

Vanesa Garcés Horna

# Estudio del factor de crecimiento hepatocitario en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
Pérez Calvo, Juan Ignacio  
Sánchez Marteles, Marta

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

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

# ESTUDIO DEL FACTOR DE CRECIMIENTO HEPATOCITARIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Autor

Vanesa Garcés Horna

Director/es

Pérez Calvo, Juan Ignacio  
Sánchez Marteles, Marta

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

“ESTUDIO DEL FACTOR DE CRECIMIENTO  
HEPATOCITARIO EN PACIENTES CON  
INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA”

Vanesa Garcés Horna

Noviembre 2015





UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

“ESTUDIO DEL FACTOR DE CRECIMIENTO  
HEPATOCITARIO EN PACIENTES CON  
INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA”

Vanesa Garcés Horna

Noviembre 2015

Directores: Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo  
Dra. Marta Sánchez Marteles

**“Todo el interés en las enfermedades y la muerte es sólo otra expresión del interés por la vida”**

Thomas Mann



DON JUAN IGNACIO PÉREZ CALVO, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”

**INFORMA:**

Que el trabajo de investigación titulado “**Estudio del factor de crecimiento hepatocitario en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda**”, ha sido realizado por D<sup>a</sup>. Vanesa Garcés Horna, bajo mi dirección en el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Este estudio se considera adecuado para su presentación como Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de Zaragoza.

Lo que informo en Zaragoza a 9 de Noviembre de 2015

DOÑA MARTA SÁNCHEZ MARTELES, Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Asociada de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”

**INFORMA:**

Que el trabajo de investigación titulado “**Estudio del factor de crecimiento hepatocitario en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda**”, ha sido realizado por D<sup>a</sup>. Vanesa Garcés Horna, bajo mi dirección en el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Este estudio se considera adecuado para su presentación como Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de Zaragoza.

Lo que informo en Zaragoza a 9 de Noviembre de 2015

# AGRADECIMIENTOS

La realización de este estudio no hubiese sido posible sin la colaboración de muchas personas, a las cuales debo mi más profundo agradecimiento. Especialmente:

Al Dr. Juan I. Pérez Calvo, director de esta memoria, por su estrecha supervisión, constante estímulo y sabias enseñanzas durante mi formación y durante la realización de este trabajo.

A la Dra. Marta Sánchez Marteles, directora de esta memoria, por su asesoramiento, sus valiosos consejos y, por supuesto, su incondicional amistad.

Al Dr. José Antonio Gimeno Orna, por su paciencia, disponibilidad y sin cuya ayuda no habría sido posible llevar a cabo este trabajo.

A los hospitales participantes en el estudio por ceder los datos para permitir que avancemos en el conocimiento de esta patología y a los pacientes por depositar su confianza en nosotros.

A todos los miembros del Grupo de Investigación en Insuficiencia Cardíaca del IIS Aragón, por su colaboración y esfuerzo diario, imprescindibles para llevar a cabo todas y cada una de las tareas de este grupo, incluyendo este trabajo.

A todos mis amigos y compañeros por su amistad y por haber enriquecido el trabajo y la vida con sus aportaciones y sugerencias.

A mis hermanas y sobrinos por su alegría en el día a día, tan necesaria para poder afrontar cualquier problema y dificultad de la vida.

Finalmente, a mis padres por educarme en el esfuerzo y la constancia, por ayudarme sin pedir nada a cambio y por estar SIEMPRE ahí.

# ABREVIATURAS

<b>ACV:</b> accidente cerebrovascular	<b>IECA:</b> Inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina
<b>ACC:</b> American College of Cardiology	<b>IL:</b> interleucina
<b>ACxFA:</b> arritmia completa por fibrilación auricular	<b>IMC:</b> índice de masa corporal
<b>ADE:</b> ancho de distribución eritrocitaria	<b>IQR:</b> rango intercuartílico
<b>AHA:</b> <i>American Heart Association</i>	<b>KIM-1:</b> molécula de lesión renal-1
<b>AI:</b> aurícula izquierda	<b>LDLox:</b> lipoproteínas de baja densidad oxidadas
<b>AMPc:</b> adenosina monofosfato cíclica	<b>lpm:</b> latidos por minuto
<b>ANP:</b> péptido natriurético atrial	<b>MDRD:</b> Modification of Diet in Renal Disease
<b>ARA II:</b> antagonista de los receptores de la angiotensina II	<b>MMP:</b> metaloproteinasas de matriz
<b>ARM:</b> antagonistas del receptor de mineralocorticoide	<b>MR-proADM:</b> región media de proadrenomedulina
<b>ARNm:</b> ácido ribonucleico mensajero	<b>MR-proANP:</b> región media del propéptido natriurético auricular
<b>AT II:</b> angiotensina II	<b>NGAL:</b> lipocalina asociada a la gelatinasa neutrofílica
<b>AUC:</b> área bajo la curva	<b>NT-proBNP:</b> fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral
<b>AVP:</b> arginina-vasopresina	<b>NT-proANP:</b> fragmento aminoterminal del péptido natriurético atrial
<b>BB:</b> betabloquenate	<b>NYHA:</b> New York Heart Association
<b>BNP:</b> péptido natriurético cerebral	<b>NO:</b> óxido nítrico
<b>CEIC:</b> Comité Ético de Investigación Clínica	<b>OR:</b> Odds ratio
<b>CIE:</b> Clasificación internacional de enfermedades	<b>PCP:</b> presión capilar pulmonar
<b>CisC:</b> cistatina C	<b>PCR:</b> proteína C reactiva
<b>CKD-EPI:</b> Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	<b>PCR hs:</b> proteína C reactiva ultrasensible
<b>CKD-EPI CisC:</b> CKD-EPI con cistatina C	<b>PKA:</b> proteína quinasa A
<b>CK-MB:</b> fracción MB de la creatininasasa	<b>PVC:</b> presión venosa central
<b>CNP:</b> péptido natriurético tipo C	<b>r:</b> coeficiente de correlación
<b>DAI:</b> diámetro de aurícula izquierda	<b>RMC:</b> resonancia magnética cardíaca
<b>DE:</b> desviación estándar	<b>ROC:</b> Receiver Operating Characteristic
<b>DM:</b> diabetes mellitus	<b>RR:</b> Riesgo relativo
<b>ECA:</b> enzima convertora de la angiotensina	<b>Scys:</b> cistatina C sérica
<b>ECG:</b> electrocardiograma	<b>Scr:</b> creatinina sérica
<b>EPOC:</b> enfermedad pulmonar obstructiva crónica	<b>SEC:</b> Sociedad Europea de Cardiología
<b>ET:</b> endotelina	<b>SRAA:</b> sistema renina-angiotensina-aldosterona
<b>FA:</b> fibrilación auricular	<b>TEP:</b> tromboembolismo pulmonar
<b>FC:</b> frecuencia cardíaca	<b>TfGe:</b> tasa de filtrado glomerular estimado
<b>FE:</b> fracción de eyección	<b>TIMP:</b> Inhibidores tisulares de metaloproteinasas
<b>FEVI:</b> fracción de eyección del ventrículo izquierdo	<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b> factor de necrosis tumoral alfa
<b>FGe:</b> filtrado glomerular estimado	<b>TGF-<math>\beta</math>1:</b> factor de crecimiento tisular beta1
<b>Hb:</b> hemoglobina	<b>TNFR1:</b> receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral alfa
<b>HGF:</b> factor de crecimiento hepatocitario	<b>TNFR2:</b> receptor soluble 2 del factor de necrosis tumoral alfa
<b>HR:</b> Hazard ratio	<b>VD:</b> ventrículo derecho
<b>HTA:</b> hipertensión arterial	<b>VI:</b> ventrículo izquierdo
<b>HVI:</b> hipertrofia de ventrículo izquierdo	<b>VIH:</b> virus inmunodeficiencia humana
<b>IAM:</b> infarto agudo de miocardio	
<b>IC 95%:</b> intervalo de confianza al 95%	
<b>IC:</b> insuficiencia cardíaca	
<b>ICC:</b> insuficiencia cardíaca congestiva	
<b>IC-FEP:</b> insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada	
<b>IC-FER:</b> insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida	





# INDICE

## INTRODUCCIÓN

---

<b>1. La Insuficiencia cardiaca</b> .....	<b>2</b>
1.1. <i>Definición de insuficiencia cardiaca</i> .....	2
1.2. <i>Clasificaciones</i> .....	3
1.2.1. Según fracción de eyección.....	4
1.2.2. Según capacidad funcional.....	6
1.2.3. Según curso clínico.....	7
1.2.4. Según los síntomas predominantes.....	8
1.3. <i>Epidemiología de la insuficiencia cardiaca</i> .....	8
1.4. <i>Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca</i> .....	10
1.4.1. Modelos fisiopatológicos antiguos.....	10
1.4.2. Fisiología cardiaca.....	10
1.4.3. La insuficiencia cardiaca como un modelo continuo....	11
1.4.3.1. Mecanismo de Frank-Starling.....	12
1.4.3.2. Mecanismos neurohormonales.....	13
▪ Sistema adrenérgico.....	14
▪ Sistema renina-angiotensina-aldosterona....	16
▪ Péptidos natriuréticos.....	17
▪ Arginina-vasopresina.....	18
▪ Endotelinas.....	19
▪ Citoquinas proinflamatorias.....	19
1.4.3.3. Remodelado e hipertrofia.....	20
1.5. <i>Etiología de la insuficiencia cardiaca</i> .....	21
1.6. <i>Diagnóstico y clínica de la insuficiencia cardiaca</i> .....	22
1.6.1. Pruebas complementarias esenciales.....	27
▪ Ecocardiograma.....	28
▪ Analítica.....	29

▪ Electrocardiograma.....	30
1.6.2. Péptidos natriuréticos.....	30
1.7. <i>Pronóstico de la insuficiencia cardiaca</i> .....	33
1.7.1. Determinantes pronósticos.....	34
1.8. <i>Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca</i> .....	37
<b>2. El factor de crecimiento hepatocitario</b> .....	41
2.1. <i>Características moleculares</i> .....	41
2.2. <i>Aplicaciones clínicas del HGF</i> .....	42
2.3. <i>Importancia del HGF en la insuficiencia cardiaca</i> .....	43

## ***HIPÓTESIS DE TRABAJO***

---

<b>1. Hipótesis conceptual</b> .....	46
<b>2. Hipótesis operativa</b> .....	46

## ***JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS***

---

<b>1. Objetivo principal</b> .....	48
<b>2. Objetivos secundarios</b> .....	48

## ***MATERIAL Y MÉTODOS***

---

<b>1. Diseño del estudio</b> .....	51
<b>2. Población en estudio</b> .....	51
2.1. <i>Criterios de inclusión</i> .....	51
2.2. <i>Criterios de exclusión</i> .....	52
<b>3. Descripción de la metodología</b> .....	52
3.1. <i>Laboratorio</i> .....	53



3.2. <i>Ecocardiografía</i> .....	54
3.3. <i>Variables recogidas</i> .....	54
3.4. <i>Seguimiento</i> .....	56
<b>4. Plan de análisis estadístico</b> .....	56

## **RESULTADOS**

---

<b>1. Población a estudio</b> .....	60
1.1. <i>Datos demográficos</i> .....	60
1.2. <i>Datos antropométricos</i> .....	62
1.3. <i>Antecedentes patológicos</i> .....	62
1.4. <i>Datos analíticos</i> .....	63
1.4.1. <i>Insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal</i> .....	63
1.4.2. <i>Biomarcadores</i> .....	64
1.5. <i>Datos ecocardiográficos</i> .....	66
1.5.1. <i>Características de la población según FEP/FER</i> .....	67
1.6. <i>Tratamiento farmacológico</i> .....	68
<b>2. Estancia hospitalaria</b> .....	69
<b>3. Mortalidad</b> .....	70
3.1. <i>Tasa de mortalidad</i> .....	70
3.2. <i>Causas de mortalidad</i> .....	70
3.3. <i>Características de la población según la mortalidad</i> .....	71
3.4. <i>Factores pronósticos, análisis de supervivencia</i> .....	73
3.5. <i>Biomarcadores: curvas ROC y curvas de supervivencia</i> .....	75
<b>4. Reingreso</b> .....	78
<b>5. Variable combinada mortalidad-reingreso</b> .....	80
<b>6. El factor de crecimiento hepatocitario</b> .....	82
6.1. <i>Características de la población según cuartiles de HGF</i> .....	83
6.2. <i>Relación entre HGF y mortalidad</i> .....	84
6.3. <i>El HGF en diferentes grupos poblacionales</i> .....	86

6.4. <i>Determinación del mejor modelo predictivo de mortalidad (análisis multivariante)</i> .....	87
6.5. <i>Estudio de la combinación de HGF y NT-proBNP</i> .....	90

## ***DISCUSIÓN***

---

<b>1. Epidemiología</b> .....	94
<b>2. Análisis de la hospitalización: mortalidad, estancia media y reingreso</b> .....	98
<b>3. Análisis global de biomarcadores: cistatina C, NT-proBNP y HGF</b> .....	102
<b>4. Factor de crecimiento hepatocitario</b> .....	103

## ***CONCLUSIONES***

---

<b>Conclusiones</b> .....	107
---------------------------	-----

## ***BIBLIOGRAFÍA***

---

<b>Bibliografía</b> .....	109
---------------------------	-----

## ***ANEXOS***

---

ANEXO I: Definición de insuficiencia cardiaca según la SEC.....	130
ANEXO II: Consentimiento informado.....	131
ANEXO III: Hoja de recogida de datos clínicos y epidemiológicos...	132

# LISTA DE TABLAS

**Tabla 1.** Clasificación funcional de la NYHA.

**Tabla 2.** Clasificaciones de Killip y Forrester sobre la severidad de la insuficiencia cardiaca en el contexto del IAM.

**Tabla 3.** Causas de la insuficiencia cardiaca.

**Tabla 4.** Síntomas y signos típicos de la insuficiencia cardiaca.

**Tabla 5.** Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

**Tabla 6.** Variables pronósticas en la insuficiencia cardiaca.

**Tabla 7.** Biomarcadores en insuficiencia cardiaca.

**Tabla 8.** Diferencias sexo/edad según el origen de la población.

**Tabla 9.** Datos analíticos de la población

**Tabla 10.** Tasas de filtrado glomerular estimado

**Tabla 11.** Niveles plasmáticos de biomarcadores en la población

**Tabla 12.** Influencias clínico-epidemiológicas sobre los marcadores

**Tabla 13.** Características de la población según FEVI preservada/reducida

**Tabla 14.** Características de la población según su estado vital al final del seguimiento

**Tabla 15.** Valores plasmáticos de biomarcadores según estado vital

**Tabla 16.** Características de la población según la cualidad de reingreso

**Tabla 17.** Características de la población según la presencia del evento combinado (mortalidad-reingreso)

**Tabla 18.** Características de la población según cuartiles de HGF.

**Tabla 19.** Riesgo de mortalidad de HGF en los sucesivos modelos.

**Tabla 20.** Riesgos relativos de mortalidad de las variables del *modelo 4*.

**Tabla 21.** Tasas de mortalidad por grupos según los valores combinados de HGF y NT-pro BNP.

**Tabla 22.** Análisis univariado de mortalidad valores combinados de HGF y NT-pro BNP.

**Tabla 23.** Análisis multivariante de mortalidad incluyendo la variable combinada HGF y NT-proBNP

# LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Patogénesis de la IC. Esquema original de Mann y Bristow sintetizando el modelo continuo de desarrollo y progresión de la IC.

**Figura 2.** Mecanismos moleculares de los  $\beta_1$  y  $\beta_2$  AR.

**Figura 3:** Péptidos natriuréticos.

**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico de sospecha de insuficiencia cardíaca.

**Figura 5:** Síntesis de la molécula de BNP.

**Figura 6:** Principales grupos de biomarcadores en la patogénesis de la insuficiencia cardíaca.

**Figura 7:** Estructura y función biológica del HGF.

**Figura 8.** Distribución de población según procedencia.

**Figura 9.** Distribución por edad.

**Figura 10.** Distribución de población según edad y sexo.

**Figura 11.** Distribución según el índice de masa corporal.

**Figura 12.** Correlación y recta de regresión de la FEVI en función de la edad.

**Figura 13.** Tratamiento farmacológico según FEVI.

**Figura 14.** Porcentaje de las diversas causas de mortalidad.

**Figura 15.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según: a) antecedente de ACV; b) presencia de TFGe  $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ; c) presencia de dislipemia; d) presencia de hipoalbuminemia.

**Figura 16.** Curva de supervivencia según diámetro auricular.

**Figura 17.** Curvas ROC de biomarcadores.

**Figura 18.** Curva de supervivencia de NT-proBNP.

**Figura 19.** Curva de supervivencia de Cistatina C.

**Figura 20.** Curva de supervivencia de HGF.

**Figura 21.** Distribución según el número de reingresos.

**Figura 22.** Distribución de los valores de HGF en la población.

**Figura 23.** Curva de supervivencia según cuartiles de HGF.

**Figura 24.** Curva de supervivencia tomando mediana de punto de corte.

**Figura 25.** Mejoría del valor pronóstico del mejor modelo predictivo tras añadir HGF.

**Figura 26.** Distribución de la población en cuatro grupos según los valores combinados de HGF y NT-pro BNP.

# **INTRODUCCIÓN**

---

# 1. La Insuficiencia cardiaca:

## 1.1. Definición de insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) se puede definir como una anomalía en la estructura o en la función cardiaca que reduce la capacidad del corazón para garantizar el aporte de oxígeno necesario en el metabolismo tisular, o para hacerlo debe producirse un aumento del volumen diastólico y de las presiones de llenado ventricular<sup>1,2</sup>. Es un síndrome clínico complejo constituido por una constelación de signos y síntomas típicos, entre los que destacan la fatiga, la disnea o la congestión, pulmonar o periférica. Tras las muchas definiciones aparecidas en las últimas décadas, esta definición de IC, propuesta por las Sociedad Europea de Cardiología (SEC) y compartida por las sociedades americanas, American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association (AHA)<sup>2,3</sup>, presenta un sentido eminentemente práctico. Además, la inclusión del término funcional permite englobar a un número no desdeñable de pacientes que presentan el síndrome clínico sin que se observen anomalías estructurales en los estudios de imagen.

Con el diagnóstico del cuadro clínico es necesario buscar una causa subyacente que lo explique. Cualquier alteración cardiaca asintomática, estructural o funcional, puede favorecer el desarrollo de síntomas de IC, esto es, ha de considerarse precursora de la IC sintomática<sup>4</sup>, suponiendo su aparición, la fase final de la enfermedad subyacente, cuando los mecanismos compensadores se tornan ineficaces. Y en la práctica clínica ha de concebirse la IC de esta forma, es decir, como un continuo cuyo comienzo ha de situarse incluso en los pacientes que aun sin cardiopatía estructural o funcional, presentan un alto riesgo de desarrollar IC (pacientes con diabetes o con hipertensión), y que finaliza en los pacientes con IC refractaria al tratamiento convencional. Esta idea se sintetiza fundamentalmente en la consideración realizada por la ACC/AHA, donde se distinguen 4 etapas de la enfermedad<sup>3</sup>. En cada una de ellas ha de definirse un objetivo terapéutico específico, encaminado a reducir la morbimortalidad del paciente:

- Etapa A: incluye pacientes con alto riesgo de desarrollar IC, pero sin cardiopatía estructural ni síntomas de IC. Son pacientes con hipertensión

arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad, síndrome metabólico o enfermedad aterosclerótica, pero también pacientes que consumen o son sometidos a tratamientos con fármacos cardiotoxicos o aquellos con historia familiar de miocardiopatía.

- Etapa B: incluye pacientes con cardiopatía estructural, pero sin signos ni síntomas de IC. En este grupo ha de considerarse, por ejemplo, a pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) previo, con hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), con disfunción sistólica asintomática o con enfermedad valvular asintomática.
- Etapa C: incluye a pacientes con cardiopatía estructural que han desarrollado síntomas de IC.
- Etapa D: incluye a pacientes con IC refractaria al tratamiento convencional y que requieren intervenciones especiales.

En resumen, la IC es una enfermedad progresiva resultante de distintos procesos cardiovasculares que de forma abrupta o insidiosa producen un daño en la estructura y función cardiaca, poniendo en marcha una serie de mecanismos compensadores que aunque inicialmente ayudan a mantener la homeostasis del sistema, finalmente contribuyen a perpetuar y agravar la enfermedad. En las últimas décadas se ha ampliado el estudio de todos estos fenómenos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la IC para intentar permitir una máxima comprensión de la enfermedad.

## ***1.2. Clasificaciones***

En la literatura existen numerosos términos que permiten clasificar la IC según diferentes aspectos funcionales, clínicos o fisiopatológicos. Dado que la IC es una enfermedad compleja, inicialmente toda esta terminología surgió en un intento de dividir los pacientes con IC en dos tipos distintos y así facilitar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Sin embargo, esta percepción de que la IC pueda dividirse en dos grupos completamente separados no es exacta ni real, puesto que en ambos se solapan determinadas alteraciones estructurales y hemodinámicas.

Actualmente, las principales sociedades científicas europeas<sup>2</sup> y americanas<sup>3</sup> han optado por utilizar principalmente la clasificación basada en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), en un intento de consenso para facilitar el estudio y tratamiento de estos pacientes.

### **1.2.1. Según fracción de eyección**

La terminología principal utilizada para describir la IC se basa en determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así se ha establecido la insuficiencia cardiaca en dos entidades patológicas distintas: con *FEVI preservada (IC-FEP)* y con *FEVI reducida (IC-FER)*.

La fracción de eyección es la razón entre el volumen sistólico y el volumen diastólico final, siendo el volumen sistólico la diferencia entre el volumen telediastólico y telesistólico ventricular izquierdo. Se obtiene habitualmente a partir de técnicas de imagen utilizadas rutinariamente en la práctica clínica diaria, como la ecocardiografía, la resonancia cardiaca magnética o la ventriculografía isotópica. Los intervalos normales dependen de la técnica de imagen utilizada, del método de análisis y del operador. En general, para la estimación de la FE se utiliza más la ecocardiografía y el método ecocardiográfico recomendado es el método apical biplano de discos (método de Simpson modificado)<sup>2</sup>. Sin embargo, utilizando indicadores ecocardiográficos de función sistólica más sensibles (desviación sistólica del plano auriculoventricular, velocidades sistólicas del Doppler tisular y mediciones de la deformación) pueden revelarse anomalías en los pacientes con FE conservada o incluso normal<sup>5</sup>. Por tanto, la FE no es un índice de contractilidad, ya que depende de volúmenes, precarga, postcarga, frecuencia cardiaca y función valvular, y no es lo mismo que el volumen sistólico. Cuanto más intensa es la disfunción sistólica, más se aleja de la normalidad la FE y, por lo general, mayores son los volúmenes diastólicos y sistólicos finales. Sin embargo, y dada la actuación de los mecanismos de compensación, el volumen sistólico puede mantenerse por la dilatación del ventrículo izquierdo en un paciente con IC y FE baja, mientras que puede estar reducido en pacientes con IC con FE conservada e hipertrofia



concéntrica del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, la FE debe interpretarse en su contexto clínico.

No es sencillo establecer un punto de corte de FE para distinguir IC con FE conservada e IC con FE reducida ( $>40-50\%$ )<sup>2,6,7</sup>. Se considera que la FE es normal si es mayor del 50%, pero en los ensayos más importantes de pacientes con IC-FER, o clásicamente denominada “*IC sistólica*”, se incluyó principalmente a pacientes con una  $FE \leq 35\%$ , y es en estos estudios donde se ha demostrado la eficacia de los tratamientos médicos empleados actualmente. En ensayos más recientes se ha incluido a pacientes con IC y  $FE >40-45\%$  y sin otra anomalía cardiaca causal (como enfermedad valvular o pericárdica), algunos de estos pacientes no presentaban una FE completamente normal (considerada  $>50\%$ ), pero tampoco gran depresión de la función sistólica. Por lo tanto, los pacientes con FE en el intervalo 35-50% representan una “zona gris”, y lo más razonable es que sean etiquetados como disfunción sistólica leve.

Hasta un 30-50% de los pacientes con IC presenta una función sistólica del ventrículo izquierdo conservada. Por tanto, aunque es una entidad frecuente, el diagnóstico de la IC con FE conservada es más difícil que el de la IC con FE reducida, porque se realiza principalmente por exclusión, por lo que se deben descartar posibles causas no cardiacas de los síntomas del paciente (tales como anemia o enfermedad pulmonar obstructiva crónica)<sup>2</sup>. Por lo general, estos pacientes no tienen un corazón dilatado, y muchos tienen aumentos en el grosor de la pared del ventrículo izquierdo, lo que condiciona una disfunción diastólica que suele aceptarse como la causa probable de la IC en este tipo de pacientes (éste es el origen del término clásico de “*IC diastólica*”, en este tipo de IC el problema radica primariamente en una pobre relajación del miocardio, que afecta el llenado ventricular)<sup>6,7</sup>.

Siguiendo el valor escogido por el grupo de trabajo europeo, para el presente estudio se empleará el punto de corte de 45% para diferenciar entre IC con FEVI reducida y preservada.

### 1.2.2. Según capacidad funcional

La clasificación de la IC por capacidad funcional, es decir según la magnitud de la disnea, es la forma universal más utilizada para cuantificar el compromiso clínico en los pacientes con IC. Los pacientes se clasifican del *grado I al IV según la escala de la NYHA (New York Heart Association)* (**tabla 1**). Esta clasificación funcional de la NYHA se ha utilizado para seleccionar a los pacientes en casi todos los ensayos de tratamientos aleatorizados de la IC y, por lo tanto, se ha empleado para describir qué pacientes se benefician de tratamientos eficaces, además esta clasificación también tiene implicaciones pronósticas. Cabe remarcar que los pacientes con síntomas de carácter leve todavía pueden presentar un riesgo absoluto relativamente alto de hospitalización y muerte<sup>8</sup>, ya que la gravedad de los síntomas se correlaciona mal con la función ventricular que es el factor pronóstico más importante.

<b>Clase I</b>	Sin limitación para la actividad física. La actividad física normal no causa excesiva disnea, fatiga o palpitaciones
<b>Clase II</b>	Ligera limitación para la actividad física. Cómodo en reposo pero la actividad física normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones
<b>Clase III</b>	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
<b>Clase IV</b>	Incapacidad para mantener actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se realiza alguna actividad física, las molestias aumentan

**Tabla 1.** Clasificación funcional de la NYHA.

En el contexto del infarto agudo de miocardio, la IC continúa siendo un predictor importante de mortalidad, en estas circunstancias se utilizan otras dos clasificaciones, la de Killip<sup>9</sup> y la de Forrester<sup>10</sup>, para determinar la gravedad de la situación clínica (**tabla 2**).

Clasificación de Killip	
Diseñada para proporcionar una estimación clínica de la severidad de los trastornos circulatorios en el tratamiento del infarto agudo de miocardio	
Estadio I	Sin insuficiencia cardiaca. Signos clínicos de descompensación cardiaca
Estadio II	Insuficiencia cardiaca Los criterios diagnósticos incluyen: estertores, galope S3 e hipertensión venosa pulmonar Congestión pulmonar con estertores húmedos en la mitad inferior de los campos pulmonares
Estadio III	Insuficiencia cardiaca severa Edema pulmonar franco con estertores en todos los campos pulmonares
Estadio IV	Shock cardiogénico Entre los signos se incluyen: hipotensión (<90 mmHg) y evidencia de vasoconstricción periférica, como oliguria, cianosis y sudoración

Clasificación de Forrester	
Diseñada para describir el estado clínico y hemodinámico en el infarto agudo de miocardio	
1.	Perfusión y presión de enclavamiento pulmonar normales
2.	Perfusión disminuida y PCP baja (ipovolemia)
3.	Perfusión prácticamente normal y PCP elevada (edema pulmonar)
4.	Perfusión disminuida y PCP elevada (shock cardiogénico)

**Tabla 2.** Clasificaciones de Killip y Forrester sobre la severidad de la insuficiencia cardiaca en el contexto del IAM.

### 1.2.3. Según curso clínico

#### ***Insuficiencia cardiaca aguda/Insuficiencia cardiaca crónica:***

Esta diferencia hace referencia al tiempo de evolución y a la velocidad de progresión de las manifestaciones de la IC, lo que se acompaña de fenómenos fisiopatológicos y clínicos propios. En casos agudos, en los que no se han activado los mecanismos compensadores, suelen aparecer síntomas graves de congestión (sobre todo el edema pulmonar agudo) o de hipoperfusión (shock cardiogénico), sin que se produzca la acumulación global de fluidos, el aumento de peso y la cardiomegalia característicos de las formas crónicas de IC. Así, la ESC, define como IC aguda a aquella cuyos síntomas y signos se desarrollan de forma “rápida”, requiriendo atención médica urgente, que conlleva, con frecuencia el ingreso hospitalario. Por el contrario, se considerará IC crónica a todo paciente que haya tenido previamente una IC y presente una estabilidad clínica, cuando los síntomas y signos no se hayan modificado en los últimos 30 días. Fuera de ese tiempo, si el paciente presenta de forma aguda o súbita una modificación de sus síntomas se considerará que presenta una IC crónica reagudizada/descompensada<sup>2</sup>. Sin

embargo, actualmente tiende a hablarse de IC aguda, en toda agudización de una IC crónica.

La forma más común de IC es la crónica, con ocasionales descompensaciones o reagudizaciones.

#### **1.2.4. Según los síntomas predominantes**

##### ***Insuficiencia cardiaca izquierda/Insuficiencia cardiaca derecha:***

Depende de si predominan los signos y síntomas de congestión del territorio venoso pulmonar (*IC izquierda*) o congestión visceral (*IC derecha*). En el primer caso, los síntomas dominantes son la disnea progresiva, la ortopnea, la tos de decúbito y la disnea paroxística nocturna, mientras que en la IC derecha predominan la ingurgitación yugular, la hepatomegalia, la ascitis y los edemas.

Se habla de *Insuficiencia cardiaca global* cuando hay participación equivalente.

##### ***Insuficiencia cardiaca congestiva:***

Es un término en desuso pero que aún se utiliza, especialmente en Estados Unidos, y puede describir la IC aguda o crónica con presencia de signos congestivos pulmonares o viscerales (retención de sodio y agua). Debe distinguirse de los "estados congestivos" que se caracterizan por hipervolemia y congestión visceral, pero que pueden tener muchas causas, entre ellas la insuficiencia cardiaca.

### **1.3. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca**

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud pública de primer orden<sup>11</sup>, es una patología muy frecuente, con una alta prevalencia e incidencia. En los países desarrollados, aproximadamente un 2% de la población adulta padece IC, una prevalencia que aumenta exponencialmente con la edad, pues es inferior al 1% antes de los 50 años y posteriormente se duplica con cada década hasta superar el 10% entre los mayores de 70 años<sup>11,12</sup>. A diferencia con EEUU y otros países occidentales, los estudios epidemiológicos en España arrojan cifras superiores al 5%, esta diferencia parece atribuible a limitaciones metodológicas de las

investigaciones en nuestro medio puesto que sólo contamos con dos estudios sobre prevalencia de la IC de base poblacional, PRICE<sup>13</sup> y EPISERVE<sup>14</sup>.

La incidencia de esta enfermedad presenta un continuo aumento fundamentalmente debido al envejecimiento poblacional, al mejor pronóstico en cardiopatía isquémica, a la disminución de las complicaciones cardiovasculares derivadas de la HTA y otros factores de riesgo vascular (gracias a la prevención primaria y secundaria), y en último lugar, al uso de fármacos que alargan la supervivencia como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), antagonistas del receptor de mineralocorticoide (ARM) y betabloqueantes (BB)<sup>15</sup>.

El impacto total de la IC se incrementa por su pronóstico desfavorable a medio plazo, comparable al de las neoplasias más prevalentes<sup>16,17</sup>. La mortalidad por IC ha cambiado poco, aunque parece haberse reducido en el subgrupo de IC con función sistólica deprimida, en el que se han demostrado mejoras del pronóstico con diversas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en las últimas décadas<sup>16</sup>.

Por otro lado, el consumo de recursos sanitarios atribuible a esta enfermedad es ingente. Históricamente, la IC ha sido causa del 3-5% de los ingresos hospitalarios en nuestro medio, y es la primera causa de hospitalización de mayores de 65 años<sup>18,19</sup>. Se estima que un 2% del gasto sanitario en países desarrollados se destina a la IC, y no parece que haya tendencia a la reducción de ingresos por IC en la última década. Sin embargo, la IC es muy sensible al cuidado cercano. Diversos programas específicos (disease management programs) de manejo extrahospitalario de la IC, han mostrado ser eficientes en la reducción de ingresos hospitalarios. Estos programas se componen de un equipo multidisciplinar donde la enfermería tiene un papel muy importante y, en ellos, se optimiza el tratamiento farmacológico, se educa al paciente en su enfermedad, se intensifica el seguimiento con reconocimiento precoz de problemas y la identificación y manejo de sus comorbilidades<sup>20</sup>.

## **1.4. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca**

### **1.4.1. Modelos fisiopatológicos antiguos**

La insuficiencia cardiaca es un desorden complejo en el que participan respuestas mal adaptadas que llevan a regulación y función defectuosa de múltiples sistemas biológicos. Resulta muy difícil establecer un único paradigma que explique completamente la aparición y progresión de este síndrome<sup>21-23</sup>.

