

Marta Teresa Matía Sanz

Valor pronóstico de un panel de biomarcadores en insuficiencia cardiaca

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Pérez Calvo, Juan Ignacio

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

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

VALOR PRONÓSTICO DE UN PANEL DE BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Autor

Marta Teresa Matía Sanz

Director/es

Pérez Calvo, Juan Ignacio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016



**Universidad
Zaragoza**

DEPARTAMENTO DE
MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y
DERMATOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**VALOR PRONÓSTICO DE UN PANEL DE
BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA
CARDIACA**

Marta Teresa Matía Sanz

DIRECTOR:

Juan Ignacio Pérez Calvo

Noviembre 2015



Universidad
Zaragoza

DEPARTAMENTO DE
MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y
DERMATOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**VALOR PRONÓSTICO DE UN PANEL DE
BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA
CARDIACA**

Marta Teresa Matía Sanz

DIRECTOR:

Juan Ignacio Pérez Calvo

Noviembre 2015

AGRADECIMIENTOS:

Alcanzada la elaboración final de este trabajo, me gustaría mostrar mi agradecimiento a todas las personas que de una manera u otra me han ayudado durante este tiempo.

En primer lugar, a mi director de esta tesis doctoral, el Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo, jefe de servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, por su aportación, sus enseñanzas, su confianza y ser un modelo a seguir.

A todos los compañeros que se han cruzado en el camino durante estos años y que han contribuido a sacar adelante este trabajo, en especial a Raquel Pelay y Ramón Bascompte, por su ayuda en el trabajo de campo, su compromiso, lealtad y su entusiasmo y a Marina Bucar por su comprensión, sus consejos y su amistad.

A Daniel Bordonaba, por su disponibilidad y ayuda en el asesoramiento estadístico de esta tesis.

A todo el personal médico y de enfermería del servicio de Medicina Interna y del laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa por su amabilidad y colaboración en obtener y procesar las muestras.

A los pacientes por su confianza y predisposición.

A mi madre, por enseñarme los valores de la vida, el sentido de la responsabilidad y el camino del éxito a través del trabajo, por su paciencia y sus palabras de ánimo en los momentos de flaqueza.

A mis amigos por su comprensión, su positividad y sacarme una sonrisa en los momentos difíciles.

Y finalmente a Roberto, por estar siempre ahí, por su apoyo incondicional, por ser un ejemplo de superación y por hacerme feliz cada día.

A todos ellos,

Muchas gracias

INDICE

TITULO	1
AGRADECIMIENTOS.....	4
LISTA DE TABLAS	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
INTRODUCCIÓN	13
1. Epidemiología.....	14
2. Definición de Insuficiencia cardiaca	16
1.1. Terminología relacionada con la FE	17
1.2. Terminología relacionada con el curso de la enfermedad.....	18
1.3. Terminología relacionada con la gravedad sintomática de la IC ..	19
3. Fisiopatología	21
3.1. Adaptación hemodinámica	22
3.2. Adaptación neurohormonal	22
3.2.1. Sistema nervioso simpático	23
3.2.2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	24
3.2.3. Hormona antidiurética	24
3.2.4. Endotelina.....	25
3.2.5. Péptidos natriuréticos.....	25
3.3. Activación de sistema inflamatorio	26
3.4. Remodelado miocárdico.....	26
3.4.1. Hipertrofia miocárdica	27
3.4.2. Alteraciones de las propiedades contráctiles del miocito	28
3.4.3. Apoptosis de cardiomiocitos	29
3.4.4. Alteración de la matriz extracelular	30
4. Biomarcadores	32
4.1. Concepto de biomarcador	32
4.2. Criterios para la aplicabilidad clínica de biomarcadores	33
4.3. Biomarcadores en insuficiencia cardiaca	34
4.4. Péptidos natriuréticos	36

4.4.1. Péptido natriurético tipo A	36
4.4.2. Péptido natriurético tipo B	36
4.4.3. Péptido natriurético tipo C	37
4.4.4. Síntesis, regulación y acciones de los péptidos natriuréticos	37
4.4.5. Factores que influyen sobre las concentraciones de péptidos	38
4.4.5.1. Insuficiencia renal	39
4.4.5.2. Obesidad	39
4.4.5.3. Enfermedad pulmonar	39
4.4.6. Utilidad de los péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca	
.....	40
4.4.6.1. Utilidad en el diagnóstico en insuficiencia cardiaca	40
4.4.6.2. Utilidad en el pronóstico en insuficiencia cardiaca .	41
4.4.6.2.1. Insuficiencia cardiaca aguda.....	41
4.4.6.2.2. Insuficiencia cardiaca crónica	42
4.4.6.3. Utilidad como guía de tratamiento.....	44
4.5. Cistatina	45
4.5.1. Marcador de función renal	46
4.5.2. Marcador de riesgo cardiovascular	47
4.5.3. Valor pronóstico en insuficiencia cardiaca	48
4.5.4. Hipótesis fisiopatológica.....	49
4.6. Factor de crecimiento hepatocitario	50
4.7. Troponina T ultrasensible	52
5. Pronóstico de la insuficiencia cardiaca	56
5.1. Marcadores pronósticos en insuficiencia cardiaca	56
5.2. Modelos clínicos predictivos	58
5.3. Panel de biomarcadores en IC	60
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	63
- Hipótesis conceptual.....	64
- Hipótesis operativa	64
OBJETIVOS.....	65
- Objetivos primarios	66

- Objetivos secundarios	66
MATERIAL Y MÉTODOS	67
1. Pacientes.....	68
1.1. Criterios de inclusión	68
1.2. Criterios de exclusión	68
2. Metodología.....	70
2.1. Protocolo de estudio.....	70
2.2. Obtención y análisis de muestras.....	71
2.3. Variables de estudio	72
3. Análisis estadístico.....	73
3.1. Estadística descriptiva.....	73
3.2. Estadística inferencial	73
RESULTADOS	75
1. Estudio analítico descriptivo y análisis bivariante.....	76
1.1. Datos epidemiológicos.....	76
1.2. Etiología de insuficiencia cardiaca	79
1.3. Datos de laboratorio	80
1.4. Datos de ecocardiografía	85
1.5. Tratamiento farmacológico	88
1.6. Biomarcadores	89
2. Criterios de valoración final	95
2.1. Mortalidad cardiovascular	95
2.2. Estudio de supervivencia	96
2.3. Estudio de supervivencia en subgrupos de población.....	104
2.3.1. Disfunción sistólica y FE preservada.....	104
2.3.2. Insuficiencia renal.....	111
2.3.3. Cardiopatía isquémica.....	118
2.3.4. Diabetes mellitus.....	124
2.4. Relación entre diferentes biomarcadores	131
2.5. Análisis multivariable	134

DISCUSIÓN	135
1. Características de la muestra	136
2. Análisis de biomarcadores.....	140
2.1. Análisis de biomarcadores por subgrupos.....	142
2.1.1. Análisis según FEVI.....	142
2.1.2. Análisis según función renal.....	144
2.1.3. Análisis según la presencia de cardiopatía isquémica.....	146
2.1.4. Análisis según la presencia de diabetes mellitus.....	147
2.1.5. Síntesis de los resultados obtenidos en el análisis por subgrupos de los biomarcadores	148
2.2. Análisis del sumatorio de biomarcadores en subgrupos	150
2.2.1. Análisis según FEVI.....	150
2.2.2. Análisis según función renal.....	151
2.2.3. Análisis según la presencia de cardiopatía isquémica.....	152
2.2.4. Análisis según la presencia de diabetes mellitus.....	153
2.2.5. Síntesis de los resultados obtenidos en el análisis del sumatorio de los biomarcadores	153
2.3. Correlación entre biomarcadores	154
2.3.1. NT-proBNP y CisC	155
2.3.2. NT-proBNP y HGF.....	155
2.3.3. NT-proBNP y hsTnT	156
2.3.4. CisC y HGF.....	156
2.3.5. CisC y hsTnT.....	156
2.3.6. hsTnT y HGF.....	157
3. Análisis multivariable	158
4. Síntesis y resumen del trabajo	159
CONCLUSIONES	161
BIBLIOGRAFÍA	163
ANEXOS	191

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Síntomas y signos de IC	16
Tabla 2: Clasificación funcional de la New York Heart Association	19
Tabla 3: Estadios de insuficiencia cardiaca (ACC/AHA)	20
Tabla 4: Clasificación Killip	20
Tabla 5: Criterios de evaluación de biomarcadores	33
Tabla 6: Clasificación según mecanismo fisiopatológico de biomarcadores en IC.....	35
Tabla 7: Datos analíticos.....	80
Tabla 8: Edad según grupos de severidad de Insuficiencia Renal	82
Tabla 9: FEVI en las diferentes etiologías	86
Tabla 10: Datos ecocardiográficos.....	87
Tabla 11: Tratamiento farmacológico	88
Tabla 12: Medianas de biomarcadores	89
Tabla 13: Biomarcadores según FG	92
Tabla 14: Biomarcadores según etiología principal de IC	94
Tabla 15: Medianas de biomarcadores de exitus por causa CV	95
Tabla 16: AUC de los biomarcadores analizados	96
Tabla 17: Puntos de corte óptimo	97
Tabla 18: Análisis bivariante y multivariable de mortalidad vascular al año	134

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: “Continuum” cardiovascular	22
Figura 2: Distribución por edades	76
Figura 3: Distribución por grupos de edades.....	77
Figura 4: Factores de riesgo cardiovascular	78
Figura 5: Enfermedades crónicas asociadas	78
Figura 6: Etiología de insuficiencia cardiaca	79
Figura 7: Clase funcional basal según la NYHA	80
Figura 8: Grados de Insuficiencia Renal (según Cockroft)	81
Figura 9: Diagrama de cajas de edad según presencia de insuficiencia renal	82
Figura 10: “Continuum” cardiovascular	83
Figura 11: Diagrama de cajas de FEVI según presencia de insuficiencia renal	84
Figura 12: Correlación entre FG y FEVI	85
Figura 13: Diagrama de cajas de FEVI según sexo	86
Figura 14: Hipertensión pulmonar por ecocardiograma	88
Figura 15: Diagrama de cajas de NT-proBNP según sexo	90
Figura 16: Correlación entre edad y NT-proBNP	90
Figura 17: Diagrama de cajas de NT-proBNP según obesidad	91
Figura 18: Diagrama de cajas de NT-proBNP según presencia de insuficiencia renal	92
Figura 19: Diagrama de cajas de CisC según presencia de insuficiencia renal	92
Figura 20: Diagrama de cajas de hsTnT según presencia de insuficiencia renal	93
Figura 21: Diagrama de cajas de NT-proBNP según presencia FEVI	93
Figura 22: Diagrama de cajas de hsTnT según presencia de cardiopatía isquémica	94
Figura 23: Curvas ROC de los biomarcadores analizados	96
Figura 24: Kaplan-Meier de NT-proBNP	98
Figura 25: Kaplan-Meier de CisC	99
Figura 26: Kaplan-Meier de HGF	100

Figura 27: Kaplan-Meier de hsTnT	101
Figura 28: Kaplan-Meier según la presencia de 0, 1, 2 ó 3 biomarcadores elevados.....	102
Figura 29: Kaplan-Meier según la presencia de 0, 1, 2 3 ó 4 biomarcadores elevados.....	103
Figura 30: NT-proBNP: Kaplan-Meier según FEVI	105
Figura 31: CisC: Kaplan-Meier según FEVI	106
Figura 32: HGF: Kaplan-Meier según FEVI	107
Figura 33: hsTnT: Kaplan-Meier según FEVI	108
Figura 34: Sumatorio de 3 biomarcadores: Kaplan-Meier según FEVI	109
Figura 35: Sumatorio de 4 biomarcadores: Kaplan-Meier según FEVI	111
Figura 36: NT-proBNP: Kaplan-Meier según función renal	112
Figura 37: CisC: Kaplan-Meier según función renal	113
Figura 38: HGF: Kaplan-Meier según función renal	114
Figura 39: hsTnT: Kaplan-Meier según función renal	115
Figura 40: : Sumatorio de 3 biomarcadores: Kaplan-Meier según función renal	116
Figura 41: Sumatorio de 4 biomarcadores: Kaplan-Meier según función renal	117
Figura 42: NT-proBNP: Kaplan-Meier según etiología isquémica	118
Figura 43: CisC: Kaplan-Meier según etiología isquémica	119
Figura 44: HGF: Kaplan-Meier según etiología isquémica	120
Figura 45: hsTnT: Kaplan-Meier según etiología isquémica	121
Figura 46: Sumatorio de 3 biomarcadores: Kaplan-Meier según etiología isquémica	123
Figura 47: Sumatorio de 4 biomarcadores: Kaplan-Meier según etiología isquémica	124
Figura 48: NT-proBNP: Kaplan-Meier según presencia de DM.....	125
Figura 49: CisC: Kaplan-Meier según presencia de DM	126
Figura 50: HGF: Kaplan-Meier según presencia de DM	127
Figura 51: hsTnT: Kaplan-Meier según presencia de DM	128
Figura 52: Sumatorio de 3 biomarcadores: Kaplan-Meier según presencia de DM	129

Figura 53: Sumatorio de 4 biomarcadores: Kaplan-Meier según presencia de DM	130
Figura 54: Correlación entre NT-proBNP y CisC	131
Figura 55: Correlación entre NT-proBNP y hsTnT	132
Figura 56: Correlación entre CisC y HGF	132
Figura 57: Correlación entre hsTnT y CisC	133

INTRODUCCIÓN

1. **EPIDEMIOLOGÍA**

La insuficiencia cardiaca (IC) se ha convertido en los países desarrollados en una de las epidemias cardiovasculares del siglo XXI debido al aumento de prevalencia y hospitalizaciones en las últimas décadas (1). Esto se debe en gran medida al aumento de la supervivencia pero también de su incidencia. Las principales razones serían, el envejecimiento paulatino de la población, la mayor supervivencia ligada a los avances médicos de los pacientes con cardiopatía isquémica e hipertensión arterial, principales causas de insuficiencia cardiaca que contribuyen a su desarrollo, y la mejora en los tratamientos de la propia enfermedad (2).

Sin embargo, el conocimiento exacto de la evolución de la epidemiología de esta enfermedad está limitado por la carencia de buenos criterios diagnósticos. En los primeros estudios sólo se utilizaron criterios clínicos relativamente inespecíficos que subestimaban los casos de disfunción ventricular asintomática y podían incluir sujetos con síntomas debidos a otros procesos patológicos. Además, el desconocimiento inicial, la controversia sobre los criterios diagnósticos (3) y la dificultad para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, dejaron esta entidad al margen de la mayoría de los estudios epidemiológicos.

En la actualidad, se estima una prevalencia entre el 1% - 2% de la población adulta en los países desarrollados, alcanzando más del 10% entre los mayores de 70 años (4). En España, existen escasos estudios que hayan evaluado la prevalencia de esta patología. En 1996, se realizó un estudio poblacional en la CCAA de Asturias, en el que se estimó la prevalencia de IC alrededor del 1% de la población mayor de 40 años, siendo la prevalencia en la población general del 5% (5). A nivel nacional, el estudio PRICE, realizado entre 2004 y 2005 revelaba una prevalencia global en toda la geografía española, en torno al 7% en los pacientes mayores de 45 años, similar en varones y mujeres, alcanzando el 16% en mayores de 75 años (6). Estos datos, comparables con los de la bibliografía internacional (7) (8), confirman la tendencia creciente de la

prevalencia de la IC en las últimas décadas, lo que conduce a un incremento en la tasa de hospitalizaciones. Según estudios europeos, este incremento se prevé incluso mayor para los próximos años, estimándose para el año 2020 un aumento respecto del año 2000, del 31% para varones y 17% para mujeres (9).

En España, se producen alrededor de 80.000 ingresos hospitalarios cada año, siendo al igual que en otros países desarrollados, la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, por delante de la enfermedad coronaria y cerebrovascular. Esto supone el 5% de todas las hospitalizaciones (10) (11) y representa aproximadamente un 2% del gasto sanitario (12).

En cuanto a la incidencia, es una afección que aumenta con la edad, alcanzando el 1% al año en los mayores de 65 años. Es 2 veces mayor en los sujetos hipertensos que en los normotensos y 5 veces mayor en los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (13).

La supervivencia es de alrededor del 50% a los 5 años del diagnóstico, siendo menor en los pacientes ancianos, en estadios avanzados y en pacientes con importante comorbilidad (14) (15). Se considera la tercera causa de muerte cardiovascular en España, por detrás de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular (16).

2. DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca se puede definir como una anomalía de la estructura o la función cardiacas que hace que el corazón no pueda suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades de los tejidos pese a presiones normales de llenado (o solo a costa de presiones de llenado aumentadas) (17). Es por tanto, un síndrome clínico complejo derivado del deterioro estructural o funcional del corazón para el llenado ventricular o la eyección de la sangre que conduce a la incapacidad de suministrar los requerimientos necesarios para el correcto metabolismo de los tejidos (18) (19).

Clásicamente se conocen los signos y síntomas típicos de esta patología (Tabla 1), pero dado que estas manifestaciones no son específicas y pueden estar ausentes en pacientes con tratamiento, es necesario la demostración de una causa subyacente para su diagnóstico (17).

Tabla 1: Síntomas y signos típicos de IC

SINTOMAS	
Típicos	Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, tolerancia reducida al ejercicio, fatiga, cansancio, aumento de tiempo de recuperación del ejercicio, hinchazón de tobillos
Menos típicos	Tos nocturna, sibilancias, aumento de peso (>2kg/semana), pérdida de peso (en IC avanzada), distensión, hiporexia, confusión (en paciente ancianos), depresión, palpitaciones, síncope
SIGNOS	
Más específicos	Ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, tercer ruido (ritmo galope), desplazamiento de latido de punta, soplo cardiaco
Menos específicos	Edemas periféricos (tobillos, escroto...), crepitantes pulmonares, disminución de murmullo vesicular (por derrame pleural), taquicardia, pulso irregular, taquipnea (>16 rpm), hepatomegalia, ascitis, caquexia

2.1. TERMINOLOGÍA RELACIONADA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN

Históricamente, la principal terminología para definir IC ha sido basada en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Ésta se define como el volumen sistólico (diferencia entre volumen telediastólico y volumen telesistólico) dividido por el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo expresado como porcentaje, medida generalmente con ecocardiografía.

La importancia de este término radica en que en la mayoría de estudios y ensayos clínicos, se incluyeron pacientes con FE baja (principalmente FEVI <35%) y hasta la fecha sólo en estos pacientes se ha demostrado la eficacia de los tratamientos. Arbitrariamente, se considera FE normal >50%, representando los pacientes con FEVI entre 35-50% una “zona gris” con disfunción sistólica leve.

Sin embargo, existe un amplio grupo de pacientes con signos y síntomas típicos de insuficiencia cardiaca con FE > 50%. Su mecanismo fisiopatológico fundamental es el aumento de rigidez del VI que dificulta su llenado durante la diástole produciendo un aumento de presión. Para ellos, se creó el término de FE preservada (FEP) cuyo diagnóstico es más difícil y ha sido junto a su nomenclatura, motivo de controversia a lo largo de los años.

Inicialmente, se propusieron criterios clínicos de exclusión, con los que se identificaban pacientes con clínica de insuficiencia cardiaca pero con FE por encima de un determinado umbral (40, 45 ó 50%). Con este proceso, se conformaba un grupo muy heterogéneo en los que se podían incluir pacientes con otras patologías distintas a enfermedad cardiaca. Por ello, se han propuesto desde hace más de una década, diversos criterios para definir a este grupo de pacientes. Algunos incluyen algoritmos complejos que a menudo requieren determinaciones hemodinámicamente invasivas lo que los hacen poco útiles en la práctica clínica diaria (20). En la actualidad, en las últimas guías de la ESC de 2012 (17), con el fin de facilitar este aspecto, se han simplificado los criterios necesarios para el diagnóstico de ICFEp. Se requieren

4 condiciones: síntomas y signos típicos, FEVI normal o casi normal con VI no dilatado y alteración estructural izquierda (hipertrofia del VI / dilatación de AI) o disfunción diastólica. Se asume que la disfunción diastólica del VI es la anomalía fisiopatológica subyacente principal en pacientes con ICFEp, por lo tanto, se reserva este término (IC diastólica) para aquellos sujetos en los que se puede identificar (21). Los péptidos natriuréticos ayudarían sobre todo para descartar el diagnóstico en situaciones de poca probabilidad utilizando puntos de corte diferentes para IC aguda o crónica con el fin de minimizar falsos negativos.

Por otra parte, dado que los valores de la FE y los intervalos normales dependen de la técnica de imágenes utilizada, el método de análisis y el operador y que otros indicadores de la función sistólica más sensibles pueden revelar anomalías en los pacientes con FE conservada o incluso normal, se prefiere utilizar el término de FE preservada o baja y no de disfunción sistólica (22) (23).

2.2. TERMINOLOGÍA RELACIONADA CON EL CURSO DE LA ENFERMEDAD

La terminología utilizada para describir los distintos tipos de IC puede resultar confusa. En muchas ocasiones, estos términos se superponen o se utilizan para expresar significados diferentes. En las últimas guías de la European Society of Cardiology (17), el término de “insuficiencia cardiaca” se utiliza para describir el síndrome sintomático. Aquel que tenga clínica durante un tiempo se denominará “IC crónica”, si los síntomas no se modifican durante 1 mes se definirá como “estable” y si se deteriora se describirá como “descompensada”. El primer episodio de IC se denominará “de novo” y puede aparecer en fase aguda o subaguda. “IC congestiva” se utilizará para IC con

evidencia de congestión. Todos estos términos se podrán aplicar al mismo paciente en los diferentes estadios de la enfermedad.

2.3. TERMINOLOGÍA RELACIONADA CON LA GRAVEDAD SINTOMÁTICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Generalmente se utiliza la clasificación funcional de la NYHA (tabla 2) para describir la gravedad de los síntomas atribuibles a IC, siendo además la más utilizada en la mayoría de los estudios y ensayos clínicos. Esta clasificación está basada en los síntomas y capacidad de ejercicio y ha demostrado ser útil en la práctica clínica. Sin embargo, la gravedad de los síntomas no se correlaciona correctamente con la función ventricular y aunque existe una clara relación entre gravedad y supervivencia, los pacientes de estadios iniciales también tienen riesgo de hospitalización. Además un paciente puede cambiar rápidamente de clase funcional en situación de agudización o de respuesta a tratamiento.

Tabla 2: Clasificación funcional de la New York Heart Association

Clase I	Sin limitación para la actividad física. La actividad física normal no causa excesiva disnea, fatiga o palpitaciones
Clase II	Ligera limitación para la actividad física. Cómodo en reposo pero la actividad física normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones
Clase III	Marcada limitación para la actividad física. Cómodo en reposo, si bien una actividad física menor que lo normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones
Clase IV	Incapacidad para mantener actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se realiza alguna actividad física, las molestias aumentan

Otra clasificación, propuesta por la American Heart Association (AHA) (24) (tabla 3), describe los distintos grados de IC basados en cambios estructurales y síntomas. En esta clasificación se incorpora un estadio A, en el que no hay síntomas ni signos de IC ni cardiopatía estructural o funcional en reposo, pero son pacientes con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad. Este estadio sirve para enfatizar la importancia que los aspectos preventivos tienen en la patología cardiovascular.

Tabla 3: Estadios de insuficiencia cardiaca (ACC/AHA)

Estadio A	Con alto riesgo de insuficiencia cardiaca. Anomalía estructural o funcional no identificada; sin signos ni síntomas
Estadio B	Enfermedad cardiaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardiaca, pero sin signos ni síntomas
Estadio C	Insuficiencia cardiaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente
Estadio D	Enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardiaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo

Dentro del ámbito clínico agudo tras sufrir un infarto agudo de miocardio se utiliza la clasificación Killip para describir la gravedad de la enfermedad.

Tabla 4: clasificación Killip

Clase I	Paciente sin signos ni síntomas de insuficiencia cardíaca izquierda
Clase II	Paciente con estertores o crepitantes húmedos, tercer ruido cardíaco o aumento de la presión venosa yugular
Clase III	Paciente con edema agudo de pulmón
Clase IV	Pacientes en shock cardiogénico, hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg) y evidencia de vasoconstricción periférica (oliguria, cianosis o diaforesis)

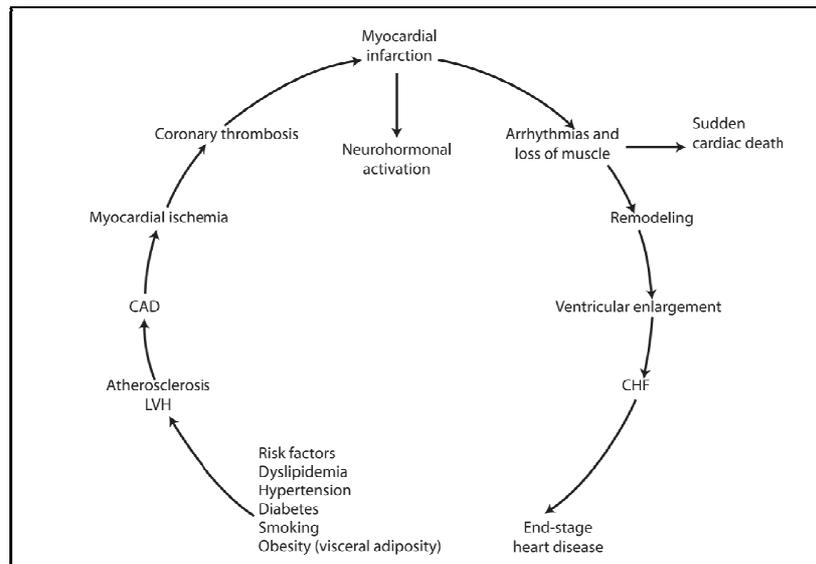
3. FISIOPATOLOGÍA

Actualmente, se entiende la fisiopatología de la IC como un “continuum” cardiovascular. Sobre una predisposición genética con una base molecular y celular, los factores de riesgo cardiovascular clásicos como son HTA, diabetes, dislipemia, tabaquismo y obesidad inician un proceso de estrés oxidativo, disfunción endotelial, inflamación y remodelación vascular que culminarán a lo largo de décadas en daño tisular, enfermedad aterosclerótica, hipertrofia ventricular e isquemia miocárdica (18) (25).

En cualquier situación, se produce una reducción en la capacidad de bombear sangre por el corazón, lo que induce a la activación de una serie de mecanismos compensadores que inicialmente permiten al paciente encontrarse asintomático durante meses o incluso años (26).

Estos mecanismos adaptativos incluyen la activación de los sistemas neurohormonales (sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, así como activación de una serie de vasodilatadores), que participan en el mantenimiento del gasto cardiaco a través del incremento en la retención de sal y agua lo que facilitan la adaptación a corto plazo, restableciendo la homeostasis cardiovascular a un nivel normal, pero cuya activación sostenida produce daño de órgano terminal en el ventrículo. En la adaptación a largo plazo, el remodelado miocárdico mediante el cual aumenta la masa de tejido contráctil tiene un papel fundamental.

Figura 1: "Continuum" cardiovascular



3.1. ADAPTACIÓN HEMODINÁMICA

Mediante el mecanismo de Frank-Starling, a través del aumento de la precarga, representada por un mayor llenado ventricular en diástole y un aumento de la presión telediastólica, se produce un incremento del gasto cardíaco. Sin embargo, este mecanismo, en estadios avanzados de la enfermedad tiene efectos negativos como congestión retrógrada y no consigue mantener la función cardíaca (27).

3.2. ADAPTACIÓN NEUROHORMONAL

Los principales sistemas neurohormonales implicados son el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y la hormona antidiurética (28). Otras sustancias vasoactivas también se ven afectados,

incluyendo la endotelina vasoconstrictora y los vasodilatadores péptido natriurético auricular y óxido nítrico.

3.2.1. Sistema nervioso simpático

La disminución del gasto cardiaco en pacientes con IC produce un estímulo sobre los barorreceptores localizados en ventrículo izquierdo, seno carotídeo y arco aórtico que conduce a la pérdida del tono parasimpático y a la activación sistema nervioso simpático, con la consiguiente liberación de catecolaminas. Éstas, inducen la contractilidad miocárdica, aumentan la frecuencia cardiaca y las resistencias periféricas, de manera, que consiguen inicialmente mantener el gasto cardiaco y la presión de perfusión y redistribuir el flujo hacia los órganos principales (corazón, riñón y cerebro) en detrimento de otros. Sin embargo, este mecanismo de compensación conlleva un aumento del consumo de oxígeno, y puede favorecer la aparición de arritmias y muerte súbita. Además, este aumento de la actividad adrenérgica, a la larga, es la causa de la reducción de los receptores beta-adrenérgicos del miocardio, lo que conduce a una falta de capacidad de respuesta inotrópica durante el ejercicio (29).

La activación simpática, medida a través de los niveles plasmáticos de noradrenalina, se correlaciona directamente con la gravedad de la IC e inversamente con la supervivencia (30). Un análisis de más de 4.000 pacientes del estudio Val-HeFT encontró que aquellos con una concentración inicial de noradrenalina plasmática en el cuartil más alto (≥ 572 pg / ml) tuvieron una tasa de mortalidad (24,2%) significativamente mayor a los dos años en relación a aquellos con valores en el cuartil inferior (<274 pg / ml) (13,8% de mortalidad) (31).

3.2.2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La disminución de la perfusión renal, el aumento de la actividad simpática y la reducción del aporte de sodio a la mácula densa estimulan la secreción de renina. Esta enzima activa el paso de angiotensinógeno a angiotensina I, que por la acción de la enzima convertidora de la angiotensina pasa a angiotensina II. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor, activa la liberación de aldosterona (que a su vez retiene sodio y agua) e interacciona con el sistema simpático aumentando el tono vascular. Este mecanismo condiciona, a largo plazo, un aumento excesivo de la postcarga, retención de sal y agua, alteraciones hidroelectrolíticas y arritmias.

Además, la angiotensina II puede actuar directamente sobre los miocitos y otros tipos de células en el miocardio para promover la remodelación patológica a través de la hipertrofia de los miocitos, re-expresión de isoformas de proteínas fetales, la apoptosis de los miocitos, y las alteraciones en la matriz intersticial (32) (33).

3.2.3. Hormona antidiurética (ADH)

La activación de los barorreceptores del seno carotídeo y arco aórtico por el bajo gasto cardiaco en la IC conduce además a una mayor liberación de la hormona antidiurética (ADH) y la estimulación de la sed. La ADH es un vasoconstrictor potente que incrementa la permeabilidad de los túbulos colectores renales, lo que favorece la reabsorción de agua libre (34). La combinación de la reducción de la excreción de agua y el aumento de la ingesta a través de la sed a menudo conduce a una caída en la concentración plasmática de sodio. La gravedad de estos defectos es paralela a la gravedad de la insuficiencia cardíaca. Por ello, el grado de hiponatremia es un predictor importante de la supervivencia en estos pacientes (35) (36).

3.2.4. Endotelina

La endotelina es otra sustancia producida por el endotelio vascular que contribuye a la regulación de la función miocárdica, el tono vascular, y la resistencia periférica en la IC produciendo vasoconstricción y favoreciendo los fenómenos trombóticos (37). Además a nivel de la circulación pulmonar interviene en el desarrollo de hipertensión pulmonar (38). A largo plazo, los niveles elevados de endotelina también pueden ser perjudiciales para el corazón debido, por ejemplo, a la remodelación patológica. Esto ha conducido a la evaluación de la inhibición de la endotelina como una terapia para la insuficiencia cardíaca (39) (40).

3.2.5. Péptidos natriuréticos

En respuesta a la activación de los sistemas anteriores, se estimulan otras hormonas con efecto vasodilatador y natriurético como son los péptidos natriuréticos. Sus acciones se consideran contrareguladoras. Tienen un efecto vasodilatador a nivel de la circulación general que se traduce en 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 ADH 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. Además, entre sus efectos a nivel del sistema nervioso central también se encuentra la inhibición del tono simpático con la consecuente disminución de catecolaminas y la inhibición de la secreción de ADH (41). Su descripción detallada se desarrolla en otro apartado.

3.3. ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INFLAMATORIO

Se está demostrando que los mecanismos de la inflamación que se activan en la IC también tienen un papel muy importante en la progresión de la enfermedad. Se han observado niveles elevados de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL-1 e IL-6) y proteína C reactiva (PCR) en pacientes con IC (42). Estas citoquinas tienen efectos tóxicos directos sobre el corazón y contribuyen a la pérdida de tejido (43). Varias hipótesis se han sugerido para describir el origen de la activación inmune, entre ellas por respuesta a la lesión miocárdica e hipoperfusión periférica (44).

3.4. REMODELADO MIOCÁRDICO

El remodelado ventricular consistente en cambios en la masa, forma y composición del ventrículo izquierdo, tienen un papel fundamental en la adaptación a largo plazo a la sobrecarga hemodinámica, pero puede contribuir de forma independiente a la progresión de la IC. Este cambio en la forma conduce finalmente a un cambio en la función cardíaca. Se desarrolla en respuesta a una serie de sucesos complejos que ocurren a nivel celular y molecular: hipertrofia y alteraciones en las propiedades contráctiles del miocito (45), pérdida progresiva de los miocitos mediante necrosis, apoptosis y muerte celular autofágica, desensibilización de los receptores beta adrenérgicos, anomalías en la producción de energía y en el metabolismo del miocardio, y reorganización de la matriz extracelular con disolución del colágeno estructural organizado que rodea a los miocitos con sustitución subsiguiente por una matriz de colágeno intersticial que no les proporciona apoyo estructural. Los estímulos biológicos para estos cambios profundos incluyen los mecanismos compensadores que se ha comentado previamente: tensión mecánica del miocito, neurohormonas circulantes, citocinas inflamatorias, otros péptidos,

factores de crecimiento y radicales libres de oxígeno. Se cree que la expresión excesiva sostenida de estas moléculas con actividad biológica contribuye a la progresión de la IC por los efectos nocivos que tiene en el corazón y la circulación.

Además de incrementar el volumen telediastólico del LV, también ocurre adelgazamiento de la pared ventricular izquierda conforme inicia la dilatación del LV. El incremento en el adelgazamiento parietal junto con el incremento en la postcarga creada por la dilatación del ventrículo izquierdo, puede contribuir aún más a la disminución en el volumen sistólico. Además, el incremento de la tensión parietal telediastólica ocasiona: hipoperfusión del subendocardio con el deterioro resultante en la función ventricular izquierda, incremento de la tensión oxidativa con la activación resultante de la familia de genes que son sensibles a la producción de radicales libres de oxígeno (p. ej., TNF e interleucina 1 β) y 3) expresión sostenida de genes activados por la distensión (angiotensina II, endotelina y TNF) con o sin la activación de las vías de señalización de la hipertrofia por distensión. La dilatación creciente del LV también aplica tensión a los músculos papilares, con la insuficiencia consecuente del aparato valvular mitral e insuficiencia mitral funcional, lo que a su vez causa mayor sobrecarga hemodinámica al ventrículo. Consideradas en conjunto, las cargas mecánicas que se generan por la remodelación del LV contribuyen al avance de la insuficiencia cardiaca.

3.4.1. Hipertrofia miocárdica

La hipertrofia miocárdica se define como el aumento del tamaño de los miocardiocitos que puede producirse con o sin aumento de la masa miocárdica global. Puede producirse en respuesta a estímulos fisiológicos como el ejercicio o el embarazo dando lugar a un remodelado fisiológico ó ser un proceso patológico secundario a sobrecarga hemodinámica ó lesión cardiaca. En función del estímulo desencadenante se han descrito varios patrones de remodelado. La sobrecarga de volumen produce una hipertrofia excéntrica con

dilatación ventricular consistente en un aumento de sarcómeras que adoptan una disposición en serie. En cambio, la sobrecarga de presión da lugar a un remodelado concéntrico, consistente en un aumento de sarcómeras que adoptan una disposición en paralelo. Tiene como objetivo mantener un volumen ventricular adecuado al final de la diástole, aun a costa de aumentar las presiones intraventriculares (46). Estos cambios comportan, además de cambios en los miofilamentos, alteraciones en la expresión de proteínas del citoesqueleto. Entre ellas destaca la titina, proteína de gran tamaño que enlaza la banda Z con el centro de los filamentos gruesos y que actúa como un muelle (47). En situaciones de hipertrofia ventricular parece que se altera su estado de fosforilación (48) y se modifica la proporción de las diversas isoformas conocidas (49). Todo ello influye en la distensibilidad ventricular y compromete el llenado diastólico. Además, se produce un aumento del componente fibroso del miocardio y un incremento insuficiente de la vasculatura coronaria que conduce a una reducción de la reserva coronaria. Esto da lugar a la aparición de arritmias ventriculares relacionadas con el mayor grado de fibrosis intersticial y con la isquemia miocárdica relativa.

3.4.2. Alteraciones de las propiedades contráctiles del miocito

La activación neurohormonal sostenida y la sobrecarga mecánica producen cambios en la transcripción de los genes y proteínas que regulan el acoplamiento excitación-contracción y la interacción en los puentes transversales. Los cambios que regulan la excitación-contracción incluyen descenso en la función de la trifosfatasa de adenosina (ATP) de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SERCA2A), lo que disminuye la captación de calcio en el retículo sarcoplásmico (SR) y produce hiperfosforilación del receptor para rianodina, lo que permite la fuga de calcio del SR. Los cambios en los puentes transversales incluyen menor expresión de la cadena pesada de miosina- α y aumento en la expresión de la cadena pesada de miosina- β , miocitólisis e interrupción de las uniones citoesqueléticas entre las sarcómeras y la matriz

extracelular. En conjunto, estos cambios afectan la capacidad del miocito para contraerse y por tanto, contribuyen a la disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo.

3.4.3. Apoptosis de cardiomiocitos

La apoptosis de los cardiomiocitos adultos tiene un impacto desfavorable en la población celular del miocardio, conduce a la reducción de la masa contráctil del miocardio y el compromiso de la función sistólica (50) (51). Se puede originar en cardiomiocitos sometidos a isquemia, reperfusión (52) ó sobrecarga mecánica (53). Se han descrito múltiples factores desencadenantes que podrían intervenir en dicho proceso, como citoquinas (TNF), angiotensina II (54), óxido nítrico o catecolaminas (j) dado que la apoptosis de los miocitos en la IC se ha atribuido al acoplamiento del receptor beta-adrenérgico a proteína G estimuladora (Gs) que dependen de la señalización mediada por AMPc (55). También existen mecanismos intracelulares de supervivencia, como diversas sustancias que, al interactuar con receptores específicos de la membrana del cardiomiocito, activan vías de señal mediadas por la fosfoinositol 3-cinasa y la serina-treonina cinasa Akt que bloquean el proceso de la apoptosis (56). Por ejemplo, la cardiotrofina-1 bloquea la apoptosis de los cardiomiocitos inducida por la angiotensina II y el H₂O₂ (57). La apoptosis es el resultado del complejo proceso de desequilibrio resultante de la estimulación de los factores que inducen la apoptosis y de la inhibición de los mecanismos intracelulares de supervivencia.

Además, durante el proceso de la apoptosis, se activan enzimas, como las caspasas, que dañan las proteínas contráctiles (58) (59), por lo que la contracción de los cardiomiocitos viables está disminuida. También, en la apoptosis se produce una pérdida de citocromo C desde la mitocondria al citosol, lo que disminuye la fosforilación oxidativa y, en consecuencia, la disponibilidad de ATP para la contracción (60).

3.4.4. Alteración de la matriz extracelular

La matriz extracelular está compuesta por diversos componentes entre los que destacan la elastina, la laminina, la fibronectina y el colágeno, que puede ser de tipo I, III y IV, y es el componente principal.

El colágeno es sintetizado por los fibroblastos intersticiales en forma de procolágeno que deberá sufrir un proceso de hidrólisis para convertirse en moléculas estables. Dicho proceso es catalizado por endopeptidasas y da lugar a péptidos procedentes del extremo C-terminal, de manera que por cada procolágeno tipo I convertido en colágeno tipo I se forma una molécula de PIP que pasará a sangre. Análogamente sucede lo mismo con el colágeno tipo III.

Posteriormente, estas moléculas de colágeno fibrilar son hidrolizadas en dos péptidos por una enzima de la familia de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) denominada colagenasa o MMP-1. A su vez, esta enzima se encuentra inhibida por los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP) y de los que el TIMP-1 es el más importante.

Desde el punto de vista histológico, la fibrosis miocárdica es el resultado de una acumulación exagerada de fibras de colágeno, principalmente tipo I que se produce como resultado de un incremento de su síntesis que no es compensada por un aumento similar de su degradación por parte de las metaloproteinasas de la pared (61). Independiente del propio depósito del colágeno, también influye en la rigidez ventricular la calidad del mismo, lo que se determina mediante la relación entre colágeno de tipo I (más rígido) y tipo III (más distensible) (62), y el número de enlaces cruzados que establece consigo mismo (63). Además, hay evidencias que apuntan a una alteración en el patrón de distribución de la colágena depositada en el miocardio en función del grado de preservación de la fracción de eyección. Los pacientes con ICFEP tendrían una mayor cantidad de colágena misial en lugar de perivascular o cicatricial, como ocurriría en pacientes con FE deprimida. Esta preservación en la arquitectura del intersticio miocárdico podría ser también un elemento

importante en la diferenciación entre ambas formas de insuficiencia cardíaca (64).

Uno de los factores que más influye en la trama colágena es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) por un mecanismo independiente de su función de regulación neurohumoral. Así, la angiotensina II favorece la síntesis por las células endoteliales de los inhibidores (TIMP) de la metaloproteinasa-1 de la matriz extracelular (MMP-1) lo que conduce a un aumento de la síntesis y una disminución de la degradación del colágeno tipo I y III que se deposita en la matriz extracelular (65) (66). Además, la aldosterona también favorece el depósito de colágeno (67). Otros agentes profibróticos son el sistema nervioso simpático, la endotelina-1, que además favorece la proliferación de fibroblastos cardíacos (68) (69), el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-I), y las citocinas proinflamatorias, particularmente el factor transformador de crecimiento beta 1 (TGF- β 1) y el factor de necrosis tumoral (TNF).

