

Trabajo Fin de Máster

Utilidad pronóstica del cociente NT-proBNP/cistatina C en
pacientes con insuficiencia cardiaca crónica

Prognostic value of the NT-proBNP/cystatin C ratio in
chronic heart failure patients

Autor/es

Silvia Crespo Aznárez

Director/es

Dra. Marta Sánchez Marteles

Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo



Universidad
Zaragoza

Máster de iniciación a la investigación en Medicina

Junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	9
3. OBJETIVOS.....	9
4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	10
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	10
4.2. ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO.....	10
4.3. RECOGIDA DE DATOS.....	10
4.4. VARIABLES DE ESTUDIO.....	11
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	13
4.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	14
5. RESULTADOS.....	15
5.1. DATOS DEMOGRÁFICOS.....	15
5.2. FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI).....	15
5.3. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC).....	16
5.4. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC).....	17
5.5. COMORBILIDADES.....	18
5.6. DATOS SOBRE EL INGRESO HOSPITALARIO.....	19
5.7. REINGRESOS.....	20
5.8. FALLECIMIENTOS.....	20
5.9. DATOS ANALÍTICOS.....	21
5.10. NT-proBNP.....	22
5.11. CISTATINA C.....	22
5.12. COCIENTE NT-proBNP/Cistatina C.....	23
6. DISCUSIÓN.....	27
7. CONCLUSIONES.....	31
8. BIBLIOGRAFÍA.....	32

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico muy prevalente en la población general, asociada en muchas ocasiones con un incremento de morbilidad y mortalidad y una elevada tasa de reingresos. En ese contexto, es determinante la identificación precoz de los pacientes con mayor riesgo para lograr una mejor planificación y ajuste de su tratamiento. Entre las herramientas utilizadas están biomarcadores como los péptidos natriuréticos o la cistatina C. El NT-proBNP es útil a nivel de diagnóstico y pronóstico estos pacientes pero sus valores pueden verse afectados por múltiples situaciones como insuficiencia renal, el índice de masa corporal, la fibrilación auricular, el sexo o la edad. Marcadores como la cistatina C, han demostrado que pueden mejorar la estimación de la función renal en este tipo de pacientes y ayudar a evaluar el pronóstico; sin embargo, no muestran el grado de disfunción ventricular asociada.

Hipótesis y objetivos: Teniendo en cuenta la información previa, habría que plantear si el cálculo y utilización de un cociente entre los dos parámetros descritos (NT-proBNP/cistatina C) mejora la valoración de estos pacientes y es más útil en el pronóstico en cuanto a reingresos y mortalidad que los parámetros por separado.

Metodología: Estudio retrospectivo observacional de una muestra de 318 pacientes en seguimiento en una consulta monográfica de insuficiencia cardiaca del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa tras un ingreso en dicho hospital desde junio de 2010 a abril de 2019. Se realizó seguimiento de los pacientes al mes, 3 meses y 6 meses tras el alta. Se analizaron variables personales y analíticas de los pacientes durante el seguimiento y se realizó el análisis estadístico.

Resultados: La muestra analizada se corresponde con una población de edad avanzada y pluripatológica. El porcentaje de reingresos y mortalidad se mantuvo estable a lo largo del seguimiento. El NT-proBNP al ingreso demostró correlación lineal positiva con la estancia hospitalaria ($p=0,012$). El cociente NT-proBNP/cistatina C al ingreso se relacionó con el número de reingresos en los 6 meses ($p=0,036$). Al estratificar la muestra según la mediana del cociente y realizar el análisis de supervivencia se objetivó que los pacientes con cociente menor a la mediana presentaban menos reingresos de forma significativa ($p=0,049$), sin encontrar diferencias en cuanto a mortalidad.

Conclusión: el cociente NT-proBNP/cistatina C al ingreso parece un buen indicador pronóstico en relación a los reingresos en los 6 meses de seguimiento sin observar esta relación con la mortalidad. Las cifras de NT-proBNP al ingreso se relacionaron de forma directa y positiva con la estancia hospitalaria. Las cifras de cistatina C se mantuvieron estables durante el seguimiento. No hubo relación entre los valores de NT-proBNP o los de cistatina C con los reingresos o fallecimientos.

Palabras Clave: Insuficiencia cardiaca. Pronóstico. Biomarcadores. Insuficiencia renal. NT-proBNP, Cistatina C, Cociente NT-proBNP/cistatina C, Reingresos, Mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) is a highly prevalent clinical syndrome among the general population, which on numerous occasions is associated with increased morbidity, mortality and re-admission rate. Within that context, early detection of high-risk patients is determining in order to achieve a better planning and adjustment in treatment. Biomarkers as natriuretic peptides and cystatin C can be used in that regard. NT-proBNP is useful in these patients diagnosis and prognosis, however its value may be affected by conditions such as chronic kidney disease, body mass index, atrial fibrillation, gender or age. Analytical markers as cystatin C have shown to improve renal function estimation and prognosis in these patients although they fail to assess ventricular dysfunction.

Hypothesis and objectives: In view of the above, it should be considered whether a ratio calculation between NT-proBNP and cystatin C improves the patients assessment and prognosis regarding readmission and mortality rate than the two variables separately.

Methods: Observational and retrospective study of a 318 patients sample followed in a specialized heart failure consultation unit at Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa after they had been admitted to the Internal Medicine service at the same center from June 2010 to April 2019. Follow-up was carried out at 1 month, 3 months and 6 months after hospital discharge. Personal and laboratory variables were analyzed.

Results: The sample analyzed constitutes an elderly and multi-pathological population. Re-admission and mortality rate remained stable throughout follow-up. A positive correlation was shown between NT-proBNP admission and hospital stay ($p=0,012$). NT-proBNP/cystatin C admission ratio was related to the number of hospital admissions during the six-month follow-up ($p=0,036$). After stratifying the sample according to the median NT-proBNP/cystatin C ratio and performing survival analysis it was demonstrated that patients with ratio value lower than the median suffered significantly less readmission rate ($p=0,049$). However, no differences were stated regarding mortality.

Conclusion: NT-proBNP/cystatin C ratio appears to be a proper prognostic indicator as for readmission rate during the six-month follow-up but no connection was demonstrated between the named ratio and mortality. Admission NT-proBNP value was directly related to hospital stay. Cystatin C remained stable throughout follow-up. No connection was shown among NT-proBNP or cystatin C value and readmission or mortality rate.

Key words: Heart failure, Prognosis, Biomarkers, Chronic kidney disease, NT-proBNP, Cystatin C, NT-proBNP/cystatin C ratio, Readmission, Mortality.