Podríamos decir que la evolución histórica de la fisiopatología en la insuficiencia cardiaca ha ido atravesando distintas etapas, desde el modelo basado en un exceso de retención de sal y agua causado por una alteración del flujo renal, *modelo cardiorrenal* de los años 60, pasando por el *cardiocirculatorio o hemodinámico* en los años 70, desarrollado a partir de las primeras mediciones hemodinámicas estableciendo que la IC era el resultado de un fallo en la función de bomba del corazón y de una vasoconstricción periférica excesiva<sup>24</sup>, hasta el *neurohumoral-inflamatorio* a partir de los años 80, con importante desarrollo actual del estudio biomolecular.

### **1.4.2. Fisiología cardiaca**

Antes de desarrollar este apartado, resultaría interesante definir algunos conceptos de la fisiología cardiaca<sup>25</sup>, así:

- *Precarga*: es la fuerza de distensión de la pared ventricular, que es mayor al final de la diástole y responsable de la longitud del sarcómero al inicio de la sístole. Condicionan el grado de longitud del sarcómero al inicio de la contracción: el volumen telediastólico del ventrículo, su diámetro y la presión telediastólica.
- *Postcarga*: es la fuerza de resistencia de la pared ventricular durante la sístole, necesaria para vencer la resistencia vascular periférica.
- *Contractilidad*: es la capacidad intrínseca del miocardio para generar fuerza a una cierta velocidad y en un tiempo determinado (controlado por las condiciones de carga).
- *Volumen de eyección*: es el volumen de sangre que el ventrículo expulsa en cada latido. Es la diferencia entre el volumen telediastólico y el volumen

telesistólico. El volumen de eyección depende de la contractilidad y de las condiciones de carga, es decir, de la precarga y de la postcarga.

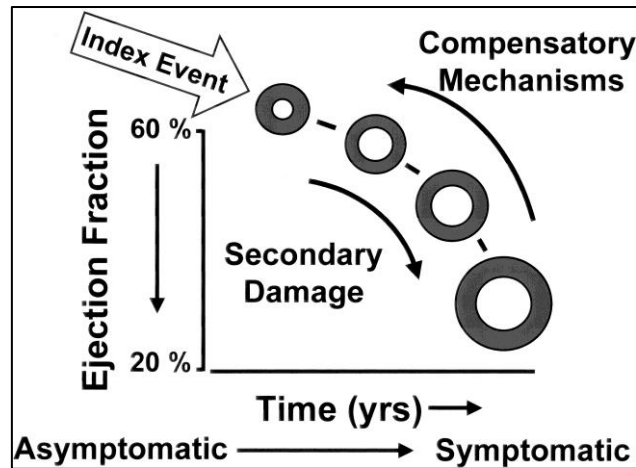
- *Gasto cardiaco*: es el volumen de sangre que cada ventrículo expulsa en un minuto. Resulta de multiplicar la frecuencia cardiaca por el volumen de eyección.
- *Ley de Frank-Starling*<sup>26</sup>: establece la relación entre precarga e incremento de la fuerza de contracción. Dentro de unos límites fisiológicos, la fuerza de contracción es directamente proporcional a la longitud inicial de la fibra muscular. Así, el incremento del volumen telediastólico conlleva un incremento de la fuerza contráctil y con ello un incremento del volumen de eyección.

#### **1.4.3. La insuficiencia cardiaca como un modelo continuo:**

La IC como síndrome, y la disfunción del VI subyacente, han de concebirse como un proceso patológico progresivo que se inicia después de un evento índice que o bien daña el músculo cardiaco, con una pérdida de cardiomiocitos funcionales, o bien determina una pérdida la capacidad del miocardio de generar fuerza, impidiendo que el corazón se contraiga con normalidad. Este fue el modelo continuo propuesto por Mann y Bristow<sup>22</sup> sobre el desarrollo y la progresión de la IC (**figura 1**).

El evento índice puede tener un comienzo brusco, como un infarto agudo de miocardio, gradual e insidioso, como una sobrecarga de presión en la HTA o en la estenosis aórtica, o de volumen en la insuficiencia mitral o aórtica, o ser hereditario, como las miocardiopatías genéticas.

Con independencia de la naturaleza del estímulo inicial, el resultado final es un deterioro de la función de bomba del corazón<sup>27</sup>. En muchos casos, el paciente permanece asintomático u oligosintomático tras el deterioro inicial de la función de bomba, probablemente gracias a la activación de diferentes mecanismos de compensación que parecen modular la función del VI dentro de un rango fisiológico.



**Figura 1.** Patogénesis de la IC. Esquema original de Mann y Bristow sintetizando el modelo continuo de desarrollo y progresión de la IC. Tomado de Mann et al<sup>22</sup>.

Los mecanismos compensadores más importantes son:

1. El mecanismo de Frank-Starling, en el que el aumento de la precarga ayuda a mantener la función cardíaca.
2. La activación de los sistemas neurohormonales.
3. El remodelado miocárdico con o sin dilatación de la cavidad, mediante el cual aumenta la masa de tejido contráctil.

Los dos primeros mecanismos de adaptación aparecen rápidamente y pueden mantener la función de bomba a niveles relativamente normales. La hipertrofia y el remodelado se desarrollan de forma más lenta, y tienen un papel fundamental en la adaptación a largo plazo a la sobrecarga hemodinámica.

#### **1.4.3.1. Mecanismo de Frank-Starling**

El aumento de la precarga, representada por un mayor llenado ventricular en diástole, es uno de los mecanismos de incremento del gasto cardíaco en función del mecanismo de Frank-Starling. Este mecanismo consiste en que un aumento de la precarga (mayor volumen residual y el aumento de la presión telediastólica) incrementa la contractilidad y el volumen de eyección del latido siguiente<sup>28</sup>.

Sin embargo, este mecanismo tiene como contrapartida efectos negativos como congestión retrógrada, aumento de la tensión de la pared, dificultad de flujo coronario subendocárdico e insuficiencia mitral progresiva. Además, en estadios avanzados en los que la contractilidad miocárdica está deprimida, la curva de Frank-



Starling se convierte en aplanada, por lo que la mayor precarga no se traduce en un mayor gasto cardiaco.

Este mecanismo sería la base del *modelo hemodinámico*, como aclara Packer<sup>24</sup>, que pudiera explicar en gran medida el inicio de los síntomas, desencadenados cuando la presión venosa central supera un valor crítico o cuando el flujo sanguíneo a los órganos periféricos, especialmente al músculo esquelético, se encuentra severamente disminuido<sup>24</sup>. Dado que las consecuencias funcionales del estrés hemodinámico serían fácilmente reversibles de reducirse éste (con una intervención farmacológica), este modelo no explicaría suficientemente por sí mismo la progresión ineluctable de la enfermedad<sup>22,24</sup>.

#### **1.4.3.2. Mecanismos neurohormonales**

Entre los mecanismos de compensación que se ponen en marcha en el paciente con IC se incluyen la activación del sistema nervioso adrenérgico<sup>29-31</sup> y el sistema renina-angiotensina<sup>32</sup>, responsables tanto del mantenimiento del gasto cardiaco mediante el incremento de la retención de sal y agua, la vasoconstricción arterial periférica y el incremento de la contractilidad miocárdica, como de la activación de mediadores inflamatorios responsables de la reparación cardiaca y del remodelado<sup>21</sup>.

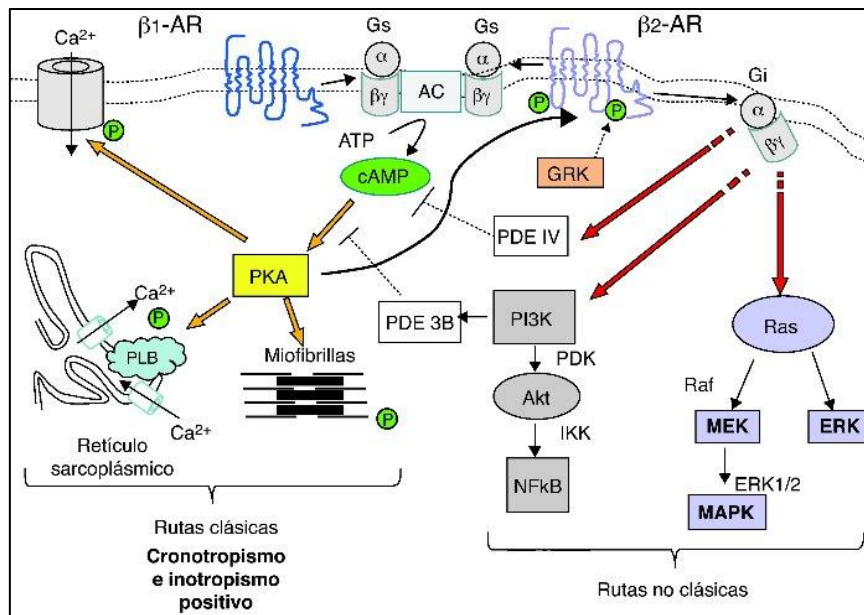
El *modelo neurohormonal*, intenta explicar la progresión de la IC como el resultado de la sobreexpresión de estas moléculas biológicamente activas (noradrenalina, angiotensina II, endotelina, aldosterona, factor de necrosis tumoral -TNF-), capaces de ejercer un efecto deletéreo sobre el corazón y la circulación<sup>22,24</sup>, con independencia del estado hemodinámico del paciente<sup>22</sup>. Algunas de estas sustancias son producidas por diferentes estirpes de células cardiacas, incluido el cardiomiocito, como la angiotensina II, endotelina, péptidos natriuréticos, TNF, por lo que realizan su acción de forma autocrina o paracrina<sup>22</sup>. Para sustentar este modelo basta con considerar el amplio número de modelos experimentales que han mostrado que una concentración fisiopatológicamente relevante de neurohormonas es suficiente para reproducir algunos aspectos de la IC<sup>33-35</sup>, así como el resultado de

determinados estudios clínicos que muestran que antagonizar los sistemas neurohormonales conduce a una mejoría clínica del paciente con IC<sup>36-41</sup>. Adicionalmente, el modelo neurohormonal sostiene que la progresión de la enfermedad también podría estar favorecida por la pérdida de los efectos beneficiosos de ciertos vasodilatadores endógenos, insuficientes para contrarrestar la vasoconstricción periférica consecuencia de la disfunción endotelial y de la acción vasoconstrictora de la angiotensina II y la noradrenalina<sup>22</sup>.

- **Sistema adrenérgico**

El sistema nervioso simpático se encuentra activado en la IC. Las consecuencias de la activación adrenérgica son varias: aumento de la contractilidad miocárdica y de la frecuencia cardíaca a través de los receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos<sup>33</sup>, y aumento de las resistencias periféricas a través de los receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos<sup>22</sup>. De esta manera, se consigue mantener, al menos inicialmente, el gasto cardíaco y la presión de perfusión, y redistribuir el flujo hacia los órganos principales (corazón, riñón y cerebro) en detrimento de otros como la piel.

En el miocardio sano predominan los receptores  $\beta$ 1 sobre los  $\beta$ 2, mientras que en los vasos hay receptores  $\beta$ 2 y  $\alpha$ . Sin embargo, en la IC existe una disminución de los receptores  $\beta$ 1 en el miocardio aumentando porcentualmente el número de receptores  $\beta$ 2. Las catecolaminas son los agonistas naturales de los receptores  $\beta$  y producen un aumento de la actividad de la proteína quinasa A (PKA), mediado principalmente por el acoplamiento del sistema de proteína G al receptor y aumento de la concentración intracelular de adenosina monofosfato cíclica (AMPC). Esta es la denominada ruta clásica que permite una elevación transitoria de las concentraciones de calcio intracelular y se traduce en un efecto cronotrópico e inotrópico positivo en el corazón (**figura 2**)<sup>42,43</sup>.



**Figura 2.** Mecanismos moleculares de los  $\beta 1$  y  $\beta 2$  AR. Tomado de *Hipertens riesgo vasc.*<sup>43</sup>

Sin embargo, este mecanismo de compensación de forma mantenida conlleva una serie de efectos negativos:

- Aumento de la contractilidad, de la frecuencia cardíaca y de la vasoconstricción periférica que aumenta la postcarga, estos efectos se traducen en aumento del consumo de oxígeno y del trabajo cardíaco.
- Estímulo del crecimiento e inducción de la apoptosis de los miocitos, lo que provoca la hiperplasia de los fibroblastos y presenta un efecto pro-arrítmico, pudiendo 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  $\beta 1$ -adrenérgicos del miocardio, de manera que existe una respuesta simpática atenuada sobre todo durante el ejercicio.

Así, el soporte que pudiera suponer la activación del sistema nervioso simpático a corto plazo, puede convertirse a posteriori en un mecanismo mal adaptativo que promueve la progresión de la enfermedad y acelera su historia natural<sup>22</sup>.

Ya hace años se ha mostrado que los niveles de catecolaminas en sangre tienen valor pronóstico, siendo éste peor cuanto más elevados son los niveles de catecolaminas<sup>44, 45</sup>, incluso en pacientes con disfunción sistólica asintomática<sup>46</sup>.

- **Sistema renina angiotensina aldosterona**

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) no es capaz de explicar de forma aislada todas las alteraciones que se producen en la IC, pero constituye la principal diana terapéutica junto con el sistema adrenérgico, ambos sistemas presentan una compleja interrelación<sup>47</sup>.

La acción de este sistema se basa principalmente en los efectos producidos por la angiotensina II (AT II). 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 por el aparato yuxtaglomerular<sup>21,48</sup>. Esta enzima activa el paso de angiotensinógeno sintetizado en el hígado a angiotensina I, que por la acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), existente en el pulmón, pasa a AT II. La AT II es un potente vasoconstrictor, activa la liberación de aldosterona (que a su vez retiene sodio y agua), interacciona con el sistema simpático aumentando el tono vascular y estimula la secreción de vasopresina y endotelinas.

Este mecanismo condiciona, a largo plazo, un aumento excesivo de la postcarga, retención de sal y agua, alteraciones hidroelectrolíticas y arritmias.

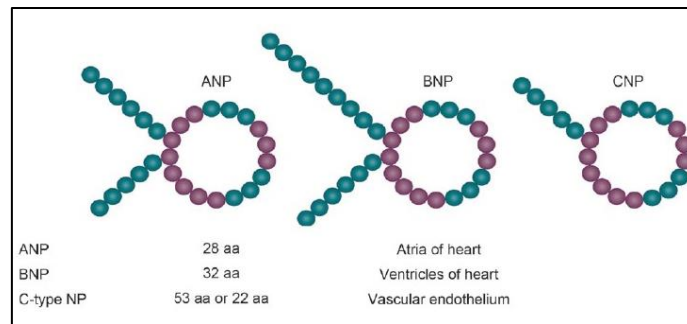
En consonancia con la hipótesis sostenida en torno al mantenimiento de la homeostasis circulatoria, en el paciente con IC también se ha identificado un incremento de la concentración plasmática de AT II<sup>49</sup>. Como ocurre con la noradrenalina, este péptido ha sido involucrado tanto en la progresión de la enfermedad como en la supervivencia de los pacientes<sup>48</sup>, de forma que se ha descrito una relación directa entre la concentración plasmática de AT II y la mortalidad<sup>45</sup>.

Actualmente el bloqueo del SRAA constituye el pilar fundamental en el que se basa el tratamiento de la IC crónica. Con la introducción de los IECA se ha evidenciado que al disminuir su actividad se produce una reducción significativa de la mortalidad<sup>36,37,50</sup>.

### - Péptidos natriuréticos

Para compensar la vasoconstricción debida a la activación simpática y del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) se estimulan otras hormonas con efecto vasodilatador y natriurético, como son los péptidos natriuréticos (**figura 3**)<sup>51</sup>. Hasta el momento, se conocen al menos 5 péptidos natriuréticos, de los cuales, los más conocidos y estudiados son:

- a) Péptido natriurético tipo C (CNP): de origen endotelial.
- b) Péptido natriurético atrial (ANP): se libera cuando aumenta la tensión de estiramiento de la pared auricular.
- c) Péptido natriurético cerebral (BNP): se sintetiza principalmente en ventrículos en respuesta al estrés del miocardio.



**Figura 3:** Péptidos natriuréticos. Tomado de *Critical Care 2004; 8: 342-9*.

El CNP, liberado principalmente desde células endoteliales, pero también sintetizado en el miocardio, presenta un efecto vasodilatador y antiproliferativo sobre el músculo liso vascular<sup>52</sup>.

El ANP es una hormona polipeptídica cíclica compuesta por 28 aminoácidos, sintetizada y secretada principalmente por las aurículas en el corazón adulto normal. Se almacena 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 la molécula biológicamente activa (ANP)<sup>53</sup>. El ANP desaparece de la circulación rápidamente al unirse a sus receptores<sup>54</sup> y mediante hidrólisis por un endopeptidasa neutra<sup>55</sup>.

El BNP consta de 32 aminoácidos; es sintetizado principalmente en el ventrículo izquierdo<sup>56</sup>. Al igual que ocurre con el ANP, la pro-hormona (proBNP)

es escindida, en este caso por una enzima proteolítica denominada corina, en su la molécula con actividad biológica (BNP) y su fragmento terminal (NT-proBNP)<sup>57</sup>. El BNP prácticamente no se almacena sino que se sintetiza directamente en respuesta al estrés sobre la pared auricular y ventricular<sup>58</sup>. Es extraído de la circulación mediante la unión a receptores específicos y también por proteólisis a cargo de la endopeptidasa neutra. Se ha identificado una resistencia relativa a su acción respecto al ANP lo que confiere al BNP una vida media más prolongada<sup>59</sup>.

El principal estímulo que controla la síntesis y liberación de ANP y BNP es el estrés a la que es sometida la pared de aurículas y ventrículos en situaciones de sobrecarga de presión y principalmente de volumen<sup>60</sup>. Debido a que el ANP sintetizado se almacena en gránulos, este constituye una hormona de repuesta rápida a dichos estímulos, el BNP al no ser almacenado requiere un estímulo mantenido que induzca su síntesis precedida de un incremento en los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y por este motivo sus concentraciones reflejaran mejor la sobrecarga cardiaca crónica.

Estos dos péptidos poseen una potente acción natriurética, diurética y vasodilatadora por lo que ejercen una función fundamental en el balance hidrosalino y la homeostasis cardiovascular<sup>61,62</sup>.

Además de su papel biológico, los péptidos natriuréticos han adquirido gran relevancia diagnóstica y pronóstica en IC<sup>63-66</sup>.

#### - **Arginina-vasopresina**

La arginina-vasopresina (AVP), también conocida como hormona antidiurética, se sintetiza en la hipófisis posterior, presenta un potente efecto vasoconstrictor (a través su unión a los receptores V1) y reduce la excreción renal de agua libre (efecto mediado por receptores V2 del túbulo colector). Se libera en respuesta a hiperosmolaridad sanguínea<sup>23</sup>. La AVP tiene de por sí efectos cardiovasculares que pueden empeorar la IC: hemodinámicos (aumento de la resistencia vascular sistémica y de la presión capilar pulmonar, disminución del volumen sistólico y del gasto cardíaco), sobre los cardiomiocitos (estimulando la hipertrofia celular y

posiblemente el depósito de colágeno y fibrosis) y efectos neurohormonales potenciando el efecto de la noradrenalina y la AT II<sup>48,67</sup>.

#### - **Endotelinas**

Las endotelinas (ET) son potentes vasoconstrictores. Existen cuatro isoformas, ET-1, ET-2, ET-3 y ET-4, aunque la predominante es la ET-1<sup>21</sup>. Se sintetizan en respuesta a diferentes estímulos: hipoxia, aumento de la presión venosa, catecolaminas, AT II, AVP, trombina, algunas citoquinas y algunos factores de crecimiento. La concentración de ET-1 circulante se encuentra incrementada en pacientes con IC y parece presentar influencia pronóstica<sup>68</sup>. Además la ET-1 se ha involucrado en la patogénesis del remodelado vascular y miocárdico<sup>69</sup>. Sobre la base de las propiedades biológicas de la endotelina y el resultado de estudios experimentales, se desarrollaron antagonistas de los receptores de ET que, sin embargo, no han presentado el beneficio clínico esperado en paciente con IC. En cambio, si han mostrado beneficio en el tratamiento de la hipertensión pulmonar<sup>2,70</sup>.

#### - **Citoquinas proinflamatorias**

En la actualidad existe sobrada evidencia de la participación de la inflamación en la fisiopatología de la IC<sup>71</sup>. Las citoquinas más importantes y mejor estudiadas en la fisiopatología de la IC son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), y la interleucina 6 (IL-6)<sup>71</sup>, aunque también intervienen otras: proteína C reactiva (PCR), IL 1b, 2, etc.

El TNF- $\alpha$  se encuentra elevado en el paciente con IC, y su concentración es más elevada en los pacientes con un estadio más avanzado de la enfermedad<sup>72,73</sup>. Además, la concentración de TNF- $\alpha$  y la de sus receptores solubles TNFR1 y TNFR2 presentan una asociación directa con la mortalidad y son predictores independientes de mortalidad en pacientes con IC<sup>74</sup>. El TNF- $\alpha$  induce disfunción sistólica del VI, efecto en el que se ha involucrado al NO<sup>23</sup> y a la alteración de la homeostasis del calcio<sup>35</sup>, y participa en el remodelado ventricular<sup>71</sup>. Así, induce apoptosis y estimula el crecimiento y la hipertrofia de los miocitos y conduce a

dilatación ventricular posiblemente por la activación de metaloproteinasas de la matriz extracelular<sup>66,71</sup>.

La IL-6 también se encuentra elevada en los pacientes con IC y disfunción ventricular con respecto a los controles sanos, y su concentración es mayor en los pacientes con peor clase funcional<sup>73</sup>. La concentración plasmática de IL-6 también presenta una relación directa con la mortalidad y es un predictor independiente de mortalidad en el paciente con IC<sup>74</sup>. Al igual que el TNF- $\alpha$ , la IL-6 produce disfunción ventricular e hipertrofia de los miocitos<sup>66,71</sup>.

Ambas citoquinas se han involucrado en la producción de caquexia cardíaca, síndrome caracterizado por presencia de anorexia e importante pérdida de masa magra corporal en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica<sup>75</sup>.

#### **1.4.3.3. Remodelado e hipertrofia:**

La *hipertrofia ventricular* es una respuesta adaptativa a la sobrecarga de presión. En principio, su finalidad es mantener la tensión de la pared que, en virtud de la ley de Laplace, es igual al producto de la presión intracavitaria por el radio de la cavidad dividido por el doble del espesor. La hipertrofia se debe a la activación de factores de crecimiento que aceleran la síntesis de proteínas, lo que conduce al incremento de la masa miofibrilar y al aumento del tamaño de los miocitos (hipertrofia). Este mantenimiento de la tensión de pared es necesario para evitar una dilatación progresiva de la cámara, y constituye uno de los principales mecanismos por los que el corazón se enfrenta al aumento de la postcarga. Este es particularmente evidente en la sobrecarga de presión, como la que sigue a una hipertensión arterial o a una estenosis aórtica. Pero también en casos de sobrecarga de volumen se produce un cierto grado de hipertrofia ventricular, aunque en ellos es excéntrica (dilatación de la cavidad). Por el contrario, en la sobrecarga de presión la hipertrofia es concéntrica. Al igual que los otros mecanismos de compensación, el remodelado/hipertrofia condiciona unos efectos negativos. Conlleva un aumento del componente fibroso del miocardio y un incremento insuficiente de la vasculatura



coronaria que conduce a una reducción de la reserva coronaria. Además, el aumento del componente fibroso del ventrículo puede alterar sus propiedades diastólicas, de forma que la curva presión-volumen durante la diástole se modifica: para conseguir igual volumen telediastólico se requiere una presión de llenado superior. Además, la hipertrofia ventricular se acompaña con frecuencia de arritmias ventriculares relacionadas con el mayor grado de fibrosis intersticial y con la isquemia miocárdica relativa.

Por tanto, cuando se aplica una sobrecarga excesiva de presión o volumen al ventrículo, se produce el *remodelado cardiaco* que inicialmente permite al ventrículo soportar el aumento de la carga, pero si esta sobrecarga es prolongada no es capaz de mantener esta compensación y acaba produciéndose el fallo de bomba y por tanto la IC.

### ***1.5. Etiología de la insuficiencia cardiaca***

Las enfermedades que pueden conducir a una situación de IC son muy variadas y su reconocimiento tiene gran trascendencia, pues puede modificar el enfoque diagnóstico, terapéutico y preventivo, así como condicionar el pronóstico. En la **tabla 3** se resumen las principales causas y desencadenantes de la IC.

Se admite que las dos causas más frecuentes de IC son la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica.

La enfermedad arterial coronaria es la causa de aproximadamente dos tercios de los casos de IC sistólica, aunque en muchos casos la hipertensión y la diabetes mellitus probablemente sean factores contribuyentes<sup>2</sup>. Los pacientes con IC con FE conservada tienen menos probabilidades de tener una cardiopatía coronaria y más de presentar hipertensión y fibrilación auricular.

---

**Por afectación del miocardio**

Cardiopatía isquémica  
Miocardiopatías familiares: hipertrófica, dilatada, restrictiva, arritmogénica del ventrículo derecho, no compactada  
Miocarditis  
Miocardiopatía ligada al embarazo  
Miocardiopatía infiltrativa o por enfermedades de depósito

---

**Por afectación del endocardio**

Fibrosis endomiocárdica  
Endocarditis de Löffler (síndrome hipereosinofílico)  
Fibroelastosis endocárdica

---

**Por afectación del pericardio**

Derrame pericárdico  
Pericarditis constrictiva

---

**Valvulopatías**

Sobrecarga de presión por estenosis valvulares  
Sobrecarga de volumen por insuficiencias valvulares

---

**Cardiopatías congénitas**

---

**Trastornos de la frecuencia y del ritmo cardiaco**

Bradiarritmias crónicas  
Taquiarritmias crónicas

---

**Sobrecarga de volumen**

Insuficiencia renal  
Yatrogénica (por infusión excesiva de fluidos)

---

**Estados de alto gasto cardiaco**

Tirotoxicosis  
Sepsis  
Enfermedad de Paget  
Cortocircuitos arteriovenosos sistémicos  
Anemia crónica

---

**Tabla 3.** Causas de la insuficiencia cardiaca. Adaptado de McMurray et al<sup>2</sup>.

## ***1.6. Diagnóstico y clínica de la insuficiencia cardiaca***

El diagnóstico de la IC puede ser difícil, especialmente en las etapas iniciales. El síndrome clínico de la IC está compuesto por una constelación de síntomas y signos. Ahora bien, muchos de los síntomas no son específicos y los más específicos son menos comunes, como la ortopnea y la disnea paroxística nocturna.

La **tabla 4** recoge los síntomas y signos típicos de la IC que han de alertar sobre la presencia del síndrome<sup>76-78</sup>.

Síntomas	Signos
<p><i>Típicos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Disnea</li> <li>Ortopnea</li> <li>Disnea paroxística nocturna</li> <li>Intolerancia al esfuerzo</li> <li>Fatiga, cansancio o mayor tiempo de recuperación tras un esfuerzo</li> <li>Inflamación de los tobillos</li> </ul> <p><i>Menos típicos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tos nocturna</li> <li>Sibilancias</li> <li>Aumento de peso (&gt;2Kg/semana)</li> <li>Pérdida de peso (IC avanzada)</li> <li>Sensación de hinchazón</li> <li>Pérdida de apetito</li> <li>Confusión</li> <li>Depresión</li> <li>Palpitaciones</li> <li>Síncope</li> </ul>	<p><i>Más específicos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Presión venosa central elevada</li> <li>Reflujo hepatoyugular</li> <li>Ritmo de galope por tercer tono</li> <li>Impulso apical desplazado lateralmente</li> <li>Soplo cardiaco</li> </ul> <p><i>Menos específicos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Edema periférico (tobillos, sacro, escroto)</li> <li>Crepitantes pulmonares</li> <li>Semiología de derrame pleural</li> <li>Pulso irregular</li> <li>Taquipnea (&gt;16 rpm)</li> <li>Hepatomegalia</li> <li>Ascitis</li> <li>Bajo peso</li> </ul>

**Tabla 4.** Síntomas y signos típicos de la insuficiencia cardiaca.

Adaptado de McMurray et al<sup>2</sup>.

Los síntomas y signos pueden ser especialmente difíciles de identificar e interpretar en obesos, personas mayores y pacientes con enfermedad pulmonar crónica<sup>79,80</sup>. Puesto que el diagnóstico de la IC sigue siendo fundamentalmente clínico, resulta muy importante realizar una adecuada historia clínica y una buena exploración física del paciente.

Para establecer el diagnóstico se han desarrollado diferentes sistemas de puntuación, una referencia universalmente aceptada es la derivada del estudio de Framingham, publicada en 1971<sup>81</sup>. Se trataba de un estudio de cohortes en el que se siguió durante 16 años a 5.192 personas, sanas en el momento del reclutamiento, y se describen una serie de criterios clínicos de forma que la coexistencia de dos

criterios mayores o de uno mayor y dos menores implicaría el diagnóstico de IC (tabla 5).

CRITERIOS MENORES	CRITERIOS MAYORES
Edemas maleolares	Disnea paroxística nocturna u ortopnea
Tos con el decúbito	Estertores
Disnea de esfuerzo	Ingurgitación yugular o PVC > 16 mmHg
Hepatomegalia	Reflujo hepatoyugular
Derrame pleural	Cardiomegalia radiológica
Reducción de la capacidad vital 1/3 máxima	Edema agudo de pulmón
Taquicardia (>120 lpm)	Galope por tercer tono
Pérdida de peso $\geq$ 4,5 kg en 5 días (mayor si se atribuye al tratamiento de la insuficiencia cardiaca, menor si se atribuye a otras causas)	

**Tabla 5.** Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca<sup>81</sup>.

La validez de estos criterios para establecer un diagnóstico de certeza no es absoluta. En este sentido, se ha tratado de establecer la capacidad discriminadora de estos criterios aplicada a pacientes con diagnóstico de IC, definida como disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección igual o inferior al 45%. Al enfrentar la presencia o ausencia de los criterios de Framingham con el valor de 45% de FEVI como patrón oro, la sensibilidad resultó del 92% y la especificidad del 79%. En los pacientes con IC-FEP (entendida como FEVI superior al 45%) la rentabilidad diagnóstica de los criterios de Framingham fue menor. Los autores concluyen que, mientras que el hecho de no cumplir los criterios de Framingham resulta útil para descartar la existencia de IC (alto valor predictivo negativo), fundamentalmente en pacientes con disfunción ventricular, su presencia no confirma el diagnóstico de IC (bajo valor predictivo positivo)<sup>82</sup>. Hallazgos similares se habían encontrado en pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI deprimida<sup>83</sup>.

La dificultad en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca radica principalmente en poder establecer con certeza que la situación clínica de un paciente concreto responde a un trastorno funcional o estructural cardiaco y no se deriva de la existencia de otras patologías que la puedan justificar. Este aspecto es

particularmente difícil de precisar en la IC-FEP. De ahí que desde finales del siglo XX se haya hecho especial hincapié en definir con exactitud los requisitos imprescindibles para el diagnóstico de estos pacientes.

En 1998 consta el primer documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) que hizo referencia al diagnóstico de la IC-FEP<sup>84</sup>. Exigía que se cumplieran tres criterios:

1. Síntomas y signos típicos de IC.
2. Función sistólica del VI normal o levemente deprimida ( $FEVI \geq 45\%$ ) y diámetro telediastólico de VI ajustado a la superficie corporal inferior a 3,2 cm/m<sup>2</sup> o volumen telediastólico de VI ajustado a la superficie corporal inferior a 102 ml/m<sup>2</sup>.
3. Alteración de la relajación, distensibilidad o del llenado ventricular, estimada directa o indirectamente.

Unos años más tarde, Vasan et al<sup>85</sup> propusieron una nueva clasificación para la IC-FEP catalogándola como posible, probable o definitiva, en función de si cumplían o no una serie de criterios: signos y síntomas de IC, radiografía de tórax compatible, respuesta clínica favorable al tratamiento diurético,  $FEVI > 50\%$  (en las primeras 72 horas de ingreso) y demostración de la alteración de la función diastólica mediante un estudio invasivo.

En 2007 se publicó un documento de consenso realizado por las Asociaciones Internacionales de Insuficiencia Cardíaca y de Ecocardiografía de la SEC, que surgió en un intento de unificar conceptos sobre el diagnóstico de la IC-FEP<sup>6</sup>. En él se requerían tres condiciones para establecer el diagnóstico:

1. La presencia de signos y/o síntomas de IC.
2. La presencia de una función sistólica ventricular izquierda normal o levemente deprimida ( $FEVI 45-50\%$ ) y un volumen telediastólico del VI inferior a 97ml/m<sup>2</sup>.

