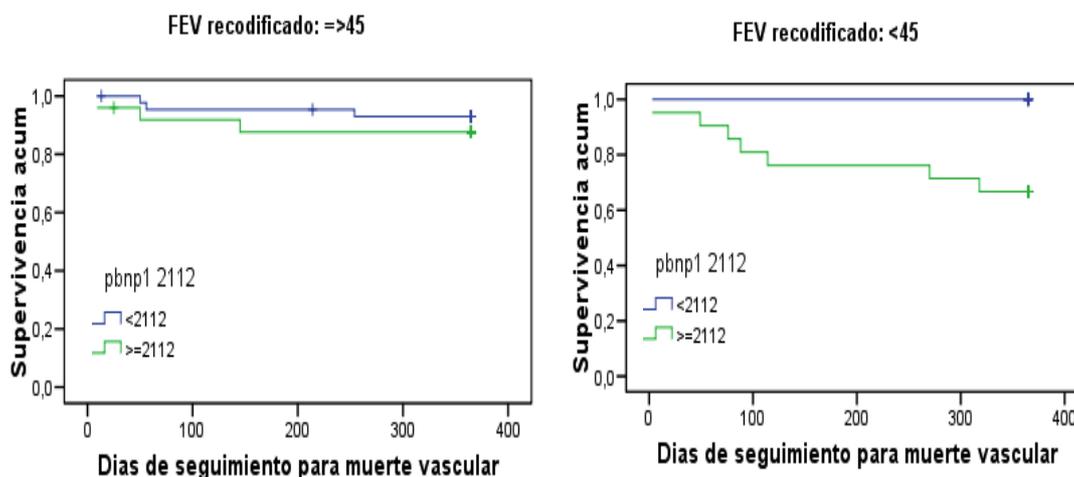
7.2.1.1. NT-proBNP y FEVI.

Se realizó un análisis de las curvas de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier. En el grupo de pacientes con FEVI preservada no se observaron diferencias significativas en la mortalidad CV entre aquellos con niveles NT-proBNP por encima de 2112 pg/ml respecto a los que estaban por debajo de este punto de corte. (log rank $p=0.438$). (Figura 21.)

En el grupo de pacientes con FEVI deprimida, se observó una tendencia no significativa a una mayor mortalidad en los pacientes que superaban los 2112 pg/ml de NT-proBNP, sin observarse eventos en aquellos con niveles de NT-proBNP inferiores (log rank $p=0.097$). (Figura 21).

Se observó una correlación negativa y estadísticamente significativa entre la FEVI y los valores de NT-proBNP ($r: -0.372$, $p<0.001$).

Figura 21. NT-proBNP. Curvas de supervivencia en función de FEVI.

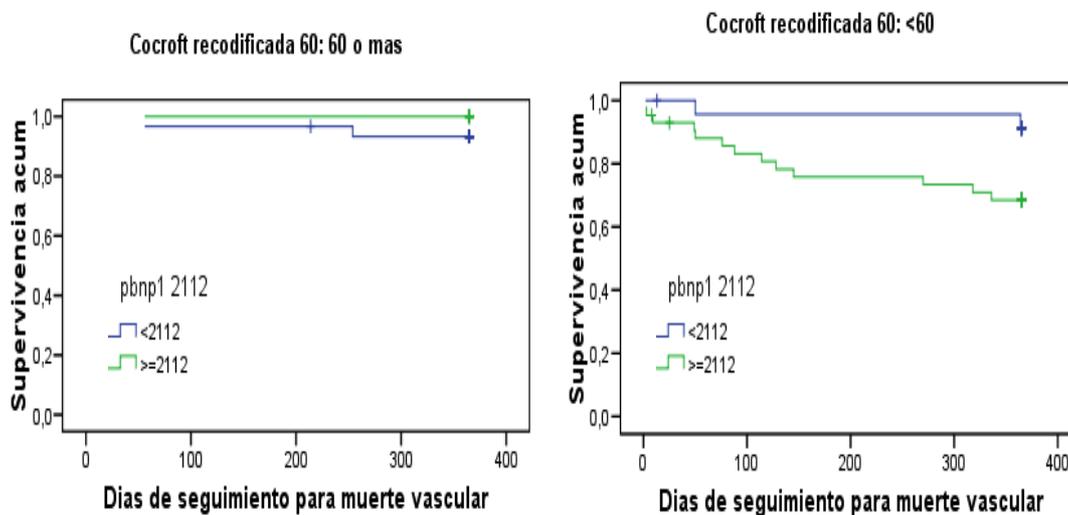


7.2.1.2. NT-proBNP e Insuficiencia Renal.

Respecto a la insuficiencia renal; en el grupo de pacientes con $FG > 60$ ml/min no se registraron eventos en aquellos sujetos con niveles de NT-proBNP superiores a 2112 pg/ml; sin embargo se produjeron 2 muertes en pacientes con niveles de NT-proBNP inferiores al punto de corte. Las diferencias no fueron significativas. (log rank $p=0.431$). (Figura 22).

Los pacientes con $FG < 60$ ml/min y niveles de NT-proBNP superiores a 2112 ng/ml mostraron un aumento significativo de la mortalidad CV (log rank $p=0.038$) con una tendencia a triplicar el riesgo de fallecer que aquellos con niveles inferiores al punto de corte (HR 3,61 $p=0,057$). (Figura 22).

Figura 22. NT-proBNP. Curvas de supervivencia en función de FG.



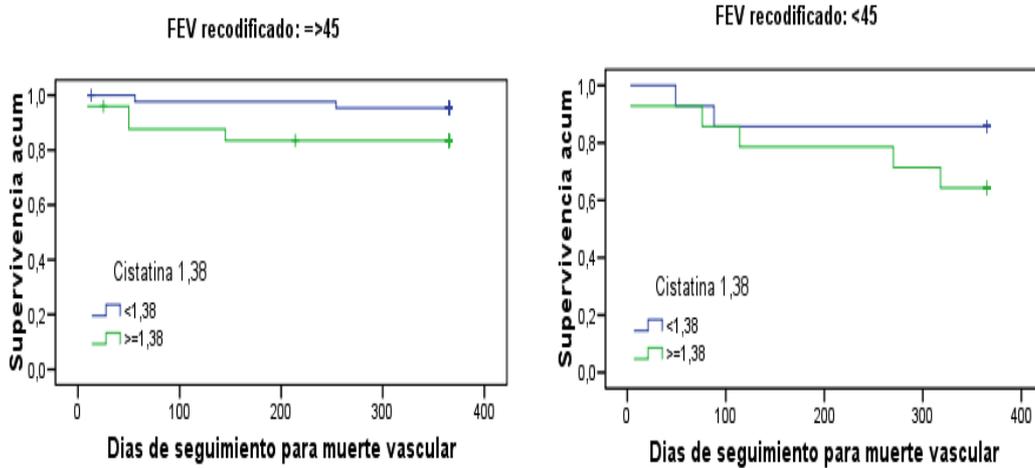
No se observó una correlación significativa entre el FG estimado mediante la formula de Cocroft-Gault y los niveles plasmáticos de NT-proBNP.

7.2.2. Cistatina C

7.2.2.1. Cistatina C y FEVI.

En los pacientes con FEVI deprimida no se observaron diferencias significativas (log Rank 0.224) en la mortalidad CV en función de los niveles de Cistatina C. El grupo de pacientes con FEVI preservada mostraba una tendencia no significativa a mayor mortalidad CV en aquellos que superaban los 1.38 mg/L de Cistatina C (log Rank 0.089). (Figura 23).

Figura 23. Cistatina C. Curvas de supervivencia en función de FEVI



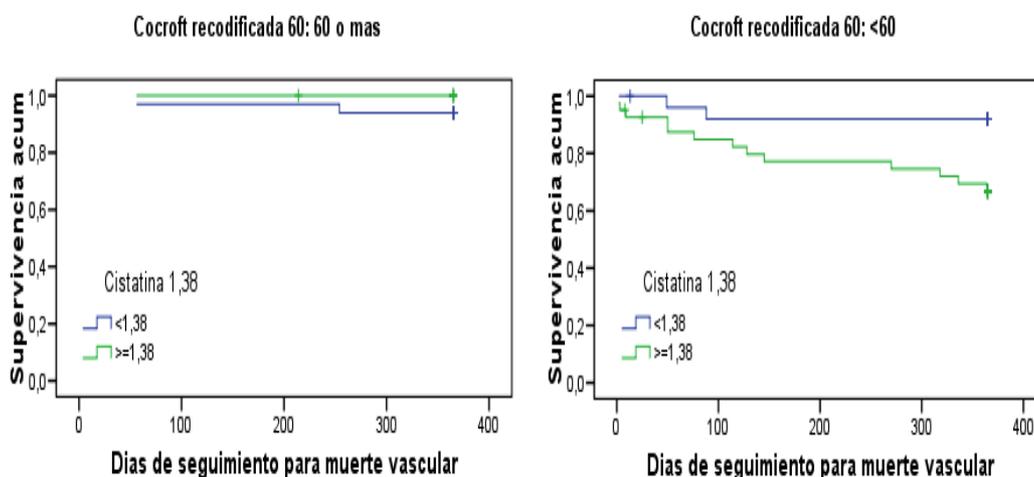
No se observó una correlación significativa entre la FEVI y los niveles de Cistatina C.

7.2.2.2. Cistatina C e Insuficiencia Renal.

En el grupo de pacientes con FG >60 ml/min no se observaron eventos en los pacientes con niveles de Cistatina C superiores a 1.38 mg/L registrándose 2 muertes en aquellos con niveles inferiores al punto de corte. Las diferencias no fueron significativas (log rank p=0.561).

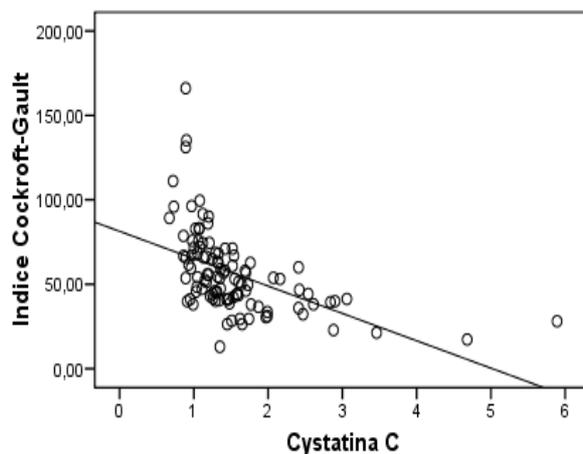
La mortalidad CV en el grupo de pacientes con FG <60 ml/min fue significativamente mayor en aquellos pacientes con valores de Cistatina C superiores a 1.38 mg/L (log rank 0.025), siendo el riesgo de fallecer por causas cardiovasculares 4 veces mayor que aquellos con niveles inferiores al punto de corte (HR 4,1 p =0,042). (Figura 24).

Figura 24. Cistatina C. Curvas de supervivencia en función de FG.



Se objetivó una relación inversa significativa entre cifras de FG calculadas según la formula de Cocroft-Gault y niveles de Cistatina C ($r: -0.503$, $p < 0.001$). (Figura 25)

Figura 25. Correlación lineal entre FG y concentraciones de Cistatina C.

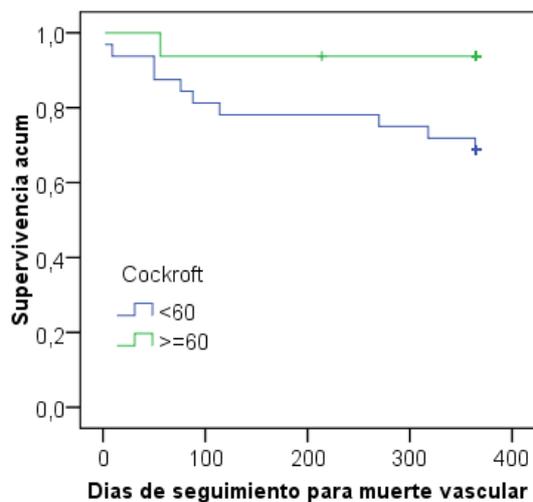


7.2.2.3. Cistatina C y DM.

Teniendo en cuenta que la DM se asocia a un peor pronóstico en los pacientes con IC y a un deterioro progresivo de la función renal se analizó si la Cistatina C discriminaba mejor el pronóstico de los pacientes con DM.

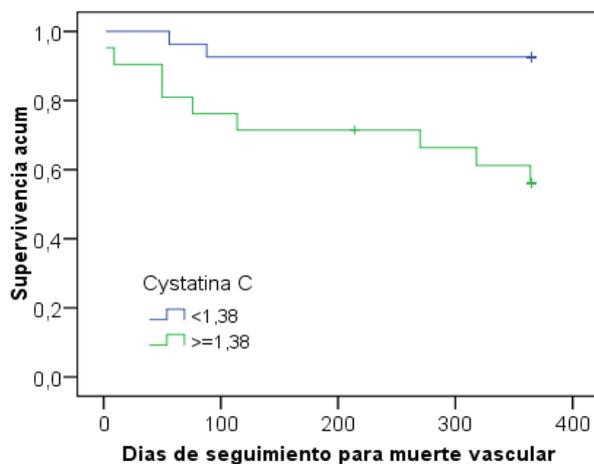
Se observó una tendencia no significativa a una mayor mortalidad CV en los pacientes diabéticos con $FG < 60$ ml/min (log rank $p=0.066$). (Figura 26).

Figura 26. DM. Curvas de supervivencia en función de FG.



La mortalidad CV en los pacientes diabéticos fue significativamente mayor en aquellos pacientes con valores de Cistatina C superiores a 1.38 mg/L (log rank 0.003), siendo el riesgo de fallecer por causas cardiovasculares 7 veces mayor que aquellos con niveles superiores al punto de corte (HR 7.16 IC 95% 0.70-43.13; $p=0.012$. (Figura 27).

Figura 27. DM. Curvas de supervivencia en función de Cistatina c.