1. INTRODUCCIÓN:

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico en el que el corazón no es capaz de cubrir las demandas metabólicas del organismo, o lo hace a expensas de un aumento de la presión de llenado ventricular. Suele estar causado (aunque no en todos los casos) por una alteración cardiaca, bien estructural o bien funcional, que produce una serie de síntomas y signos, según la gravedad de la afección y su repercusión a nivel de otros órganos.¹

La IC se clasifica habitualmente en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), en 3 grupos. En pacientes con FEVI $\geq 50\%$, se denomina IC con FEVI preservada (ICFEp); en aquellos con FEVI entre 40-49%, o en rango intermedio (ICFEmr) o FEVI $\leq 40\%$, como IC con FEVI reducida (ICFEr).¹

La IC es un síndrome muy frecuente en la población general, según los datos epidemiológicos, afecta a alrededor del 1-2% de la población adulta en países desarrollados, con una prevalencia de hasta el 10% en individuos mayores de 70 años siendo el grupo más numeroso el de ICFEp.² A pesar de los avances terapéuticos que han conllevado mejoras en el número y gravedad de las descompensaciones, en cifras de ingresos y reingresos y en la disminución de la mortalidad³; la incidencia de esta patología continúa aumentando. Esto se debe probablemente al incremento en la edad de la población y la presencia de otras comorbilidades que pueden estar relacionadas con su etiología.^{1,3}

Dada su relevancia, resulta fundamental poder estimar el pronóstico de modo preciso para intentar planificar y prever las actuaciones a llevar a cabo durante su seguimiento. La valoración pronóstica, no obstante, es compleja. Esto se debe a que diversos factores pueden tener influencia en el pronóstico, desde la gravedad de la sintomatología de los pacientes (medida según la escala funcional de la *New York Heart Association* [NYHA]) a las comorbilidades concomitantes.^{1,2,4} Algunos parámetros serían la FEVI, la presencia de insuficiencia renal o el número de reagudizaciones y hospitalizaciones precisados. Se ha descrito que la pluripatología es más frecuente en el subgrupo de pacientes con ICFEp.²

Por las diferencias a nivel interindividual, en relación a severidad de IC y comorbilidades asociadas, desarrollar escalas o modelos que ayuden a estimar el pronóstico resulta sumamente complicado. A lo largo de las últimas décadas, se ha observado que estos pacientes padecen una disregulación neurohormonal que provoca una serie de alteraciones fisiopatológicas las cuales en muchos casos se reflejan a nivel sanguíneo con la aparición o elevación de un conjunto de indicadores.⁴ Estos parámetros, también denominados biomarcadores, podrían ayudar, en teoría, a

determinar el pronóstico de los pacientes con IC y, por tanto, a la toma de decisiones en su tratamiento y seguimiento. No solo eso, incluso serían de utilidad en el diagnóstico (aunque sin desplazar la importancia de otros aspectos como la anamnesis o exploración física) y en la monitorización de la respuesta al tratamiento en caso de descompensación.^{1,5} En los últimos años se han propuesto múltiples biomarcadores de IC, con mayor y menor grado de difusión en función del rendimiento mostrado.

Entre los biomarcadores más analizadas y reconocidos se encuentran el denominado péptido natriurético cerebral (BNP) y su fracción amino terminal (NT-proBNP). Estas sustancias son secretadas por el miocardio de los ventrículos cardíacos ante situaciones de estrés sobre la pared. Ante un aumento del volumen o presión a ese nivel se produce un estiramiento de las fibras musculares lo que desencadena la activación del gen productor de BNP en los cardiomiocitos y el aumento de producción de BNP y NT-proBNP.^{6,7} Sus efectos fisiológicos más importantes son promover la natriuresis y vasodilatación, así como mejorar la relajación miocárdica, aunque probablemente tienen toda una constelación de efectos en muchos órganos y sistemas. El BNP tiene una vida media de unos 20 minutos y su aclaramiento se produce al unirse a su receptor específico o mediante hidrólisis por la acción de una endopeptidasa.⁷ Esta endopeptidasa es la neprilisina que degrada la estructura de anillo existente en el BNP provoca su proteólisis.⁸ Por el contrario, el NT-proBNP se excreta por vía renal y su vida media se alarga a un intervalo de entre 70 a 120 minutos.⁸

El papel de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con IC, se ha estudiado ampliamente. En relación a su capacidad diagnóstica, numerosos trabajos han demostrado su utilidad y coste-efectividad⁹ en la IC descompensada, con una sensibilidad (S) del 90% y una especificidad (E) del 85%⁵. Este uso es especialmente ventajoso en situaciones de incertidumbre diagnóstica.^{1,10}

Diversos autores previamente han intentado determinar el punto de corte diagnóstico más adecuado con respecto al uso de estos péptidos. Inicialmente, la *Food and Drug Administration* (FDA) fijó las concentraciones recomendadas para el punto de corte en 125 pg/mL para aquellas personas menores de 75 años y en 450 pg/mL para los mayores de esa edad.¹¹ Sin embargo, artículos posteriores, como el estudio ICON y ICON-RELOADED demostraron la utilidad de definir diferentes puntos de corte diagnósticos según el grupo de edad (aumentando la S y E en el diagnóstico), así:^{12,13}

- Concentraciones por encima de 450 pg/mL en pacientes menores de 50 años.
- Entre los 50 y 75 años, superiores a 900 pg/mL.
- En individuos mayores de 75 años, elevaciones de más de 1800 pg/mL.

Por el contrario, se ha determinado que presentar un valor de NT-proBNP inferior a 300 pg/mL (punto de corte de exclusión único) permite excluir el diagnóstico

de descompensación de IC con un valor predictivo negativo (VPN) del 98%, independientemente de la edad del individuo.^{9,10,12,13}

Se observa que entre estas cifras (300 pg/mL y según la edad: 450/900/1800 pg/mL) se encuentra un intervalo que se ha denominado como “zona gris”¹², en esta zona se suele englobar alrededor del 20% de los pacientes⁸ y en ellos habría que apoyarse en el criterio clínico como dato de mayor relevancia a la hora de realizar el diagnóstico ya que los valores no serían determinantes.^{12,13}

Con respecto al pronóstico, una elevación de las cifras de NT-proBNP (siempre junto al contexto clínico) debe ser entendida como una señal de alarma que proporciona información a corto y medio plazo sobre la situación del paciente. Cuanto mayores sean las concentraciones de este biomarcador, peor pronóstico presenta el paciente y más posibilidad de aparición de complicaciones graves, de forma independiente a la presencia de otros factores pronósticos.^{9,12} En el paciente estable, las modificaciones en la concentración de NT-proBNP deben ser superiores al 50% para considerarse significativas.^{1,9,10} Se ha observado que concentraciones por encima de 1000 pg/mL suponen un aumento de riesgo de rehospitalización y mortalidad que se incrementa en mayor medida cuando supera los 5000 pg/mL (la relación entre el incremento y el empeoramiento del pronóstico es lineal).¹⁴

Asimismo, el NT-proBNP también puede aportar información útil en cuanto al seguimiento de los pacientes tras un episodio de descompensación. Descensos de más del 30% en las concentraciones desde el ingreso por una descompensación al alta señalan a pacientes con menor mortalidad y menor tasa de reingresos a corto (mes) y medio plazo (6 meses). Al contrario, aquellos pacientes en los que estos descensos no se producen o en los que hay aumento de las concentraciones presentan un marcado peor pronóstico en meses sucesivos.^{15,16}

Sin embargo, como suele ocurrir con el uso de biomarcadores, la elevación de NT-proBNP no es específica de la IC, u otras alteraciones a nivel de este órgano (como se ha descrito, la especificidad en su uso es del 85%). Pueden influir características personales del individuo. La edad avanzada conlleva un incremento de los valores.^{8,15} Por el contrario, en el sexo femenino⁹ o circunstancias como una FEVI preservada^{8,17} o la presencia de un índice de masa corporal aumentado^{8,9} disminuyen los valores de NT-proBNP. Otras comorbilidades también pueden afectar a las concentraciones de los péptidos natriuréticos, como ejemplos encontramos alteraciones de la función renal^{6,8,12}, existencia de patología pulmonar¹⁷ o procesos infecciosos⁷, entre otras. Esta falta de especificidad hace que, aunque se haya demostrado la gran utilidad del NT-proBNP en pacientes con IC, en ocasiones sea difícil valorar la información que podemos extraer de cifras elevadas en determinados grupos de individuos. Es importante tener

en cuenta que son muchos los casos en los que pacientes con IC presentan además las comorbilidades descritas.