3. Evidencia de disfunción diastólica ventricular izquierda (alteración de la relajación del VI o de la distensibilidad miocárdica)

En 2012, se publican las Guías de práctica clínica sobre el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca de la SEC. Para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca con FEVI deprimida se requiere la presencia de tres condiciones<sup>2</sup>:

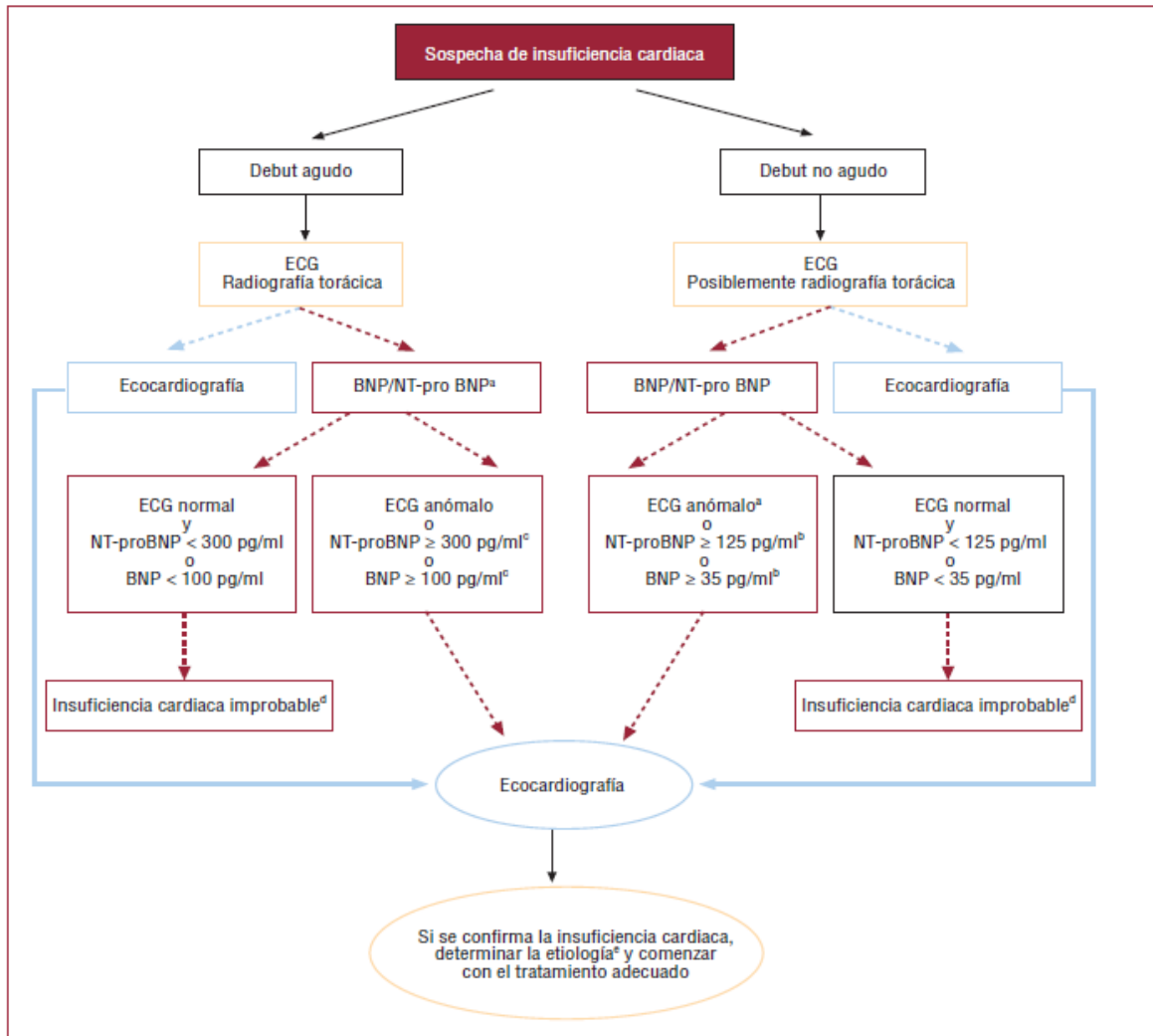
1. Síntomas típicos de insuficiencia cardiaca.
2. Signos típicos de insuficiencia cardiaca.
3. FEVI reducida.

Mientras que para el diagnóstico de IC con fracción de eyección preservada, se requiere además una cuarta condición<sup>2</sup>:

1. Síntomas típicos de insuficiencia cardiaca.
2. Signos típicos de insuficiencia cardiaca.
3. FEVI normal o levemente reducida, en ausencia de dilatación de ventrículo izquierdo.
4. Cardiopatía estructural significativa (hipertrofia ventricular izquierda o dilatación auricular izquierda) y/o disfunción diastólica.

Por otro lado, una de las novedades en el enfoque diagnóstico que propone esta Guía es la inclusión de un algoritmo diagnóstico aplicable en los casos en los que se sospeche insuficiencia cardiaca aguda o crónica. Para ello, se establecen dos vías (**figura 4**):

- Vía de los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP y NT-proBNP): según los valores de dichos péptidos y la presencia de ECG normal se puede determinar el diagnóstico como improbable evitando la realización de ecocardiograma.
- Vía ecocardiográfica: Consiste en obtener el diagnóstico a través de parámetros ecocardiográficos sugestivos de IC sin necesidad de realizar un análisis de sangre que incluya la determinación de péptidos natriuréticos cerebrales.



**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico de sospecha de insuficiencia cardiaca.

Tomado de McMurray et al<sup>2</sup>.

### 1.6.1. Pruebas Complementarias Esenciales:

El *ecocardiograma* y el *electrocardiograma* (ECG) son las pruebas más útiles en los pacientes con sospecha de IC. La información ofrecida por estas dos pruebas permitirá una impresión diagnóstica y un plan de tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes. Los *estudios hematológicos y bioquímicos* habituales también son importantes, en parte para determinar si el bloqueo del SRAA puede iniciarse de forma segura (función renal y potasio), para excluir anemia (que puede semejar o agravar la IC) y porque ofrecen otro tipo de información útil.

Además de estas exploraciones fundamentales, en la práctica clínica habitual, la *radiografía de tórax* aún conserva su espacio en el diagnóstico de la IC ya que

puede mostrar cardiomegalia, signos de congestión pulmonar o derrame pleural y contribuye a valorar otras causas de disnea.

Por lo general, sólo se requieren otras pruebas adicionales si el diagnóstico de IC no está claro.

- **Ecocardiograma:**

El ecocardiograma ofrece información instantánea sobre los volúmenes de las cámaras, el grosor de la pared del VI, la existencia de signos indicativos de patología del pericardio, permite valorar las funciones sistólica y diastólica ventriculares, la función valvular y permite estimar la presión de la arteria pulmonar<sup>86-89</sup>. La ecografía cardiaca es, por tanto, crucial para establecer el diagnóstico etiológico y ofrece, además, información sobre la anatomía y función cardiaca<sup>90</sup>. La valoración ecocardiográfica incluye la ecocardiografía 2D/3D, el Doppler continuo/pulsado, el Doppler de flujo en color y las imágenes de Doppler tisular<sup>91</sup>.

En la valoración de la función sistólica es necesario determinar la FEVI que, como ya hemos expuesto, es el porcentaje del volumen eyectado (volumen diastólico final menos volumen sistólico final) con respecto al volumen diastólico final. Los principales marcadores ecocardiográficos de disfunción sistólica son una FEVI inferior al 45% y la dilatación de cavidades izquierdas que se caracteriza por un volumen telediastólico del VI  $> 110 \text{ mL/m}^2$  y un diámetro telediastólico del VI  $> 60 \text{ mm}$ <sup>92</sup>. El método recomendado para medir la FE es el Simpson biplanar. El método Teichholz para calcular la FE a partir de dimensiones lineales pueden causar inexactitudes, especialmente en pacientes con alteraciones segmentarias de la contractilidad del VI; lo mismo ocurre en otra técnica para evaluar la función sistólica del VI: el acortamiento fraccional. Tampoco se recomienda la estimación visual subjetiva de la FEVI, a pesar de que puede tener buena concordancia en personal experto<sup>2,91</sup>. La ecocardiografía tridimensional mejora aún más la cuantificación de los volúmenes ventriculares y el cálculo de la FE<sup>93</sup>.



Dado que no existe ningún parámetro ecocardiográfico lo suficientemente preciso para la evaluación de la función diastólica, para tal fin se recomienda la valoración exhaustiva de datos estructurales y funcionales. Se debe valorar la hipertrofia ventricular o el tamaño de la aurícula izquierda y realizar una evaluación funcional mediante estudio Doppler del flujo mitral (con el que puede determinarse el tiempo de relajación isovolumétrica, el tiempo de desaceleración, el pico E, el pico A y la relación E/A), estudio Doppler del flujo venoso pulmonar y estudio de Doppler tisular (ondas E' y A', pudiéndose obtener entonces en cociente E/E' cuyo valor se correlaciona con las presiones de llenado del VI).

La relación E/A del flujo mitral permite distinguir 4 patrones:

- 1) normal (E/A entre 1 y 2)
- 2) déficit de relajación (E/A<1)
- 3) pseudonormal (E/A entre 1 y 2, y precisa de otros datos, especialmente los que aporta el estudio Doppler tisular, para distinguirlo del patrón normal)
- 4) restrictivo (E/A>2).

Con respecto al cociente E/E', un valor <8 indica una presiones de llenado bajas, un valor >15 indica que las presiones de llenado son elevadas. Si el cociente E/E' se encuentra entre 8 y 15, la alteración diastólica ha de completarse con otros parámetros<sup>2, 6, 7, 84, 94</sup>.

- **Analítica:**

Se recomienda la realización de un hemograma, con un metabolismo del hierro, para valorar la posibilidad de anemia y/o ferropenia, ya que esta situación podría empeorar la IC o incluso suponer una explicación alternativa a los síntomas del paciente. Además, se recomienda la determinación de bioquímica sanguínea (glucosa, sodio, potasio, calcio, urea, creatinina, tasa de filtrado glomerular estimada [TFGe], enzimas hepáticas y bilirrubina) y de función tiroidea<sup>2</sup>, para:

- 1) evaluar si el paciente es apto para determinados tratamientos: diuréticos, anticoagulantes o con antagonistas del SRAA
- 2) detectar causas reversibles/tratables de la IC (por ejemplo, hipocalcemia, disfunción tiroidea) y comorbilidades (como la ferropenia)

Tan importante es llevar a cabo un control analítico inicial como realizar un control bioquímico para seguimiento y post-tratamiento<sup>2</sup>.

Muchas pruebas de laboratorio habituales aportan información pronóstica valiosa, como veremos en el próximo capítulo.

- **Electrocardiograma:**

El electrocardiograma (ECG) informa sobre la frecuencia y ritmo cardiaco, y revela alteraciones de la conducción<sup>2</sup>. Además, ofrece información sobre la existencia de alguna patología que explique el cuadro clínico, de forma que puede mostrar signos de hipertrofia del VI, ondas Q de necrosis o alteraciones de la repolarización<sup>90</sup>.

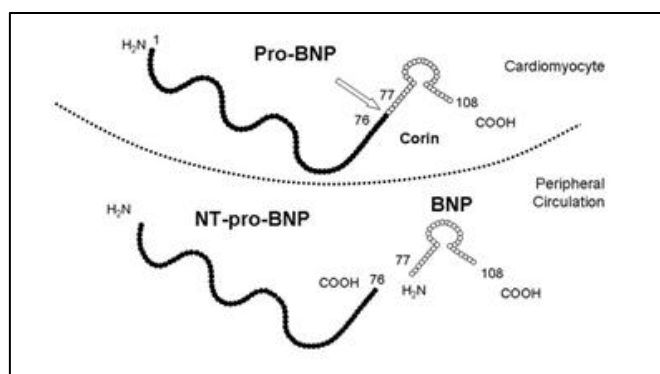
Al ECG normal se le ha atribuido un valor predictivo negativo del 98% para la detección de disfunción sistólica del VI, entre pacientes con sospecha clínica<sup>95</sup>.

### **1.6.2. Péptidos natriuréticos:**

Ya se ha comentado el papel de los péptidos natriuréticos como sistema hormonal de contrarregulación en la IC para compensar el efecto deletéreo de las neurohormonas vasoconstrictoras<sup>21</sup>. Además de su indiscutible papel biológico, los péptidos natriuréticos han adquirido gran relevancia diagnóstica en la IC, especialmente el péptido natriurético cerebral<sup>51, 66</sup>.

#### **Péptido natriurético cerebral**

Como se ha comentado previamente y se observa en la **figura 5**, el BNP consta de 32 aminoácidos y es sintetizado principalmente por el miocardio ventricular<sup>56</sup> en forma de pro-hormona (pro-BNP), de la que se escinde el fragmento N-terminal inactivo (NT-proBNP), gracias a una proteasa denominada corina, quedando el péptido biológicamente activo (BNP)<sup>51</sup>. Se libera en respuesta a una expansión de volumen o a una sobrecarga de presión ventricular y se comporta como un importante mecanismo de regulación provocando natriuresis, diuresis, vasodilatación y reduciendo la actividad del SRAA<sup>66</sup>.



**Figura 5:** Síntesis de la molécula de BNP. Tomado de: *J Am Coll Cardiol Img.* 2009; 2:216-25.

Las diferencias entre ambos péptidos no son despreciables. La vida media plasmática del BNP es de aproximadamente 22 minutos<sup>96</sup>, mientras que la del NT-proBNP es significativamente más larga, 120 minutos, debido a que su catabolismo es esencialmente distinto<sup>97</sup>. Mientras que la molécula activa es degradada por una endopeptidasa plasmática neutra<sup>98</sup>, el NT-proBNP, al carecer de actividad biológica, no es eliminado de forma activa<sup>97</sup>, su eliminación es predominantemente renal, aunque en su metabolismo intervienen múltiples órganos, como el hígado o el tejido musculoesquelético<sup>99</sup>. Tras su extracción, los valores de BNP descienden significativamente a lo largo de las primeras 24 horas. Si se almacena en tubo de cristal es degradado por el sistema de la caliceína<sup>100</sup>. El NT-proBNP, sin embargo, es más estable, puede almacenarse en tubos de cristal y muestra escasas variaciones en su concentración plasmática en las primeras 72 horas<sup>101</sup>.

A pesar de las diferentes características biológicas existentes entre BNP y NT-proBNP ambos se han mostrado igualmente eficaces en el diagnóstico de IC<sup>102-105</sup>. Pese a esto, la mayor estabilidad del NT-proBNP *in vitro* probablemente justifique que sea el parámetro generalmente disponible en la mayoría de laboratorios y al que se va a hacer referencia en adelante por ser el marcador utilizado en este estudio.

La determinación de BNP y NT-proBNP es válida para orientar el diagnóstico diferencial entre distintas causas de disnea<sup>63, 106, 107</sup>. Tanto es así que desde 2005 el péptido natriurético cerebral se incluye en las guías europeas de práctica clínica como herramienta útil en el diagnóstico de pacientes con IC<sup>108</sup>. Tal

y como se comentaba en el capítulo anterior, en las recomendaciones actuales de la SEC la determinación del BNP puede utilizarse como criterio de exclusión para el diagnóstico de IC, estableciéndose un umbral de exclusión diferente según el cuadro clínico sea agudo (o se trate de una descompensación) o insidioso. En base a las evidencias, esta guía establece los siguientes puntos de corte óptimos para la exclusión de IC (**figura 4**)<sup>2</sup>:

- para pacientes con clínica aguda o descompensación, 300 pg/ml para el NT-proBNP y 100 para el BNP;
- para pacientes con una presentación no aguda, 125 pg/ml para el NT-proBNP y 35 pg/ml para el BNP.

De esta forma, el punto de corte para excluir IC queda perfectamente establecido, sin embargo, en los últimos años han surgido diversos estudios para establecer los umbrales óptimos que pretenden confirmar el diagnóstico<sup>63,106,109</sup>. Hay que destacar que aproximadamente un 20% de los pacientes, presentan valores de BNP o NT-proBNP en una zona intermedia o «gris», en la que no pueden diagnosticar ni descartar y, en tales circunstancias, debe aplicarse el juicio clínico para facilitar el diagnóstico correcto<sup>110</sup>.

Son varios los factores modificadores de la concentración plasmática del NT-proBNP a considerar a la hora de interpretar el resultado de laboratorio, integrándolo con la situación clínica global del paciente, con especial referencia su función renal. Dado que tanto los niveles plasmáticos de BNP como de NT-proBNP dependen por igual de la función renal para su eliminación, las fases más avanzadas de disfunción renal muestran valores superiores de ambos péptidos, pero no por ello pierden su valor diagnóstico en estos pacientes<sup>111, 112</sup>. A pesar de las controversias suscitadas, los puntos de corte óptimos para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en este subgrupo de pacientes no están todavía bien establecidos, aunque existen estrategias con valores de corte alternativos<sup>113</sup>.

También resulta necesario tener en cuenta que los niveles de estos péptidos se ven modificados en función de la edad, el sexo y el índice de masa corporal (IMC). El factor más importante en la variación es la edad, de tal forma que según el Breathing Not Properly Multinacional Study, la probabilidad de presentar un BNP mayor de 100 ng/ml aumentaba un 30% en cada década de la vida<sup>114</sup>. Asimismo se ha comprobado que los niveles son más bajos en mujeres<sup>115</sup> y en pacientes obesos o con sobrepeso. Existen numerosos estudios que han puesto de manifiesto la existencia de una relación inversa entre el IMC y los niveles de BNP, tanto en pacientes con insuficiencia cardiaca como en pacientes sanos<sup>116</sup>, aunque el motivo no está claro del todo.

Las concentraciones de péptidos natriuréticos pueden estar elevadas en otras situaciones, como en estados de alto gasto: sepsis, cirrosis e hipertiroidismo; como en algunas patologías pulmonares: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tromboembolismo pulmonar (TEP), hipertensión pulmonar, cáncer de pulmón; como en la infección por VIH; en la enfermedad coronaria o como en la fibrilación auricular<sup>113</sup>.

### ***1.7. Pronóstico de la insuficiencia cardiaca***

La insuficiencia cardiaca (IC) representa uno de los principales problemas de salud pública en el mundo occidental por su elevada mortalidad y su alta incidencia y prevalencia. La supervivencia media de los pacientes con grados avanzados de IC llega a ser menor que la de muchos tipos de cáncer<sup>117</sup>. Sin embargo, las tasas de mortalidad son variables según los estudios que se consulten<sup>118,119</sup>, lo que refleja, en parte, las diferencias en la gravedad de la enfermedad y en el tratamiento empleado. Los datos disponibles en la actualidad se refieren, fundamentalmente, a los pacientes con IC con FE reducida. Pero algunos estudios apuntan que los pacientes con IC-FEP tienen mejor pronóstico que aquellos con IC-FER<sup>120</sup>.

En la mayor parte de los registros publicados de ICA, la mortalidad hospitalaria oscila entre el 4 y el 7% y la mediana de duración de la estancia en el

hospital oscila entre 4 y 11 días. Además, presenta una mortalidad a los 60 a 90 días de entre el 7 y el 11% y una tasa de rehospitalizaciones a los 60 a 90 días que va del 25 al 30%<sup>121</sup>. Todos estos datos indican que, a pesar de los múltiples avances terapéuticos, la insuficiencia cardiaca aguda sigue teniendo un mal pronóstico, aunque la mortalidad a largo plazo en pacientes haya mejorado en las últimas décadas<sup>122, 123</sup>.

Desde hace unos años los esfuerzos se han dirigido a identificar a los pacientes con mayor riesgo de fallecer para poder plantear con posterioridad estrategias de seguimiento y tratamiento que se traduzcan en una mayor supervivencia. Determinar los parámetros pronósticos del paciente con IC es un asunto complejo, pues se trata de un síndrome único con una gran heterogeneidad de variables que aportan información pronóstica (**tabla 6**).

### **1.7.1. Determinantes pronósticos**

Constantemente se van sumando nuevas determinantes pronósticos, todas estas variables pueden agruparse en distintas categorías: demográficas, clínicas, comorbilidad, pruebas de laboratorio, neurohormonas y marcadores biológicos, parámetros electrocardiográficos, parámetros relacionados con la imagen, variables funcionales, variables hemodinámicas y tratamiento<sup>2, 12, 124</sup>. Para la práctica clínica diaria, la combinación de unos cuantos parámetros relevantes y accesibles, puede ser suficiente para guiar el manejo del paciente<sup>12</sup>, como la edad, etiología, clase funcional de la NYHA, FE, comorbilidades clave (insuficiencia renal, DM, anemia, hiperuricemia) y concentración de péptido natriurético en plasma<sup>2</sup>.

<b>Variables demográficas</b>	Edad, sexo Etnia
<b>Variables clínicas y examen físico</b>	IMC Clase funcional NYHA Signos de congestión, mayor presión venosa yugular, tercer ruido Menor presión sistólica, mayor frecuencia cardíaca
<b>Comorbilidad</b>	DM Disfunción renal Depresión EPOC Etiología isquémica, antecedentes de IAM
<b>Pruebas de laboratorio</b>	Sodio sérico Creatinina sérica/aclaramiento de creatinina/TFGe Albúmina sérica Ácido úrico Hemoglobina ADE
<b>Marcadores biológicos</b>	Actividad de la renina plasmática Angiotensina II Aldosterona Catecolaminas (Gran) endotelina 1 Adrenomedulina <b>Peptidos natriuréticos</b> Vasopresina/copeptina Citoquinas sST-2 Galectina 3 Marcadores de colágeno Troponinas I/T
<b>Variables eléctricas</b>	Anchura de QRS HVI FA Arritmias ventriculares complejas Variabilidad de la frecuencia cardíaca
<b>Variables relacionadas con la imagen</b>	Dimensiones internas y acortamiento fraccional del VI Índice cardiotorácico en las radiografías Índice de movimiento de la pared Fracción de eyección de VI Tamaño de la aurícula izquierda Patrón de llenado restrictivo/tiempo de deceleración más corto Función ventricular derecha Inflamación (RMC mejorada con contraste) Isquemia e imágenes de viabilidad, substratos arritmogénicos
<b>Variables funcionales</b>	Distancia caminada en 6 min (normal, > 600 m d) VO2 Pendiente VE/VCO2
<b>Variables Hemodinámicas</b>	Índice cardíaco (normal, > 2,5 l/min/m2) Presión diastólica final del VI/presión en arteria pulmonar

**Tabla 6:** Variables pronósticas en la insuficiencia cardíaca.  
Adaptado de McMurray et al<sup>2</sup>.

### *Variables demográficas.*

La edad es una de las variables más potentes<sup>119, 124</sup>, atribuyéndosele un riesgo relativo de hasta 2 (IC 95%, 1,39-2,87), por cada 10 años<sup>119</sup>.

Con respecto al sexo, diversos estudios otorgan al sexo femenino un beneficio en términos de supervivencia<sup>124, 125</sup>.

### ***Variables clínicas.***

La etiología isquémica<sup>125-127</sup>, una FC elevada<sup>124, 128</sup>, una menor presión arterial sistólica<sup>119, 124</sup>, una peor clase funcional de la NYHA<sup>124-126</sup>, la hospitalización previa por IC<sup>124</sup>, los signos de congestión o de hipoperfusión<sup>126</sup> o un menor índice de masa corporal<sup>124, 129</sup>, son algunas variables clínicas pronósticas bien definidas.

### ***Comorbilidad.***

La comorbilidad puede valorarse conjuntamente mediante determinados índices, alguno de los cuales, como el índice de Charlson<sup>130</sup>, han sido utilizados en pacientes con IC, dejando patente que el incremento de la comorbilidad presenta una asociación directa con la mortalidad<sup>131</sup>. Pero resulta especialmente útil analizar también la comorbilidad por variables independientes, pues la presencia de algunas de ellas presenta gran relevancia pronóstica y determina sustancialmente el manejo del paciente. Así, haber sufrido un infarto de miocardio<sup>124</sup>, la concentración de creatinina plasmática o la insuficiencia renal<sup>119, 125, 126</sup>, la DM<sup>119, 124, 125, 132</sup>, la anemia o la cifra de hemoglobina<sup>133, 134</sup> son potentes variables pronósticas ligadas a la comorbilidad del paciente con IC.

### ***Parámetros de laboratorio.***

Además de la hemoglobina y la creatinina plasmática, otros parámetros de laboratorio presentan una importante influencia pronóstica. En este sentido cabe resaltar la influencia pronóstica del sodio sérico<sup>126</sup>, del ácido úrico<sup>135</sup>, de la albúmina sérica<sup>136</sup> y del ancho de distribución eritrocitario (ADE)<sup>137</sup>.

### ***Marcadores biológicos.***

Distintos trabajos han establecido la influencia pronóstica de múltiples biomarcadores en la IC, así, se asocian con la mortalidad el incremento de: TNF- $\alpha$ <sup>74</sup>, IL-6<sup>74</sup>, mieloperoxidasa<sup>138</sup>, propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III<sup>139</sup>, noradrenalina<sup>44-46</sup>, renina<sup>140</sup>, angiotensina II y aldosterona<sup>45</sup>, endotelina<sup>68</sup>, troponinas I<sup>141</sup> y T<sup>142</sup>, BNP<sup>143, 144</sup>, NT-proBNP<sup>109, 145</sup>, sST2<sup>146</sup>, etc.

Este apartado será desarrollado en profundidad en el próximo capítulo.



### ***Parámetros electrocardiográficos.***

El ECG proporciona una valiosa información, de manera que la presencia de algunos signos presenta un marcado significado pronóstico. En este sentido, resulta interesante conocer el valor pronóstico de la anchura del complejo QRS<sup>124</sup>, de los signos de hipertrofia del VI<sup>138</sup>, de la presencia de fibrilación auricular<sup>119, 124</sup> o de la aparición de arritmias ventriculares.

### ***VARIABLES RELACIONADAS CON LA IMAGEN.***

En este campo hay resaltar la asociación independiente con la mortalidad de un mayor índice cardiorádico en la radiografía de tórax<sup>124</sup>, una menor FEVI<sup>124, 147</sup>, un mayor tamaño de la aurícula izquierda<sup>148</sup>, el patrón de llenado mitral pseudonormal o restrictivo<sup>149</sup>, la insuficiencia mitral<sup>124</sup> o la disfunción sistólica del VD<sup>150</sup>.

### ***VARIABLES FUNCIONALES.***

Los pacientes con peor capacidad funcional, expresada ésta como un bajo consumo pico de O<sub>2</sub><sup>147</sup> o como una menor distancia recorrida en el test de los 6 minutos marcha, presentan una peor supervivencia<sup>151</sup>.

### ***VARIABLES HEMODINÁMICAS.***

Presentan peor pronóstico aquellos pacientes con cifras mayores de presión capilar pulmonar o de presión arterial pulmonar<sup>152</sup>, y aquellos con un menor índice cardiaco<sup>126</sup>.

## ***1.8. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca***

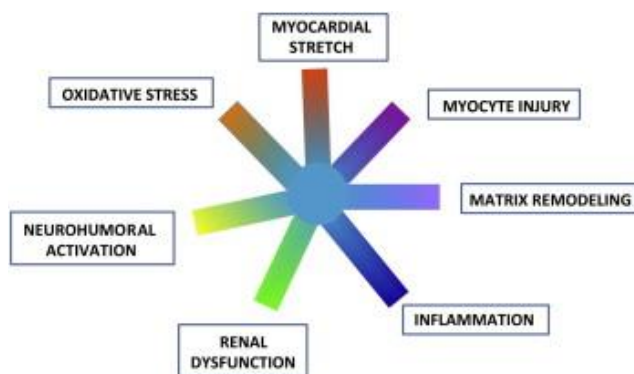
Se trata de un número importante de enzimas, hormonas y otras moléculas que se consideran marcadores de estrés y/o disfunción cardiaca así como de lesión miocárdica y que han adquirido una importancia clínica creciente. Un biomarcador debería cumplir tres criterios para considerarse de utilidad<sup>153</sup>.

- 1) Las mediciones de estas moléculas han de ser precisas y reproducibles y deben estar disponibles a un coste y en un tiempo razonables.

- 2) El biomarcador debe proporcionar información adicional a la que aportan las exploraciones habituales y presentar una potente asociación con los eventos. En este sentido, al evaluar la utilidad clínica individual de cualquier biomarcador y poder determinar si ofrece información adicional, se ha de comprobar la mejoría predictiva mediante el aumento del índice C de Harrell, así como, calcular el índice neto de mejora en la reclasificación.
- 3) Conocer su valor debería ayudar a la toma de decisiones médicas: modificar su valor con terapias específicas o que el seguimiento guiado por el biomarcador mejore el cuidado del paciente.

Estos biomarcadores son útiles en el diagnóstico de la IC, proporcionan una estimación pronóstica y ayudan en la identificación de personas sanas en riesgo de desarrollar IC<sup>66</sup>.

En 2008 y 2013, Braunwald propone una clasificación de los biomarcadores en 7 categorías, en función de su patogénesis en la IC (**figura 6**): de inflamación, de estrés oxidativo, relacionados con el remodelado de la matriz extracelular, relacionados con la lesión o daño del miocito, con el estrés del miocardio, neurohormonas y vinculados con la disfunción renal<sup>66, 154</sup>.



**Figura 6:** Principales grupos de biomarcadores en la patogénesis de la insuficiencia cardíaca.

Tomado de *JACC Heart Fail.*  
2013; 1:1-20.

Aunque gran cantidad de sustancias se recogen en este apartado, no todas ellas satisfacen los tres criterios clínicos previos, pero proporcionan información importante acerca de la patogénesis de la insuficiencia cardíaca pudiendo resultar

útiles en la estratificación del riesgo, el diagnóstico, o incluso en la terapia de monitoreo (**tabla 7**).

Inflamación	Estrés oxidativo	Estrés miocárdico	Disfunción renal
PCR	LDLox	BNP	Cistatina C
TNF- $\alpha$	Mieloperoxidasa	NT-proBNP	NGAL
IL-1, 6 y 18	Biopirinas urinarias	MR-proANP	KIM-1
Procalcitonina	Isoprostanos	MR-proADM	<b>Otros marcadores</b>
<b>Neurohormonas</b>	Malondialdehído	sST2	Galectina 3
Noradrenalina	Carbonilproteínas	<b>Remodelado de matriz</b>	Osteoprotegerina
Renina	<b>Lesión de miocito</b>	MMP	Adiponectina
Angiotensina II	Troponinas I y T	TIMP	Coenzima Q10
Aldosterona	Kinasa de cadenas ligeras de miosina I	Procolágeno III	Factor de diferenciación del crecimiento 15
Arginina-vasopresina	Proteínas fijadoras de ácidos grasos cardiacos	Propéptido procolágeno I	<b>HGF</b>
Endotelina	CK-MB		

LDLox: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; MR-proANP: región media del propéptido natriurético auricular MR-proADM: región media de proadrenomedulina; MMP: metaloproteinasas de matriz; TIMP: Inhibidores tisulares de metaloproteinasas; CK-MB: fracción MB de la creatinina; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa neutrofílica; KIM-1: molécula de lesión renal-1.

**Tabla 7.** Biomarcadores en insuficiencia cardiaca.  
Adaptado de *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:514-25.

Los patrones de referencia como biomarcadores en la insuficiencia cardiaca son el péptido natriurético tipo B y la fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B, ya comentados previamente y que desempeñan un papel importante en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada. Estos péptidos, tanto individual como colectivamente, han resultado útiles en muchos estudios para estratificar el riesgo de rehospitalización o muerte de los pacientes con IC<sup>109,145</sup>. Es importante señalar que los datos de riesgo derivados del conocimiento del BNP o el NT-proBNP parecen ser sustancialmente aditivos con los de las variables clínicas, lo cual permite una reclasificación significativa del riesgo que va más allá de lo que aporta la información clínica

En los últimos años han ido surgiendo nuevos biomarcadores que se relacionan de manera creciente con todos estos procesos fisiopatológicos y resultan prometedores para mejorar el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada. Entre ellos se encuentran la región

media del propéptido natriurético auricular, la ST2 soluble, la galectina-3, la troponina de alta sensibilidad y la región media de proadrenomedulina. Más allá de estos marcadores cardiacos, también se ha asistido a la aparición de marcadores para la evaluación de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada que facilitan el diagnóstico diferencial de la disnea, como la procalcitonina (para la identificación de la neumonía aguda), así como de marcadores que predicen las complicaciones de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada, como son los marcadores de la lesión renal<sup>155</sup>.

### **Multimarcadores:**

Actualmente ha surgido un gran interés en las estrategias multimarcadores para examinar paneles de biomarcadores que evalúan diferentes vías fisiopatológicas en la IC<sup>154</sup>. Existen numerosos estudios que determinan cómo la combinación de diferentes marcadores proporciona mayor capacidad predictiva del riesgo de mortalidad sobre el uso individual de ellos en la IC.