4. BIOMARCADORES

Como se ha explicado anteriormente, en la progresión de la IC, intervienen múltiples procesos biológicos que pueden inducir alteraciones moleculares y celulares que alteran la estructura, geometría y función del ventrículo dando como resultado final lo que se conoce como remodelado ventricular.

De la complejidad de este síndrome, así como de su progresivo conocimiento, surge el creciente interés por la investigación de sustancias bioquímicas circulantes, los llamados biomarcadores, que reflejen los distintos aspectos fisiopatológicos de la IC.

De esta manera, las concentraciones de moléculas que participan en los diferentes procesos patológicos presentes en la IC podrían ser biomarcadores en teoría. Sin embargo, no todas estas moléculas son válidas para tal fin, sino que deben reunir ciertas condiciones.

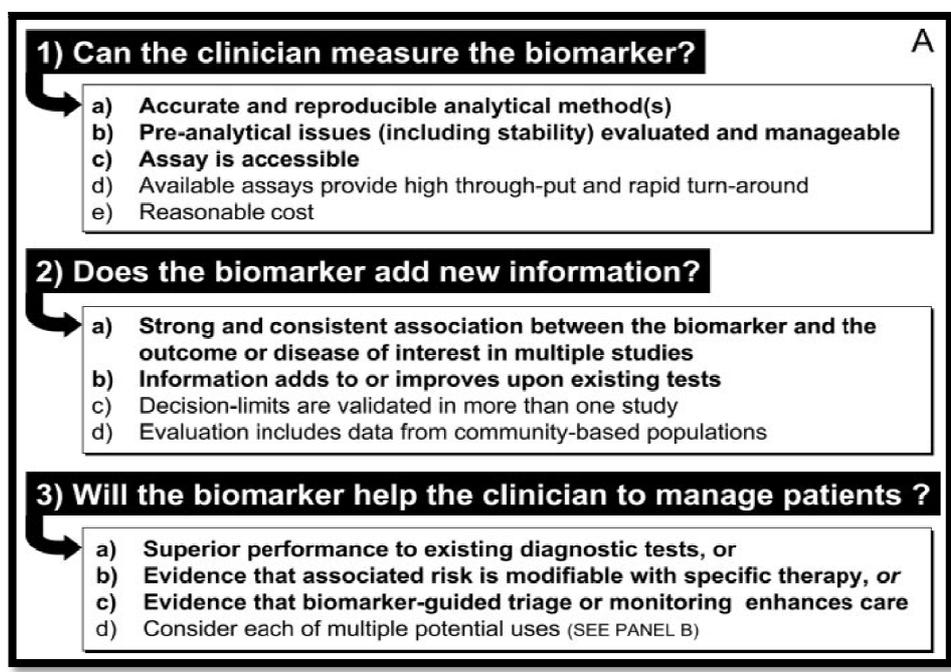
4.1. CONCEPTO DE BIOMARCADOR

Los biomarcadores son variables biológicas que aportan información sobre enfermedades concretas. En la insuficiencia cardiaca, ésta puede consistir en características demográficas, pruebas de imagen cardiaca o incluso la determinación de un polimorfismo genético específico. Sin embargo, generalmente se usa el término biomarcador para referirse a sustancias circulantes que pueden determinarse mediante análisis que quedan fuera de las pruebas estándar de bioquímica y hematología usadas en el manejo clínico habitual (70).

4.2. CRITERIOS PARA LA UTILIZACIÓN CLÍNICA DE BIOMARCADORES

En diferentes trabajos se han definido los criterios para valorar la utilidad clínica de los biomarcadores (71). El primero de ellos sería que se pudiera medir. Para ser clínicamente útil, los métodos de análisis deben ser exactos y reproducibles y estar bien fundamentados. El producto analizado en el suero o el plasma debe ser lo suficientemente estable para evitar una degradación excesiva tras la obtención de la muestra. La prueba analítica utilizada debe estar disponible y tener un coste aceptable. En segundo lugar, el marcador debería aportar una información de la que no se pueda disponer de otro modo. Debe haber una relación clara entre la cantidad del marcador y el diagnóstico o el pronóstico. El último y más importante sería que la determinación debería mejorar la certeza diagnóstica o la estratificación del riesgo clínico respecto a lo alcanzado con las pruebas ya existentes facilitando el manejo clínico y mejorando el pronóstico de los pacientes añadiendo valor a las pruebas existentes hasta el momento.

Tabla 5: Criterios de evaluación de biomarcadores



4.3. BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA CARDIACA

De entre la multitud de biomarcadores investigados en insuficiencia cardíaca, son pocos los que llegarán a satisfacer estos criterios y podrán utilizarse en la práctica clínica diaria. Sin embargo, esto no niega la importancia de la perspectiva fisiopatológica proporcionada por su investigación (72).

Actualmente, según el conocimiento existente sobre su mecanismo fisiopatológico pueden agruparse en 6 categorías, así como una séptima en la que se incluyen biomarcadores que no se han caracterizado completamente (tabla 5) (73).

Tabla 6: Clasificación según mecanismo fisiopatológico de biomarcadores en IC

Marcadores inflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína C reactiva • Factor de necrosis tumoral alfa (FNTα) • Fas (APO-1) • Interleucinas 1, 6 y 18
Marcadores de estrés oxidativo	<ul style="list-style-type: none"> • Lipoproteínas de baja densidad oxidadas • Mieloperoxidasa • Biopirinas urinarias • Isoprostanos urinarios y plasmáticos • Malondialdehído plasmático
Marcadores del remodelado de matriz intersticial	<ul style="list-style-type: none"> • Metaloproteinasas de matriz (MMP) • Inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) • Propéptido procólgeno I • Procolágeno III • Galectina 3
Marcadores neurohormonales	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema renina-angiotensina-aldosterona: Actividad de renina plasmática (PRA), Angiotensina II, Aldosterona • Sistema nervioso adrenérgico: Noradrenalina, Adrenalina • Arginina-vasopresina: AVP, Copeptina • Péptidos derivados de endotelina: Endotelina 1, Endotelina grande, Urocortinas I, II, II
Marcadores de lesión miocitaria	<ul style="list-style-type: none"> • Troponinas I y T cardiacas • Cinasa de cadenas ligeras de miosina I • Proteínas fijadoras de ácidos grasos cardiacos • Creatincinasa, fracción MB de la creatincinasa • Albúmina modificada por isquemia
Marcadores de estrés miocárdico	<ul style="list-style-type: none"> • Péptidos natriuréticos de tipo B (BNP, NT-proBNP, proBNP) • ANP, NT-proANP, proANP de región media • Péptidos natriuréticos de tipo C (CNP, NT-proCNP) • ST2 • Adrenomedulina, proadrenomedulina de región media
Marcadores de función renal	<ul style="list-style-type: none"> • Cistatina C • Creatinina sérica • FG estimado por MDRD-4 • Albúmina, albuminuria
Otros/nuevos marcadores	<ul style="list-style-type: none"> • Factor de diferenciación del crecimiento 15 • Osteoprotegerina • Adiponectina • Coenzima Q10

4.4. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los péptidos natriuréticos son un grupo de sustancias peptídicas de estructura similar, compuesta por una base circular común de 17 aminoácidos, pero genéticamente distintas. Hasta el momento se han identificado 4 tipos. Los péptidos natriuréticos auricular (ANP) y cerebral (BNP) de origen cardíaco, el péptido tipo C (CNP) de origen endotelial y el péptido tipo D que se ha aislado recientemente en serpientes. Los más útiles desde el punto de vista clínico son el ANP y el BNP.

4.4.1. Péptido natriurético tipo A

El ANP es una hormona polipeptídica cíclica compuesta por 28 aminoácidos, que es sintetizada y almacenada, principalmente por las aurículas del corazón, en forma de gránulos como prohormona de 126 aminoácidos (proANP). Cuando se segrega es dividida por una proteasa en un fragmento terminal de 98 aminoácidos (NT-proANP) y otra molécula biológicamente activa (ANP) (74). El ANP desaparece rápidamente de la circulación, principalmente al unirse a los receptores (75) y mediante hidrólisis por una endopeptidasa neutra (76). El NT-proANP, en cambio, posee una vida media plasmática mayor y es más estable también en condiciones de laboratorio, por lo que puede utilizarse para valorar la liberación cardíaca de ANP.

La actividad del ANP está mediada por la unión a receptores específicos de membrana, con la consiguiente activación de la guanil ciclasa y la formación de GMP cíclico. Sus acciones principales son la excreción urinaria de sodio y agua y un efecto vasodilatador directo.

4.4.2. Péptido natriurético tipo B

El BNP es un péptido de 32 aminoácidos estructuralmente similar al ANP. Inicialmente fue descubierto en el cerebro y posteriormente en el miocardio.

También es sintetizado como una prohormona, proBNP (108 aminoácidos), el cual es descompuesto por una furina en las moléculas activa (BNP) e inactiva (NT-proBNP). No se almacena en gránulos sino que se sintetiza directamente en respuesta al estrés sobre la pared auricular y ventricular (77).

Tanto el pro-BNP como el BNP y NT-proBNP pueden estar presentes en el miocardio y el plasma. Al igual que ocurre con el sistema hormonal del ANP, el NT-proBNP tiene una vida media mayor, por lo que parece ser un marcador más sensible. El BNP es más estable que el ANP en plasma (78) y tiene una vida media más larga, lo que puede ser atribuido a su menor afinidad por los receptores y a una endopeptidasa neutra mediante la que es eliminado.

4.4.3. Péptido natriurético tipo C

El CNP contiene 22 aminoácidos, es producido por el endotelio vascular y por el miocardio y tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos sobre el músculo liso vascular (79). Su estructura y propiedades fisiológicas son similares a las de ANP y BNP, pero menos conocido es su papel fisiopatológico en la insuficiencia cardíaca.

4.4.4. Síntesis, regulación y acciones de los péptidos natriuréticos

El ANP y BNP son sintetizados y liberados en respuesta al estrés al que están sometidas las paredes de las aurículas y ventrículos del corazón en situaciones de sobrecarga de presión y volumen (80) (81). Dado que el ANP se almacena en gránulos, proporciona una fuente de liberación rápida del péptido (82). En cambio, el BNP no se almacena, por lo que se requiere un estímulo más prolongado para su liberación. De hecho, el incremento de la secreción de BNP está precedido por un incremento del ARNm (83). Por ello, se sugiere que el ANP es una hormona de respuesta rápida, mientras que las concentraciones de BNP reflejarían mejor la sobrecarga cardíaca crónica. En este sentido, el

BNP y NT-proBNP serían más recomendables como marcadores de disfunción ventricular crónica que el ANP.

Sus efectos se consideran compensadores puesto que contrarrestan los efectos derivados de los mecanismos reguladores que se activan en IC. Tienen efecto diurético, natriurético e hipotensor (84). A través de la vasodilatación directa sobre la circulación general se produce una reducción de precarga y postcarga y un aumento de la permeabilidad del endotelio vascular. Además reduce el tono simpático con el consiguiente descenso de catecolaminas. La acción natriurética y diurética son consecuencia del aumento de presión glomerular producida por vasodilatación de las arteriolas aferentes renales y vasoconstricción de las eferentes que conduce a un aumento de filtración glomerular (85). También contribuyen a estos efectos, la inhibición de la angiotensina II en los túbulos proximales y el antagonismo sobre la hormona antidiurética (ADH) que favorece la excreción de agua y sodio (86). Además, ejercen un efecto antifibrótico que atenúa la fibrosis intersticial y la hipertrofia cardiaca, protegiendo del remodelado patológico que se produce en IC (87).

4.4.5. Factores que influyen sobre las concentraciones de péptidos

Hay factores fisiológicos que pueden afectar a las concentraciones de los péptidos natriuréticos, como son el ritmo circadiano, la edad, el sexo, el ejercicio y la postura corporal, y también algunos fármacos, como los diuréticos, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los agonistas adrenérgicos, las hormonas tiroideas, los esteroides y la ingesta de sodio, así como una gran variedad de condiciones clínicas que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar sus valores.

4.4.5.1. Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la reducción de filtrado glomerular se asocia con un incremento en los niveles de péptidos natriuréticos en pacientes con o sin insuficiencia cardíaca (88). Este aumento se debe tanto a la disminución de su aclaramiento como al incremento de su secreción que se produce por el aumento de tensión de la pared ventricular en respuesta a la sobrecarga de volumen crónica que se produce en pacientes con insuficiencia renal. Por ello, los valores de corte de BNP y NT-proBNP plasmático en pacientes con insuficiencia renal son diferentes que los de pacientes con función renal normal (89) (90). Ajustando estos puntos de corte, se ha demostrado la utilidad de estos péptidos natriuréticos en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con insuficiencia renal (91) (92).

4.4.5.2. Obesidad

La obesidad puede influir en la expresión periférica de los péptidos natriuréticos. En este sentido se han observado en diferentes estudios una relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y los valores de BNP, de tal manera que los pacientes con $IMC > 30$ tenían concentraciones más bajas para una severidad similar de fallo cardíaco (93). Por dicho motivo, se debe tener precaución en su interpretación en pacientes obesos. Existen datos contradictorios de si estos valores más bajos reflejan una asociación directa (94) o están en función de otras variables como la edad, el sexo y la gravedad de IC (95). En cualquier caso, valores elevados de BNP tanto en pacientes obesos como no, se asocia con peor pronóstico (96).

4.4.5.3. Enfermedad pulmonar

En pacientes con enfermedades pulmonares, como el cor pulmonale, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (97), el embolismo pulmonar

(98) y la hipertensión pulmonar (99) se ha observado una elevación de BNP que se ha correlacionado con los cambios hemodinámicos y la disfunción ventricular derecha que se producen en estas patologías. Estas concentraciones no son tan elevadas como en pacientes con IC, por lo que también ha demostrado ser útil en este grupo de pacientes (100) (101).

4.4.6. Utilidad de los péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca

4.4.6.1. Utilidad en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca

Los péptidos natriuréticos han demostrado ser útiles en el diagnóstico de pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca tanto en el servicio de urgencias (102) (103) (104) (105) como en el ámbito ambulatorio (106) (107). Su determinación, debe considerarse después de efectuar una valoración clínica adecuada (108) y su utilidad se centra en los casos dudosos o de diagnóstico incierto tras dicha valoración, siendo en los casos de IC de novo sin tratamiento farmacológico previo donde dicha determinación parece ser más eficaz. Su utilidad se basa en su elevado valor predictivo negativo, siendo altamente improbable el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes con concentraciones normales (109). Son muchos los estudios que han examinado el umbral que excluye la IC de los dos péptidos natriuréticos de uso más frecuente (BNP y NT-proBNP), siendo distinto para los pacientes con inicio agudo o empeoramiento de los síntomas y aquellos con un inicio más gradual (110) (111) (112).

Su aplicabilidad ha sido adoptada en las guías de práctica clínica americanas y europeas, donde su papel actual queda centrado para descartar el diagnóstico en situaciones de poca probabilidad utilizando puntos de corte diferentes para descartar IC aguda y IC crónica con el fin de minimizar los falsos negativos. En este sentido, el punto de corte de exclusión óptimo en los pacientes con inicio agudo o empeoramiento de los síntomas queda establecido en 300 pg/ml para el NT-proBNP y 100 pg/ml para el BNP en las actuales guías europeas de IC.

En pacientes que presentan formas no agudas, el punto de corte de exclusión óptimo sería de 125 pg/ml para el NT-proBNP y 35 pg/ml para el BNP (17).

4.4.6.2. Utilidad en el pronóstico de insuficiencia cardiaca

Otro aspecto de interés de los péptidos natriuréticos es su capacidad de aportar información pronóstica. Sus niveles séricos se elevan en la insuficiencia cardiaca congestiva en relación al grado de disfunción ventricular y la severidad de su sintomatología. En pacientes con fracción de eyección deprimida son buenos marcadores pronósticos (103), algo que no parece estar tan claro en pacientes con insuficiencia cardiaca con función ventricular conservada (113). Esta capacidad pronóstica se ha analizado en diversos estudios tanto en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda como crónica.

4.4.6.2.1. Insuficiencia cardiaca aguda

El estudio ADHERE evaluó la relación entre los valores de BNP en las primeras 24 horas del ingreso y la mortalidad hospitalaria en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada. Se analizaron los niveles de BNP en 19.554 pacientes con disfunción sistólica y 18.164 pacientes con insuficiencia cardiaca con FE preservada. Tras clasificar los valores en cuartiles (<430, 430-839, 840-1729, y ≥ 1.739 pg / ml), se observó una relación casi lineal con la mortalidad hospitalaria (1.9, 2.8, 3.8, y 6 por ciento, respectivamente) en ambos subgrupos e independientemente de otras variables clínicas y de laboratorio (114). En esta misma línea, el trabajo de Harrison et al, analizó la relación de BNP y mortalidad a los 6 meses, observándose como un valor de BNP superior a 230 pg/ml suponía un riesgo relativo de fallecer a los 6 meses 24 veces mayor que en los pacientes con valores inferiores de BNP (115).

En otros estudios, se ha señalado que los valores de BNP en el momento del alta tienen incluso mayor importancia pronóstica que los del ingreso y como el

descenso de éste durante el ingreso también tendría implicaciones pronósticas (116) (117). En el trabajo de Bettencourt et al, con 182 pacientes en quienes se midió el valor de NT-proBNP al ingresar y al alta, se establecieron 3 categorías de riesgo: a) pacientes que en el momento del alta presentaban una reducción del NT-proBNP mayor del 30%; b) pacientes con valores estables, y c) pacientes con un aumento mayor del 30%. En el análisis multivariante el cambio de los valores de NT-proBNP durante el ingreso fue el predictor más potente de muerte y rehospitalización (riesgo relativo de muerte a los 6 meses de 2,6 y 3,7 en la segunda y tercera categorías frente a la primera, respectivamente) (118). En este sentido, la elevación persistente de los valores en el momento del alta, con independencia de que los pacientes hubieran presentado mejoría clínica durante el ingreso, definirían al grupo de pacientes con alto riesgo de muerte o reingreso.

No obstante, los diferentes puntos de corte valorados y la heterogeneidad de los estudios publicados obligan a tener mayor información antes de establecer el valor de esta hormona para estratificar a los pacientes con IC.

4.4.6.2.2. Insuficiencia cardiaca crónica

En insuficiencia cardiaca crónica también se han descrito un gran número de trabajos donde los péptidos natriuréticos proporcionan información pronóstica (119) (120) (121) (122) (123).

Una revisión sistemática analizó 19 estudios en los que se evaluaron los niveles de BNP para estimar el riesgo relativo de eventos cardiovasculares o mortalidad en pacientes con IC. Cada aumento de 100 pg/ml de BNP se asoció con un aumento del 35% en el riesgo relativo de muerte. En los modelos multivariantes, el BNP fue un fuerte indicador de riesgo y podría ser un mejor predictor de supervivencia que los factores de riesgo tradicionales como la clase NYHA y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (124).

En un análisis de más de 4.000 pacientes del estudio Val-HeFT, el valor inicial de BNP fue el mejor predictor pronóstico en cuanto a morbilidad y mortalidad a corto y medio plazo en pacientes con IC con disfunción sistólica tratada de forma ambulatoria. Los pacientes con una concentración plasmática de BNP en el cuartil más alto (≥ 238 pg/ml) tuvieron una mortalidad significativamente mayor a los dos años que aquellos con una concentración de BNP en el cuartil más bajo (< 41 pg/ml) (32,4 frente a 9,7%) (31).

Del mismo modo, la elevación persistente de BNP a pesar del tratamiento médico óptimo también tiene importancia pronóstica (123) (125). En una serie de menor tamaño de pacientes con IC crónica, en este caso con un tratamiento óptimo con IECA, beta bloqueantes e inhibidores de la aldosterona, los valores de NT-proBNP demostraron ser mejores para predecir la mortalidad que el resto de los parámetros evaluados, entre ellos un baremo validado para este fin, como es el HFSS (126). En una serie de 85 pacientes con IC crónica, un BNP por debajo de 73 pg/ml se asoció con mayor supervivencia en comparación con aquellos con valores más altos (127). En otra serie de 102 pacientes con clase III y IV NYHA, una concentración de BNP persistentemente por encima de 240 pg/ml después del tratamiento tenía una sensibilidad y especificidad del 73% y 74% de mortalidad en el seguimiento de más de dos años (128). En pacientes hospitalizados, la elevación persistente de BNP antes del alta hospitalaria también demostró ser un factor predictivo de muerte o reingreso (116).

A pesar de los resultados descritos, en la actualidad no se puede realizar recomendaciones pronósticas basadas exclusivamente en los valores de péptidos natriuréticos, y tampoco de estratificación del tratamiento. Los diferentes trabajos descritos muestran poblaciones diferentes, puntos de corte distintos, eventos cardiovasculares diversos y análisis estadísticos también heterogéneos, lo que dificulta su extrapolación a la práctica clínica habitual.

4.4.6.3. Utilidad como guía de tratamiento

En base a los estudios previamente descritos donde se observa que la variación de los niveles de péptidos natriuréticos que sufre un individuo es mejor predictor que una determinación puntual (118), se ha evaluado si las determinaciones seriadas sería un marcador temprano de la eficacia del tratamiento y por tanto si podría utilizarse como guía para optimizar el abordaje terapéutico.

Throughton et al demostraron que ajustar el tratamiento basándose en la obtención de unos valores de NT-proBNP inferiores a 200 pg/ml conseguía unos mejores resultados en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovascular que el control basado en una puntuación clínica de Framingham (129). Sin embargo, en este estudio sólo se incluyó a pacientes con IC y disfunción sistólica. En la misma línea se encuentran los resultados del estudio STARS-BNP, en el que parecen observarse mejorías pronósticas (menor porcentaje de reingresos por IC) en un grupo de pacientes con disfunción sistólica cuyo tratamiento fue guiado por los valores de péptidos natriuréticos respecto al control clínico (130). Estos pacientes recibieron dosis mayores de fármacos de eficacia demostrada en la IC con disfunción sistólica (como aconsejan las guías europeas) que los pacientes de control clínico.

En 2010 se realizó un metaanálisis (131) sobre los datos publicados de ocho ensayos clínicos aleatorizados, en los que incluyeron 1726 pacientes con clase funcional II, o mayor, de la NYHA y una fracción de eyección <50%. Se realizó un seguimiento con intervalos entre 3 y 24 meses (media, 17 meses). En general, la mortalidad por todas las causas fue significativamente menor en los pacientes asignados de forma aleatoria para recibir un tratamiento guiado por BNP (RR: 0,76; $p = 0.003$), en comparación con el grupo control. En el subgrupo de pacientes menores de 75 años, la mortalidad por cualquier causa también fue significativamente menor en el grupo guiado por BNP (RR: 0,52; $p = 0,005$). Sin embargo, no hubo una reducción de la mortalidad con la terapia guiada por BNP en pacientes de 75 años o más (RR: 0,94; $p = 0,70$). Tampoco

se observaron diferencias significativas en frecuencia de hospitalización con el tratamiento guiado por BNP, si bien las diferencias de diseño y metrología entre los estudios limitaron el análisis de este criterio de valoración. En los estudios con datos disponibles, se observó una diferencia significativa del tratamiento médico, con ajustes más frecuentes de las dosis de fármacos (diuréticos, IECA/ARA II, espironolactona y betabloqueantes) y una incidencia aproximadamente del doble de pacientes que alcanzaban la dosis objetivo de IECA y de betabloqueantes entre los que recibían tratamiento guiado por BNP (21% y 22%, respectivamente, comparados con 11.7% y 12.5% sin seguimiento de BNP).

Este metaanálisis, si bien no da respuesta definitiva al papel del tratamiento guiado por BNP en la insuficiencia cardiaca crónica en la población general, demuestra la importancia de alcanzar la dosis objetivo de las terapias recomendadas y la utilidad de estos biomarcadores como complemento de la evaluación clínica, para orientar la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con IC.

4.5. CISTATINA C

Las cistatinas son un grupo de proteínas que pertenecen a los inhibidores de las cisteinoproteinasas. Están representadas por las cistatinas C, D, S y SA y todos los miembros son inhibidores potentes y reversibles de la familia C1 de cisteinoproteasas.

La cistatina C (CisC) es una proteína de bajo peso molecular, de aproximadamente 13 kD con 122 aminoácidos. Es producida por todas las células nucleadas y al ser una proteína secretora se encuentra en altas concentraciones en los líquidos biológicos, localizándose especialmente en saliva, lágrimas y semen. Es filtrada libremente por el glomérulo y no sufre fenómenos de reabsorción ni secreción tubular renal. Su determinación en

suero es fácil gracias a técnicas de inmunoanálisis y tiene menos variabilidad interindividual que otras técnicas de determinación de otras sustancias. Debido a estas características, el interés por la CisC ha crecido en varios aspectos, en especial como marcador de función renal.

4.5.1. Marcador de función renal

Se ha visto que la insuficiencia renal crónica (IRC) se asocia a un incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular (132) (133). Recientes estudios, han demostrado que incluso leves deterioros de la función renal tienen relación con este riesgo elevado, lo que está llevando a considerar los marcadores de función renal como verdaderos centinelas del riesgo cardiovascular. Para establecer el diagnóstico de IRC se utiliza el filtrado glomerular (FG) pero estimarlo en la práctica clínica diaria no es tan sencillo, ya que no es fácil medirlo de forma directa y suele estimarse mediante ecuaciones matemáticas basadas en la creatinina sérica, lo que conlleva numerosas limitaciones, ya que los valores de creatinina pueden estar afectados por numerosos factores, como el método de medida empleado, la masa muscular del individuo, el grado de desnutrición, la edad avanzada, sexo, o raza entre otros (134). Además, la concentración de creatinina es muy poco discriminativa en los pacientes con una disminución moderada del FG, con tasas de aclaramiento de creatinina de entre 50 y 60 ml/min (135) (136).

En este contexto, se ha realizado la búsqueda de nuevos marcadores de determinación rápida y fiable que puedan estimar la función renal de forma más objetiva. Dadas sus características, la CisC, podría ser un nuevo marcador para incorporar a la práctica clínica habitual ya que es independiente del peso, altura, masa muscular y sexo y tiene mayor sensibilidad a pequeños cambios en el filtrado glomerular por lo que se eleva de forma precoz tras la instauración de insuficiencia renal constituyendo un índice más preciso de disminución del filtrado glomerular (137). Hay que tener en cuenta, que sus concentraciones pueden variar según diferentes factores clínicos como son el hipertiroidismo

(138), la obesidad y también por algunos fármacos como la ciclosporina y los glucocorticoides, que pueden aumentar sus valores y por tanto, sobrestimar el grado de insuficiencia renal (139). Además, aunque inicialmente parecía no alterarse por el género, la edad o la masa muscular, en la actualidad se han descrito estudio en los que niveles más elevados de CisC se han asociado con el sexo masculino, la altura, peso, y masa corporal negra y marcadores inflamatorios (140) (141). También se ha descrito un incremento con la edad, sobre todo en pacientes mayores de 80 años (142).

Por todo ello, la CisC podría tener un futuro prometedor como marcador de función renal y para la estratificación del riesgo, especialmente en aquellos pacientes con riesgo intermedio.

Recientemente, el CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ha publicado una nueva ecuación denominada CKD-EPI que según diferentes estudios ha demostrado mejorar la precisión del filtrado glomerular (143). En este sentido, y dada las expectativas de superioridad de la CisC en el filtrado glomerular también se han propuesto fórmulas basadas en esta proteína aunque todavía con resultados variables que serán precisos validar en otros estudios (144) (145).

4.5.2. Marcador de riesgo cardiovascular

Otro aspecto interesante de la CisC es su papel como marcador de riesgo cardiovascular. En este sentido, hay estudios que han demostrado correlación entre valores elevados de CisC con morbilidad cardiovascular. Uno de los más importantes, el Cardiovascular Health Study, incluyó a 4.637 adultos mayores de 65 años, no ingresados, a los que se realizó un seguimiento de unos 8-9 años aproximadamente y en los que se evaluó la utilidad de la CisC como predictor de morbilidad cardiovascular (146). En este estudio, los valores elevados de CisC superiores a 1,29 mg/dl demostraron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad global y cardiovascular,

comportándose como un marcador pronóstico más potente que la creatinina. Se observó una relación entre CisC y mortalidad cardiovascular lineal mientras que la relación con la creatinina fue en curva “J”. Por ello, se concluyó que la CisC, era un fuerte predictor del riesgo de eventos cardiovasculares y muerte en personas de edad avanzada mayor que la creatinina.

Asimismo, datos del Heart and Soul Study demostraron que, en pacientes con enfermedad coronaria estable, los valores de CisC se relacionaban con un incremento de mortalidad y episodios cardiovasculares (147).

Además, la concentración de CisC ha demostrado ser también un marcador de riesgo potente para el desarrollo de insuficiencia cardiaca. En el estudio de Sarnak et al, se observó en una amplia muestra de pacientes mayores de 65 años sin insuficiencia cardiaca previa, una relación lineal paralela entre los niveles de CisC y la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardiaca, incluso en pacientes con FG > 60 ml/min y de forma independiente a la creatinina que no resultó predictiva (148). Posteriormente, se observó que la relación entre las concentraciones de CisC y la incidencia de insuficiencia cardiaca sería de carácter lineal para los pacientes con disfunción sistólica, existiendo solo ésta asociación en los percentiles más elevados de los pacientes con ICfEp (149).

4.5.3. Valor pronóstico en insuficiencia cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca la CisC también ha demostrado tener un valor predictivo pronóstico (150). En 2005, Shlipak et al publicaron el primer estudio en el que se observó que la CisC era un potente predictor de mortalidad mayor que la creatinina en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca crónica, independientemente del filtrado glomerular (151). Estos resultados se han confirmado posteriormente en otros estudios. En el trabajo de Tang en el que se estudió pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable con FEVI deprimida (FE<35%), la Cistatina C también otorgó un peor pronóstico, de manera que aquellos pacientes con niveles por encima de la

media tenían mayor riesgo de mortalidad o reingreso. Además se observó una asociación con un mayor deterioro de la función diastólica del ventrículo izquierdo y de la función sistólica del ventrículo derecho (152).

En pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca aguda también se ha visto este comportamiento. En el estudio de Lassus se demostró en una cohorte de pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca aguda, que la CisC era un predictor independiente de mortalidad al año muy potente, superior a otros marcadores e incluso en pacientes con creatinina normal (153).

La determinación de Cistatina C ha demostrado también poseer un valor adicional en la estratificación del riesgo en los pacientes con IC (153).

En el estudio de Alehagen en el que se analizó la combinación de CisC y NT-proBNP se observó un aumento de mortalidad cardiovascular en los pacientes con los niveles más altos de ambos biomarcadores, de tal manera que aquellos pacientes con valores de NT-proBNP y CisC dentro del cuartil más alto (NT-proBNP > 1.144 pg/ml y CisC > 1.66 mg/l), presentaban un riesgo de mortalidad 17 veces mayor a los 5 años de seguimiento y 13 veces mayor a los 10 años de seguimiento. Esto suponía que el análisis combinado de ambos biomarcadores en comparación con uno sólo proporcionaba mejor información pronóstica (154).

4.5.4. Hipótesis fisiopatológica

Como principal hipótesis fisiopatológica se ha propuesto su valor como marcador de función renal al poseer mayor sensibilidad en la detección de alteraciones de la función renal incluso en estadios más precoces, lo que se ha relacionado con un incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular. No obstante, también se han valorado otros mecanismos.

Por una parte, aunque no se conoce con exactitud su mecanismo etiopatogénico exacto, parece que esta enzima participa en el catabolismo celular de proteínas que intervienen en la inflamación y el remodelado vascular arterial, de tal manera que se ha observado relación entre la presencia de rigidez arterial y los niveles de CisC (155). Desde este punto de vista la CisC se podría estar comportando como un marcador de la lesión sobre los órganos diana resultante del complejo proceso de remodelado vascular.

Por otra parte, también se ha analizado su implicación en el remodelado ventricular, al pertenecer al grupo de los inhibidores de las cisteinoproteinasas involucrados junto con las cisteinoproteinasas y otras proteasas en su patogenia (156). En este sentido, se ha observado una relación entre la CisC y hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica, parámetros ecocardiográficos de dicho remodelado (152) (157). En el Dallas Heart Study (DHS) también se observó una correlación entre los niveles de CisC y un fenotipo de hipertrofia ventricular concéntrica independiente de la función renal lo que apoyaría la hipótesis de la CisC podría ser útil para identificar alteraciones precoces de anomalías de la estructura cardíaca (158).

4.6. FACTOR DE CRECIMIENTO HEPATOCITARIO

El factor de crecimiento hepatocitario (HGF) es una glicoproteína derivada del mesénquima, que inicialmente fue conocida como un potente estimulador de la proliferación de hepatocitos (159) (160). Actúa a través de la activación de un receptor transmembrana tirosin quinasa conocido como c-Met, que se expresa en todas las células epiteliales del organismo y desempeña un papel importante en la mitogénesis, la angiogénesis, morfogénesis, metástasis tumoral, la motilidad celular, y el crecimiento (161) (162).

En recientes estudios, se ha visto también que el HGF podría tener una función destacada en la patogenia de la enfermedad cardiovascular. Debido a sus

propiedades antiapoptóticas, antifibróticas y proangiogénica podría participar en dos procesos fundamentales en la historia natural de la insuficiencia cardiaca como son el remodelado ventricular y la disfunción endotelial (163).

En pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio, se han observado concentraciones séricas de HGF elevadas, las cuales se han relacionado con un aumento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo en el seguimiento de estos pacientes. Estos hallazgos indicarían que el HGF tendría un valor predictivo de remodelado adverso (164) (165). Al representar esta situación de isquemia miocárdica en roedores se ha objetivado un feed back positivo tanto en la regulación de mRNA de HGF como de su receptor c-Met, localizado este último fundamentalmente en las regiones fronterizas y regiones no infartadas del miocardio (166). Estos hechos, pondrían de manifiesto la acción contrarreguladora del HGF con la finalidad de preservar la geometría y función cardiaca (167).

Aunque todavía es un área amplia de investigación, además de su acción angiogénica (168), se postula la inhibición de la apoptosis celular como el principal mecanismo que intervendría en este proceso de remodelado (169) (170). En modelos animales con insuficiencia cardiaca crónica, se han realizado ensayos terapéuticos con HGF humano recombinante evidenciando una atenuación del remodelado cardiaco, así como una reducción significativa de la apoptosis celular de miocitos cardiacos (171) (172) (173). Se ha sugerido que el HGF intervendría inhibiendo la cascada de las caspasas, principales enzimas responsable de la apoptosis celular.

El HGF, actuaría también sobre el metabolismo del colágeno, activando enzimas proteolíticas tales como las metaloproteinasas-1 (MMP-1) e inhibiendo el TGF-beta, favoreciendo de esta manera la degradación del colágeno y reduciendo la fibrosis miocárdica (174).

A nivel vascular, hay estudios que sugieren que el HGF podría contribuir a la protección y reparación del endotelio vascular. Se han observado concentraciones altas de HGF en sujetos hipertensos lo que indicarían que la

secreción de HGF podría elevarse en respuesta a la presión arterial alta como un sistema de contrarregulación contra la disfunción endotelial (175).

Además, se ha observado que los niveles de HGF podrían tener un valor pronóstico. En el estudio de Lamblin et al, en el que se analizaron 529 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con FE reducida, el HGF demostró ser un marcador pronóstico, de tal manera que los pacientes con concentraciones de HGF > 802 pg/ml presentaron mayor mortalidad cardiovascular y global. Asimismo, el HGF también se asoció con otros marcadores de gravedad de IC, como son la clase funcional de la NYHA y la FEVI y otras variables como los niveles de BNP (176).

4.7. TROPONINA T ULTRASENSIBLE

Las troponinas cardíacas (Tn), son proteínas globulares de gran tamaño, situadas en los miocitos cardíacos responsables de la regulación de la contracción del músculo cardíaco. Contienen 3 subunidades polipépticas: troponina C (fijadora del calcio), troponina I (inhibidora de la interacción de actina-miosina) y troponina T (fijadora de tropomiosina) (177).

Cuando se produce un fenómeno de isquemia miocárdica y necrosis, se produce la pérdida de la integridad de la membrana celular y son liberadas a la circulación sanguínea, por ello, desde hace mucho tiempo su elevación se ha asociado a necrosis miocárdica y han demostrado ser un excelente marcador diagnóstico y pronóstico en los síndromes coronarios agudos (178) (179) (180).

En la actualidad, se ha generado también un interés creciente por la Tn en el campo de la insuficiencia cardíaca, gracias a su papel en la detección de daño miocárdico, generalmente subclínico, en pacientes con insuficiencia cardíaca tanto aguda como crónica. Existen evidencias de que niveles circulantes medibles de Tn en estos grupos de pacientes tendrían mayor severidad de

enfermedad y peor pronóstico (181) (182) (183) (184). Además, con la introducción de los nuevos test ultrasensibles de troponina, el número de pacientes con niveles de troponina elevados se está incrementando. Estos nuevos análisis presentan una sensibilidad mucho mayor con unos límites de detección de picogramos por mililitros, incrementando de forma drástica la proporción de individuos con Tn detectable, incluso en la población general (185).

En población sana, datos recientes de un estudio observacional europeo también ha demostrado asociación entre niveles bajos circulantes de Tn y desarrollo de insuficiencia cardiaca. Tras analizar durante aproximadamente 11,4 años, 1089 varones con una media de edad de 70 años, sin insuficiencia cardiaca, valvulopatías o datos electrocardiográficos de HVI, se observó que los sujetos con troponina I (TnI) elevada (TnI>0,01 y en mayor medida TnI>0,03) presentaban mayor riesgo de primer ingreso por insuficiencia cardiaca durante el periodo de seguimiento en relación con otros factores de riesgo tradicionales (186). Estos datos son similares a los observados inicialmente con los péptidos natriuréticos (187).

En insuficiencia cardiaca, Missov et al, en 1997, fueron los primeros investigadores en detectar un aumento de los niveles circulantes de TnI en pacientes con IC fuera del contexto de isquemia clínicamente aparente (188). Hallazgos similares se hallaron por Latini et al procedentes del Val-HeFT. En este estudio, en el que se analizaron 4053 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable, se observó un 10,4% de casos con Tn elevada cuando se utilizaban los métodos de análisis estándar (nivel límite de detección 0,01 ng/ml) y un 92% si se utilizaban métodos de alta sensibilidad (hsTnT) (nivel límite de detección 0,001 ng/ml). La detección de hsTnT resultó ser el predictor más importante de mortalidad entre todos los factores de riesgo analizados, conservando su valor pronóstico en concentraciones previamente indetectables por los métodos estándar. Además, la adición de esta hsTnT a modelos pronósticos con factores de riesgo clásicos, mejoró de forma significativa esta discriminación pronóstica (189). Asimismo, se ha observado que las

variaciones de Tn en pacientes con IC crónica estable también tienen valor pronóstico. En el trabajo de Miller et al en el que se realizaron durante 2 años determinaciones seriadas ambulatorias de TnT cada 3 meses, se constató que los casos en los que se producía un incremento de los niveles de TnT mayor del 20% o que se hacían detectables durante el seguimiento, presentaban mayor riesgo de mortalidad, reingreso o necesidad de trasplante cardiaco que aquellos en los que se producía un descenso (190). Más recientemente, estos mismos autores, encontraron que además, los pacientes con TnT persistentemente elevada durante el seguimiento y aquellos con niveles más elevados (> 0,03 ng/ml vs valores entre 0,01 y 0,03 ng/ml) presentaban peor pronóstico con mayor mortalidad y necesidad de trasplante (191). Estos datos reforzarían la hipótesis de que el empeoramiento de la IC estaría mediada por una lesión miocárdica subclínica que conduciría a un mayor deterioro de la función ventricular.

En insuficiencia cardiaca descompensada, también se han observado resultados similares. En el estudio realizado por Peacock et al, en el que se examinaron 67924 pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada procedentes del registro ADHERE, los casos con TnI elevada, medida por cualquier método, tenían menor FEVI y mayor mortalidad intrahospitalaria independientemente de otras variables, incluidos los niveles de BNP (192). Del mismo modo, You et al, mostraron resultados similares en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca descompensada procedentes de los datos del estudio EFFECT (193). Incluso se ha visto también, que la persistencia de niveles elevados de Tn durante el curso de la hospitalización se relaciona con peor pronóstico con aparición de más eventos adversos (194).

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la elevación de Tn circulantes en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Entre ellos, se ha considerado que la lesión cardiaca continuada sería un factor determinante, independiente de una etiología isquémica de la enfermedad (195). La distensión de los miocitos cardiacos podría dar lugar a una fuga de la acumulación citosólica de troponinas como consecuencia de una pérdida

transitoria de la integridad de la membrana celular (196). Se ha sugerido que un aumento de la precarga produciría alteración de los canales del calcio que daría como resultado la activación de enzimas proteolíticas intracelulares que degradarían Tn liberándola a la circulación (197). Esta lesión reversible contribuiría al aumento de las Tn circulantes causado por la lesión irreversible producida por los fenómenos de necrosis o apoptosis celular (198). Además, varios sistemas neuroendocrinos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema simpático, endotelina) y mecanismos inflamatorios que están activados también crónicamente en los pacientes con insuficiencia cardiaca podrían contribuir a producir la lesión de los miocitos y la muerte celular.