Esto es especialmente reseñable en personas que sufren insuficiencia renal (IR). La IR crónica conlleva un incremento del riesgo cardiovascular y aparición de complicaciones, incluyendo un aumento de la mortalidad.^{18,19} Múltiples autores han valorado la influencia que puede tener esta afección sobre las concentraciones de los péptidos natriuréticos, que influyen en su interpretación.^{8,18,20} Se ha concluido que existe una relación lineal inversa entre las concentraciones de NT-proBNP y el filtrado glomerular (FG) sin poder determinar un umbral preciso²¹ aunque algunos autores han descrito esta relación con FG <90 mL/min.¹⁸ Esto se ha atribuido a que el riñón es la principal vía de eliminación y aclaramiento del NT-proBNP, por lo que una alteración a ese nivel provoca un aumento de la vida media y sus concentraciones.^{20,21}

De forma habitual en la práctica clínica, la valoración de la función renal se suele realizar mediante la determinación de las concentraciones séricas de creatinina y de estimaciones del FG. A pesar de que existen diversas fórmulas para su cálculo, en las guías de práctica clínica se recomienda la utilización de la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4) que se basa en la cifra de creatinina, edad, sexo y etnia del paciente e incluye un factor de corrección con respecto a la medida de creatinina.¹⁸ Algunos autores han destacado que la utilización de la fórmula CKD-EPI proporciona información más precisa que la dada por la ecuación MDRD-4.²⁰ Esta fórmula también valora las variables edad, sexo, etnia del paciente y cifras de creatinina.

No obstante se ha observado que, en determinados individuos (con FG >60 mL/min), estas fórmulas no realizan un cálculo correcto del FG por lo que en los últimos años se han propuesto otros métodos para valorar si pueden mejorar esta estimación.^{18,22} Se ha determinado que la utilización de fórmulas basadas en Cistatina C (CysC) fueron superiores a MDRD a la hora de evaluar el riesgo cardiovascular y posible aparición de complicaciones.¹⁸

La CysC es una proteína de bajo peso molecular que se localiza fundamentalmente en líquidos biológicos como la saliva, las lágrimas o el semen.¹⁹ Su principal función es la protección celular a través de la inhibición de catepsinas (enzimas con actividad proteolítica).^{5,22} Independientemente de su papel fisiológico, su utilidad radica en su capacidad para estimar la función renal.¹⁹ El aclaramiento de esta molécula se produce por filtración glomerular sin que se produzcan fenómenos de secreción y reabsorbiéndose en su totalidad a nivel tubular proximal.²¹

Sus concentraciones normales se encuentran en el intervalo 0,59-0,91 mg/L, no influyen variables como el sexo, la raza, o la masa muscular. Por el contrario se ha

observado que con el aumento de la edad, se incrementan las cifras de CysC. Esto se ha atribuido al deterioro de la función renal que se produce con el envejecimiento. Las características descritas hacen que la utilización de CysC presente ventajas con respecto a los parámetros habituales (como creatinina) en cuanto a la estimación del FG.^{5,19,22} Es especialmente útil para estimar el FG y, por tanto, el riesgo cardiovascular, en aquellos individuos con filtrados entre 30 y 59 mL/min en los que las estimaciones basadas en creatinina resulta más imprecisas.¹⁹

En los últimos años, se ha planteado además que la CysC puede presentar un importante papel en el establecimiento del pronóstico de pacientes con enfermedades cardiovasculares e IC.^{19,22,23} Se han realizado diversos estudios al respecto, en algunos de los cuales se determinó que en sujetos de edad avanzada, concentraciones elevadas de CysC se relacionaban con un incremento de mortalidad por causas cardiovasculares y con la mortalidad por causa global.^{20,24}

Asimismo, ha demostrado que el incremento en sus valores se relaciona con el riesgo aumentado de padecer IC, sin poder determinar por el momento si se trata de solo un valor pronóstico o se trata de un factor de riesgo independiente. De la misma forma, también proporciona ayuda a determinar el pronóstico en aquellos pacientes que ya sufren una IC, independientemente de otros valores como la cifra de creatinina o el FG calculado.^{19,25,26}

En trabajos previos se ha comparado la información aportada por las cifras de CysC a nivel pronóstico con la que arrojan otros biomarcadores en individuos que sufren insuficiencia cardíaca. En relación al NT-proBNP, se ha objetivado que en situaciones de ausencia de alteración de la función renal o ligero deterioro de la misma la capacidad pronóstica de CysC, en cuanto a la valoración de mortalidad por todas las causas, podría ser superior a la del péptido natriurético.²⁷ Asimismo, se sugiere que la CysC pueda ser el biomarcador de elección en pacientes con descompensación de insuficiencia cardíaca y normalidad o leve deterioro de la función renal con el fin de detectar casos de insuficiencia renal no señalados por los parámetros habituales.²⁷

2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO:

Se ha demostrado que la utilización de NT-proBNP es de gran utilidad para la valoración del pronóstico de pacientes con IC. No obstante, se ha descrito que la presencia concomitante de otras patologías como la insuficiencia renal, muy prevalente en este tipo de pacientes y en mayor medida durante los episodios de descompensación cardiaca, puede dificultar la interpretación de su capacidad pronóstica. Por otro lado, el uso de marcadores de deterioro de la función renal, siendo CysC el más adecuado por sus características ya descritas, puede ser también de ayuda para estratificar el pronóstico en este tipo de pacientes, al ajustar de un modo sencillo la concentración de los péptidos natriuréticos al estatus de la función renal .

Se plantea la duda de si una valoración conjunta que incluyera a estos dos factores (NT-proBNP y CysC) a través del diseño de un cociente entre ambos parámetros, podría ayudar a una mejor valoración de estos pacientes con respecto a su pronóstico con respecto a los mismos indicadores por separado.

Por todo ello, se propone la siguiente hipótesis: el cálculo del cociente NT-proBNP/Cys C en pacientes con Insuficiencia cardiaca crónica tiene valor pronóstico a corto y medio plazo, superando la estimación de ambas variables de forma independiente.

3. OBJETIVOS:

Objetivos principales:

- Calcular los valores del cociente NT-proBNP/Cistatina C en pacientes con IC crónica.
- Explorar su utilidad pronóstica en términos de mortalidad y reingresos al mes, a los 3 meses y a los 6 meses.

Objetivos secundarios:

- Comparar la utilidad pronóstica del cociente NT-proBNP/Cistatina C con respecto al pronóstico propuesto por ambas variables de forma independiente.
- Analizar las características demográficas de los pacientes incluidos en la muestra.

4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO:

4.1. Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Crónica. Se han incluido 318 pacientes en seguimiento en la consulta monográfica de insuficiencia cardíaca del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

Se trata de una consulta donde se realiza seguimiento y control a pacientes con insuficiencia cardíaca tras un ingreso por descompensación de su insuficiencia en el servicio de Medicina Interna.