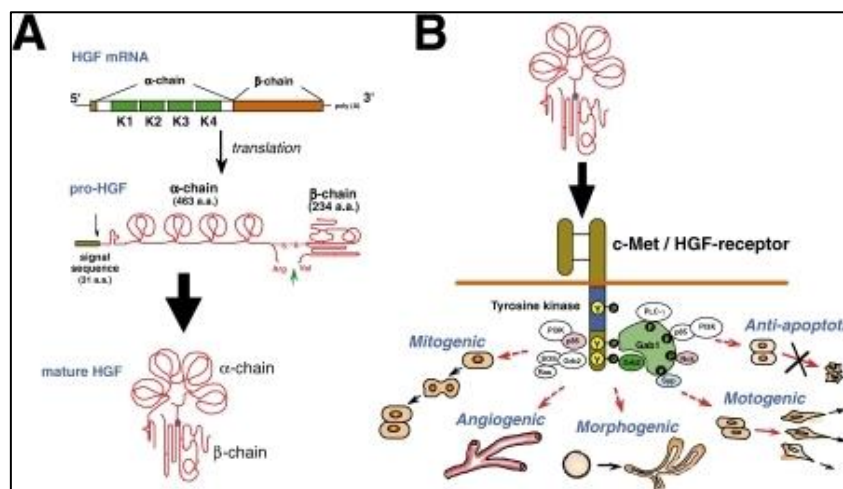
En este sentido, Pascual et al.<sup>156</sup> observaron que la combinación de ST2 soluble, troponina T (TnT) de alta sensibilidad (hsTnT) y el NT-proBNP aportaban una información pronóstica en términos de mortalidad y, en otro estudio más reciente, Ky et al.<sup>157</sup> comprobaron la hipótesis de que un grupo combinado de biomarcadores distintos, cada uno reflejando una vía fisiopatológica diferente (BNP, sST2, receptor Soluble fms-like tirosina quinasa 1, PCRhs, troponina I, mieloperoxidasa, ácido úrico y creatinina), mejora sustancialmente la predicción de eventos adversos, incluida la muerte, más allá de las sistemas actuales.

Este trabajo pretende profundizar en el estudio del factor de crecimiento hepatocitario (HGF) en la insuficiencia cardiaca, como emergente biomarcador en dicha patología que puede aportar información pronóstica por separado o en un panel de varios biomarcadores.

## 2. Factor de crecimiento hepatocitario:

### 2.1. Características moleculares:

El factor de crecimiento hepatocitario (HGF) fue originalmente descubierto en el suero de rata, en 1984, como un potente agente mitógeno de hepatocitos de rata adulta. El gen humano que lo codifica se localiza en el cromosoma 7, banda 7q21.1. La glucoproteína precursora del HGF se sintetiza como pre-pro-HGF, consta de 728 residuos de aminoácidos, incluyendo la secuencia señal y el péptido que contiene las subunidades alfa y beta. El HGF se activa extracelularmente por la serina proteasa uPA, el activador del plasminógeno tipo urocinasa. El HGF maduro resulta ser un heterodímero de 697 residuos de aminoácidos compuesto por dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ , que están unidas por un puente disulfuro. La cadena  $\alpha$  está formada por 463 residuos de aminoácidos (69 kDa) y contiene cuatro dominios tipo Kringle, mientras que la cadena  $\beta$  consiste en 234 residuos de aminoácidos (34 kDa), **figura 7A**<sup>158, 159</sup>.



**Figura 7:** Estructura y función biológica del HGF.  
Tomado de: *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010; 86:588-610.

Este factor de crecimiento actúa uniéndose a su receptor transmembrana (c-Met) con actividad tirosin-quinasa que se expresa en diversos tejidos del organismo, de manera que puede ejercer una acción local o sistémica, integrando complejos efectos biológicos. Además de su clásica actividad mitógena sobre los hepatocitos, el sistema de HGF (HGF y su receptor c-Met) también presenta actividad

morfogénica, antiapoptótica e incremento de la motilidad celular en diversos tipos de células<sup>160</sup>, incluyendo las células endoteliales y miocitos cardiacos. Gracias a estas propiedades el HGF promueve la angiogénesis y regeneración tisular de los tejidos dañados, protegiendo y preservando su función, **figura 7B**<sup>161, 162</sup>.

## ***2.2. Aplicaciones clínicas del HGF:***

Tras objetivar la actividad del HGF en el organismo, a lo largo de los últimos 20 años este péptido ha sido protagonista de múltiples estudios en diferentes patologías:

- A nivel hepático, existen estudios experimentales en ratas que muestran un aumento de las concentraciones de HGF ante presencia de daño hepático, demostrando que actúa como un factor para la regeneración del hígado<sup>163,164</sup>. En el ser humano podría ser un marcador sérico útil de fibrosis clínicamente significativa en enfermedades hepáticas, tales como hepatitis C crónica<sup>165</sup> y hepatopatía alcohólica<sup>166</sup>, así como resultar un marcador tumoral en el diagnóstico del hepatocarcinoma<sup>167</sup>. En pacientes cirróticos los niveles séricos de HGF muestran una correlación negativa con la concentración de albúmina y el tiempo de protrombina; además individuos en estadio C de Child tienen mayores concentraciones que aquellos en estadio A o B<sup>168</sup>.

- El riñón, a diferencia de otros órganos como el hígado, es de regeneración lenta, sin embargo, también existen estudios que demuestran elevación del HGF en enfermedades con daño renal<sup>169, 170</sup>. En los modelos experimentales de fibrosis glomerular y tubulointersticial, la administración de HGF o de terapia génica HGF mejoró fibrosis renal y disfunción, dado que la producción insuficiente de HGF es causante de la fibrosis renal, la suplementación con HGF representa un nuevo enfoque para inhibir o mejorar la insuficiencia renal crónica<sup>171</sup>.

- También se ha intentado analizar la actividad antifibrótica del HGF en el lavado broncoalveolar de las enfermedades pulmonares intersticiales, pero existe poca evidencia actual<sup>172</sup>.

- Actualmente se ha ido acumulando suficiente evidencia para atribuirle al HGF cierta implicación en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular<sup>173</sup>. Así, resulta un factor que influye en el crecimiento celular endotelial y su mayor concentración en suero está asociada significativamente con la HTA<sup>174</sup> y la arterioesclerosis<sup>175</sup>, dato que sugiere que la secreción de HGF funcionaría como un sistema regulador contra la disfunción endotelial. Además, el HGF se eleva y resulta un potente inductor de angiogénesis en situaciones de isquemia, por lo tanto existen numerosos estudios que demuestran mayores concentraciones del péptido en pacientes con infarto agudo de miocardio, principalmente en fase aguda, pudiendo resultar útil como indicador pronóstico y reflejar la evolución clínica de esta patología<sup>176-178</sup>.

- En el ámbito oncológico, existen algunos tumores sólidos, que se han asociado con la sobreexpresión del protooncogén MET, que codifica el receptor c-Met del HGF, por provocar un crecimiento celular no regulado debido a la elevada capacidad antiapoptótica y angiogénica, contribuyendo así a la transformación maligna y originando un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico<sup>179</sup>. De esta forma, están surgiendo distintas terapias cuya diana terapéutica es el bloqueo del complejo Met-HGF<sup>180</sup>.

### ***2.3. Importancia del HGF en la insuficiencia cardiaca:***

La importancia del HGF en el remodelado ventricular y por consiguiente en la IC radica en sus propiedades antifibróticas. La proliferación de fibroblastos y la transformación cardiaca de miocitos en miofibroblastos desempeña un papel importante en la fibrosis cardiaca durante la remodelación del miocardio patológico.

Recientes estudios experimentales sobre modelos animales han demostrado que el HGF, un factor antifibrótico en el proceso de pulmonar, renal y hepático, ejerce un efecto contraregulador de la fibrosis cardiaca suprimiendo el estímulo que genera el factor de crecimiento tisular beta1 (TGF- $\beta$ 1) sobre los fibroblastos<sup>181</sup>. De esta

forma, el aumento de la expresión en el miocardio de HGF y de su receptor, c-Met, se ha observado en respuesta a la lesión provocada por la isquemia y reperfusión demostrando que el sistema HGF endógeno protege al miocardio a través de un efecto antiapoptótico<sup>182,183</sup>. Por otra parte, la transferencia de genes del HGF en diferentes modelos de insuficiencia cardiaca promueve la angiogénesis, disminuye la fibrosis y la apoptosis, atenuando así el remodelado ventricular<sup>184-186</sup>.

Aunque todos estos estudios experimentales sugieren un posible papel de HGF en patogénesis de la insuficiencia cardiaca, actualmente hay pocos datos disponibles en los seres humanos. En un modesto estudio piloto realizado en 2001 con 35 pacientes se observó como las concentraciones de HGF en pacientes con ICC, en comparación con pacientes control, se incrementaron notablemente al ingreso para luego volver gradualmente a los niveles de control durante la hospitalización<sup>187</sup>. En los últimos años se han desarrollado diferentes estudios que pretenden ampliar la información del HGF en humanos, así en contamos con varios estudios publicados acerca del valor pronóstico de este factor, pero todos estos estudios se basan en población con disfunción diastólica<sup>188, 189</sup> o cardiopatía isquémica, dejando pendiente el estudio del HGF en pacientes con IC-FEP. El estudio de Lamblin<sup>183</sup> se llevó a cabo en una población ambulatoria con disfunción sistólica de VI (<45%), el estudio de cohortes prospectivo de Rychli<sup>182</sup> demostró que el HGF fue un predictor fuerte e independiente de la mortalidad en la insuficiencia cardiaca avanzada y, en particular, en la IC isquémica; y por último Ritcher et al.<sup>190</sup> investigaron el incremento de la capacidad pronóstica de un enfoque con múltiples biomarcadores en pacientes con IC avanzada (<40%, NYHA III-IV), observando como el uso de un modelo que agrupaba distintos marcadores con diferente vía fisiopatológica, incluido el HGF, aportaban más nivel pronóstico.

De esta forma nuestro estudio aporta datos novedosos y consistentes sobre una población sin diferenciar, paciente con insuficiencia cardiaca aguda con fracción de eyección preservada.



# **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

---

## **1. Hipótesis Conceptual:**

- El HGF es una hormona que se eleva con la finalidad de contrarrestar la fibrosis, apoptosis y disfunción endotelial; mecanismos implicados en el remodelado vascular, ventricular y por lo tanto en la progresión de la IC. Con estos datos parece razonable plantear que el HGF pueda tener un alto valor pronóstico sobre esta entidad patológica, de forma que mayores niveles de HGF significarán mayor agresión y remodelado cardiaco, independientemente de la fracción de eyección cardiaca y de la etiología inicial de la insuficiencia cardiaca.
- El NT-proBNP es un marcador bioquímico que posee un reconocido valor pronóstico en la IC. Dado que el HGF aporta un significado fisiopatológico añadido a este marcador en pacientes con IC, parece razonable esperar que el HGF mejore los paneles pronósticos y nos ayude a discriminar mejor a pacientes en riesgo.

## **2. Hipótesis Operativa:**

- En este sentido la hipótesis operativa planteada será que los pacientes con IC y con mayores concentraciones sanguíneas de HGF presentarán peor pronóstico, en términos de mortalidad global y de reingresos.
- Las concentraciones plasmáticas de HGF aportarán información pronóstica adicional a modelos pronósticos que incluyan marcadores ya conocidos, como NT-proBNP.

# **OBJETIVOS**

---

## **1. Objetivo principal:**

El objetivo principal del estudio fue evaluar la contribución de la concentración plasmática de HGF a la mortalidad global de pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda, independientemente de otros factores de riesgo (edad, insuficiencia renal, FE, etiología, etc) y comprobar si este nuevo marcador es capaz de aportar información pronóstica adicional al conjunto de predictores ya conocidos.

## **2. Objetivos secundarios:**

1. Realizar un estudio epidemiológico que analice las características globales demográficas, antropométricas, clínicas, analíticas, ecocardiográficas y terapéuticas de la población a estudio.
2. Realizar un análisis de hospitalización, determinado los indicadores de mortalidad, reingreso y estancia hospitalaria, y analizando sus posibles factores de riesgo.
3. Analizar las características poblacionales según concentraciones crecientes de HGF.
4. Determinar el valor pronóstico del HGF en distintos subgrupos de pacientes según FEVI, presencia de insuficiencia renal, entendida por tasa de filtrado glomerular estimado por fórmula MDRD-4 inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, y según presencia de etiología isquémica.
5. Analizar el valor pronóstico de marcadores biológicos ya conocidos, como NT-pro-BNP y Cistatina C, como marcador de disfunción renal incluido dentro de fórmulas de filtrado glomerular.

6. Determinar si la combinación de dos biomarcadores, HGF y NT-proBNP, es capaz de aportar o mejorar el valor pronóstico.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

---

## **1. Diseño del estudio:**

Estudio analítico de cohortes y retrospectivo, sin intervención farmacológica, que analiza una muestra ampliada que recoge datos de pacientes ya incluidos en estudios previos de los hospitales participantes\* (Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, Hospital “Arnau de Villanova”, Hospital São João y Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca”) y que ya contaban con la aprobación previa de los comités de ética locales (CEIC).

El centro coordinador fue el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza. En este centro, se emplearon datos de estudios previamente aprobados por el CEIC Aragón (CEICA) y datos pertenecientes a muestras recogidas en BIOMIC (biobanco) también aprobado por el CEICA. Códigos: PI10/038, PI13/0019 y por el ISCIII con el código PI12/00694.

## **2. Población en estudio:**

Incluye pacientes ingresados de forma consecutiva con diagnóstico principal de Insuficiencia Cardíaca Aguda en los Servicios de Medicina Interna o Cardiología de cuatro hospitales participantes, diferentes y pertenecientes al territorio peninsular\*:

- Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, Zaragoza
- Hospital “Arnau de Villanova”, Lérida
- Hospital São João, Oporto
- Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca”, Murcia.

El periodo de reclutamiento fue de Septiembre de 2009 hasta Septiembre de 2014.

### **2.1. Criterios de inclusión**

Se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico principal de IC aguda que se estableció siguiendo los criterios de las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>2</sup>, que la definen como la aparición rápida o gradual de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, incluyendo así el deterioro

de pacientes con IC (IC-FER o IC-FEP) ya diagnosticada, y la IC aguda *de novo* (**ANEXO 1**).

Además, debían de cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Concentración basal de péptido natriurético de tipo b pro N-terminal (NT-proBNP) por encima de 900 pg/ml al ingreso, siguiendo criterios del estudio PRIDE<sup>106</sup>.
- Firma de consentimiento informado (**ANEXO 2**).

## **2.2. Criterios de exclusión**

Se excluyeron a todos aquellos pacientes que cumplieran alguno de los siguientes criterios:

- Síndrome coronario agudo
- Enfermedad valvular cardiaca significativa
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica como causa principal de la disnea
- Tromboembolismo pulmonar
- Arritmias ventriculares
- Enfermedad renal crónica en estadio 5
- Cirrosis hepática
- Hipertiroidismo
- Síndrome de Down
- Síndrome de Cushing
- Esperanza de vida por debajo de 1 año

## **3. Descripción de la metodología:**

A todos los pacientes reclutados en el estudio se les realizó una entrevista y una exploración física al ingreso. Además se realizó una extracción sanguínea antes de las primeras 48 horas de ingreso.



### 3.1. Laboratorio

Un parte de las muestras de sangre recogidas fueron analizadas en el laboratorio del hospital participante y la otra se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$ , previo centrifugado, para la determinación posterior de HGF.

En cada uno de los hospitales participantes, además de la analítica general, se realizaron las determinaciones de NT-proBNP y Cistatina C, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La determinación de NT-pro-BNP se realizó mediante inmunoanálisis por quimioluminiscencia con el analizador Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). La determinación de Cistatina C se midió usando un analizador BN ProSpec (Dade Behring GmbH, Liederbach, Alemania).

Para la determinación del HGF las muestras de sangre se centralizaron en el laboratorio de inmunología de uno de los centros participantes. Las concentraciones de HGF en el suero humano se determinaron por ELISA según las instrucciones del fabricante (HGF humano de inmunoensayo, Quantikine ELISA, R & D Systems Europe, Ltd, Abingdon, Reino Unido).

### Estimación de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe)

Dada la importancia de la función renal en el pronóstico, el FG se estimó a través de varias fórmulas:

#### - MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-4

$$TFGe = 186.3 [Scr]^{-1.154} x [edad]^{-0.203} x [0.742 \text{ si mujer}] x [1.210 \text{ si raza negra}]$$

Donde Scr es la creatinina sérica.

#### - CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

$$TFGe = 141 x [Scr/\kappa, 1]^{\alpha} x \max [Scr/\kappa, 1]^{-1.209} x [0.993]^{edad} x [1.019 \text{ si mujer}] x [1.159 \text{ si raza negra}]$$

Donde Scr es la creatinina sérica,  $\kappa$  es 0,7 para las mujeres y 0,9 para los hombres,  $\alpha$  es -0,329 para las mujeres y para los hombres -0.411, min es el mínimo de Scr /  $\kappa$  ó 1, y el máximo es el máximo de Scr /  $\kappa$  ó 1.

- **CKD-EPI CisC**

$$FGe = 133 \times \min [Scys / 0.8, 1]^{-0.499} \times \max [Scys / 0.8, 1]^{-1.328} \times [0.996]^{edad} \times [0.932 \text{ si es mujer}]$$

Donde Scys es la cistatina C sérica.

- **Hoek 13:**

$$FGe = -4,32 + 80,35 \times 1/Scys$$

Donde Scys es la cistatina C sérica.

### **3.2. Ecocardiografía**

La ecocardiografía se realizó a todos los pacientes antes del alta hospitalaria o antes de la primera visita ambulatoria al mes del alta. Se llevó a cabo por Cardiólogos especialistas en imagen cardiaca en los laboratorios de Ecocardiografía propios de cada hospital.

### **3.3. Variables recogidas**

Mediante el programa informático Access se diseñaron unas plantillas para generar la base de datos con todas las variables recogidas (**ANEXO III**).

- **Datos demográficos: antropométricos:**
  - Edad (años)
  - Sexo (hombre/mujer)
  - Raza
  
- **Datos antropométricos:**
  - Talla (cm)
  - Peso (kg)
  - Índice de masa corporal (IMC)
  
- **Datos clínicos:**
  - Tensión arterial sistólica (TAS, en mmHg).
  - Tensión arterial diastólica (TAD, en mmHg).
  - Frecuencia cardiaca (lpm)

- **Antecedentes médicos:**
  - Tabaquismo
  - Hipertensión arterial
  - Diabetes Mellitus
  - Obesidad
  - Fibrilación auricular/flutter auricular
  - Cardiopatía isquémica
  - Insuficiencia renal crónica
  - Enfermedad cerebrovascular
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
  
- **Variables ecocardiográficas:**
  - fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI)
  - diámetro telesistólico del VI
  - diámetro telediastólico del VI
  - índice de masa del ventrículo izquierdo
  - diámetro aurícula izquierda
  
- **Variables bioquímicas:**
  - Urea
  - Creatinina
  - Hemoglobina
  - Hematocrito
  - ADE
  - Sodio
  - Potasio
  - Ácido úrico
  - Albúmina
  - Colesterol total
  - NT-proBNP
  - Cistatina C (CisC)
  - HGF
  
- **Tratamiento:**
  - Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA)
  - Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)
  - Ácido acetil salicílico
  - Betabloqueantes
  - Anticoagulantes orales
  - Antialdosterónicos

- Diurético de asa
- Diurético tiazídico
- Calcioantagonista
- Nitratos
- Inravadina
- Estatina

### **3.4. Seguimiento**

Todos los pacientes recibieron un seguimiento ambulatorio en una primera consulta al mes tras el alta y posteriormente según necesidades clínicas hasta cumplir un año de seguimiento o hasta la pérdida del sujeto por fallecimiento o cualquier otra causa.

Durante todo el seguimiento los investigadores desconocen las cifras HGF por lo que el manejo clínico del paciente no se ve influenciado por dicho parámetro.

## **4. Plan de análisis estadístico:**

La distribución normal de las variables continuas fue evaluada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se describieron como valores medios ( $\pm$  desviación estándar) o mediana ( $\pm$  rango intercuartílico), mientras que las variables cualitativas se mostraron como distribución de frecuencias. Para las comparaciones entre variables cuantitativas, se utilizó la prueba t de Student en caso de variables dicotómicas o bien ANOVA en el caso de no dicotómicas. En el caso de precisar test no paramétricos se usaron los correspondientes, U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. Sin embargo, para la comparación de variables cualitativas se empleó el test  $\chi^2$ , con evaluación de tendencia lineal en las variables categóricas ordenadas.

La mortalidad por cualquier causa será el “endpoint” primario, mientras que los reingresos por IC y la variable combinada mortalidad-reingreso serán considerados “endpoints” secundarios.

Las tasas de mortalidad fueron expresadas como eventos por 1.000 pacientes-año. Las fórmulas empleadas para la calcular los determinantes de mortalidad fueron las siguientes:

$$\text{Tasa de Incidencia/Mortalidad (TI)} = \frac{\text{número de muertes en un año}}{\text{población total}}$$

$$\text{Incidencia acumulada} = 1 - e^{(-\text{TI} \times \text{tiempo})}$$

La relación entre aquellas variables con posible valor pronóstico, establecido mediante el contraste de hipótesis previo, y la mortalidad fue examinada con un análisis de Kaplan Meier y *log rank test*. Además, en el caso de los marcadores biológicos se realizaron curvas ROC para estimar el área bajo la curva en el pronóstico de mortalidad.

Se realizó en primer lugar un análisis univariante para valorar la relación de las distintas variables con el “endpoint” primario, estimando el riesgo de mortalidad (HR) y sus intervalos de confianza del 95%.

En el caso de la concentración plasmática de HGF, variable predictiva principal, se realizó el análisis de regresión de Cox estratificando su valor inicialmente en cuatro categorías (utilizando los cuartiles como puntos de corte) y reagrupando después en dos categorías (utilizando la mediana de punto de corte), además, en para introducir el HGF como variable cuantitativa, se realizó previamente una tipificación del valor para facilitar la interpretación de los resultados.

Posteriormente, para evaluar la contribución independiente del valor sérico de HGF a la mortalidad se realizó análisis multivariante con regresión de riesgos proporcionales de Cox para potenciales factores de confusión. Se realizaron 4 modelos:

- Modelo 1, con ajuste para edad e IMC.

- Modelo 2, con adición al modelo 1 de variables clínicas (antecedente de DM, ACxFA y cardiopatía isquémica) y analíticas (TFGe con cistatina, hemoglobina, albúmina).
- Modelo 3, con adición al modelo 2 de FEVI y concentraciones de NT-proBNP.
- Modelo 4, con adición al modelo 3 de medidas terapéuticas (tratamiento con furosemida, betabloqueante e IECA/ARA II).

Para evaluar el poder predictivo de los potenciales factores de riesgo iniciales se realizó con el modelo 4 el procedimiento de exclusión secuencial. La capacidad predictiva de HGF se analizó mediante la comparación del estadístico C de Harrell estadístico aplicado a las variables incluidas en el modelo 4, con y sin introducción de HGF, y mediante el cálculo de la Integrated Discrimination Improvement (IDI).

Finalmente los pacientes fueron clasificados en cuatro categorías en función de una combinación de HGF y los valores de NT-proBNP superiores o inferiores a la mediana: grupo 1: ambos marcadores por debajo de la mediana; grupo 2: sólo NT-proBNP por encima de la mediana; grupo 3: sólo HGF por encima de la mediana; grupo 4: ambos por encima de la mediana. También se realizó un análisis de Kaplan-Meier y un análisis de regresión de Cox multivariante mediante esta variable combinada para evaluar su significado pronóstico.

Los resultados estadísticos se consideraron significativas cuando el valor de p fue  $<0,05$ . Los procedimientos estadísticos se realizaron con IBM paquete estadístico para las ciencias sociales TM (SPSS), versión 22.0.

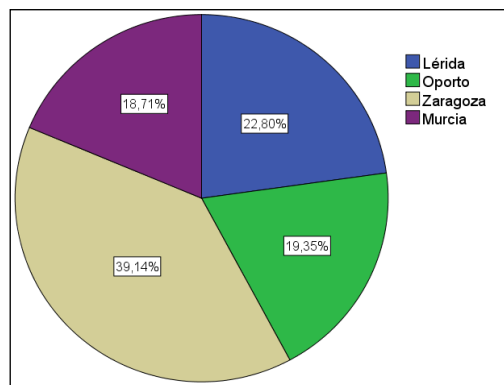
# **RESULTADOS**

---

# 1. Población a estudio:

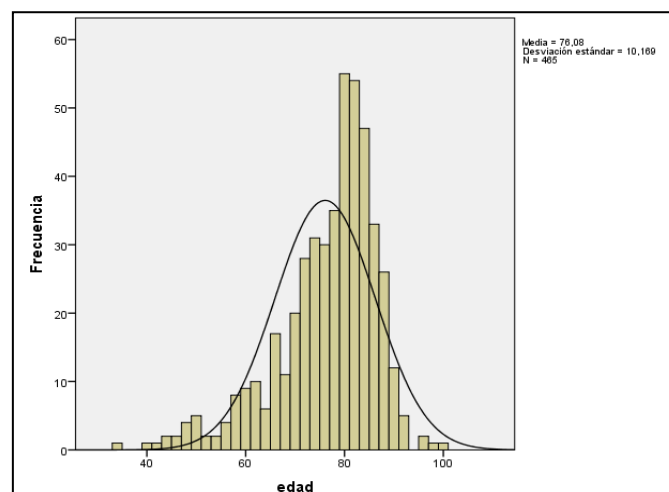
## 1.1. Datos demográficos

Se reclutaron un total de 465 pacientes, ingresados en el hospital con insuficiencia cardiaca aguda. La mayoría, 182 pacientes (39,1%), procedían del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza y el resto se distribuían según la siguiente manera: 106 pacientes (22,8%) fueron incluidos por el Hospital Universitario “Arnau de Vilanova” en Lérida, 90 (19,4%) por el Hospital de São João en Oporto y, por último, 87 pacientes (18,7 %) se recogieron en el Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” en Murcia (**figura 8**).



**Figura 8.** Distribución de población según procedencia

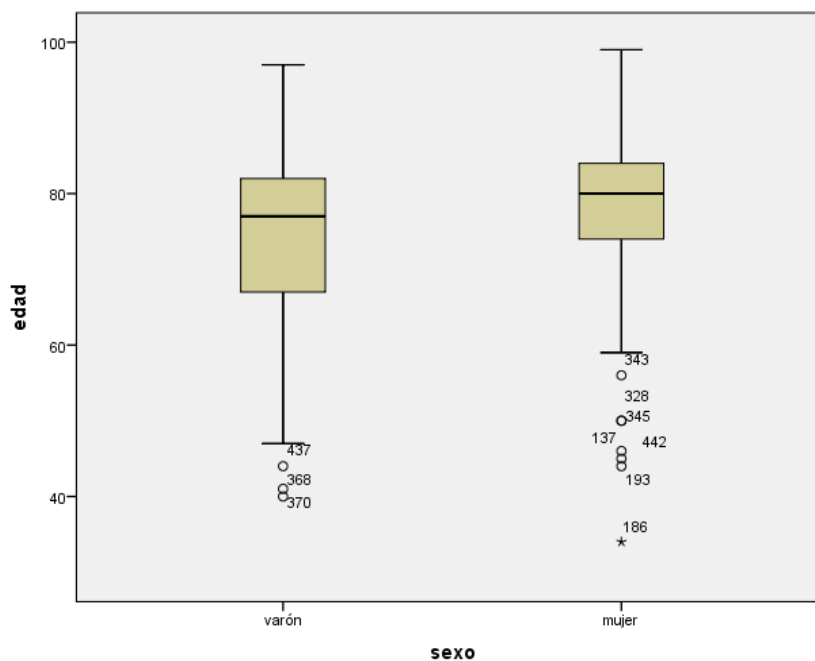
Se observó una población muy envejecida, con la mayoría de pacientes con edad superior a 65 años, el 85,8%, y el 61,3% mayores a 75 años. Concretamente la media de edad fue de 76,08 años, con una desviación típica de 10,17 años y con un amplio intervalo, de 34 a 99 años (mediana 79 años), **figura 9**.



**Figura 9.** Distribución por edad



Prácticamente la mitad de los pacientes fueron mujeres (50,3%), siendo significativamente más jóvenes que los varones incluidos en el estudio (73,76 años frente a 78,30 años,  $p < 0,001$ ), **figura 10**.



**Figura 10.** Distribución de población según edad y sexo.

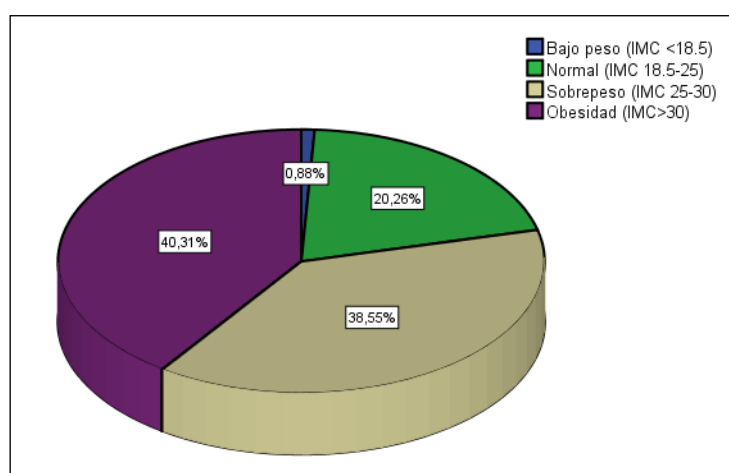
Tras analizar los diferentes grupos de procedencia de los pacientes, se observaron diferencias en cuanto a la distribución por sexo (**tabla 8**), y también, diferencias en cuanto a la edad, puesto que los pacientes con origen en el hospital de Murcia a diferencia del resto de hospitales eran más jóvenes, y de predominio masculino ( $p < 0,001$ ). La posible justificación para la presencia de estas diferencias se discute más adelante.

	<b>Zaragoza</b>	<b>Lérida</b>	<b>Oporto</b>	<b>Murcia</b>	<b>p</b>
<b>Edad en años (DS)</b>	78,14 (8,58)	76,95 (6,32)	77,01 (13,20)	69,72 (11,03)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sexo (V/M %)</b>	55/45	35,8/64,2	41,1/58,9	64,4/35,6	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 8.** Diferencias sexo/edad según el origen de la población.

## 1.2. Datos antropométricos

El peso medio de los pacientes fue de 75,63 Kg con una desviación estándar de 14,73 Kg, mientras que el índice de masa corporal medio de la muestra fue de  $29,41 \pm 5,36$  Kg/m<sup>2</sup>, y tras clasificar los pacientes según las diferentes categorías de la OMS para el IMC (bajo peso: IMC <18,5; normal: 18,5-24,99; sobrepeso: 25-29,99; obesidad:  $\geq 30$ ), se obtiene la distribución observada en la **figura 11**. La inmensa mayoría de los pacientes presentaban un IMC alto, con sobrepeso u obesidad, presentando las mujeres un IMC superior a los hombres (28,5 frente a 30,3 Kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ).



**Figura 11.** Distribución según el índice de masa corporal

## 1.3. Antecedentes patológicos

Valorando los diferentes antecedentes patológicos la HTA fue el más frecuente registrándose en el 78,5% de los pacientes seguido de la diabetes mellitus en el 46,2% y de la dislipemia en el 41,2%. Según los antecedentes cardiológicos previos, el 53,7% presentaban arritmia completa por fibrilación auricular, y más de un tercio de los pacientes presentaban diagnóstico anterior de cardiopatía isquémica (38,5%) o de valvulopatía (39,2%).

El 15,5% presentaban enfermedad vascular periférica, mientras que el antecedente de enfermedad cerebro-vascular previa se halló en un 10,9%; y en conjunto casi la mitad de la muestra había presentado uno o varios eventos macroangiopáticos previos (47,5%), incluyendo infarto agudo de miocardio, isquemia de EEII y ACV.

Tras la primera determinación analítica que se realizó durante el ingreso se observó que la insuficiencia renal, considerada como filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD-4 inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se encontraba presente en el 60% de la población a estudio.

#### **1.4. Datos analíticos**

Los principales datos analíticos quedan resumidos en la **tabla 9**. La cifra media de hemoglobina (Hb) fue 12,31±2,15 mg/dl, siendo significativamente superior en varones 12,80±2,27 mg/dl, con respecto a mujeres 11,81±1,92 mg/dl (p<0,001). Además, cabe destacar que más de la mitad de los pacientes (52,3%) presentaban anemia durante el ingreso, utilizando los criterios de la OMS para su definición (hemoglobina <13 g/dl en varones y <12 g/dl en mujeres) y el 26,7% de la muestra presentaba cifras de Hb inferior a 11 g/dl.

	Media	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Hb (g/dl)	12,3127	12,0500	2,15515	7,70	18,40
Ácido úrico (mg/dl)	7,8984	7,5500	2,82428	3,00	29,00
Urea (mg/dl)	58,2919	52,0000	44,05941	,20	347,00
Creatinina (mg/dl)	1,3989	1,2000	,88464	,41	13,60
Sodio (mEq/l)	139,4106	140,0000	4,61327	118,00	151,00
Potasio (mEq/l)	4,2069	4,2000	,63958	1,40	6,80
Albúmina (mg/dl)	3,6177	3,6000	,63447	,20	7,60

**Tabla 9.** Datos analíticos de la población

##### **1.4.1. Insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal**

Se observaron cifras medias elevadas de urea y creatinina, con alto porcentaje de pacientes con insuficiencia renal.

Según los datos analíticos obtenidos durante el ingreso, se calculó el filtrado glomerular mediante diferentes fórmulas: MDRD-4, CKD-EPI, CKD-EPI con cistatina C y fórmula de Hoek 13, de tal forma que los resultados de los filtrados estimados (TFGe) se reflejan en la **tabla 10**.