7.2.3. HGF

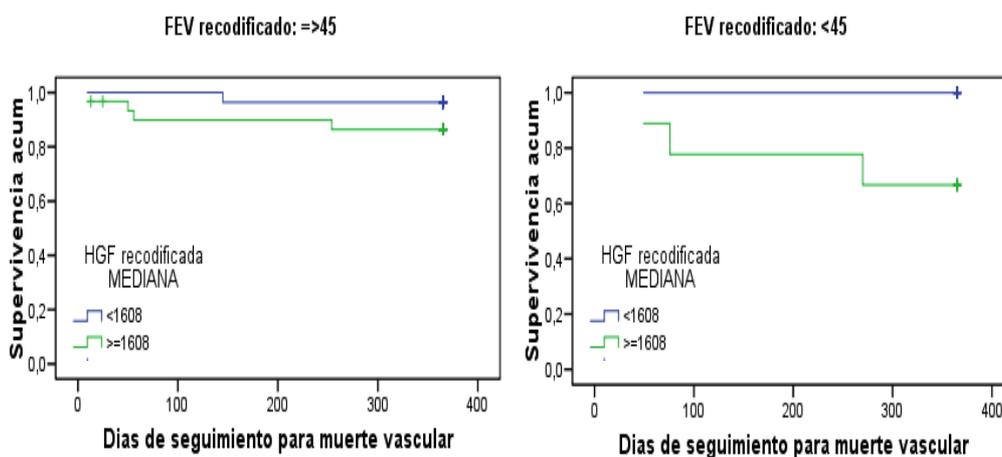
Solo en 80 pacientes se obtuvo determinación de HGF.

7.2.3.1. HGF y FEVI.

En los pacientes con FEVI preservada y niveles de HGF por encima de 1608 pg/ml se observó una tendencia no significativa a mayor mortalidad CV (log rank $p=0.17$). (Figura 28).

En el grupo de pacientes con FEVI $<45\%$ aquellos con niveles de HGF superiores al punto de corte mostraron un aumento significativo de la mortalidad CV (log rank $p=0.033$) aunque el riesgo relativo no resultaba clínicamente significativo (HR 0.9 IC 95%: 0-146.21, $p=0.009$). No se registraron eventos en aquellos pacientes con niveles de HGF inferiores a 1608 pg/ml. (Figura 28).

Figura 28. HGF. Curvas de supervivencia en función de FEVI.



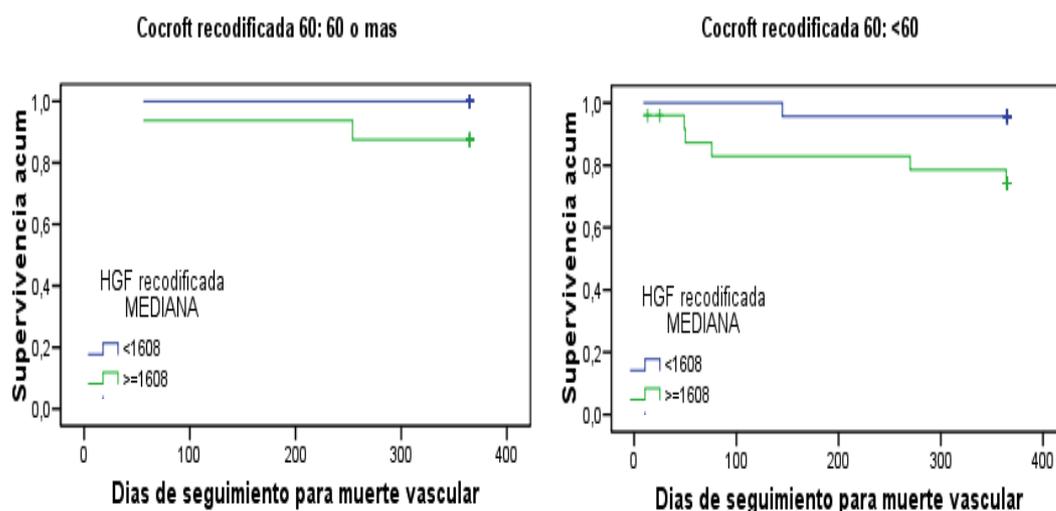
No existió una correlación significativa entre FEVI y niveles de HGF.

7.2.3.1. HGF e Insuficiencia Renal.

Los pacientes con $FG > 60$ y niveles de HGF elevados por encima del punto de corte presentaron una tendencia a fallecer más por causas cardiovasculares que aquellos con niveles inferiores (subgrupo que no mostró eventos), aunque dicha tendencia no fue significativa (log rank $p=0.127$). (Figura 29).

Sin embargo en aquellos con $FG < 60$ y niveles de HGF superiores a 1608 ng/ml se registro una mortalidad cardiovascular significativamente mayor (log rank 0.042) siendo la tendencia a fallecer por dicho motivo 3 veces mayor (HR 3.0 IC 95%: 0.018-1.245, $p=0.079$). (Figura 29).

Figura 29. HGF. Curvas de supervivencia en función de FG.



No existió una correlación significativa entre FG y niveles de HGF.

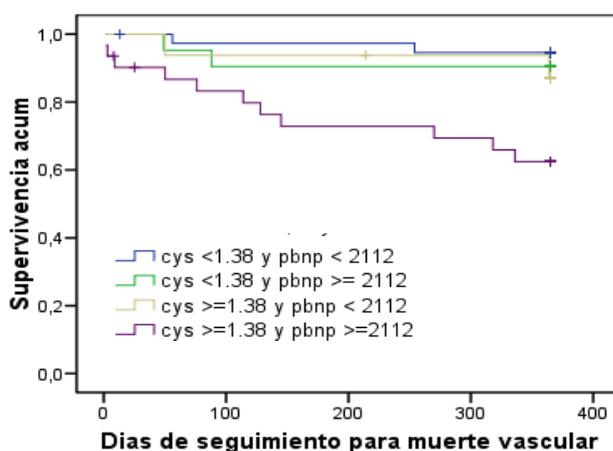
7.3. Relación entre los distintos biomarcadores

Tomando como referencia al NT-proBNP, como marcador pronóstico ya constatado en otros estudios, se analizó si Cistatina C o HGF añadían valor pronóstico adicional en términos de mortalidad CV.

7.3.1. NT-proBNP y Cistatina C

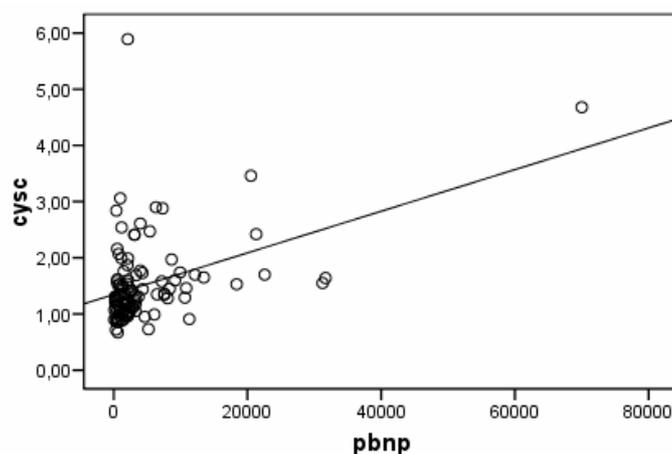
El análisis de mortalidad mediante el test de Kaplan-Meier objetivó que al combinar ambos biomarcadores, los pacientes con niveles de NT-proBNP y Cistatina C por encima de sus respectivos puntos de corte de forma simultánea, tenían una mayor mortalidad CV que aquellos que se encontraban en alguno de los otros tres supuestos ($p= 0.002$). El riesgo de fallecer por causa CV fue 7 veces superior en este subgrupo (HR 8.42 IC 95% 1.86-38.03; $p=0.006$) (Figura 30).

Figura 30. Relación entre NT-proBNP y Cistatina C. Curvas de supervivencia.



Existió una correlación positiva significativa entre niveles de NT-proBNP y niveles de Cistatina C ($r=0.370$, $p<0.0001$). (Figura 31).

Figura 31. Correlación lineal entre NT-proBNP y Cistatina C.



7.3.2. NT-proBNP y HGF

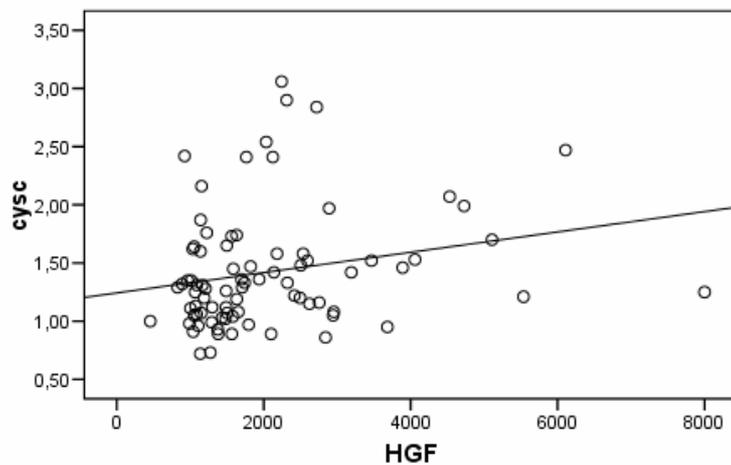
La determinación de HGF añadida a la determinación de NT-proBNP no añadió información al pronóstico en términos de mortalidad CV. No se produjeron eventos en los pacientes que presentaban de forma simultánea niveles de HGF y de NT-proBNP por encima de sus respectivos puntos de corte.

7.3.3. Cistatina C y HGF

El análisis de mortalidad mediante el test de Kaplan-Meier objetivó que al combinar ambos biomarcadores, los pacientes con niveles de HGF por encima del punto de corte establecido presentaban una tendencia no significativa a mayor mortalidad CV independientemente de si asociaban niveles de Cistatina C superiores a 1.38 mg/L ($p= 0.054$).

Existió una correlación positiva significativa entre niveles de Cistatina C y concentraciones de HGF($r=0.262$, $p=0.017$). (Figura 32).

Figura 32. Correlación lineal entre Cistatina C y HGF.



7.4. Análisis Multivariable

En el análisis univariado los parámetros de función renal estudiados, la tensión arterial media (TAM), la FEVI deprimida y los niveles de biomarcadores, se relacionaron con un mayor riesgo de morir por causas cardiovasculares. (Tabla 13).

Tras la realización del análisis multivariable, sólo la diabetes mellitus (DM) , las cifras de TAM y las concentraciones de Cistatina C conferían de forma significativa un mayor riesgo de mortalidad CV. La presencia DM se asociaba a un riesgo 3 veces superior de fallecer por causas cardiovasculares (HR 3.15 IC 95% 1.14-8.65, p= 0.027). Existía una relación inversa entre las cifras de tensión arterial y la mortalidad CV de forma que el riesgo de fallecer por dicho motivo se multiplicaba por 0.92 por cada descenso de 1 mmHg en la TAM (HR 0.92 IC 95% 0.89-0.96, p<0,001). Por cada elevación de 1 mg/L de Cistatina C el riesgo de fallecer al año por causas cardiovasculares se incrementaba casi el doble (HR 1.87 IC 95% 1.13-3.07, p= 0.014). (Tabla 13).

Tabla 13. Análisis bivariante y multivariable de mortalidad vascular al año.

Variable	Bivariante		Multivariable	
	HR(95% IC)	Valor de p	HR (95% IC)	Valor de p
Edad	1.01 (0.93-1.10)	0.65	-	NS
Sexo	0.60 (0.23-1.56)	0.29	-	NS
DM	2.29 (0.84-6.21)	0.10	3.15 (1.14-8.62)	0.027
NYHA (II sobre III)	0.99 (0.22-4.61)	0.99	-	NS
NYHA (II sobre IV)	0.83 (0.16-4.15)	0.82		
FEVI<45%	0.33 (0.11-0.99)	0.049	-	NS
TAM (mmHg)	0.93 (0.90-0.96)	<0.001	0.92 (0.89-0.96)	<0.001
FC (ppm)	0.99 (0.97-1.01)	0.43	-	NS
Urea (mg/dl)	1.01 (1.00-1.03)	0.013	-	NS
Creatinina (mg/dl)	2.88 (1.13-6.29)	0.025	-	NS
FG < 60 ml/min*	0.20 (0.46-0.87)	0.033	-	NS
Sodio (mg/dl)	0.99 (0.88-1.11)	0.86	-	NS
Hb (g/dl)	0.95 (0.76-1.19)	0.68	-	NS
NT-proBNP >2112 pg/ml	3.83 (1.25-11.76)	0.019	-	NS
Cistatina c (mg/L)	1.57 (1.08-2.29)	0.017	1.87 (1.13-3.07)	0.014
HGF > 1618 ng/ml	9.18 (1.14- 73.49)	0.037	-	NS

DISCUSIÓN

1. Características de la muestra

Las características basales de la población a estudio, son similares a las de estudios epidemiológicos previos en los que se observa que los pacientes ingresados en los Servicios de MI son ancianos, en su mayoría mujeres y con una elevada proporción de casos de IC con FEVI preservada. Llama la atención respecto al análisis epidemiológico realizado en 2002 por el Grupo de Trabajo en Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), que en nuestra muestra los pacientes son ligeramente más ancianos, habiendo aumentado también la proporción de mujeres. Consideramos que estos datos reflejan el progresivo envejecimiento de nuestra población asociado a una también conocida mayor supervivencia del sexo femenino en la población general. También es destacable una mayor proporción de pacientes con IC de etiología isquémica, en detrimento de la hipertensiva, con respecto a los principales registros de IC, a pesar de que el porcentaje de pacientes hipertensos es superior (226,227) Este hecho podría estar en relación con la intensificación en control de HTA que se ha realizado de manera global en los últimos años, de manera que la progresión a la IC y los ingresos hospitalarios a consecuencia de la enfermedad hayan disminuido (228,229) .

En relación al registro SEMI, en nuestro estudio, constatamos una mayor proporción de individuos con ecocardiograma realizado. Este incremento podría atribuirse a que nuestra serie está sesgada para aquellos pacientes con grados elevados de dependencia física o mental que fueron excluidos del estudio, es en este tipo de pacientes (que sí fueron incluidos en el registro SEMI) donde se suele obviar la realización de un ecocardiograma de forma reglada. Respecto a la función ventricular, en nuestra serie el porcentaje de pacientes con FEVI preservada es superior al de otros estudios, probablemente porque comprende a pacientes de edad más avanzada y mayor proporción de mujeres.

A grandes rasgos, en nuestra serie, podríamos distinguir dos grandes grupos desde el punto de vista epidemiológico, el de pacientes varones con IC de etiología isquémica y FEVI deprimida, y otro formado por mujeres con IC de etiología hipertensiva o valvular y FEVI preservada.

Es pertinente resaltar que el tabaquismo fue el único factor de riesgo que se asoció significativamente a la IC de etiología isquémica, siendo varones un 80% de los fumadores o exfumadores. De este modo la relación entre la cardiopatía isquémica y el sexo masculino puede resultar influida por el hábito tabáquico.