En dicha consulta, a todo paciente se le realiza un mínimo de 4 consultas de seguimiento; se recogen datos durante el ingreso y en consultas al mes, 3, 6 y 12 meses del alta. Los datos obtenidos se registran en una base de datos que se ha utilizado para el siguiente estudio.

El periodo del estudio abarcó desde junio de 2010 a abril de 2019. El presente trabajo cumple toda la normativa ética y legal actual, como se desglosa más adelante. A continuación se detallan los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes en la base de datos.

- **Criterios de inclusión:**
 1. Pacientes mayores de 18 años.
 2. Pacientes que han ingresado en el servicio de Medicina Interna con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica y posterior seguimiento en la citada consulta.
- **Criterios de exclusión:**
 - 1) Pacientes que se negaron a realizar el seguimiento.
 - 2) Imposibilidad de seguimiento del paciente por su grado de dependencia.

4.2. Aleatorización y enmascaramiento

Las características del estudio no permiten la utilización de técnicas de aleatorización ni enmascaramiento.

4.3. Recogida de datos

Se llevó a cabo el análisis de los datos de la ya citada consulta almacenados en la base de datos. Se analizaron los datos correspondientes a las variables descritas pre-alta, y en los seguimientos al mes, 3 meses y 6 meses.

4.4. Variables a estudio

Los antecedentes patológicos o comorbilidades del paciente se recogieron a partir de la información previa disponible en la Historia Clínica Electrónica y las cifras analíticas de las analíticas sanguíneas realizadas de forma rutinaria en la práctica clínica habitual. A continuación se describen las variables recogidas.

- **Variables principales:**

- 1) Cifra de NT-proBNP (en pg/mL) y Cistatina C (en mg/dL).
- 2) Cociente NT-proBNP/Cistatina C: tras la obtención de las cifras, se ha llevado a cabo el cálculo de los correspondientes cocientes en cada uno de los momentos de recogida de los datos. El cociente se expresará en las unidades: mg/dL.
- 3) Porcentaje de reingreso y mortalidad al mes, 3 meses, 6 meses y el total durante el seguimiento.

- **Variables secundarias analizadas:**

- 1) Datos epidemiológicos: edad y sexo.
- 2) Clasificación de la IC: según la FEVI (%) se ha dividido a la muestra en 3 grupos según la clasificación establecida por la *European Society of Cardiology*¹:
 - Pacientes con FEVI preservada si FEVI mayor o igual al 50%.
 - Pacientes con FEVI intermedia si presentan valores de entre 40-49%.
 - Pacientes con FEVI reducida si cifras menores o iguales al 40%.
- 3) Datos antropométricos: peso (en Kg), talla (en cm), cifras de tensión arterial (mmHg) y estadio de NYHA basal al ingreso. Se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) mediante la fórmula: $\text{peso (kg)/talla}^2 \text{ (m)}^{26}$. Con el resultado los individuos han sido agrupados en 4 subgrupos, según la categorización realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁸:
 - Delgadez si $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$
 - Normopeso si IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m^2
 - Sobrepeso si IMC entre 25 y 29,5 kg/m^2
 - Obesidad si IMC igual o mayor a 30 kg/m^2
- 4) Enfermedad renal crónica: se distribuye en 5 grupos según el estadio tras calcular el filtrado glomerular ($\text{FG; mL/min/1,73m}^2$)²⁹.
 - Estadio 1 (función renal normal) si $\text{FG} > 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

- Estadio 2 (insuficiencia renal leve) si FG entre 60 y 89 mL/min/1,73m².
- Estadio 3 (insuficiencia renal moderada) si FG entre 30 y 59 mL/min/1,73m².
- Estadio 4 (insuficiencia renal severa) si FG entre 15 y 29 mL/min/1,73m².
- Estadio 5 (insuficiencia renal terminal) si FG entre menor a 15 mL/min/1,73m².

El cálculo del filtrado glomerular se ha realizado mediante dos fórmulas, que se muestran a continuación:

- MDRD-4²⁹

$$eFG = 175 \times (creatinina/88,4)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$$

En esta fórmula no se ha realizado la corrección por raza al no disponer de esos datos.
- CKD-EPI²⁹

Para mujeres:

$$\text{Si creatinina sérica} \leq 0,7 \text{ mg/dL, } eFG = 144 \times \left(\frac{creatinina}{88,4/0,7} \right)^{-0,329} \times 0,993^{edad}$$

$$\text{Si creatinina sérica} > 0,7 \text{ mg/dL, } eFG = 144 \times \left(\frac{creatinina}{88,4/0,7} \right)^{-1,209} \times 0,993^{edad}$$

Para varones:

$$\text{Si creatinina sérica} \leq 0,9 \text{ mg/dL, } eFG = 141 \times \left(\frac{creatinina}{88,4/0,9} \right)^{-0,411} \times 0,993^{edad}$$

$$\text{Si creatinina sérica} > 0,9 \text{ mg/dL, } eFG = 141 \times \left(\frac{creatinina}{88,4/0,9} \right)^{-1,209} \times 0,993^{edad}$$

- 5) Comorbilidades del paciente: presencia de cardiopatía isquémica (CI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial (HTA), fibrilación auricular (FA), diabetes mellitus (DM), anemia, enfermedad renal crónica (ERC) o hábito tabáquico.
- 6) Estancia durante el ingreso (días).
- 7) Otros parámetros analíticos incluyendo parámetros de función renal como creatinina (mg/dL) y urea (g/L), electrolitos como sodio (Na; mEq/L) y potasio (K; mEq/L), glucemia (mg/dL) y cifras de hemoglobina (Hb; g/dL).

4.5. Análisis estadístico

La información se ha recogido de manera retrospectiva de la base de datos descrita. Fue anonimizada en una base de datos del programa Microsoft Office Excel 2010. El análisis estadístico se realizará con el uso del programa estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 24.0. El grado de significación estadística establecido es de un valor de α inferior a 0.05 (IC 95%).

Inicialmente, se realizó un estudio descriptivo de las variables y posteriormente el análisis estadístico de las mismas. Para la expresión de las variables cualitativas se ha utilizado la frecuencia absoluta y porcentaje; en cuanto a las variables cuantitativas, estas se han expresado con la media y desviación estándar si siguen una distribución normal o con la mediana y el rango intercuartílico si no la siguen. A pesar de que la n de la muestra del estudio es mayor a 300 y por tanto se podría asumir normalidad de la muestra se ha llevado a cabo el análisis de la normalidad de todas las variables analizadas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Al realizar el análisis, se aplicaron los test estadísticos según las características de las variables a estudio (Tabla 1):

VARIABLE INDEPENDIENTE	VARIABLE DEPENDIENTE	DATOS APAREADOS	TEST PARAMÉTRICO	TEST NO PARAMÉTRICO
CUALITATIVA (2 categorías)	CUALITATIVA	NO	-	Chi-cuadrado
		Sí	-	Mc Nemar
CUALITATIVA (más de 2 categorías)	CUALITATIVA	NO	Regresión logística	
CUALITATIVA (2 categorías)	CUANTITATIVA	NO	t – Student para datos independientes	Mann-Whitney Wilcoxon
		Sí	t – Student para datos apareados	Wilcoxon
CUALITATIVA (más de 2 categorías)	CUANTITATIVA	NO	ANOVA para datos independientes	Krustal-Wallis
		Sí	ANOVA para datos apareados	Friedman
CUANTITATIVA	CUANTITATIVA	NO	Correlación lineal Pearson	Rho Spearman

TABLA 1: Test estadísticos utilizados según las características de las variables

Se realizó una estratificación de la muestra a estudio en función del cociente NT-proBNP/cistatina al ingreso. Se dividió a los individuos en dos grupos:

- a) Primer grupo: Niveles inferiores a la mediana del cociente NT-proBNP/cistatina C al ingreso.
- b) Segundo grupo: Niveles inferiores a la mediana del cociente NT-proBNP/cistatina C al ingreso.