	Media	Mediana	Desviación estándar
MDRD-4	56,5339	54,8795	24,41905
CKD-EPI	52,3804	51,5324	21,51621
CKD-EPI CisC	44,8106	41,1355	21,72459
Hoek 13	51,6186	49,9705	20,78013

**Tabla 10.** Tasas de filtrado glomerular estimado

Tras valorar la TFGe de forma cualitativa, según la fórmula MDRD-4, se observó que el 60% de los sujetos presentaba insuficiencia renal (<60ml/min/1,73m<sup>2</sup>), mientras que con la fórmula CKD-EPI y CKD-EPI con cistatina C, el valor de pacientes con insuficiencia renal era superior, 63,7 y 68% respectivamente, sugiriendo un cierto infradiagnóstico de esta patología empleando la fórmula MDRD-4.

Además, también se analizaron las características de la población en función de dos grupos divididos según presencia o no de insuficiencia renal medida por la fórmula MDRD-4, objetivando que los pacientes con insuficiencia renal eran más ancianos (77,68 vs 73,59, p<0,001), con predominio femenino (54,3 vs 45,7%, p=0,035), presentaban cifras de hemoglobina más bajas (11,88 vs 12,94 g/dl, p<0,001), cifras de albúmina más bajas (3,53 vs 3,76 mg/dl, p=0,01) y de potasio más altas (4,30 vs 4,06, p=<0,001), además había predominio de hipertensos (p=0,012).

En cuanto a los marcadores biológicos estudiados, se pudo observar que los niveles plasmáticos de NT-proBNP fueron superiores en pacientes con enfermedad renal establecida (5385 frente a 2872 pg/ml; p<0,001), del mismo modo ocurrió con los niveles séricos de Cistatina C (1,80 frente a 1,16 mg/l; p<0,001). Sin embargo, a pesar de que los niveles de HGF también fueron más altos en pacientes con insuficiencia renal, no se apreciaron significativas (2227 vs 2015 pg/ml; p=0,847).

#### **1.4.2. Biomarcadores**

En cuanto a los biomarcadores que se analizaron en la muestra, NT-proBNP, HGF y Cistatina C, sus estadísticos quedan resumidos en la **tabla 11**.

	NT-proBNP (pg/mL)	HGF (pg/ml)	Cistatina C (mg/l)
Media	7644,07	2515,85	1,6687
Mediana	3922,00	2190,95	1,4800
Desviación estándar	11778,26	1701,23	,72170
IQR	6630,00	1457,57	0,8300

**Tabla 11.** Niveles plasmáticos de biomarcadores en la población

Tomando el NT-proBNP como referencia y considerando que sus concentraciones pueden verse modificadas por la edad, sexo, obesidad, insuficiencia renal, fibrilación auricular y cardiopatía isquémica; se analizó como se comportaban los niveles de NT-proBNP y HGF en dichas circunstancias. Los resultados se muestran en la **tabla 12**.

		NT-proBNP	p	HGF	p
<b>Edad</b>	<b>≤ 75 años</b>	3195 (5867)	<b>0,005</b>	1911 (1431)	0,354
	<b>&gt; 75 años</b>	4356 (7038)		2277 (1501)	
<b>Sexo</b>	<b>Mujer</b>	3063 (5361)	0,504	2246 (1387)	0,588
	<b>Varón</b>	4541 (6766)		2105 (1514)	
<b>TFGe (MDRD-4)</b>	<b>≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	2675 (3821)	<b>&gt;0,001</b>	2040 (1376)	0,847
	<b>&lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	5074 (8738)		2282 (1495)	
<b>IMC</b>	<b>&lt;25 kg/m<sup>2</sup></b>	5360 (9041)	<b>0,033</b>	2095 (1235)	0,157
	<b>≥25 kg/m<sup>2</sup></b>	3332 (5911)		2221 (1480)	
<b>Cardiopatía isquémica</b>	<b>NO</b>	3232 (5138)	<b>0,016</b>	2103 (1473)	0,175
	<b>SI</b>	5350 (8296)		2263 (1479)	
<b>Fibrilación auricular</b>	<b>NO</b>	4259 (7367)	0,082	2224 (1497)	0,446
	<b>SI</b>	3714 (5244)		2171 (1418)	

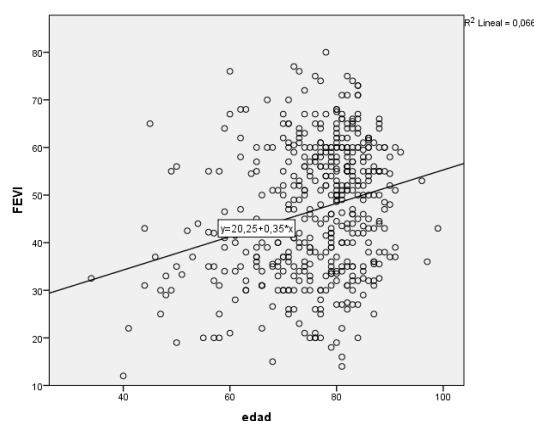
Se expresan en mediana (rango intercuartílico)

**Tabla 12.** Influencias clínico-epidemiológicas sobre los marcadores

## 1.5. Datos ecocardiográficos

Del total de la muestra se realizó un ecocardiograma en 448 sujetos, lo que supone un 96,4%. Considerando el punto de corte de 45% para diferenciar entre FEVI deprimida ( $\leq 45\%$ ) y conservada ( $>45\%$ ), el 53,3% (239 sujetos) presentaban una FEVI preservada, mientras que en el restante 46,7% se observó FEVI deprimida. La fracción de eyección media del VI fue de  $46,84 \pm 13,96\%$ . Las mujeres presentaron significativamente una mejor fracción de eyección en comparación con los hombres, de tal forma que su media se mantenía dentro del rango de FEVI preservada, a diferencia de los hombres cuyo valor medio era inferior al 45% ( $51,03$  vs  $42,82\%$ ,  $p < 0,001$ ).

La edad presentó una correlación significativa y positiva, pero muy escasa con la FEVI ( $r = 0,256$ ,  $p < 0,001$ ), a mayor edad mayor fracción de eyección (**figura 12**).



**Figura 12.** Correlación y recta de regresión de la FEVI en función de la edad.

En cuanto al resto de parámetros ecocardiográficos, en la muestra global se observó que el diámetro medio de aurícula izquierda fue  $47,55 \pm 7,97$  mm, sin diferencias según FEVI, y la masa de VI media fue de  $191,07 \pm 88,60$  gramos, siendo el índice medio de masa ventricular izquierda (IMVI) de  $100,50 \pm 49,43$  g/m<sup>2</sup>, calculado mediante la fórmula de Devereux, objetivando mayor índice en los pacientes con FE reducida ( $95,55 \pm 39,8$  frente a  $123,22 \pm 56,3$ ;  $p < 0,001$ ).

### 1.5.1. Características de la población según FE preservada/reducida

Tras agrupar la muestra según IC-FER/FEP, se analizaron todas las características destacando que la FEVI reducida se asociaba a menor edad, a sexo masculino, a menor IMC y en ese grupo había menor proporción de HTA, de valvulopatía, de fibrilación auricular y mayor de cardiopatía isquémica. Además, los pacientes con IC-FEP presentaban cifras más bajas de Hb, ácido úrico, urea, y creatinina, pero sin presentar diferencias en cuanto a la tasa de filtrado glomerular estimada. En cuanto a los biomarcadores analizados, no se observaron diferencias en Cistatina C ni en HGF, sin embargo el NT-proBNP resultó ser marcador de disfunción sistólica, presentando una correlación negativa con la FEVI ( $r = -0,259$ ,  $p < 0,001$ ), **tabla 13**.

	Total población N= 465	IC-FEP (>45%) N=239 (35,3%)	IC-FER (≤45%) N=209 (46,7%)	p
Edad (años)	76,08 (10,17)	78,41 (7,90)	73,05 (11,74)	<0,001
Sexo V/M (%)	49,7/50,3	37,4/62,6	65,9/34,1	<0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,41 (5,36)	29,93 (5,77)	28,64 (4,72)	0,012
ACxFA (%)	53,7	63,4	43,5	<0,001
HTA (%)	78,5	85,4	70,8	<0,001
Cardiopatía isquémica (%)	38,5	28	51,7	<0,001
Valvulopatía (%)	39,2	51,3	27,4	<0,001
DM (%)	46,2	43,1	50,2	0,130
Dislipemia (%)	41,2	39,1	45,1	0,257
ACV (%)	15,5	18,1	13,8	0,270
Enf. Vascular periférica (%)	10,9	8,1	16	0,116
Hb (g/dl)	12,31 (2,15)	12,04 (2,12)	12,58 (2,19)	0,009
Ácido úrico (mg/dl)	7,90 (2,82)	7,43 (2,20)	8,48 (3,55)	0,015
Urea (mg/dl)	58,29 (55,06)	51,23 (42,69)	65,30 (43,70)	0,001
Creatinina (mg/dl)	1,40 (0,88)	1,26 (0,56)	1,54 (1,14)	0,001
TFGe CKD-EPI (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	52,38 (21,51)	53,87 (21,66)	51,43 (21,53)	0,235
TFGe CKD-EPI <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (%)	63,7	60,5	66,3	0,202
TFGe MDRD-4 (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	56,53 (24,42)	58,64 (24,41)	54,94 (24,67)	0,113
TFGe MDRD-4 <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (%)	60	58	60,6	0,578

	<b>Total población</b> N= 465	<b>IC-FEP (&gt;45%)</b> N=239 (35,3%)	<b>IC-FER (≤45%)</b> N=209 (46,7%)	<b>p</b>
<b>TFGe CKD-EPI CisC</b> ( ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	44,81 (21,72)	43,96 (20,33)	46,45 (23,16)	0,231
<b>TFGe CKD-EPI CisC</b> <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (%)	68	70,2	65,9	0,327
<b>Sodio (mEq/l)</b>	139,41 (4,61)	139,68 (4,56)	139,21 (4,67)	0,281
<b>Potasio (mEq/l)</b>	4,21 (0,64)	4,18 (0,61)	4,23 (0,66)	0,403
<b>Albúmina (g/dl)</b>	3,62 (0,63)	3,63 (0,70)	3,59 (0,60)	0,617
<b>Albúmina&lt;3.5 g/dl (%)</b>	34,2	33,3	36,1	0,651
<b>Cistatina C (mg/l)*</b>	1,67 (0,72)	1,51 (0,76)	1,47 (0,89)	0,532
<b>NT-proBNP (pg/ml)*</b>	7644 (11778)	2645 (3760)	6515 (8992)	<b>&lt;0,001</b>
<b>HGF (pg/ml)*</b>	2515 (1701)	2157 (1487)	2181 (1500)	0,566

\*Se expresan en mediana (rango intercuartilico)

**Tabla 13.** Características de la población según FEVI preservada/reducida

## **1.6. Tratamiento farmacológico**

Al alta se prescribió tratamiento con furosemida a un 82,5% de la muestra, y de ellos la mayor parte (77,7%) a una dosis de 40 mg/día.

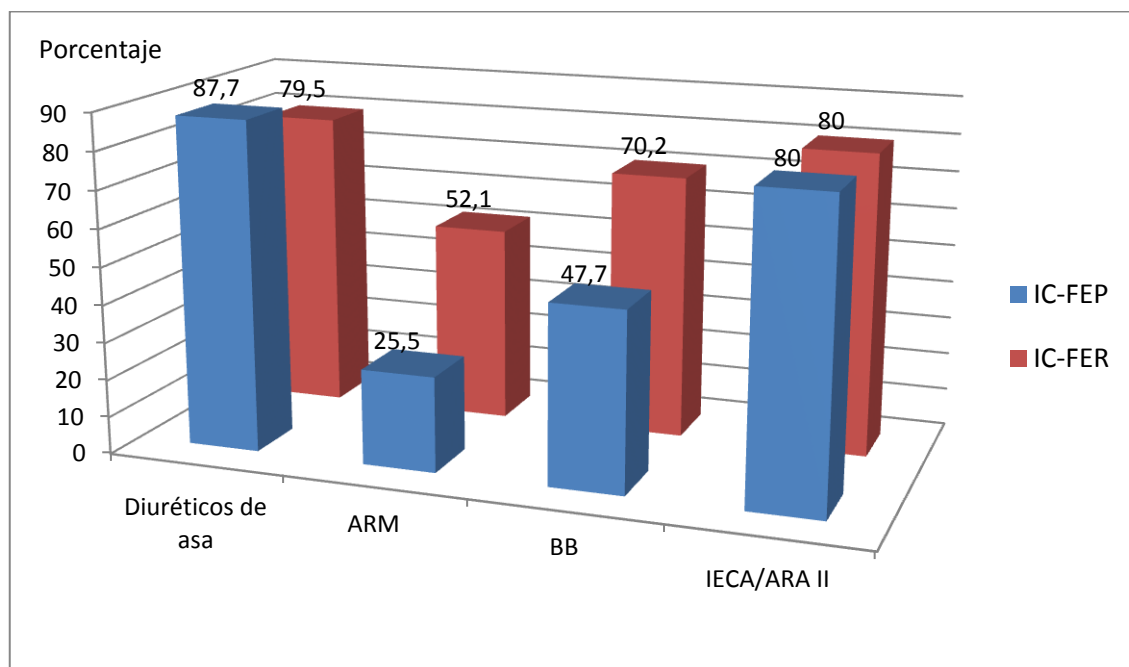
El 37,9% recibieron antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) y el 57,8% betabloqueantes (BB), sin embargo, tras valorar las diferencias terapéuticas entre IC-FEP e IC-FER se observa mayor proporción de terapia con dichos fármacos en pacientes con disfunción sistólica con alta significación estadística,  $p < 0,001$  respectivamente (**figura 13**).

Además, el 79,6% de los pacientes recibieron tratamiento con IECA y/o ARA II, principalmente IECA, sin diferencias ante la presencia de disfunción sistólica.

El 23 % llevaban nitratos y el 40 % estatina.



**Figura 13.** Tratamiento farmacológico según FEVI



ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide; BB: betabloqueantes; IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II

## 2. Estancia hospitalaria:

Tras definir la estancia hospitalaria como el lapso (medido en días) transcurrido entre las fechas de admisión en la sala de hospitalización y las de alta, la estancia media fue de  $11 \pm 8,9$  días, con una mediana de 9 días, excluyendo los valores extremos (por debajo del percentil 5 y por encima del percentil 95), la estancia media fue de  $10,3 \pm 5,2$  días.

Se definió estancia prolongada (EP) como aquella hospitalización que superaba a los 9 días de la mediana, el 44,1% de casos presentaron una EP.

El antecedente de valvulopatía, la presencia de insuficiencia renal durante el ingreso y el valor de HGF  $>2200$  pg/ml, se asociaron con mayor probabilidad de estancia prolongada, con  $p=0,002$ ,  $p=0,026$  y  $p=0,003$  respectivamente. Posteriormente, se realizó una modelización multivariante que identificó únicamente como predictores independientes de estancia prolongada ( $> 9$  días): el antecedente de valvulopatía

(OR=2,41; IC del 95%: 1,38-4,20; p=0,002), el ingreso en fin de semana (OR=1,81; IC del 95%: 1,02-3,21; p=0,043), y la presencia de cifras de HGF superiores a la mediana (OR=2,0; IC del 95%: 1,16-3,45; p=0,013).

### 3. Mortalidad:

#### 3.1. Tasa de mortalidad

Al final del seguimiento fallecieron 115 pacientes, lo que supone un 24,7%. Teniendo en cuenta que nuestra población en riesgo fue de 465 individuos, y la duración media de seguimiento fue aproximadamente de 11 meses, se puede calcular la tasa de mortalidad total (o densidad de mortalidad), que resulta ser 256,25 por cada 1000 pacientes-año, una cifra muy elevada que representa una alta mortalidad.

La incidencia acumulada fue de 0,23 (23%) durante el primer año y de un 72% a los cinco años, lo que supone que tras 5 años de seguimiento hayan fallecido 335 pacientes de nuestra muestra.

$$\text{Tasa de Incidencia/mortalidad} = 115/448,77 \text{ (x1000)} = 256,25$$

$$\text{Incidencia acumulada (al año)} = 1 - e^{(-0,25625)} = 0,226$$

$$\text{Incidencia acumulada (a los 5 años)} = 1 - e^{(-0,25625 \times 5)} = 0,722$$

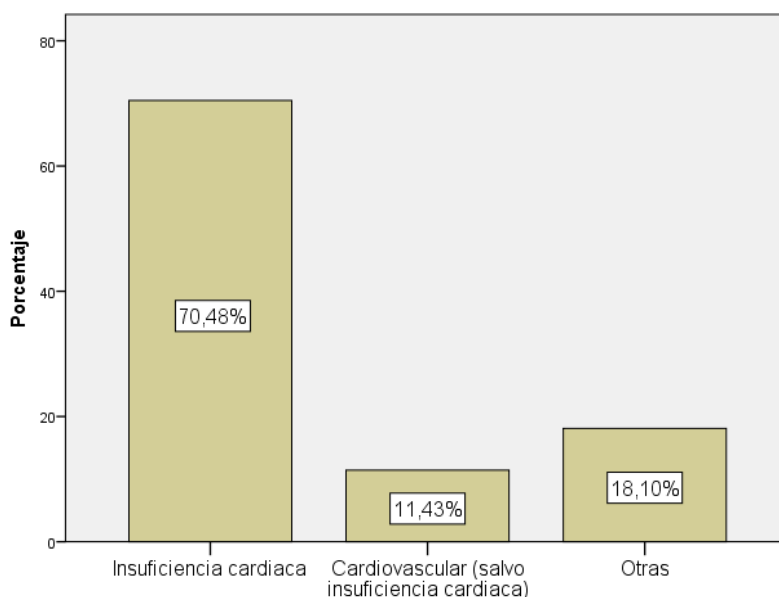
Durante el propio ingreso el porcentaje de muertes fue de 4,5 % de la población, lo que supone 21 pacientes.

#### 3.2. Causas de mortalidad

La principal causa de fallecimiento fue de origen cardiovascular, 81,9 %, dentro de las cuales la principal fue debido a la insuficiencia cardiaca, 70,5 % (**figura 14**).

En 21 de los sujetos el fallecimiento se produjo durante la estancia hospitalaria, lo que supone casi una quinta parte de todos los fallecimientos (18,3%). Los pacientes

que fallecían por causas cardiovasculares tardaban en hacerlo una mediana de  $114 \pm 228,55$  días desde su inclusión en el estudio.



**Figura 14.** Porcentaje de las diversas causas de mortalidad

### ***3.3. Características de la población según la mortalidad***

En la **tabla 14** se comparan las características clínicas de la población según si sobrevivieron o fallecieron al final del seguimiento.

Dentro de los resultados obtenidos cabe destacar que la mortalidad se asoció con mayor edad, sin diferencias entre sexos. Además, fallecieron más aquellos pacientes que presentaban antecedente de accidente cerebrovascular previo, así como hipoalbuminemia, entendida como cifras inferiores a 3,5 g/dl. Sin embargo, la presencia de dislipemia resultó ser un factor protector.

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos, se observó como la mortalidad se asociaba de manera directa con el diámetro de la aurícula izquierda y a pesar de que los pacientes fallecidos tenían un fracción de eyección del ventrículo izquierdo más baja, no se llegó a alcanzar la significación estadística ( $p=0,070$ ).

Dentro de los parámetros analíticos, hubo mayor mortalidad en aquellos pacientes que presentaban cifras de potasio, urea y creatinina más elevadas. Además, se comprobó que la mortalidad se asociaba de forma inversa con la tasa cuantitativa de filtrado glomerular, estimado con cualquiera de las fórmulas actuales (con fórmula MDRD-4: HR=0,982; IC del 95%: 0,974-0,991; p<0,001), y que el riesgo de muerte aumentaba más de dos veces en la población con TFGe<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

	<b>Total población</b> N= 465	<b>Supervivientes</b> N=350 (75,3%)	<b>Fallecidos</b> N=115 (24,7%)	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	76,08 (10,17)	75,01 (10,60)	79,33 (7,90)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sexo V/M (%)</b>	49,7/50,3	49,6/50,4	50/50	0,94
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,41 (5,36)	29,69 (5,56)	28,58 (4,66)	0,056
<b>ACxFA (%)</b>	53,7	53,4	54,4	0,86
<b>HTA (%)</b>	78,5	78,3	79,1	0,89
<b>Cardiopatía isquémica (%)</b>	38,5	39,1	36,5	0,62
<b>Valvulopatía (%)</b>	39,2	37,3	45,5	0,23
<b>DM (%)</b>	46,2	44,6	51,3	0,21
<b>Dislipemia (%)</b>	41,2	45,2	28,9	<b>0,006</b>
<b>ACV (%)</b>	15,5	13,4	22,2	<b>0,043</b>
<b>Enf. Vascular periférica (%)</b>	10,9	10,6	12,2	0,77
<b>Hb (g/dl)</b>	12,31 (2,15)	12,43 (2,17)	11,95 (2,10)	0,039
<b>Hemoglobina &lt; 11 g/dl (%)</b>	26,7	25,5	30,4	0,30
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	7,90 (2,82)	7,70 (8,59)	8,58 (2,55)	0,056
<b>Urea (mg/dl)</b>	58,29 (55,06)	52,77 (39,67)	74,96 (51,97)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1,40 (0,88)	1,34 (0,90)	1,57 (0,81)	<b>0,018</b>
<b>TFGe MDRD-4 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	56,53 (24,42)	58,75 (24,51)	49,73 (22,91)	<b>0,001</b>
<b>TFGe MDRD-4 &lt;60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (%)</b>	60	55,6	73,7	<b>0,001</b>
<b>TFGe CKD-EPI (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	52,38 (21,51)	54,70 (21,49)	45,26 (20,05)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TFGe CKD-EPI &lt;60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (%)</b>	63,7	59	78,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>TFGe CKD-EPI CisC (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	44,81 (21,72)	47,72 (22,46)	35,79 (16,29)	<b>&lt;0,001</b>

	Total población N= 465	Supervivientes N=350 (75,3%)	Fallecidos N=115 (24,7%)	p
TFGe CKD-EPI CisC <60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> (%)	68	64,6	81,4	<b>0,001</b>
TFGe Hoek 13 (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	51,61 (20,78)	54,28 (21,38)	43,42 (16,35)	<b>&lt;0,001</b>
Sodio (mEq/l)	139,41 (4,61)	139,60 (4,40)	138,84 (5,19)	0,162
Sodio <135 mEq/l (%)	14	13,2	16,5	0,371
Potasio (mEq/l)	4,21 (0,64)	4,17 (0,63)	4,32 (0,64)	<b>0,028</b>
Albúmina (g/dl)	3,62 (0,63)	3,65 (0,66)	3,50 (0,49)	0,11
Albúmina<3.5 g/dl (%)	34,2	30,3	47,5	<b>0,015</b>
FEVI (%)	46,84(13,96)	47.52 (13.74)	44,74 (14,49)	0,070
FEVI ≤45%	46,7	44,8	52,3	0,175
AI (mm)	47,55 (7,97)	47,02 (7,93)	49,40 (7,89)	<b>0,019</b>
AI>47 mm (%)	47,1	42,8	62	<b>0,003</b>
IMVI (g/m <sup>2</sup> )	100,50 (49,43)	109,35 (49,40)	105,68 (49,88)	0,628
IMVI g/m <sup>2</sup> >120 (%)	34,8	34,9	34,5	0,96

**Tabla 14.** Características de la población según su estado vital al final del seguimiento

### **3.4. Factores pronósticos, análisis de supervivencia**

Con los resultados obtenidos previamente, se realizó un análisis de supervivencia en todos aquellos parámetros clínicos, ecocardiográficos y analíticos que presentaron significación estadística en el contraste de hipótesis y así profundizar en su posible valor pronóstico, en términos de mortalidad.

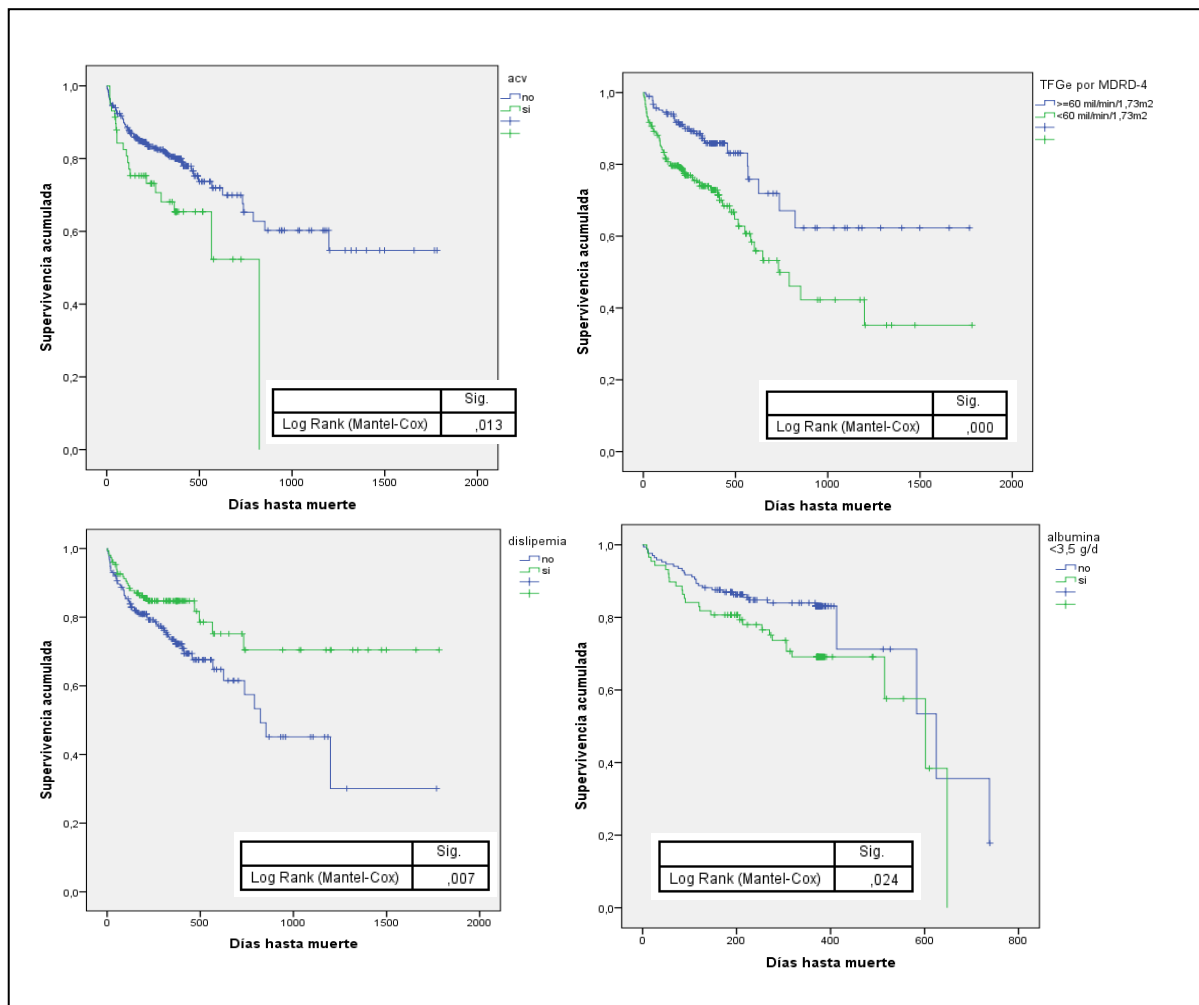
#### **ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR:**

En la curva de supervivencia de Kaplan-Meier se muestra como fallecieron más aquellos pacientes que presentaban antecedente de accidente cerebrovascular previo (log rank: 0,013), observando un aumento del riesgo de mortalidad casi de 2 veces (HR: 1,869; IC del 95%: 1,132-3,084; p=0,014), **figura 15 a**).

#### **INSUFICIENCIA RENAL:**

La mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal fue significativamente mayor (log rank <0,001), siendo el riesgo de fallecer por causas cardiovasculares 2 veces

mayor que aquellos  $TFG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , estimado mediante MDRD-4 (HR=2,18; IC del 95%: 1,43-3,30;  $p < 0,001$ ), **figura 15 b**).



**Figura 15.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según: a) antecedente de ACV; b) presencia de  $TFGe < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ; c) presencia de dislipemia; d) presencia de hipoalbuminemia

#### DISLIPEMIA:

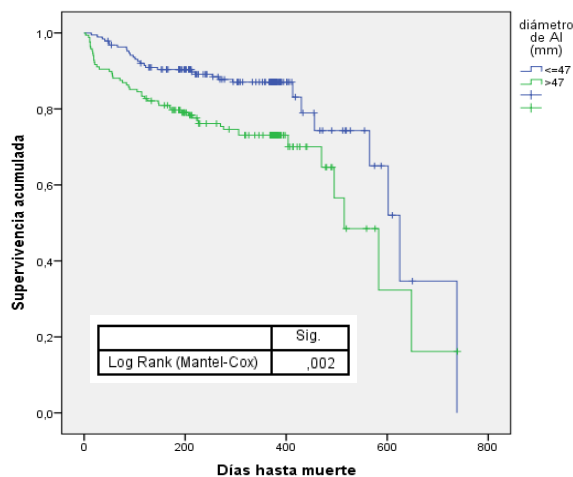
En el análisis de supervivencia la dislipemia resultó ser un factor protector de mortalidad (HR: 0,538; IC del 95%: 0,340-0,850;  $p=0,008$ ), observando en la curva mayor mortalidad en aquellos sin dislipemia (log rank: 0,007), **figura 15 c**).

#### HIPOALBUMINEMIA:

La presencia de albúmina inferior a 3,5 mg/dl resultó ser un factor de riesgo de mortalidad (HR: 1,802; IC del 95%: 1,074-3,022;  $p=0,026$ ), **figura 15 d**).

## DIÁMETRO DE AURICULA IZQUIERDA:

Según lo comentado previamente, la mortalidad se asociaba de manera directa con el diámetro de la aurícula izquierda (HR: 1,035; IC del 95%: 1,011-1,065;  $p=0,006$ ), observando en la curva de supervivencia como fallecen más aquellos pacientes con un diámetro auricular superior a 47 mm, log rank= 0,002 (**figura 16**).



**Figura 16.** Curva de supervivencia según diámetro auricular

### 3.5. Biomarcadores: curvas ROC y curvas de supervivencia

En nuestro estudio se analizaron tres biomarcadores: Cistatina C, NT-proBNP y HGF, observando que los niveles plasmáticos fueron superiores de forma significativa en aquellos pacientes que fallecieron (**tabla 15**).