Es también destacable el hecho de que en nuestra población, la práctica totalidad de los pacientes en los que no se pudo determinar la etiología de la IC, fueran mujeres con FEVI preservada. Esta observación puede sugerir un sobrediagnóstico de IC en este reducido número de pacientes siendo los síntomas atribuibles a otras patologías. No obstante la estricta aplicación de los criterios de IC utilizados (5) y la detección de concentraciones elevadas de NT-proBNP, son argumentos suficientes para descartar esta posibilidad. Consideramos probable, en este subgrupo, la existencia de una miocardiopatía subclínica relacionada con la presencia de HTA o DM insuficientemente controladas .

En más de la mitad de las valoraciones ecocardiográficas efectuadas no se comunicó la presencia de alteraciones de la relajación, como el índice E/E', de forma sistemática. Una mala "ventana" ecocardiográfica en pacientes con sobrepeso o ancianos, y la ausencia de un claro consenso para el diagnóstico de IC con FEVI preservada durante la fase de inclusión del estudio, pueden explicar el hallazgo. Este dato evidencia la discordancia existente entre la valoración clínica y la valoración ecocardiográfica, a pesar de la aprobación, por parte de la ESC en el año 2007, de un documento de consenso específico para el diagnóstico de la IC con FEVI preservada (31). Actualmente las dificultades en el diagnóstico de IC con FEVI preservada todavía persisten y los criterios diagnósticos propuestos por la ESC han sido considerados poco prácticos por algunos autores (16).

Tanto la mortalidad anual como la mortalidad intrahospitalaria fueron ligeramente inferiores a las referenciadas en otros estudios (226,227,139). Esta diferencia es atribuible a la exclusión de pacientes que precisaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos, de aquellos con síndrome coronario agudo y de los pacientes con insuficiencia renal severa. La exclusión de pacientes con mayor grado de dependencia y por lo tanto más frágiles también puede haber contribuido.

La estancia media fue similar a la encontrada en el análisis epidemiológico del registro SEMI 2002.

Respecto a los motivos de descompensación observamos que, de forma similar a los resultados del registro SEMI 2002, las dos causas más frecuentes fueron la infección respiratoria y las arritmias. En nuestro análisis el porcentaje de pacientes con un motivo de descompensación no filiado fue mucho mayor, este resultado lo atribuimos a una valoración clínica más estricta para determinar la causa de la agudización y en concreto para efectuar el diagnóstico de infección respiratoria.

La insuficiencia renal es uno de los marcadores de riesgo mas potentes de mortalidad tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados con insuficiencia cardiaca (239). De forma similar a otros estudios (227) un 67% de los pacientes de nuestra serie presentaba insuficiencia renal entendida como FG inferior a 60 ml/min, asociándose esta situación a una mayor mortalidad.

Aunque la prevalencia de insuficiencia renal era mayor en aquellos pacientes más ancianos, ningún otro factor se asoció a mayor prevalencia de la misma. Es interesante observar que en el grupo de pacientes con FG inferior a 60 ml/min no hubo mayor prevalencia de DM ni de HTA, entidades reconocidas como principales factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal. Sin

embargo se detectó insuficiencia renal en el 73.5% de los pacientes con IC prevalente.

Cabe considerar por lo tanto la existencia de una relación directa entre insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, siendo esta última consecuencia de la primera; esta relación que quedaría incluida en la nueva definición de SCR propuesta por la Acute Dialysis Quality Initiative. Su definición que fue aceptada de forma unánime en el año 2009, en una conferencia de consenso realizada con el propósito de unificar los criterios diagnósticos y la clasificación del SCR (231).

El SCR se contempla como aquella situación en la que el corazón o el riñón producen un daño recíproco sobre el otro órgano, ya sea de forma aguda o crónica. En su clasificación se distinguen 5 subgrupos. El SCR agudo o tipo 1, es aquel que cursa con un empeoramiento agudo de la función cardíaca que produce una alteración sobre la función renal también de forma aguda. El SCR crónico o tipo 2, aquel en que alteraciones crónicas de la función cardíaca producen empeoramiento de la función renal progresivo. El renocardiaco agudo o tipo 3, es aquel en el que un empeoramiento brusco de la función renal conduce a un fallo cardíaco. El renocardiaco crónico o tipo 4, aquel en el que el deterioro progresivo de la función renal conduce a un fallo cardíaco progresivo. Por último se distingue el SCR secundario o tipo 5, en el cual, una entidad concreta puede afectar a ambos sistemas de forma simultánea como podría ser el caso de la DM. Los autores de dicha clasificación reconocen que los pacientes pueden figurar en distintas categorías ya que estas no constituyen compartimentos estancos (231).

2. Comportamiento de los biomarcadores y análisis de su poder predictivo

De forma global observamos, de acuerdo con la literatura existente, que de los tres biomarcadores analizados en nuestro trabajo, el NT-proBNP es el que muestra mayor variabilidad en sus concentraciones plasmáticas puesta de manifiesto por el amplio rango de valores detectados en la población estudiada. Así mismo, las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP se ven influenciadas, de modo importante, por distintas variables epidemiológicas como la edad y el sexo; y por variables clínicas como la insuficiencia renal, la FEVI deprimida o la etiología isquémica. En todas estas circunstancias, del mismo modo que en pacientes más ancianos o de sexo masculino, los niveles del péptido detectables en sangre fueron superiores.

Igualmente acorde con estudios previos, las concentraciones de NT-proBNP tendieron a ser inferiores en pacientes con mayor IMC, aunque de forma no significativa en nuestra serie. Ello es atribuible a que la mayor parte de los sujetos de la muestra se encontraban en el rango de sobrepeso u obesidad, hecho que daría lugar a diferencias más sutiles (118).

Tanto Cistatina C como HGF muestran menor variabilidad en sus concentraciones plasmáticas. Se aprecia un rango de valores estrecho y similar al objetivado en estudios previos realizados sobre un mayor tamaño muestral. La influencia que ejercen otras variables clínico-epidemiológicas sobre Cistatina C y HGF, también es menor que ejercen sobre NT-proBNP (202, 232, 222).

En el caso de la Cistatina C era predecible observar concentraciones plasmáticas superiores en pacientes con insuficiencia renal puesto que, como se ha comentado con anterioridad, Cistatina C es un marcador más sensible de disfunción renal (233,234).

En nuestra serie, las concentraciones plasmáticas de HGF solo se modifican con el sexo, siendo las mujeres las que presentan niveles superiores, de forma contraria a lo que ocurre con NT-proBNP.

Los tres biomarcadores demostraron ser buenos predictores de mortalidad cardiovascular con una sensibilidad y especificidad similar a la de otros estudios donde concretamente el NT-proBNP ha demostrado valor pronóstico añadido a otras variables clínicas (112)

En el análisis descriptivo, además del hecho de haber manifestado clínica de IC previamente, tanto tener una FEVI deprimida como un FG inferior a 60 ml/min al ingreso, demostraron asociarse a mayor mortalidad cardiovascular. Dado que ambas son variables fáciles de obtener en la práctica clínica, se valoró si cada uno de los biomarcadores analizados podría añadir información pronóstica en estos dos escenarios.

2.1 Biomarcadores y FEVI.

2.1.1 NTproBNP y FEVI:

El grupo de pacientes con FEVI preservada y cifras de NTproBNP superiores al punto de corte no registró mayor mortalidad CV en nuestro estudio.

Del mismo modo, el NTproBNP se comportó de forma neutra en términos de mortalidad CV en los pacientes con IC y FEVI deprimida. Solamente se observó una tendencia no significativa a mayor mortalidad CV en aquellos con concentraciones del péptido superiores al punto de corte establecido en 2112 pg/ml. Por lo tanto NTproBNP parece añadir escasa información pronóstica a la determinación ecocardiográfica de la FEVI..

Estos hallazgos contrastan con los obtenidos en otros estudios donde se le confiere a NTproBNP un valor pronóstico independiente de la FEVI, e incluso superior, tanto en pacientes con IC y disfunción sistólica como en aquellos con FEVI preservada (112,235).

Existen diversas explicaciones para esta discrepancia. En primer lugar, conviene recordar que existe una importante variabilidad en el punto de corte de NTproBNP utilizado para predecir pronóstico en los diferentes estudios. Si tomamos como referencia el estudio ICON (estudio multicéntrico que analizó una población de 1256 pacientes) observamos que la mayor mortalidad global a los 76 días posteriores al ingreso se registra en aquellos pacientes con cifras de NTproBNP por encima de 5180 pg/ml (112), un punto de corte muy superior al establecido para nuestra población.

En segundo lugar, debemos considerar que el pequeño tamaño muestral de nuestra serie puede haber influido en este resultado.

Por último, es probable que se haya perdido potencia al analizar solamente la mortalidad CV y no la global en una muestra de características como la nuestra.

2.1.2 Cistatina C y FEVI

En nuestra serie, Cistatina C no añade información al mal pronóstico ya detectado para los pacientes con FEVI deprimida. Sin embargo es en el grupo de pacientes con FEVI preservada donde se observa una tendencia no significativa a mayor mortalidad CV, cuando las concentraciones de Cistatina C superan el punto de corte de 1.38 mg/L.

Naruse et al. demostraron en su muestra, que Cistatina C puede ser un marcador pronóstico más potente que la FEVI. A pesar de no haber analizado de forma independiente al grupo con FEVI preservada, plantean como posibilidad que la presencia de casi un 40% de pacientes con FEVI preservada haya podido aumentar la potencia de la Cistatina C como factor pronóstico frente al deterioro función sistólica (236). Tampoco otros autores, que han estudiado el valor pronóstico de Cistatina C en poblaciones con una elevada proporción de pacientes con FEVI preservada han analizado su capacidad predictiva en este subgrupo de forma específica (202).

Se ha demostrado en estudios previos que Cistatina C posee capacidad para predecir el desarrollo de IC tanto sistólica como diastólica en pacientes con factores de riesgo (209). Precisamente son los parámetros ecocardiográficos relacionados con el diagnóstico de IC con FEVI preservada los que se han relacionado con concentraciones plasmáticas de Cistatina C más elevadas (237) en estadios preclínicos de la enfermedad.

Hasta el momento solo el estudio de Carrasco et al., ha analizado el valor pronóstico de Cistatina C exclusivamente en pacientes con FEVI preservada demostrando una mayor mortalidad global y reingresos por IC en aquellos pacientes con concentraciones de Cistatina C más elevadas (232).

En nuestra población existen algunas diferencias, respecto al estudio de Carrasco, que podrían explicar porque la mayor mortalidad CV en pacientes con FEVI preservada no alcanza significación estadística.

A pesar de que las características epidemiológicas son muy similares, nuestra muestra es de menor tamaño y con una mortalidad global también inferior aunque acorde con otros trabajos (202, 204). Mientras Carrasco et al realizaron el análisis de los cuartiles de Cistatina C, valorando la capacidad de la misma para predecir la combinación de mortalidad global y reingresos por IC; nosotros utilizamos un solo punto de corte y planteamos un objetivo más estricto como es la mortalidad cardiovascular. De hecho el punto de corte definido para nuestra serie quedaría comprendido en el segundo cuartil del estudio de Carrasco et al, habiéndose observado en su serie una mayor mortalidad en los cuartiles tercero y cuarto (232).

Considerando que en nuestro estudio, los pacientes con FEVI preservada presentaban un FG medio superior al de aquellos con disfunción sistólica, es difícil atribuir exclusivamente a una disfunción renal preclínica, detectada por concentraciones elevadas de Cistatina C, la mayor tendencia a la mortalidad de aquellos pacientes con niveles elevados del biomarcador y FEVI preservada. La ausencia de correlación entre FEVI y Cistatina C, cuando sí se observa una correlación positiva entre FEVI y FG, apoya esta teoría. Por

este motivo podemos especular, del mismo modo que Carrasco et al, que el valor pronóstico de Cistatina C puede deberse a mecanismos no relacionados con el deterioro de la función renal.

Según la exposición anterior, se ha considerado que Cistatina C puede ser superior a la FEVI como herramienta para predecir el pronóstico de la IC, en nuestra serie, esta observación no se confirma en los pacientes con FEVI deprimida. Mientras otros autores han realizado un análisis por cuartiles de Cistatina C para valorar su capacidad predictiva (236), nosotros hemos utilizado un punto de corte concreto en una muestra de pequeño tamaño. Es posible que por tratarse de un subgrupo poblacional con enfermedad mucho más avanzada, la determinación de Cistatina C en pacientes con FEVI deprimida no ayude a discriminar un mayor riesgo. Desconocemos si utilizando un punto de corte superior a 1,38 mg/L y/o incrementando el tamaño muestral sería posible detectar diferencias significativas.

2.1.3 HGF y FEVI

En nuestro análisis se ha registrado mayor mortalidad en el grupo de pacientes con FEVI deprimida y concentraciones de HGF superiores al punto de corte, dato que no se observa en los pacientes con FEVI preservada.

Como ya se ha desarrollado en la introducción el HGF actúa como molécula contrareguladora del remodelado ventricular actuando como antiapóptico, antifibrótico y antiinflamatorio además de participar en la angiogénesis (238). Recientemente Lamblin et al han demostrado una correlación positiva entre distintos marcadores ecocardiográficos de remodelado ventricular y concentraciones plasmáticas de HGF hasta un año después de haber sufrido un infarto de miocardio. Los niveles elevados de HGF también se asocian a mayor mortalidad CV y rehospitalización por IC (239).

Hasta el momento los pocos estudios que han valorado la aplicación clínica de HGF en los pacientes con IC, se han realizado en población con IC avanzada y FEVI deprimida. Se han demostrado mayores concentraciones de HGF durante la descompensación de la IC (222) y mayor mortalidad en aquellos pacientes con concentraciones elevadas de HGF e IC de etiología isquémica (240).

Como en los estudios referenciados, en nuestra muestra, la presencia de mayor mortalidad en el grupo de pacientes con FEVI deprimida y concentraciones elevadas de HGF puede poner de manifiesto un grado de remodelado más severo con mayor proporción de apoptosis y fibrosis miocárdica que en pacientes con FEVI preservada y concentraciones similares del biomarcador. Es razonable considerar que el reducido número de pacientes con determinación de HGF sólo nos haya permitido detectar mortalidad en aquellos pacientes con enfermedad más avanzada.