Se llevó a cabo después el análisis descriptivo de los datos tras estratificarlos y un análisis de supervivencia según el tiempo hasta primer reingreso y fallecimiento en relación a ambos grupos.

4.6. Aspectos éticos

El presente proyecto ha obtenido la autorización de la Dirección del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa para el uso de datos y la realización del presente estudio de investigación. Se ha recibido un dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) para la elaboración de este proyecto en fecha del 27 de marzo de 2019.

Los datos recogidos sobre los pacientes son confidenciales de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales de forma que el acceso a los mismos es restringido y únicamente con fines de investigación científica.

La recogida de estos datos no tiene implicaciones a nivel asistencial ya que no modifica las actuaciones realizadas con estos pacientes dentro de la práctica clínica habitual, sin que la inclusión en la base de datos conlleve alguna actuación extraordinaria ni la necesidad de otras pruebas complementarias añadidas.

5. RESULTADOS

5.1. Datos Demográficos

Se ha analizado una muestra de 318 pacientes incluidos en la base de datos desde junio de 2010 hasta abril de 2019. Con respecto a los datos demográficos, el 55% de los pacientes (175) fueron varones.

El estudio de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S) mostró que la edad no seguía una distribución normal ni de forma global ni agrupando por sexos ($p < 0,001$). La mediana de edad de los individuos del estudio fue de 82 años, con un rango intercuartílico (RI) de 9 años. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la edad según el sexo ($p < 0,01$), con una mediana en los varones de 81 años 8 (RI 9 años) frente a las mujeres en la que fue de 83 años (RI: 79-84 años).

5.2. FEVI

Como se explicó previamente, se ha dividido a los pacientes en función de su FEVI en 3 grupos: FEVI reducida, FEVI intermedia y FEVI preservada. En la Figura 1 se observa la distribución de los pacientes según su FEVI, siendo predominante el grupo de pacientes con FEVI preservada (59,04% del total).

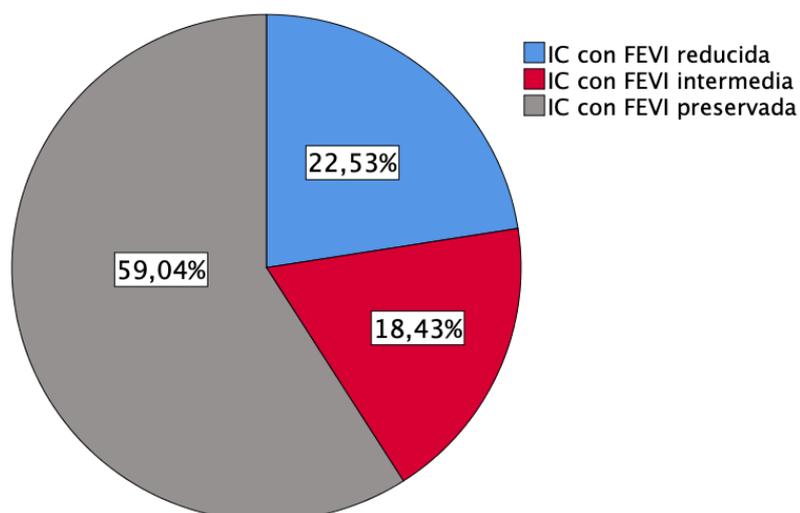


FIGURA 1: Distribución de pacientes según grupos de FEVI

Los pacientes con FEVI preservada supusieron el grupo de mayor tamaño, de forma significativa en relación a los que presentaban FEVI intermedia y reducida (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$).

5.3. índice de Masa Corporal

El IMC no seguía una distribución normal (K-S, $p < 0,001$). Más del 80% de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad y, entre ellos, el grupo más prevalente fue el de obesidad que incluye a un 42% de los pacientes.

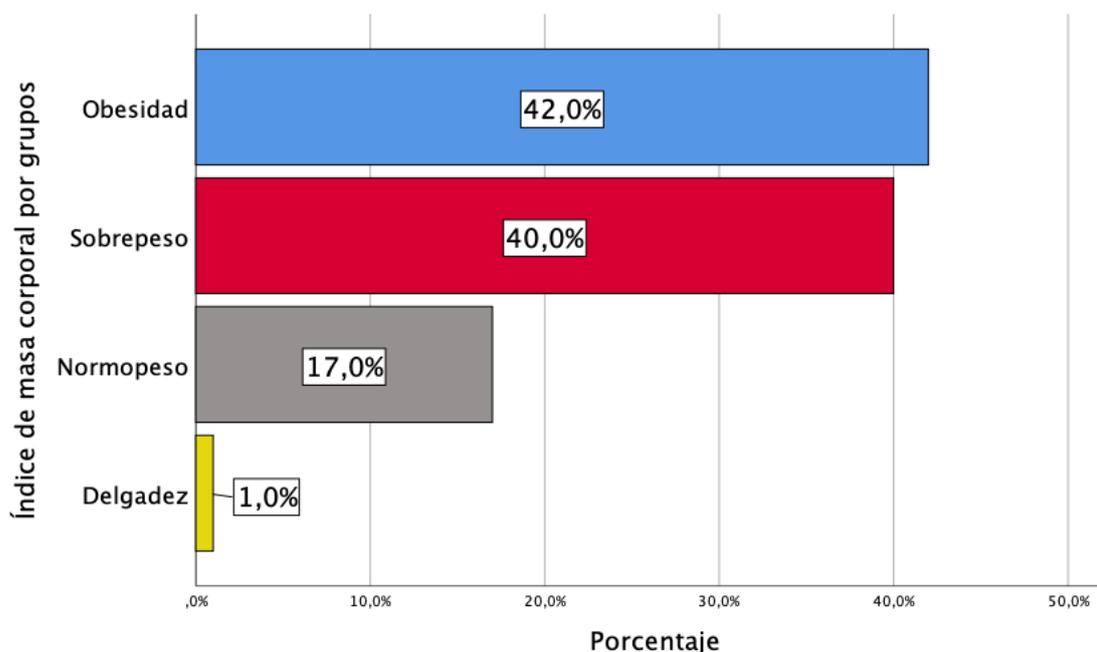


FIGURA 2: Distribución de pacientes según IMC

Se ha analizado si existen diferencias en cuanto al IMC en función del grupo de FEVI en el que se encuentra el paciente (test de Kruskal-Wallis). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el IMC de los individuos en función de su grupo de FEVI ($p=0,144$). Los parámetros estadísticos se encuentran resumidos en la Tabla 2.

	IMC en FEVI reducida (kg/m^2)	IMC en FEVI intermedia (kg/m^2)	IMC en FEVI preservada (kg/m^2)
Mediana (RI)	27,88 (25,26 – 31,35)	27,73 (25,14 – 33,38)	29,73 (26,73 – 32,91)

TABLA 2: Parámetros resumen IMC según grupo de FEVI

En el análisis de la distribución por grupos de FEVI según el IMC (representado en Figura 3) tampoco se han encontrado diferencias significativas ($p=0,277$).