Todos estos trabajos apoyan que las troponinas tienen un claro valor pronóstico en IC. Además, gracias a los nuevos test ultrasensibles, la Tn permitiría predecir los episodios clínicos adversos (principalmente muerte y hospitalización por insuficiencia cardiaca) dentro de un margen de concentraciones muy bajas que previamente no eran detectables por el método tradicional. De esta manera, podría haber un notable paralelismo con los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP o NT-proBNP), que muestran un buen rendimiento pronóstico en los pacientes con enfermedades cardiovasculares a unas concentraciones que están muy por debajo de su respectivo umbral diagnóstico para descartar la insuficiencia cardiaca.

5. PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca representa uno de los principales problemas de salud pública en el mundo occidental por su elevada mortalidad y su alta incidencia y prevalencia. A pesar de los avances en el tratamiento tiene un pronóstico adverso. Actualmente constituye la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años (199). Su pronóstico va a depender de la naturaleza de la enfermedad cardiaca subyacente y la presencia o ausencia de un factor desencadenante susceptible de tratamiento. Cuando se identifica y elimina uno de estos últimos, las perspectivas de supervivencia inmediata son mucho mejores que cuando la insuficiencia cardiaca ocurre sin ningún factor precipitante conocido. En general, se estima que una vez establecido el diagnóstico de IC la mortalidad es del 50-60% a los 4 años, siendo especialmente alta en los 3 primeros meses tras el diagnóstico, con un riesgo de muerte súbita 5 veces mayor. En los casos más graves, la mitad morirá al año siguiente del diagnóstico (200) (201).

5.1. MARCADORES PRONÓSTICOS EN IC

Debido a su gran impacto, se ha hecho un gran esfuerzo para identificar factores relacionados o indicadores de su pronóstico. En este sentido, muchas variables han demostrado aportar información pronóstica.

De esta forma, se han mostrado útiles características clínico-demográficas (como la edad y el estado funcional, según la clasificación de la NYHA), parámetros bioquímicos sanguíneos (como la concentración plasmática de sodio, la elevación de urea y creatinina, la disminución de la hemoglobina y la elevación de troponina), parámetros ecocardiográficos (fundamentalmente la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el patrón de llenado) o valores ergométricos (como el consumo pico de oxígeno).

La edad ha demostrado ser uno de los marcadores pronóstico más importante. La incidencia y prevalencia de la IC aumenta con la edad, de tal manera que en el estudio Framingham, se observó un aumento progresivo de la IC duplicándose su incidencia por cada década transcurrida (202). Este riesgo se asoció a otras comorbilidades como eran la HTA, DM y signos de HVI. Además los pacientes ancianos presentan estadios más avanzados de IC (203), lo que contribuye unido a su mayor fragilidad a tener mayor mortalidad y peor pronóstico, identificándose por tanto, la edad como un predictor pronóstico independiente en la mayoría de los estudios (204).

El estadio funcional según la clasificación de la New York Heart Association (EF de la NYHA) se ha asociado también de forma consistente con el pronóstico de IC, de tal manera que los pacientes en clase funcional IV tendrían una supervivencia al año del 50% (205). El principal problema de esta clasificación es su naturaleza subjetiva lo cual puede limitar su capacidad pronóstica.

Las medidas ecocardiográficas de la función sistólica han mostrado poseer importante información pronóstica. De hecho, la fracción eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es otro de los predictores pronósticos más consistentes en la bibliografía. Otras mediciones como la fracción de acortamiento, diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, distancia del punto E al septo y el índice de contractilidad regional se han identificado como otros factores predictores de evolución en diferentes trabajos (206) (207).

Aunque el sexo masculino ha sido considerado también como un factor de mal pronóstico, estudios posteriores han sugerido que el mejor pronóstico de las mujeres con IC residiría en los casos cuya etiología no es isquémica y que probablemente estaría relacionado con un menor grado de disfunción sistólica (208) (209). Por tanto, al valorar otras variables de confusión, el sexo poseería escaso valor como predictor pronóstico independiente (207).

Respecto a la etiología de la IC en su pronóstico continúa siendo un motivo de debate. Inicialmente la mayoría de los estudios concluyeron que los pacientes con IC isquémica presentaban peor pronóstico, pero en estudios posteriores, no se han encontrado diferencias significativas en la mortalidad (210).

En cuanto a los parámetros bioquímicos, la concentración plasmática de sodio ha demostrado ser predictiva de mortalidad a corto y largo plazo (211). En el estudio ACTIV-CHF se señaló que los pacientes con hiponatremia mostraron un aumento de 3 veces la mortalidad a 60 días, comparados con aquellos con niveles normales de sodio (212).

Entre las comorbilidades que producen un profundo impacto en el pronóstico de la IC destacan la diabetes mellitus (DM) y la insuficiencia renal. La glucemia mal controlada y la DM son muy comunes en la IC, y se asocian con peores estado funcional y pronóstico (200) (207). La DM puede inducir cambios estructurales y funcionales en el miocardio además de alteraciones progresivas en el glomérulo que conducen a nefropatía diabética e insuficiencia renal, la cual también ha demostrado ser un poderoso factor independiente predictivo pronóstico de IC (213). Las concentraciones de urea y creatinina se han asociado fuertemente a mayor mortalidad, dado su relación con alteraciones electrolíticas, hipotensión arterial y/o una mayor activación neurohumoral (214). Aunque la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) también se ha asociado a peores estados funcionales y peor pronóstico, la superposición de síntomas puede causar dificultades diagnósticas, especialmente en la IC FEp por lo que es complicado establecer su verdadero papel pronóstico en IC (215) (216) (217).

5.2. MODELOS CLÍNICOS PREDICTIVOS

Los modelos pronósticos son herramientas que complementan el juicio de un clínico experto, respecto a la probabilidad de tener un evento adverso como

muerte o reingreso hospitalario. En insuficiencia cardiaca, dado su mal pronóstico a pesar de las mejoras en el tratamiento, se ha intentado identificar a los pacientes de mayor riesgo con el fin de adecuar su tratamiento y realizar un enfoque más racional. Para ello, a partir de factores de riesgo identificados en otros estudios se han intentado establecer modelos predictivos para estratificar el riesgo de muerte en pacientes con IC.

En este sentido, se han creado distintos modelos pronósticos, algunos basados en datos clínicos fáciles de obtener como el propuesto por Bouvy (218). En este trabajo se utilizaron algunas variables clínicas como son la edad, sexo, peso, clasificación NYHA, antecedentes de DM, insuficiencia renal, presión arterial, presencia de edemas de EEII y el uso de betabloqueantes. Con este sistema de puntuación se obtuvo una capacidad pronóstica a los 18 meses de seguimiento muy buena con un área bajo la curva de 0,84 (IC 95%, 0,77 – 0,90), lo que indicaba que se podía estratificar adecuadamente a los pacientes con IC en función de su riesgo a corto plazo de muerte con información fácilmente obtenible de la historia clínica y el examen físico. Sin embargo, los sujetos fueron reclutados en un ensayo clínico aleatorizado por lo que no podrían ser verdaderamente representativos de la población general.

Otro modelo pronóstico realizado a partir de una muestra retrospectiva de pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada procedentes del estudio EFFECT incluía además diferentes comorbilidades y datos analíticos y evaluaba la mortalidad a 1 mes y 1 año. En este trabajo, la edad avanzada, presión arterial sistólica, la frecuencia respiratoria, la urea, la hiponatremia, enfermedades cerebrovasculares, EPOC, cirrosis hepática, demencia y cáncer fueron marcadores de mal pronóstico. Se estableció un modelo pronóstico a partir de estas variables otorgando una puntuación y clasificando a los pacientes según el riesgo de mortalidad. Los sujetos con muy bajo riesgo presentaron una mortalidad del 0,4% a los 30 días y 7.8% al año. En cuanto a los pacientes de muy alto riesgo la mortalidad a los 30 días fue del 59% y al año del 78% (219).

Otros modelos, como el Seattle Heart Failure Model añaden como variables la terapia farmacológica a las características clínicas y datos de laboratorio y realiza probablemente una estimación de supervivencia a 1, 2 y 3 años más precisa que los anteriores, con un área bajo la curva de 0,729 (IC 95%, 0,714-0,744). Este modelo también permite estimar el beneficio de la adición de medicamentos o dispositivos de régimen terapéutico de forma individual a un paciente. No obstante, se basa en cohortes de pacientes procedentes de ensayos clínicos y precisa una herramienta específica para realizar los cálculos (220).

Todos estos modelos pronósticos, sin embargo, tienen limitaciones y no consiguen predecir de forma exacta el riesgo. Por ello, una alternativa muy atractiva y racional que puede mejorar la capacidad pronóstica en estos pacientes sería el uso de un panel de biomarcadores que reflejara los diferentes aspectos fisiopatológicos de este complejo síndrome.

5.3. PANEL DE BIOMARCADORES EN IC

Un panel de biomarcadores se podría definir como un conjunto de biomarcadores que expresan diferentes aspectos de una enfermedad. Dado que cada uno de ellos está implicado en procesos fisiopatológicos diferentes, su uso combinado, da más información del grado de afección del individuo al proporcionar datos complementarios, lo que permite abordar la enfermedad desde diferentes puntos de vista y mejorar la capacidad pronóstica. Además, la combinación de marcadores aporta información que compensa las limitaciones de cada prueba individual. El uso de multimarcaadores y la creación de scores como se ha utilizado en otras patologías como el síndrome coronario agudo podría optimizar la estratificación del riesgo en pacientes con IC.

En este sentido, existen estudios con resultados prometedores y que abren una gran línea de investigación (221) (222) (223) (224) (225) (226). En 2008 Zethelius publica en NEJM un estudio basado en una cohorte de varones mayores, con y sin enfermedad cardiovascular, en el que se estudió si la combinación de biomarcadores relacionados con el daño de los cardiomiocitos, la disfunción ventricular, la insuficiencia renal y la inflamación (troponina I, NTpro-BNP, cistatina C y proteína C reactiva, respectivamente) mejoraban la estratificación del riesgo de mortalidad de una persona más allá de la basada en los factores de riesgo clásicos establecidos para enfermedad cardiovascular. Tras un seguimiento de 10 años, se demostró que la inclusión de los nuevos biomarcadores mejoraba de forma significativa la estratificación del riesgo de muerte respecto a los factores de riesgo cardiovascular clásicos tanto en el total de la muestra (área bajo la curva: 0,766 frente a 0,664; $p < 0,001$) como en el grupo de participantes que no presentaron enfermedad cardiovascular al inicio durante el periodo de inclusión (0,748 frente a 0,688; $p = 0,03$) (227).

En insuficiencia cardiaca también se observan resultados similares. En el estudio de Manzano-Fernandez, se evaluó en una muestra de 138 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda el papel de 3 biomarcadores (NT-proBNP, CisC y TnT). En él se observó como al combinar la información pronóstica proporcionada por los 3 biomarcadores, se produce un incremento de riesgo paralelo al nº de biomarcadores elevados, siendo de 2,37 veces para aquellos pacientes con 2 biomarcadores elevados y de 3,64 veces si tenían elevados los 3, comparados con aquellos otros pacientes que tenían concentraciones normales de todos los biomarcadores (228).

En un estudio similar de la Clínica Mayo, se confirmaron las observaciones anteriores. En este trabajo se analizaron BNP, Tn T y proteína C reactiva en una muestra de 593 pacientes con insuficiencia cardiaca (hospitalizados en el 70%) y se realizó un seguimiento de 1 año. Se demostró que cada biomarcador aumenta el valor pronóstico sobre los factores de riesgo clásicos y que el número óptimo de biomarcadores sería 2, siendo en este caso BNP y proteína

C reactiva la mejor combinación (área bajo la curva: 0,810). La adicción de otros no añadiría información sustancial (229).

Sin embargo, existen estudios en los que se demuestran que al combinar los 3 biomarcadores mejoraba de forma significativa la estratificación de riesgo de muerte respecto a los factores de riesgo clásicos con ó sin NT-proBNP. Pascual Figal et al, realizaron un estudio en el que se analizó sobre una muestra de 136 pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca descompensada, predominantemente en clase funcional leve (I-II NYHA), los siguientes biomarcadores: NT-proBNP, hsTnT y sST2. Tras un seguimiento de 739 días, los pacientes con los 3 biomarcadores elevados tenían un 53% probabilidad de morir en comparación con los que no tenían ningún biomarcador elevado cuya supervivencia era del casi 100%. Además, al añadir los 3 biomarcadores se mejoraba de forma significativa la estratificación de riesgo de muerte respecto a los factores de riesgo clásicos, de tal manera que el modelo de multimarcaadores en el que se añadían a los factores de riesgo clásico los 3 biomarcadores presentaba mejor área bajo la curva 0,906 (IC 95% 0,839 – 0,963) (230).

Por tanto aunque la evaluación mediante multibiomarcadores es prometedora, contribuyendo a mejorar la estratificación de riesgo de estos pacientes e identificar de forma precoz los sujetos más frágiles para un seguimiento más estricto, quedan todavía pendiente la validación de estos resultados mediante más estudios antes de que en un futuro puedan incorporarse a la práctica clínica diaria.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS CONCEPTUAL

- La combinación de múltiples biomarcadores con diferente significado fisiopatológico ofrecen mejor valoración pronóstica en pacientes con IC descompensada y permite precisar mejor el riesgo de mortalidad en el seguimiento

HIPÓTESIS OPERATIVAS

- Comprobar el rendimiento de los biomarcadores seleccionados solos o en combinación en una cohorte de pacientes con IC descompensada
- Analizar si añaden información pronóstica en determinados subgrupos de población
- Analizar si existen relaciones entre los diversos biomarcadores escogidos
- Analizar las relaciones de los biomarcadores con otros parámetros clínicos de contrastada utilidad como la función renal, la edad, disfunción sistólica, clase funcional NYHA, etc

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Determinar la concentración en sangre de NT-proBNP, CisC, HGF y hsTnT en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca
2. Establecer el valor pronóstico, entendido como mortalidad por causa cardiovascular, de dichos biomarcadores de forma aislada y en combinación
3. Establecer puntos de corte óptimos para concentraciones plasmáticas de dichos biomarcadores que permitan su utilización como marcadores pronósticos en insuficiencia cardiaca
4. Analizar la relación de dichos biomarcadores entre sí y si añaden información pronóstica complementaria entre ellos y a otros factores de riesgo clásicos ya descritos
5. Analizar la utilidad de un panel de biomarcadores en la valoración pronóstica de insuficiencia cardiaca

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar el número óptimo de biomarcadores en la valoración pronóstica
2. Analizar los diferentes biomarcadores en subgrupos de población y si existen diferencias entre ellos

MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Se seleccionaron de modo consecutivo a todos los pacientes del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, ingresados con el diagnóstico principal de insuficiencia cardiaca descompensada (17), que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión que se detallaran a continuación. La selección se realizó en el periodo incluido entre enero 2005 y octubre 2006 y entre junio 2010 y enero 2012.

1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada, de acuerdo a los criterios clínicos de Framingham (231) (Anexo 1) y su concentración sanguínea de NT-proBNP, determinado al ingreso, por encima del punto de corte diagnóstico (“rule-in cut point”) acorde a la edad (103) (Anexo 2).

- Se considerará que un paciente tiene insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica cuando la FE sea inferior al 50%, medida por ecocardiografía 2D. Cuando sea superior a este límite se considerará como caso de ICFEp (independientemente de la presencia o no de alteraciones ecocardiográficas de la relajación ventricular).

1.2. Criterios de exclusión

- Cor pulmonale crónico
- Tromboembolismo pulmonar
- Cardiopatía isquémica sintomática
- Cirrosis hepática
- Hipertiroidismo

- Síndrome de Cushing
- Síndrome nefrótico
- Tratamiento con corticoides orales o parenterales en curso, o en las 4 semanas previas
- Embarazo
- No aceptación para participar en el estudio
- Enfermedad grave con una expectativa de vida menor de 6 meses
- Haber participado en otros estudios y/o ensayos clínicos durante los 3 meses previos.

2. METODOLOGÍA

2.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO

Según el protocolo de estudio se realizó revisión diaria de los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna con diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada. Tras comprobar que cumplían criterios de inclusión y ninguno de exclusión se le ofrecía la participación en el estudio.

En caso de aceptación se le proporcionaba un documento explicativo del estudio (Anexo 3) y un documento de consentimiento informado por escrito (Anexo 4) y se procedía a la recogida del conjunto mínimo de datos (CMD) según modelo que se adjunta (Anexo 5).

Si no se habían realizado previamente en el servicio de Urgencias se solicitaron analítica de sangre completa con NT-proBNP, electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax y ecocardiograma si no se hubiera hecho en los 6 meses anteriores o la situación clínica aconsejara su nueva realización.

Tras la estabilización clínica del paciente, y una vez que el diurético se encontraba por vía oral, 24 - 48 horas antes del alta, se realizó nueva extracción sanguínea en la que se determinó CisC conservando 2 alícuotas que se congelaron a -80°C para determinar posteriormente HGF y hsTnT y 8-10 alícuotas extra de seguridad.

Se realizó seguimiento de todos los pacientes durante un periodo de 12 meses. Una vez finalizado el año de seguimiento, se revisaron en la base de datos del centro, número de reingresos por insuficiencia cardiaca descompensada, así como mortalidad de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. En aquellos pacientes en los que no se detectaba reingresos, se contactó telefónicamente para obtener dicha información.

Se consideró finalizado el estudio cuando el último de los pacientes incluidos alcanzó un seguimiento de 12 meses a contar desde el ingreso índice.

2.2. OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS

Durante el ingreso se realizaron 2 extracciones sanguíneas. La primera, se extrajo en las primeras 24 horas de ingreso, coincidiendo con la analítica general de rutina, donde se determinó NT-proBNP. Se realizó a primera hora de la mañana, con el paciente en ayunas y en posición de decúbito supino.

La segunda, se obtuvo 24 – 48 horas antes del alta, cuando el paciente estaba estabilizado, con el tratamiento diurético vía oral y coincidiendo con la analítica de control que se realizó previa al alta. En dicha extracción se determinó CisC, además de obtención de 2-3 tubos de suero de mínimo 5 ml que se centrifugaron antes de 2 horas, a temperatura ambiente durante 10 minutos a 3000 rpm. A continuación, se realizaron 10 alícuotas que se etiquetaron correctamente y se conservaron a – 80°C: 5 alícuotas en el congelador del laboratorio del Servicio de Inmunología (2 alícuotas para determinar hsTnT y HGF y 3 de reserva) y otras 3-5 alícuotas que se conservaron en un congelador alternativo del laboratorio de Bioquímica como seguridad ante posibles incidencias.

El análisis para la determinación de CisC y hsTnT se realizó en una única sesión de trabajo, una vez recogidas todas las muestras, en el laboratorio de Inmunología.

Las técnicas utilizadas fueron:

- NT-proBNP: método Elecsys 2010 (Roche, Inc., Mannheim, Germany), con la técnica de inmunoensayo de electroluminiscencia (ECLIA) en analizador Hitachi E170 (Roche).
- CisC: ensayo N Látex, con el sistema BN II (Dade Behring GmbH, Marburg, Germany). Técnica nefelométrica por inmunoensayo potenciado con latex. El coeficiente de variación de la técnica es $\leq 1.8\%$ para un rango de concentraciones entre 0,87 y 4,65 mg/L.
- HGF: técnica de ELISA mediante un kit comercial (R&D Systems, Minneapolis, Minn). La variabilidad inter e intraensayo será 7.3% y 4% respectivamente con sensibilidad de 40 pg/ml

- hsTnT: método Elecsys 2010 (Roche) con coeficiente de variación menor del 10% a los 14 pg/ml correspondiente al percentil 99 de una población de referencia.

2.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Los datos de los pacientes fueron recogidos en el siguiente formulario (Anexo 5).

Las principales variables fueron:

- Datos de filiación
- Variables clínicas: peso, talla, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidad, etiología de insuficiencia cardíaca
- Variables de laboratorio
- Tratamiento al alta
- Datos de ECG y ecocardiograma
- Datos evolutivos: reingresos y mortalidad por causa cardiovascular al año

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recogieron en una base de datos realizada con el programa Microsoft® Excel para Windows. El análisis estadístico se realizó mediante el programa statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21.0.

3.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas (n) y las frecuencias relativas, expresadas como porcentajes (%) sobre el total de casos válidos. Las variables cuantitativas se describieron con sus valores medios y desviaciones estándar en caso de distribución normal. La normalidad se comprobó con el test de Kolmogorov - Smirnov. En las variables que no cumplan los criterios de normalidad, se utilizó la mediana como medida de tendencia central y el rango intercuartílico (RI) como medida de dispersión.

3.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

La asociación entre los factores y la mortalidad se investigó mediante pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas variables eran cualitativas (chi cuadrado, prueba exacta de Fisher) y comparaciones de medias cuando una de ellas era cuantitativa (t de Student, ANOVA, y si no seguían distribución normal el test de la U de Mann-Whitney o el de Kruskal-Wallis).

Los análisis de supervivencia se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier y para las comparaciones de supervivencia entre grupos se usó el log-rank test y se completó el análisis con la construcción de modelos de regresión (modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox). Se tomaron como variables independientes aquellas que presentaron diferencias estadísticamente significativas en los contrastes anteriores o que lo han demostrado en otros estudios)

Para el análisis del valor pronóstico de los diferentes biomarcadores estudiados se realizaron curvas ROC y se cálculo del área bajo la curva para cada uno de ellos. Se seleccionó como punto de corte óptimo aquel valor que ofrecía un mejor balance entre sensibilidad y especificidad. Para el cálculo de estos indicadores estadísticos se empleó el Software disponible en la Web del Hospital Ramón y Cajal. Unidad de Bioestadística Clínica. Versión DHTML, por Pablo Handler y basada en la versión 1.0.4 de Javier Zamora y Víctor Abaira: (<ftp:hrc.es/pub/programas/calcul/prudiag/prudiag.html>)

Los análisis se realizaron tomando como nivel de significación $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA y ANÁLISIS BIVARIANTE

1.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Durante los periodos comprendidos entre enero 2005 y octubre 2006 y entre junio 2010 y enero 2012 se seleccionaron 196 pacientes que cumplían los criterios de inclusión establecidos. La mediana de edad de la muestra fue de 79 años, intervalo intercuartílico (9 años), con un valor mínimo de 55 años y un valor máximo de 91 años (Figura 2). Su distribución porcentual por grupos de edad se muestra en la Figura 3.

Figura 2: Distribución por edades

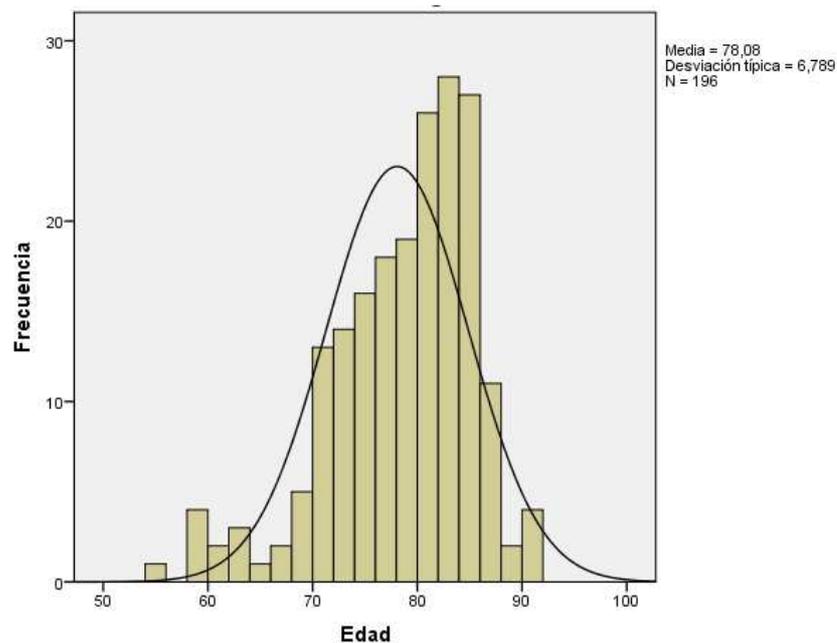
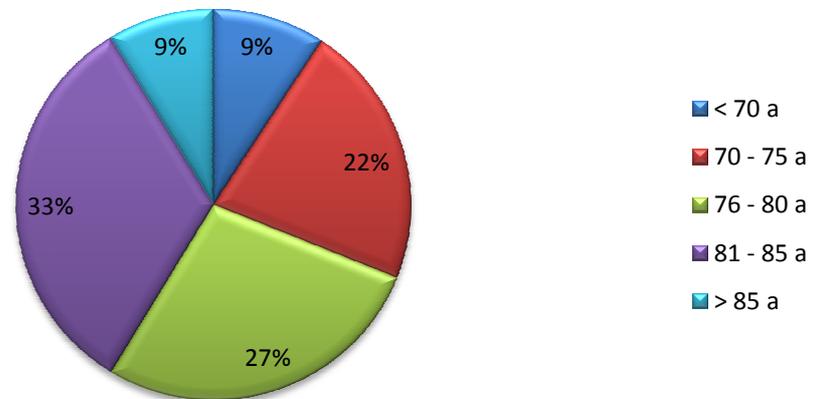


Figura 3: Distribución por grupos de edades



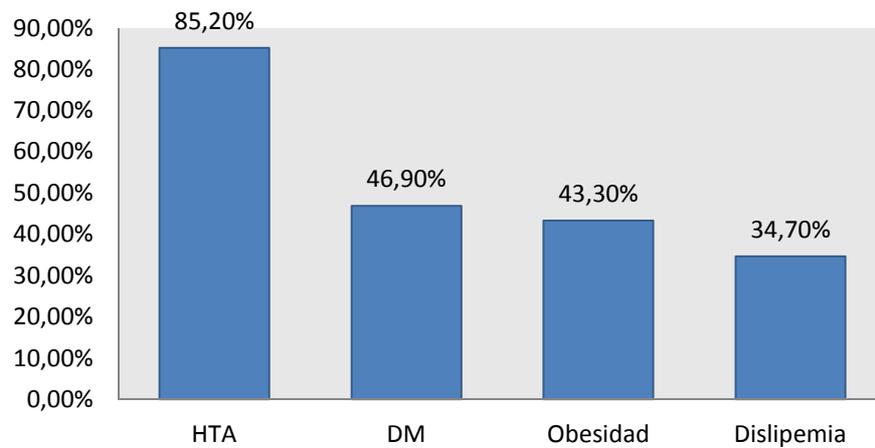
En cuanto a la distribución por sexos el 44.9% corresponde a varones y el 55.1% a mujeres, sin diferencias significativas entre la mediana de edad de ambos sexos (79 ± 9 años en varones frente 80 ± 9 años en mujeres).

Respecto a los factores de riesgo cardiovascular presentes en la muestra la HTA fue el más frecuente con un 85.2% seguido de la DM (46.9%), la obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (43.3%) y la dislipemia (34.7%) (Figura 4).

El IMC medio de la muestra fue de $29,57 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ y las cifras de TAM medias fueron $99 \pm 16 \text{ mmHg}$ (cifras de TAS media: $140 \pm 21 \text{ mmHg}$ y cifras de TAD media: $79 \pm 15 \text{ mmHg}$).

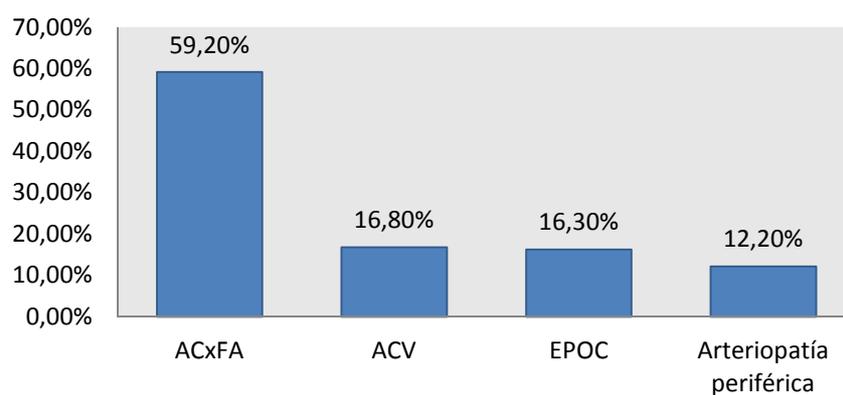
En función del sexo, sólo hubo diferencias significativas respecto a la obesidad, estando presente en el 35,2% de varones y 50% de mujeres ($p=0,03$).

Figura 4: Factores de riesgo cardiovascular



En cuanto a las enfermedades crónicas asociadas, el 59,2% presentaba fibrilación auricular crónica, el 16,8% enfermedad cerebro-vascular crónica, el 16,3% enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el 12,2% arteriopatía periférica, sin encontrarse diferencias significativas en función del sexo. (Figura 5).

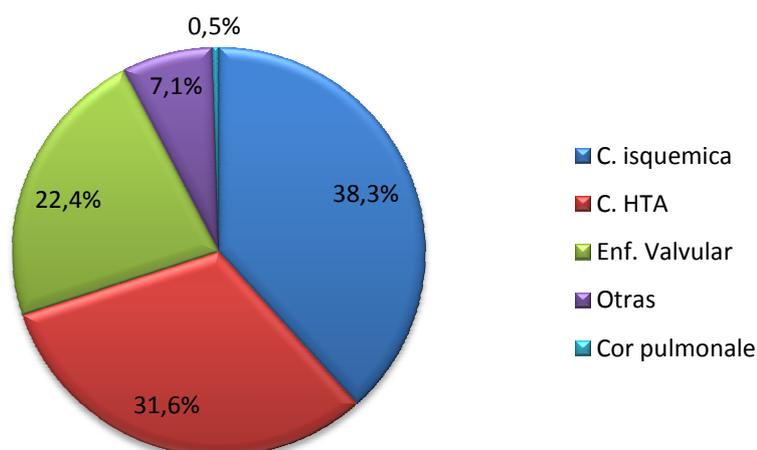
Figura 5: Enfermedades crónicas asociadas



1.2. ETIOLOGÍA DE INSUFICIENCIA CARDIACA

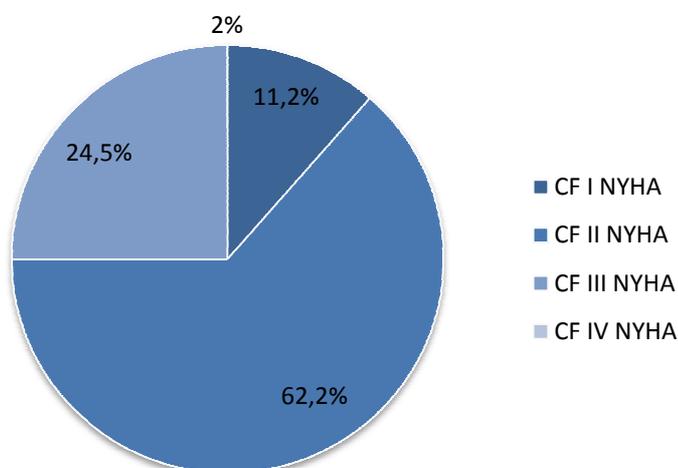
La etiología más frecuente de insuficiencia cardiaca fue la cardiopatía isquémica (38,3%), seguida de la cardiopatía hipertensiva (31,6%) y la enfermedad valvular (22,4%). Un 7,1% correspondieron a otras etiologías (miocardiopatía dilatada 5,6%, derrame pericárdico severo 0,5%, insuficiencia cardiaca diastólica 0,5% y fibrilación auricular 0,5%) y un 0,5% a cor pulmonale (Figura 6). Respecto al sexo se observó una relación significativa entre mujeres y cardiopatía hipertensiva ($p = 0,03$) y entre varones y cardiopatía isquémica ($p = 0,006$). No se observó asociación entre la etiología de la insuficiencia cardiaca y ningún factor de riesgo cardiovascular y el sexo.

Figura 6: Etiología de insuficiencia cardiaca



Respecto a la clase funcional basal de los pacientes de la muestra según la NYHA, la mayoría (73,5%) tenían insuficiencia cardiaca leve (clase funcional I-II NYHA), sin observarse diferencias significativas entre clase funcional NYHA y sexo, ningún factor de riesgo cardiovascular de los analizados ni las etiologías presentes en la muestra.

Figura 7: Clase funcional basal según la NYHA



1.3. DATOS DE LABORATORIO

Los principales valores de laboratorio presentes en la analítica de sangre realizada en las primeras 24 horas se pueden observar en la tabla siguiente.

Tabla 7: Datos analíticos

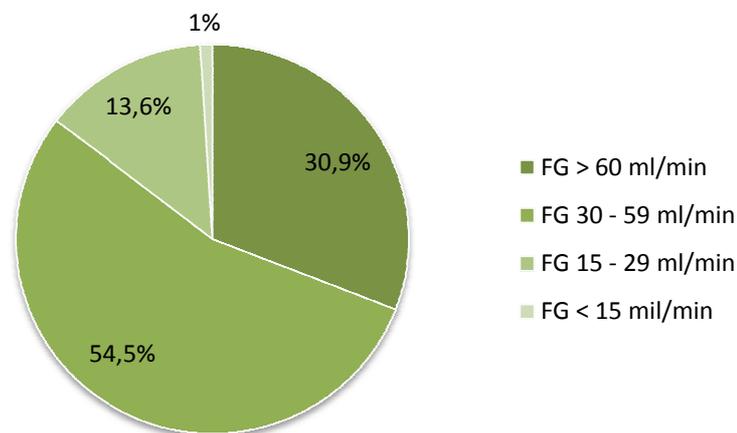
	MEDIA	DESV. TÍPICA	MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO
Hb (gr/dl)	12,5	2,3	12,4	3,07
Creatinina (mg/dl)	1,32	1,02	1,10	0,60
Urea (g/L)	0,65	0,31	0,59	0,36
Na (mEq/L)	139	4,6	140	6
K (mEq/L)	4,2	0,6	4,2	0,77
Colesterol (mg/dl)	145	46,6	143	50
LDL (mg/dl)	84	30,4	81	35
HDL (mg/dl)	46	16,9	43	16
Triglicéridos(mg/dl)	106	56,2	93	53
Albúmina (gr/dl)	3,6	0,6	3,7	0,6
MDRD (ml/min/m2)	58	23	56	33,23
Cockroft (ml/min/m2)	52	22,9	47	28,86

Insuficiencia renal:

Como se observa en la tabla 7, la mediana de creatinina fue 1,10 mg/dl, con una media de FG según la fórmula MDRD de 58 ml/min/m² y de 52 ml/min/m² según la fórmula de Cockcroft.

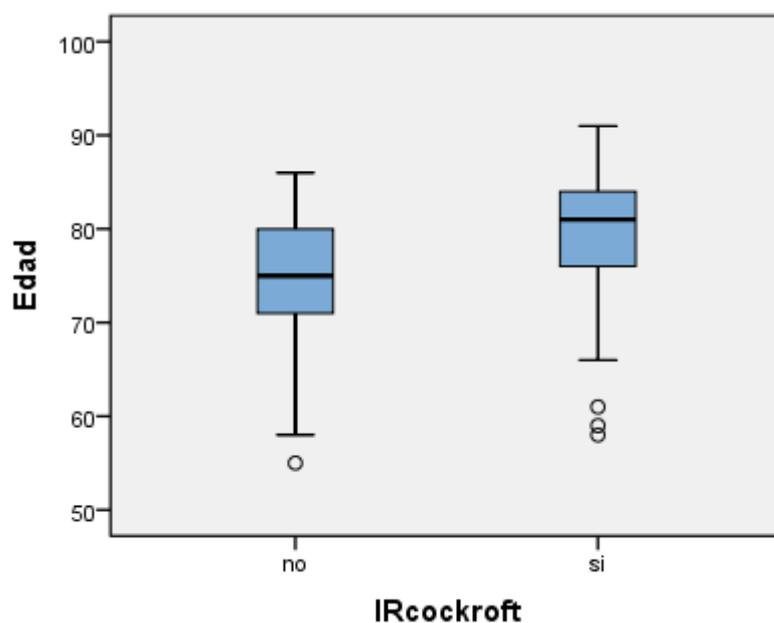
Tal como se muestra en la figura 8, la mayoría de los pacientes (69,1%) presentaba un grado de insuficiencia renal, aunque sólo un pequeño porcentaje (14,6%) en grado moderado o severo.

Figura 8: Grados de Insuficiencia Renal (según Cockcroft)



Respecto al sexo no se observaron diferencias significativas siendo la media de filtrado glomerular similar en ambos sexos (50 ± 19 ml/min en varones frente a 53 ± 25 ml/min en mujeres). En cuanto a la edad se observó una mediana de edad superior en el grupo de pacientes con insuficiencia renal frente a los que no (81 (8 años) frente a 75 (9 años)) ($p < 0,001$) (Figura 9).

Figura 9: Diagrama de cajas de edad según presencia de insuficiencia renal



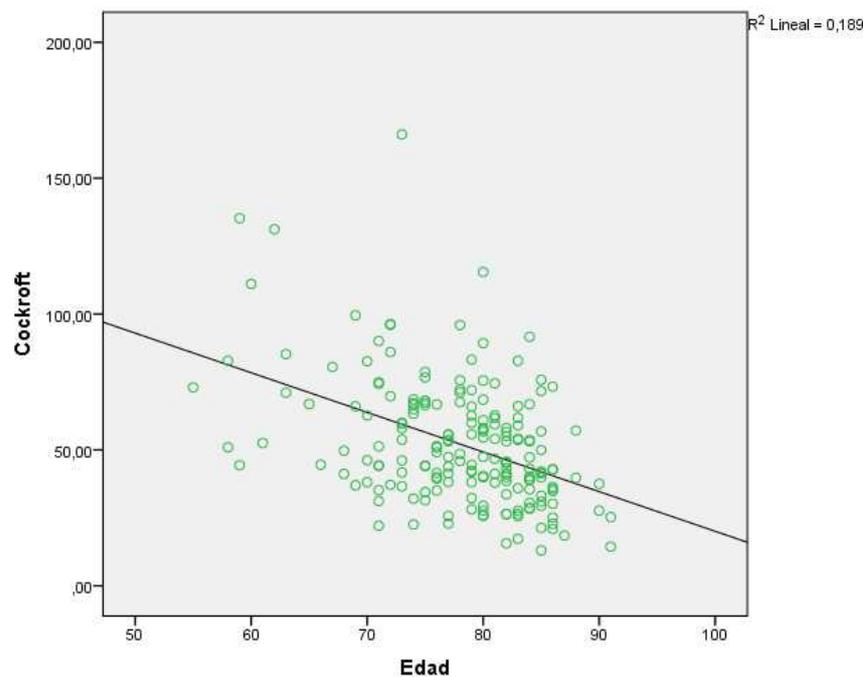
Asimismo, se objetivó también mayor edad en los subgrupos de insuficiencia renal más severa ($p < 0,001$) (Tabla 8).

Tabla 8: Edad según grupos de severidad de Insuficiencia Renal

	Mediana (años)	Rango intercuartílico
FG > 60 ml/min	75	9
FG 30 – 59 ml/min	80	8
FG 15 – 29 ml/min	83	5
FG < 15 ml/min	88	3

Se observó una correlación negativa estadísticamente significativa con una asociación moderada, entre la edad y el filtrado glomerular ($r = - 0,406$, $p < 0,001$) (Figura 10).

Figura 10: Correlación entre FG y edad



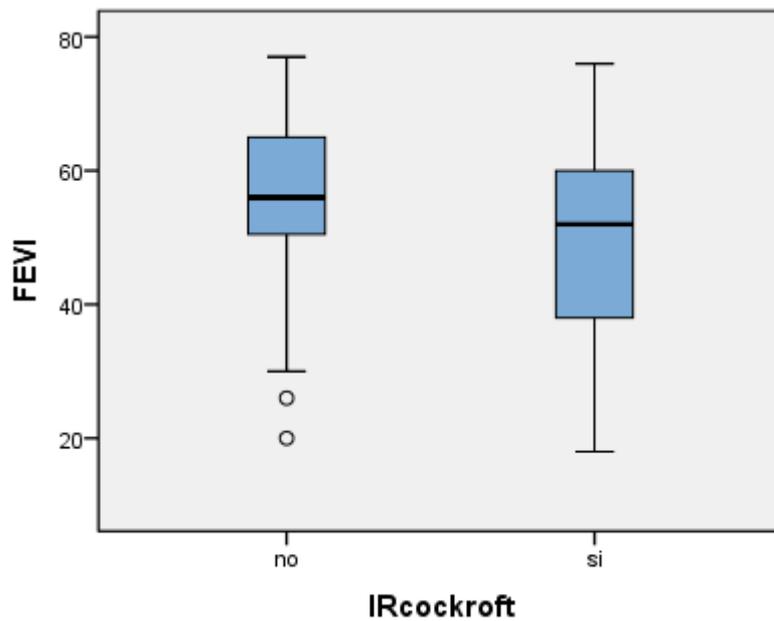
Al analizar la relación con los diferentes factores de riesgo cardiovascular se observó mayor porcentaje de pacientes obesos en el grupo con función renal normal (64,4%) que en el grupo con insuficiencia renal (34,1%) ($p < 0,001$), con una correlación positiva entre FG y IMC ($r = 0,374$, $p < 0,01$). Respecto a HTA, DM y dislipemia no se encontró asociación significativa ni tampoco con las enfermedades asociadas estudiadas en la muestra.

En relación a las etiología de la IC, no se observó mayor proporción de pacientes con insuficiencia renal en ninguna de las etiologías principales: isquémica, hipertensiva o valvular. Tampoco peor función renal en estadios más avanzados de IC según la clasificación NYHA.