Existen estudios que relacionan el incremento de las concentraciones de HGF con cifras elevadas de TA y con la hipertrofia ventricular considerando que HGF se comporta como marcador de lesión sobre órgano diana (217). Del mismo modo pacientes con enfermedad arterial periférica muestran incrementos en las concentraciones de HGF independientemente del grado de enfermedad (241). Algunos autores postulan que el incremento de las concentraciones plasmáticas de HGF se produce como respuesta al descenso de HGF local en el endotelio. Este déficit local de HGF, resultado de la acción de angiotensina II y TGF Beta, contribuye a la progresión de la arterioesclerosis en pacientes diabéticos e hipertensos (238,242,243). En base a estos razonamientos fisiopatológicos cabe la posibilidad de que exista una relación entre mortalidad CV y concentraciones de HGF en pacientes con FEVI preservada. En nuestro análisis no hemos podido confirmar esta hipótesis, sin embargo sí se ha observado una tendencia no significativa a mayor mortalidad CV en aquellos con concentraciones de HGF superiores al punto de corte y FEVI preservada. No podemos descartar definitivamente dicha hipótesis sin realizar el análisis con un mayor tamaño muestral.

A diferencia de otros estudios (239) no existió una correlación lineal entre FEVI y HGF en nuestra serie. Esta discrepancia puede deberse al importante porcentaje de pacientes con FEVI preservada y a que la FEVI sea un indicador poco sensible de remodelado miocárdico en las fases iniciales de la insuficiencia cardiaca, siendo superiores otros parámetros como el volumen telesistólico y telediastólico, o el índice E/Ea (239).

2.2. Biomarcadores y función renal.

2.2.1 NTproBNP y FG

En los pacientes con FG superior a 60 ml/min la elevación de NTproBNP por encima del punto de corte no confiere mayor mortalidad. No obstante observamos que sus concentraciones plasmáticas se triplican en aquellos pacientes con FG inferior a 60 ml/min asociándose a mayor mortalidad CV cuando superan los 2112 pg/ml.

Aunque los niveles del péptido son muy superiores en aquellos pacientes con bajo FG, la ausencia de correlación entre concentraciones de NTproBNP y FG permite rechazar la posibilidad de que la elevación del péptido se deba exclusivamente al deterioro de la función renal. Dicha observación es congruente con estudios previos que ya han demostrado el valor pronóstico de NTproBNP independientemente de la existencia de insuficiencia renal (122,179,180).

Es interesante resaltar la correlación positiva observada en nuestra muestra entre TAM y FG, de modo que a menores cifras de TA peor función renal. También se ha detectado una correlación inversa entre TAM y concentraciones de NT-proBNP. Podemos especular que aquellos pacientes con un mayor deterioro de las propiedades contráctiles del corazón, serían incapaces de mantener unas adecuadas cifras de TA durante las fases de agudización, lo que se traduciría en la elevación de los niveles plasmáticos NT-

proBNP y en un deterioro de la función renal . La relación que se establece entre concentraciones elevadas de NTproBNP y presencia de insuficiencia renal se encontraría condicionada por la incapacidad para mantener una adecuada TAM. Es decir, las concentraciones más elevadas de NTproBNP no se registrarían en todos los pacientes con insuficiencia renal sino en aquellos con insuficiencia renal y menores cifras de TAM.

La elevación de NT-proBNP en aquellos pacientes con deterioro del FG, puede estar identificando a los individuos con peor capacidad de adaptación a una situación hemodinámicamente adversa y por lo tanto con un mayor riesgo de fallecer por causas cardiovasculares.

2.2.2 Cistatina C y FG.

En los pacientes con FG superior a 60 ml/min la elevación de Cistatina C por encima del punto de corte no confería mayor mortalidad. Sin embargo en aquellos pacientes con FG inferior a 60 ml/min y concentraciones plasmáticas de Cistatina C superiores a 1,38 mg/L existió mayor mortalidad CV con una tendencia a ser cuatro veces mayor que en los pacientes con niveles inferiores al punto de corte.

Rebatir la hipótesis de que la capacidad de Cistatina C para predecir mortalidad CV depende exclusivamente de su capacidad para detectar grados más avanzados de insuficiencia renal es complejo.

Era predecible la existencia de una correlación lineal inversa significativa entre FG y Cistatina C, puesto que dicho biomarcador es más sensible para detectar la disminución del filtrado glomerular (191, 195). La pregunta que debemos formular es si Cistatina C es capaz de detectar disfunción renal de forma precoz, y por lo tanto la información pronostica va ligada a la insuficiencia renal de forma exclusiva, o por el contrario nos

proporciona una información pronóstica añadida que implique a otros mecanismos patogénicos. (201,198,199,200).

La demostración de que mayores concentraciones plasmáticas de Cistatina C se asocian a mayor mortalidad en ancianos, independientemente de la función renal, apoyaría esta segunda posibilidad (198). Sin embargo, se insiste en que ni la creatinina ni las formulas para calcular el FG (que a su vez precisan de la creatinina para su cálculo) son los métodos idóneos para detectar la insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada; debido a que infraestiman el grado de disfunción renal (192).

En población anciana sin insuficiencia renal establecida se ha demostrado una importante asociación entre niveles de Cistatina C y enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal incidente y mortalidad global (244). Se interpreta que en este contexto la Cistatina C jugaría un papel fundamental en la evaluación del deterioro de la función renal no detectable mediante métodos clásicos; la mortalidad observada sería atribuible a la presencia de una insuficiencia renal preclínica detectada precozmente mediante Cistatina C (244). De hecho se conoce que la prevalencia de insuficiencia renal aumenta considerablemente a partir de los 70 años que es cuando comienzan a detectarse mayores concentraciones plasmáticas del biomarcador.

No obstante Parikh et al ponen de manifiesto que aunque Cistatina C es un potente marcador de disfunción renal, existe una asociación con todos los factores de riesgo cardiovascular clásicos que persiste tras excluir del análisis no solo aquellos pacientes con insuficiencia renal conocida, sino aquellos con microalbuminuria (245) dando a entender que Cistatina C ofrece una información complementaria al grado de insuficiencia renal. Esta información complementaria se relacionaría con la inflamación sobre el endotelio vascular; existiría una sobre-expresión de Cistatina C para contrarrestar la acción de las proteasas productoras del remodelado sobre la matriz extracelular de la pared arterial (246 - 250).

Algunos autores han encontrado una fuerte asociación de Cistatina C con otros marcadores inflamatorios y pro-coagulantes como son la proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFalfa) y fibrinógeno, tanto en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (251,252) como en aquellos con presencia de riesgo vascular pero sin enfermedad clínica (253). Sobre esta base Knight et al sugieren que la información ofrecida por la Cistatina C ,acerca del pronóstico de los pacientes con elevado riesgo vascular, va más allá de lo atribuible al deterioro renal. Sus concentraciones parecen más influenciados por la presencia o no de inflamación que por la enfermedad renal subyacente (254).

En este sentido, la Cistatina C (no solo ha demostrado ser predictor de enfermedad coronaria en pacientes con elevado riesgo vascular (252) sino también un marcador de eventos secundarios y mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria (140), enfermedad arterial periférica (145,255) o enfermedad cerebrovascular ya establecidas (176). Recientemente también se ha descrito que la Cistatina C también es capaz de detectar la presencia de isquemia miocárdica silente en un 13% de los pacientes con síndrome metabólico que no han desarrollado diabetes mellitus o enfermedad renal (256).

La implicación de la Cistatina C en el remodelado de la matriz extracelular a nivel miocárdico también ha sido descrita recientemente (257,258).

Por lo tanto, en base a lo expuesto, existen suficientes indicios para suponer que la Cistatina C añade información pronostica distinta a la detección de la disfunción renal pre-clínica; información que se encontraría vinculada a la inflamación y al remodelado sobre la pared arterial y la estructura miocárdica.

Debemos considerar que, en las distintas situaciones clínicas en las que está presente, resulta realmente difícil separar la disfunción renal del deterioro o disfunción vascular; exceptuando aquellas situaciones en las que la insuficiencia renal es aguda y producida por un mecanismo exclusivamente pre-renal, potencialmente reversible, como la deshidratación o la hemorragia.

Actualmente se acepta que el daño sobre el endotelio vascular se produce desde fases muy precoces en enfermedades como la DM o la HTA, y se multiplica cuando se agregan en el mismo paciente distintos factores de riesgo vascular. El riñón es uno más de los órganos diana de la enfermedad vascular. Por ello, la detección de daño glomerular, mediante la presencia de microalbuminuria, por ejemplo, no solo es informativa de una disfunción renal ya establecida o probable en el futuro, sino que nos alerta de un daño a nivel de todo el endotelio vascular que se asocia también con lesiones en otros órganos como el cerebro o el corazón.

Nuestra hipótesis postula que la IC forma parte de una enfermedad que implica a todo el aparato circulatorio y como tal se manifiesta, en los vasos por medio de aterosclerosis y disfunción endotelial, en el riñón por distintos grados de IR y en el corazón por alteraciones de la función y estructura cardíacas que conducen a la IC.

Sin embargo, debemos analizar por qué Cistatina C no tiene capacidad para predecir un peor pronóstico en pacientes con FG superior a 60 ml/min (aquellos sin deterioro de la función renal o con deterioros muy leves) en nuestra muestra.

Conocemos por estudios realizados con anterioridad que Cistatina C puede predecir eventos adversos incluso en población sin deterioro del FG o con deterioro muy leve (233).

Naruse et al. observan que cada cuartil de Cistatina C se asocia con un incremento de la mortalidad comparado con el primero, es decir se establece una relación lineal entre mortalidad y Cistatina C de forma que la probabilidad de fallecer se incrementa progresivamente a medida que ascienden las concentraciones plasmáticas de Cistatina C. El incremento en la mortalidad relacionado con el deterioro del filtrado glomerular, estimado mediante MDRD, sucede de forma abrupta cuando se alcanzan filtrados entre 30 y 44 ml/min. Estos autores atribuyen la superioridad de Cistatina C para predecir el riesgo

de mortalidad a su mayor precisión para detectar grados leves de insuficiencia renal (236). El estudio de Carrasco et al pone de manifiesto hallazgos similares de manera que incluso aquellos pacientes con FG superior a 60 ml/min tienen mayor probabilidad de morir o reingresar si las concentraciones de Cistatina C superan los 1,23 mg/L. Dicho autores contemplan la posibilidad de que el valor pronóstico de Cistatina C dependa de mecanismos no relacionados con la función renal (232).

El pequeño tamaño muestral de nuestra serie y el hecho de que solamente el 36.8% de los individuos posea un FG superior a 60 ml/min (el 53,5% de la muestra posee un FG entre 30 y 59 ml/min), pueden explicar porque no encontramos relación entre mortalidad y niveles elevados de Cistatina C en este subgrupo. Debemos considerar que el haber utilizado un único punto de corte en lugar de dividir la muestra en cuartiles puede haber restado potencia para detectar esta relación.

No obstante, el hecho que dentro del subgrupo de pacientes con alteración de la función renal, a los que ya se les atribuye un peor pronóstico (259,260), Cistatina C sea capaz de detectar a aquellos con mayor mortalidad cardiovascular, permite especular que la capacidad de Cistatina C para predecir el pronóstico de los pacientes con IC depende de mecanismos ajenos al deterioro de la función renal, lo que estaría de acuerdo con nuestra hipótesis. Aquellos pacientes con enfermedad vascular más avanzada, los que han desarrollado insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca, serían los más vulnerables.

2.2.2.1 Cistatina C y FG en población diabética.

La sola presencia de DM se asocia de forma independiente a un peor pronóstico en los pacientes con IC al igual que el desarrollo de insuficiencia renal es capaz de ensombrecer la evolución de la enfermedad. (140,145,255,176,256). Un tercio de los pacientes con DM tipo 2 desarrollan algún grado de nefropatía, constituyendo la DM la causa más importante de

enfermedad renal terminal en occidente (257,258). En nuestra muestra se constata nuevamente que la coexistencia de ambas comorbilidades confiere mayor mortalidad CV a los pacientes con IC.

Cuando analizamos la relación existente entre concentraciones plasmáticas de Cistatina C y la existencia o no de DM observamos que el riesgo de fallecer por causas cardiovasculares es hasta 7 veces superior en aquellos pacientes diabéticos con niveles de Cistatina C superiores a 1,38 mg/L. Dicho de otro modo, los niveles plasmáticos de Cistatina C permiten categorizar mejor el riesgo en el grupo de pacientes diabéticos, al que ya se le atribuye mayor mortalidad.

Actualmente se acepta la detección de microalbuminuria en los pacientes diabéticos como predictora del desarrollo de proteinuria y de morbimortalidad cardiovascular (259,260). La excreción urinaria de albumina puede verse modificada por numerosos factores (261) y se trata de un parámetro dinámico, mientras que el deterioro del FG es progresivo. Estos condicionantes confieren complejidad a la interpretación de su determinación en la clínica (262). Aunque normalmente el desarrollo de microalbuminuria precede al deterioro del FG, algunos pacientes expresan un patrón de disfunción renal que no se asocia a microalbuminuria (262). Por estos motivos se ha despertado un creciente interés en la búsqueda de nuevos biomarcadores que permitan identificar el desarrollo de disfunción renal en estadios precoces, Cistatina C emerge como uno de los posibles candidatos. Estudios recientes muestran que en población diabética, la determinación de Cistatina C se correlaciona bien con el desarrollo de microalbuminuria en todos los estadios de la nefropatía diabética (263,264), y que incluso puede detectar deterioro de la función renal en aquellos pacientes sin microalbuminuria (265,266). Nuevamente, si Cistatina C es informativa exclusivamente de daño túbulo-glomerular, orienta a una mayor agresión sobre el endotelio vascular o integra ambas opciones, sigue siendo motivo de controversia. La detección de

mayor disfunción endotelial en diabéticos con IC que en aquellos sin DM invita a aceptar una hipótesis integradora (267-269).

2.2.3 HGF y FG

En los pacientes con FG superior a 60 ml/min y concentraciones plasmáticas de HGF por encima del punto de corte, solamente se observó una tendencia no significativa a mayor mortalidad. En el grupo de pacientes con FG inferior a 60 ml/min y concentraciones plasmáticas de HGF superiores a 1608 ng/ml, la mortalidad cardiovascular se triplicó respecto a los que no superaron esta cifra.