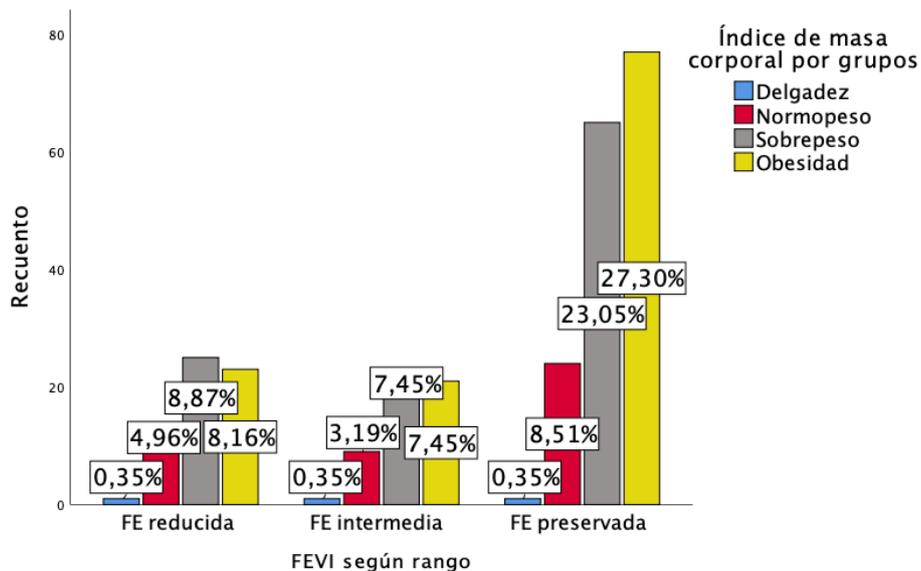


FIGURA 3: Distribución por IMC en rangos de FEVI

5.4. Enfermedad Renal Crónica (ERC)

El estadio de enfermedad renal crónica se determinó a partir del cálculo del aclaramiento de creatinina con las fórmulas MDRD-4 y CKD-EPI. Ninguna de las dos variables sigue una distribución normal (K-S, $p < 0,001$ en ambos casos).

Según la fórmula de MDRD-4, la mediana de aclaramiento de creatinina era de $60,72 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (RI de $35,37 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Utilizando la fórmula de CKD-EPI se obtiene que la mediana de resultados es de $48,21 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (RI $36,42 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). En las Figuras 4 y 5 se observa la distribución de pacientes por estadio de ERC calculado con las fórmulas MDRD-4 y CKD-EPI respectivamente.

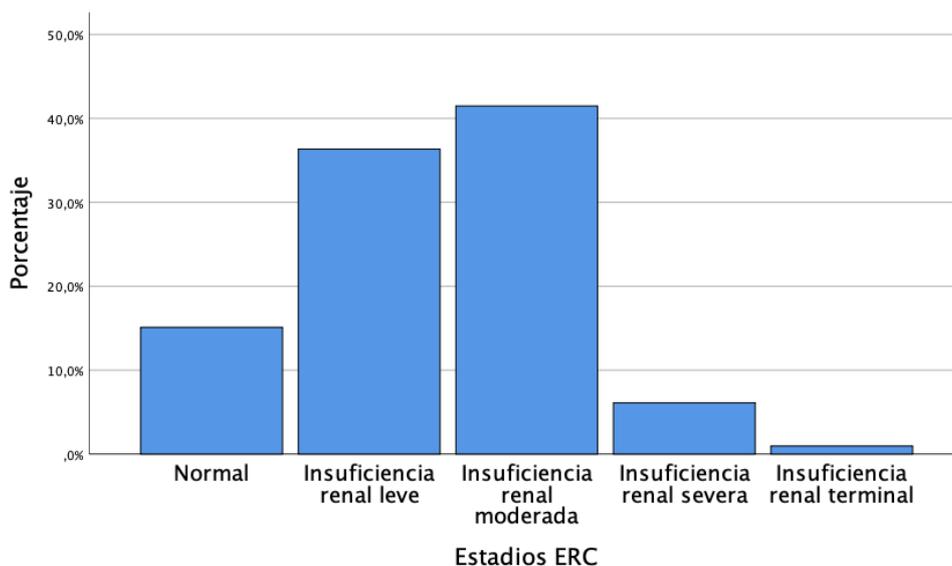


FIGURA 4: Distribución de según estadio ERC calculado con MDRD 4

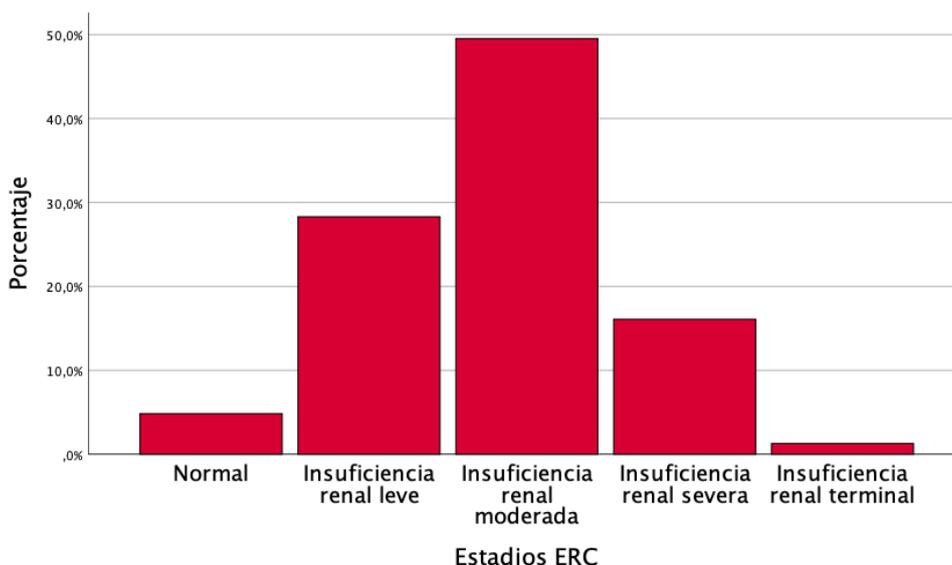


FIGURA 5: Distribución de según estadio ERC calculado con CKD-EPI

5.5. Comorbilidades

En relación al resto de comorbilidades de los pacientes la prevalencia de las mismas en la muestra aparecen recogidos en la Tabla 3. La patología concomitante más frecuente en este grupo de pacientes fue la HTA, presente en el 76,9% de los pacientes. A pesar de ser la menos prevalente, la cardiopatía isquémica estaba presente en un 25% de los pacientes.

	Cardiopatía Isquémica	EPOC	HTA	FA	DM	Anemia
SI (%)	25	27	76,9	66,6	35,4	31,6
NO (%)	75	73	23,1	33,3	64,6	68,4

TABLA 3: Comorbilidades

Con respecto al hábito tabáquico, el 89,9% de los individuos eran no fumadores frente al 20,1% de fumadores.

En total se han registrado los datos correspondientes a 8 comorbilidades (las recogidas en la Tabla 2 más la enfermedad renal crónica y el hábito tabáquico). Se ha analizado la agrupación de comorbilidad de los pacientes, dividiéndolos en 3 grupos según presentan un total de comorbilidades menor de 3, de entre 3 y 5 o más de 5 (Figura 6).