Aunque en ambos grupos predominó la FE preservada, en el grupo de pacientes con insuficiencia renal el porcentaje fue menor (56,9% vs 76,2%) ($p = 0,011$). En este sentido, se observó también un predominio significativo de pacientes con insuficiencia renal en el grupo de disfunción sistólica respecto al objetivado en el grupo de FEVI preservada (79,1% vs 60,8%) ($p = 0,014$). Asimismo, la mediana de FEVI en los pacientes con insuficiencia renal fue de

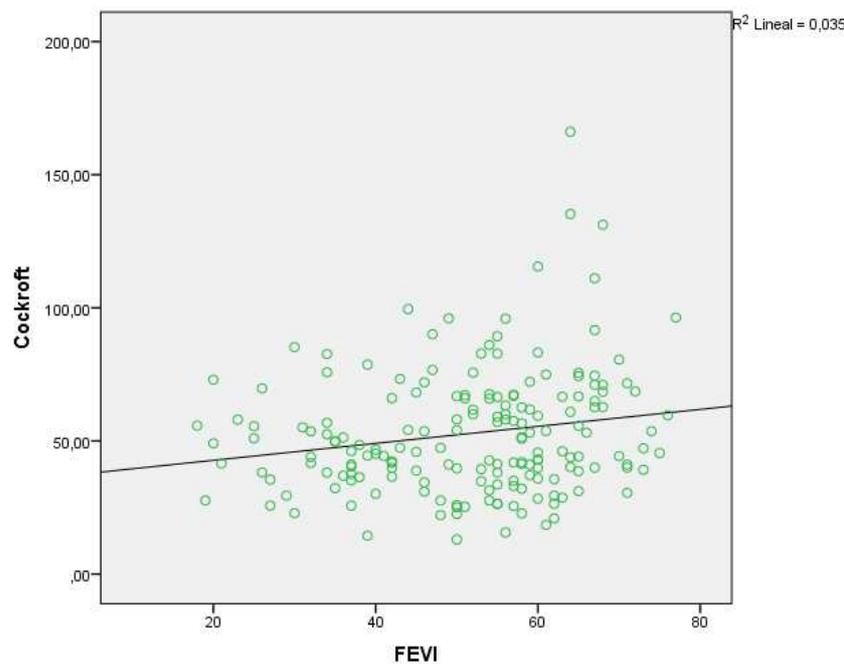
52, rango intercuartílico (23%) frente a los que tenían función renal normal que fue de 56, rango intercuartílico (16%) ($p=0,004$) (Figura 11).

Figura 11: Diagrama de cajas de FEVI según presencia de insuficiencia renal



Se observó también correlación positiva entre filtrado glomerular y FEVI ($r = 0,165$, $p = 0,027$) (Figura 12).

Figura 12: Correlación entre FG y FEVI



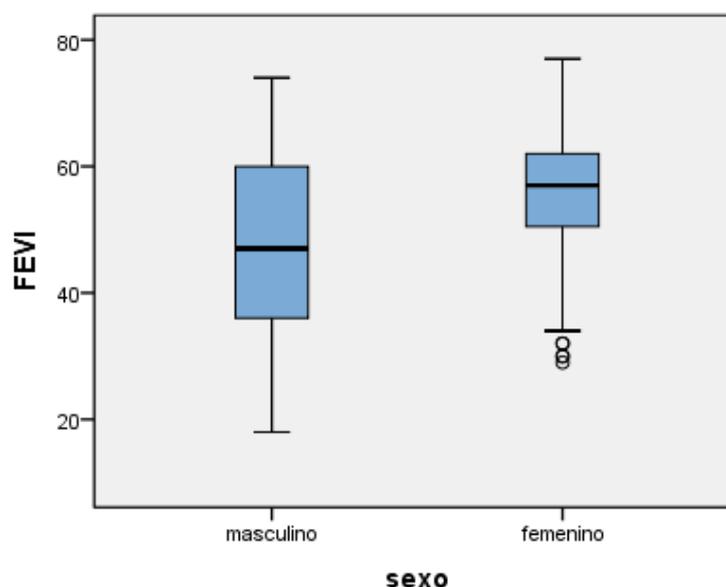
1.4. DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS

El 95,4% de los pacientes de la muestra (187 pacientes) contaban con ecocardiograma, realizado durante el ingreso hospitalario o en los 6 meses anteriores. En tan sólo 4 pacientes, no se pudo actualizar y se recogieron los datos de ecocardiogramas de años anteriores.

La FEVI media de la muestra fue de 51,47% con desviación típica de $\pm 13,59$ y mediana 54,5%. En el 63,6% de los pacientes se observó una FE preservada ($FEVI \geq 50\%$), correspondiendo el porcentaje restante, 36,4% a pacientes con disfunción sistólica ($FEVI < 50\%$).

Se observó una clara asociación con el sexo, siendo la disfunción sistólica predominante en varones (55,8%) y la FE preservada en mujeres (80,2%) ($p < 001$). La mediana de la FEVI en el sexo masculino fue 47%, RI (24) y en el sexo femenino 57% RI (12) ($p < 0,01$) (Figura 13). En cambio, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad.

Figura 13: Diagrama de cajas de FEVI según sexo



La etiología también influyó sobre la FEVI, observándose predominio de disfunción sistólica en paciente con cardiopatía isquémica (57,9%) ($p < 0,001$) y de FE preservada en pacientes con cardiopatía hipertensiva (85,2%) ($p < 0,001$) y valvular (76,7%) ($p = 0,048$). Las medianas de FEVI de cada etiología se observan en el cuadro siguiente. (Tabla 9)

Tabla 9: FEVI en las diferentes etiologías

	Mediana (%)	Rango intercuartílico
C. isquémica	44,5	23
C. hipertensiva	58	12
C. valvular	55	10

Más de la mitad de la muestra (56,4%) según consta en la tabla 10, presentaban datos de hipertensión pulmonar medida por ecocardiograma. En un 48,2% del 56,4% de la muestra era leve (36-45 mmHg), en un 42,4% era

moderada (45-60 mmHg) y tan sólo en un 9,4% severa (> 60 mmHg). (Figura 14).

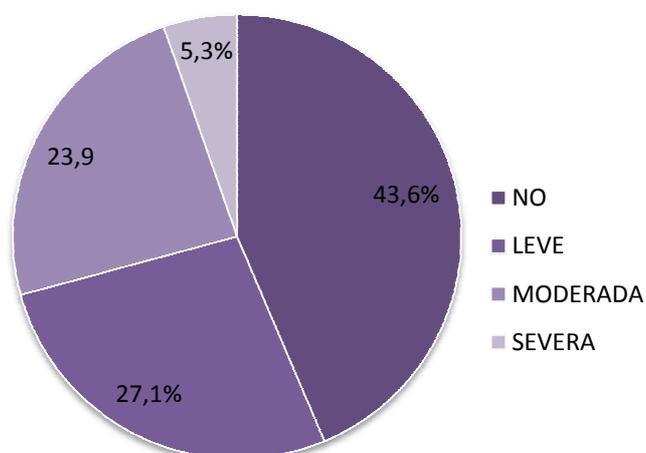
Además se observó un predominio de pacientes con aurícula izquierda dilatada (75,8%) con una media de $47,1 \pm 8,6$ mm, en cambio, el ventrículo izquierdo solo se observó dilatado en el 38,5% de la muestra. La hipertrofia de ventrículo izquierdo se mostró presente en el 40,1%.

En relación a la valoración de valvulopatías, la insuficiencia aórtica estuvo presente en el 57% de la muestra y la insuficiencia mitral en el 89,2%.

Tabla 10: Datos ecocardiográficos

	Porcentaje (nº pacientes)
Aurícula izquierda dilatada	75,8% (138)
Ventrículo izquierdo dilatado	38,5% (72)
Hipertrofia ventrículo izquierdo	40,1% (75)
Hipertensión pulmonar	56,4% (106)
Estenosis aórtica	7% (13)
Insuficiencia aórtica	57% (106)
Estenosis mitral	10,8% (20)
Insuficiencia mitral	89,2% (166)

Figura 14: Hipertensión pulmonar por ecocardiograma



1.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento médico pautado al alta se describe en porcentajes en la tabla 11.

Tabla 11: Tratamiento farmacológico

	Porcentaje (%)
IECAs	53,8 %
ARA II	34,2%
IECA / ARA II	87,6%
Betabloqueante	51,1%
Diurético de asa	80,6%
Espironolactona / Eplerenona	29,1%
Digoxina	35,6%
Amiodarona	3,7%
Calcioantagonista	13,6%
Antiagregación	37,7%
Anticoagulación	63,4%
Estatinas	30,9%

1.6. BIOMARCADORES

Se determinaron en toda la muestra NT-proBNP, Cistatina C (CisC) y factor de crecimiento hepatocitario (HGF). En un subgrupo además se analizó troponina ultrasensible (hsTnT). Las medianas se observan en la siguiente tabla (Tabla 12).

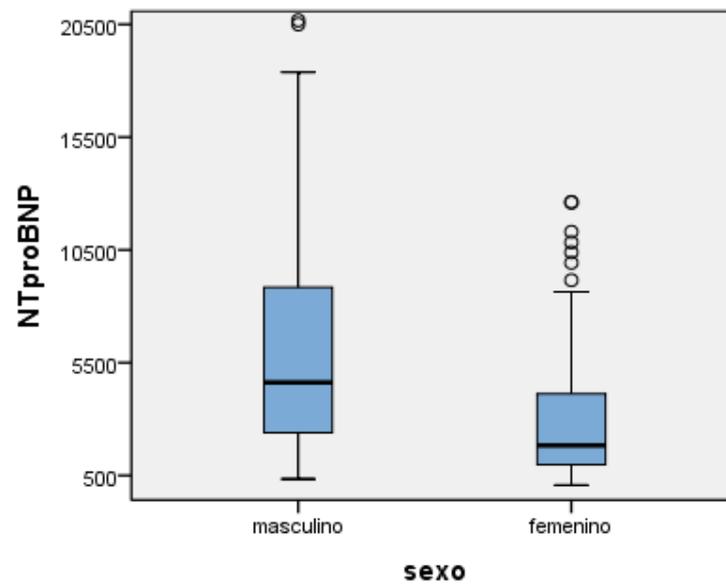
Tabla 12: Medianas de biomarcadores

	Mediana	Rango intercuartílico
NT-proBNP (pg/ml)	2875	5133
CisC (mg/L)	1,40	0,68
HGF (pg/ml)	1768	1263
hsTnT (pg/ml)	42	47,4

Se analizó la relación entre los diferentes biomarcadores y los factores que podrían influenciar en sus concentraciones. De esta manera los factores modificadores que se estudiaron fueron:

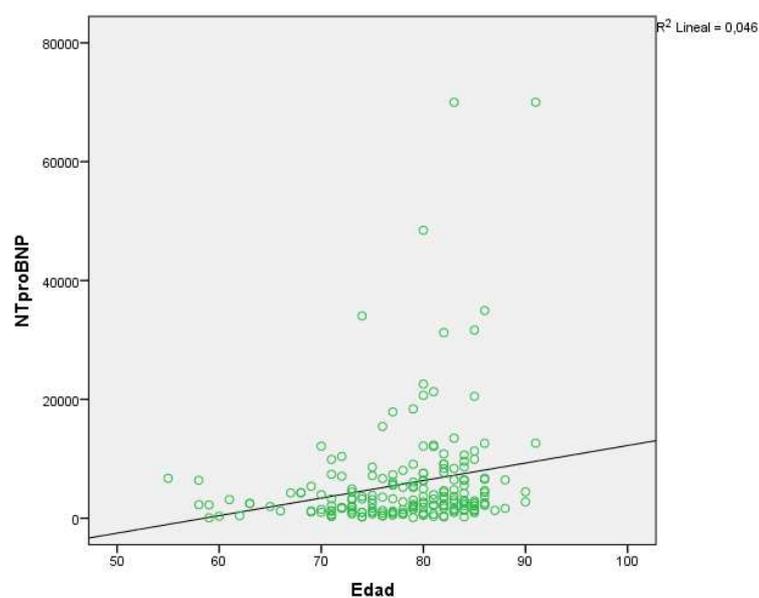
- Sexo: El sexo influyó de manera significativa en los niveles de NT-proBNP observándose concentraciones mayores en varones que en mujeres (mediana: 4621, rango intercuartílico (6593 pg/ml) Vs 1830, rango intercuartílico (3218 pg/ml)) ($p < 0,001$) (Figura 15). En cambio, no influyó en CisC, HGF y hsTnT.

Figura 15: Diagrama de cajas de NT-proBNP según sexo



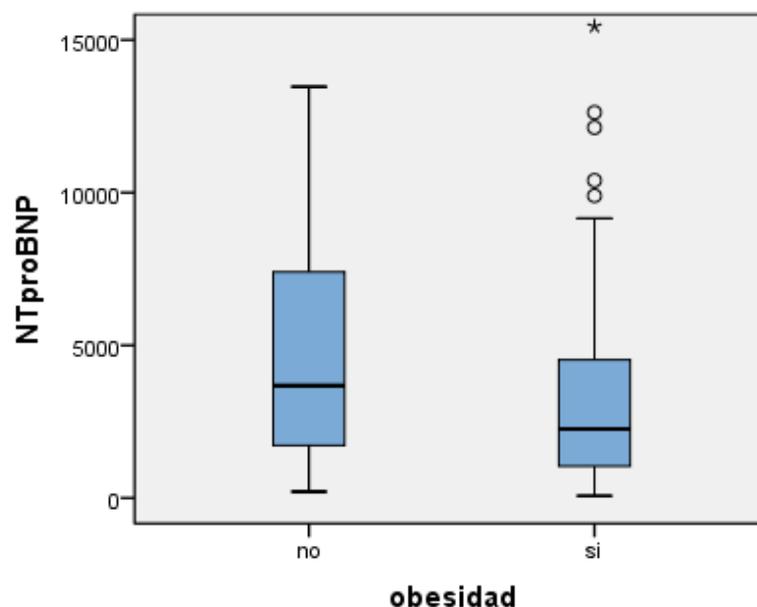
- Edad: La edad influyó sobre el NT-proBNP observándose una relación positiva ($r = 0,243$, $p = 0,001$), sin apreciarse asociación entre los demás biomarcadores (Figura 16).

Figura 16: Correlación entre edad y NT-proBNP



- Obesidad: Los pacientes con IMC > 30 kg/m² tuvieron cifras de NT-proBNP menores respecto a los que estaban por debajo de dicho índice (mediana: 2256, rango intercuartílico (3553 pg/ml) Vs 3676, rango intercuartílico (5765 pg/ml)) (p=0,01) (Figura 17). Respecto a los otros biomarcadores no hubo diferencias significativas.

Figura 17: Diagrama de cajas de NT-proBNP según obesidad



- Fibrilación auricular: Ninguno de los biomarcadores estudiados se vieron influenciados por la presencia de fibrilación auricular crónica.
- Insuficiencia renal: El filtrado glomerular influyó de forma significativa sobre las concentraciones de NT-proBNP, CisC y hsTnT encontrándose más elevados en los pacientes cuyo FG < 60 ml/min. Aunque también las concentraciones de HGF eran ligeramente más elevadas las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 13) (Figura 18, 19 y 20).

Tabla 13: Biomarcadores según FG

	FG<60 ml/min	FG>60 ml/min	Valor p
NT-proBNP (pg/ml)	3833 ± 6086	1664 ± 2142	< 0,01
CisC (mg/L)	1,60 ± 0,76	1,08 ± 0,35	< 0,01
HGF (pg/ml)	1886 ± 1239	1749 ± 1237	NS
hsTnT (pg/ml)	48 ± 43	26 ± 40	0,027

Figura 18: Diagrama de cajas de NT-proBNP según presencia de insuficiencia renal

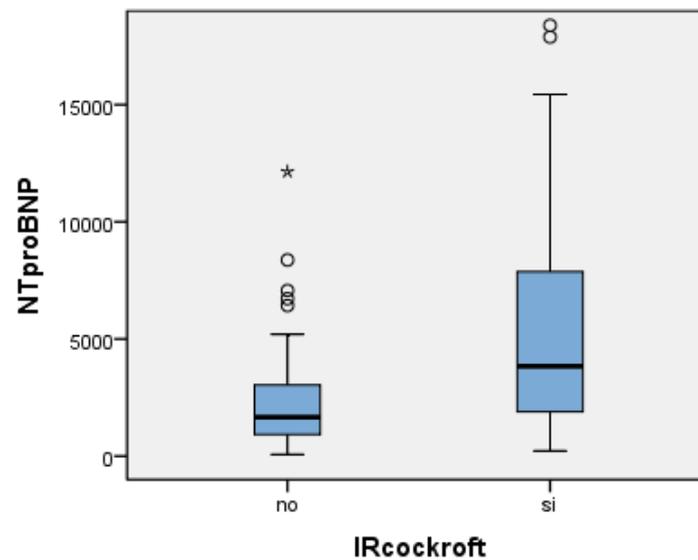


Figura 19: Diagrama de cajas de CisC según presencia de insuficiencia renal

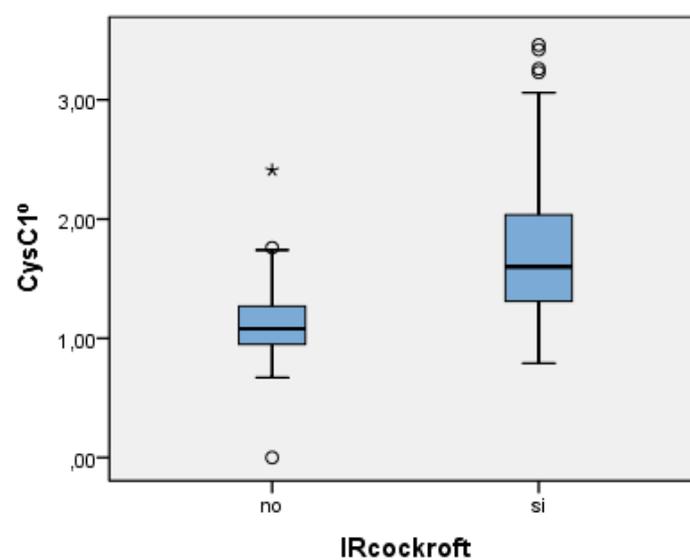
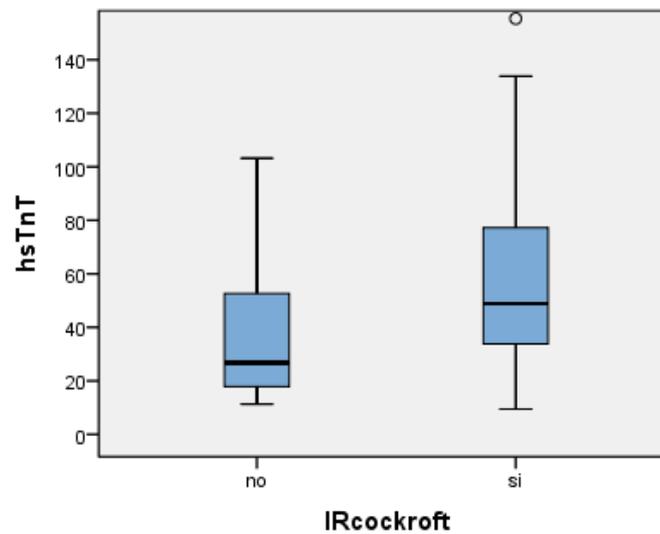
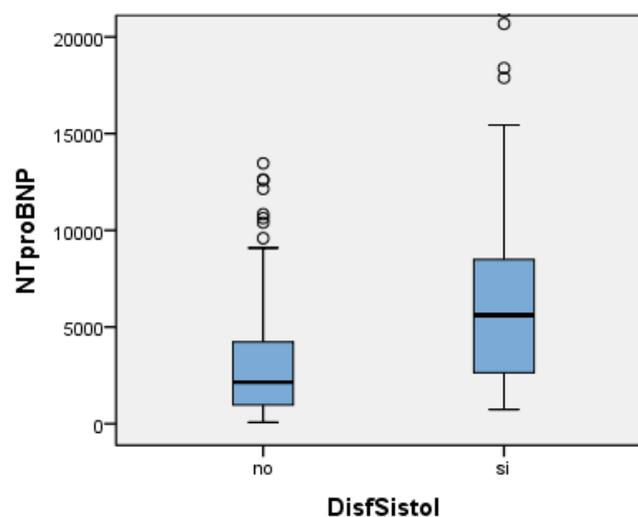


Figura 20: Diagrama de cajas de hsTnT según presencia de insuficiencia renal



- FEVI: Los pacientes con disfunción sistólica (FEVI < 50%) presentaron concentraciones de NT-proBNP mayores que los pacientes con FE preservada (5617, rango intercuartílico (5968 pg/ml) Vs 2141, rango intercuartílico (3302) ($p < 0,01$) (Figura 21). Se observó una correlación negativa estadísticamente significativa, con asociación moderada entre dicho biomarcador y la FEVI ($r = -0,410$, $p < 0,001$). Sobre el resto de biomarcadores la FEVI no ejerció influencia significativa.

Figura 21: Diagrama de cajas de NT-proBNP según presencia FEVI



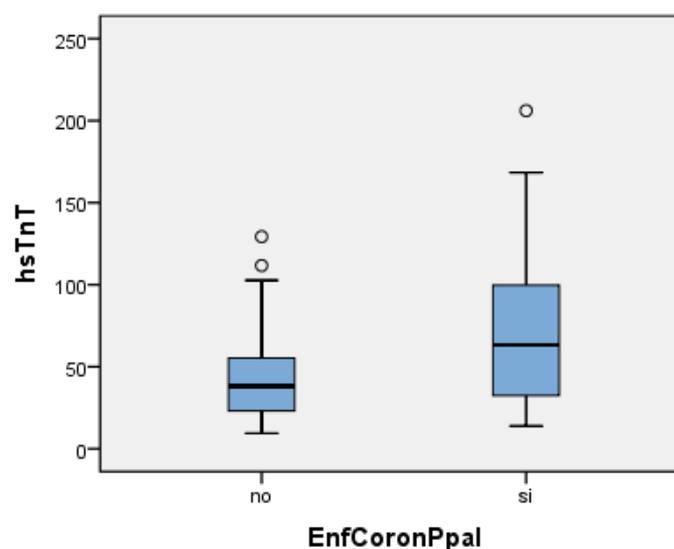
- Etiología principal: La concentración de NT-proBNP se vio influenciada de forma significativa según la etiología de insuficiencia cardiaca. De esta manera se observaron valores mayores en cardiopatía isquémica seguidos cardiopatía hipertensiva y miocardiopatía valvular cuyas concentraciones fueron las menores (Tabla 14).

Tabla 14: Biomarcadores según etiología principal de IC

	C. isquémica	C. HTA	C. valvular	P
NT-proBNP (pg/ml)	5201, RI(6803)	2114, RI(3389)	2127, RI(2209)	<0,001
CisC (mg/L)	1,52, RI(0,74)	1,42, RI(0,84)	1,32, RI(0,56)	NS
HGF (pg/ml)	1681, RI(1370)	2120, RI(1134)	1777, RI(1222)	NS
hsTnT (pg/ml)	63, RI(70)	38, RI(37)	36, RI(30)	NS

El resto de biomarcadores no se vieron influenciados por la etiología principal aunque sí se observó concentraciones de hsTnT mayores en pacientes con cardiopatía isquémica que en los que no tenían (63 pg/ml, RI (70) Vs 38 pg/ml, RI (33)) ($p = 0,020$) (Figura 22).

Figura 22: Diagrama de cajas de hsTnT según presencia de cardiopatía isquémica



2. CRITERIOS DE VALORACIÓN FINAL

2.1. MORTALIDAD

La mortalidad fue del 12,8% (25 pacientes) a los 6 meses de seguimiento y del 20,9% (41 pacientes) al año, de los cuales el 87,8% (36 pacientes) fue por causa cardiovascular. El 4,6% del total de la muestra (9 pacientes) se produjo durante el ingreso índice. De estos 9 pacientes, 6 casos (66,6%) fueron por causa cardiovascular.

La media de días desde el ingreso índice hasta el exitus fue de 127 ± 113 días y de 109 ± 80 días cuando el exitus fue por causa cardiovascular. Se analizó la relación de la edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular y etiología principal sobre la mortalidad cardiovascular sin encontrar diferencias significativas. Tampoco se observaron diferencias en pacientes con disfunción sistólica respecto a los que presentaban FE preservada. Sin embargo, si se observó mayor mortalidad cardiovascular en los pacientes con insuficiencia renal (19,6% Vs 5%) ($p = 0,016$).

También se analizó la relación de los diferentes biomarcadores con mortalidad cardiovascular observándose mayores valores de NT-proBNP ($p < 0,001$), CisC ($p = 0,002$), hsTnT ($p = 0,002$) y HGF ($p = 0,008$) en los pacientes que fallecieron por causa cardiovascular respecto a los que no fallecieron (Tabla 15).

Tabla 15: Medianas de biomarcadores

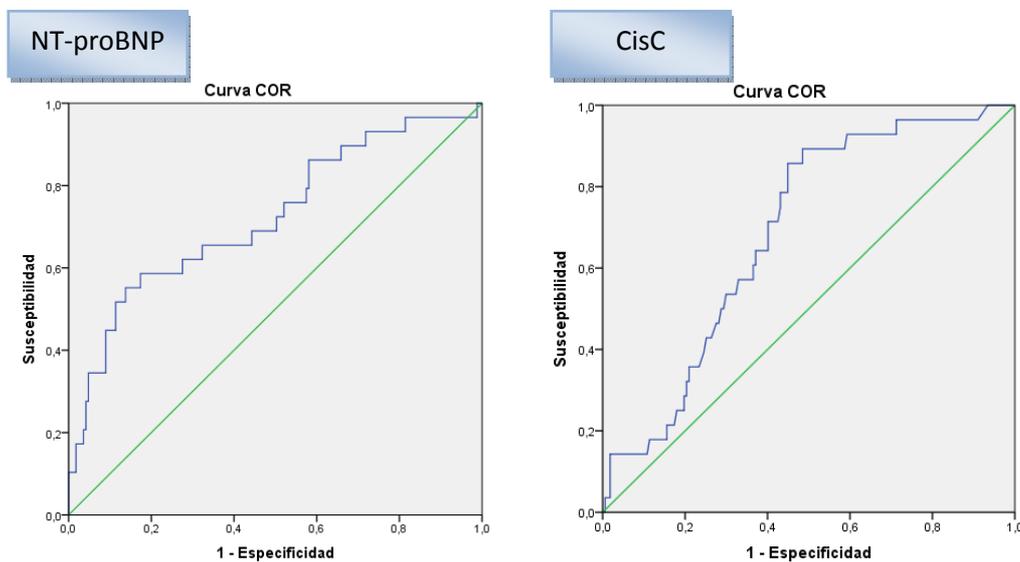
	EXITUS		NO EXITUS		p
	Mediana	Rango intercuartílico	Mediana	Rango intercuartílico	
NT-proBNP (pg/ml)	8374	12126	2594	4273	<0,001
CisC (mg/L)	1,66	0,53	1,33	0,67	0,002
HGF (pg/ml)	2529	1505	1736	1258	0,008
hsTnT (pg/ml)	89	84	39	40	0,002

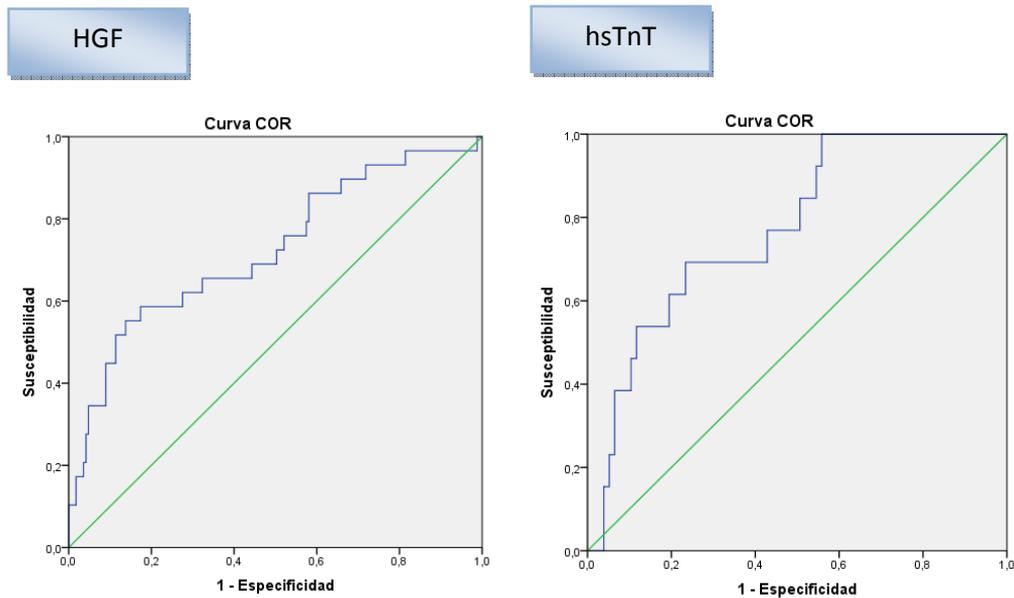
El análisis de las curvas ROC demostró buen comportamiento de los 4 biomarcadores como marcadores pronósticos de mortalidad cardiovascular a los 12 meses, como se pueden observar por sus áreas bajo la curva (AUC) (Tabla 16) (Figura 23).

Tabla 16: AUC de los biomarcadores analizados

	AUC	IC 95%	P
NT-proBNP (pg/ml)	0,723	0,613 – 0,832	<0,001
CisC (mg/L)	0,686	0,595 – 0,778	0,002
HGF (pg/ml)	0,679	0,553 – 0,806	0,008
hsTnT (pg/ml)	0,773	0,649 – 0,897	0,002

Figura 23: curvas ROC de los biomarcadores analizados





Según el análisis de las curvas ROC, se utilizaron las medianas como puntos de corte óptimo para los 4 biomarcadores con los resultados que se observan en la tabla siguiente (Tabla 17).

Tabla 17: Puntos de corte óptimo

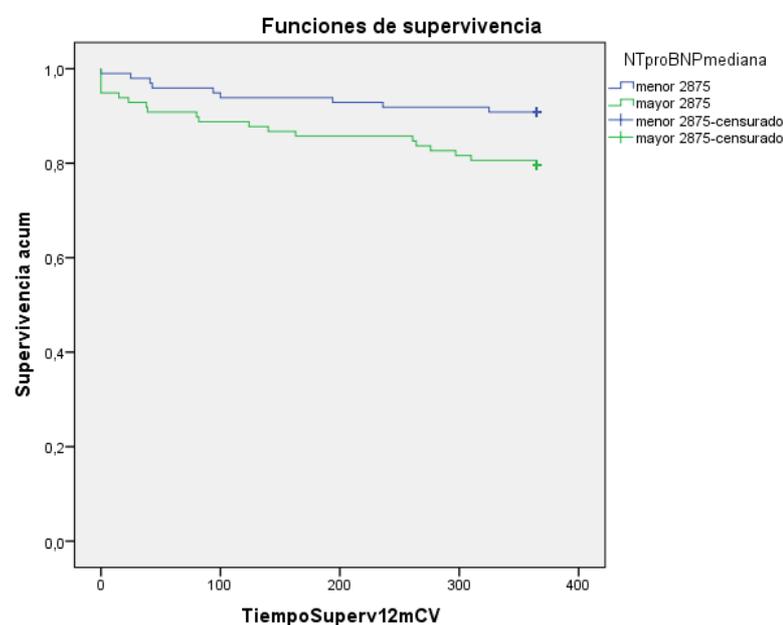
	Valor	S	E	VPP	VPN	CP+	CP-
NT-proBNP (pg/ml)	2875	69%	53,3%	20,4%	90,8%	1,47	0,58
CisC (mg/L)	1,40	78,6%	55,1%	22,7%	93,9%	1,74	0,38
HGF (pg/ml)	1768	81%	54,1%	20%	95,2%	1,76	0,35
hsTnT (pg/ml)	42	76,9%	54,5%	22,2%	93,3%	1,69	0,42

2.2. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

Al realizar el estudio de supervivencia, se observó que los 4 biomarcadores predecían de forma significativa la mortalidad cardiovascular a 1 año cuando sus valores se encontraban por encima de la mediana.

- NT-proBNP: La mortalidad anual por causa cardiovascular en los pacientes con NT-proBNP por encima de la mediana (2875 pg/ml) fue de 20,4% (20 pacientes) frente al 9,1% (9 pacientes) de los pacientes cuyo NT-proBNP fue menor de la mediana (log rank 0,026). Esto suponía un riesgo de 2,3 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (HR 2.37, IC 95% 1,08 – 5,21, $p=0,031$) (Figura 24).

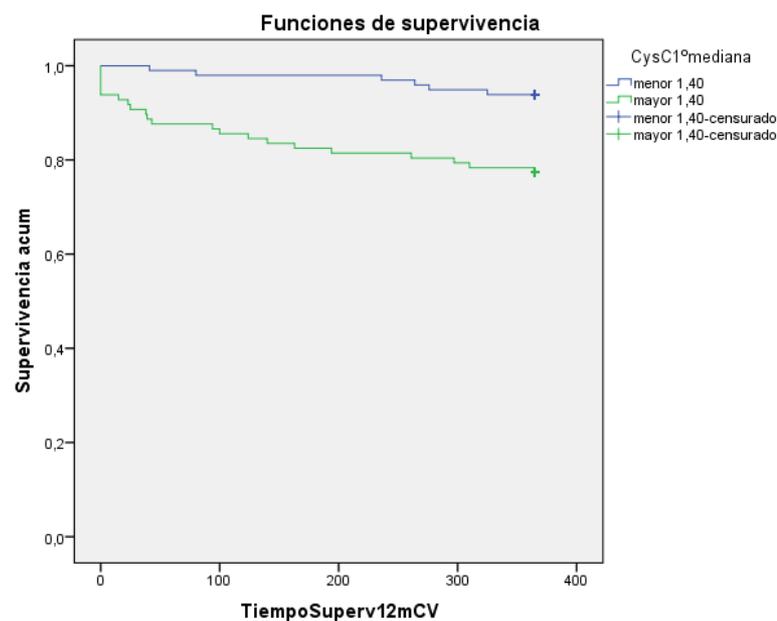
Figura 24: Kaplan-Meier de NT-proBNP



- CisC: Al año de seguimiento habían fallecido 22 pacientes (22,68%) con concentraciones de CisC por encima de la mediana (1,40 mg/L)

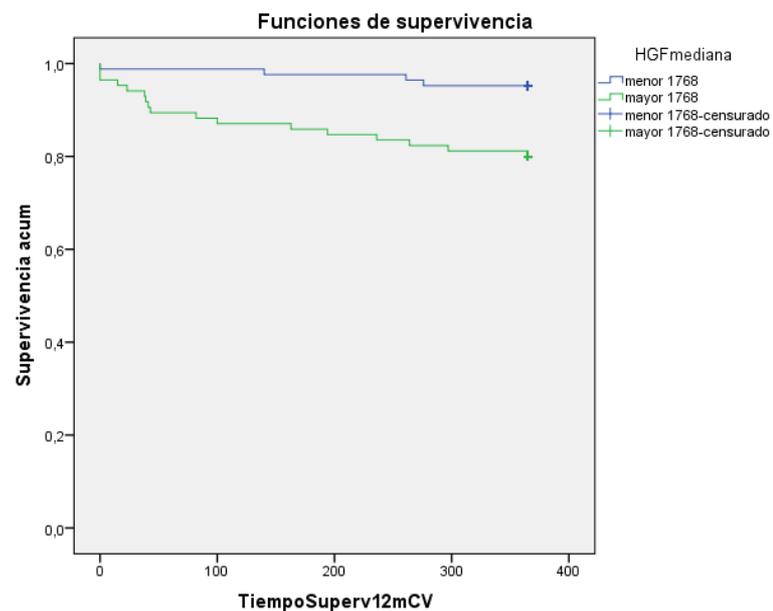
respecto a 6 pacientes (6,12%) de los pacientes con cifras de CisC inferiores a la mediana (log rank 0,001). Esto suponía un riesgo 4,15 veces superior de fallecer por causa cardiovascular (HR 4,15, IC 95%: 1,683 – 10,242, $p=0,002$). (Figura 25)

Figura 25: Kaplan-Meier de CisC



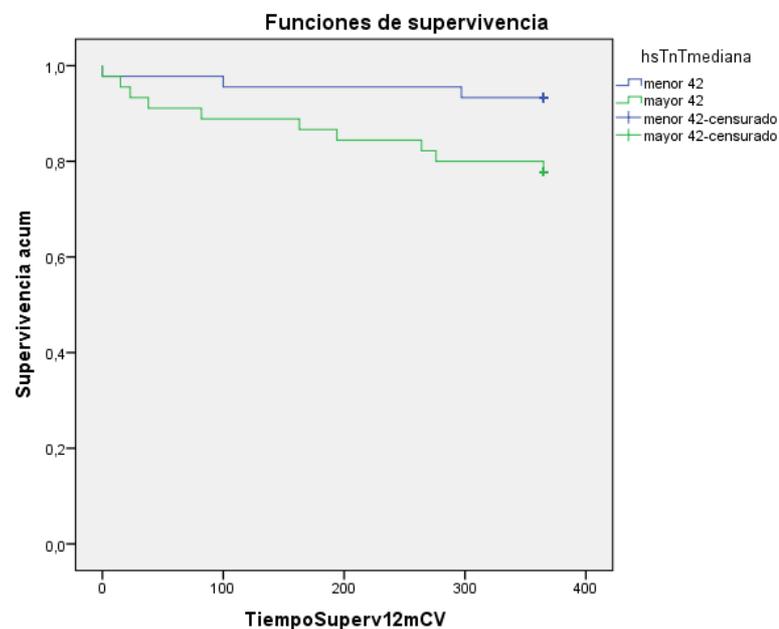
- HGF: La mortalidad cardiovascular anual en los pacientes con HGF mayor de la mediana (1768 pg/ml) fue del 20% (17 pacientes) respecto al 4,76% (4 pacientes) del grupo con concentraciones de HGF inferiores (log rank 0,002). Esto suponía un riesgo 4,59 veces superior de fallecer por causa cardiovascular (HR 4,59, IC 95%: 1,546 – 13,667, $p= 0,006$) (Figura 26).

Figura 26: Kaplan-Meier de HGF



- hsTnT: En el subgrupo de 90 individuos en el que se analizó este biomarcador, se observó al año de seguimiento una mortalidad de 22,2% (10 pacientes) con concentraciones mayores a la mediana (42 pg/ml) frente al 6,6% (3 pacientes) con concentraciones inferiores a dicho valor (log rank 0,035). Esto suponía un riesgo 4 veces superior de fallecer por causa cardiovascular (HR 4, IC 95%: 1,021 – 15,678, $p=0,047$) (Figura 27).

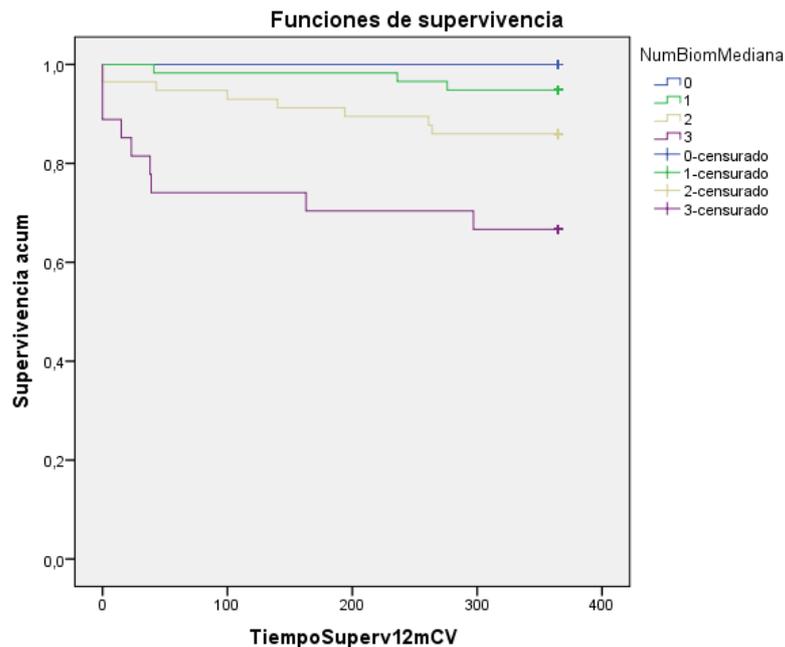
Figura 27: Kaplan-Meier de hsTnT



Se realizó también el estudio de supervivencia de acuerdo a la presencia de ninguno, 1, 2 o 3 biomarcadores (NT-proBNP, CisC y HGF) con concentraciones superiores a los puntos de corte establecidos, observándose como la adicción de cada biomarcador aumentaba de forma significativa la mortalidad cardiovascular a 1 año (log rank 0,000). Al final del periodo de seguimiento, se observó que ningún paciente (0%) con ningún biomarcador por encima de la mediana había fallecido, 3 pacientes (5,2%) con 1 biomarcador por encima de la mediana habían fallecido, 8 pacientes (14%) con 2 biomarcadores por encima de la mediana habían fallecido y 9 pacientes (33%) con los 3 biomarcadores por encima de la mediana habían fallecido. Al observar detenidamente estas curvas se observa que el descenso de supervivencia fundamentalmente se produce cuando se añade el tercer biomarcador. Al realizar el análisis por estratos se comprueba que la diferencia entre las curvas que representan 2 y 3 biomarcadores se mantiene significativa (log rank 0,029). Se obtiene además que existe un riesgo 2,7 veces superior de fallecer por causa cardiovascular cuando los pacientes

tenían los 3 biomarcadores elevados respecto a los que tenían solo 2 (HR 2,745, IC 95%: 1,058 –7,125, $p= 0,038$) (Figura 28).