Es importante resaltar que, en nuestro estudio, las concentraciones plasmáticas de HGF no se elevaron de forma significativa en presencia de IR, y tampoco se apreció correlación inversa alguna entre FG y HGF. Su vida media corta y su catabolismo fundamentalmente hepático impiden que el deterioro del aclaramiento renal condicione un incremento de HGF en sangre periférica (270,271). Concluimos, por lo tanto, que sus concentraciones plasmáticas no se influyen por la presencia de insuficiencia renal.

Estudios clínico-experimentales ponen de manifiesto que la presencia de concentraciones elevadas de HGF en pacientes con insuficiencia renal aguda severa y crónica avanzada, no se deben a un acumulo de sus metabolitos por disminución del filtrado renal sino a un incremento en su producción. La función del HGF en este contexto, sería contrarrestar la agresión sobre las células epiteliales renales, producida por nefrotoxinas o isquemia. Su actividad mitógena acelera la regeneración tisular no solo en la IR aguda sino en repuesta al deterioro progresivo de la función renal. (272-274).

El HGF no solo ejerce una acción antiapoptótica sobre el cardiomiocito sino también sobre las células endoteliales, además de favorecer su regeneración. Como ya se ha comentado con anterioridad las concentraciones plasmáticas de HGF se elevan para contrarrestar el daño endotelial producido por enfermedades cardiovasculares en las que se encuentra activado el

sistema renina-angiotensina-aldosterona, como la HTA (215,217). Esta es una respuesta al descenso de HGF local que se encuentra inhibido por ATII y TNF-Beta (275). Por este motivos se considera que la elevación de los niveles plasmáticos de HGF puede considerarse un nuevo índice de disfunción endotelial que indica la presencia de cambios arterioscleróticos en el territorio vascular (215,217,238).

Podemos especular que el HGF, en el subgrupo de pacientes donde la insuficiencia renal refleja grados más avanzados de arteriosclerosis, permite detectar a aquellos individuos con mayor disfunción endotelial y por lo tanto con mayor riesgo de mortalidad CV.

El hecho de no haber hallado mayor mortalidad en aquellos pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de HGF sin deterioro de la función renal no cuestionaría, en principio, el valor pronóstico de HGF en esta población. Un nuevo análisis con mayor tamaño muestral permitiría confirmar la tendencia no significativa a mayor mortalidad en los pacientes con HGF elevado y FG superior a 60 ml/min.

2.3 Combinaciones de biomarcadores.

Recientemente se ha propuesto la combinación de diferentes biomarcadores como estrategia para mejorar la estratificación del riesgo en los pacientes con IC . Se ha demostrado que la mortalidad se incrementa cuando se produce la elevación simultanea de las concentraciones plasmáticas de diferentes biomarcadores que, a través de diferentes mecanismos patogénicos, se encuentran implicados en la progresión de la IC (205,202).

En el presente estudio se ha analizado la capacidad para predecir el pronóstico de los pacientes con IC establecida, de tres moléculas que son representativas de mecanismos fisiopatológicos distintos y por lo tanto presumiblemente complementarias.

Se ha examinado la relación entre los biomarcadores estudiados para constatar, si efectivamente, su combinación incrementa la capacidad de anticipar un peor curso evolutivo; y para poder especular sobre las hipótesis fisiopatológicas que sustentan esta complementariedad.

2.3.1 NT-proBNP Y Cistatina C.

El análisis puso de manifiesto que aquellos pacientes con concentraciones plasmáticas de NTproBNP y Cistatina C superiores al punto de corte de forma simultánea, presentaban una mortalidad CV hasta siete veces superior que el resto de individuos. Este dato respalda la idea de que Cistatina C complementa la información pronóstica proporcionada por NTproBNP.

Interesa analizar la razón de la correlación positiva entre los niveles de ambos biomarcadores.

Conjeturar acerca del porque existe una correlación positiva entre NTproBNP y Cistatina C resulta complejo. Se ha argumentado que en nuestra serie, la elevación de NTproBNP es indicativa de un mayor deterioro de las propiedades contráctiles del miocardio lo que ocasiona una mala adaptación hemodinámica durante la agudización. Por otra parte, se ha asumido que Cistatina C ofrece una información relacionada con el deterioro de la función renal pero también con la inflamación sobre el endotelio vascular y se ha reflexionado acerca de lo difícil que es en la práctica clínica separar ambas circunstancias.

Puede considerarse que aunque no exista una correlación lineal entre el FG y las concentraciones plasmáticas de NTproBNP, el FG calculado mediante la fórmula de Cocroft-Gault carezca de suficiente sensibilidad para detectar un empeoramiento de la función renal que en cambio Cistatina C permitiría constatar. Este razonamiento podría explicar esta correlación positiva entre ambos biomarcadores.

Otra explicación se relacionaría con un nuevo e innovador enfoque acerca del SCR. En contra de la teoría clásica, que atribuye el deterioro de la función renal a hipoperfusión por bajo gasto cardiaco, se postula que la congestión venosa a nivel renal adquiere un papel fundamental en la patogenia de este síndrome. Mullens et al, tras analizar una selección de 145 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y FEVI inferior al 30%, que ingresaron por agudización de su insuficiencia cardiaca y se monitorizaron de forma invasiva, observaron que la presión venosa central (PVC) era un excelente predictor de empeoramiento de la función renal durante el ingreso. Sin existir diferencias en el índice cardiaco o la tensión arterial, aquellos pacientes con una PVC superior a 8 mmHg presentaron mayor empeoramiento de la función renal durante el ingreso. Se propone el término "insuficiencia renal congestiva" para definir el empeoramiento de la función renal secundario a la retención de volumen. (276,277).

Aunque en nuestra serie no se ha medido la PVC se ha registrado la presencia de ingurgitación yugular y/o reflujo hepatoyugular en todos los pacientes estudiados. Concentraciones elevadas de NTproBNP serían indicativas de mayor grado de congestión; la Cistatina C se elevaría paralelamente señalando mayor "congestión renal".

No obstante, existe mayor mortalidad CV en pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de Cistatina C y con insuficiencia renal perfectamente identificada mediante la fórmula de Cocroft-Gault para el cálculo del aclaramiento renal. En este caso ya existiría una insuficiencia renal clínica condicionando el pronóstico. Por ello se puede especular que Cistatina C esté aportando información adicional al deterioro de la función renal implicando algún otro mecanismo patogénico relacionado con el daño sobre el endotelio vascular.

Si el valor complementario, acerca del pronóstico, que aporta Cistatina C a NTproBNP se debe su capacidad para detectar el deterioro renal de forma más sensible que otros parámetros, o se debe a la detección de mayor daño endotelial en sujetos con disfunción miocárdica, es una pregunta que carece de

respuesta en el momento actual (278). Es razonable considerar que ofrezca una doble información.

Al margen de la especulación, la combinación de NTproBNP y Cistatina C permite identificar a un subgrupo de pacientes más vulnerable y con mayor mortalidad CV. Por este motivo es razonable asumir que en la práctica clínica, la determinación simultánea de Cistatina C y NT-proBNP puede ser una opción adecuada para mejorar la estratificación del riesgo en pacientes con IC agudizada.

2.3.2 NTproBNP y HGF

Los resultados del estudio sugieren que HGF no añade información complementaria, en lo referente al pronóstico, a la que confiere NTproBNP. Por lo que añadir esta determinación a la anterior, a priori, no permitiría estratificar mejor el riesgo de mortalidad CV de los pacientes con IC.

Sin embargo ambos son adecuados predictores de mortalidad por separado.

Una posible explicación es que ambos biomarcadores estén aportando información referente a un mismo mecanismo patogénico. No obstante la ausencia de una correlación entre ambos, y los conocimientos acerca de la fisiopatología de cada uno de ellos, hacen poco plausible esta hipótesis. Como se ha comentado, la elevación de las concentraciones plasmáticas de NTproBNP es indicativa de un mayor o menor grado de estrés sobre la pared ventricular, mientras que el incremento de HGF se produce en respuesta a la apoptosis, isquemia y fibrosis miocárdicas, así como a la agresión sobre el endotelio vascular (238). Es probable que en nuestra muestra NTproBNP y HGF estén identificando al mismo subgrupo, al que distintos mecanismos patogénicos han conducido a un mismo punto. Se trataría de una población con un miocardio de menor capacidad contráctil y con mayor grado de remodelado, también presente en la pared vascular. Como se ha hecho referencia con anterioridad, el pequeño tamaño muestral ha podido sesgar los

resultados y sería necesario ampliar el número de pacientes del estudio para poder establecer conclusiones más precisas.

2.3.3 Cistatina C y HGF

Es interesante observar que los pacientes con concentraciones plasmáticas de HGF por encima del punto de corte escogido, independientemente de los valores de Cistatina C, tienen una tendencia a mayor mortalidad CV que además se registra de forma más precoz. Destaca la correlación positiva entre ambos biomarcadores que nos permite generar una interesante hipótesis; considerando que el incremento de los niveles de HGF es independiente del deterioro de la función renal, la elevación de los niveles de Cistatina C de forma paralela a los de HGF, podría señalar a un mismo mecanismo patogénico, como es la inflamación y el daño sobre el endotelio, en el que se ha sugerido la implicación de ambos biomarcadores (278-281,222,239).

Serían necesarios estudios más amplios para comprobar si esta tendencia adquiere significación; de confirmarse, la presencia de concentraciones elevadas de ambos biomarcadores permitirían estratificar mejor a los pacientes con IC y mayor riesgo de mortalidad CV.

3. Principales predictores de mortalidad (análisis multivariable)

Según los resultados del análisis multivariable, en nuestra serie, se identifican como predictores independientes de mortalidad CV: la TAM (con una relación inversa entre cifras de TAM y mortalidad CV), la existencia o no de DM, y las concentraciones plasmáticas de Cistatina C.

Las concentraciones plasmáticas de NTpro-BNP o HGF, y otras variables clínicas clásicas como la FEVI deprimida o el filtrado glomerular pierden poder predictivo al incluirlos en el análisis de regresión.

Estos hallazgos refuerzan las consideraciones realizadas por otros autores acerca de la denominada paradoja de la hipertensión en los pacientes con IC. Es importante el hecho de que la TAM sea inversamente proporcional a la mortalidad cardiovascular en el análisis multivariable. Independientemente de las cifras de TA ambulatorias, cifras bajas de TA en la fase de descompensación de la insuficiencia cardiaca pueden estar indicando una menor capacidad del sistema cardiovascular para adaptarse y mantener la estabilidad hemodinámica, por lo tanto es un dato orientativo de un grado más avanzado de insuficiencia cardiaca estructural o funcional.

En los últimos años, algunos trabajos hacen referencia a la importancia de la relación entre TA y mortalidad en el ámbito de la insuficiencia cardiaca. Recientemente Pérez-Calvo et al (282) han descrito peor pronóstico en pacientes incapaces de mantener cifras de TA elevadas durante la descompensación de la enfermedad, en una población con características clínicas superponibles a la nuestra..

La relación entre TA e IC se reconoce como de difícil interpretación. Actualmente la idea predominante es que aunque la HTA constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de IC, una vez establecida la enfermedad, cifras elevadas de TA se asocian con un mejor pronóstico en la fase de descompensación, como pone de manifiesto la curva en U comunicada por algunos autores (283). La evidencia actual invita a pensar que la relación entre TA e IC es mucho más compleja, especialmente en la fase aguda de la descompensación cardiaca. Es probable que la relación entre IC y TA deba analizarse diferenciando el momento de la agudización de la fase crónica estable (284,285).

En nuestra muestra, la ausencia de correlación positiva entre TA y Cistatina C, a diferencia de la observada por Peralta et al en pacientes con cardiopatía isquémica estable, también apoya a la posibilidad de que los mecanismos fisiopatológicos no se comporten del mismo modo en la fase de descompensación que durante los periodos de estabilidad (87).

En lo que respecta a la DM, es lógico que su presencia constituya un marcador independiente de mortalidad cardiovascular puesto que en una muestra constituida por una población mayoritariamente anciana, podemos asumir que la DM es de larga evolución y por tanto asociada irremediabilmente a mayor daño vascular.

Conviene resaltar que en aquellos pacientes diabéticos con concentraciones de Cistatina C superiores al punto de corte la mortalidad cardiovascular fue siete veces mayor.

Aunque la comprensión de la fisiopatología de las proteínas de degradación de la matriz extracelular en la DM y la aterosclerosis todavía está en estadios muy precoces, se han detectado concentraciones plasmáticas muy superiores de Cistatina C (inhibidor de dichas proteínas de degradación) en pacientes diabéticos o aquellos con aterosclerosis (269).

La mayor mortalidad CV asociada a la DM fue independiente tanto de los marcadores de insuficiencia renal clásicos como de las concentraciones de Cistatina C, por lo que podemos deducir que DM y Cistatina C ofrecen información complementaria. La capacidad predictiva derivada de la presencia de DM podría relacionarse con mayor grado de aterosclerosis, y la derivada del incremento de las concentraciones plasmáticas de Cistatina C sería atribuible a un mayor grado de agresión vascular, con la consiguiente activación de proteasas y antiproteasas; en definitiva con remodelado vascular más activo.

Finalmente, respecto a Cistatina C, podríamos especular que se comporta como un marcador subrogado de daño vascular global y que su relación con la insuficiencia renal reside en su capacidad para identificar daño glomerular asociado al deterioro del endotelio vascular además del atribuible a mecanismos hemodinámicos.

Debemos hacer hincapié en que nuestro estudio comprende solamente a pacientes con IC agudizada, por lo tanto, la información que obtenemos del

biomarcador puede diferir de la que se obtenga en las fases estables de la enfermedad. Por lo tanto, investigar el comportamiento de la Cistatina C durante el seguimiento de los pacientes que han sufrido una descompensación de la IC es sin duda un área de interés. Si su capacidad predictiva es la misma en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, o si la persistencia de concentraciones plasmáticas elevadas tras la agudización se asocia a mayor mortalidad, está todavía por averiguar.

A modo de resumen, en la población estudiada, los resultados del análisis multivariable nos permiten concluir que la presencia de DM, el descenso de la TAM y el incremento de las concentraciones plasmáticas de Cistatina C son predictores independientes de mortalidad CV por diferentes mecanismos. Como posible hipótesis fisiopatológica planteamos que, la elevación de las concentraciones plasmáticas de Cistatina C puede complementar la información relativa a la progresión del proceso de arterioesclerosis, proporcionada por la presencia de DM de larga evolución; y la relativa al fracaso de la respuesta hemodinámica al estrés, representada por registros inferiores de TA.