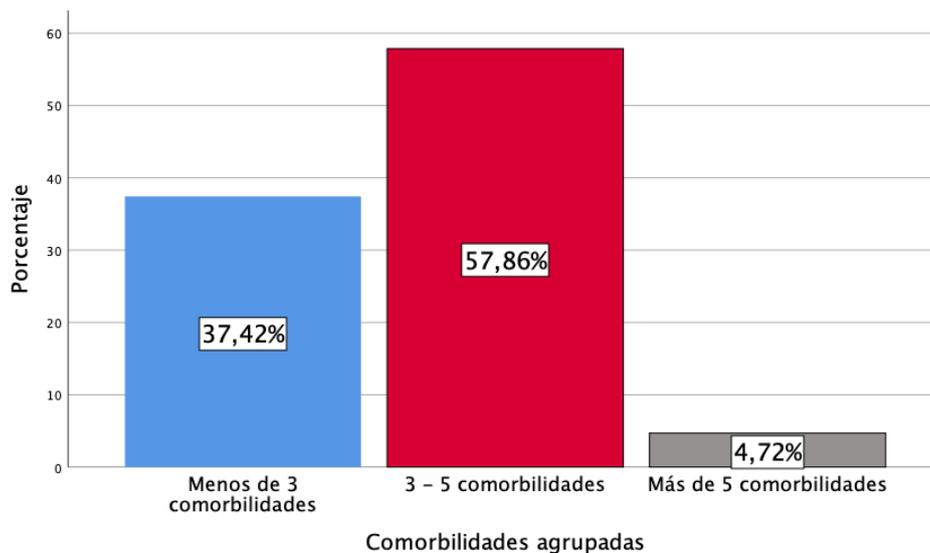


FIGURA 6: Distribución de individuos según número de comorbilidades

Se ha estudiado si existen diferencias en cuanto al número de comorbilidades de los pacientes en función del grupo de FEVI al que pertenecen. Se ha determinado que no hay diferencias significativas entre los grupos (test de Kruskal-Wallis, $p=0,137$). La comorbilidad fue muy prevalente y no hubo diferencias significativas de la misma en función del grupo de FEVI al que pertenecía el paciente, con una mediana de 3 comorbilidades.

5.6. Datos sobre el Ingreso Hospitalario

Los pacientes estuvieron ingresados una mediana de 9 días (RI: 2-16 días). Durante dicho ingreso, la clase funcional basal predominante según la clasificación de NYHA fue la II, o disnea de moderados esfuerzos (Figura 7).

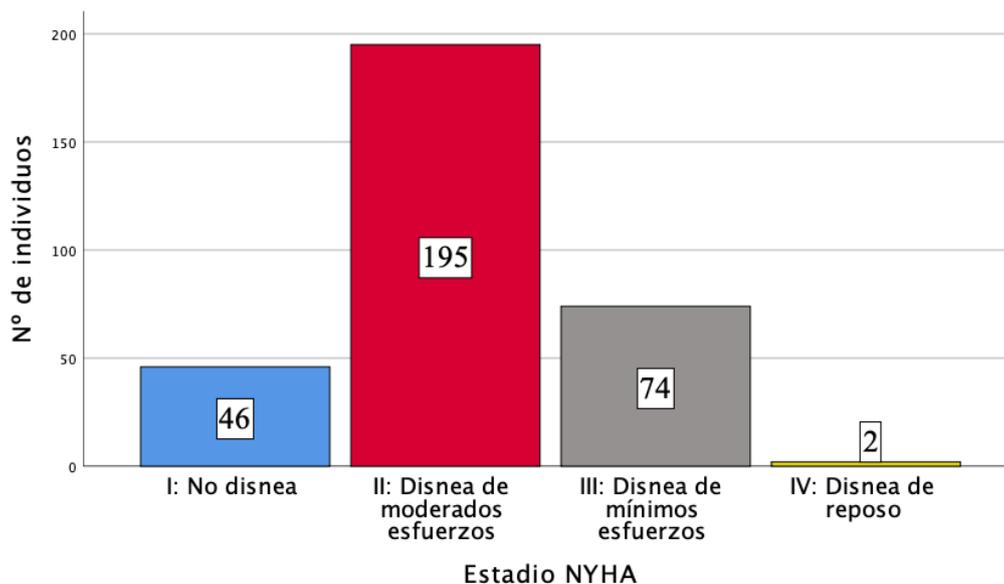


FIGURA 7: Distribución de individuos según estadio NYHA basal (en ingreso)

5.7. Reingresos

Con respecto al número de reingresos, al mes de seguimiento el porcentaje fue del 11,5% (33 individuos). A los 3 meses se observó que el 16,4% de los pacientes habían reingresado (38 pacientes), y en la consulta de los 6 meses se objetivó que 18 personas habían precisado un nuevo ingreso (10,1%) (Tabla 4).

	Reingresos al mes	Reingresos a los 3 meses	Reingresos a los 6 meses
SI (%)	11,5	16,4	10,1
NO (%)	88,5	83,6	89,9

TABLA 4: Porcentaje de reingresos a lo largo del seguimiento

Se ha analizado la existencia de diferencias entre los reingresos en esos 3 momentos del tiempo (Chi-cuadrado). No hay diferencias entre el número de reingresos al mes y los 3 meses ($p=0,869$) ni entre el mes y los 6 meses ($p=0,590$). Sí se han encontrado diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes que han ingresado a los 3 meses y a los 6 meses ($p=0,08$).

5.8. Fallecimientos

Un total de 15 individuos (4,7%) fallecieron durante los 6 meses de seguimiento. Durante el primer mes de seguimiento se produjeron 5 exitus (1,7% de los individuos), en la consulta de los 3 meses habían fallecido 5 pacientes (2,2% de los restantes) y en la de los 6 meses otros 5 (2,8%) (Tabla 5).

	Exitus al mes	Exitus a los 3 meses	Exitus a los 6 meses
SI (%)	1,7	2,2	2,8
NO (%)	98,3	97,8	97,2

TABLA 5: Porcentaje de reingresos a lo largo del seguimiento

No hay diferencias significativas entre el número de fallecimientos en los diferentes momentos del seguimiento ($p=0,878$ y $p=0,861$).

5.9. Datos Analíticos

El análisis descriptivo de los datos analíticos obtenidos al ingreso en los pacientes estudiados se muestra en la tabla 6.

	Al ingreso	Al Alta	Consulta 1 mes	Consulta 3 meses	Consulta 6 meses
NT-proBNP (pg/mL)	3403 (2007 – 6806,5)	2422,5 (968,5 – 4303,5)	2254 (998,5 – 3984,5)	1890 (799 – 3513)	1887 (841,1 – 3113)
Cistatina C (mg/L)	1,42 (1,08 – 1,78)		1,47 (1,18 – 1,79)	1,31 (1,02 – 1,81)	1,38 (1,01 – 1,60)
Creatinina (mg/dL)	1,1 (0,86 – 1,46)		1,16 (0,92 – 1,45)	1,2 (0,92 – 1,52)	1,19 (0,95 – 1,56)
Urea (g/L)	0,58 (0,43 – 0,77)		0,6 (0,41 – 0,77)	0,61 (0,42 – 0,80)	0,63 (0,50 – 0,84)
Hemoglobina (g/dL)	12,3 (11,2 – 13,5)		12,83 ± 1,78	12,87 ± 1,66	13,13 ± 1,69
Sodio (mEq/L)	142 (140 – 144)		142 (139,65 – 144)	142 (140 – 144)	142 (140 – 144)
Potasio (mEq/L)	4,13 (3,74 – 4,45)		4,59 (4,18 – 4,90)	4,59 ± 0,53	4,62 ± 0,58

TABLA 6: Resumen valores analíticos durante el seguimiento

NOTA: RI: rango intercuartílico; DE: desviación estándar. Los espacios en blanco se corresponden con parámetros que no fueron analizados al alta.