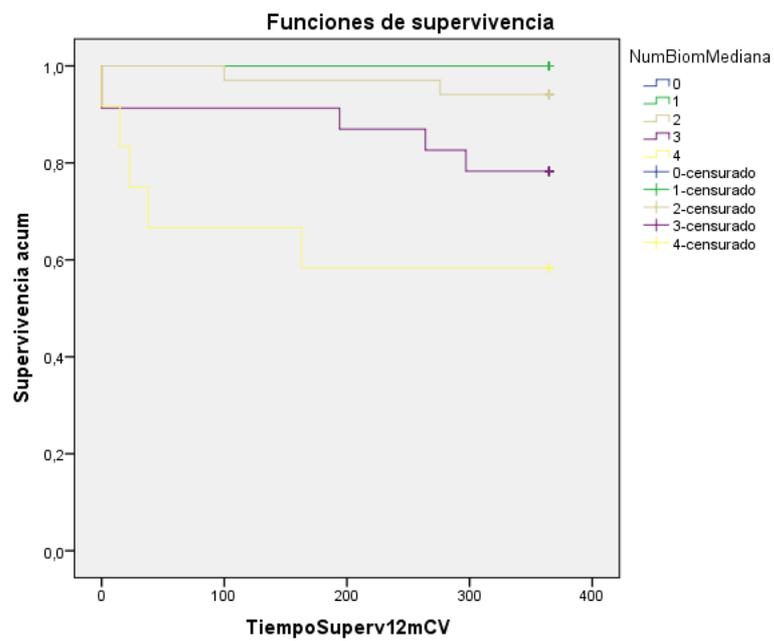
Figura 28: Kaplan-Meier según la presencia de 0, 1, 2 ó 3 biomarcadores elevados



Del mismo modo, se realizó el estudio de supervivencia en el subgrupo de pacientes con 4 biomarcadores analizados (NT-proBNP, CisC, HGF y hsTnT) observándose como al añadir un cuarto biomarcador se incrementaba de forma significativa la mortalidad cardiovascular a 1 año (log rank 0,004). De esta manera, al finalizar el periodo de seguimiento, el 0% de pacientes con ningún biomarcador por encima de la mediana había fallecido frente al 41,7% de pacientes con los 4 biomarcadores por encima de la mediana (Figura 29). En cambio, el análisis por estratos indica que el añadir el cuarto biomarcador no aporta aumento de mortalidad cardiovascular respecto a tener 3

biomarcadores elevados siendo la $p= 0,175$ aunque en el gráfico se ve una clara tendencia.

Figura 29: Kaplan-Meier según la presencia de 0, 1, 2 3 ó 4 biomarcadores elevados



2.3. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA EN SUBGRUPOS DE POBLACIÓN

2.3.1. DISFUNCIÓN SISTÓLICA Y FE PRESERVADA

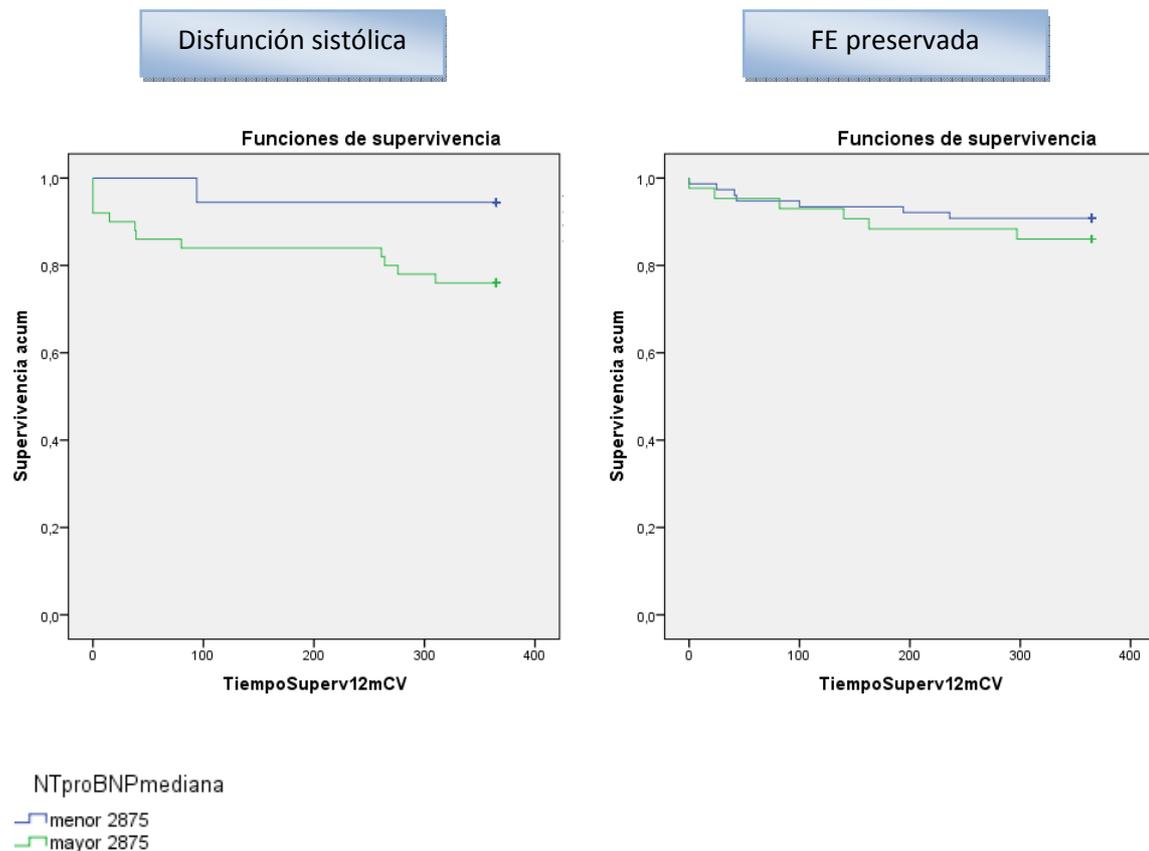
- NT-proBNP

Tras dividir la muestra en pacientes con disfunción sistólica (n= 68) y pacientes con FEP (n= 119), se realizó el análisis de supervivencia en ambos subgrupos sin objetivarse diferencias significativas entre los pacientes con NT-proBNP por encima del punto de corte frente a los que estaban por debajo en ninguno de los 2 grupos (Figura 30).

Al observar detenidamente las curvas, se observa en el subgrupo de pacientes con disfunción sistólica una tendencia a una mayor mortalidad en los pacientes con NT-proBNP por encima del punto de corte frente a los que lo tenían inferiores (log rank 0,095).

En cambio, en el subgrupo con FEP no se observó ninguna tendencia (log rank 0,431).

Figura 30: NT-proBNP: Kaplan-Meier según FEVI

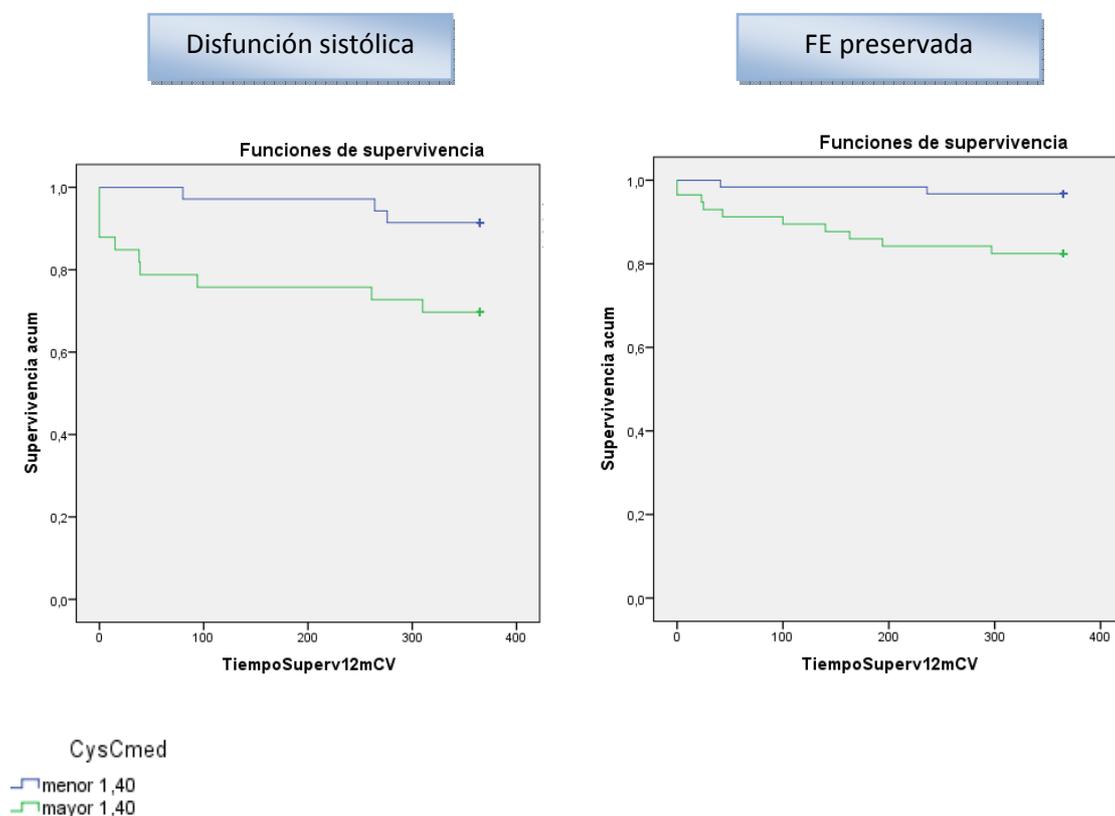


- Cistatina C

En ambos subgrupos se observaron diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular, objetivándose mayor mortalidad en aquellos pacientes con niveles de CisC mayores de 1,40 mg/L, respecto a los que tenían menores (log rank 0,019 en disfunción sistólica, log rank 0,010 en FEP) (Figura 31).

En el subgrupo de disfunción sistólica esto suponía un riesgo de 4,1 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (HR 4,126, IC 95% 1,13 – 15,01, $p=0,031$). En el caso del subgrupo de FEP, el riesgo de fallecer era 5,7 veces mayor (HR 5,78, IC 95% 1,26 – 26,42, $p=0,023$).

Figura 31: CisC: Kaplan-Meier según FEVI

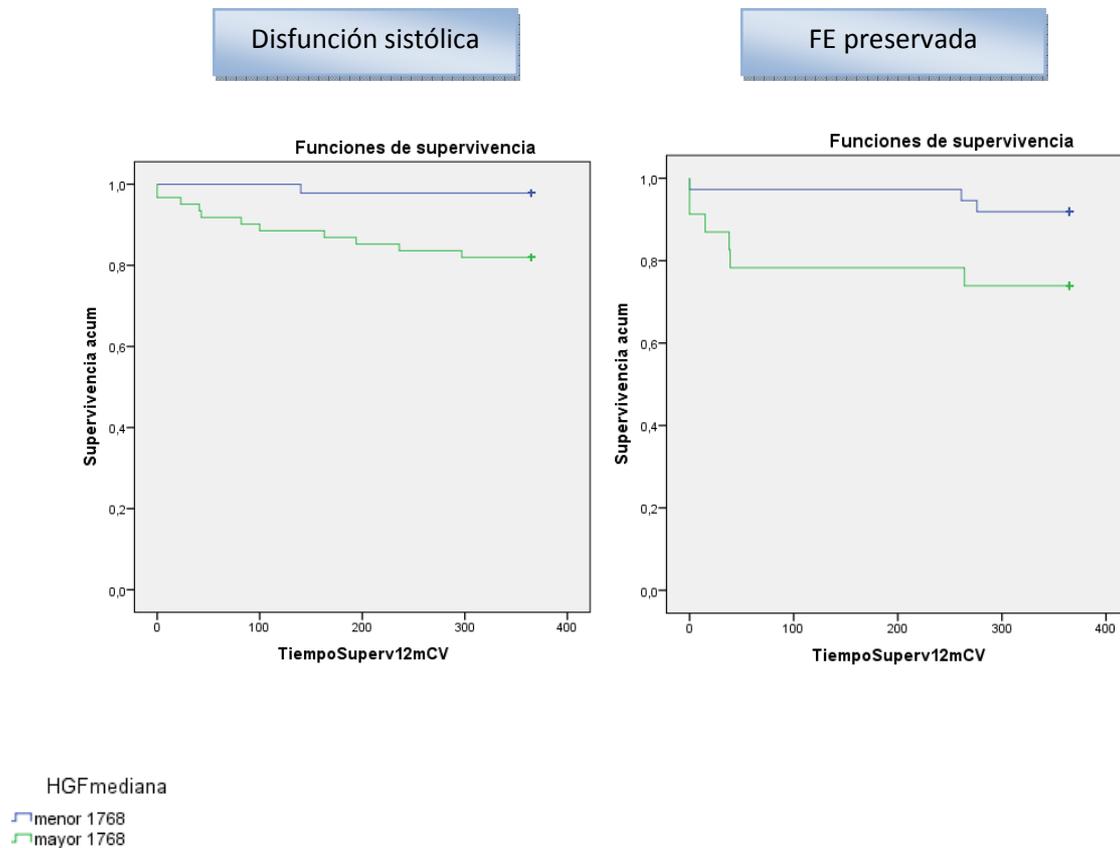


- HGF

Al analizar las curvas de supervivencia, se observó en ambos subgrupos un aumento de mortalidad en aquellos pacientes con niveles de HGF por encima del punto de corte, respecto a los que lo presentaba por debajo (Figura 32).

En el subgrupo de pacientes con disfunción sistólica, las diferencias no fueron significativas, aunque se observó una tendencia a una mayor mortalidad en los pacientes con HGF por encima de 1768 pg/ml (log rank 0,052). En el subgrupo de pacientes con FEP, estas diferencias sí fueron significativas (log rank 0,011). Esto suponía un riesgo de 9 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (HR 9,007, IC 95% 1,16 – 69,77, $p=0,035$).

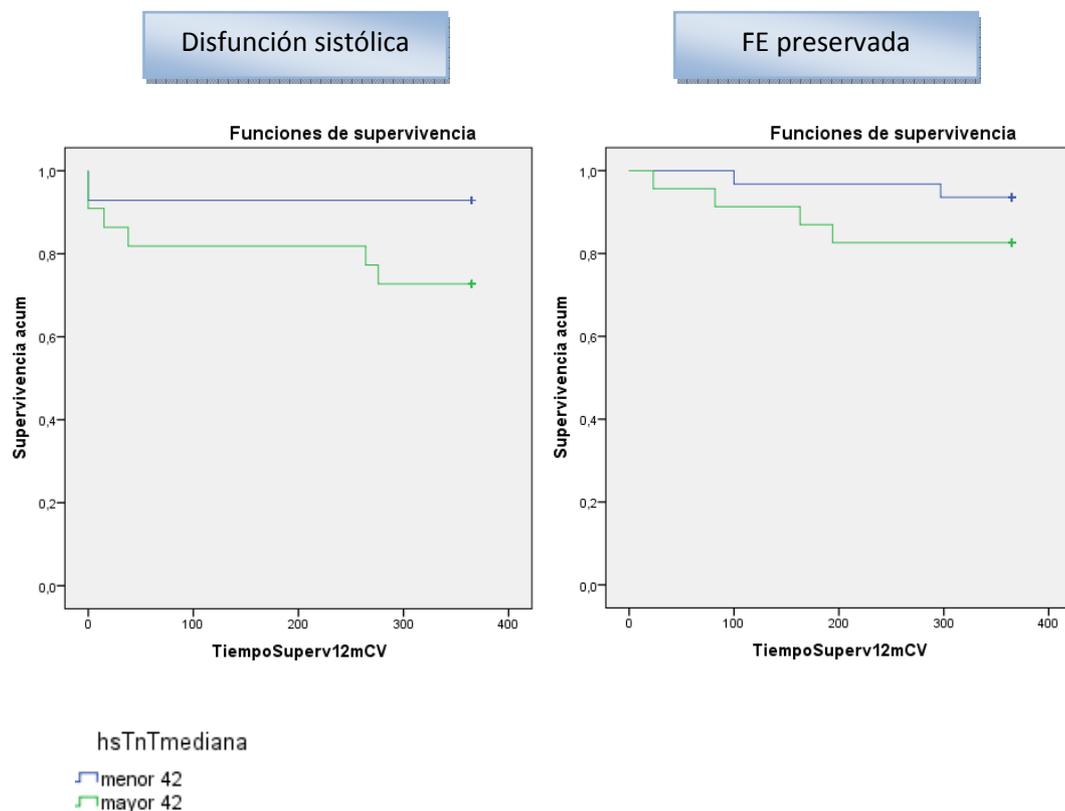
Figura 32: HGF: Kaplan-Meier según FEVI



- hsTnT

Tanto en el subgrupo de pacientes con disfunción sistólica como en el de FEP, se objetivó una tendencia a mayor mortalidad en los pacientes con hsTnT por encima del punto de corte, aunque las diferencias no fueron significativas. (log rank 0,156 en disfunción sistólica, log rank 0,196 en FEP) (Figura 33).

Figura 33: hsTnT: Kaplan-Meier según FEVI

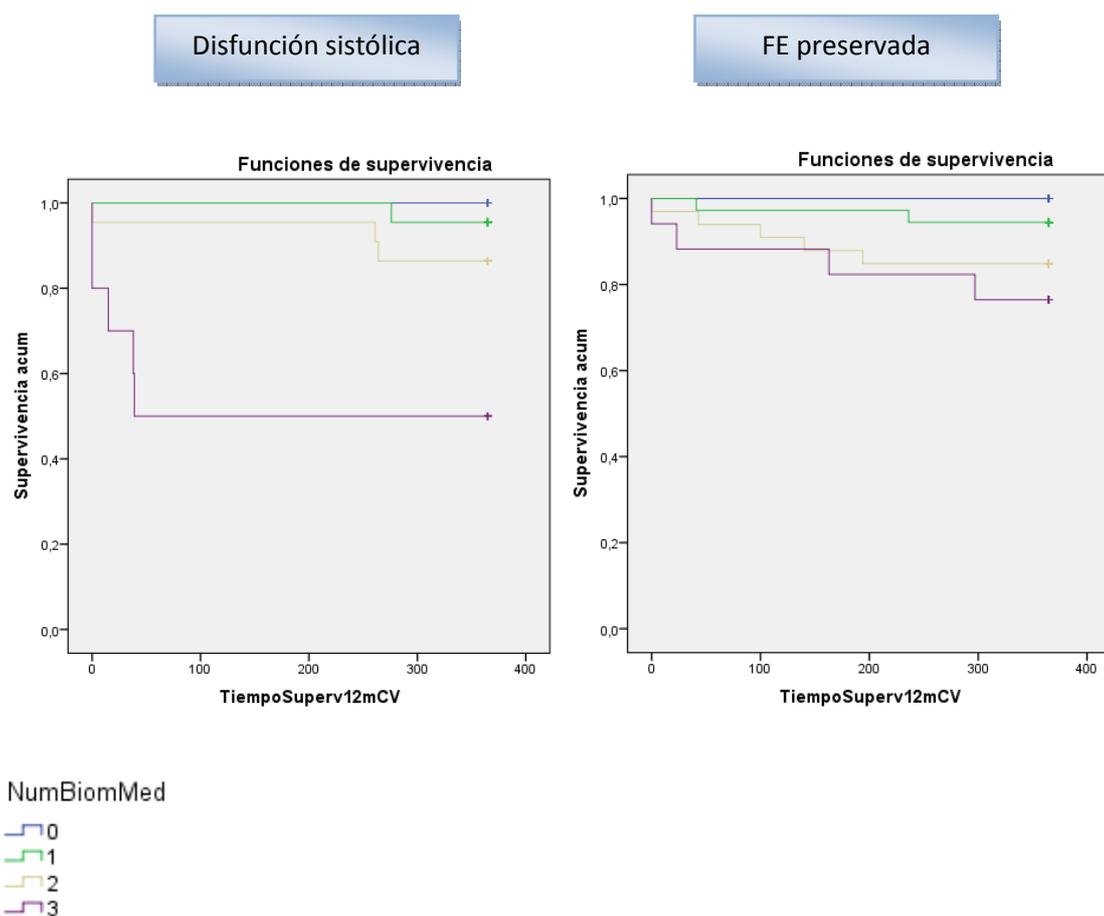


- Sumatorio de 3 biomarcadores

Respecto al sumatorio de 3 biomarcadores (NT-proBNP, CisC y HGF) se observó un aumento gradual de mortalidad cardiovascular al año proporcional al incremento de biomarcadores por encima del punto de corte establecido, de manera que el 0% de los pacientes con ningún biomarcador elevado había fallecido al año, el 4,5% de los pacientes con 1 biomarcador elevado habían fallecido, el 13,6% de los pacientes con 2 biomarcadores elevados habían fallecido y el 50% de los pacientes con 3 biomarcadores elevados había fallecido al año por causa cardiovascular, siendo estas diferencias significativas en el caso del subgrupo de disfunción sistólica (log rank 0,001). Al observar detenidamente estas curvas se observa que el descenso de supervivencia fundamentalmente se produce cuando se añade el tercer

biomarcador. Al realizar el análisis por estratos se observa como estas diferencias entre la curva que representa 3 biomarcadores y la que representa 2 biomarcadores elevados mantienen su significancia estadística (log rank 0,016). Asimismo, se observa que existe un riesgo 4,8 veces superior de fallecer por causa cardiovascular cuando los pacientes tenían los 3 biomarcadores elevados en el subgrupo con disfunción sistólica respecto a los que tenían solo 2 (HR 4,86, IC 95%: 1,149 –20,570, $p= 0,032$). En el caso del subgrupo del FEP no se objetivó diferencias significativas (log rank 0,064) (Figura 34).

Figura 34: Sumatorio de 3 biomarcadores: Kaplan-Meier según FEVI

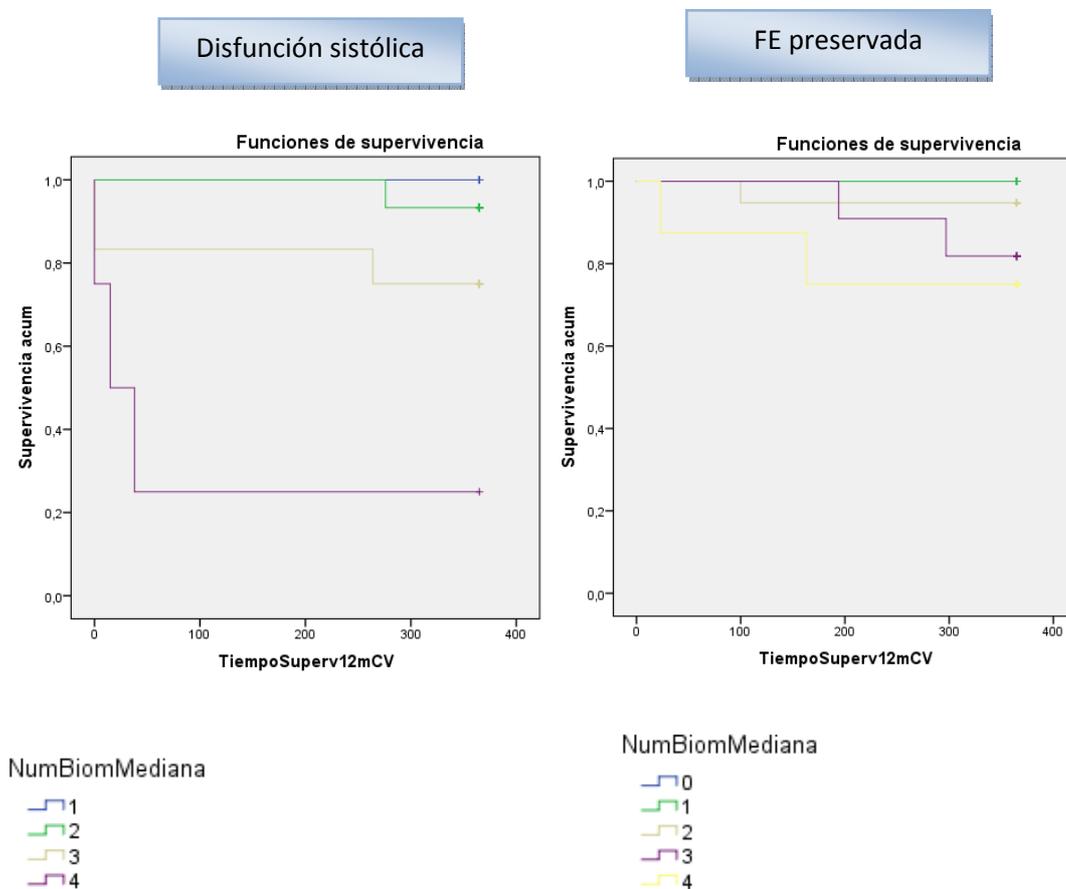


- Sumatorio de 4 biomarcadores

Al añadir un 4º biomarcador los resultados fueron similares (Figura 35). Al año de seguimiento se observó en el subgrupo de disfunción sistólica un aumento de mortalidad gradual significativo según el número de biomarcadores por encima del punto de corte establecido (log rank 0,003). De este modo, al año de seguimiento habían fallecido por causa cardiovascular, el 0% de los pacientes con 1 biomarcador elevado, el 6,7% de los pacientes con 2 biomarcadores elevados, el 25% de los pacientes con 3 biomarcadores elevados y el 75% de los pacientes con los 4 biomarcadores elevados. Sin embargo, el análisis por estratos indica que el añadir el cuarto biomarcador no aporta aumento de mortalidad cardiovascular respecto a tener 3 biomarcadores elevados (log rank 0,061).

En el subgrupo de FEP, las diferencias no fueron significativas aunque sí se observó una tendencia de mayor mortalidad al añadir el 4º biomarcador (log rank 0,293).

Figura 35: Sumatorio de 4 biomarcadores: Kaplan-Meier según FEVI

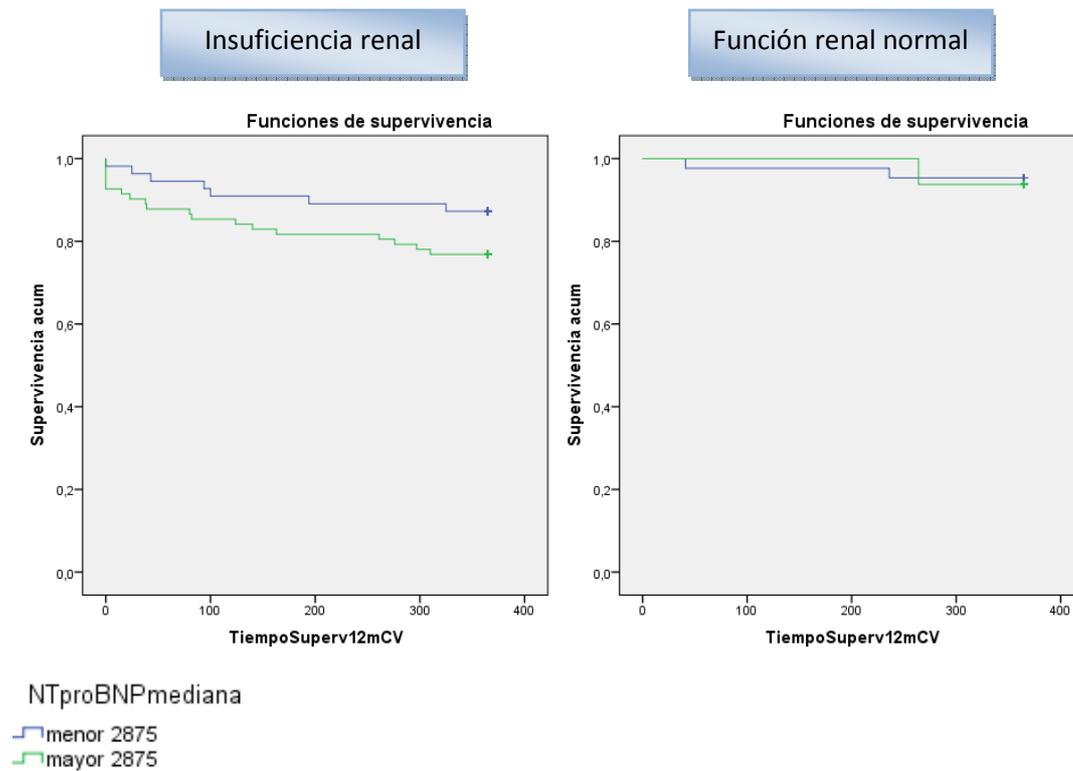


2.3.2. INSUFICIENCIA RENAL

- NT-proBNP

Al dividir la muestra en función de si los pacientes presentaban insuficiencia renal ($n=137$) o no ($n=59$), se observó que el análisis de supervivencia en ambos subgrupos no mostraban diferencias significativas entre los pacientes con NT-proBNP por encima de la mediana respecto a los que lo tenían por debajo, aunque en el subgrupo con insuficiencia renal se observó una tendencia a mayor mortalidad en los pacientes con NT-proBNP elevado (log rank 0,123) (Figura 36).

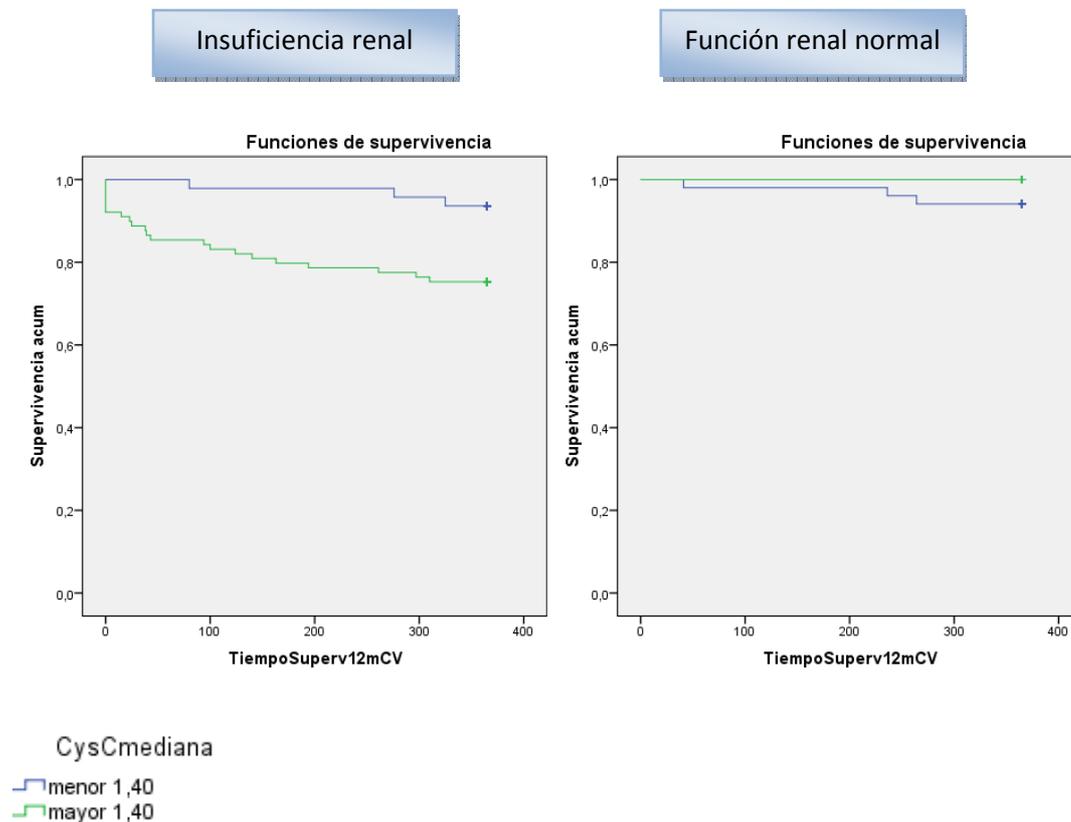
Figura 36: NT-proBNP: Kaplan-Meier según función renal



- Cistatina C

El análisis de supervivencia mostró diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal, observándose mayor mortalidad en aquellos pacientes con niveles de CisC mayores de 1,40 mg/L, respecto a los que tenían menores (log rank 0,008). Esto suponía un riesgo de 4,3 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (HR 4,376, IC 95% 1,309 – 14,626, $p= 0,009$). En el caso del subgrupo de pacientes con función normal no se observaron diferencias (Figura 37).

Figura 37: CisC: Kaplan-Meier según función renal

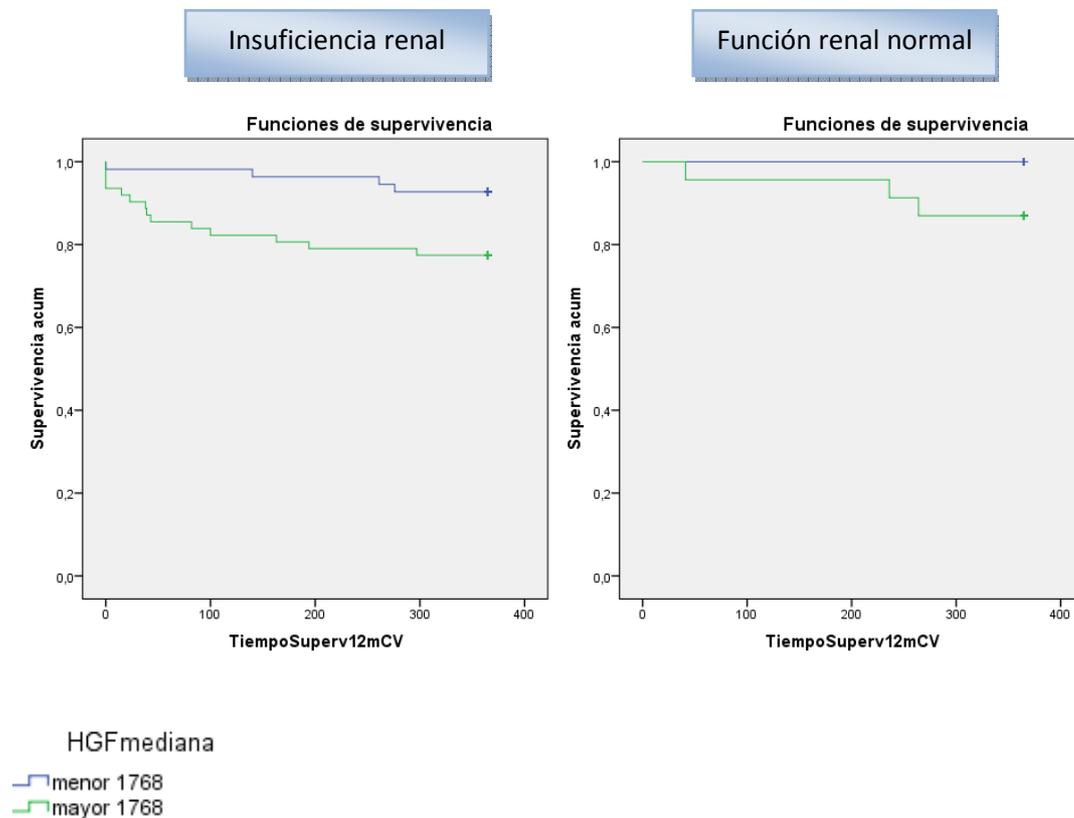


- HGF

En ambos subgrupos se observó un aumento de mortalidad significativa en aquellos pacientes con niveles de HGF por encima del punto de corte, respecto a los que lo presentaba por debajo (log rank 0,020 en Insuficiencia renal, log rank 0,047 en el subgrupo con función renal normal) (Figura 38).

En el subgrupo con insuficiencia renal, esto suponía un riesgo de 3,4 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (HR 3,430, IC 95% 1,128 – 10,425, $p= 0,030$).

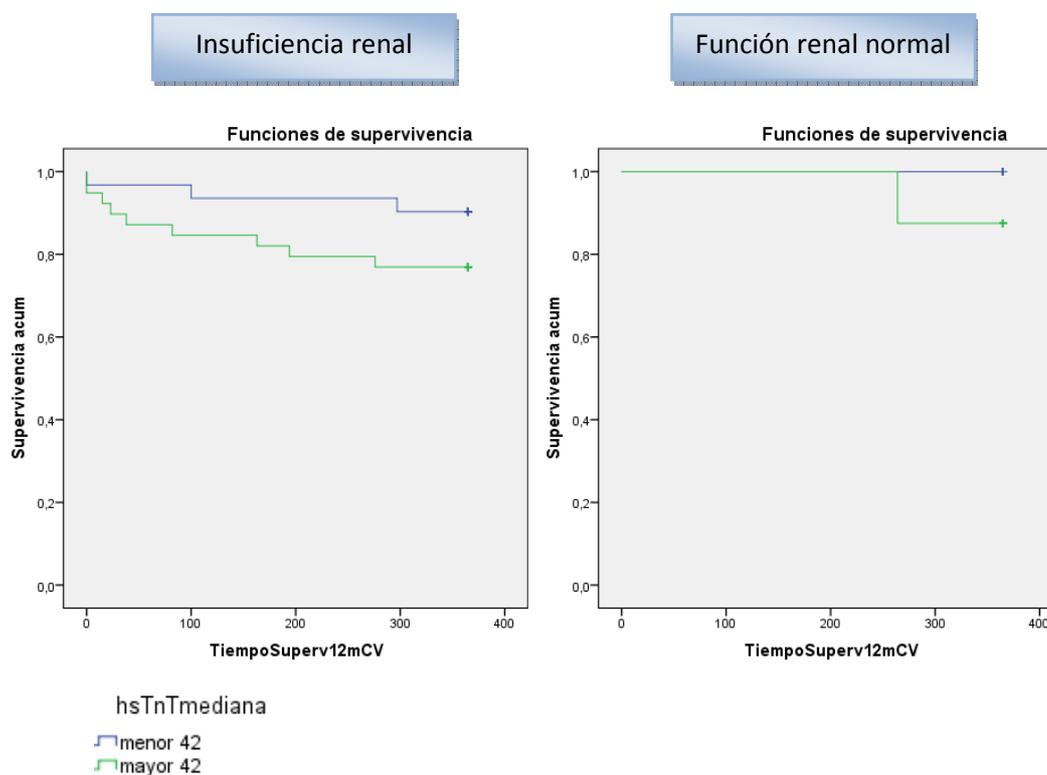
Figura 38: HGF: Kaplan-Meier según función renal



- hsTnT

En ambos subgrupos se observó una tendencia a mayor mortalidad en aquellos pacientes con niveles de hsTnT por encima del punto de corte, respecto a los que lo presentaba por debajo, aunque dichas diferencias no alcanzaron niveles de significación estadística (log rank 0,137 en Insuficiencia renal, log rank 0,145 en el subgrupo con función renal normal) (Figura 39).

Figura 39: hsTnT: Kaplan-Meier según función renal



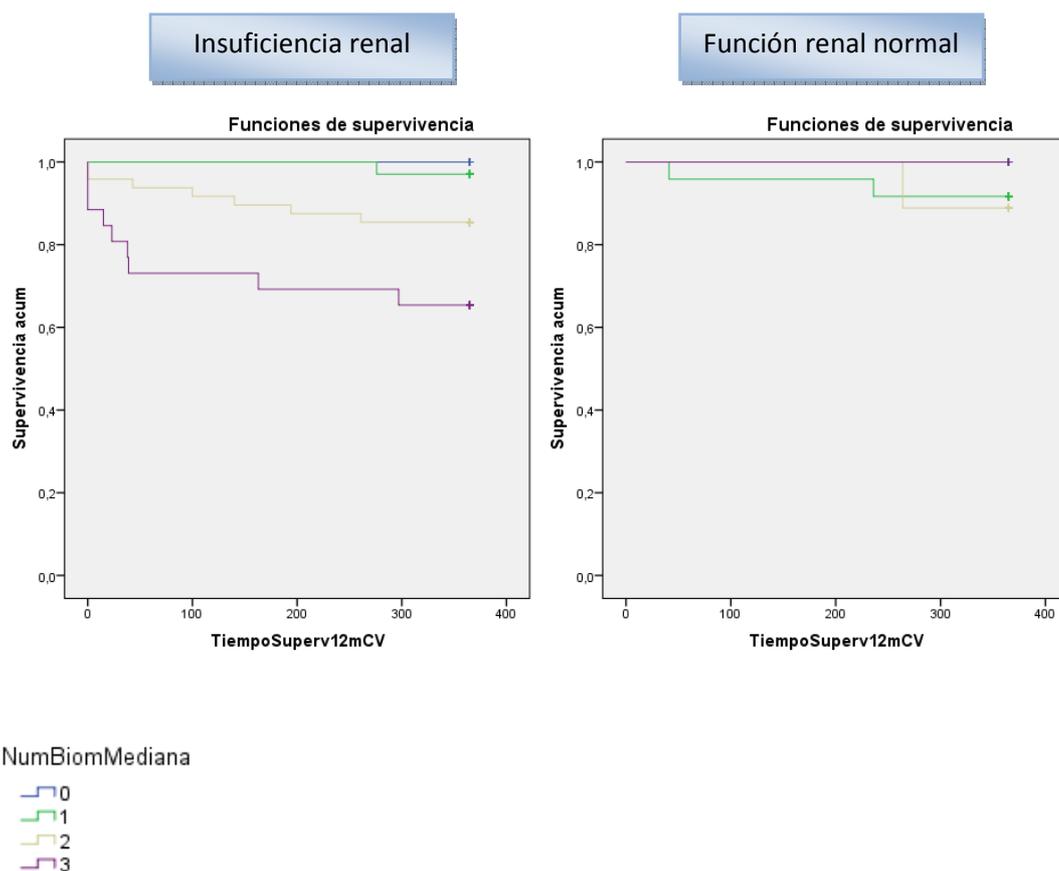
- Sumatorio de 3 biomarcadores

Respecto al sumatorio de 3 biomarcadores (NT-proBNP, CisC y HGF) se observó en el grupo de insuficiencia renal, un aumento gradual significativo de mortalidad cardiovascular al año proporcional al incremento de biomarcadores por encima del punto de corte establecido, de manera que el 0% de los pacientes con ningún biomarcador elevado había fallecido al año, el 2,9 % de los pacientes con 1 biomarcador elevado habían fallecido, el 14,6% de los pacientes con 2 biomarcadores elevados habían fallecido y el 34,6% de los pacientes con 3 biomarcadores elevados había fallecido al año por causa cardiovascular (log rank 0,002). Al observar detenidamente

estas curvas se observa que el descenso de supervivencia fundamentalmente se produce cuando se añade el tercer biomarcador (log rank 0,036). Al realizar el análisis por estratos se obtiene que existe un riesgo 2,7 veces superior de fallecer por causa cardiovascular cuando los pacientes tenían los 3 biomarcadores elevados en el subgrupo con insuficiencia renal respecto a los que tenían solo 2 (HR 2,734, IC 95%: 1,017 – 7,350, $p=0,046$).