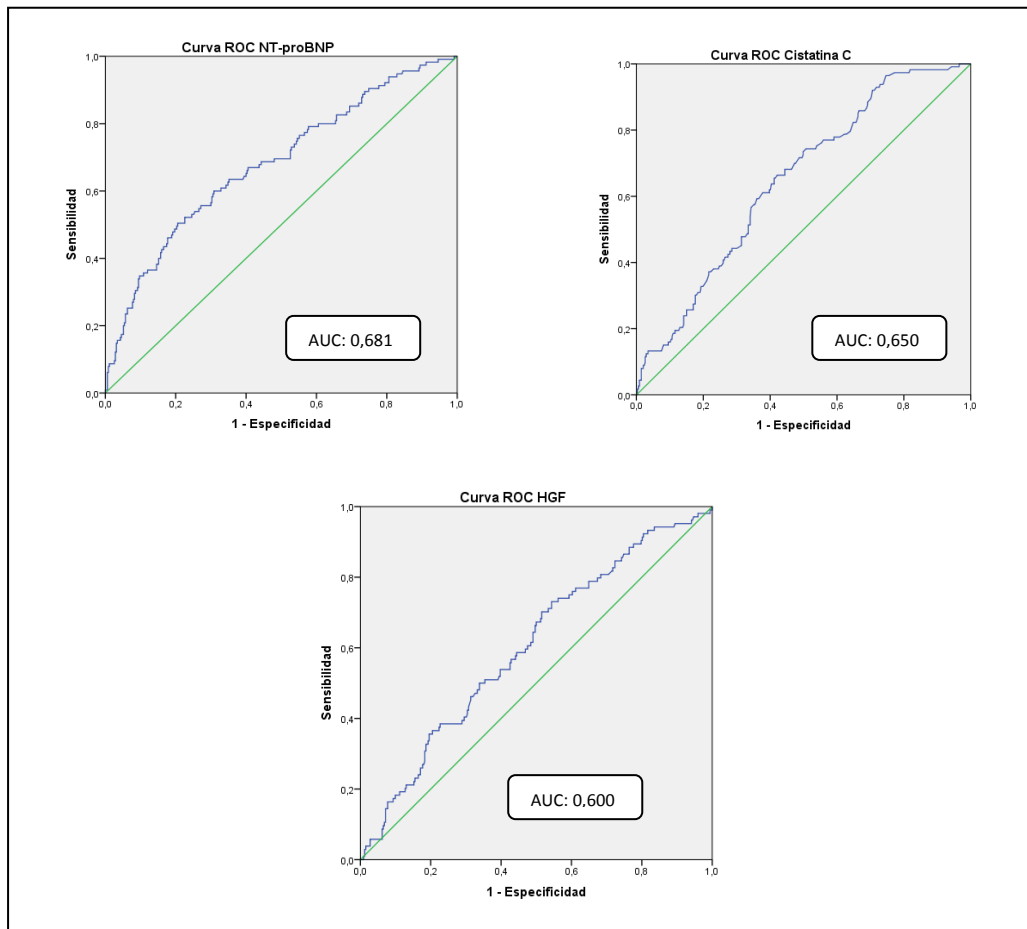
	Total población N= 465	Supervivientes N=350 (75,3%)	Fallecidos N=115 (24,7%)	p
<b>Cistatina C (mg/l)*</b>	1,48 (0,83)	1,40 (0,82)	1,68 (0,85)	<b>&lt;0,001</b>
<b>NT-proBNP (pg/ml)*</b>	3922 (6630)	3267 (5006)	7438 (14485)	<b>&lt;0,001</b>
<b>HGF (pg/ml)*</b>	2190 (1457)	2088 (1412)	2477 (1480)	<b>0,002</b>

\*Se expresan en mediana (rango intercuartílico)

**Tabla 15.** Valores plasmáticos de biomarcadores según estado vital

Tras el análisis de las curvas ROC, los tres marcadores demostraron valor pronóstico para mortalidad cardiovascular con un área bajo la curva (AUC) de 0,681 para NT-proBNP (IC del 95%: 0,62–0,74;  $p<0,001$ ), AUC de 0,65 para

Cistatina C (IC del 95%: 0,59–0,70;  $p < 0,001$ ) y AUC de 0,60 para HGF (IC del 95%: 0,54–0,66;  $p = 0,002$ ). (figura 17)

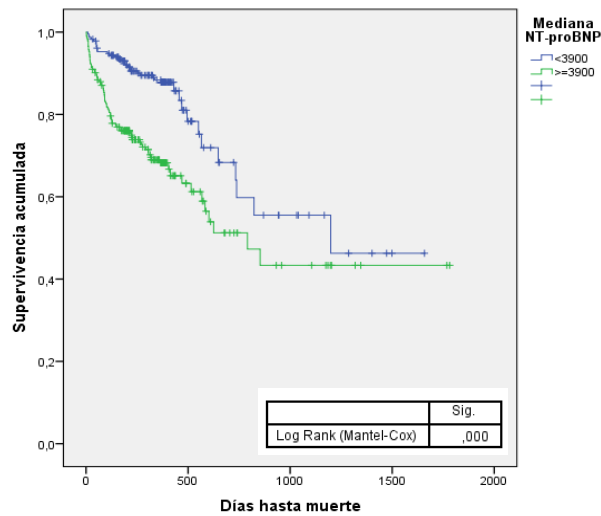


**Figura 17.** Curvas ROC de biomarcadores

Estos marcadores fueron capaces de predecir la mortalidad global anual de forma significativa cuando sus valores se situaban por encima de sus respectivos puntos de corte (mediana), como se muestra en las siguientes curvas de supervivencia:

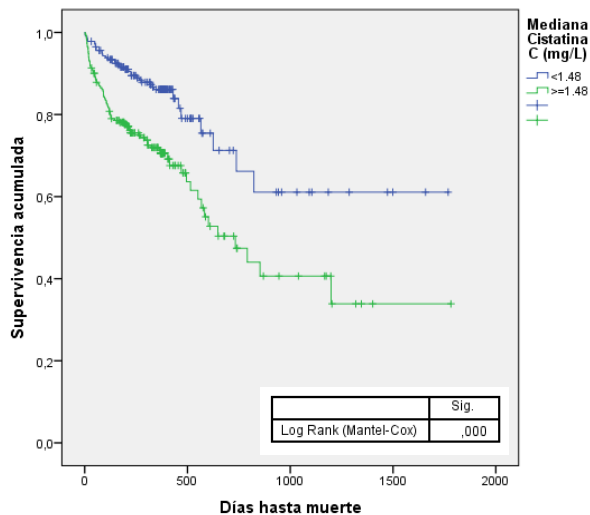
- NT-proBNP: Al año de seguimiento habían fallecido 78 pacientes con concentraciones de NT-proBNP  $\geq 3900$  pg/ml, lo que suponía un riesgo 2,39 veces mayor de fallecer por cualquier causa (HR: 2,394; IC del 95%: 1.61-3,54;  $p < 0,001$ ) que en aquellos con concentraciones inferiores a dicho punto de corte (figura 18).





**Figura 18.** Curva de supervivencia de NT-proBNP

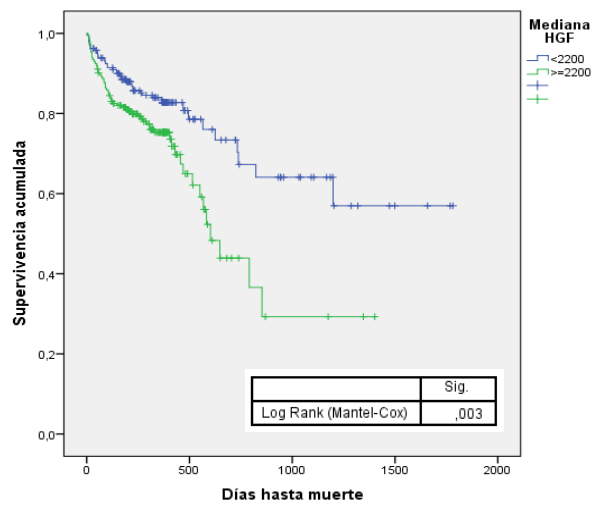
- Cistatina C: Al año de seguimiento habían fallecido 77 pacientes con concentraciones plasmáticas  $\geq 1,48$  mg/L, lo que suponía un riesgo 2,28 veces mayor de fallecer por cualquier causa (HR: 2,285; IC del 95%: 1,53-3,39;  $p < 0.001$ ) que en aquellos con concentraciones inferiores a punto dicho punto de corte (**figura 19**).



**Figura 19.** Curva de supervivencia de Cistatina C

- Factor de crecimiento hepatocitario: Al año de seguimiento habían fallecido 62 pacientes con concentraciones de HGF  $\geq 2200$  pg/ml, lo que suponía un riesgo

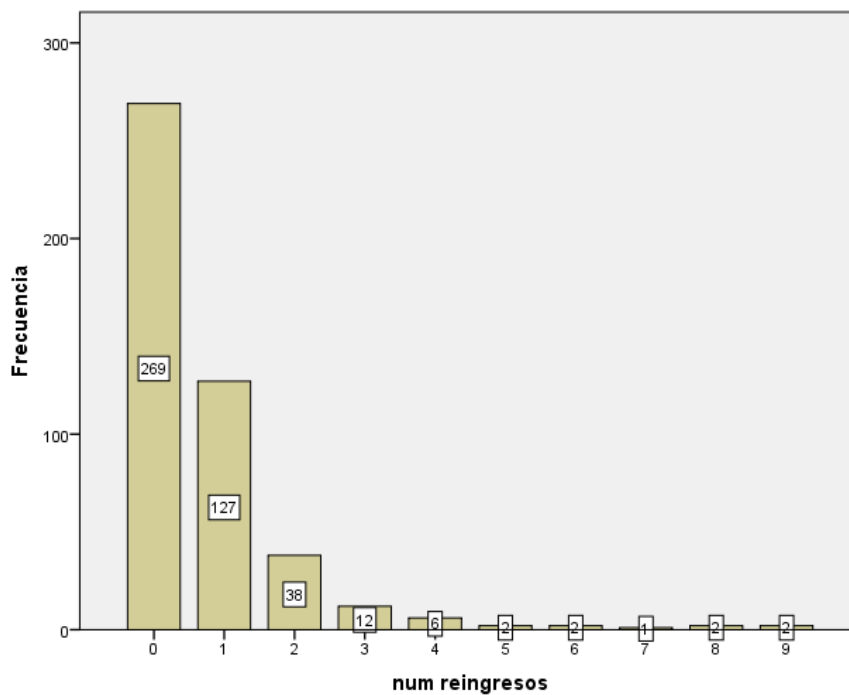
1,809 veces mayor de fallecer (HR: 1,809; IC del 95%: 1.21-2,69; p=0,003) que en aquellos con concentraciones inferiores a dicho punto de corte (**figura 20**).



**Figura 20.** Curva de supervivencia de HGF

## 4. Reingreso:

Al final del seguimiento hubo 257 pacientes que reingresaron, lo que supuso más de la mitad de la muestra (55,3%). La moda fue de 1 sólo reingreso, pero en 65 casos hubo más de 1 ingreso (14%).



**Figura 21.** Distribución según el número de reingresos

Al igual que con la mortalidad, se analizaron las características de los pacientes según presentasen o no reingreso durante el seguimiento (**tabla 16**).

A diferencia de lo que ocurría en el capítulo anterior, los pacientes que reingresan son principalmente varones ( $p=0,037$ ) y no presentan diferencias de edad. Además, la cualidad de reingreso se asoció con el antecedente de valvulopatía y la presencia de anemia e insuficiencia renal, así, las cifras de hemoglobina inferiores a 11 g/dl y las tasas de aclaramiento renal estimado inferiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (estimado por cualquier fórmula, a excepción de la fórmula que incluye cistatina) son más frecuentes en los pacientes reingresadores. En los parámetros ecocardiográficos, se observó mayor diámetro de aurícula izquierda y mayor índice de masa ventricular izquierda en los pacientes que reingresan. En cuanto a los biomarcadores, el único que mostró niveles significativamente más altos en relación con el reingreso fue el NT-proBNP.

	Total población N= 465	No reingreso N=208 (44,7%)	Reingreso N=257 (55,3%)	p
Edad (años)	76,08 (10,17)	75,82 (9,62)	76,28 (10,60)	0,627
Sexo V/M (%)	49,7/50,3	55,1/44,9	45,3/54,7	<b>0,037</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,41 (5,36)	29,11 (5,13)	29,65 (5,53)	0,289
ACxFA (%)	53,7	53,8	53,5	0,943
HTA (%)	78,5	77,9	79	0,773
Cardiopatía isquémica (%)	38,5	36,5	40,1	0,435
Valvulopatía (%)	39,2	64,9	25,9	<b>&lt;0,001</b>
DM (%)	46,2	41,8	49,8	0,086
Dislipemia (%)	41,2	35,8	45	0,077
ACV (%)	15,5	12,7	17,4	0,245
Enf. Vascular periférica (%)	10,9	7,5	11,9	0,432
Hb (g/dl)	12,31 (2,15)	12,63 (2,21)	12,04 (2,07)	<b>0,003</b>
Hemoglobina < 11 g/dl (%)	26,7	19,7	32,4	<b>0,003</b>
Ácido úrico (mg/dl)	7,90 (2,82)	7,91 (3,11)	7,88 (2,54)	0,949
Urea (mg/dl)	58,29 (55,06)	48,91 (40,74)	65,90 (45,24)	<b>&lt;0,001</b>
Creatinina (mg/dl)	1,40 (0,88)	1,27 (0,57)	1,50 (1,06)	<b>0,003</b>
TFGe CKD-EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	52,38 (21,51)	56,17 (20,82)	49,30 (21,61)	<b>0,001</b>
TFGe CKD-EPI <60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (%)	63,7	57,5	69,1	<b>0,009</b>

	Total población N= 465	No reingreso N=208 (44,7%)	Reingreso N=257 (55,3%)	p
<b>TFGe MDRD-4 (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	56,53 (24,42)	61,01 (25,26)	52,90 (23,13)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TFGe MDRD-4 &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (%)</b>	60	54,6	64,5	<b>0,031</b>
<b>TFGe CKD-EPI CisC ( ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	44,81 (21,72)	45,70 (20,10)	44,09 (22,96)	0,427
<b>TFGe CKD-EPI CisC &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (%)</b>	68	71,2	66,7	0,295
<b>Sodio (mEq/l)</b>	139,41 (4,61)	139,69 (4,77)	139,17 (4,47)	0,232
<b>Sodio &lt;135 mEq/l (%)</b>	14	13	14,8	0,565
<b>Potasio (mEq/l)</b>	4,21 (0,64)	4,18 (0,62)	4,22 (0,65)	0,588
<b>Alb,mina (g/dl)</b>	3,62 (0,63)	3,62 (0,69)	3,61 (0,60)	0,835
<b>Albúmina&lt;3,5 g/dl (%)</b>	34,2	30,5	36	0,385
<b>FEVI (%)</b>	46,84(13,96)	46,55 (14,10)	47,09 (13,87)	0,688
<b>FEVI ≤45%</b>	46,7	43,4	49,4	0,207
<b>AI (mm)</b>	47,55 (7,97)	46,46 (8,35)	48,31 (7,62)	<b>0,031</b>
<b>AI&gt;47 mm (%)</b>	47,1	42,6	50,2	0,153
<b>IMVI (g/m<sup>2</sup>)</b>	100,50 (49,43)	92,72 (36,74)	120,04 (54,20)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IMVI g/m<sup>2</sup> &gt;120 (%)</b>	34,8	20,2	45,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cistatina C (mg/l)*</b>	1,48 (0,83)	1,47 (0,73)	1,52 (0,92)	0,064
<b>NT-proBNP (pg/ml)*</b>	3922 (6630)	3652 (5986)	4571 (8076)	<b>0,011</b>
<b>HGF (pg/ml)*</b>	2190 (1457)	2040 (1454)	2260 (1517)	0,159

\*Se expresan en mediana (rango intercuartilico)

**Tabla 16.** Características de la población según la cualidad de reingreso

## 5. Variable combinada mortalidad-reingreso:

Por último se analizó la variable combinada mortalidad-reingreso, observando nuevamente que en este grupo era más frecuente el antecedente de valvulopatía, de accidente cerebrovascular previo, la presencia de anemia y de insuficiencia renal, pero también se encontraron diferencias significativas en el antecedente de DM y las cifras de sodio y potasio. Además, los pacientes que fallecieron y/o reingresaron presentaban mayor porcentaje de disfunción sistólica, mayor tamaño de AI y mayor IMVI. Los biomarcadores fueron significativamente más altos en los pacientes con presencia del evento combinado, con significación en NT-proBNP y la Cistatina C.

	<b>Total población N= 465</b>	<b>Supervivientes sin reingreso N=167 (35,9%)</b>	<b>Fallecidos o reingresos N=298 (64,1%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	76,08 (10,17)	75,17 (10,01)	76,59 (10,23)	0,147
<b>Sexo V/M (%)</b>	49,7/50,3	53/47	47,8/52,2	0,283
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,41 (5,36)	29,35 (5,37)	29,44 (5,35)	0,869
<b>ACxFA (%)</b>	53,7	53,3	53,9	0,905
<b>HTA (%)</b>	78,5	79	78,2	0,83
<b>Cardiopatía isquémica (%)</b>	38,5	35,3	40,3	0,294
<b>Valvulopatía (%)</b>	39,2	29,4	70,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>DM (%)</b>	46,2	35,9	64,1	<b>0,030</b>
<b>Dislipemia (%)</b>	41,2	37,2	43,2	0,277
<b>ACV (%)</b>	15,5	9,1	18,6	<b>0,018</b>
<b>Enf. Vascular periférica (%)</b>	10,9	7,9	11,7	0,501
<b>Hb (g/dl)</b>	12,31 (2,15)	12,78 (2,20)	12,04 (2,08)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hemoglobina &lt; 11 g/dl (%)</b>	26,7	18,6	31,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	7,90 (2,82)	7,82 (3,23)	7,95 (2,50)	0,745
<b>Urea (mg/dl)</b>	58,29 (55,06)	41,33 (30,10)	67,80 (47,68)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1,40 (0,88)	1,18 (0,44)	1,52 (1,03)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TFGe CKD-EPI (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	52,38 (21,51)	59,37 (20,63)	48,47 (21,03)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TFGe CKD-EPI &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (%)</b>	63,7	51,2	71,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>TFGe MDRD-4 (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	56,53 (24,42)	64,48 (25,77)	52,09 (22,47)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TFGe MDRD-4 &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (%)</b>	60	48,8	66,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>TFGe CKD-EPI CisC ( ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	44,81 (21,72)	48,63 (20,24)	42,67 (22,25)	<b>0,005</b>
<b>TFGe CKD-EPI CisC &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (%)</b>	68	67,3	69,5	0,623
<b>Sodio (mEq/l)</b>	139,41 (4,61)	139,99 (4,33)	139,08 (4,74)	<b>0,043</b>
<b>Sodio &lt;135 mEq/l (%)</b>	14	10,8	15,8	0,133
<b>Potasio (mEq/l)</b>	4,21 (0,64)	4,11 (0,59)	4,26 (0,65)	<b>0,012</b>
<b>Albúmina (g/dl)</b>	3,62 (0,63)	3,64 (0,72)	3,60 (0,59)	0,726
<b>Albúmina&lt;3,5 g/dl (%)</b>	34,2	29,2	36,2	0,285
<b>FEVI (%)</b>	46,84(13,96)	47,71 (13,57)	46,34 (14,18)	0,316
<b>FEVI ≤45%</b>	46,7	38,4	51,4	<b>0,008</b>

	Total población N= 465	Supervivientes sin reingreso N=167 (35,9%)	Fallecidos o reingresos N=298 (64,1%)	p
AI (mm)	47,55 (7,97)	45,77 (8,56)	48,48 (7,50)	<b>0,002</b>
AI>47 mm (%)	47,1	37,4	52,1	<b>0,008</b>
IMVI (g/m <sup>2</sup> )	100,50 (49,43)	91,49 (32,21)	117,16 (54,25)	<b>&lt;0,001</b>
IMVI g/m <sup>2</sup> >120 (%)	34,8	18,1	43,3	<b>&lt;0,001</b>
Cistatina C (mg/l)*	1,48 (0,83)	1,40 (0,70)	1,58 (0,94)	<b>&lt;0,001</b>
NT-proBNP (pg/ml)*	3922 (6630)	2830 (4067)	5129 (9392)	<b>&lt;0,001</b>
HGF (pg/ml)*	2190 (1457)	1764 (1479)	2282 (1482)	0,094

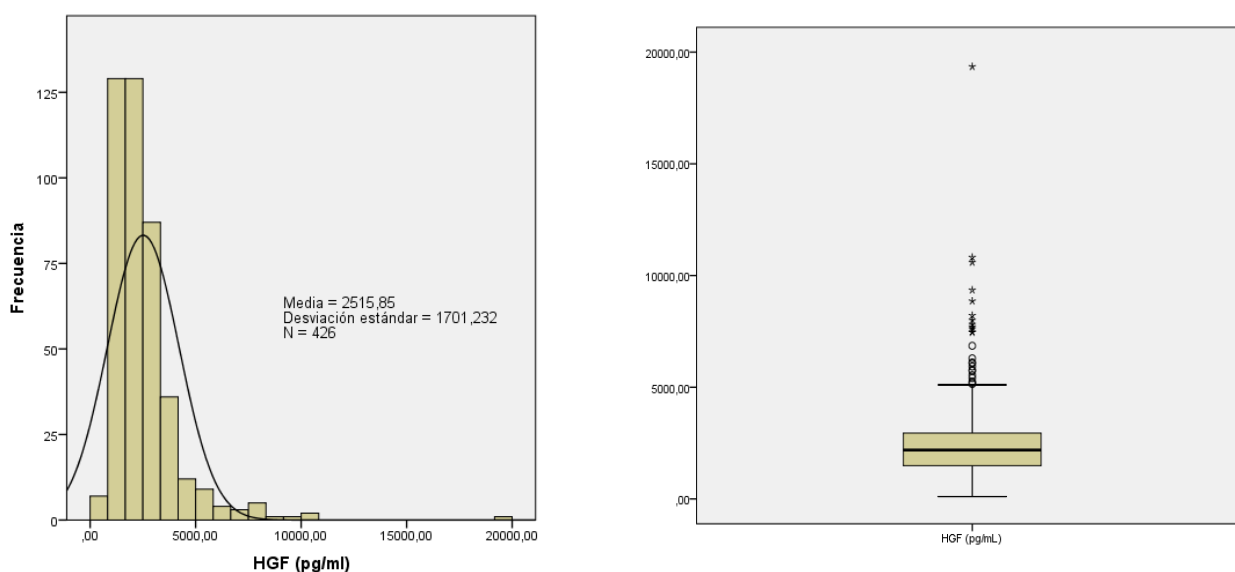
\*Se expresan en mediana (rango intercuartílico)

**Tabla 17.** Características de la población según la presencia del evento combinado

## 6. El factor de crecimiento hepatocitario:

Los valores de HGF estuvieron disponibles para 426 (91.6%) de los pacientes, las pérdidas fueron por dificultades técnicas para su determinación. Se analizaron las características del grupo de población con valores perdidos de HGF sin encontrar diferencias para cualquiera de las variables analizadas con respecto al grupo de pacientes con valores presentes (datos no mostrados).

La concentración mediana de HGF fue de 2191 pg/mL (IQR: 1457 pg/ml) y los valores presentan una distribución unimodal, **figura 22**.



**Figura 22.** Distribución de los valores de HGF en la población

### 6.1. Características de la población según cuartiles de HGF:

Se dividió la población según cuartiles de HGF, de tal manera que en el primer cuartil el valor de HGF plasmático era inferior a 1475 pg/ml, el segundo cuartil iba de 1475 pg/ml a 2200 pg/ml, el tercer cuartil de 2200 a 2950 pg/ml y en el último cuartil se incluyeron aquellos con cifras  $\geq 2950$  pg/ml.

En la **tabla 18** se representan todas las características de la población dividida según cuartiles de HGF. Se observa que las concentraciones de HGF se asociaron con mayor edad, con peor función renal y menor índice de masa de ventrículo izquierdo. Además las cuartiles de HGF presentaron de forma progresiva mayores valores de NT-proBNP y Cistatina C, observando una correlación positiva entre ellos pero muy débil (con NT-proBNP  $r=0,162$ ,  $p=0,006$ ; con Cistatina C  $r=0,111$ ,  $p=0,023$ ).

	Q1 $\leq 1475$	Q2 1475-2200	Q3 2200-2950	Q4 $\geq 2950$	p
<b>Edad (años)</b>	74,13 (11,17)	74,99 (10,82)	76,66 (9,45)	78,22 (9,02)	<b>0,019</b>
<b>Sexo V/M (%)</b>	57,7/42,3	47,4/52,3	49,1/50,9	48,6/51,4	0,238
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,06 (5,27)	29,36 (5,23)	29,43 (5,69)	29,85 (5,21)	0,774
<b>ACxFA (%)</b>	51,9	57,4	53,7	52,4	0,909
<b>HTA (%)</b>	75	76,1	81,5	81,9	0,144
<b>Cardiopatía isquémica (%)</b>	34,6	37,6	43,5	43,8	0,117
<b>Valvulopatía (%)</b>	36,2	47,3	45,6	23,5	0,214
<b>DM (%)</b>	43,3	45,9	50	43,8	0,790
<b>Dislipemia (%)</b>	47,1	41,6	49,3	32,6	0,121
<b>ACV (%)</b>	19,3	12,8	19	12,9	0,418
<b>Enf. Vascular periférica (%)</b>	4,9	9,3	27,8	8,8	0,168
<b>Hb (g/dl)</b>	12,43 (2,15)	12,30 (2,22)	12,22 (2,28)	12,23 (1,99)	0,891
<b>Hemoglobina &lt; 11 g/dl (%)</b>	26,9	26,9	26,9	26,7	0,968
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	7,15 (4,48)	7,66 (2,1)	7,74 (1,92)	8,37 (2,53)	0,271
<b>Urea (mg/dl)</b>	51,24 (39,10)	55,74 (53,02)	55,22 (44,77)	69,20 (37,22)	<b>0,021</b>
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1,26 (0,49)	1,45 (1,35)	1,45 (0,83)	1,44 (0,68)	0,335
<b>TFGe CKD-EPI (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	56,79 (20,67)	54,59 (24,27)	50,04 (20,46)	48,36 (19,58)	<b>0,015</b>
<b>TFGe CKD-EPI &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (%)</b>	56,7	59,8	63,9	74,3	<b>0,007</b>

	Q1 ≤1475	Q2 1475-2200	Q3 2200-2950	Q4 ≥2950	p
<b>TFGe MDRD-4</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	60,75 (22,59)	59,45 (30,08)	53,69 (21,70)	52,69 (22,22)	<b>0,035</b>
<b>TFGe MDRD-4</b> <60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (%)	52,9	57	60,2	68,6	<b>0,019</b>
<b>TFGe CKD-EPI CisC</b> ( ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	50,35 (23,86)	46,06 (21,63)	42,57 (20,27)	39,24 (18,04)	<b>0,001</b>
<b>TFGe CKD-EPI CisC</b> <60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (%)	61,5	68,5	70,5	76	<b>0,026</b>
<b>Sodio (mEq/l)</b>	138,10 (4,56)	139,87 (4,21)	140,24 (4,88)	139,58 (4,60)	<b>0,004</b>
<b>Sodio &lt;135 mEq/l (%)</b>	20,2	10,2	14,8	10,5	0,109
<b>Potasio (mEq/l)</b>	4,24 (0,61)	4,18 (0,64)	4,20 (0,62)	4,21 (0,65)	0,932
<b>Albúmina (g/dl)</b>	32,66 (0,56)	3,49 (0,61)	3,56 (0,82)	3,55 (0,55)	0,354
<b>Albúmina&lt;3,5 g/dl (%)</b>	27,8	36,9	40,3	38,3	0,228
<b>FEVI (%)</b>	46,77 (14,95)	45,85 (13,22)	47,74 (13,06)	46,65 (14,06)	0,810
<b>FEVI ≤45%</b>	45,6	48,6	45,2	47,1	0,963
<b>AI (mm)</b>	46,62 (9,03)	47,97 (7,69)	47,16 (6,95)	48,53 (8,30)	0,466
<b>AI&gt;47 mm (%)</b>	42,9	52,8	45,7	47,8	0,921
<b>IMVI (g/m<sup>2</sup>)</b>	146,67 (69,50)	115,04 (43,60)	101,02 (38,83)	97,42 (48,48)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IMVI g/m<sup>2</sup> &gt;120 (%)</b>	50	45,2	29,5	25,7	<b>0,004</b>
<b>Cistatina C (mg/l)*</b>	1,34 (0,71)	1,44 (0,79)	1,55 (0,84)	1,66 (0,81)	<b>0,031</b>
<b>NT-proBNP (pg/ml)*</b>	3301 (5185)	3844 (6244)	4028 (6229)	4630 (9635)	<b>0,047</b>
<b>Furosemida (%)</b>	76,5	81,7	86,8	89,4	<b>0,007</b>
<b>ARM (%)</b>	43,6	36,8	34	39,4	0,533
<b>BB (%)</b>	60,2	52,3	61,3	56,7	0,959
<b>IECA (%)</b>	59,2	51,4	49,1	46,7	0,069
<b>ARA II (%)</b>	26,2	23,4	35,8	26,9	0,451

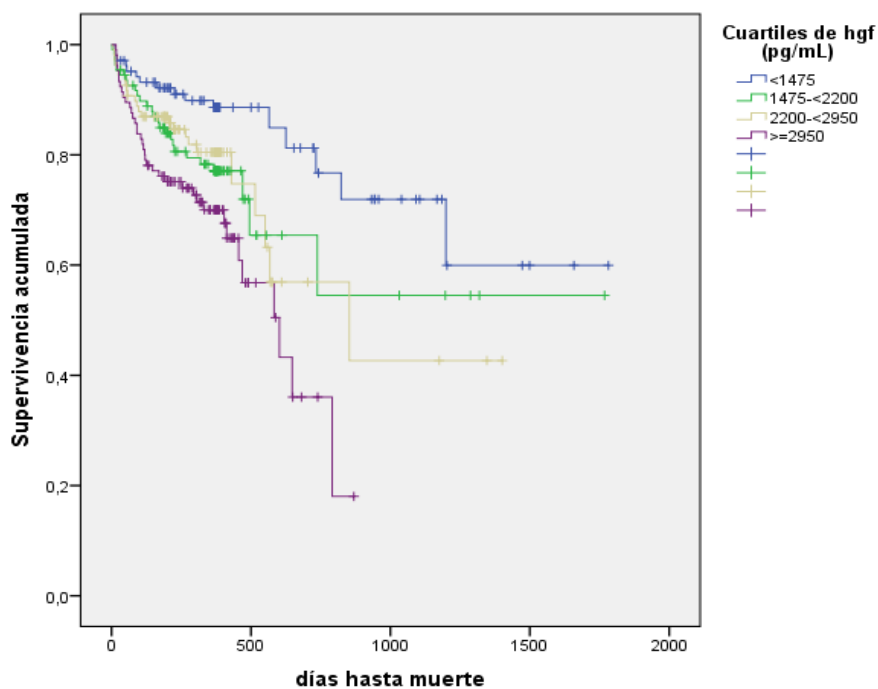
\*Se expresan en mediana (rango intercuartílico)

**Tabla 18.** Características de la población según cuartiles de HGF.

## 6.2. Relación entre HGF y mortalidad:

Las tasas de mortalidad mostraron una relación significativa y lineal con los cuartiles de HGF en suero (**figura 23**): Q1= 121,12; Q2= 249,71; Q3= 251,73; Q4=432,21 por cada 1000 pacientes-año (p<0,001).



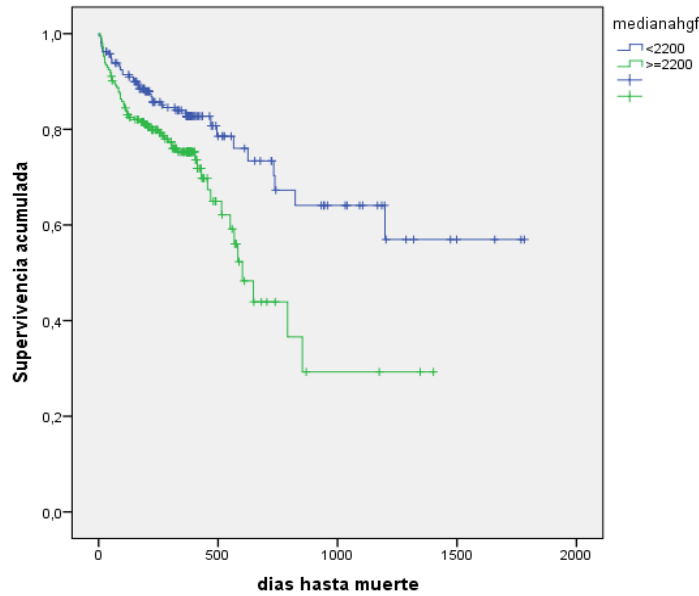


**Figura 23.** Curva de supervivencia según cuartiles de HGF

Se realizó un análisis univariado de regresión de Cox, para determinar si la mortalidad aumentaba con el aumento de cuartil de HGF, de tal forma que usando el valor de Q1 como valor de referencia para comparar con sucesivos cuartiles, se observó que el aumento del riesgo fue significativo y de similar magnitud entre Q1-Q2 (HR: 2,1; IC del 95%: 1,12 a 3,96;  $p=0,020$ ) y entre Q1-Q3 (HR: 2,05; IC del 95%: 1,08 a 3,89;  $p=0,028$ ), aunque bastante mayor entre Q1-Q4 (HR: 3,43; IC del 95%: 1,88 a 6,23;  $p<0,001$ ).

Posteriormente, los niveles de HGF fueron reagrupados en dos categorías utilizando como punto de corte el valor de la mediana de la distribución, **figura 24**. En el análisis univariado, las concentraciones de HGF por encima de la mediana aumentaron el riesgo de mortalidad de casi dos veces (HR = 1,81; IC del 95%: 1,21-2,69;  $p<0,003$ ).

Por otra parte, tras estandarizar los valores de HGF, se observó que cada elevación de una desviación estándar del valor de HGF sobre la media, aumentaba el riesgo de muerte un 37% (HR= 1,37; IC 95%: 1,14-1,64;  $p=0,001$ ).



**Figura 24.** Curva de supervivencia tomando mediana de punto de corte

### **6.3. El HGF en diferentes grupos poblacionales:**

Tal y como hemos comentado en capítulos anteriores, los niveles séricos de HGF fueron mayores, pero sin significación, en pacientes con IC-FER y con insuficiencia renal, también presentó concentraciones ligeramente superiores en pacientes con etiología isquémica (2263 frente a 2103 pg/ml;  $p=0,175$ ).

Mediante análisis de regresión de Cox se estudió el valor del factor de crecimiento hepatocitario en estos grupos poblacionales: según la presencia de insuficiencia renal, según la presencia de FEVI reducida ( $\leq 45\%$ ) y según la presencia de etiología isquémica; sin encontrar interacción significativa de estas características sobre el valor pronóstico de dicho marcador. Sólo se observó una tendencia no significativa del HGF a presentar un mejor valor predictivo de mortalidad en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica (con etiología isquémica: HR 1DE=1,5; IC del 95%: 1,13-1,96;  $p=0,004$  y sin etiología isquémica: HR 1DE = 1,3; IC del 95%: 1,02-1,65;  $p = 0,030$ ).

Estos resultados justificaron la realización de este estudio sobre la totalidad de la muestra, sin llevar a cabo subestudios en las distintas poblaciones comentadas.