CONCLUSIONES

1. Cistatina C es un buen predictor de mortalidad cardiovascular, en pacientes con insuficiencia cardiaca agudizada, independientemente de la función renal estimada mediante parámetros clásicos.
2. Concentraciones plasmáticas de Cistatina C superiores a 1.38 mg/L pueden ser útiles para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular durante el año posterior a un episodio de agudización
3. Las concentraciones de Cistatina C no sufren modificaciones en relación a edad, sexo, índice de masa corporal, fracción de eyección del ventrículo izquierdo o presencia de fibrilación auricular.
4. La variabilidad en las concentraciones plasmáticas de Cistatina C es menor que la de NT-proBNP
5. La determinación simultanea de Cistatina C y NT-proBNP puede mejorar la estratificación del riesgo de mortalidad cardiovascular, en pacientes con IC agudizada.
6. El HGF posee una capacidad similar a la de NT-proBNP para predecir mortalidad cardiovascular, en pacientes con insuficiencia cardiaca agudizada, pero la variabilidad de sus concentraciones plasmáticas y la influencia recibida por otras variables clínico-epidemiológicas es menor.
7. El HGF puede ser un marcador pronóstico de gran utilidad en los pacientes con IC agudizada e insuficiencia renal dado que sus concentraciones plasmáticas no se ven influenciadas por el descenso del filtrado glomerular.

8. La determinación simultánea de HGF y NT-proBNP no ha demostrado mejorar la estratificación del riesgo de mortalidad cardiovascular, en pacientes con IC agudizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mann DL. Insuficiencia cardiaca y cor pulmonale. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Editores. Harrison. Principios de Medicina Interna 17ª Ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana. 2009; vol 2; p. 1443-1455.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganitas TG, Jessup M, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the adult: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2005; 112; 154-235.
3. Mann LD. Mechanisms and models in Heart Failure. A combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100: 999-1008.
4. Conthe P. Inflamación y enfermedad cardiaca. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 177-179.
5. Dickstein K, Cohen-Sohal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
6. Martinez-Martinez A. Concepto y criterios diagnósticos de la insuficiencia cardiaca. En: Anguita M, Coordinador. *Manual de Insuficiencia Cardiaca*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología. 2003; p. 11-22.
7. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Editores. *Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed. Pennsylvania: BW Saunders Company. 2001; p. 503-533
8. Carreras F, Borrás X, Pons G. Aplicación de la ecocardiografía doppler para el estudio del funcionalismo ventricular izquierdo. En: *Ecocardiografía y dossier cardiaco: utilidad clínica*. Barcelona: Ediciones Mayo. 1996; p.13-26.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and

- Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 79-108.
10. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of DHF: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1565-1574.
 11. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
 12. Vasan RS, Levy D. Defining Diastolic Heart Failure: A Call for Standardized Diagnostic Criteria. *Circulation* 2000; 101; 2118- 2121.
 13. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, Kronzon I. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1543-1549.
 14. Shah PM, Pai RG. Diastolic heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 1992; 17: 783-868.
 15. Gandhi SK, Powers JC, Noemir A. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 344: 17-20.
 16. Zile MR., Gaasch WH, Carrol JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, et al. Heart Failure With a Normal Ejection Fraction: Is Measurement of Diastolic Function Necessary to Make the Diagnosis of Diastolic Heart Failure? *Circulation* 2001; 104: 779-782
 17. Kitzman DW. Diastolic dysfunction in the elderly: genesis and diagnostic and therapeutic implications. *Cardiol Clin.* 200; 18: 597-617.
 18. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “ diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ.* 2000; 321: 215-218.

19. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation*. 1995; 92: 47-53.
20. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetters BJ, Maughan WL, Kass DA. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1221-1227.
21. Zile MR. Heart failures with preserved ejection fraction: is diastolic heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1519-1522.
22. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failures with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 2003; 107: 656-658.
23. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure- abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953-1959.
24. Kass DA. Is Heart Failure With Decent Systole Due to Bad Diastole? *J Cardiac Fail* 2005; 11: 188-189.
25. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with “ isolated “ diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105:1195-1201.
26. Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJ. “ Diastolic heart failure” or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? *Heart* 2002; 87: 29-31.
27. Kawaguchi M, Hay I, Fetters B, Kass DA. Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Implications for Systolic and Diastolic Reserve Limitations. *Circulation* 2003; 107; 714-720.
28. Vinereanu D, Nicolaidis E, Boden L, Payne N, Jones CJ, Fraser AG. Conduit arterial stiffness is associated with impaired left ventricular subendocardial function. *Heart* 2003; 89: 449-450.

29. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction: A Comparative Doppler-Conductance Catheterization Study. *Circulation* 2007; 116; 637-647.
30. Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral anular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1031-1036.
31. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007 ; 28: 2539-2550.
32. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, Treatments and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:768-777
33. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy DJ. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(Suppl A): 6-13.
34. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93:1137-1146.
35. Cowie MR, Mosterd A, Word DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-255.
36. Fernando Rodríguez-Artalejo, José R. Banegas Banegas y Pilar Guallar-Castillón. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:163-170

37. Rodríguez Artalejo F, Guayar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for congestive heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997;18:1771-1779.
38. Brotons C, Moral I, Ribera A, Pérez G, Cascant P, Bustins M, et al. Tendencias de la morbilidad por insuficiencia cardiaca en Cataluña. *Rev Esp Cardiol* 1998;47:633-637.
39. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4: 361-371
40. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamín EJ, Kuoka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-1402.
41. Anguita Sanchez M, Crespo Leirob MG, Galván ET, Navarro MJ, Alonso-Pulón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-1049
42. Koelling TM, Chen R, Lubwama RN, L'Italien GJ, Tagle KA. The expanding nacional burden of heart failure in the United Status: the influence of heart failure in woman. *Am Heart J*. 2004; 137:74-78
43. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJV. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart*. 2003; 89:49-53.
44. Fernando Rodríguez-Artalejo, José R. Banegas Banegas y Pilar Guallar-Castillón. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca *Rev Esp Cardiol* 2004;57:163-170.
45. Cleland JGF, Gemmel I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-241
46. Francis GS, Tang WH. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001; 110 Suppl 7^a:37S-46S

47. Douglas L. Mann, MD. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999-1008
48. JE Hall. Gasto cardiaco, retorno venoso y su regulación. En: JE Hall. , Editor. *Guyton & Hall: Tratado de Fisiología Médica*, 12ª Ed. Barcelona: Elsevier España. 2011; p. 229-240.
49. Barry WH, Glibert EM. How do B-blockers improve ventricular function in patients with congestive heart failure? *Circulation* 2003; 107:2395-2397
50. Bristol MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12C-22CC
51. Stiles GL. Adrenergic receptor responsiveness and congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67:13C-17C.
52. Bristol MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101(5): 558-569.
53. Ikeda U, Tsuruya Y, Yaginuma T. Alpha 1- adrenergic stimulation is coupled to cardiac myocyte hypertrophy. *Am J Physiol* 1991; 260(3 Pt):H953-H956
54. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997;96:4065-4082
55. Kupfahl C, Pink D, Friedrich K, Zurbrügg HR, Neuss M, Warnecke C et al. Angiotensin II directly increases transforming growth factor beta1 and osteopontin and indirectly affects collagen mRNA expression in the human heart. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 463-475.
56. Odedra K, Ferro A. Neurohormones and heart failure: the importance of aldosterone. *Int J Clin Pract* 2006; 60:835-846
57. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A

- substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD).
Circulation 1990;82(5): 1724-1729.
58. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316:1429-1435.
 59. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:293-302.
 60. Roig E, Perez-Villa F, Morales M, Jiménez W, Orús J, Heras M, et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitors therapy in patients with congestive heart failure. Eur Heart J 2000;21:53-57.
 61. Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. J Am Coll Cardiol 2001;37(4):1056-1061.
 62. Wei CC, Meng QC, Palmer R, Hageman GR, Durand J, Bradley WE et al, Evidence for angiotensin-converting enzyme and chymase-mediated angiotensin II formation in the interstitial fluid space of the dog heart in vivo. Circulation 1999; 99: 2583-2589.
 63. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. Am J Cardiol 1982; 49: 1561-1563.
 64. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-711.
 65. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker,

- in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348 (14): 1309-1321.
66. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 6;364(1):11-21.
 67. Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, Gattis W, O'Connor CM, Gheorghiade M, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J* 2003; 146: 9-18
 68. Lüscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists. Therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* 2000, 102: 2434-2440
 69. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med*. 1995 10;333(6):356-363.
 70. Masaki T, Kimura S, Yanagisawa M, Goto K. Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. Implications for vascular function. *Circulation*. 1991;84(4):1457-1468.
 71. Clavell A, Stingo A, Margulies K. Physiological significance of endothelin. Its role in congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Supl. V): V45-V50.
 72. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science* 1985; 30: 767-770.
 73. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992; 10: 1111-1114.
 74. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339 (5): 321-328
 75. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzveig D, Scarborough RM, McEnroe GA et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987; 238: 675-678

76. Mc Dovell G, Patterson C, Maguire S, Shaw C, Nicholls DP, Hall C. Variability of NT-proANP and C-ANP. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 545-548.
77. Suddoh T, Kangawa K, Minamino N. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
78. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Shirakami G, Arai H, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res.* 1991 ; 69: 491-500.
79. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M et al. Different patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
80. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, et al. Stretch induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem* 1997; 272: 20 545-554.
81. Mantymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide gene expression in Vitro. *Endocrinology* 1993; 133: 1470-1473.
82. Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 2000; 167: 239-246.
83. Kalra PR, Clague JR, Bolguer AP, Ander SD, Poole-Wilson PA, Struthers AD, et al. Myocardial production of C-type natriuretic peptides in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107:571-573
84. Globits S, Frank H, Pacher B, Huelsmann M, Ogris E, Pacher R. Atrial natriuretic peptide release is more dependent on atrial filling volume than on filling pressure in chronic congestive heart failure. *Am Heart J.* 1998; 135:592-597.

85. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91-97.
86. Yndestad A, Damås JK, Øie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2007;9:236-241.
87. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990 26;323:236-241.
88. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1999;20:683-693.
89. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998 ;31:391-398.
90. Azevedo A, Bettencourt P, Pimenta J, Friões F, Abreu-Lima C, Hense HW, Barros H. Clinical syndrome suggestive of heart failure is frequently attributable to non-cardiac disorders--population-based study. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:391-396
91. Fonseca C, Morais H, Mota T, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A, Ceia F. EPICA Investigators. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:795-800.

92. McKee PA, Castelli WP, McNamara P, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441–1446.
93. Carlson KJ, Lee DCS, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chron Dis* 1985;38:733–739.
94. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607–612.
95. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998;98:2282-2289.
96. McDermott MM, Feinglass J, Sy J, Gheorghide M. Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy. *Am J Med*. 1995;99:629-635.
97. Di Bari M, Pozzi C, Cavallini MC, Innocenti F, Baldereschi G, De Alfieri W, Antonini E, Pini R, Masotti G, Marchionni N. The diagnosis of heart failure in the community. Comparative validation of four sets of criteria in unselected older adults: the ICARe Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1601-1608.
98. Fonseca C, Oliveira AG, Mota T, Matias F, Morais H, Costa C, Ceia F; EPICA Investigators. Evaluation of the performance and concordance of clinical questionnaires for the diagnosis of heart failure in primary care. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:813-20, 821-822.
99. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220– 223.

100. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Br Med J* 1996;312:222.
101. Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, Costa C, Oliveira AG, Ceia F; EPICA Investigators. The value of the electrocardiogram and chest X-ray for confirming or refuting a suspected diagnosis of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:807-12, 821-822.
102. The Scottish intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and treatment of heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. A National Clinical Guideline. Edinburgh:SIGN 1999 (SIGN publication no 35)
103. García MA, Zamorano JL. Conceptos generales de la ecocardiografía. El eco-doppler normal. En: García MA, Zamorano JL, García JA. *Ecocardiografía Básica. Indicaciones e interpretación en la práctica clínica.* 1ª Ed. Madrid: ENE ediciones. 2000.
104. Kawaguchi M, Hay I, Fetcs B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation.* 2003;107:714-720.
105. Stamm RB, Carabello BA, Mayers DL, Martin RP. Two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction: prospective analysis of what constitutes an adequate determination. *Am Heart J.* 1982;104:136-144.
106. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J.* 1989;118:1259-1265.
107. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A

- comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000 :1788-1794.
108. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-255
109. Azevedo A, Bettencourt P, Pimenta J, Frioies F, Abreu-Lima C, Hense HW et al. Clinical síndrome suggestive of heart failure is frequently attributable to non-cardiac disorders – population-based study. *Eur Journal Heart Fail* 2007; 9: 391-396
110. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander J, Duc P et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167
111. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-Type natriuretic peptide and clinical judgement in emergency diagnosis of heart failure: análisis from Breathing Not Properly (BNP) Multinacional Study. *Circulation* 2002, 106: 416-422.
112. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordoñez-Llanos J, Santalo-Bel M et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an internacional pooled análisis of 1256 patients. The Internacional Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330-337
113. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al. Breathing Not Properly Multinacional Study Investigators. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinacional Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2010-2017.
114. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an

- international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330-337.
115. Van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi JL Jr. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98:386-390.
116. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr et al. Plasma Brain Natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:976-982.
117. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scout RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity an suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1590-1595.
118. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112:2163-2168.
119. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-Natriuretic Peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:202-209.
120. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:582-586.
121. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:610-620.
122. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:91-97.

123. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:571-579.
124. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int* 2005; 67:278-284.
125. Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* 2005; 99:1676-1680.
126. Lamb EJ, Vickery S, Price CP. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide to diagnose congestive heart failure in patients with impaired kidney function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1060-1061.
127. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:e391-479.
128. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. 2005;26:2277-2284.
129. Watanabe S, Shite J, Takaoka H, Shinke T, Imuro Y, Ozawa T, Otake H, Matsumoto D, Ogasawara D, Paredes OL, Yokoyama M. Myocardial stiffness is an important determinant of the plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with both diastolic and systolic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:832-838.