En el caso del subgrupo con función renal normal no se observaron diferencias significativas (Figura 40).

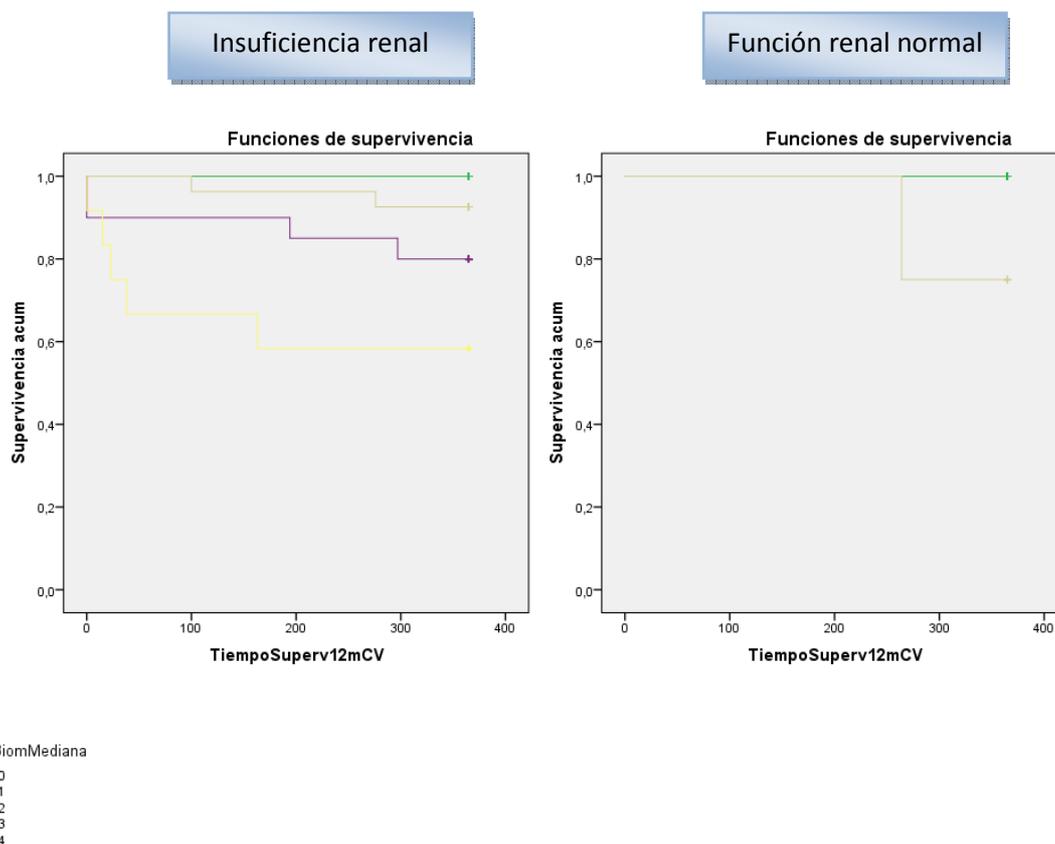
Figura 40: Sumatorio de 3 biomarcadores: Kaplan-Meier según función renal



- Sumatorio de 4 biomarcadores

Al añadir un 4º biomarcador los resultados fueron similares (Figura 41). En el subgrupo de insuficiencia renal, se observó al año de seguimiento un aumento de mortalidad gradual significativo según el número de biomarcadores por encima del punto de corte establecido (log rank 0,033). De este modo, al año de seguimiento habían fallecido por causa cardiovascular, el 0% de los pacientes con 0 y 1 biomarcador elevado, el 7,4% de los pacientes con 2 biomarcadores elevados, el 20% de los pacientes con 3 biomarcadores elevados y el 41,7% de los pacientes con los 4 biomarcadores elevados. Sin embargo, el análisis por estratos indica que el añadir el cuarto biomarcador no aporta aumento de mortalidad cardiovascular respecto a tener 3 biomarcadores elevados (log rank 0,170). En el subgrupo de pacientes con función renal no se observaron diferencias significativas.

Figura 41: Sumatorio de 4 biomarcadores: Kaplan-Meier según función renal

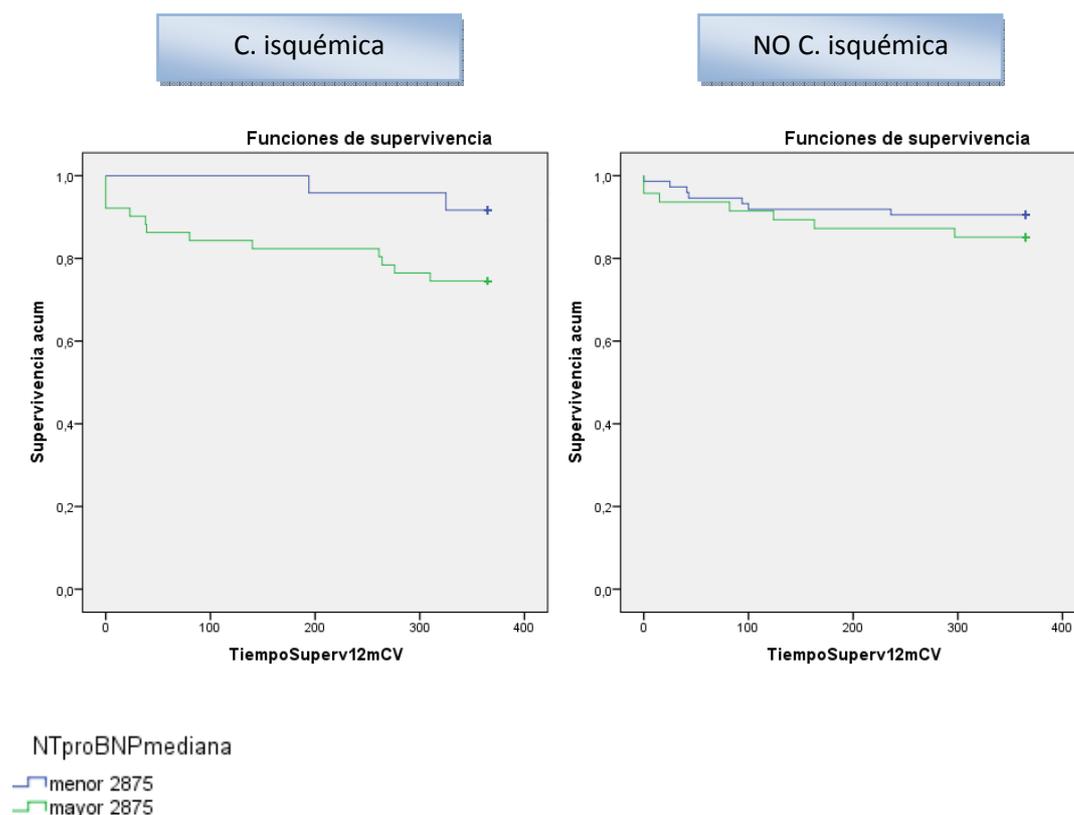


2.3.3. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

- NT-proBNP

También se realizó el análisis de supervivencia en pacientes cuya etiología fundamental fuera cardiopatía isquémica (n= 75). En dicho subgrupo se observó una tendencia, aunque no significativa, a mayor mortalidad anual cardiovascular en los pacientes cuyo NT-proBNP se encontraba por encima del punto de corte (log rank 0,080). En el subgrupo de pacientes sin etiología isquémica (n= 121) no se encontraron diferencias (log rank 0,366) (Figura 42).

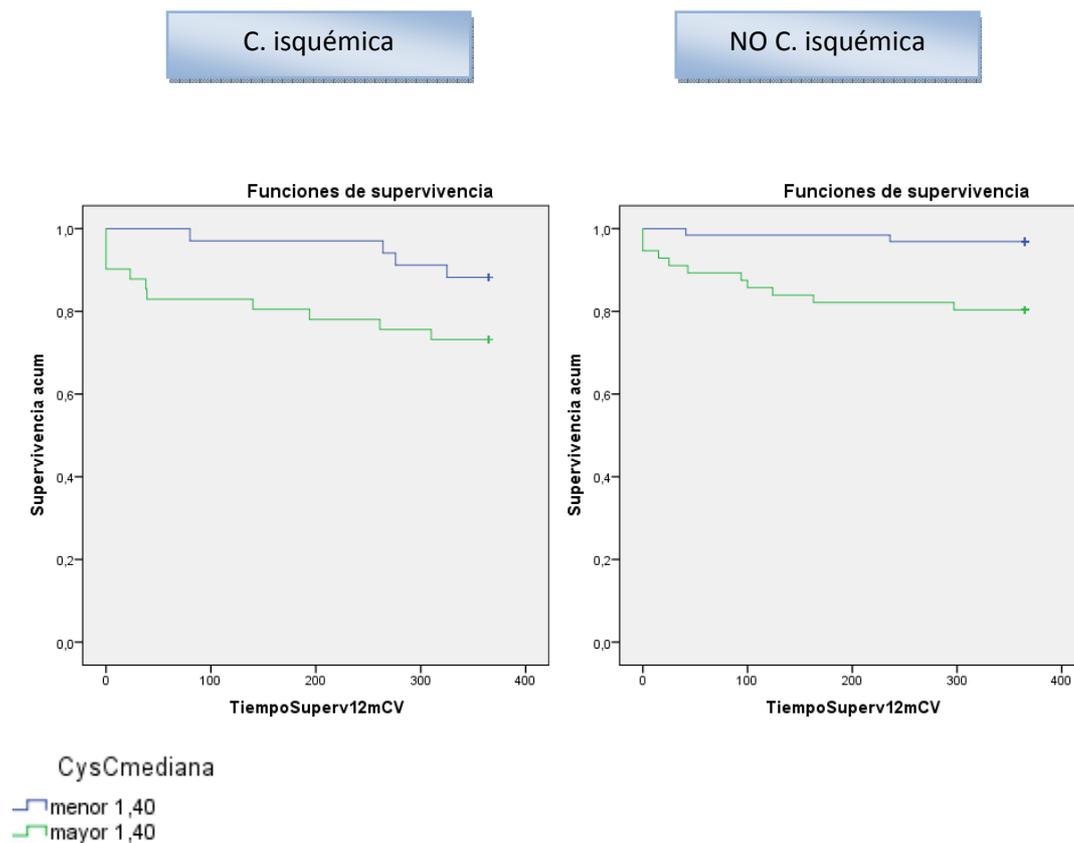
Figura 42: NT-proBNP: Kaplan-Meier según etiología isquémica



- Cistatina C

En ambos subgrupos se observó una mayor mortalidad cuando los niveles de CisC eran mayores de la mediana, aunque en el grupo de pacientes cuya etiología principal era cardiopatía isquémica se observó sólo una tendencia no significativa (log rank 0,086). En el subgrupo de pacientes cuya etiología no era cardiopatía isquémica la diferencia fue significativa (log rank 0,003). En este subgrupo, esto suponía un riesgo de 6,8 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (HR 6,881, IC 95% 1,525 – 31,055, $p= 0,012$) (Figura 43).

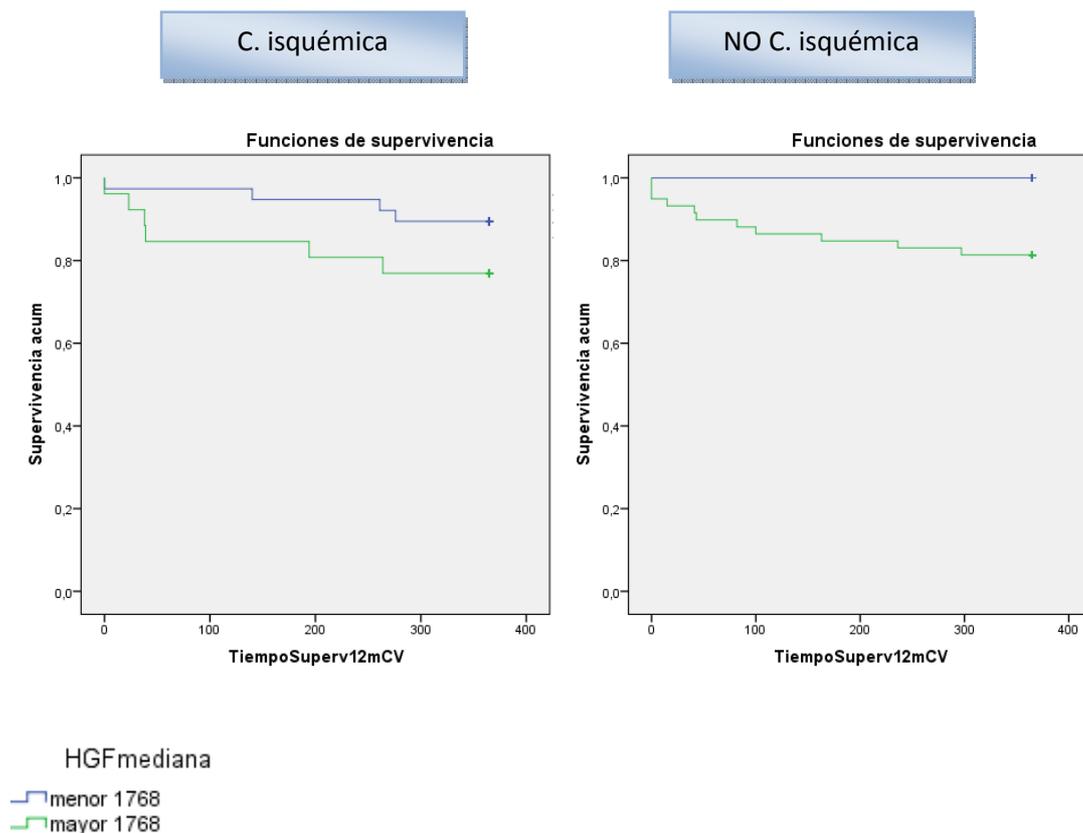
Figura 43: CisC: Kaplan-Meier según etiología isquémica



- HGF

Con respecto al HGF, los resultados fueron similares a la CisC en ambos subgrupos. Se observó una tendencia no significativa a mayor mortalidad anual cardiovascular en el subgrupo de cardiopatía isquémica cuando los niveles de HGF eran superiores a la mediana (log rank 0,162) y una diferencia significativa en el otro subgrupo de pacientes con etiología principal no isquémica (log rank 0,002) (Figura 44).

Figura 44: HGF: Kaplan-Meier según etiología isquémica

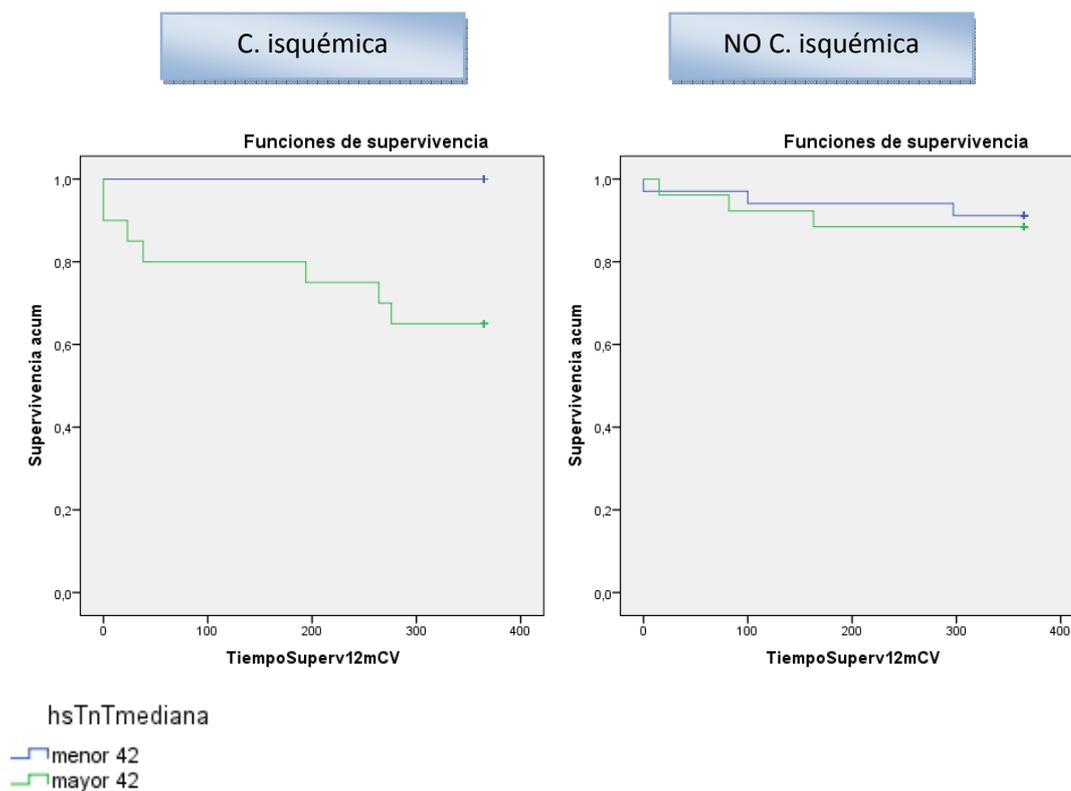


- hsTnT

En el caso de la hsTnT, sólo se observaron diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con cardiopatía isquémica. De tal modo, que en dicho subgrupo, los pacientes con hsTnT por encima del punto de corte presentaban mayor mortalidad cardiovascular anual que los que lo tenían menores (log rank 0,032) (Figura 45).

En el grupo de pacientes con etiología diferente a cardiopatía isquémica no se encontraron diferencias.

Figura 45: hsTnT: Kaplan-Meier según etiología isquémica

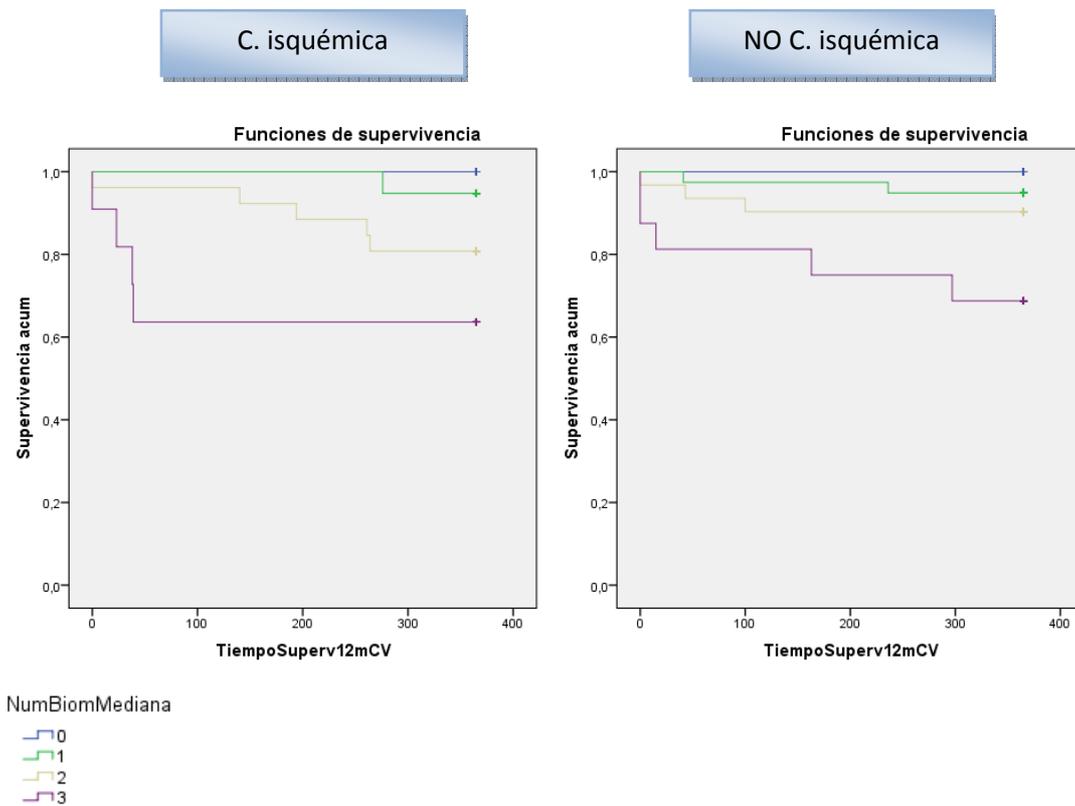


- Sumatorio de 3 biomarcadores

Respecto al sumatorio de 3 biomarcadores (NT-proBNP, CisC y HGF) se observó en ambos subgrupos un aumento gradual de mortalidad cardiovascular al año proporcional al incremento de biomarcadores por encima del punto de corte establecido.

En el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica, el 0% de los pacientes con ningún biomarcador elevado había fallecido al año, el 5,3 % de los pacientes con 1 biomarcador elevado habían fallecido, el 19,2% de los pacientes con 2 biomarcadores elevados habían fallecido y el 36,4% de los pacientes con 3 biomarcadores elevados había fallecido al año por causa cardiovascular (log rank 0,047). En el caso del subgrupo cuya etiología no era cardiopatía isquémica, se observó una mortalidad anual por causa cardiovascular del 0% en el grupo de pacientes con 0 biomarcadores elevados por encima del punto de corte establecido, el 5,1% cuando existía 1 biomarcador elevado, el 9,7% cuando había 2 biomarcadores elevados y el 31,2% cuando tenían los 3 biomarcadores elevados (log rank 0,006). Cuando se realiza el análisis por estratos, se observa que en ambos grupos, las diferencias significativas se producen al añadir 2 biomarcadores más a los pacientes que ya presentaban 1 biomarcador elevado. La adición de un tercer biomarcador cuando se encuentran elevados 2, aunque en las curvas de supervivencia se observa un descenso progresivo de mortalidad no alcanzaron significación estadística, encontrándose no obstante un “p” próxima a 0,05 (log rank 0,063) en los pacientes de etiología no isquémica (Figura 46).

Figura 46: Sumatorio de 3 biomarcadores: Kaplan-Meier según etiología isquémica

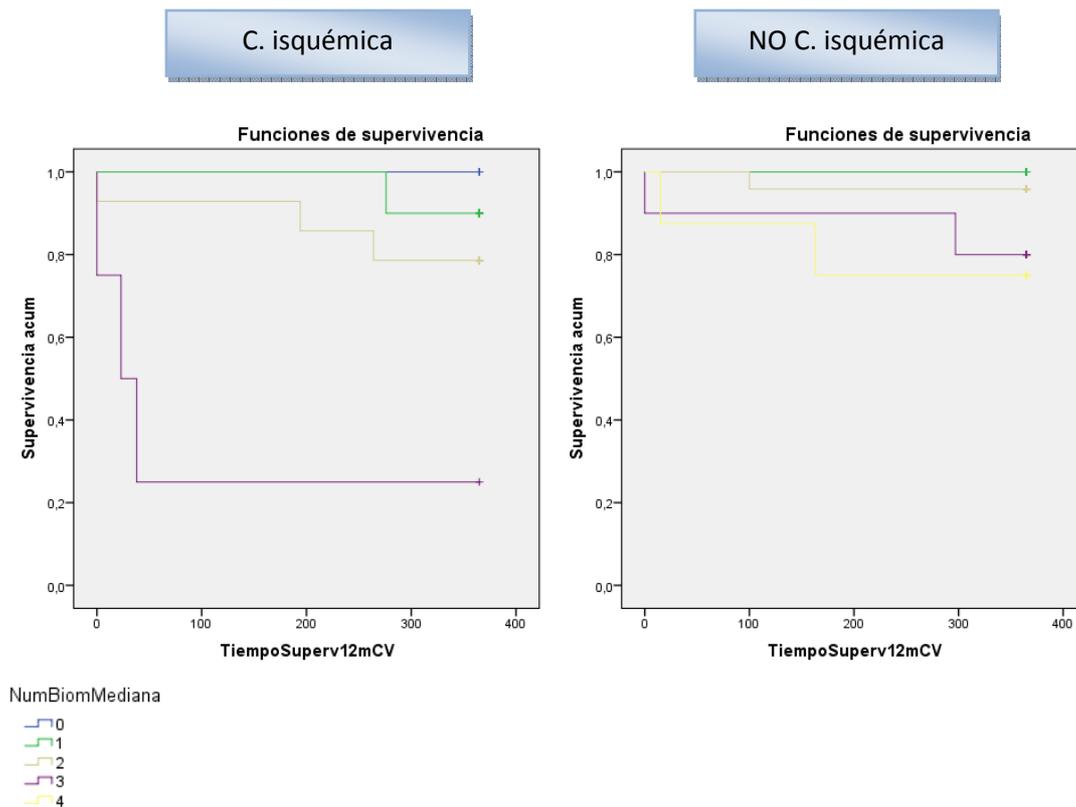


- Sumatorio de 4 biomarcadores

Al añadir un 4º biomarcador se observó diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con cardiopatía isquémica (log rank 0,004) y una tendencia en el otro subgrupo (log rank 0,187) (Figura 47). De manera que, en el subgrupo con etiología isquémica se observó una mortalidad anual del 0% en los pacientes con 0 y 1 biomarcador por encima de su mediana, el 10% en los pacientes con 2 biomarcadores elevados, el 21,4% en los pacientes con 3 biomarcadores elevados y el 75% cuando los 4 biomarcadores se encontraban por encima del punto de corte. En el análisis por estratos se confirma como las diferencias entre la curva que representa 4 biomarcadores sobre la que representa 3 son significativas (log rank 0,015). De esta manera, la adición de un

cuarto biomarcador supone un riesgo 6,1 veces superior de fallecer al año por causa cardiovascular en los pacientes con cardiopatía isquémica respecto a los que tienen elevados solo 3 (HR 6,117, IC 95%: 1,165 – 32,123, $p= 0,032$).

Figura 47: Sumatorio de 4 biomarcadores: Kaplan-Meier según etiología isquémica



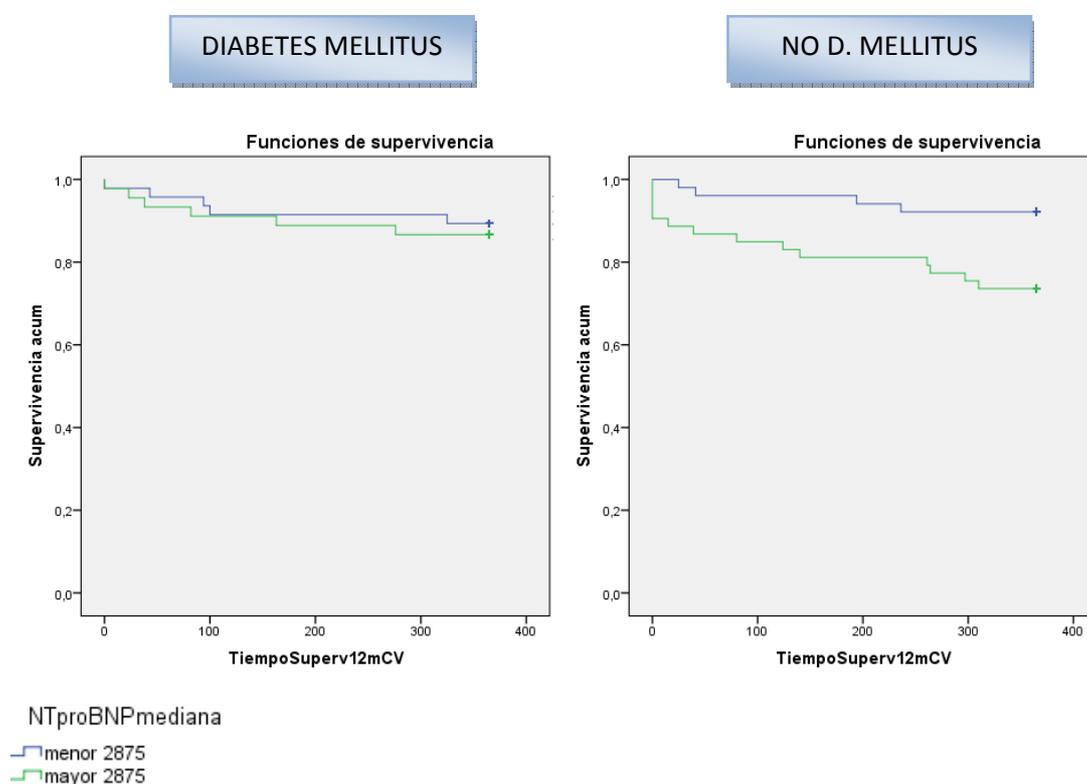
2.3.4. DIABETES MELLITUS

- NT-proBNP

En último lugar se realizó el análisis de supervivencia comparando pacientes diabéticos ($n= 92$) y no diabéticos ($n= 104$). En el subgrupo de pacientes diabéticos no se encontraron diferencias significativas (log

rank 0,679), en cambio en el subgrupo de pacientes sin diabetes mellitus, se observó una mayor mortalidad anual cardiovascular en los pacientes cuyo NT-proBNP se encontraba por encima del punto de corte (log rank 0,012). Esto suponía un riesgo de 3,7 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (HR 3,723, IC 95% 1,22 – 11,31, $p=0,020$) (Figura 48).

Figura 48: NT-proBNP: Kaplan-Meier según presencia de DM

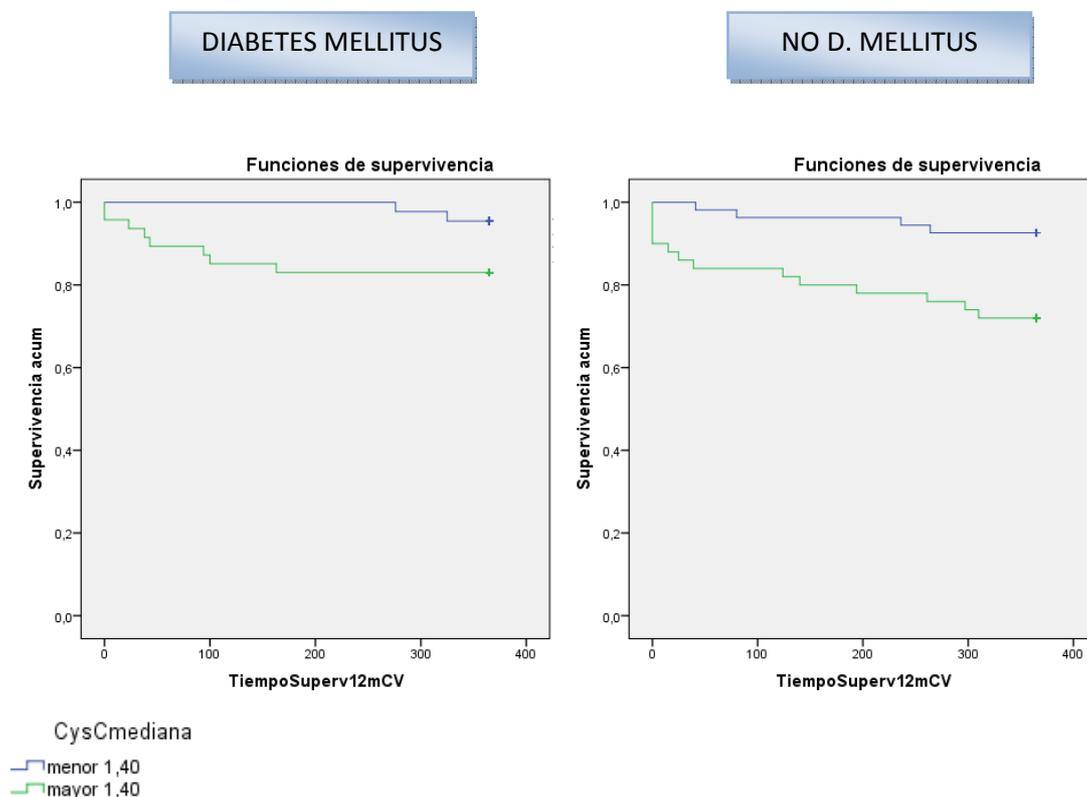


- Cistatina C

En cuanto a la CisC los resultados fueron similares al comportamiento del NT-proBNP. En el subgrupo de pacientes diabéticos no se encontraron diferencias significativas, aunque sí que se observó una

tendencia a mayor mortalidad cuando los valores de dicho biomarcador eran elevados (log rank 0,051). En el subgrupo de pacientes sin diabetes mellitus, sí se observó una mayor mortalidad anual cardiovascular en los pacientes cuyo NT-proBNP se encontraba por encima del punto de corte (log rank 0,005). Esto suponía un riesgo de 4,2 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (HR 4,289, IC 95% 1,41 – 13,03, $p= 0,010$) (Figura 49).

Figura 49: CisC: Kaplan-Meier según presencia de DM



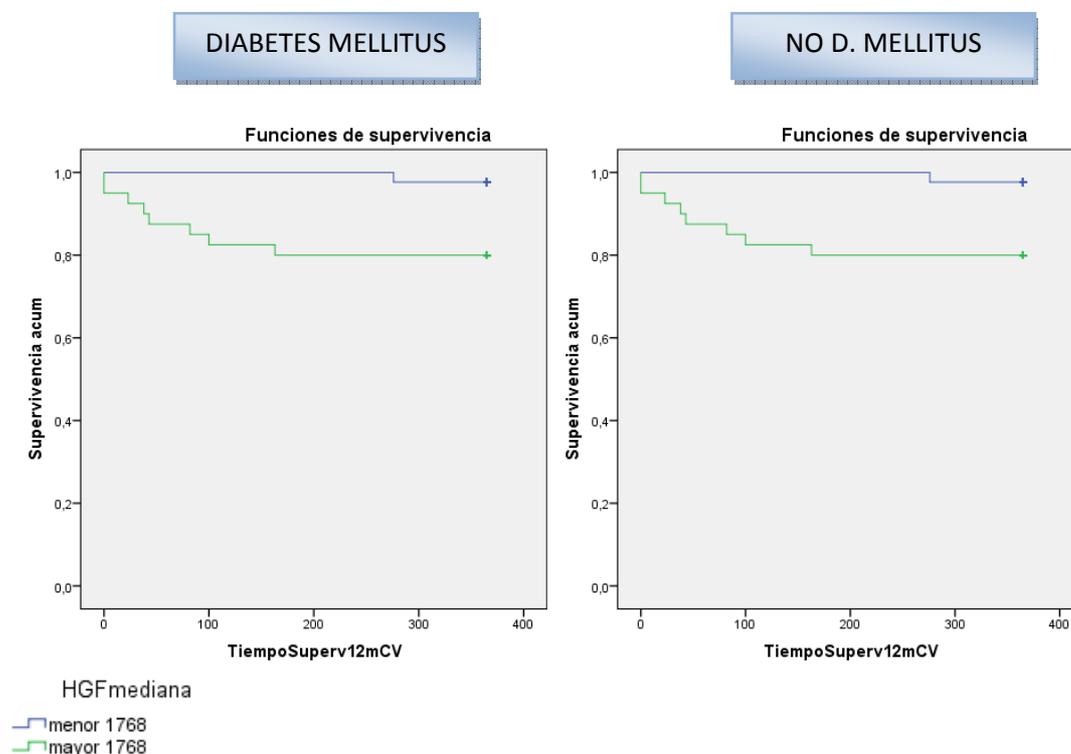
- HGF

En ambos subgrupos se observó un aumento de mortalidad significativa en aquellos pacientes con niveles de HGF por encima del

punto de corte, siendo estas diferencias significativas en el subgrupo de pacientes diabéticos (log rank 0,009) y sólo una tendencia en el caso de no diabéticos (log rank 0,093) (Figura 50).

En el subgrupo de pacientes diabéticos, esto suponía un riesgo de 9,5 veces mayor de fallecer por causa cardiovascular (HR 9,575, IC 95% 1,19 – 76,59, $p= 0,033$).

Figura 50: HGF: Kaplan-Meier según presencia de DM

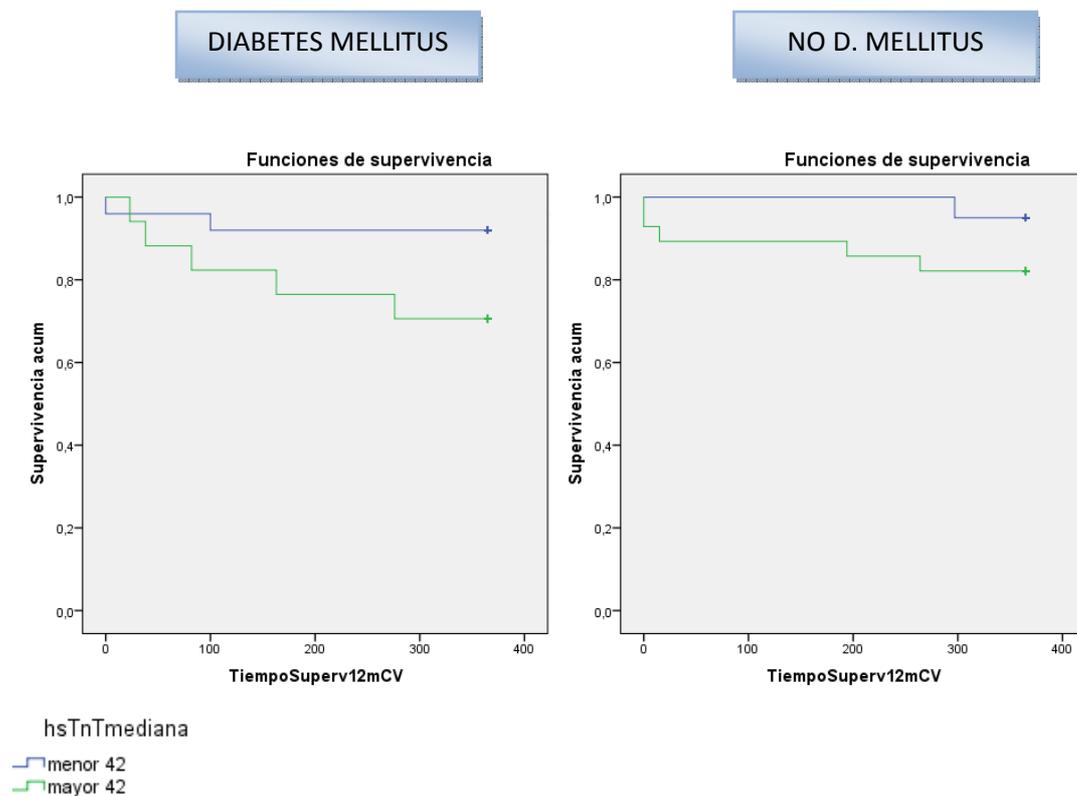


- hsTnT

En ambos subgrupos se observó una tendencia a mayor mortalidad anual cardiovascular cuando los valores de hsTnT eran superiores al punto de corte, pero sin ser estas diferencias estadísticamente

significativas (log rank 0,076 en el subgrupo de diabéticos y log rank 0,178 en el subgrupo de no diabéticos) (Figura 51).

Figura 51: hsTnT: Kaplan-Meier según presencia de DM



- Sumatorio de 3 biomarcadores

Respecto al sumatorio de 3 biomarcadores (NT-proBNP, CisC y HGF) se observó en ambos subgrupos, un aumento gradual significativo de mortalidad cardiovascular al año proporcional al incremento de biomarcadores por encima del punto de corte establecido (Figura 52).

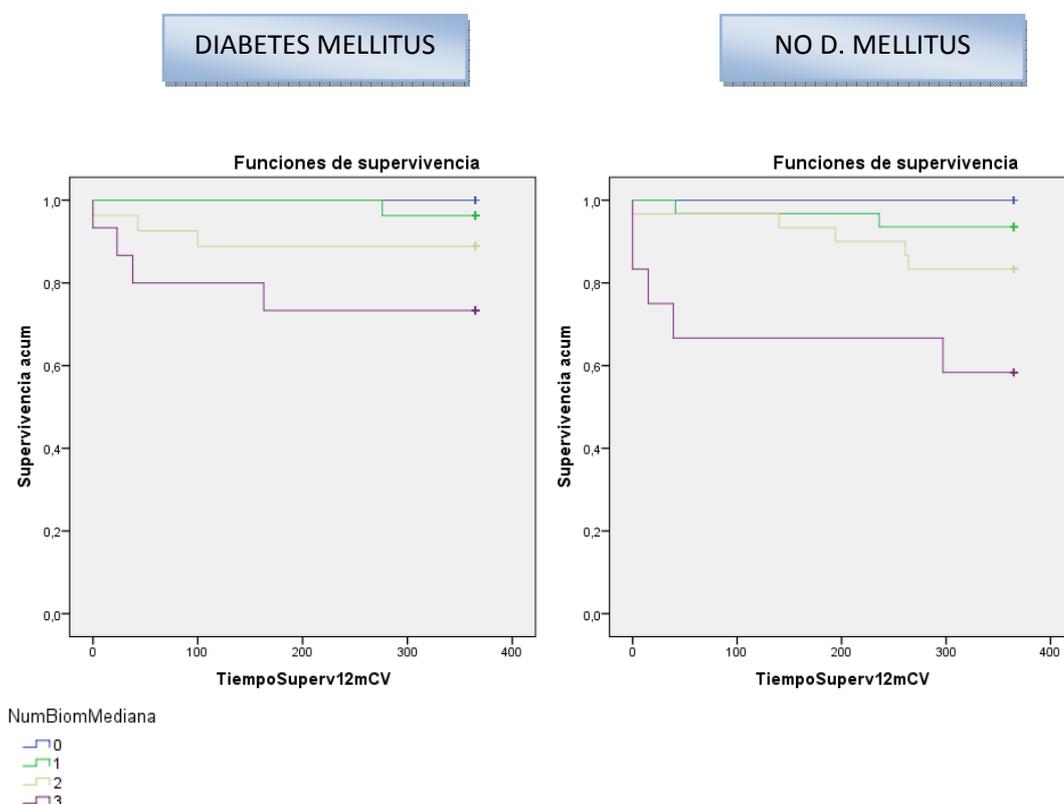
En el grupo de pacientes diabéticos se observó que el 0% de los pacientes con ningún biomarcador elevado había fallecido al año, el 3,7 % de los pacientes con 1 biomarcador elevado habían fallecido, el 11,1% de los pacientes con 2 biomarcadores elevados habían fallecido

y el 26,7% de los pacientes con 3 biomarcadores elevados había fallecido al año por causa cardiovascular (log rank 0,046).