#### **6.4 Determinación del mejor modelo predictivo de mortalidad (análisis multivariante):**

Para poder evaluar la contribución independiente de la concentración plasmática de HGF sobre la mortalidad, sin contribución de los factores de confusión, se realizó un análisis multivariante con regresión de riesgos proporcionales de Cox. Tal y como hemos comentado en el capítulo de métodos estadísticos, se realizaron 4 modelos predictivos valorando el riesgo relativo de mortalidad tanto del valor cuantitativo tipificado de HGF (estandarizado) como del valor cualitativo de HGF utilizando la mediana como punto de corte.

La evaluación de la contribución independiente del valor plasmático de HGF a la mortalidad comenzó con ajuste en el *modelo 1* para edad e índice de masa corporal; en este modelo el RR conferido al aumento de una desviación estándar sobre el valor medio de HGF fue de 1,35 (IC del 95%: 1,12-1,64; p=0,002) y el RR conferido a la presencia de HGF por encima de la mediana fue de 1,56 (IC del 95%: 1,04-2,32; p=0,030).

En el *modelo 2*, con ajuste para variables clínicas y analíticas relevantes en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca, el RR del valor de HGF tipificado pasó a ser de 1,57 (IC del 95%: 1,13-2,19; p = 0,007) y el RR del valor de HGF >2200 pg/ml fue 1,67 (IC del 95%: 0,92-3,04; p=0,091).

El ajuste incluyendo el NT-proBNP como marcador pronóstico reconocido (*modelo 3*) dejó el RR del HGF tipificado en 1,52 (IC del 95%: 1,08-2,13; p=0,016) y el del valor del HGF por encima de la mediana en 1,78 (IC del 95%: 0,95-3,33; p=0,070).

Por último, el ajuste final que además incluyó las medidas terapéuticas modificadoras del pronóstico (*modelo 4*), aumentó ligeramente el RR a 1,73 en el primer caso (IC del 95%: 1,18-2,53; p=0,005) y a 2,16 en el segundo caso (IC del 95%: 1,06-4,41; p=0,034).

Todos estos resultados quedan resumidos en la **tabla 19**.

**Tabla 19.** Riesgo de mortalidad de HGF en los sucesivos modelos

	1DE HGF			HGF $\geq$ 2200 pg/ml		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95 %	p
<i>Modelo 1</i>	1,35	1,12-1,64	0,002	1,56	1,04-2,32	0,030
<i>Modelo 2</i>	1,57	1,13-2,19	0,007	1,67	0,92-3,04	0,091
<i>Modelo 3</i>	1,52	1,08-2,13	0,016	1,78	0,95-3,33	0,070
<i>Modelo 4</i>	1,73	1,18-2,53	0,005	2,16	1,06-4,41	0,034

*Modelo 1:* edad e índice de masa corporal.

*Modelo 2:* modelo 1 más hemoglobina, albúmina, TFGc (con fórmula de cistatina C), diabetes, fibrilación auricular y cardiopatía isquémica.

*Modelo 3:* modelo 2 más FEVI y NT-proBNP.

*Modelo 4:* modelo 3 más tratamiento con furosemda, betabloqueantes, IECA/ARA II

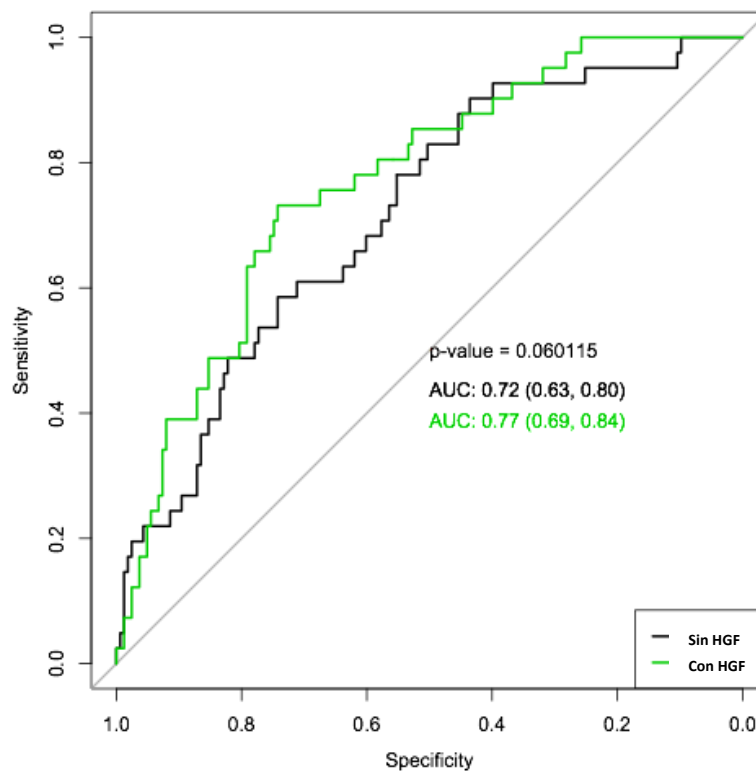
En el *modelo 4*, con inclusión de todas las variables clínicamente importantes, la única que alcanzó significación estadística como predictora independiente de mortalidad, además de la concentración de HGF, fue el nivel plasmático de NT-proBNP (**tabla 20**).

	p	HR	95% CI	
			Inferior	Superior
edad	,093	1,039	,994	1,087
IMC	,524	,977	,909	1,050
Hb	,290	,915	,775	1,079
TFGc con cistatina (Hoek 13)	,734	1,004	,983	1,025
Albúmina	,689	,878	,465	1,659
Diabetes	,242	1,498	,761	2,948
ACxFA	,585	1,211	,609	2,408
Cardiopatía isquémica	,421	,749	,370	1,515
FEVI	,954	,999	,971	1,028
BB	,981	,991	,486	2,024
IECA/ARA II	,636	1,226	,527	2,854
Furosemda	,568	,711	,221	2,290
NT-proBNP (valor estandarizado)	,014	1,758	1,122	2,756
HGF (valor estandarizado)	,005	1,727	1,178	2,533

**Tabla 20.** Riesgos relativos de mortalidad de las variables incluidas en el *modelo 4*.

Finalmente, se seleccionó el mejor modelo estadístico mediante procedimiento de exclusión secuencial, con determinación de la importancia predictiva de cada variable. En dicho modelo se comprobó que las variables más relacionadas con la incidencia de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda fueron el incremento de ambos biomarcadores: del HGF (HR 1DE=1,66, IC del 95%: 1,17-2,34;  $p = 0.004$ ) y del NT -proBNP (HR 1DE=1,74; IC del 95%: 1.20-2.52;  $p=0.003$ ).

Además, en un estudio posterior se objetivó que la adición del valor de HGF al mejor modelo predictivo: *modelo 4* (incluyendo la edad, el IMC, la hemoglobina, TFGe con cistatina C, diabetes, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, FEVI, el tratamiento con diuréticos de asa, bloqueadores beta, IECA y/o ARA-II y valor de NT-proBNP) mejoró significativamente su capacidad predictiva (estadístico C-Harrell 0,77 vs 0,72;  $p=0,060$ ; **figura 25**) y su poder de discriminación (IDI = 0,038;  $p = 0,015$ ), de tal forma que este modelo pronóstico al incluir el valor plasmático de HGF logra reclasificar correctamente un 3,8% más de pacientes.

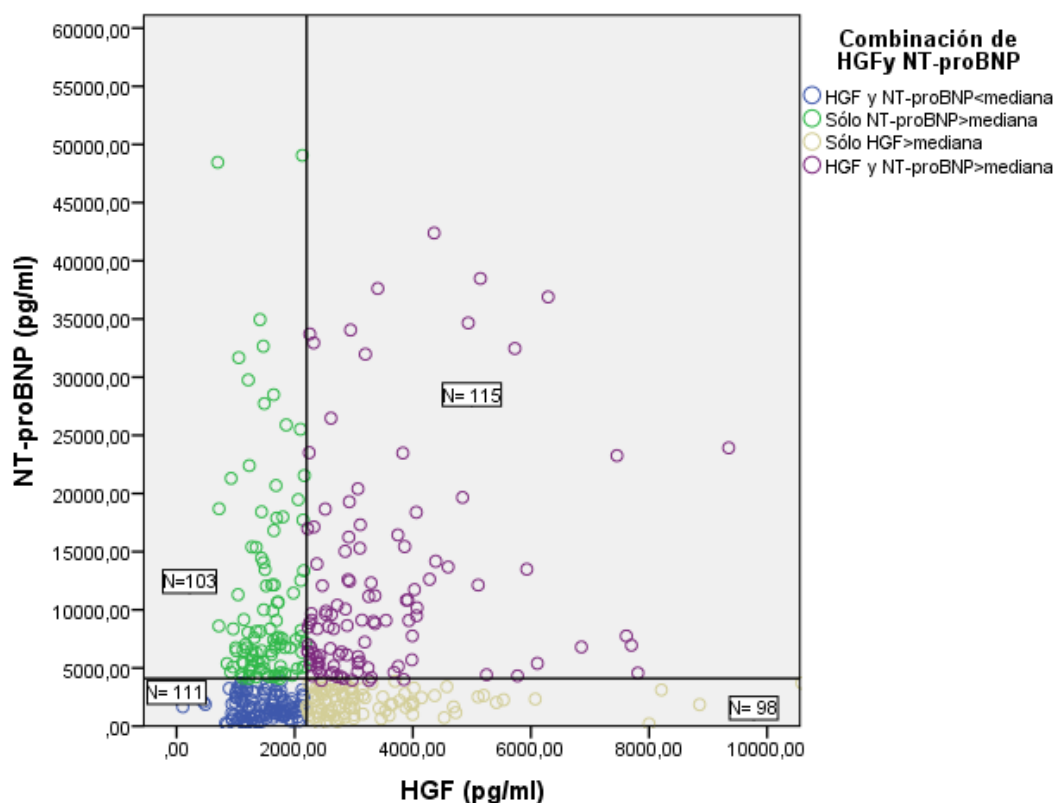


**Figura 25.** Mejoría del valor pronóstico del mejor modelo predictivo tras añadir HGF (AUC y estadístico C-Harrell)

### 6.5 Estudio de la combinación de HGF y NT-proBNP:

Se realizó un subestudio posterior clasificando a los pacientes en cuatro categorías de acuerdo con las concentraciones séricas de estos dos biomarcadores, de tal manera, que los pacientes con ambos marcadores por debajo de la mediana se encontraban en el *grupo 1*, los pacientes con sólo el NTproBNP por encima de 3900 pg/ml pertenecían al *grupo 2*, los que presentaban sólo valores de HGF por encima de 2200 pg/ml estaban en el *grupo 3* y, por último, los que presentaban ambos marcadores por encima de la mediana pertenecían al *grupo 4*.

Esta distribución de los pacientes se aprecia en la **figura 26**.



**Figura 26.** Distribución de la población en cuatro grupos según los valores combinados de HGF y NT-pro BNP.

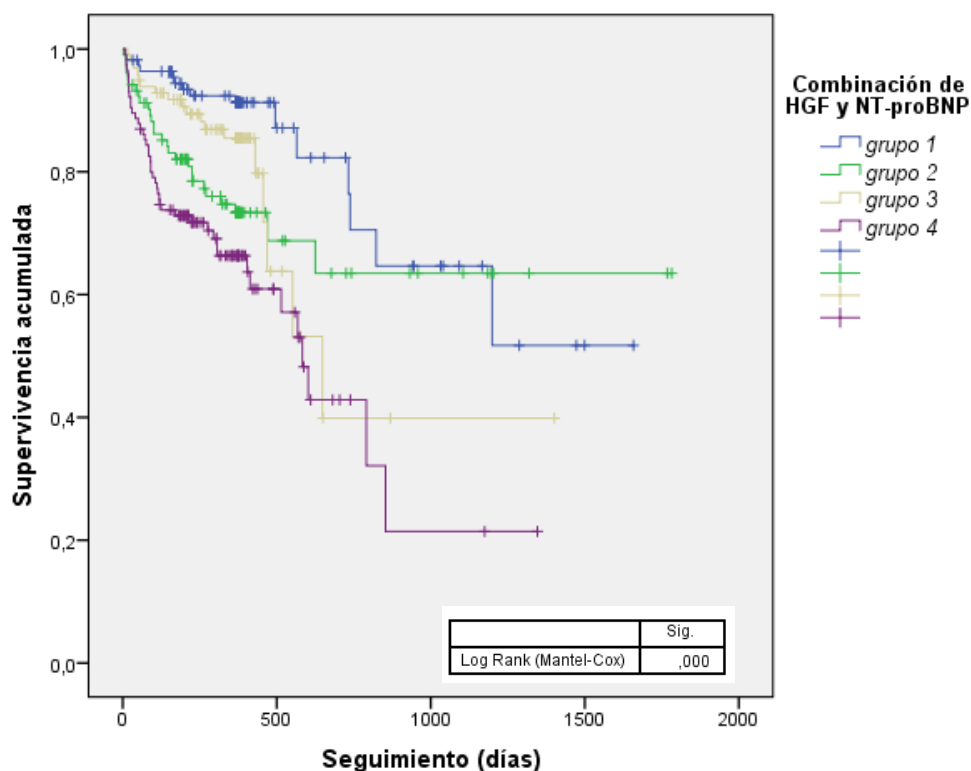
Es importante destacar que, la clasificación de los pacientes en estas cuatro categorías mostró un aumento gradual en las tasas de mortalidad en función de la combinación de las concentraciones de ambos marcadores, de tal forma que la mortalidad más baja se produjo en los pacientes con ambos biomarcadores por

debajo de la mediana, y la más alta en aquellos que presentaban elevados los dos marcadores (**tabla 21**).

De esta forma, al realizar las curvas de supervivencia también se observó que los pacientes presentaban un aumento de la supervivencia de forma gradual y significativo, en dependencia del grupo al que pertenecían ( $p < 0,001$ ), **figura 27**.

VARIABLE COMBINADA	duración seguimiento (años)	número de pacientes	eventos (fallecimientos)	pacientes -año	tasa de mortalidad ( x1000 pac-año)
HGF y BNP bajo mediana (grupo 1)	1,194	111	15	132,5	113,2
BNP sobre mediana (grupo 2)	1,016	103	27	104,6	258,1
HGF sobre mediana (grupo 3)	0,927	98	18	90,8	198,2
HGF y BNP sobre mediana (grupo 4)	0,803	115	44	92,3	476,7

**Tabla 21.** Tasas de mortalidad por grupos según los valores combinados de HGF y NT-pro BNP.



*grupo 1:* HGF y NT-proBNP bajo mediana; *grupo 2:* sólo NT-proBNP sobre la mediana;  
*grupo 3:* sólo HGF sobre la mediana; *grupo 4:* ambos sobre la mediana.

**Figura 27.** Curva de supervivencia según los valores combinados de HGF y NT-proBNP.

El análisis univariado de regresión de Cox, tomando como referencia el *grupo 1*, mostró que el riesgo de mortalidad aumentaba de forma progresiva y lineal en el *grupo 2* y en el *grupo 4* (**tabla 22**).

	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<i>Grupo 1</i>	Referencia	--	--
<i>Grupo 2</i>	2,25	1,19-4,22	0,012
<i>Grupo 3</i>	1,71	0,86-3,42	0,125
<i>Grupo 4</i>	3,82	2,12-6,89	<0,001

**Tabla 22.** Análisis univariado de mortalidad valores combinados de HGF y NT-pro BNP.

Por último, en el análisis multivariado la clasificación dentro del grupo de pacientes con concentraciones séricas de NT-proBNP y HGF por encima de la mediana, resultó ser un factor de riesgo independiente de mortalidad, aumentando el riesgo de muerte hasta 6 veces (HR = 6,2; IC del 95% 1,80-21,34,9; p=0,004) con respecto a aquellos con valores de HGF<2200 pg/ml y NTproBNP >3900 pg/ml (**tabla 23**).

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Edad	1,048	1,003-1,095	0,037
Hemoglobina	0,873	0,747-1,020	0,087
Combinación HGF-NTproBNP <i>grupo 1</i>	-	-	-
Combinación HGF-NTproBNP <i>grupo 2</i>	3,682	1,001-13,552	0,050
Combinación HGF-NTproBNP <i>grupo 3</i>	3,823	0,984-14,847	0,053
Combinación HGF-NTproBNP <i>grupo 4</i>	6,206	1,804-21,349	0,004

**Tabla 23.** Análisis multivariante de mortalidad incluyendo la variable combinada HGF y NT-proBNP



# **DISCUSIÓN**

---

# 1. Epidemiología:

El primer aspecto interesante para analizar en este trabajo son las características epidemiológicas basales de la población a estudio. Dado que la recogida de la muestra no presentaba criterios de exclusión muy estrictos, se trata de un grupo heterogéneo que incluye pacientes procedentes de dos ámbitos hospitalarios diferentes (medicina interna y cardiología), sin restricciones por edad, sexo, etiología, sin limitación por FEVI, ni por presencia de insuficiencia renal; de esta manera, pretende ser un reflejo más fiel de la realidad clínica.

En las últimas décadas se han publicado varios registros nacionales que ofrecen información relevante sobre las características clínicas de los pacientes con IC en nuestro medio. En general, las características de este estudio muestran a un paciente mayor (mediana: 79 años) y sin claro predominio de ningún sexo (el 50,3% fueron mujeres), a diferencia de otros estudios, como el EPISERVE<sup>14</sup> que incluyó 2249 pacientes con IC observando una mediana de 72 años y un predominio masculino. Además, al igual que en otras series procedentes de estudios como el PRICE<sup>13</sup>, RAIC<sup>191</sup> o registro BADAPIC<sup>192</sup>, resulta importante destacar que las mujeres presentaron una edad media significativamente superior a los hombres, diferencia que puede derivar de la mayor esperanza de vida del sexo femenino.

Teniendo en cuenta el origen y tras caracterizar a la población según el servicio de atención se deducen dos perfiles distintos, de forma que los pacientes atendidos en cardiología son más jóvenes y mayoritariamente varones, tal y como queda recogido en el registro EPISERVE<sup>14</sup> y BADAPIC<sup>192</sup>.

En cuanto a la comorbilidad existente, el antecedente más frecuente es la hipertensión arterial, en detrimento de la cardiopatía isquémica que resulta mucho más común en series procedentes exclusivamente del ámbito de la cardiología. Además, son pacientes con un elevado índice de masa corporal y una alta prevalencia de otras patologías, como la disfunción o insuficiencia renal y la fibrilación auricular. Salvo por la elevada proporción de alteración renal apreciada

en nuestra muestra, el resto de los resultados son superponibles a los datos recogidos en el Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (registro RICA)<sup>193</sup>, coordinado por el Grupo de Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular de la Sociedad Española de Medicina Interna.

<b>COMORBILIDAD</b>	<b>Registro RICA (%)</b>	<b>Estudio actual (%)</b>
Hipertensión arterial	85	78,5
Fibrilación auricular	54,3	53,7
Anemia	53,2	52,3
Dislipemia	46,9	41,2
Diabetes mellitus	44,3	46,2
Insuficiencia renal	30,8	60
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	27,4	---
Infarto de miocardio	22	38,5
Demencia	13,5	---
Enfermedad cerebrovascular	13,5	15,5
Enfermedad arterial periférica	13,5	10,9

Comorbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (registro RICA)<sup>193</sup>

Como acabamos de comentar, los datos analíticos registrados muestran una población con alto índice de insuficiencia renal, además de una elevada proporción de anemia (según los criterios de la OMS), situaciones que pueden agravar la insuficiencia cardíaca. Resulta bastante común la presencia de hiperuricemia, probablemente como consecuencia de la propia enfermedad renal, la toma de dosis altas de diuréticos, vinculada a un mecanismo involucrado con la progresión de la IC o quizá comportándose como un factor propio de riesgo cardiovascular.

El filtrado glomerular de la población estimado mediante diferentes fórmulas, como la clásica MDRD-4 y otras más actuales, basadas tanto en el uso de la creatinina sérica (como la fórmula CKD-EPI), como en el uso de la cistatina C (como la CKD-EPI con cistatina C y la ecuación Hoek 13), determinan una prevalencia de insuficiencia renal significativamente superior con el empleo de las ecuaciones más actuales. Este dato contrasta con muchos de los estudios descritos en la literatura, donde las nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular evolucionan hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica, principalmente en los pacientes con daño renal leve (tasa de filtrado superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>),

demostrando las importantes limitaciones que presenta la ecuación de MDRD-4 por su tendencia a la infraestimación sistemática del filtrado glomerular provocando muchos falsos positivos.

Además, es interesante observar que el grupo con FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eran pacientes más ancianos, con predominio femenino, mayor proporción de hipertensos y presentaban, probablemente en consecuencia de la propia enfermedad renal, mayor proporción de anemia e hiperpotasemia, sin embargo, no hubo mayor prevalencia de DM, entidad reconocida como importante factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal.

En nuestro estudio, constatamos una alta proporción de individuos con ecocardiograma realizado y respecto a la función ventricular, el porcentaje de pacientes con IC-FEP (FEVI>45%) es en torno a la mitad (53,3%), dato que también está en consonancia con la realidad clínica actual<sup>16</sup>, aunque puede variar en los diferentes estudios en función del punto de corte aplicado para definir la función preservada de VI y en función de las características basales de la población. A grandes rasgos, podríamos distinguir dos grandes grupos epidemiológicos según la FEVI como ocurre en el estudio de Owan et al<sup>16</sup>, uno formado por varones más jóvenes con IC-FER en el que predomina la cardiopatía isquémica y otro formado por mujeres de edad más avanzada, obesas, con IC-FEP y con predominio de HTA y fibrilación auricular. Por otro lado, la disfunción sistólica de VI también ha determinado cifras más elevadas de NT-proBNP, aunque no de HGF.

El resto de parámetros ecocardiográficos marcan la realidad clínica analizada, mostrando presencia de una aurícula izquierda dilatada y un índice medio de masa ventricular izquierda elevado (superior a 100 g/m<sup>2</sup>), pero sin llegar a cumplir criterios de hipertrofia ventricular izquierda.

El último aspecto a destacar epidemiológicamente es la terapia administrada al alta hospitalaria, así en el 82,5% se prescribió furosemida y se observó un elevado porcentaje de pacientes que incluían fármacos con beneficio pronóstico: 80% IECA y/o ARA II, el 58% BB y el 37,9% ARM, estos porcentajes son comparables a los

de otros registros, EPISERVE<sup>14</sup>, BADAPIC<sup>192</sup> y el EuroHeart Survey<sup>194</sup>. Además, resulta destacable que la presencia de disfunción sistólica marcó un aumento muy significativo de la prescripción de betabloqueantes y antagonistas del receptor mineralocorticoide, probablemente porque está bien demostrado que son fármacos que alargan la supervivencia y las guías actuales recomiendan su utilización en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, salvo que existan contraindicaciones.

## 2. Análisis de la hospitalización: mortalidad, estancia media y reingreso

La mediana de la estancia hospitalaria en nuestro estudio es de nueve días (IQR= 6 días), similar a la presentada en un estudio nacional de Frigola et al<sup>195</sup> publicado en 2013 acerca de una población de 7.196 pacientes con IC procedentes de Cataluña donde la mediana de estancia fue también de 9 días. Además, según el último informe publicado por el Sistema Nacional de Salud (SNS) en 2011 sobre la “Carga de morbilidad y proceso de atención a las enfermedades cardiovasculares en los hospitales del SNS”, la estancia media atribuida a la insuficiencia cardiaca, con CIE-9: 428, fue equiparable a la nuestra, 9,17 días<sup>196</sup>.

		Tasa /100.000 hab	Estancia Media	Edad Media
<b>Categoría (Total)</b>				
428	INSUFICIENCIA CARDIACA	194,05	9,17	78,69
410	INFARTO AGUDO MIOCARDIO	113,32	8,18	68,62
434	OCLUSION DE ARTERIAS CEREBRALES	112,19	10,94	75,12
427	DISRRITMIAS CARDIACAS	97,92	6,03	69,85
414	OTRAS FORMAS DE ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA CRONICA	87,24	6,96	67,38

Sin embargo, es necesario destacar que según el último registro publicado sobre “Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud” la estancia media atribuida a las enfermedades del Sistema Circulatorio (CIE 420-429) fue bastante inferior a dicha cifra, 7,5 días<sup>196</sup>, probablemente porque este grupo de enfermedades recoge otros diagnósticos con una estancia hospitalaria inferior como la cardiopatía isquémica, la pericarditis, las arritmias cardiacas, etc.

Entre nuestros predictores de estancia prolongada, se han identificado el antecedente de valvulopatía, el ingreso en fin de semana y la presencia de concentraciones del HGF superiores al valor de la mediana (2200 pg/ml), por el contrario no se han encontrado otros predictores de estancia prolongada descritos en la literatura como el sexo femenino, la presencia de insuficiencia renal establecida, cardiopatía isquémica, DM o anemia<sup>195,197,198</sup>.

Aunque el arsenal terapéutico actual para tratar la insuficiencia cardiaca ha mejorado su pronóstico, la mortalidad en esta patología continúa siendo bastante elevada suponiendo en España la 4ª causa de muerte tras el cáncer de pulmón<sup>199</sup>, de esta forma la tasa de mortalidad de nuestro estudio es de 256 por cada 1000 pacientes-año, lo que supone un 23% de fallecimientos al año y un 72% a los cinco años, estas cifras son similares al estudio realizado sobre pacientes hospitalizados en Mayo Clinic Hospitals (EEUU)<sup>16</sup> durante un periodo de 15 años, y similares a otras series poblacionales de ámbito nacional, como el estudio de pacientes ingresados en el Hospital Vall d'Hebron<sup>200</sup> cuya la mortalidad hospitalaria fue del 46% a los 18 meses del alta y el estudio de Grigorian-Shamagian et al<sup>201</sup> donde la supervivencia anual fue aproximadamente del 80% analizando tres grupos distintos ingresados en tres periodos de tiempo. Sin embargo, en las series de pacientes ambulatorios con IC las tasas de mortalidad son inferiores, como en el estudio BADAPIC y MUSIC<sup>202</sup>, resultado lógico teniendo en cuenta que un ingreso hospitalario infiere peor pronóstico<sup>124</sup>.

En nuestro estudio no hay diferencias en cuanto a la causa de la muerte, que fue mayoritariamente de origen cardiovascular (el 82% de los casos), en consonancia con lo publicado<sup>125</sup>, aunque hay que recalcar que el porcentaje de muertes de causa no cardiovascular observado no es nada desdeñable y refleja la alta tasa de comorbilidad de los pacientes afectos de IC, cada vez más ancianos y frágiles. Como dato simplemente anecdótico hay que comentar que la mortalidad intrahospitalaria en esta serie resulta inferior a la publicada, siendo tan sólo del 4,5% de la población total.

Tras analizar todas las variables de forma individual, se han determinado distintos parámetros pronósticos de mortalidad global, ya identificados previamente en la literatura: la edad, variables analíticas como la hemoglobina, la hipoalbuminemia y la creatinina plasmática, comorbilidades como la insuficiencia renal y variables ecocardiográficas como el tamaño de la aurícula izquierda. Y otros como el antecedente de enfermedad cerebrovascular, no descrito previamente.

La insuficiencia renal es uno de los marcadores de riesgo más potentes de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca tanto en hospitalizados como en no hospitalizados<sup>203</sup>. De forma similar a otros estudios, un 60% de los pacientes de nuestra serie presentaba insuficiencia renal entendida como TFG inferior a 60 ml/min, asociándose esta situación a una mayor mortalidad<sup>125,126</sup>.

La hipoalbuminemia, entendida como albúmina sérica <3,5 g/dl, se ha asociado con mal pronóstico en pacientes con ciertas enfermedades crónicas, como en la etapa terminal de la enfermedad renal y del cáncer, pero también existen estudios que la relacionan con la insuficiencia cardiaca. En nuestro estudio el 34 % de los pacientes presentaron hipoalbuminemia, una prevalencia ligeramente superior a la reportada por Horwich et al.<sup>136</sup> en una serie de pacientes con disfunción ventricular e IC estable, en los que la hipoalbuminemia, definida con el mismo punto de corte que el utilizado en nuestro estudio, estaba presente en alrededor del 25% de los pacientes y cuya presencia se asocia a mayor mortalidad. Este hecho probablemente sea consecuencia de la desnutrición proteica de las fases avanzadas de esta enfermedad, así como de la implicación de esta proteína en los procesos inflamatorios subyacentes; aunque en este estudio no se ha podido realizar una valoración nutricional completa por no disponer de otros datos analíticos necesarios.

En nuestro caso, el diámetro de aurícula izquierda resulta superior en los pacientes que fallecen, observando que la supervivencia es mayor en aquellos que tienen una AI no dilatada. Esta medida procede de un parámetro ecocardiográfico sencillo, que puede reflejar tanto la disfunción sistólica y diastólica como la gravedad de la insuficiencia mitral, todos ellos factores muy importantes en la evolución de los pacientes con IC; de esta forma, es lógico concluir que es un factor pronóstico quedando incluso recogido en las recomendaciones de la American Society of Echocardiography como predictor de acontecimientos cardiovasculares adversos<sup>148</sup>.



Es necesario destacar la relación inversa que se ha comprobado entre la dislipemia y la mortalidad, de forma que la alteración del metabolismo lipídico se ha asociado con mayor supervivencia en la insuficiencia cardiaca, es decir, parece comportarse como un factor protector. Este hallazgo puede reflejar un menor grado de desnutrición y puede formar parte de la denominada “epidemiología reversa” de la IC, ampliamente descrita en la literatura pero no sólo con la dislipemia sino también con otros FRCV, principalmente con el IMC en la llamada “paradoja de la obesidad”, de forma que diversas publicaciones han señalado que en los pacientes con insuficiencia cardiaca que presentan sobrepeso u obesidad se observa una relación inversa en términos de mortalidad<sup>204</sup>, en nuestro caso los pacientes que fallecen presentan IMC inferior, rozando la significación ( $p=0,056$ ).

Además de todo lo anterior, existen estudios recientes que abogan por un efecto pleiotrópico de las estatinas, más allá de la reducción de los niveles de LDL colesterol o de la prevención de infartos, disminuyendo la mortalidad y los reingresos en pacientes con IC, lo que también podría explicar este resultado.

Al final del seguimiento más de la mitad de la población había presentado algún reingreso, lo que supuso una elevada tasa de reingresos comparada con estudios previos<sup>195</sup>. Una razón para esto puede ser la edad avanzada de los pacientes, la elevada comorbilidad y que se trata de una patología con múltiples recurrencias.

Aunque en la literatura no queda definido un modelo idóneo para predecir el reingreso hospitalario en la insuficiencia cardiaca, nuestro estudio muestra la presencia de determinados factores asociados con el reingreso después de la hospitalización: el sexo masculino, la presencia de valvulopatía, la anemia y la insuficiencia renal. Además, los pacientes que reingresaron presentaron un valor plasmático de NT-proBNP más elevado.

### **3. Análisis global de biomarcadores: cistatina C, NT-proBNP y HGF:**

De forma global observamos, de acuerdo con la literatura existente, que de los tres biomarcadores analizados en nuestro trabajo, el NT-proBNP es el que muestra mayor variabilidad en sus concentraciones plasmáticas, puesta de manifiesto por el amplio rango de valores detectados en la población estudiada.

Así mismo, las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP se ven influenciadas, de modo importante, por la edad<sup>114</sup>, el IMC<sup>116</sup> y por variables clínicas como la insuficiencia renal y cardiopatía isquémica<sup>113</sup>, sin embargo, a diferencia de lo publicado en la literatura no muestra cambios en cuanto al sexo y presencia de fibrilación auricular. De esta forma, la concentración de NT-proBNP es superior en pacientes más ancianos, con menor IMC, en presencia de insuficiencia renal y de fibrilación auricular.

Por el contrario, en el caso del HGF los valores no se ven influenciados por ninguna de estas variables, resultando un marcador aparentemente mucho más estable y con menos influencias clínico-epidemiológicas. Sin embargo, tras analizar las características poblacionales según cuartiles de HGF, los pacientes con mayores concentraciones de HGF presentaban progresivamente mayor edad, peor función renal, y mayores concentraciones de cistatina C y de NT-proBNP.

De forma global mediante el análisis univariante, observamos que los tres biomarcadores utilizados en este estudio, NT-proBNP, cistatina C y HGF, demostraron ser buenos predictores de mortalidad global, similar a otros estudios y de forma individual, cada biomarcador casi duplicaba el riesgo de fallecer cuando su valor se encontraba por encima de la mediana.

## 4. Factor de crecimiento hepatocitario:

El principal hallazgo del presente trabajo ha sido confirmar que la concentración plasmática del HGF pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda resulta ser un factor pronóstico independiente de mortalidad global.

El factor de crecimiento hepatocitario (HGF), identificado originalmente como un potente mitógeno para hepatocitos, se ha descrito como un agente con actividad mitogénica, morfogénica, antiapoptótica, angiogénico y actividad antifibrótica en diversas tipos celulares, incluido el miocardio<sup>160</sup>.