130. Deswal A. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: mechanisms and epidemiology. *Curr Cardiol Rep.* 2005;7:178-183.
131. Lapu-Bula R, Ofili E. Diastolic heart failure: the forgotten manifestation of hypertensive heart disease. *Curr Hypertens Rep.* 2004 Jun;6:164-170.
132. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88:107–115.
133. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the cooperative north Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
134. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
135. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995;237:135–141.
136. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
137. .CIBIS-II Investigators and Committee. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
138. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1328-1333.
139. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a

- population-based study. *Heart* 2000; 83: 505–510.
140. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318–1327.
141. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999; 159: 29–34.
142. M L Bouvy, E R Heerdink, H G M Leufkens, A W Hoes. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart*. 2003 ;89:605-609.
143. Forteza-Rey Borralleras J. Comorbilidad e insuficiencia cardiaca. *Rev Clin Esp* 2001;201 (supl 1): 16-21.
144. Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 571-578.
145. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:696-710.
146. Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J* 1999; 20: 789-795.
147. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512–1515.
148. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 681–689.
149. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, MacMurray J. Do patients with

- suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *Br Med J* 2000; 321: 215-219.
150. M L Bouvy, E R Heerdink, H G M Leufkens, A W Hoes. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89:605–609.
151. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV.. Predicting Mortality Among Patients Hospitalized for Heart Failure: Derivation and Validation of a Clinical Model. *JAMA*. 2003;290:2581-2587.
152. Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(suppl 7):S21-S30.
153. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure: Classification and Regression Tree Analysis. *JAMA*. 2005;293:572-580.
154. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation* 2006;113:1424-1433.
155. May HT, Horne BD, Levy WC, Kfoury AG, Rasmusson KD, Linker DT, et al. Validation of the Seattle Heart Failure Model in a Community-Based Heart Failure Population and Enhancement by Adding B-Type Natriuretic Peptide. *Am J Cardiol* 2007;100:697–700.
156. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Schindler C, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am Heart J*. 2006 Feb;151:471-477.
157. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in

- patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002;39: 131–138.
158. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386–391.
159. Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;113:215–219.
160. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R; Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1328-1333.
161. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005 19;330:625.
162. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Anker SD, Amann-Zalan I, Hoersch S, Katus HA. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004;110:1780–1786.
163. Groenning BA, Raymond I, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Pedersen F. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart*

- 2004;90:297–303.
164. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal probrain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur HeartJ* 2003;24:1735–1743.
 165. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006 ;27:330-337.
 166. O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:499-506.
 167. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, Barlera S, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J.* 2004;25:292-299.
 168. Tjeerdsma G, de Boer RA, Boomsma F, van den Berg MP, Pinto YM, van Veldhuisen DJ. Rapid bedside measurement of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2002;86:143-152.
 169. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004 Oct 12;110:2168-2174.
 170. Fung JW, Yu CM, Yip G, Chan S, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG, Sanderson JE. Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;92:406-410.
 171. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal

- brain natriuretic peptide concentrations. *Lancet*. 2000;355:1126-1130.
172. Pascual-Figal DA, Domingo M, Casas T, Gich I, Ordoñez-Llanos J, Martínez P, Cinca J, Valdés M, Januzzi JL, Bayes-Genis A. Usefulness of clinical and NT-proBNP monitoring for prognostic guidance in destabilized heart failure outpatients. *Eur Heart J*. 2008;29:1011-1018.
173. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:997-1003.
174. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1105-1187. Erratum in: *J Hypertens*. 2007;25:1749.
175. Grigorian Shamagian L, Varela A, Pedreira M, Gómez I, Virgós A, Gonzalez-Juanatey JR. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*; 2006;59:99-108.
176. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P et al. Renal Impairment and Outcomes in Heart Failure. Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1987-1996.
177. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal Insufficiency and Heart Failure. Prognostic and Therapeutic Implications From a Prospective Cohort Study. *Circulation* 2004; 109:1004-1009.
178. Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P, Delle Karth G, Berger R, Moertl D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of

- outcome in an unselected cohort of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007 ;35:2268-73.
179. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:35-44
180. Bruch C, Fischer C, Sindermann J, Stypmann J, Breithardt G, Gradaus R. Comparison of the prognostic usefulness of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients with heart failure with versus without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008;102:469–474.
181. vanKimmenade RJ, Januzzi JL, Baggish A, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards M, et al. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Renal Function, and Outcomes in Acute Heart Failure. Redefining the cardiorenal interaction?. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1621-1627.
182. Stevenson LW, Noria A, Mielniczuk L. Torrent or torment from the tubules? Challenge of the cardiorenal connections. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2004-2007.
183. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-67.
184. Cohen N, Gorelik O, Almozni-Sarafian D, Alon I, Tourovski Y, Weissgarten J, et al. Renal dysfunction in congestive heart failure, pathophysiological and prognostic significance. *Clinical Nephrology* 2004; 61: 177-184.
185. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 681-689.

186. Smilde T , Hillege H, Vours A., Dunselman P, van Veldhuisen DJ. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction. *Am J Cardiology* 2004; 94: 240-243.
187. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 23-31.
188. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
189. Levey AS; Bosch JP; Lewis JB; Greene T; Rogers N; Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470.
190. Davison AM. Renal disease in the elderly. *Nephron* 1998; 80: 6-16.
191. Burkhardt H, Bojarsky G, Gladish R. Diagnostic efficiency of cystatin C and serum creatinine as markers of reduced glomerular filtration rate in the elderly. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1135-1138.
192. Burkhardt H, Bojarsky G, Gretz N, Gladish R. Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in the elderly? *Gerontology* 2002; 48: 140-146.
193. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in glomerular filtration rate than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-318.
194. Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei K, Itoh Y, Kawai T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997; 48:104-108.
195. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004; 66: 115-112.

196. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C : an improved estimator of glomerular filtration rate ? Clin Chem 2002 ;48 :699-707.
197. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cocroft and Gaut formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 :2024-2031.
198. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. N Engl J Med 2005 ; 352 :2049-2060.
199. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Jenny NS, StehmanBreen CO, Newman AB, Siscovick D, Psaty BM, Sarnak Mj. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. J Am Coll Cardiol 2005 ; 45 :268-271.
200. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events : more than simply a marker of glomerular filtration rate. Clin Chem 2005 ; 51 :321-327.
201. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. Ann Intern Med. 2005 ;142 :497-505.
202. Lassus J, Harloja VP, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, et al. Prognostic value of Cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. Eur Heart J 2007; 28:1841-1847.
203. Tang WHW, Van Lente F, Shrestha K, Troughton RW, Francis GS, Tong W et al. Impacto f myocardial unction on cystatin c measurements in chronic systolic heart failure. J Card Fail 2008;14:394-399.
204. Alehagen U, Dahlstrom U, Lindahl TL. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care. Eur J Heart Fail 2009; 11:354-360.

205. Manzano-Fernandez S, Boronat-Garcia M, Albaladejo-Otón MD, Pastor P, Garrido IP, Pastor-Pérez FJ et al. Complementary prognostic value of cystatin c, N-Terminal proB-Type natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103:1753-1759.
206. Sukhova Gk, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Lobby P. Expresión of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1998;102:567-583.
207. Madero M, Wassel CL, Peralta CA, Najjar SS, Sutton-Tyrrell K, Fried L et al. Cystatin C associates with arterial stiffnes in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1086-1093.
208. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Ali S, Schiller NB, Whooley MA. et al Cystatin C, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction: data from the Heart and Soul Study. *J Card Fail* 2006;12:601-607.
209. Moran A, Katz R, Smith NL, Fried LF, Sarnak MJ, Seliger SL et al. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J Cardiac Fail* 2008; 14:19-26.
210. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, Seki T, Shimonishi M, Sugimura A, et al. Molecular cloning and expresión of human hepatocyte growth factor. *Nature* 1989, 342:440-443.
211. Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor: renotropic role and potencial therapeutics for renal diseases .*Kindney Int.* 2001, 59:2023-2038.
212. Isobe M, Futamatsu H, Suzuki J. Hepatocyte growth factor: Effects on immune-mediated heart diseases.*Trends Cardiovasc Med* 2006; 16:188-193.
213. Nakamura Y, Morishita R, Kigali J, Kida I, Auki M, Moriguchi A , et al. Expresión of local hepatocyte growth factor system in vascular tisúes. *Biochem Biophs Res Común* 1995; 215:483-488.
214. Silvagno F, Follenzi A, Arese M, Prat M, Giraudó E, Gaudino G, Camussi G, et al. In vivo activation of met tyrosine kinase by heterodimeric

- hepatocyte growth factor molecule promotes angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1857-1865.
215. Nakamura Y, Morishita R, Nakamura S, Auki M, Moriguchi A, Matsumoto K et al. A vascular modulator, hepatocyte growth factor, is associated with systolic pressure. *Hypertensión* 1996; 28:409-413.
216. Nishimura M, Ushiyama M, Nanbu A, Ohtsuka K, Takahashi Y, Yoshimura M. Serum hepatocyte growth factor as a posible indicator of arteriosclerosis. *J Hypertens* 1997; 15:1137-1142.
217. Nakamura S, Moriguchi A, Morishita R, Auki M, Yo Y, Hayshi S et al. A novel vascular modulator, hepatocyte growth factor (HGF), as a potencial index of the severity of hipertensión. *Biochem Biophys Res Común* 1998; 242:238-243.
218. Nakamura T, Matsumoto K, Mizuno S, Sawa Y, Matsuda H, Nakamura T. Hepatocyte growth factor prevents tissue fibrosis, remodeling an dysfunction in cardiomyopathic hamster hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2131-H2139.
219. Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H, Moriguchi A, Sakonjo H, Shokei-Kim et al. Potencial contribution of a novel antifibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamsters. *Circulation* 2000;102:246-252.
220. Taniyama Y, Morishita R, Aoki M, Hiraoka K, Yamasaki K, Hashiya N et al. Angiogenesis and antifibrotic action by hepatocyte growth factor in cardiomyopathy. *Hipertensión* 2002; 40:47-53.
221. Li Y, Takemura G, Kosai K, Yuge K, Nagano S, Esaki M et al. Postinfarction treatment with an adenoviral vector expressing hepatocyte growth factor relieves chronic left ventricular remodeling and dysfunction in mice. *Circulation* 2003; 107:2499-2506.
222. Ueno S, Ikeda U, Hojo Y, Arakawa H, Nonaka M, Yamamoto K et al. Serum hepatocyte growth factor levels are increased in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2001; 7:329-334.

223. Yasuda S, Goto Y, Sumida H, Noguchi T, Baba T, Miyazaki et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores hepatocyte growth factor production in patients with congestive heart failure. *Hipertensión* 1999; 33:1374-1378.
224. Lee AF, MacFadyen RJ, Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur Heart Fail.* 1999 ;1:401-406.
225. Lamblin N, Susen S, Dagorn J, Bouquet F, Jude B, Van Belle E et al. Prognostic congestive heart failure. *Am Heart J* 2005; 150:137-143.
226. Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La insuficiencia cardíaca en los servicios de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin (Barc)* 2002; 118:605-610.
227. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005; 149:209-216.
228. de la Peña Fernández A, Suárez Fernández C, Cuende Melero I, Muñoz Rodríguez M, Garré Cánovas J, Camafort Babkowski M, et al. , Grupo estudio CIFARC (Grupo de Riesgo Vascular SEMI). Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clin (Barc).* 2005;124:44-49
229. de la Peña Fernández A, Roca Villanueva B, Cuende Melero I, Calabuig Alborch JR, Montes Santiago J, Muñoz Rodríguez M, et al, Grupo estudio CIFARC. Efecto de una intervención global sobre el control integral de múltiples factores de riesgo en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular. Estudio CIFARC 2. *Rev Clin Esp.* 2007;207:112-120.

230. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A., et al. Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure *Circulation* 2000, 102:203-210.
231. Ronco C, McCullough PA, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal síndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2010;165:54-67.
232. Carrasco-Sánchez FJ, Galisteo-Almeda L, Páez-Rubio I, Martínez-Marcos FJ, Camacho-Vázquez C, Ruiz-Frutos C, Pujol-De La Llave E. Prognostic value of cystatin C on admission in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2011 ;17:31-38.
233. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 ;21:1855-1862.
234. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2008 ;70:10-17.
235. Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail.* 2004 ; 15;6:335-341.
236. Naruse H, Ishii J, Kawai T, Hattori K, Ishikawa M, Okumura M, et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment. *Am J Med.* 2009 ;122:566-573.

237. Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, Peshock R, Khera A, de Lemos JA, et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function. The Dallas Heart Study. *Circ Heart fail.* 2009;2:98-104.
238. Morishita R, Aoki M, Yo Y, Ogihara T. Hepatocyte Growth Factor as cardiovascular hormone: role of HGF in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Endocr J* 2002; 49:273-284.
239. Lamblin N, Bauters A, Fertin M, de Groote P, Pinet F, Bauters C. Circulating levels of hepatocyte growth factor and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction (from the REVE-2 study). *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1314-1322.
240. Rychli K, Richter B, Hohensinner PJ, Kariem Mahdy A, Neuhold S, Zorn G, et al. Hepatocyte growth factor is a strong predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Heart* 2011; 97:1158-1163.
241. Yoshitomi Y, Kojima S, Umemoto T, Kubo K, Matsumoto Y, Yano M, et al. Serum hepatocyte growth factor in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2425-2428.
242. Nakamura S, Morishita R, Moriguchi A, Yo Y, Nakamura Y, Hayashi S, et al. Hepatocyte growth factor as a potential index of complication in diabetes mellitus. *J Hypertens* 1998; 16:2019-2026.
243. Morishita R, Nakamura S, Nakamura Y, Aoki M, Moriguchi A, Kida I, et al. Potential role of an endothelium-specific growth factor, hepatocyte growth factor, on endothelial damage in diabetes. *Diabetes* 1997; 46:138-142.
244. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006 ;145:237-246.
245. Parikh NI, Hwang SJ, Yang Q, Larson MG, Guo CY, Robins SJ, et al. Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol.* 2008; 102(9): 1194–1198.

246. Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, Ducharme A, Rhode LH, Lee RT et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysm. *J Clin Invest* 1999;104:1191–1197.
247. Bengtsson E, To F, Hakansson K, Grubb A, Branen L, Nilsson J et al. Lack of the cysteine protease inhibitor cystatin C promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2151–2156.
248. Eriksson P, Deguchi H, Samnegard A, Lundman P, Boquist S, Tornvall P et al. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2004;24:551 – 557.
249. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clinical Chemistry* 2009; 55: 1932–1943 .
250. Gonçalves I, Ares MP, Moberg A, Moses J, To F, Montan J, et al. Elastin- and collagen-rich human carotid plaques have increased levels of the cysteine protease inhibitor cystatin C. *J Vasc Res.* 2008;45:395-401.
251. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:1087-1092.
252. Luc G, Bard JM, Lesueur C, Arveiler D, Evans A, Amouyel P, et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study *Atherosclerosis* 2006; 18: 375–380.
253. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried LF, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol.* 2008 5;9:9.
254. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney International*, 2004; 65: 1416–1421.