En el caso del subgrupo sin diabetes, se observó una mortalidad anual del 0% cuando no había ningún biomarcador elevado, un 6,5% cuando sólo había 1 biomarcador elevado, un 16,7% si había 2 biomarcadores elevados y un 41,7% si los 4 biomarcadores se encontraban por encima de los puntos de corte (log rank 0,004).

En ambos subgrupos, al realizar el análisis por estratos se observa como la adicción del tercer biomarcador no ofrece aumento de mortalidad significativo, si no que la significancia estadística se obtiene al añadir 2 biomarcadores más a los pacientes con 1 ya elevado. No obstante, en el grupo de pacientes no diabéticos las diferencias al añadir el tercer biomarcador son casi significativas (log rank 0,065).

Figura 52: Sumatorio de 3 biomarcadores: Kaplan-Meier según presencia de DM

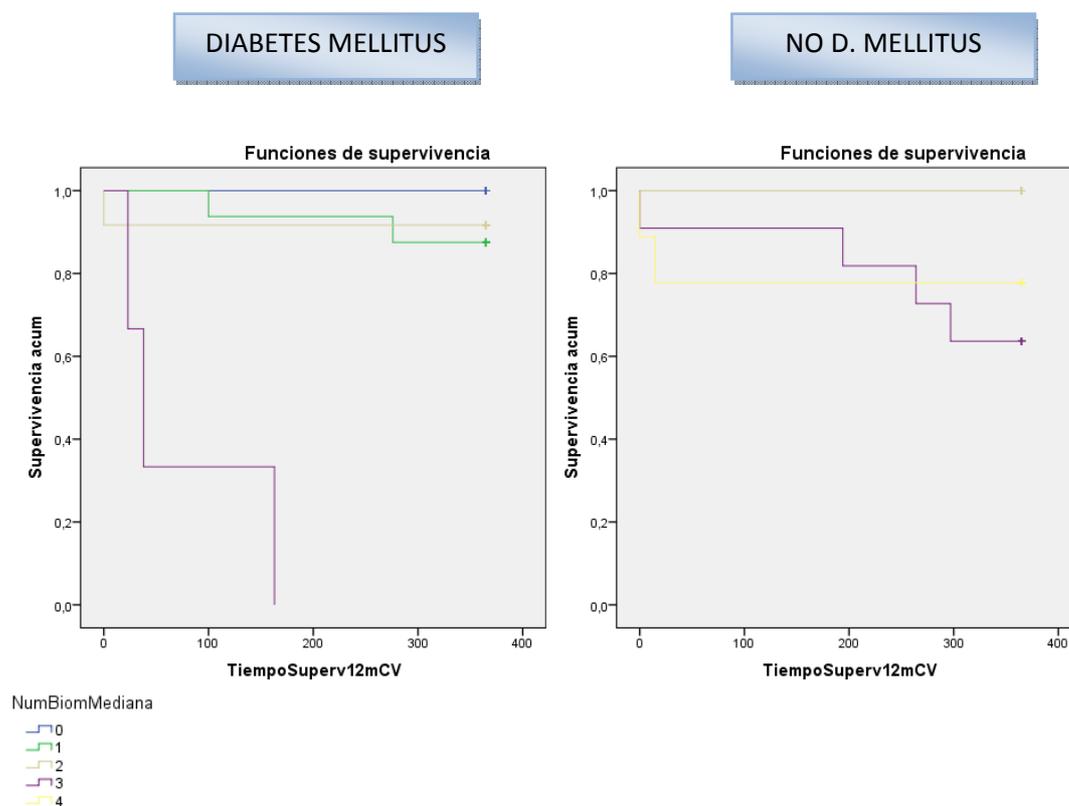


- Sumatorio de 4 biomarcadores

Al añadir un 4º biomarcador se observaron diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus ($p < 0,001$) respecto a la presencia de 0,1,2 ó 3 biomarcadores elevados objetivándose una mortalidad cardiovascular anual del 100% cuando se encontraban todos los biomarcadores por encima de los puntos de corte establecidos. Sin embargo las curvas de supervivencia revelan resultados algo incongruentes al objetivarse menor supervivencia en los pacientes con 2 biomarcadores respecto a los que tenían 3.

En el subgrupo de pacientes no diabéticos no se observaron diferencias significativas (Figura 53).

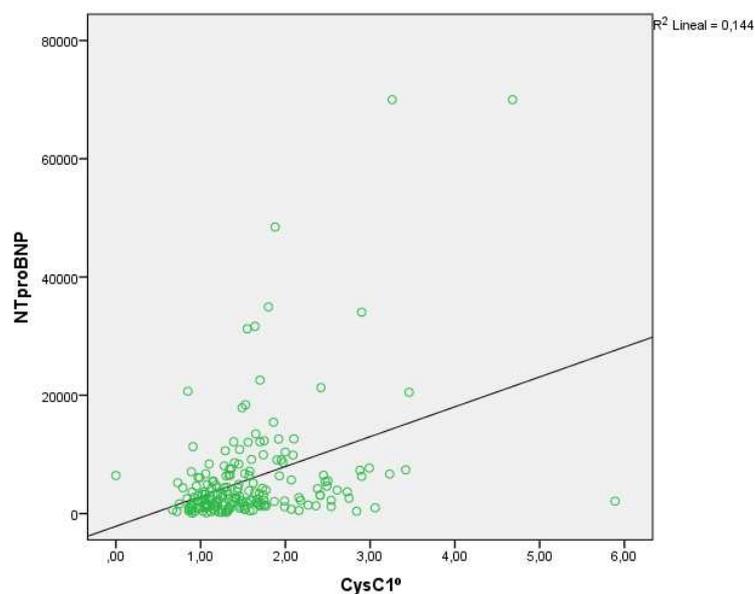
Figura 53: Sumatorio de 4 biomarcadores: Kaplan-Meier según presencia de DM



2.4. RELACIÓN ENTRE DIFERENTES BIOMARCADORES

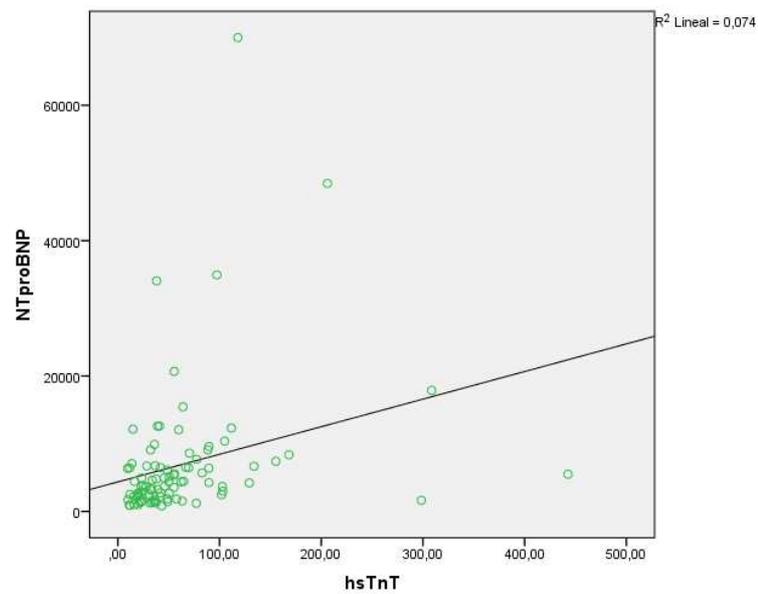
- NT-proBNP y CisC: entre ambos biomarcadores se observó una correlación positiva significativa con una fuerza de asociación débil-moderada ($p < 0,000$, $r = 0,320$) (Figura 54).

Figura 54: Correlación entre NT-proBNP y CisC



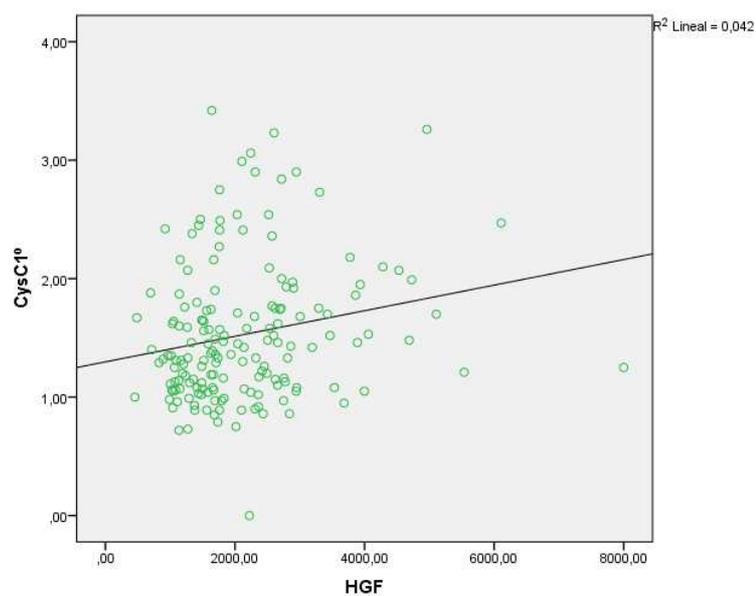
- NT-proBNP y HGF: no se observó correlación significativa
- NT-proBNP y hsTnT: respecto al NT-proBNP y la hsTnT si se observó una correlación positiva significativa, también con una fuerza de asociación débil-moderada ($p < 0,000$ y $r = 0,425$) (Figura 55).

Figura 55: Correlación entre NT-proBNP y hsTnT



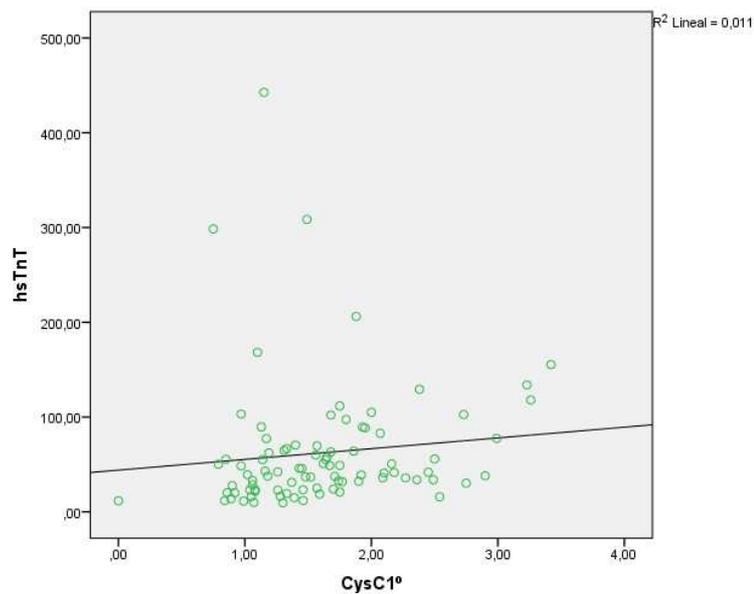
- CisC y HGF: entre ambos biomarcadores también se observó una correlación positiva significativa, pero con una fuerza de asociación débil ($p= 0,003$ y $r= 0,230$) (Figura 56).

Figura 56: Correlación entre CisC y HGF



- hsTnT y CisC: también se observó una correlación positiva significativa entre dichos biomarcadores, con una fuerza de asociación débil-moderada ($p= 0,003$ y $r= 0,314$) (Figura 57).

Figura 57: Correlación entre hsTnT y CisC



- hsTnT y HGF: entre ambos biomarcadores no se observó correlación significativa

2.5. ANÁLISIS MULTIVARIABLE

En el análisis bivariante sólo la presencia de insuficiencia renal y los pacientes con concentraciones de NT-proBNP, CisC y HGF por encima de la mediana se asociaron con mayor mortalidad cardiovascular. En el subgrupo de pacientes en el que se analizó el hsTnT, los pacientes con concentraciones por encima de su mediana también se relacionó con mayor mortalidad cardiovascular.

Tras realizar el análisis multivariable, CisC y HGF mantuvieron su valor pronóstico, de tal manera que los pacientes con concentraciones de CisC y HGF por encima de su mediana presentaban 3,5 veces y 4,5 veces más riesgo de fallecer al año por causas cardiovascular respectivamente. La presencia de disfunción sistólica también confería mayor mortalidad cardiovascular, presentando los pacientes con FE<50% 2,7 veces mayor de riesgo de fallecer al año. La insuficiencia renal en cambio, perdía su valor pronóstico en el análisis multivariable (Tabla 18).

Tabla 18. Análisis multivariante de mortalidad vascular y supervivencia al año

Variable	Univariable		Multivariable	
	HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	P
Sexo	0,84 (0,41- 1,75)	0,66	-	NS
Edad	1,04 (0,98 – 1,11)	0,16	-	NS
Diabetes mellitus	0,67 (0,31 – 1,42)	0,29	-	NS
Anemia	1,58 (0,75 – 3,32)	0,22	-	NS
Hiponatremia	1,90 (0,77 – 4,68)	0,16	-	NS
Insuficiencia renal	4,22 (1,27 – 13,96)	0,018	-	NS
Cardiopatía isquémica	1,78 (0,86 – 3,69)	0,11	-	NS
Disfunción sistólica	1,83 (0,85 – 3,95)	0,12	2,73 (1,08 – 6,84)	0,032
NYHA I-II/III-IV	1,04 (0,46 – 2,35)	0,92	-	NS
NT-proBNP >2875 pg/ml	2,37 (1,08 – 5,21)	0,031	-	NS
CisC > 1,40 mg/L	4,15 (1,68 – 10,24)	0,002	3,53 (1,15 – 10,77)	0,026
HGF > 1768 pg/ml	4,59 (1,54 – 13,66)	0,006	4,53 (1,47 – 13,96)	0,009
hsTnT > 42 pg/ml	4 (1,021 – 15,678)	0,047		

DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La muestra estudiada se compone fundamentalmente de pacientes ancianos, con múltiples comorbilidades, en mayor proporción mujeres, con fracción de eyección preservada y en fibrilación auricular. Estos datos epidemiológicos, son similares a los observados en otros estudios, aunque con una edad media ligeramente superior, y representan la población que habitualmente se ve en la práctica diaria de Medicina Interna. Esta situación refleja el envejecimiento progresivo de la población, en base a las mejoras en el tratamiento y al hecho de que la supervivencia de mujeres es mayor a la de varones. Aunque los pacientes presentan un grado importante de comorbilidad existen variaciones respecto al registro realizado por el grupo de trabajo de la insuficiencia cardiaca de la sociedad española de Medicina Interna (SEMI) publicado en 2002 (232). La EPOC se encontró en porcentaje bastante inferior en nuestro estudio (16%) respecto al registro de la SEMI y otros trabajos como el registro RICA (233) que se encuentran en torno al 30%. El hecho de que un criterio de exclusión en la selección de los pacientes fuera la toma de tratamiento con corticoides en curso o hasta 4 semanas antes ha podido influir como un posible sesgo, ya que de esta manera al solaparse muchas veces la clínica de pacientes con ambas enfermedades se instaura tratamiento con diuréticos y corticoides simultáneamente, limitando la inclusión de pacientes EPOC en el estudio.

Dentro de las principales etiologías responsables de la IC, teniendo en cuenta que en un paciente se podían recoger varias si estas coincidían, destacó en primer lugar la cardiopatía isquémica (38,3%) a pesar que la hipertensión arterial estuvo presente en más del 80%. Este hallazgo podría interpretarse por el mejor control de los pacientes hipertensos debido tanto a los avances en los tratamientos farmacológicos como al fomento de las medidas higiénico-dietéticas en la población general. Aunque no se observó asociación entre ningún factor de riesgo cardiovascular y el sexo, sí se objetivó una relación entre mujeres y cardiopatía hipertensiva y de varones con cardiopatía isquémica, hallazgos en concordancia con otros estudios (234). Como era de esperar también, la disfunción sistólica predominó en varones y en cardiopatía

isquémica y la FE preservada en mujeres y cardiopatía hipertensiva. De tal modo que la muestra se podría dividir en 2 grandes grupos: varones con cardiopatía isquémica y disfunción sistólica y mujeres con cardiopatía hipertensiva y FE preservada.

El ecocardiograma estaba realizado en el 95% de los pacientes durante el ingreso. Esto se explica porque de forma sistemática se realizó dicha prueba a todos los pacientes que no lo tenían hecho en los 6 meses anteriores. En comparación con el registro de la SEMI, éste estaba realizado en un porcentaje muy inferior (72%), lo que se justifica porque contaban con un amplio número de pacientes con una situación física o mental deteriorada en los cuales se tiende a un enfoque y manejo más conservador.

En nuestra serie, como en otros estudios, tanto a nivel nacional como internacional (235), se observó un predominio de IC FEp, lo cual podría deberse a la mayor proporción de mujeres en la muestra. No obstante, tan sólo se identificó disfunción diastólica en 1 caso, en base debido a que no se realizó de forma sistemática la búsqueda de alteraciones de la relajación y a la variabilidad de criterios uniformes para su diagnóstico a lo largo de los años. Sin embargo, y de acuerdo con los últimos criterios diagnósticos de las guías de la ESC de 2012 (17), la presencia de alteración estructural izquierda (AI dilatada en casi 3/4 de los casos y de HVI en casi la mitad), añadido a concentraciones de NT-proBNP elevados en el total de pacientes, nos permitiría afirmar que la muestra se encontraría bien seleccionada con diagnóstico correcto y descartar asimismo falsos positivos de IC que pudieran estar escondidos en este cajón de sastre en que a veces se convierte la IC FEp.

De forma similar también a otros estudios se observa en nuestra muestra una alta prevalencia y un valor determinante de la insuficiencia renal en el pronóstico de la IC. Casi el 70% de pacientes presenta algún grado de disfunción o insuficiencia renal, aunque sólo un pequeño porcentaje (14,6%) en grado moderado o severo ($FG < 30$ ml/min), probablemente porque estos enfermos ingresen en plantas específicas de Nefrología (236). Llama la

atención que aunque sí se observa una asociación con la edad, no la hay con la HTA ni DM, principales factores de riesgo responsables de su desarrollo. Esto sugiere que probablemente la IC en sí misma sea causa de insuficiencia renal formando parte del síndrome cardiorrenal fortaleciendo la teoría de la estrecha relación que existe entre ambos procesos que posiblemente compartan los mismos mecanismos fisiopatológicos (237). En nuestro estudio se realizó la estimación de la función renal mediante la fórmula de Cockcroft-Gault dada la dificultad por el tipo de pacientes ancianos para la medición directa del filtrado glomerular. Aunque esta fórmula se utiliza en la práctica clínica diaria y ha mostrado incluso en algunos trabajos mejor precisión en la estratificación de riesgo de muerte en pacientes con IC, en comparación con la MDRD y CKD-EPI (238), el hecho de que se base en la creatinina con las múltiples variaciones que tiene, hace que se sobreestime el filtrado glomerular, lo que ha podido influir en la interpretación de los resultados del trabajo. Las fórmulas MDRD-6 y MDRD-4 tendrían también la limitación de menor precisión en pacientes con leves deterioros de la función renal por lo que el desarrollo de nuevas fórmulas como la CKD-EPI basada en la CisC podría ser una buena alternativa para evaluar las conclusiones de nuestro estudio (239).

Respecto al esquema terapéutico, se confirma que los IECA/ARA II y los diuréticos de asa son el pilar crucial en el tratamiento de la IC. A pesar de no conocer hasta el momento actual la verdadera influencia de este último grupo terapéutico en la mortalidad de los pacientes con IC, su papel para el control aceptable de los síntomas, hacen que su uso en la práctica clínica sea generalizado. Llama la atención que el uso de betabloqueantes en nuestra serie es más del 50%, en comparación con la observada en el registro SEMI donde el porcentaje inferior al 10% indicaban que su utilización era testimonial. Estos datos apuntan que aunque queda recorrido por hacer nos encontraríamos en el camino correcto para una implantación terapéutica óptima.

La mortalidad intrahospitalaria en nuestro estudio es ligeramente inferior a la recogida en el registro SEMI. El hecho de que una enfermedad grave con una

expectativa inferior a 6 meses así como la presencia de síndrome coronario agudo fueran criterios de exclusión, ha podido influir en este resultado.

2. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES

Al analizar los resultados de los 4 biomarcadores estudiados en nuestra muestra, se observa que el NT-proBNP es el que mayor variabilidad tiene dado el amplio rango de valores detectados. Así mismo, y de acuerdo a otros estudios, se encuentra influenciado por muchos factores. En nuestra serie, se observaron concentraciones mayores de NT-proBNP en pacientes de sexo masculino, ancianos, con insuficiencia renal, disfunción sistólica y con cardiopatía isquémica. En pacientes obesos las concentraciones detectadas fueron menores, resultados también acorde con trabajos previos. Aunque en fibrilación auricular también se observan concentraciones superiores, los resultados no alcanzaron significancia, hecho que probablemente se deba al tamaño muestral. La variación en las concentraciones de NT-proBNP de nuestra muestra, con un patrón acorde a lo publicado en múltiples estudios, es un dato más que apoya que la población incluida tiene una IC, lo cual resulta importante en una serie con tan alta prevalencia de ICFEp.

El resto de biomarcadores presentaron menor variabilidad y menor influencia por variables clínico-epidemiológicas. CisC y hsTnT sólo se vieron modificadas por la insuficiencia renal de tal modo que sus concentraciones fueron superiores en pacientes con función renal reducida. En el caso de la CisC tal hallazgo era de esperar, dado que se ha propuesto como marcador de función renal más sensible y preciso (137). Asimismo, en concordancia con nuestros resultados, la hsTnT también se ha visto influenciada por el filtrado glomerular en otros estudios (240). Sin embargo, el HGF no se vio influenciado por ninguna variable. De esta manera, CisC, HGF y hsTnT parecen ser biomarcadores más estables que podrían complementar a los péptidos natriuréticos, sobre todo en aquellas situaciones en las que el BNP no resulte fiable, por ejemplo cuando los pacientes tomen inhibidores de la neprilisina. La neprilisina es un inhibidor de la angiotensina que además degrada los péptidos natriuréticos. La inhibición de la neprilisina aumentaría las concentraciones de los péptidos natriuréticos favoreciendo de este modo sus efectos beneficiosos en pacientes con IC (241) (242).

Todos los biomarcadores incluidos en este trabajo demostraron ser buenos predictores de mortalidad cardiovascular en concordancia con otros estudios, con una sensibilidad y especificidad similar.

Además, el uso combinado de NT-proBNP, CisC y HGF mejora la estratificación pronóstica de riesgo de muerte por causas cardiovasculares, de tal modo que tras un seguimiento de 1 año, ningún paciente que presentara todos los biomarcadores normales elevados fallecía en comparación con el 33% de muertes que se observaron cuando las concentraciones de los 3 biomarcadores se encontraban por encima de su mediana. Estas diferencias se producen fundamentalmente al añadir el tercer biomarcador observándose un riesgo de casi 3 veces superior de fallecer por causa cardiovascular respecto a los que tenían 2 biomarcadores elevados.

En un subgrupo de la muestra, se determinó además de NT-proBNP, CisC y HGF, también hsTnT y se observó que la adicción de un cuarto biomarcador, la hsTnT, capturaba un incremento de la mortalidad cardiovascular al año. Sin embargo, el análisis por estratos indicaba que aunque se observaba en las curvas de supervivencia una mayor mortalidad en los pacientes con los 4 biomarcadores elevados respecto a los que tenían sólo 3, la diferencia no alcanzaba significancia estadística. Es posible, que debido a que este subgrupo contaba con menor número de pacientes ya que sólo 90 sujetos tenían los 4 biomarcadores analizados, no nos haya permitido obtener esta significancia.

Estos hallazgos afianzan el planteamiento de que estos 4 biomarcadores aportan información complementaria al estar involucrados en procesos fisiopatológicos distintos. La CisC tendría un papel fundamental como marcador de función renal y de remodelado cardiaco precoz, el NT-proBNP traduciría el estrés miocárdico, la hsTnT sería un marcador de daño miocárdico y el HGF reflejaría mejor los fenómenos de inflamación y apoptosis miocárdica. Su uso combinado nos proporciona información de diferentes aspectos de la patogenia de la IC lo que nos permite mejorar la estratificación pronóstica de esta enfermedad.

En este contexto, se analizó si cada biomarcador y su combinación presentaban este buen comportamiento pronóstico en diferentes escenarios. Se dividió la muestra en diferentes subgrupos en función del filtrado glomerular, la FEVI, si presentaban cardiopatía isquémica o DM.

2.1. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES POR SUBGRUPOS

2.1.1. ANÁLISIS SEGÚN FEVI

Al dividir la muestra según la FEVI en pacientes con disfunción sistólica y pacientes con FEVI preservada, no se registró mayor mortalidad en ninguno de los 2 grupos cuando el NT-proBNP se encontraba en concentraciones superiores a su mediana. Aunque las concentraciones de este biomarcador son superiores en pacientes con disfunción sistólica y se observa una tendencia a una mayor mortalidad cardiovascular anual en este grupo, los resultados no alcanzaron significancia estadística, en contraposición con otros trabajos donde se ha demostrado que el NT-proBNP es predictor independiente de mortalidad cardiovascular y global, a pesar de los diferentes puntos de corte, intervalos de tiempo y modelos pronósticos (243). Probablemente el pequeño tamaño muestral al subdividir en grupos, así como el punto de corte seleccionado, muy inferior al utilizado en otros trabajos (2875 pg/ml vs > 5000 pg/ml) (103) (244), podría justificar estos hallazgos.

En cuanto a la CisC, en ambos subgrupos se observó de forma similar a otros trabajos (245), un aumento de mortalidad cardiovascular cuando las concentraciones de este biomarcador se encontraban por encima de su mediana. Aunque se ha observado en este trabajo una correlación positiva entre FEVI y FG y existe un porcentaje estadísticamente significativo de pacientes con insuficiencia renal en el grupo de pacientes con disfunción sistólica, el hecho de que CisC se comporte como un buen marcador predictivo de mortalidad cardiovascular tanto en disfunción sistólica como con FEVI preservada confirmaría la hipótesis expuesta en otros trabajos que su

papel como factor pronóstico en IC no sólo se debería a su función como marcador de función renal sino que también estaría involucrado en la patogenia de esta enfermedad en otros niveles fisiopatológicos, como sería la disfunción endotelial y el remodelado cardiaco precoz.

Aunque se observa en ambos grupos un aumento de mortalidad cardiovascular anual cuando las concentraciones de HGF se encuentran por encima de su mediana, en el caso de los pacientes con disfunción sistólica no alcanzaron significancia estadística, aunque sí se observa una clara tendencia. Probablemente y dado que la “p” está próxima a 0.05 ($p = 0.052$), al aumentar el tamaño muestral estos hallazgos serían significativos. En el caso del grupo de pacientes con FEVI preservada los resultados sí fueron significativos. Es posible, que debido a que el mecanismo fisiopatológico fundamental en la IC FEp es el aumento de rigidez del VI, exista un mayor estado inflamatorio subyacente que conduciría hacia la apoptosis cardiomiocitaria y remodelado cardiaco. En consecuencia, el HGF actuaría a modo de reacción defensiva inhibiendo este fenómeno. Asimismo, actuaría también sobre el metabolismo del colágeno, favoreciendo su degradación y reduciendo la fibrosis miocárdica. De este modo, el HGF parecer ser mejor marcador de inflamación y apoptosis y complementar al resto de biomarcadores descritos, sobre todo en el contexto de IC FEp, contexto en el que no existen estudios con este biomarcador. Por otra parte, dado que la cardiopatía hipertensiva es la etiología predominante en este subgrupo con FE preservada y de acuerdo con otros trabajos donde se han detectado concentraciones altas de HGF en sujetos hipertensos, otro mecanismo fisiopatológico que podría estar implicado sería su función contrarreguladora frente la disfunción endotelial.

Al analizar la hsTnT, aunque se observó una tendencia a mayor mortalidad cardiovascular en ambos subgrupos, las diferencias no alcanzaron significancia estadística. Es razonable considerar que el reducido número de pacientes con determinación de hsTnT no nos haya permitido obtener mejores resultados.

2.1.2. ANÁLISIS SEGÚN FUNCIÓN RENAL

Al dividir la muestra según la función renal, se observa que el NT-proBNP no mejora su valor pronóstico en ninguno de los 2 subgrupos. No obstante, en los pacientes con insuficiencia renal se observa una tendencia a una mayor mortalidad cardiovascular entre los pacientes con NT-proBNP con concentraciones superiores a su mediana, aunque sin alcanzar significación estadística. Por otra parte, el hecho de que este biomarcador se viera influenciado por el filtrado glomerular en nuestra muestra, objetivándose una correlación negativa entre FG y NT-proBNP podría haber influido en estos resultados. Serían necesarios más estudios con otros puntos de corte más elevados para determinar el valor pronóstico del NT-proBNP en pacientes con IC independientemente de su función renal.

En cuanto a la CisC, se observa en el grupo con insuficiencia renal, un aumento de mortalidad cardiovascular de más de 4 veces superior cuando las concentraciones de dicho biomarcador se encuentran por encima de su mediana. En el grupo con función renal normal no se encontraron ninguna diferencia. Hay que destacar que en nuestro trabajo, la mayoría de los pacientes tenían algún grado de insuficiencia renal, siendo sólo el 30,9% de la muestra los pacientes con filtrado glomerular normal, lo que añadido a que en este grupo la mortalidad también es menor, haría necesaria una muestra mucho mayor para poder detectar diferencias. También, el hecho de haber utilizado un único punto de corte en lugar de dividir la muestra en cuartiles ha podido restar potencia para detectar mortalidad. Por ello, en este trabajo, la CisC se comporta como mejor marcador pronóstico en insuficiencia renal. Si se realiza un análisis más preciso, se observa que es en los pacientes con FG entre 40 y 60 ml/min donde se manifiestan estas diferencias, alcanzando una mortalidad cardiovascular de casi 5 veces superior en el grupo con concentraciones de CisC por encima de su mediana (HR 4,945, IC 95% 1,08 – 22,58, $p=0,039$). Estos hallazgos están en concordancia con otros estudios, en los que la CisC se ha propuesto como marcador de función renal más sensible y fiable sobre todo en los grados menores de disfunción renal. El hecho de que CisC sea capaz de detectar mayor mortalidad cardiovascular

dentro de este subgrupo de pacientes con insuficiencia renal donde ya de por sí presentan peor pronóstico, así como su buen comportamiento en otros grupos independientemente de la función renal, confirman la hipótesis de que el valor pronóstico de este biomarcador se debería también a otros mecanismos fisiopatológicos al margen del deterioro de la función renal.

El HGF ofrece en cambio, un buen comportamiento en ambos subgrupos, observándose un aumento de mortalidad significativo cuando sus concentraciones se encontraban por encima de su mediana. En el grupo con insuficiencia renal, este riesgo era de 3,4 veces mayor de fallecer cuando las concentraciones eran superiores a 2567 pg/ml. En el grupo con función renal normal, aunque en el estudio de supervivencia se observa también un aumento de mortalidad estadísticamente significativo cuando sus niveles se encontraban por encima del valor establecido, al no existir ningún evento cuando los niveles son inferiores no nos permitía calcular el HR. Probablemente, habría que ampliar la muestra, para poder detectar algún evento, ya que como se ha explicado anteriormente, el porcentaje de pacientes con función renal normal era muy reducido y además existía menor mortalidad en estos pacientes. En cualquier caso, estos buenos resultados pronósticos en ambos grupos, así como el hecho de que el HGF no se modifique por la etiología ni la estructura cardíaca (FEVI preservada o no) y que tampoco se vea influenciado por la presencia de insuficiencia renal ni tenga correlación con el filtrado glomerular posicionan a este biomarcador como un excelente marcador pronóstico. En este sentido, podría tener un gran interés al complementar a otros biomarcadores que se vieran muy influenciados por el FG o tuvieran peor comportamiento en pacientes con función renal normal.

Al igual que sucedía cuando analizábamos el valor pronóstico de la hsTnT en pacientes según su FEVI, al dividir la muestra según la presencia o no de insuficiencia renal, aunque se observaba una tendencia a mayor mortalidad en ambos subgrupos, estas diferencias no alcanzaron significancia estadística. De forma similar, se puede razonar que la pequeña muestra analizada haya influenciado en estos resultados, dado que en otros estudios

se ha demostrado su valor pronóstico en IC descompensada independientemente de otras variables como el FG.

2.1.3. ANÁLISIS SEGÚN LA PRESENCIA DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Como en resultados anteriores, el NT-proBNP tampoco mostró tener buen comportamiento en el análisis de la muestra dividida por subgrupos según su etiología. Aunque se observó una tendencia a mayor mortalidad cardiovascular en los pacientes con NT-proBNP elevado en el grupo con cardiopatía isquémica la diferencia no fue significativa. En el grupo de pacientes con etiologías no isquémicas, las diferencias tampoco fueron significativas. Como ya se ha comentado previamente, al reducir el número de individuos de la muestra cuando se realizan subgrupos, así como el punto de corte establecido de este biomarcador, inferior al utilizado en otros estudios han podido influir negativamente en los resultados que se obtienen en este trabajo y explicar el menor valor pronóstico de NT-proBNP en los distintos subgrupos.

La CisC en cambio, se presenta como buen marcador pronóstico en el subgrupo de pacientes con cardiopatía no isquémica, obteniéndose un riesgo de casi 7 veces superior de fallecer por causa cardiovascular al año en aquellos pacientes de este grupo cuyas concentraciones de CisC eran mayores a su mediana. En los pacientes con etiología fundamentalmente isquémica se observa una clara tendencia con una “p” no significativa pero próxima a 0,05.

El HGF ofrece similar comportamiento a la CisC, mostrando en las curvas de Kaplan-Meyer una disminución de la supervivencia estadísticamente significativa en los pacientes con cardiopatía no isquémica y concentraciones de este biomarcador superiores a la mediana. En este caso, al igual que ocurría en el grupo con función renal normal, al no producirse ningún exitus cuando las concentraciones son inferiores, no nos permitía calcular el HR.

Probablemente, al prolongar el tiempo de seguimiento o el tamaño muestral aparecería algún evento para poder obtener este dato. Aunque en nuestro estudio no se produce ningún fallecimiento, considerando trabajos previos donde se ha observado la utilidad del HGF como marcador pronóstico, nuestros hallazgos irían en el mismo sentido, lo que apuntaría a que probablemente el HGF sea un excelente biomarcador en IC FEp. En el grupo de pacientes con IC por etiología isquémica aunque se observa también como con la CisC una clara tendencia a mayor mortalidad cuando las concentraciones son mayores a la mediana, la “p” aunque próxima a 0,05 no llega a alcanzar significancia estadística.

El análisis de la hsTnT sin embargo, muestra un valor predictivo negativo sólo en el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica. En este caso tampoco se ha podido obtener el HR dado que no se produjo ningún evento en los pacientes con hsTnT menor de su mediana, pero como se ha argumentado previamente, estudios previos que han demostrado su valor pronóstico apoyarían estos resultados. En el grupo de pacientes con cardiopatía no isquémica no se observó ninguna diferencia. Probablemente, el subgrupo de pacientes con etiología isquémica, presente mayor deterioro celular al coexistir una base de necrosis miocárdica clínicamente silente consecuencia del proceso de aterosclerosis generalizada que se añadiría a la lesión continua que los miocitos cardiacos sufren derivada de otros fenómenos como distensión e inflamación que se encuentran activos en pacientes con IC.

2.1.4. ANÁLISIS SEGÚN LA PRESENCIA DE DIABETES MELLITUS

En último lugar se realizó el análisis de supervivencia dividiendo la muestra en pacientes diabéticos y no diabéticos. El estudio del NT-proBNP muestra valor pronóstico sólo en el grupo de pacientes no diabéticos, incrementando el riesgo de fallecer en 3,7 veces cuando sus concentraciones se encontraban por encima de la mediana.

La CisC en cambio, muestra un buen comportamiento en ambos subgrupos, porque aunque las diferencias no fueron significativas en los pacientes diabéticos se ve una clara tendencia y una “p” muy próxima a 0,05. En los pacientes no diabéticos se observa un riesgo de 4,2 veces mayor de fallecer cuando las concentraciones de este biomarcador se encuentran elevadas.

El análisis del HGF ofrece sin embargo, mejor valor pronóstico sólo en pacientes diabéticos aumentando en 9,5 veces el riesgo de mortalidad cuando sus concentraciones están por encima de su mediana. En los pacientes no diabéticos aunque existe una tendencia las diferencias no fueron significativas.

Como en grupos anteriores, el estudio de la hsTnT revela un comportamiento similar. Aunque se observa tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos una tendencia a mayor mortalidad cuando las concentraciones se encontraban por encima del punto de corte establecido, las diferencias no fueron significativas. Del mismo modo, habría que analizar de nuevo estos resultados con una muestra de mayor tamaño y probablemente con un seguimiento superior.

Aunque en nuestro trabajo la diabetes mellitus no se asocia a mayor mortalidad, en otros estudios se ha visto su relación con el desarrollo de nefropatía e insuficiencia renal y su asociación con peor pronóstico en pacientes con IC (246). El hecho de que CisC y fundamentalmente HGF tengan valor predictivo en este grupo de pacientes puede ser muy útil en la clasificación de los enfermos en diferentes categorías y en la identificación de los más vulnerables.

2.1.5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS POR SUBGRUPOS DE LOS BIOMARCADORES

En resumen, tras el examen realizado se podría confirmar la hipótesis que se proponía al inicio del estudio de que todos los biomarcadores analizados (NT-

proBNP, CisC, HGF y hsTnT) son buenos marcadores pronósticos en pacientes hospitalizados con IC descompensada.

Tras efectuar el análisis por subgrupos en base a la teoría de que cada biomarcador estaría implicado en diferentes procesos fisiopatológicos del desarrollo de la enfermedad se obtienen resultados atractivos.

La CisC tiene un buen comportamiento en pacientes con insuficiencia renal, sobre todo en los grados menores de disfunción renal, lo que estaría acorde con trabajos previos donde se ha propuesto como marcador de función renal más sensible y fiable en estadios precoces. Asimismo, el presentar buen comportamiento tanto en los pacientes con disfunción sistólica como con FE preservada apoyaría la idea de estar involucrada también en otros mecanismos patogénicos de la enfermedad como el remodelado cardiaco.

El HGF tiene un papel fundamental en la IC FEp, hecho que podría relacionarse con sus propiedades antiapoptóticas y antifibróticas. En estos casos se deduce que existiría un mayor estado inflamatorio subyacente que conduciría a mayor presión hacia la apoptosis cardiomiocitaria y en consecuencia al incremento de HGF como reacción defensiva. Su valor pronóstico, se mantiene además independientemente de la función renal, lo que acentuaría su atractivo e interés en complementar a otros biomarcadores en la estratificación de los pacientes.

La hsTnT ofrece mejor valor pronóstico en los pacientes con ICC por etiología isquémica, lo que indicaría su importancia como marcador de daño miocárdico.

El NT-proBNP en cambio, no mostró en los diferentes grupos de nuestro estudio un adecuado valor predictivo. Probablemente, el punto de corte seleccionado muy inferior al utilizado en otros trabajos haya repercutido en los resultados.

De este modo, de acuerdo a los resultados obtenidos, se podría identificar los biomarcadores que mejor rentabilidad presentaran en determinados subgrupos de la población. En consecuencia, y dado que algunos de estos

subgrupos se asocian de forma independiente con un peor pronóstico de la IC se podría categorizar mejor el riesgo y realizar una clasificación pronóstica más precisa. En este sentido CisC y HGF se posicionarían como los marcadores más apropiados para pacientes con insuficiencia renal, FE preservada o cardiopatía no isquémica. En disfunción sistólica la CisC ofrecería mejores resultados, mientras que en los diabéticos sería el HGF el biomarcador que más beneficio otorgaría. En cardiopatía isquémica la hsTnT sería el biomarcador de referencia.

2.2. ANÁLISIS DEL SUMATORIO DE LOS BIOMARCADORES EN SUBGRUPOS

En base a la hipótesis de que la combinación de múltiples biomarcadores ofrecerían mejor valor pronóstico y permitirían precisar mejor el riesgo de mortalidad se realizó el análisis de supervivencia en función del número de biomarcadores cuyas concentraciones se encontraban elevadas por encima de su mediana. Como ya se ha indicado previamente, se ha demostrado un aumento de mortalidad progresivo y paralelo al número de biomarcadores elevados en el total de la muestra. En cambio, se observó en una parte de la muestra en la que se estudiaron los 4 biomarcadores, como la adicción de un cuarto biomarcador no incrementaba de forma significativa el riesgo de mortalidad. Este mismo análisis se realizó en los diferentes subgrupos de la muestra que se habían elaborado.