Aunque varios estudios clínicos han informado de la elevación de las concentraciones plasmáticas de este factor en enfermedades no cardiovasculares tales como cáncer<sup>180</sup> o en enfermedades cardiovasculares, como el infarto de miocardio agudo<sup>206</sup>, la información actual disponible sobre los niveles de esta citoquina angiogénica en la insuficiencia cardiaca sigue siendo limitada. Actualmente disponemos del estudio de Ueno et al<sup>187</sup>, que reportó un aumento de los niveles de HGF en 35 pacientes hospitalizados por ICC y de otros estudios posteriores<sup>188-190</sup> que proporcionan más datos sobre este factor en pacientes con IC. Todos estos estudios se basan en población con disfunción sistólica o cardiopatía isquémica y clase funcional avanzada, quedando pendiente el estudio del HGF en población con fracción de eyección preservada y sin etiología isquémica. De esta forma, nuestro estudio pretende ampliar la información aportada por el factor de crecimiento hepatocitario en la insuficiencia cardiaca aguda, independientemente de la FEVI y la etiología.

Así, el presente trabajo determina las concentraciones de HGF en 426 pacientes de la práctica diaria habitual que ingresaron por insuficiencia cardiaca aguda. Aunque los sucesivos cuartiles de HGF se correlacionan con un aumento progresivo de la edad y una peor función renal, el análisis multivariante posterior confirma que la información pronóstica aportada por este factor es independiente de otras variables, incluida la edad y la función renal.

La tasa de mortalidad de los diferentes cuartiles de HGF muestra un aumento progresivo y lineal. Así, la supervivencia es mayor en aquellos pacientes con cifras de HGF más bajas, de tal manera que cada aumento de 1 desviación estándar de la concentración de HGF aumenta el riesgo de muerte un 37%. Estos resultados, a simple vista, corroboran los datos experimentales que sugieren un efecto cardioprotector del HGF. Son resultados muy similares a los reportados previamente para los péptidos natriuréticos siendo conocidos por jugar un efecto beneficioso en los pacientes con IC, de tal forma que elevadas concentraciones de dichos péptidos sugieren mayor agresión y resultan predictoras de un resultado adverso<sup>62</sup>. Siguiendo la línea descrita, en nuestro estudio el NT-proBNP, además del HGF, también se demuestra como marcador pronóstico independiente de mortalidad<sup>109,145</sup>.

Resulta muy importante destacar el marcado poder pronóstico del HGF, de tal manera que sus concentraciones se asocian de manera independiente a la mortalidad global en diferentes modelos multivariados que incluyen otros parámetros con importante poder pronóstico, ya establecido, como: edad, IMC, parámetros clínicos, analíticos, terapéuticos y marcadores biológicos, como NT-proBNP y cistatina C integrada en la ecuación de función renal CKD-EPI.

Además, la adición de este factor al modelo más completo es capaz de mejorar su capacidad predictiva de mortalidad, mediante el aumento del índice C de Harrell y logra reclasificar correctamente un 3,8% más de personas con insuficiencia cardiaca en riesgo de fallecer. De esta forma, queda demostrada la potencia de este nuevo marcador que ofrece información adicional sobre los marcadores ya conocidos.

Aunque el papel de HGF en la fisiopatología cardiovascular no está completamente aclarado, con lo descrito hasta la fecha se ha sugerido una clara relación con la isquemia miocárdica. El HGF aumenta su expresión en el miocardio en respuesta a la lesión provocada por la isquemia en modelos experimentales, y sus concentraciones plasmáticas aumentan en pacientes después de un infarto agudo de miocardio, probablemente en relación con el proceso de reperfusión posterior. Así,

como ya hemos comentado previamente los principales estudios en humanos se describen sólo sobre pacientes con disfunción sistólica y etiología isquémica<sup>188-190</sup>.

Para comprobar estos hechos y completar los resultados obtenidos, se analizó el valor del HGF en determinados subgrupos poblacionales: etiología isquémica y FEVI reducida, sin observar interacción significativa entre estas variables y las concentraciones de HGF en la mortalidad global; de forma que se mantiene la información pronóstica ofrecida por las concentraciones elevadas de HGF en todos los subgrupos de pacientes. Así, en este estudio no queda tan clara la asociación con la cardiopatía isquémica ni la disfunción sistólica sino que más bien el HGF muestra un valor pronóstico global, independiente de la FEVI y del antecedente isquémico.

Por último, se ha valorado el resultado de la combinación de dos biomarcadores: NT-proBNP y HGF. En los últimos años, ha surgido un gran interés en las estrategias de multimarcadores para examinar paneles de biomarcadores que evalúan diferentes vías fisiopatológicas en la IC<sup>154</sup>. Existen numerosos estudios que determinan cómo la combinación de diferentes marcadores proporciona mayor capacidad predictiva del riesgo de mortalidad sobre el uso individual de ellos en la IC. En este sentido, nuestro estudio muestra como la combinación de NT-proBNP y HGF proporciona una información pronóstica aditiva, de forma que los pacientes con ambos marcadores por encima del punto de corte presentan mayor tasa de mortalidad y un riesgo de fallecer de hasta seis veces mayor que aquellos con ambos biomarcadores bajo el punto de corte.

En general, la estratificación del riesgo es una parte integral de la gestión en pacientes con IC y es un paso muy importante antes de la definición de la estrategia óptima de tratamiento. Estudios previos han demostrado que determinadas variables como clasificación funcional de la New York Heart Association, la FEVI o el NT-proBNP fueron potentes predictores de la supervivencia en pacientes con IC<sup>109,124</sup>. Desde hace unos años los esfuerzos se han dirigido a identificar a los pacientes con

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

En los últimos años han ido surgiendo nuevos biomarcadores que se relacionan de manera creciente con diferentes procesos fisiopatológicos y resultan prometedores para mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada. En este estudio se analiza el poder pronóstico de un novedoso marcador, el HGF, resultando ser un potente predictor de mortalidad global independiente, que aporta información adicional a las exploraciones habituales, incluso en IC con FEVI preservada y de etiología distinta a la isquémica.

De esta forma, el HGF cumple los criterios para considerarlo un potente biomarcador con amplia perspectiva de futuro en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, ya sea sólo o formando parte de un panel de biomarcadores y, dadas sus propiedades, puede llegar a ser muy interesante ampliar su estudio para profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca preservada.

# **CONCLUSIONES**

---

1. La concentración sérica de HGF es un predictor independiente de mortalidad a largo plazo.
2. Una concentración sérica de HGF superior a 2200 pg/ml durante un episodio de insuficiencia cardiaca aguda permite identificar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de muerte por cualquier causa.
3. El valor predictivo del HGF es independiente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y de la etiología de la IC.
4. Las concentraciones de HGF no se modifican por la edad, el sexo, el índice de masa corporal, el grado de disfunción renal o la presencia de fibrilación auricular.
5. La combinación de dos biomarcadores con diferente significado fisiopatológico, como el HGF y el NT-proBNP, permite mejorar la estratificación del riesgo de mortalidad global en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.
6. El valor predictivo de la concentración sérica de HGF en la IC aguda independientemente de la FEVI, permite aventurar que puede existir mecanismos fisiopatológicos comunes en las agudizaciones de ambas formas de IC.



# **BIBLIOGRAFÍA**

---

- <sup>1</sup> Mann DL, Chakinala M. Insuficiencia cardiaca y cor pulmonale. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, Editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna* 18ª Ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana. 2012; vol 2; p. 1901-15.
- <sup>2</sup> McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Eur Heart J.* 2012; 33(14): 1787-847.
- <sup>3</sup> Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, 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 Coll Cardiol* 2013; 62(16):e147-239.
- <sup>4</sup> Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, et al. *Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation* 2003; 108: 977-82.
- <sup>5</sup> Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. *Recent developments in heart failure imaging. JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3: 429-39.
- <sup>6</sup> Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50.
- <sup>7</sup> Borlaug BA, Paulus WJ. *Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J* 2011; 32: 670-9.
- <sup>8</sup> Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. *National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. JAMA.* 2011;306:1669-78.
- <sup>9</sup> Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. *Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. JAMA.* 2003;290: 2174-81.
- <sup>10</sup> Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. *Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. Am J Cardiol.* 1977;39:137-45.

- <sup>11</sup> McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65:938.e1-e59.
- <sup>12</sup> Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007; 93:1137-46.
- <sup>13</sup> Sánchez M, Crespo M, de Teresa E, Jiménez M, Alonso-Pulpón L, Muñoz J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61: 1041-9.
- <sup>14</sup> González-Juanatey JR, Alegría E, Bertoméu V, Conthe P, de Santiago A, Zsolt I. Insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61: 611-9.
- <sup>15</sup> Cleland JGF, Gemmel I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229-41.
- <sup>16</sup> Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006; 355: 251-9.
- <sup>17</sup> Rodríguez-Artalejo F, Banegas-Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57:163-70.
- <sup>18</sup> Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66: 649-56.
- <sup>19</sup> Instituto Nacional de Estadística. Salud. Encuesta de morbilidad hospitalaria, 2013. Disponible en: [www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414/a2013/&file=pcaxis](http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414/a2013/&file=pcaxis).
- <sup>20</sup> Gregg C. Fonarow, MD. Heart Failure Disease Management Programs Not a Class Effect. *Circulation.* 2004; 110: 3506-08.
- <sup>21</sup> Mann DL. Pathophysiology of heart failure. En: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editores. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 8ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008, 541-560.
- <sup>22</sup> Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111: 2837-49.

<sup>23</sup> Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102 (20 Suppl 4): IV 14-23.

<sup>24</sup> Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.

<sup>25</sup> Hess OM, Carroll JD. Clinical assessment of heart failure. En: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editores. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8ª edición. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008, 561-581.

<sup>26</sup> Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart". *Circulation* 2002; 106: 2986-92.

<sup>27</sup> Douglas L. Mann, MD. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100: 999-1008.

<sup>28</sup> JE Hall. Gasto cardiaco, retorno venoso y su regulación. En: JE Hall. Editor. *Guyton & Hall: Tratado de Fisiología Médica, 12ª Ed.* Barcelona: Elsevier España. 2011; p. 229-240.

<sup>29</sup> Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi AA, Lambert G, Kaye DM, et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation* 1996; 93: 1667-76.

<sup>30</sup> Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; 73: 615-21.

<sup>31</sup> Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 375-85.

<sup>32</sup> Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the reninangiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63: 645-51.

<sup>33</sup> Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.

<sup>34</sup> Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69: 1185-95.

- <sup>35</sup> Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993; 92: 2303-12.
- <sup>36</sup> The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
- <sup>37</sup> 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.
- <sup>38</sup> Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
- <sup>39</sup> The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
- <sup>40</sup> Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
- <sup>41</sup> Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
- <sup>42</sup> Chakraborti S, Chakraborti T, Shaw G. beta-adrenergic mechanisms in cardiac diseases: a perspective. *Cell Signal*. 2000; 12:499-513.
- <sup>43</sup> Sanz R. Los receptores  $\beta$  adrenérgicos en la enfermedad cardiovascular. *Hipertens riesgo vasc*. 2011; 28: 55-62.
- <sup>44</sup> Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
- <sup>45</sup> Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82:1730-6.

- <sup>46</sup> Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with 187 asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1996; 94: 690-7.
- <sup>47</sup> Zucker IH. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension* 2006; 48: 1005-11.
- <sup>48</sup> Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
- <sup>49</sup> Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the reninangiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63: 645-51.
- <sup>50</sup> Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction ( SOLVD). *Circulation* 1990;82: 1724-1729.
- <sup>51</sup> Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-68.
- <sup>52</sup> 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.
- <sup>53</sup> Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med.* 1994; 235:561-76.
- <sup>54</sup> Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzveig D, Scarborough RM, Mc Enroe GA et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987; 238: 675-678.
- <sup>55</sup> Mc Dovell G, Patterson C, Maguire S, Shaw C, Nicholls DP, Hall C. Variability of NT-proANP and C-ANP. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 545-548.
- <sup>56</sup> Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M et al. Different patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
- <sup>57</sup> Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, et al. Stretch induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem* 1997; 272: 20 545-554.

- <sup>58</sup> 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.
- <sup>59</sup> Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 2000; 167: 239-246.
- <sup>60</sup> Globits S, Frank H, Pacher B, Huelsmann M, Ogris E, Pacher R. Atrial natriuretic peptide release is more dependent on atrial filling volume than on filling pressure in chronic congestive heart failure. *Am Heart J*. 1998; 135:592-597.
- <sup>61</sup> Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992; 10: 1111-14.
- <sup>62</sup> Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-28.
- <sup>63</sup> Maisel A, 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.
- <sup>64</sup> Rivera M, Talens R, Salvador A, Bertomeu V, Miró V, García de Burgos F, et al. Grupo Disfunción VI Comunidad Valenciana. NT-proBNP e hipertensión. Su importancia en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:396-402.
- <sup>65</sup> Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcomes after hospital discharge in patients with heart failure. *Am J Med*. 2002;113:215-9.
- <sup>66</sup> Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59.
- <sup>67</sup> Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, Gattis W, O'Connor CM, Gheorghide M, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J* 2003; 146: 9-18.
- <sup>68</sup> Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633-41.
- <sup>69</sup> Kirchengast M, Munter K. Endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in cardiovascular remodeling. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 221: 312-25.

<sup>70</sup> Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.

<sup>71</sup> Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1161-71.

<sup>72</sup> Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.

<sup>73</sup> Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1201-6.

<sup>74</sup> Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-9.

<sup>75</sup> Conraads VM, Bosmans JM, Vrints CJ. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 33-49.

<sup>76</sup> Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:518–27.

<sup>77</sup> Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev*. 2006; 11: 95–107.

<sup>78</sup> Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011; 124: 2865–73.

<sup>79</sup> Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ*. 2005;331:1379.



- <sup>80</sup> 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.
- <sup>81</sup> McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-46.
- <sup>82</sup> Maestre A, Gil V, Gallego J, Aznar J, Mora A, Martin-Hidalgo A. Diagnostic accuracy of clinical criteria for identifying systolic and diastolic heart failure: cross-sectional study. *J Eval Clin Pract* 2009;15:55-61.
- <sup>83</sup> Jimeno Sainz A, Gil V, Merino J, Garcia M, Jordan A, Guerrero L. Validity of Framingham criteria as a clinical test for systolic heart failure. *Rev Clin Esp* 2006;206(10):495-498.
- <sup>84</sup> European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
- <sup>85</sup> Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-21.
- <sup>86</sup> Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:429–39.
- <sup>87</sup> 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.
- <sup>88</sup> Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:857–64.
- <sup>89</sup> Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:381–96.
- <sup>90</sup> Segovia Cubero J, Alonso-Pulpon Rivera L, Pereira Moral R, Silva Melchor L. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 250-9.
- <sup>91</sup> Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:79–108.

<sup>92</sup> García MA, Zamorano JL. *Conceptos generales de la ecocardiografía. El eco-doppler normal.* En: García MA, Zamorano JL, García JA. *Ecocardiografía Básica. Indicaciones e interpretación en la práctica clínica.* 1ª Ed. Madrid: ENE ediciones. 2000.

<sup>93</sup> Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. *EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography.* *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012; 13:1–46.

<sup>94</sup> Zile MR, Brutsaert DL. *New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function.* *Circulation* 2002;105:1387-93.

<sup>95</sup> Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, et al. *Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction.* *BMJ* 1996; 312: 222.

<sup>96</sup> Valli N, Gobinet A, Bordenave L. *Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology.* *J Lab Clin Med* 1999;134:437.

<sup>97</sup> Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. *Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects.* *Eur J Heart Fail* 2004;6:261.

<sup>98</sup> Lainchbury JG, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, Yandle TG, Richards AM. *Regional plasma levels of cardiac peptides and their response to acute neutral endopeptidase inhibition in man.* *Clin Sci (Lond)* 1998;95:547.

<sup>99</sup> Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM. *Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma.* *Eur J Heart Fail* 2009;11:832.

<sup>100</sup> Shimizu H, Aono K, Masuta K, Asada H, Misaki A, Teraoka H. *Degradation of human brain natriuretic peptide (BNP) by contact activation of blood coagulation system.* *Clin Chim Acta* 2001;305:181.

<sup>101</sup> Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. *Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples.* *Clin Chem Lab Med* 2004;42:942.

<sup>102</sup> Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. *Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure.* *Heart* 2005;91:606.

- <sup>103</sup> Sanz MP, Borque L, Rus A, Vicente B, Ramirez Y, Lasa L. Comparison of BNP and NT-proBNP assays in the approach to the emergency diagnosis of acute dyspnea. *J Clin Lab Anal* 2006;20:227.
- <sup>104</sup> Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem* 2007;53:813.
- <sup>105</sup> Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:289.
- <sup>106</sup> Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
- <sup>107</sup> Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol* 2008;101:29.
- <sup>108</sup> Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384.
- <sup>109</sup> Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27:330-7.
- <sup>110</sup> Van Kimmenade RR, Pinto YM, Januzzi Jr JL. Importance and interpretation of intermediate (gray zone) amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations. *Am J Cardiol*. 2008;101:39-42.
- <sup>111</sup> Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 3;47:91-7.
- <sup>112</sup> DeFilippi C, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol* 2008;101:82-88.

<sup>113</sup> A. Mallick, J.L. Januzzi Jr. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda . *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68: 514–25.

<sup>114</sup> McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-Type natriuretic peptide and clinical judgement in emergency diagnosis of heart failure: análisis from Breathing Not Properly Multinacional Study. *Circulation* 2002; 106:416-422.

<sup>115</sup> Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnerr JC Jr et al. Plasma Brain Natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:976-982.

<sup>116</sup> Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scout RL, et al. Obesity an suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1590-95.

<sup>117</sup> 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.

<sup>118</sup> Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart.* 2000;83:505.

<sup>119</sup> 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.

<sup>120</sup> Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al; on behalf of the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013; 34:1404-13.

<sup>121</sup> Dimitrios Farmakis, John Parissis, John Lekakis y Gerasimos Filippatos. Insuficiencia cardiaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:245–48.

<sup>121</sup> Polanczyk CA, Rohde LE, Dec GW, DiSalvo T. Ten-year trends in hospital care for congestive heart failure: improved outcomes and increased use of resources. *Arch Intern Med.* 2000;160:325.

<sup>122</sup> Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23,505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. *Am Heart J.* 2003;146:258.

<sup>123</sup> Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community- based population. *JAMA.* 2004;292:344.

- <sup>124</sup> Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
- <sup>125</sup> Pons F, Lupon J, Urrutia A, Gonzalez B, Crespo E, Diez C, et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 303-14.
- <sup>126</sup> Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-804.
- <sup>127</sup> Hernandez G, Anguita M, Ojeda S, Duran C, Rodriguez A, Ruiz M, et al. Insuficiencia cardiaca con function sistólica conservada. Diferencias pronósticas según la etiología. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 346-51.
- <sup>128</sup> Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886-94.
- <sup>129</sup> Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156: 13-22.
- <sup>130</sup> Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373.
- <sup>131</sup> Oudejans I, Mosterd A, Zuithoff NP, Hoes AW. Comorbidity drives mortality in newly diagnosed heart failure: a study among geriatric outpatients. *J Card Fail* 2012; 18: 47-52.
- <sup>132</sup> Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 421-8.
- <sup>133</sup> Dominguez A, Pena J, Perez M, Munoz A, Jimenez M, De Teresa E. Significado pronóstico a largo plazo de la anemia en una población no seleccionada de pacientes con insuficiencia cardiaca. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 370-1.
- <sup>134</sup> Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 818-27.

<sup>135</sup> Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-7.

<sup>136</sup> Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008; 155: 883-9.

<sup>137</sup> Pascual-Figal DA, Bonaque J, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sánchez-Mas J, Garrido I, Valdes M. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11:840-6.

<sup>138</sup> Tang WH, Brennan ML, Philip K, Tong W, Mann S, Van Lente F, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 796-9.

<sup>139</sup> Ciccoira M, Rossi A, Bonapace S, Zanolla L, Golia G, Franceschini L, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 403-11.

<sup>140</sup> Masson S, Solomon S, Angelici L, Latini R, Anand IS, Prescott M, et al. Elevated plasma renin activity predicts adverse outcome in chronic heart failure, independently of pharmacologic therapy: data from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2010; 16: 964-70.

<sup>141</sup> Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108: 833-8.

<sup>142</sup> Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242-9.

<sup>143</sup> Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1943-50.

<sup>144</sup> Latini R, Masson S, Wong M, Barlera S, Carretta E, Staszewsky L, et al. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *Am J Med* 2006; 119: 70. e23-30.

- <sup>145</sup> Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi Jr JL. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta*. 2008;392:41–5.
- <sup>146</sup> Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003; 107: 721-6.
- <sup>147</sup> Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (6 Suppl): VI 5-16.
- <sup>148</sup> Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, Dini FL, Ghio S, Hillis GS, et al. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 929-36.
- <sup>149</sup> Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 687-94.
- <sup>150</sup> Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183-8.
- <sup>151</sup> Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients 210 with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Jama* 1993; 270: 1702-7.
- <sup>152</sup> Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 222-31.
- <sup>153</sup> Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-52.
- <sup>154</sup> Braunwald E. Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:1-20.
- <sup>155</sup> Aditi Mallick, James L. Januzzi Jr. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:514–52.

- <sup>156</sup> Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, 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 Heart J* 2011;13:718–25.
- <sup>157</sup> Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5: 183–90.
- <sup>158</sup> Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, Seki T, Shimonishi M, Sugimura A, Tashiro K, Shimizu S. Molecular cloning and expression of hepatocyte growth factor. *Nature* 1989; 342:440-43.
- <sup>159</sup> Nakamura T, Mizuno S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010; 86:588-610.
- <sup>160</sup> Matsumoto K, Nakamura T. Emerging multipotent aspects hepatocyte growth factor. *J Biochem.* 1996;119:591– 600.
- <sup>161</sup> Morishita R, Aoki M, Hashiya N, et al. Therapeutic angiogenesis using hepatocyte growth factor (HGF). *Curr Gene Ther* 2004; 4: 199–206.
- <sup>162</sup> Borowiak M, Garratt AN, Wustefeld T, et al. Met provides essential signals for liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10608–10613.
- <sup>163</sup> Hamanoue M, Kawaida K, Takao S, Shimazu H, Noji S, Matsumoto K, Nakamura T: Rapid and marked induction of hepatocyte growth factor during liver regeneration after ischemic or crush injury. *Hepatology* 1992; 16:1485-92.
- <sup>164</sup> Xue F, Takahara T, Yata Y, Kuwabara Y, Shinno E, Nonome K, et al. Hepatocyte growth factor gene therapy accelerates regeneration in cirrhotic mouse livers after hepatectomy. *Gut* 2003; 52: 694-700.
- <sup>165</sup> Marín E, Rodríguez C, Díaz F, Martín L, Fernández C y Girón JA. Factor de crecimiento hepatocitario y hepatitis crónica C. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 365-371.
- <sup>166</sup> Hillan KJ, Logan MC, Ferrier RK, et al. Hepatocyte proliferation and serum hepatocyte growth factor levels in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1996; 24: 385-90.
- <sup>167</sup> Yamagami H, Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, Shimizu T, Saito T, et al. Serum concentrations of human hepatocyte growth factor is a useful indicator for predicting the



occurrence of hepatocellular carcinomas in C-viral chronic liver diseases. *Cancer* 2002; 95: 824-34.

<sup>168</sup> Bilezikci B, Haberal AN, Demirhan B. Hepatocyte growth factor in patients with three different stages of chronic liver disease including hepatocellular carcinoma, cirrhosis and chronic hepatitis: an immunohistochemical study. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 159-65.

<sup>169</sup> Balkovetz DF, Lipschutz JH. Hepatocyte growth factor and the kidney: it is not just for the liver. *Int Rev Cytol* 1999; 186: 225-260.

<sup>170</sup> Nishida M, Kawakatsu H, Ishiwari K, et al. Serum hepatocyte growth factor levels in patients with renal diseases. *Am J Nephrol* 1999; 19: 509-12.

<sup>171</sup> Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T. HGF as a renotropic and anti-fibrotic regulator in chronic renal disease. *Front Biosci.* 2008; 13: 7072-86.

<sup>172</sup> Przybylski G, Chorostowska-Wynimko J, Dyczek A, Wędrowska E, Jankowski M, Szpechciński A, et al. Studies of hepatocyte growth factor in bronchoalveolar lavage fluid in chronic interstitial lung diseases. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125 :260-71.

<sup>173</sup> Isobe M, Futamatsu H, Suzuki J. Hepatocyte growth factor: Effects on immune-mediated heart diseases. *Trends Cardiovasc Med* 2006; 16: 188-93.

<sup>174</sup> 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: 409-13.

<sup>175</sup> Nishimura M, Ushiyama M, Nanbu A, Ohtsuka K, Takahashi Y, et al. Serum hepatocyte growth factor as a possible indicator of arteriosclerosis. *J Hypertens* 1997; 15: 1137-42.

<sup>176</sup> Sato T, Yoshinouchi T, Sugimoto T, et al. Significance of hepatocyte growth factor measurement in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol* 1998; 32: 77-82

<sup>177</sup> Sato T, Yoshinouchi T, Sakamoto T, et al. Hepatocyte growth factor (HGF): a new biochemical marker for acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 1997; 12: 241-6.

<sup>178</sup> Zhu Y, Hojo Y, Ikeda U, Shimada K. Production of hepatocyte growth factor during acute myocardial infarction. *Heart* 2000; 83:450-5.

- <sup>179</sup> Trusolino L, Bertotti A, Comoglio PM. *Met signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer. Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 834-48.
- <sup>180</sup> Pérez C, Cañadas M, Molina MA, Faus MJ, Calleja MA. *MET/HGF targeted drugs as potential therapeutic in non-small cell lung cancer. Pharmacol Res* 2015; 102: 90-106.
- <sup>181</sup> Yi X, Li X, Zhou Y, Ren S, Wan W, Feng G, Jiang X. *Hepatocyte growth factor regulates the TGF- $\beta$ 1-induced proliferation, differentiation and secretory function of cardiac fibroblasts. Int J Mol Med.* 2014; 34:381-90.
- <sup>182</sup> Ono K, Matsumori A, Shioi T, et al. *Enhanced expression of hepatocyte growth factor/c-Met by myocardial ischemia and reperfusion in a rat model. Circulation* 1997;95:2552 -8.
- <sup>183</sup> Nakamura T, Mizuno S, et al. *Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by endogenous and exogenous HGF. J Clin Invest* 2000;106:1511-9.
- <sup>184</sup> Taniyama Y, Morishita R, Aoki M, et al. *Angiogenesis and antifibrotic action by hepatocyte growth factor in cardiomyopathy. Hypertension* 2002;40:47 - 53.
- <sup>185</sup> Li Y, Takemura G, Kosai K, et al. *Postinfarction treatment with an adenoviral vector expressing hepatocyte growth factor relieves chronic left ventricular remodeling and dysfunction in mice. Circulation* 2003;107:2499 - 506.
- <sup>186</sup> Jayasankar V, Woo YJ, Bish LT, et al. *Gene transfer of hepatocyte growth factor attenuates postinfarction heart failure. Circulation* 2003;108(supl 6): II230 -6.
- <sup>187</sup> Ueno S, Ikeda U, Hojo Y, et al. *Serum hepatocyte growth factor levels are increased in patients with congestive heart failure. J Card Fail* 2001;7:329 - 34.
- <sup>188</sup> Rychli K, Richter B, Hohensinner PJ, et al. *Hepatocyte growth factor is a strong predictor of mortality in patients with advanced heart failure. Heart* 2011; 97: 1158-63.
- <sup>189</sup> 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.
- <sup>190</sup> Richter B, Koller L, Hohensinner PJ, Zorn G, Brekalo M, Berger R, et al. *A multi-biomarker risk score improves prediction of long-term mortality in patients with advanced heart failure. Int J Cardiol* 2013; 168: 1251-57.

- <sup>191</sup> Jiménez M, García JM, Anguita M, Martínez A, Torres F. Características demográficas de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en Andalucía: resultados del estudio RAIC (Registro Andaluz de Insuficiencia Cardíaca). *Rev And Cardiol.* 2006;41:107-13.
- <sup>192</sup> Anguita Sánchez M, Investigadores registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1159-69.
- <sup>193</sup> Ruiz Laiglesia FJ , Sánchez Marteles M, Pérez Calvo JI, Formiga F, Bartolomé SAtué JA, Armengou Arxé A, López Quirós R, Pérez Silvestre J, Serrado Iglesias A, Montero Pérez-Barquero M. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA registry. *QJM* 2014;107: 989-94.
- <sup>194</sup> Lenzen MJ, Boersma E, Scholte op Reimer WJM, Balk AHMM, Komajda M, Swedberg K, et al. Under-utilization of evidencebased drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials. A report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J.* 2005;26:2706-13.
- <sup>195</sup> Frigola-Capell E, Comin-Colet J, Davins-Miralles J, Gich-Saladich I, Wensing M, Verdú - Rotellar JM. Trends and predictors of hospitalization, readmissions and length of stay in ambulatory patients with heart failure. *Rev Clin Esp.* 2013;213:1-7.
- <sup>196</sup> Instituto Nacional de Estadística. Carga de morbilidad y proceso de atención a las enfermedades cardiovasculares en los hospitales del SNS. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
- <sup>197</sup> Martín FJ, Carbajosa V, Llorens P, Herrero P, Jacob J, Pérez MJ, et al. Estancia prolongada en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca aguda en la Unidad de Corta Estancia. (Estudio EPICA-UCE). *Med Clin.* 2014; 143,245-51.
- <sup>198</sup> Formiga F, Chivite D, Manito N, Mestre AR, Llopis F, Pujol R. Admission characteristics predicting longer length of stay among elderly patients hospitalized for decompensated heart failure. *Eur J Intern Med.* 2008;19: 198-202.
- <sup>199</sup> Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte 2010. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2010/10/&file=01003.px&type=pcaxis&L=0>

<sup>200</sup> *Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca en un hospital general. Rev Esp Cardiol. 2002;55: 571–8.*

<sup>201</sup> *Grigorian-Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR, Varela Roman A, et al. The death rate among hospitalized HF patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period. Eur Heart J 2005;26: 2251-8.*

<sup>202</sup> *Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal DA, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. MUSIC Investigators. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2009;30:1088-96.*

<sup>203</sup> *Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. Circulation. 2006;113:671–8.*

<sup>204</sup> *Artham SM y Ventura H. Insuficiencia cardiaca y la «paradoja de la obesidad»: la historia continúa. Rev Esp Cardiol. 2007;60(11):1113-7.*

<sup>205</sup> *Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. Eur Heart J. 2015;36(24):1536-46.*

<sup>206</sup> *Matsumori A, Furukawa Y, Hashimoto T, et al. Increased circulating hepatocyte growth factor in the early stage of acute myocardial infarction. Biochem Biophys Res Commun 1996;221:391 -5.*

# **ANEXOS**

---

## ANEXO I: Definición de Insuficiencia cardiaca según la Sociedad Europea de Cardiología

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

## ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Yo, ....., con DNI .....

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: .....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que mis muestras biológicas y mis datos clínicos se incorporen a la colección de muestras con fines de investigación biomédica en insuficiencia cardiaca y se utilicen en proyectos de investigación autorizados llevados a cabo en los centros que constan y coordinados por los investigadores indicados en la hoja de información.

Quiero incluir las siguientes restricciones en el uso de mis muestras:

Autorizo que se me comunique la información relevante para la mi salud derivada de la investigación con mis muestras.

Sí  No

Autorizo ser contactado en el caso de que la Investigación con las muestras necesite más información

Sí  No

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

.....  
.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

.....  
.....

Este documento se firmará por triplicado, quedándose una copia el paciente, otra el investigador y la tercera el centro

# ANEXO III: Hoja de recogida de datos clínicos y epidemiológicos

NHC:   Mujer  Hombre Fecha nacimiento:  Fecha Ingreso:  Edad:

Código tubo:  Tfno/s de contacto:

Peso (Kg):  IMC:

Talla (cm):

TAS (mmHg):

TAD (mmHg):

Frecuencia cardiaca (lpm):

Diabetes mellitus  EPOC

Hipertensión arterial  SAOS

Obesidad  Accidentes cerebrovasculares

Cardiopatía isquémica  Miocardiopatía dilatada

Ingresos previos por insuficiencia cardíaca  Miocardiopatía hipertrófica

IR crónica  Tabaquismo:

Fibrilación auricular / Flutter auricular  Clase funcional al ingreso (NYHA):

Ttos previos **Datos analíticos** Eco 2D/Modo M Eco doppler Strain/SR - Longitudinal Strain/SR - Circuferencial Strain/SR - Radial Pletismografía Seguimiento

**Exitus** Fecha:  Causa exitus:

Ingresos hospitalarios		Visitas a Urgencias (sin ingreso)	
	Fecha	Fecha	Motivo
Ingreso 1:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ingreso 2:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ingreso 3:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ingreso 4:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ingreso 5:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ingreso 6:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Urgencia 1:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Urgencia 2:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Urgencia 3:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Urgencia 4:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Urgencia 5:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Urgencia 6:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Urgencia 7:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Datos analíticos **Eco 2D/Modo M** Eco doppler

Datos analíticos Eco 2D/Modo M Eco doppler **Strain/SR - Long**

## Ecocardiografía 2D y Modo M

Urea (mg/dL):

Creatinina (mg/dL):

FG calculado MDRD-4:

Natremia (mEq/L):

Potasemia (mEq/L):

Ácido Úrico:

Hemoglobina (g/dL):

Hematocrito (%):

ADE:

Diámetro telediastólico del VI (mm):

Diámetro telesistólico del VI (mm):

Grosor del septo interventricular (mm):

Grosor de la pared posterior (mm):

Espesor parietal relativo:

Fracción de acortamiento (%):

Índice masa ventrículo izquierdo (g/m<sup>2</sup>):

FEVI método Teichholz (%):

Diámetro aurícula izquierda (mm):