255. de Boer RA, Doehner W, van der Horst IC, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. SENIORS Investigators. Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients ≥ 70 years old with heart failure and effects of nebivolol (data from the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure [SENIORS]). *Am J Cardiol.* 2010 ; 1;106:78-86.e1.
256. Palazzuoli A, Beltrami M, Nodari S, McCullough PA, Ronco C. Clinical impact of renal dysfunction in heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2011;12:186-199.
257. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S: End-stage renal failure in type 2 diabetes, a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:795–808.
258. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, et al. RENAAL Study Investigators. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* 2003 ;63:1499-1507.
259. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-360.
260. Kravaritou M, Thanopoulou A, Karamanos B, Kofinis A, Noutsou M, Spanou E, et al. Evidence that even “normal” albuminuria may denote incipient GFR reduction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85:317-321.
261. Kania K, Byrnes EA, Beilby JP, Webb SA, Strong KJ. Urinary proteases degrade albumin: implications for measurement of albuminuria in stored samples. *Ann Clin Biochem* 2010;47(Pt 2):151-157.
262. Yoo JS, Lee YM, Lee EH, Kim JW, Lee SY, Jeong KC, et al. Serum cystatin C reflects the progress of albuminuria. *Diabetes Metab J.* 2011;35:602-609.
263. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, Warram JH. Detection of renal function decline in patients with

- diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1404-1412.
264. Lee BW, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ. The comparison of cystatin C and creatinine as an accurate serum marker in the prediction of type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:428-434.
265. López Gómez JM, Sacristán Enciso B, Micó M, Arias Meneses F, de Sande Medel F, Alejo S. Serum cystatin C and microalbuminuria in the detection of vascular and renal damage in early stages. *Nefrologia*. 2011;31:560-566.
266. Jeon YK, Kim MR, Huh JE, Mok JY, Song SH, Kim SS, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2011;26:258-263.
267. Kistorp C, Chong AY, Gustafsson F, Galatius S, Raymond I, Faber J, Lip GY, Hildebrandt P. Biomarkers of endothelial dysfunction are elevated and related to prognosis in chronic heart failure patients with diabetes but not in those without diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:380-387.
268. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1087–1092.
269. Liu J, Ma L, Yang J, Ren A, Sun Z, Yan G, et al. Increased serum cathepsin S in patients with atherosclerosis and diabetes. *Atherosclerosis*. 2006;186:411-419.
270. Sugimura K, Kim T, Goto T, Kasai S, Takemoto Y, Matsuda J, et al. Serum hepatocyte growth factor levels in patients with chronic renal failure. *Nephron*. 1995;70:324–328.
271. Malatino LS, Cataliotti A, Benedetto FA, Stancanelli B, Bellanuova I, Belluardo P, et al. Hepatocyte growth factor and left ventricular geometry in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2003 ;41:88-92.

272. Sugimura K, Lee CC, Kim T, Goto T, Kasai S, Harimoto K, et al. Production of hepatocyte growth factor is increased in chronic renal failure. *Nephron*. 1997;75:7-12.
273. Sugimura K, Goto T, Kasai S, Tsuchida K, Takemoto Y, Yamagami S, Kishimoto T. The activation of serum hepatocyte growth factor in acute renal failure. *Nephron*. 1997;76:364-365.
274. Sugimura K, Goto T, Tsuchida K, Takemoto Y, Kim T, Kishimoto T. Production and activation of hepatocyte growth factor in acute renal failure. *Ren Fail*. 2001;23:597-603.
275. Morishita R, Nakamura S, Hayashi S, Taniyama Y, Moriguchi A, Nagano T, et al. Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as cytokine supplement therapy. *Hypertension*. 1999;33:1379-1384.
276. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589-596.
277. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005;294:1625-1633.
278. Lassus JP, Harjola VP, Peuhkurinen K, Sund R, Mebazaa A, Siirilä-Waris K, et al. FINN-AKVA study group. Cystatin C, NT-proBNP, and inflammatory markers in acute heart failure: insights into the cardiorenal syndrome. *Biomarkers*. 2011;16:302-310.
279. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1087-1092.
280. Keller T, Messow CM, Lubos E, Nicaud V, Wild PS, Rupprecht HJ, et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery

- disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J*. 2009;30:314-320.
281. Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, Psaty BM, et al. Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *Am J Med*. 2005;118:1416.
282. Pérez-Calvo JI, Montero-Pérez-Barquero M, Camafort-Babkowski M, Conthe-Gutiérrez P, Formiga F, Aramburu-Bodas O, Romero-Requena JM; RICA Investigators. Influence of admission blood pressure on mortality in patients with acute decompensated heart failure. *QJM*. 2011 ;104:325-333.
283. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006; 151: 76–83.
284. Milo-Cotter O, Adams KF, O'Connor CM, Uriel N, Kaluski E, Felker GM, et al. Acute heart failure associated with high admission blood pressure—a distinct vascular disorder? *Eur J Heart Fail* 2007; 9:178–183.
285. Güder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Wanner C, Koller MT, et al. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors. *Circ Heart Fail* 2009; 2:563–571.
286. Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, Shlipak MG. Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Heart and Soul Study. *Am J Hypertens*. 2006 ;19:939-946.

ANEXOS.

ANEXO 1. Definición de Insuficiencia Cardiaca según la Sociedad Europea de Cardiología.

Definición de Insuficiencia Cardiaca
La Insuficiencia Cardiaca es un síndrome clínico en el que los pacientes presentan las siguientes características:
<ul style="list-style-type: none">• Síntomas de típicos de Insuficiencia Cardiaca (disnea en reposo o con ejercicio físico, fatigabilidad, cansancio, edemas maleolares)
y
<ul style="list-style-type: none">• Signos típicos de Insuficiencia Cardiaca (taquicardia, taquipnea, crepitantes pulmonares, derrame pleural, incremento de la presión venosa yugular, edemas periféricos, hepatomegalia)
y
<ul style="list-style-type: none">• Evidencia objetiva de anomalías de la función o estructura cardiaca en reposo (cardiomegalia, tercer ruido, soplos cardiacos, alteraciones ecocardiográficas, elevación de las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos)

ANEXO 2. Documento justificativo del estudio.

INFORMACIÓN PARA PACIENTES QUE DESEEN PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO

VALOR PRONÓSTICO DE NT-proBNP Y CISTATINA C PLASMÁTICOS EN PACIENTES CON FALLO CARDIACO CRÓNICO DESCOMPENSADO
--

Zaragoza a de de 2005

Estimado señor o señora:

Ha ingresado Ud. en nuestro servicio por un proceso cardiaco descompensado.

En la actualidad estamos llevando a cabo un estudio de investigación consistente en el seguimiento para detectar, en la enfermedad que padece, factores que permitan conocer más precozmente los efectos adversos que esta enfermedad pueda tener sobre otros órganos. De este modo, en el futuro, estaremos en mejores condiciones de proporcionar un tratamiento mejor o más precoz en casos como el suyo.

Su participación en el estudio es libre y voluntaria. No supone beneficio concreto en la actualidad, salvo la satisfacción de colaborar en un estudio que puede redundar en beneficios futuros. Por otra parte, el estudio NO CONLLEVA NINGÚN RIESGO NI PELIGRO, NI PRECISA DE PRUEBAS AÑADIDAS a las que se su médico solicitaría habitualmente en casos como el suyo.

Su aceptación le compromete a:

- 1) Autorizar a los médicos responsables a tomar parte de una muestra de sangre para realizar los análisis del estudio.
- 2) Autorizar a los médicos responsables a guardar una parte de esa muestra para estudios futuros, si hubiera lugar.
- 3) Autorizar a los médicos responsables a elaborar y almacenar una ficha con sus datos. Esta ficha tiene un uso exclusivamente destinado a elaborar el estudio, se guarda confidencialmente y no se cede para ningún otro fin.
- 4) Autorizar a los médicos responsables a realizar las llamadas telefónicas o entrevistas precisas (una o dos al año) para realizar un correcto seguimiento de su estado de salud.

Siendo su participación libre y voluntaria, puede interrumpirla cuando lo desee sin motivo o justificación, sin que ello pueda suponerle consecuencias negativas.

Una vez recibida la información por el Dr/Dra: .

Declaro haber leído y/o entendido el propósito del estudio.

Fdo.: D/Dª

Fdo.: Dr/Dra

ANEXO 3. Documento de consentimiento informado.

**CONSENTIMIENTO ESCRITO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN
DENOMINADO:**

**VALOR PRONÓSTICO DE NT-proBNP Y CISTATINA C PLASMÁTICOS EN PACIENTES
CON FALLO CARDIACO CRÓNICO DESCOMPENSADO**

D. con DNI

DECLARA QUE:

Se me ha solicitado participar en el estudio de referencia, durante el cual se procederá a la extracción de muestras sanguíneas para la determinación de los parámetros anteriormente citados. Antes de prestar mi consentimiento, firmando este documento, he sido informado por el investigador

Dr D.....

del proyecto de investigación que se trata y de la metodología con que va a ser llevado el mismo, así como de que por prestar mi colaboración libre y voluntariamente puedo suspenderla en cualquier momento que lo desee.

También he sido informado de que el estudio no entraña ningún riesgo para mi persona ni comprende la realización de un ensayo clínico.

..... deDe 200..... Zaragoza, a

(Firma del interesado)

(Firma del investigador)

ANEXO 4. Formulario recogida de datos.

FICHA N°:

NOMBRE:	EDAD:	SEXO: M / F
NHC:	FECHA DE INGRESO:	
FECHA DE NACIMIENTO:	FECHA DE ALTA:	

ANTECEDENTES PERSONALES:

<i>Fumador:</i>	I. cardiaca previa HTA	DM Dislipemia	Otros:
<i>Alcohol:</i>	ACxFA C. Isquémica Valvulopatía	Obesidad EPOC / Asma (espirometria si/no)	

DATOS ECG:

Sinusal ACxFA Otras arritmias	signos isquemia/ transt repolarización marcapasos	BCRDHH BCRIHH BAV- grado_	Otros:
-------------------------------------	---	---------------------------------	--------

DATOS RX TÓRAX

Cardiomegalia: si/no	Parenquima: sin alteraciones Alveolo-intersticial Derrame unilat/ bilat	condensación otros:
----------------------	---	------------------------

DATOS INSUFICIENCIA CARDIACA

Clase funcional NYHA:	Admisión:	Alta:	:
<i>Etiología insuf cardiaca:</i>			
<p><i>Ecocardiograma (6 meses previos)- si / no</i> - FEVI - Datos: mitral – normal / IMI/ EMI/ doble lesión Ao – normal / IAo/ EAo/ doble Tri - normal/ ITRI / ETRI HTP- no / leve / mod/ severa Cav. derechas- dilatadas/ no dilatadas AI- normal/ dilatada (tamaño ___ mm) Alteraciones segmentarias: si / no Alteraciones relajación: si / no / no especificado Ventrículo izquierdo- dilatado / no dilatado</p> <p>- Otros datos:</p>	<p><i>Ecocardiograma actual-</i> - FEVI - Datos: mitral – normal / IMI/ EMI/ doble lesión Ao – normal / IAo/ EAo/ doble Tri - normal/ ITRI / ETRI HTP- no / leve / mod/ severa Cav. derechas- dilatadas/ no dilatadas AI- normal/ dilatada (tamaño ___ mm) Alteraciones segmentarias: si / no Alteraciones relajación: si / no / no especificado Ventrículo izquierdo- dilatado / no dilatado</p> <p>- Otros datos:</p>		

DATOS EVOLUTIVOS

<i>Fecha ingreso:</i>	<i>Causa descompensación:</i>
<i>Fecha reingreso: Número de reingresos:</i>	<i>Causa reingreso:</i>
<i>Fecha Exitus:</i>	<i>Causa de exitus:</i>

DATOS CLÍNICOS:

<i>Talla:</i>		<i>FC:</i>	
<i>Peso:</i>		<i>ACxFA (si / no)</i>	
<i>ICM:</i>		<i>Frec. Respiratoria</i>	
<i>Tensión arterial:</i>			
<i>Sobrecarga volumen</i>			

DATOS ANALÍTICOS:

<i>Hb:</i>		<i>Glucosa:</i>		<i>Colesterol:</i>	
<i>Hto:</i>		<i>Hb clic AI:</i>		<i>TG:</i>	
<i>Leucos:</i>				<i>LDL:</i>	
<i>VSG:</i>				<i>HDL:</i>	

<i>Úrea:</i>		<i>Proteínas:</i>	
<i>Creatinina:</i>		<i>Albúmina:</i>	
<i>Sodio (Na):</i>		<i>NT-proBNP:</i>	
<i>Potasio(K):</i>		<i>Cys-C:</i>	
<i>Calcio:</i>		<i>Troponina I:</i>	
<i>Ácido úrico:</i>		<i>Dimero D:</i>	

TRATAMIENTO:

<i>Fecha</i>	<i>Admisión</i>	<i>Alta.</i>
<i>FUROSEMIDA</i>	<i>no</i> <i>1/24 h 3/24 h</i> <i>2/24 h >3/24h</i>	
<i>TORASEMIDA</i>	<i>no</i> <i>2,5 mg 10 mg</i> <i>5 mg >10mg</i>	
<i>ESPIRONOLACT.</i>	<i>no</i> <i>25 mg</i> <i>50 mg</i> <i>100 mg</i>	
<i>BBLOQUEANTES</i>	<i>no</i> <i>-Bisoprolol</i> <i>2,5 mg/ 5mg/ 10mg</i> <i>-Otros (nombre/dosis)</i>	
<i>CARVEDILOL</i>	<i>no</i> <i>3,12mg/ 6,25mg/ 12,5</i> <i>mg/ 25 mg</i>	
<i>IECA</i>	<i>-no</i> <i>-si- nombre/dosis:</i> <i>-dosis plena si/ no</i>	
<i>ARAI</i>	<i>-no</i> <i>-si- nombre/dosis:</i> <i>-dosis plena si/ no</i>	
<i>DIGOXINA</i>	<i>dosis</i>	
<i>AMIODARONA</i>		
<i>NITRITOS</i>		
<i>ANTIAGREGACIÓN</i>	<i>AAS dosis</i> <i>Clopidogrel</i>	