2.2.1. ANÁLISIS SEGÚN FEVI

Tras efectuar el análisis de la suma de biomarcadores, al igual que se producía en el total de la muestra, se observó en el subgrupo de pacientes con disfunción sistólica como la adicción de un tercer biomarcador añadía valor pronóstico, al detectar un incremento del riesgo de fallecer por causa

cardiovascular de casi 5 veces cuando las concentraciones de los 3 biomarcadores se encontraban por encima de su mediana, con respecto al aumento de sólo 2 biomarcadores. Aunque en el subgrupo con FE preservada, también se observa un aumento de mortalidad al aumentar el número de biomarcadores elevados estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Probablemente, si se realizara un seguimiento más largo estos resultados si serían significativos ya que la “p” se encuentra próxima a 0,05.

En el subgrupo en el que se analizaron 4 biomarcadores se observó de modo similar a la muestra general, un incremento de mortalidad cardiovascular en los pacientes con disfunción sistólica según aumentaba el número de biomarcadores por encima de su mediana. Cuando se realizaba el análisis por estratos se observaba como las diferencias entre los pacientes con 4 biomarcadores elevados respecto los que tenían 3, no fueron significativas, sin embargo la “p” estaba muy próxima a 0,05, por lo que probablemente, al aumentar la muestra (muy reducida en este subgrupo al contar con solo 35 pacientes) o el tiempo de seguimiento estos resultados se harían significativos. En el subgrupo de pacientes con FE preservada se observó una tendencia aunque no fue significativa a una mayor mortalidad.

2.2.2. ANÁLISIS SEGÚN FUNCIÓN RENAL

Se analizó también el valor pronóstico del sumatorio de biomarcadores en los pacientes clasificados según su función renal, observándose de forma similar a lo que se hallaba en el total de la muestra y en el subgrupo con disfunción sistólica, que la adicción de biomarcadores ofrecía mayor valor pronóstico. En el análisis por estratos, los pacientes con los 3 biomarcadores con concentraciones por encima de su mediana tenían un riesgo de hasta casi 3 veces superior de fallecer al año por causa cardiovascular, respecto de los que tenían solo 2 biomarcadores elevados. En cambio, en el grupo con función renal normal la adicción de biomarcadores no proporcionaba ningún valor pronóstico. En el análisis individual de cada biomarcador en este

subgrupo de pacientes, sólo el HGF ofrecía un valor pronóstico, sin observarse en el resto de biomarcadores analizados ninguna tendencia, lo que podría explicar estos resultados.

Cuando se añade un cuarto biomarcador a la muestra, se observa también en el subgrupo con insuficiencia renal, un incremento de mortalidad cardiovascular en los pacientes con los 4 biomarcadores elevados aunque estas diferencias no alcanzaban significancia estadística. Como ya se ha argumentado previamente, el pequeño tamaño muestral ha podido influir en estos hallazgos. En los pacientes con función renal normal los resultados no fueron relevantes.

2.2.3. ANÁLISIS SEGÚN LA PRESENCIA DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Al analizar el sumatorio de biomarcadores por estratos, se observa en ambos grupos un aumento progresivo de la mortalidad, paralelo al número de biomarcadores. La adicción de un tercer biomarcador en los pacientes con 2 biomarcadores ya elevados no aporta mayor información pronóstica. No obstante, en el grupo con cardiopatía no isquémica, al analizar la relación entre pacientes con 3 biomarcadores elevados sobre los que tenían sólo 2, las diferencias tampoco son significativas, pero el valor de la “p” que se obtiene está próximo a 0,05 con lo que se intuye que al aumentar la muestra estas diferencias probablemente se hagan significativas.

Al realizar el estudio en el subgrupo de la muestra donde están analizados los 4 biomarcadores, se observa en los pacientes con cardiopatía isquémica como la adicción del cuarto biomarcador supone un riesgo 6 veces superior de fallecer al año por causa cardiovascular respecto a los que tienen elevados solo 3. Estos resultados pueden explicarse porque el cuarto biomarcador añadido, la hsTnT ha demostrado su valor pronóstico en este subgrupo de pacientes con IC por causa isquémica.

2.2.4. ANÁLISIS SEGÚN LA PRESENCIA DE DIABETES MELLITUS

Respecto a la adicción de un tercer biomarcador tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, se observa como en casos anteriores, un descenso progresivo de supervivencia al incrementar el número de biomarcadores que se encontraban encima de su mediana, pero el análisis concreto por estratos no revela un resultado estadísticamente significativo. No obstante, en el subgrupo de pacientes no diabéticos la “p” estaba muy próxima a la significación estadística. Como ya se ha comentado previamente, habría que continuar aumentando la muestra o el tiempo de supervivencia para confirmar la línea que seguiría esta tendencia.

Tampoco, la adicción del cuarto biomarcador, mostraba resultados relevantes. En el subgrupo de pacientes diabéticos se observa un 100% de mortalidad en los pacientes con los 4 biomarcadores elevados pero el análisis detenido de las curvas de supervivencia no muestran resultados coherentes, al observarse mayor mortalidad en los enfermos con 2 biomarcadores respecto a los que sólo tenían 3.

2.2.5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS DEL SUMATORIO DE BIOMARCADORES

El estudio de supervivencia en función del número de biomarcadores elevados por encima de la mediana revela como la adicción de un tercer biomarcador añade información pronóstica tanto en el total de la muestra, como en determinados subgrupos como son los pacientes con disfunción sistólica o insuficiencia renal. En estos 2 subgrupos se observa también un aumento de mortalidad significativo en los pacientes con los 3 biomarcadores elevados respecto a los que sólo tenían 2. En cambio, en los pacientes con función renal normal no se observó ningún resultado. En el resto de subgrupos se observó un aumento progresivo de mortalidad paralelo al número de biomarcadores elevados aunque sin alcanzar significación estadística.

La adición del cuarto biomarcador sólo tiene rendimiento en el subgrupo de pacientes con cardiopatía isquémica, observándose un aumento de mortalidad estadísticamente significativo en los pacientes con 4 biomarcadores elevados respecto a los que tenían sólo 3. En el total de la muestra y en pacientes con disfunción sistólica, FE preservada o insuficiencia renal se podía ver una clara tendencia a mayor mortalidad progresiva al incrementarse el número de biomarcadores elevados pero sin alcanzar significancia estadística. En el resto de subgrupos estudiados no se encontró ningún beneficio.

Por tanto, dado que las curvas de supervivencia sugieren que el sumatorio de biomarcadores añaden información pronóstica al año en los pacientes con IC descompensada, el empleo de un panel de biomarcadores y creación de un score permitiría estratificar el riesgo de mortalidad y clasificar a los pacientes en bajo, medio o alto riesgo en función del número de biomarcadores elevados. Según nuestro trabajo, el número óptimo de biomarcadores que se propone sería 3 (NT-proBNP, CisC y HGF), y los subgrupos con mayor rendimiento serían los de pacientes con disfunción sistólica o insuficiencia renal. La adición del cuarto biomarcador sólo proporcionaría valor pronóstico en el subgrupo de pacientes cuya etiología fundamental de su IC es la cardiopatía isquémica y probablemente debería ser la hsTnT.

Este estudio está limitado principalmente por el pequeño tamaño muestral y el diseño en un solo centro, lo que aumenta el riesgo de un error tipo II. Como consecuencia, estos resultados deberían ser confirmados en poblaciones más grandes y ser considerados para generar nuevas hipótesis.

2.3. CORRELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES.

Se examinó también la relación entre los diferentes biomarcadores estudiados teniendo en cuenta la hipótesis en virtud de la cual cada uno de ellos reflejaría

un proceso fisiopatológico diferente de entre los implicados en la IC y de este modo podría esperarse un comportamiento complementario.

2.3.1. NT-proBNP y CisC

El análisis mostró una correlación positiva significativa con una fuerza de asociación débil-moderada entre ambos biomarcadores. Como ya se ha explicado previamente, el NT-proBNP se ve influenciado por el filtrado glomerular produciéndose un incremento en sus concentraciones en situaciones de insuficiencia renal, consecuencia de un descenso de su aclaramiento y un incremento de su secreción en respuesta al aumento de tensión de la pared ventricular que se produce debido a la sobrecarga de volumen que existe en enfermos con insuficiencia renal. En nuestro estudio se observó una correlación negativa entre las concentraciones de NT-proBNP y FG. Asimismo, también se objetivó una correlación negativa entre CisC y el FG, hallazgos esperados dado el valor de la CisC como marcador de disfunción renal. La influencia del FG sobre ambos biomarcadores podría justificar y explicar la correlación positiva que se observa en nuestro trabajo. Para apoyar este planteamiento, se hizo el mismo análisis en los pacientes clasificados según su función renal, observándose que esta correlación positiva solo se mantenía entre ambos biomarcadores en los pacientes con insuficiencia renal, siendo en cambio nula en los que tenían función renal normal. Este hecho, afianzaría la hipótesis de que cada biomarcador actuaría en un nivel fisiopatológico diferente.

2.3.2. NT-proBNP y HGF

Entre ambos biomarcadores no se detectó correlación. Este dato también apoyaría la teoría de que estos biomarcadores son complementarios y aportan información adicional. Mientras que el NT-proBNP indicaría el estrés de la pared ventricular (247), la elevación de HGF respondería a la isquemia, apoptosis y fibrosis miocárdica y al daño vascular (167).

2.3.3. NT-proBNP y hsTnT

Entre el NT-proBNP y la hsTnT sí se observó una correlación positiva significativa. Puesto que ambos biomarcadores también se encuentran influenciados por el filtrado glomerular se realizó este análisis en los pacientes divididos según tuvieran la función renal alterada o no, observando cómo esta correlación se mantenía solo en el grupo con insuficiencia renal. La ausencia de correlación cuando el filtrado es normal, apunta a que cada biomarcador refleja procesos fisiopatológicos diferentes.

2.3.4. CisC y HGF

Se puede observar también una correlación positiva aunque débil entre CisC y HGF. Si se analiza esta correlación en los subgrupos en función del filtrado glomerular, se obtiene que esta correlación sólo se produce en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal. El hecho de que el HGF no se vea influenciado por el deterioro de la función renal hace suponer que la CisC actuaría no sólo como marcador de daño renal, si no que también participaría a otros niveles revelando fenómenos de disfunción endotelial y remodelado cardiaco, procesos fisiopatológicos en los que también se ha postulado que estaría involucrado el HGF y que por tanto podrían compartir.

2.3.5. CisC y hsTnT

La CisC y la hsTnT se correlacionaron positivamente también en este estudio. Ambos biomarcadores como se ha comentado previamente están influenciados con el filtrado glomerular, por lo que se realizó también el análisis en los subgrupos en función del filtrado glomerular, confirmándose esta correlación solo en los enfermos con insuficiencia renal.

2.3.6. hsTnT y HGF

No se evidenció ninguna correlación entre ambos biomarcadores, lo que nos apuntaría también que cada uno de ellos estaría involucrado en procesos fisiopatológicos diferentes del desarrollo de la enfermedad.

En resumen, no se observó ninguna correlación entre HGF y NT-proBNP y entre HGF y hsTnT. El resto de combinaciones entre los biomarcadores analizados revelaba una correlación débil o moderada. Sin embargo, todos los biomarcadores excepto el HGF se ven influenciados por el filtrado glomerular y en todos los casos esta correlación sólo se mantenía en enfermos con insuficiencia renal. Por tanto, la ausencia de correlación entre los biomarcadores estudiados apoyaría la hipótesis de que reflejan diferentes mecanismos implicados en la enfermedad y proporcionarían información pronóstica complementaria en pacientes con IC descompensada.

3. ANÁLISIS MULTIVARIABLE

Tras realizar el análisis multivariable, en el cuál se ajustó por los factores de riesgo que demostraron valor predictivo en el análisis univariable y por posibles factores de confusión según la bibliografía existente, sólo la disfunción sistólica y los biomarcadores CisC y HGF se mostraron como predictores independientes de mortalidad cardiovascular al año. En dicho análisis, los pacientes con concentraciones de estos biomarcadores mayores a su mediana mantuvieron de forma independiente su valor pronóstico. La hsTnT no fue incluida en el análisis multivariable debido a que sólo fue analizada en menos de la mitad de la muestra, por lo que su inclusión en el análisis nos hubiera originado muchos casos perdidos y distorsionado el estudio.

Otros biomarcadores como el NT-proBNP y la presencia de insuficiencia renal, perdieron su valor pronóstico al realizar la regresión de Cox multivariable.

En cambio, la disfunción sistólica se mostró como marcador pronóstico cardiovascular independiente, hallazgos en concordancia con la bibliografía existente, en los cuales la disfunción sistólica es uno de los marcadores pronósticos más constante en los múltiples estudios realizados en IC (248) (206) (249) (250).

4. **SINTESIS Y RESUMEN DEL TRABAJO**

El trabajo realizado es un estudio prospectivo compuesto por una muestra de 196 pacientes hospitalizados por IC descompensada. Fundamentalmente, son pacientes ancianos, en mayor proporción mujeres, con múltiples comorbilidades entre las que destaca grados leves de insuficiencia renal, con fracción de eyección preservada y en fibrilación auricular. Se pueden dividir en 2 grupos principalmente, varones con cardiopatía isquémica y disfunción sistólica y mujeres con cardiopatía hipertensiva y FE preservada.

En el total de la muestra se analizaron 3 biomarcadores, NT-proBNP, CisC y HGF y en un subgrupo de 90 pacientes además la hsTnT. Se observó que el NT-proBNP es el que mayor variabilidad tiene y más influenciado se encuentra por variables clínico-epidemiológicas. En cambio, el HGF es el marcador más estable e independiente del filtrado glomerular. La CisC y hsTnT sólo se vieron modificadas por la insuficiencia renal. En consecuencia, CisC, HGF y hsTnT parecen ser biomarcadores más estables que podrían complementar a los péptidos natriuréticos.

Tras realizar el estudio de supervivencia, se observó que todos los biomarcadores son buenos predictores de mortalidad cardiovascular al año en el total de la muestra, incrementándose el riesgo de fallecer cuando sus concentraciones se encuentran por encima de su mediana. Este valor pronóstico se mantiene tras el análisis multivariable en la CisC y el HGF.

En base a la teoría de que cada biomarcador estaría implicado en diferentes procesos fisiopatológicos del desarrollo de la enfermedad y por tanto tendría mejor rendimiento en determinadas poblaciones, se realizó el análisis de supervivencia en subgrupos de la muestra. En este sentido, se observó que CisC es un buen marcador pronóstico en los pacientes con insuficiencia renal, sobre todo en los grados menores de disfunción renal y en los subgrupos con disfunción sistólica y FEP, lo que apoyaría la idea de su función como marcador de función renal y estar implicada también en otros mecanismos patogénicos como el remodelado cardiaco. El HGF tiene un papel fundamental en IC FEp, hecho que podría relacionarse con sus propiedades

antiapoptóticas y antifibróticas, además de mantener su valor predictivo independiente del filtrado glomerular. La hsTnT ofrece mejor valor pronóstico en los pacientes con IC por etiología isquémica, lo que indicaría su importancia como marcador de daño miocárdico. El NT-proBNP en cambio, solo mostró valor pronóstico en los pacientes no diabéticos. De este modo, se podría identificar los biomarcadores que mejor rentabilidad presentaran en determinados subgrupos de la población y categorizar mejor el riesgo para realizar una clasificación pronóstica más precisa. En este sentido CisC y HGF se posicionarían como los marcadores más apropiados para pacientes con insuficiencia renal, FE preservada o cardiopatía no isquémica. En disfunción sistólica la CisC ofrecería mejores resultados y en diabéticos, el HGF sería el biomarcador que más beneficio otorgaría. En cardiopatía isquémica la hsTnT sería el biomarcador de referencia.

Además, se observó que el uso combinado de NT-proBNP, CisC y HGF mejora la estratificación pronóstica, observándose como al añadir un tercer biomarcador se detecta un incremento del riesgo de fallecer en el total de la muestra y también en determinados subgrupos como son los pacientes con disfunción sistólica o insuficiencia renal. La adicción del cuarto biomarcador sólo tiene rendimiento en el subgrupo de pacientes con cardiopatía isquémica. Estos resultados sugieren que el empleo de un panel de biomarcadores y la creación de un score permitiría estratificar el riesgo de mortalidad y clasificar mejor a los pacientes siguiendo un enfoque más biológico. Además el empleo de biomarcadores para la estratificación pronóstica no se basaría en paneles fijos, sino que diferentes marcadores en número y tipo pueden servir para refinar el análisis pronóstico en diferentes subgrupos de población.

Las limitaciones fundamentales de este trabajo son el pequeño tamaño muestral y su ejecución en un solo centro, lo que impide conocer con rotundidad si los resultados obtenidos son extrapolables de modo general.

CONCLUSIONES

- Todos los biomarcadores individualmente (NT-proBNP, CisC, hsTnT y HGF) analizados son buenos predictores de mortalidad cardiovascular al año en pacientes previamente hospitalizados por IC descompensada
- La CisC es un buen marcador pronóstico en los pacientes con insuficiencia renal, sobre todo en los grados menores de disfunción renal y su valor predictivo se mantiene independientemente de la FE
- El HGF es el marcador más estable e independiente del filtrado glomerular. Presenta buen comportamiento en FE preservada y su valor predictivo se mantiene independientemente de la función renal
- Se han identificado en los subgrupos estudiados los biomarcadores que mejor rentabilidad presentan, permitiendo de esta manera categorizar mejor el riesgo en algunos subgrupos de pacientes. En insuficiencia renal y FE preservada CisC y HGF se posicionan como los marcadores más apropiados. En disfunción sistólica sería la CisC y en diabéticos el HGF. En la IC asociada a la cardiopatía isquémica la hsTnT sería el biomarcador de referencia
- El uso combinado de NT-proBNP, CisC y HGF mejora la estratificación pronóstica de riesgo de muerte en el conjunto de la muestra
- El número óptimo de biomarcadores para la estratificación pronóstica en el conjunto de la muestra y en los subgrupos de disfunción sistólica e insuficiencia renal sería 3.
- En el grupo de pacientes con IC y cardiopatía isquémica, la adición de la hsTnT, como un cuarto biomarcador, añadiría precisión a la estratificación pronóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernando Rodríguez-Artalejo, José R. Banegas Banegas y Pilar Guallar-Castillón. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:163-170
2. Cleland JGF, Gemmel I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-41
3. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure. A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118-21
4. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146
5. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the North of Spain). *Am J Cardiol* 2001;87:1417-9
6. 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
7. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951-7
8. Cleland JGF, Khand A, Clarck A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22:623-6
9. 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
10. Rodríguez Artalejo F, Guallar-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;18:1771-9

11. Brotons C, Moral I, Ribera A, Pérez G, Cascant P, Bustins M, et al. Tendencias de la morbimortalidad por insuficiencia cardíaca en Cataluña. *Rev Esp Cardiol* 1998;47:633-7
12. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the Nacional Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361-371
13. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy DJ. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A
14. 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;88:107-15
15. 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;22:1318-27
16. Boix Martínez R, Almazán Isla J, Medrano Albero MJ. Mortalidad por insuficiencia cardíaca en España, 1977-1998. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:219-26
17. Mc Murray et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-847
18. Mann DL. Insuficiencia cardíaca 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, 2, vol y 1443-1455
19. Coll, Yancy et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am y* 62(16):e147-239

20. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990–1003
21. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–9
22. Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429–39
23. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:132–43
24. Hunt SA, 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 ACC Foundation/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1–90
25. Dzau VJ1, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114(25):2850-70
26. Francis GS, Tang WH. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001;110 Suppl 7^a:37S-46S
27. Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: *Heart Disease*, 4th ed, Braunwald E (Ed), Saunders, Philadelphia 1992. p.393
28. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN . The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1984;101(3):370
29. Bristol MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101(5):558-569

30. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819
31. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278
32. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993;73:413
33. 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
34. 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
35. Rusinaru D, et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis (MAGGIC). *Eur J Heart Fail* 2012;14:1139-46
36. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007;28:980-988
37. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, et al. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1374
38. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718

39. Lüscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* 2000;102:2434
40. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, Lüscher TF. Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1493
41. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339(5):321-328
42. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838–42
43. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004 Apr;90(4):464-70
44. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72:561–6
45. Nakao K, Minobe W, Roden R, Bristow MR, Leinwand LA. Myosin heavy chain gene expression in human heart failure. *J Clin Invest* 1997;100:2362-70
46. Bronzwaer JG, Paulus WJ. Matrix, cytoskeleton, or myofilaments: which one to blame for diastolic left ventricular dysfunction? *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47(4):276-84
47. Granzier HL, Labeit S. Titin and its associated proteins: the third myofilament system of the sarcomere. *Adv Protein Chem* 2005;71:89-119
48. Yamasaki R, Wu Y, McNabb M, Greaser M, Labeit S, Granzier H. Protein kinase A phosphorylates titin's cardiac-specific N2B domain and reduces passive tension in rat cardiac myocytes. *Circ Res* 2002;90(11):1181-8
49. Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113(16):1966-73

50. Fortuño MA, González A, Ravassa S, López B, Díez J. Clinical implications of apoptosis in hypertensive heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H1495-506
51. González A, Fortuño MA, Querejeta R, Ravassa S, López B, López N, et al. Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2003;59:549-62
52. Buja LM, Entman ML. Modes of myocardial cell injury and cell death in ischemic heart disease. *Circulation* 1998;98:1355-1357
53. Cheng W, Li B, Kajstura J, Li P, Wolin MS, Sonnenblick EH et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest* 1995;96:2247-2259
54. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999;33:613-621
55. Vatner DE, Asai K, Iwase M, et al. Beta-adrenergic receptor-G protein-adenylyl cyclase signal transduction in the failing heart. *Am J Cardiol* 1999;83:80
56. Matsui T, Rosenzweig A. Convergent signal transduction pathways controlling cardiomyocyte survival and function: the role of PI 3-kinase and Akt. *J Mol Cell Cardiol* 2005;38:63-71
57. López N, Díez J, Fortuño MA. Characterization of the protective effect of cardiotrophin-1 against non-ischemic death stimuli in adult cardiomyocytes. *Cytokine* 2005;30:282-92
58. Communal C, Sumandes M, De Tombe P, Narula J, Solaru RJ, Hajjar RJ. Functional consequences of caspase activation in cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:6252-6
59. Lancel S, Joulin O, Favory R, Goossens JF, Kluza J, Chopin C, et al. Ventricular myocyte caspases are directly responsible for endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;111:2596-604

60. Huss JM, Kelly DP. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. *J Clin Invest* 2005;115:547-55
61. Díez J, Laviades C, Varo N, Querejeta R, López B. Diagnóstico bioquímico de la fibrosis miocárdica hipertensiva. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(Supl1):8-13
62. Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, Doerner A, Poller W, Schwimmbeck PL, et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation* 1999;99(21):2750-6
63. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens* 2003; 21(1):3-12
64. Shirwany A, Weber K. Extracellular Matrix Remodeling in Hypertensive Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:97-98
65. Yan AT, Yan RT, Spinale FG, Afzal R, Gunasinghe HR, Stroud RE, et al. Relationships between plasma levels of matrix metallo-proteinases and neurohormonal profile in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10(2):125-8
66. Chua CC, Hamdy RC, Chua BH. Angiotensin II induces TIMP-1 production in rat heart endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1996;1311(3):175-80
67. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension* 2001;38(5):1227-32.21
68. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26(7):809-20.22
69. Guarda E, Katwa LC, Myers PR, Tyagi SC, Weber KT. Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res* 1993;27(12):2130-4.23

70. Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(6):635-9
71. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115: 949-52
72. Richards AM. What we may expect from biomarkers in heart failure. *Heart Fail Clin* 2009;5:463-70
73. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59
74. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:561-76
75. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzweig D, Scarborough RM, McEnroe GA et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987;238:675-8
76. McDovell G, Patterson C, Maguire S, Shaw C, Nicholls DP, Hall C. Variability of NT-proANP and C-ANP. *Eur J Clin Invest* 2002;32:545-8
77. Mantyamaa 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
78. Murdoch DR, Byrne J, Farmer R, Morton JJ. Disparity between studies of the stability of BNP in blood: comparison of endogenous and exogenous peptide. *Heart* 1999;81:212-3
79. 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
80. Franco V, Chen YF, Oparil S, Feng JA, Wang D, Hage F, et al. Atrial natriuretic peptide dose-dependently inhibits pressure overload-induced cardiac remodeling. *Hypertension* 2004;44:746-50

81. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002;288:1252-9
82. Mäntymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. *Endocrinology* 1993;133:1470-3
83. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: síntesis, release, and metabolism. *Pharmacol Rev* 1992;44:479-602
84. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339(5):321-328
85. Jensen K.T., Carstens J., Pedersen E.B. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998;274:F63–F72.
86. Dillingham M.A., Anderson R.J. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science* 1986;231:1572–1573
87. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, Kasahara M, Hashimoto R, Katsuura G, Mukoyama M, Itoh H, Saito Y, Tanaka I, Otani H, Katsuki M. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(8):4239
88. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1111
89. McCullough PA, Duc P, Omland T, 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

90. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int* 2005;67:278
91. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:52
92. Anwaruddin, 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
93. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1590-5
94. Das SR, Drazner MH, Dries DL, 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
95. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, et al. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med* 2004;164:2247
96. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:85
97. Boudestein LC, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Hoes AW. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1182–8
98. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, Kolbe T, Schwaiblmair M, Behr J. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(5):764

99. Nagaya N, Nishikimi T, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):202
100. Burke MA, Cotts W. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev* 2007;12:23–36
101. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide (BNP) assay in differentiating HF from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9
102. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7
103. Januzzi JL, Van Kimendade R, Lainchbury J, Bayés-Genís A, Ordóñez-Llanos J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J* 2006;27:33
104. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106(4):416
105. Maisel A, Hollander JE, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart failure Outpatient Trial (REDHOT). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1328-33
106. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350(9088):1349
107. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart

failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1793-800

108. Blázquez-Cabrera JA, Navarro-Casado L, Solera-Santos J. Péptido natriurético cerebral: una prueba de valor añadido a la historia clínica. *Med Clin (Barc)* 2003;121:316-7

109. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Scholer A, Frana B, Rodríguez D, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-54

110. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062–76

111. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729–34

112. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97:959–63

113. Grewal J, McKelvie RS, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2008;102:7

114. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1943

115. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002;39:131-8
116. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. PredischARGE B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:635-41
117. Gackowski A, Isnard R, Golmard JL, Pousset F, Carayon A, Montalescot G, et al. Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:1788-96
118. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioies F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110:2168-74
119. Stanek B, Frey B, Hülsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:436
120. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278
121. de Groote P, Dagorn J, Soudan B, et al. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1584
122. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934

123. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392
124. 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;330:625
125. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, 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
126. Gardner RS, et al. N-terminal BNP is a more powerful predictor of mortality than endothelin-1, adrenomedullin and tumor necrosis factor-alfa in patients referred for consideration of cardiac transplantation. *Eur J Heart Fail* 2005;7:253-60
127. Tsutamoto T et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure prognostic role of plasma BNP concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509
128. Maeda K, et al. High levels of plasma BNP and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1587
129. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30
130. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Holloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure. The STARS-BNP multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-9

131. Porapakkham P1, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 170:507,2010
132. Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305
133. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:2154-69
134. Stevens LA, Levey AS. Clinical implications for estimating equations for glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2004;141:959-61
135. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: Problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269–78
136. O’Riordan SE, Webb MC, Stowe HJ, Simpson DE, Kandarpa M, Coakley AJ, et al. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem* 2003;40:648–55
137. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *AmJ Nephrol* 2000;20:97–102
138. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, Lupi I, Pellegrini G, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005;28(4):346
139. 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 Int* 2004;65:1416-21
140. Groesbeck D, Köttgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, Furth S. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1777

141. Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R, Barron J, Lemmey A. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis* 2006;48(5):712
142. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049
143. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, et al, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604
144. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, et al AS CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012 Jul;367(1):20-9
145. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):395
146. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-60
147. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of Cystatin C With Mortality, Cardiovascular Events, and Incident Heart Failure Among Persons With Coronary Heart Disease: Data From the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007;115:173-9
148. 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

149. Moran A, Katz R, Smith NL, Fried LF, Sarnak MJ, Seliger SL, et al. Concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J Card Fail* 2008;14:19–26
150. Méndez Bailón M, Romero Román C, Conthe Gutiérrez P, Audibert Mena L. Determinación de cistatina C en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)* 2006;127:636
151. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Jenny NS, Stehman-Breen CO, Newman AB, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:268–7
152. 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
153. 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
154. Alehagen U, Dahlstrom U, et al. 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
155. 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
156. Sam F, Siwik DA. Digesting the remodeled heart: Role of lysosomal cysteine proteases in heart failure. *Hypertension* 2006;48:830–1
157. 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

158. 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
159. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature* 1989;342:440 -3
160. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;122:1450-9
161. Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. *Lancet* 1992;345:293 -7
162. Zarnegar R, Michalopoulos GK. The many faces of hepatocyte growth factor: from hepatopoiesis to hematopoiesis. *J Cell Biol* 1995;129:1177 - 80
163. 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
164. Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, et al. Serum hepatocyte growth factor predicts ventricular remodeling following myocardial infarction. *Circ J* 2002;66:1003 -7
165. Yasuda S, Goto Y, Baba T, et al. Enhanced secretion of cardiac hepatocyte growth factor from an infarct region is associated with less severe ventricular enlargement and improved cardiac function. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:115 – 21
166. Ueda H, Nakamura T, Matsumoto K, et al. A potential cardioprotective role of hepatocyte growth factor in myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Res* 2001;51:41 – 50
167. 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

168. Silvagno F, Follenzi A, Arese M, Prat M, Giraudo 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
169. Wencker D, Chandra M, Nguyen K, et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *J Clin Invest* 2003;111:1497- 504
170. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997;336:1131 - 41
171. Nakamura T, Mizuno S, Matsumoto K, et al. Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by endogenous and exogenous HGF. *J Clin Invest* 2000;106:1511 -9
172. Jayasankar V, Woo J, Bish LT, et al. Gene transfer of hepatocyte growth factor attenuates postinfarction heart failure. *Circulation* 2003;108(Suppl 1):II230 -6
173. Wang Y, Ahmad N, Wani MA, et al. Hepatocyte growth factor prevents ventricular remodeling and dysfunction in mice via Akt pathway and angiogenesis. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:1041- 52
174. Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H, Moriguchi A, et al. Potential 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
175. 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
176. Lamblin N, Susen S, Dagorn J, et al. Prognostic significance of circulating levels of angiogenic cytokines in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2005;150:137-43

177. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101–6
178. Donnelly R, Millar-Craig MW. Cardiac troponins: IT upgrade for the heart. *Lancet* 1998;351:537–539
179. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–1349
180. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047–2052
181. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, Takano T, Kishida H, Hayakawa H. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:608–611
182. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2002;113:717–722
183. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001;103:369–374
184. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Pastor F, Garrido IP, Casas T, Sánchez Más J, et al. Usefulness of troponin-T monitoring in outpatients with nonischemic heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:678-86
185. Wu AH, Fukushima N, Puskas R, Todd J, Goix P. Development and preliminary clinical validation of a high sensitivity assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector. *Clin Chem* 2006;52:2157-9

186. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 2009;30:773–81
187. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655–63
188. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2953–8
189. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242–9
190. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, et al. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. *Circulation* 2007;116:249–57
191. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Jaffe AS. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1715–21
192. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26
193. You JJ, Austin PC, Alter DA, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J* 2007;153:462–70
194. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz C, Latorre Mdo R, Ramires JA. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004;10:43
195. Logeart D, Beyne P, Cusson C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J* 2001;141:247–53
196. Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart* 2004;90:1110–13

197. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001;103:2035–7
198. Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1182–9
199. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69–171
200. 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
201. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:741-51
202. Ho KL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15
203. Pulignano G, et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: Data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002;143:45-55
204. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, et al for the Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:14A-9A
205. Pernenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients > or = 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997;79:216-9

206. Cohn JN, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993;87:VI5-6
207. Cowburn PJ, Cleland JGF, Coats AJS, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:696-710
208. Adams KF Jr, Dunlap SH, Sueta CA, Clarke SW, Patterson JH, Blauwet MB, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1781-8
209. Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1002-8
210. 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
211. Klein L, et al.: Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: result from the OPTIME-CHF study. *Circulation* 2005;111:2454-60
212. Gheorghide M, et al: Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure: Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. *JAMA* 2004;291:1963-71
213. Dries DL, Exner DV, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-689
214. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GC, Poole-Wilson PA. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992;123:421-6

215. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–9
216. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379
217. Caruana L, et al. 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
218. 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
219. 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
220. 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
221. Mitsunori Ishino, MD, Yasuchika Takeishi, MD, et al. Risk Stratification of Chronic Heart Failure Patients by Multiple Biomarkers. *Circ J* 2008;72:1800-1805
222. Mebazaa A, Di Somma S, Maisel AS, Bayes-Genis A. ST2 and multimarker testing in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2015 Apr 2;115(7 Suppl):38B-43B
223. Bayes-Genis A, Richards AM, Maisel AS, Mueller C, Ky B. Multimarker testing with ST2 in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015 Apr 2;115(7 Suppl):76B-80B

224. Bjurman C, Jensen J, Petzold M, Hammarsten O, Fu ML. Assessment of a multimarker strategy for prediction of mortality in older heart failure patients: a cohort study. *BMJ Open* 2013 Mar 9;3(3)
225. Van der Velde AR, Meijers WC, de Boer RA. Biomarkers for risk prediction in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2014 Sep;11(3):246-59
226. Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AH, Goldberg LR, Jessup M, Cappola TP. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5(2):183-90
227. Zethelius B1, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, Venge P, Arnlöv J. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16
228. Manzano-Fernández S1, Boronat-Garcia M, et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103:1753–1759
229. Dunlay SM1, Gerber Y, Weston SA, Killian JM, Redfield MM, Roger VL. Prognostic value of biomarkers in heart failure: application of novel methods in the community. *Circ Heart Fail* 2009;2:393-400
230. Pascual-Figal DA1, Manzano-Fernández S, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:718-725
231. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive Heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-1446
232. Working Group on Heart Failure of the Spanish Society of Internal Medicine. Heart failure in internal medicine departments. *Med Clin (Barc)* 2002;98:127–38

233. Montero Pérez-Barquero et al for Working group on Heart Failure of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI-IC study). Comorbidity in patients hospitalized for heart failure in internal medicine departments. *Rev Clin Esp* 2010;210:149–58
234. Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Marteles M, Pérez-Calvo JI, Formiga F, Bartolomé-Satué JA, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. *QJM* 2014;107(12):989-94
235. Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emerian JP, Hanania G. A national survey of heart failure in French hospitals. *Eur Heart J* 2000;21:763-9
236. Casado J, Montero M, Formiga F, Camafort M, Sánchez C, Muela A, Díez J, Pérez JI; Grupo RICA. Función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca: valor pronóstico. *Rev Clin Esp* 2012 Mar;212(3):119-26
237. Ronco C, McCullough PA, Anker SD, 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
238. E. Zamora, et al., Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure. Value of the MDRD-4, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, and Cockcroft–Gault Equations. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(19):1709–1715
239. Alvelos M, Couto, Laszczyńska O, Almeida PB, Guimarães J, Azevedo A, Bettencourt P. Measuring renal function in acute heart failure: A place for old and new equations. *Int J Cardiol* 2015 May 31;196:70-72
240. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047–2052
241. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9851):1387-95

242. Cleland JFG, Clark AL. Heart failure, does it matter whether LVEF is reduced? *Lancet* 2012;380:1363-65
243. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19(4):453-70
244. Scrutinio D, Mastropasqua F, et al. Renal dysfunction and accuracy of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting mortality for hospitalized patients with heart failure. *Circ J* 2014;78(10):2439-46
245. 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
246. De Boer RA, Doehner W, et al. SENIORS Investigators. Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients > or =70 years old with heart failure and effects of nebivolol. *Am J Cardiol* 2010;106:78-86.e1
247. Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-260
248. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564-70
249. Gavazzi A, Berzuini C, Campana C, Inserra C, Ponzetta M, Sebastiani R, et al. Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:774-85
250. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. *Ann Intern Med* 2002;137:631-639

ANEXOS

ANEXO 1: Criterios clínicos de Framingham: Para el diagnóstico se requiere la existencia de 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores que no puedan ser atribuidos a otra causa

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none"> - Disnea paroxística nocturna - Ingurgitación yugular - Reflujo hepato-yugular - Crepitantes - Cardiomegalia radiográfica - Galope con S3 - Edema agudo de pulmón - Aumento presión venosa >16 cm H₂O - Pérdida de peso > 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Edemas maleolares - Tos nocturna - Disnea de esfuerzo - Hepatomegalia - Derrame pleural - Reducción de 1/3 capacidad vital - Taquicardia (>120 lpm)
CRITERIO MAYOR O MENOR	
<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida peso > 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento 	

ANEXO 2: Puntos de corte diagnóstico de NT-proBNP (“rule-in cut point”) acorde a la edad

CONFIRMA	
< 50 años	450 (pg/mL)
50 – 75 años	900 (pg/mL)
>75 años	1800 (pg/mL)
EXCLUYE	
Cualquier edad	300 (pg/mL)

ANEXO 3: Documento explicativo del estudio**INFORMACIÓN PARA PACIENTES QUE DESEEN PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO****VALOR PRONÓSTICO DE BIOMARCADORES DE REMODELADO VENTRICULAR EN INSUFICIENCIA
CARDIACA**

Zaragoza a de de 2010

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: **MARTA MATÍA SANZ.**

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

Fdo.: D/Dª

Fdo.: Dr/Dra

ANEXO 4: Documento de consentimiento informado escrito**CONSENTIMIENTO ESCRITO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN DENOMINADO:**

VALOR PRONÓSTICO DE BIOMARCADORES DE REMODELADO VENTRICULAR EN INSUFICIENCIA CARDIACA
--

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 Dra. D. MARTA MATÍA SANZ 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.

Zaragoza, a dede

201.....

(Firma del interesado)

(Firma del investigador)

Fibrilación Auricular Crónica		
Portador de Marcapasos		
Portador DAI-RESINCRONIZADOR		
Prótesis Valvulares		
EPOC		
Síndrome de Apnea del Sueño		
Insuficiencia Renal Crónica (FG < 60 ml/min/1,73 m2 por > 3 meses)		
Anemia crónica (Hb < 13 g/dl en hombres y Hb <12 g/dl en mujeres)		

Etiología de la Insuficiencia cardiaca

	SI	NO
Enfermedad Coronaria		
Revascularización percutánea		
Revascularización Quirúrgica		
Cardiopatía Hipertensiva		
Miocardiopatía hipertrófica		
Enfermedad Valvular SIN indicación actual de recambio valvular		
Enfermedades Constrictivas		
Enfermedades Restrictivas		
Otras		

Variables de Laboratorio al ingreso (analítica planta)

	Valor
Hemoglobina (d/dl)	

Creatinina (mg/dl)	
Urea (md/dl)	
Sodio (mEq/L)	
Potasio (mEq/L)	
NT-proBNP (pg/L) [primera determinación]	
<i>Troponina T máxima (mcg/L)*</i>	
Colesterol Total (mg/dl)	
c-LDL (mg/dl)	
c-HDL (mg/dl)	
Triglicéridos (mg/dl)	
<i>Proteína-C Reactiva (U/L)</i>	
<i>CA-125 (U/L)</i>	
<i>Vitamina D (ng/ml)</i>	
Albumina (g/dl)	
Ferritina (ng/ml)	
<i>Microalbuminuria (mg/L) en orina aislada</i>	
FG por MDRD-4	
Cockroft-Gault	

* Las variables en cursiva no son obligatorias

Tratamientos al alta

	SI	NO
Diureticos de asa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tiazidas		
Espironolactona / Eplerenona		
Betabloqueantes		
IECAS		
ARA II		
AAS /Clopidogrel / Otros antiagregantes		
Anticoagulantes		
Amiodarona		
Estatinas		
Calcioantagonistas		
Digoxina		

Otras variables de interés

Índice de Charlson				
Escala dependencia de Barthel				
Escala Pffeifer para mayores de 65 años				
NYHA basal	I	II	III	IV

Ecocardiografía durante la hospitalización

(Desde 6 meses antes hasta un mes tras el alta, siempre que no haya habido eventos agudos durante este periodo)

- FEVI (%):
- DIAMETRO AI (cm):
- Diametro telediastólico del ventriculo izquierdo (DTDVI):

- Espesor diastólico de la pared posterior de VI (GdPP):

-Patrón de Llenado Mitral:

Monofasico (E)

Normal (E>A)

Alteración Relajación (E/A < 0,75)

Pseudonormal(E/A0,75-1,5)

Restrictivo (E/A > 1,5)

-Gradiente VD-AD por IT (mm Hg):

-PAP estimada (mm Hg) = Gradiente VD-AD + 10 mm Hg (si edemas) / 5 mm Hg (no edemas):

VARIABLES RESULTADOS (Seguimiento a los 12 meses del alta hospitalaria)

VARIABLE	SI	NO	FECHA
Fallecimiento			
Mortalidad Intrahospitalaria			
Mortalidad Cardiovascular			
Reingreso por Insuficiencia Cardiaca			
Reingresos sucesivos por Insuficiencia Cardiaca			
Reingresos sucesivos por Insuficiencia Cardiaca			
Reingresos sucesivos por Insuficiencia Cardiaca			
Número de reingresos por Insuficiencia Cardiaca			