5.10. NT-proBNP

Existían diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de NT-proBNP a lo largo de los 6 meses de seguimiento (test de Friedman, $p=0,001$). Como se aprecia en la tabla 7, existen diferencias significativas entre los valores de NT-proBNP entre el ingreso y el alta (test de Wilcoxon).

Comparación entre:		P
Ingreso	Alta	<0,001
Alta	1 mes	0,885
Alta	3 meses	0,700
Alta	6 meses	0,069

TABLA 7: Resultados comparación 2 a 2 de las cifras de NT-proBNP a lo largo del seguimiento

Por otra lado, se ha analizado la existencia de relación entre las cifras de NT-proBNP al ingreso y la estancia hospitalaria de los pacientes. Se observó una correlación positiva significativa de 0,151 entre ambos parámetros (test Rho de Spearman, $p=0,012$).

Sin embargo, no hubo correlación lineal significativa entre el número de reingresos y las cifras de NT-proBNP (test Rho de Spearman, $p=0,069$ al ingreso, $p=0,080$ al alta).

En relación con el porcentaje de exitus, no se hallaron diferencias significativas entre las cifras de NT-proBNP al ingreso con el porcentaje de exitus (test de Mann-Whitney, $p=0,051$). Tampoco existe relación significativa entre el porcentaje de exitus y las cifras de NT-proBNP al alta ($p=0,151$).

5.11. Cistatina C

Como ocurría en el caso del NT-proBNP, la cistatina C es una variable que no sigue una distribución normal. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la seriación de los valores de cistatina C en los 6 meses de seguimiento (test de Friedman, $p=0,356$).

No hubo diferencias significativas en las cifras de cistatina C durante el ingreso y los reingresos a lo largo del seguimiento (test Rho de Spearman, $p=0,361$) ni en relación a la mortalidad ($p=0,534$).

5.12. Cociente NT-proBNP/Cistatina C

Se calculó el cociente de NT-proBNP/Cistatina C según se describe en el apartado de Metodología. Los datos descriptivos se encuentran recogidos en la Tabla 8.

	Al ingreso	Al Alta	Consulta 1 mes	Consulta 3 meses	Consulta 6 meses
Cociente NT-proBNP /Cistatina C (mg/dL)	262,93 (119,23 – 490,89)	171,30 (68,07 – 317,26)	144,77 (68,09 – 269,38)	121,83 (45,68 – 268,58)	124,85 (53,66 – 222,46)

TABLA 8: Resumen valores cociente NT-proBNP/cistatina C durante el seguimiento

NOTA: RI: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.

Se observó un descenso progresivo en el valor de este cociente a lo largo del seguimiento, con diferencias estadísticamente significativas (test de Friedman, $p=0,011$). Como existen diferencias se ha continuado el estudio analizando los parámetros dos a dos para determinar entre qué valores concretos se encuentran las diferencias (Test de Wilcoxon; Tabla 9).

Comparación entre:		P
Ingreso	Alta	<0,001
Alta	1 mes	0,754
Alta	3 meses	0,375
Alta	6 meses	0,063

TABLA 9: Resultados comparación 2 a 2 de las cifras del cociente NT-proBNP/Cistatina C a lo largo del seguimiento

En el estudio se halló correlación positiva entre los valores de NT-proBNP/cistatina C en el momento del ingreso y el número de reingresos a los 6 meses (coeficiente 0,168; $p=0,036$). Sin embargo, estos datos no se comprobaron con los valores obtenidos pre-alta ($p=0,090$).

De forma global, el valor del cociente ni al ingreso ni al alta mostró diferencias significativas en relación a la mortalidad (test de Mann-Whitney, $p=0,573$, $p=0,315$).

Las tablas 10 y 11, a continuación, recogen los datos demográficos y analíticos respectivamente de la muestra analizados de forma estratificada.

VARIABLE	COCIENTE < MEDIANA (n=80)	COCIENTE > MEDIANA (n=80)	P-VALOR
Edad (años)	83,0 (78,2 – 86,0)	82,5 (76,0 – 86,0)	0,506
Mujeres (n[%])	34 (42,5)	44 (55,0)	0,114
Peso (Kg)	81,3 ± 17,8	71,9 ± 15,2	0,001
IMC (Kg/m ²)	30,9 ± 5,5	28.4 ± 5.2	0,006
TAS (mmHg)	145,6 ± 25,5	133,9 ± 28,4	0,007
TAD (mmHg)	74,9 ± 14,0	75,1 ± 14,7	0,943
NYHA III/IV (n[%])	20 (25)	18 (22.5)	0,430
FEVI (%)	56,5 (46,0 – 65,0)	49,0 (35,0 – 62,6)	0,106
FEVI reducida (n[%])	28 (37,3)	39 (52,0)	0,071
Comorbilidades (n[%])			
- Cardiopatía isquémica	22 (27,5)	17 (21,2)	0,357
- EPOC	22 (27,5)	14 (17,5)	0,130
- Hipertensión arterial	65 (81,2)	58 (72,5)	0,189
- FA	52 (65,8)	55 (68,8)	0,694
- Diabetes mellitus	34 (42,5)	27 (33,8)	0,255
- ERC	30 (37,5)	23 (29,1)	0,262
- Anemia	30 (37,5)	23 (28,8)	0,240

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: Enfermedad renal crónica (CKD-EPI creatinina < 60 mL/min/1.72m²); FA: Fibrilación auricular; Fc: Frecuencia cardíaca; FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; IC: Insuficiencia cardíaca; IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica.

TABLA 10: Análisis estratificado de características demográficas y comorbilidades según la mediana del cociente NT-proBNP/cistatina C al ingreso.

Se observó que existían diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al peso (p=0,001), IMC (p=0,006) y TAS (p=0,007), siendo los valores significativamente superiores en el grupo con cocientes de NT-proBNP por debajo de la mediana.

VARIABLE	COCIENTE < MEDIANA (n=80)	COCIENTE > MEDIANA (n=80)	P-VALOR
NT-proBNP al ingreso (pg/mL)	1985 (1012 – 2574)	6490 (4398 – 9042)	< 0,001
NT-proBNP al alta (pg/mL)	983 (627 – 2121)	3862 (2272 – 6225)	< 0,001
Cistatina C (mg/L)	1,54 (1,24 – 2,03)	1,37 (1,05 – 1,59)	0,005
Creatinina (mg/dL)	1,07 (0,88 – 1,47)	1,11 (0,85 – 1,36)	0,547
Urea (g/dL)	0,58 (0,38 – 0,76)	0,53 (0,43 – 0,73)	0,732
Hemoglobina (g/L)	12,1 ± 2,4	11,9 ± 1,9	0,993
Sodio (mEq/L)	142,0 (139,6 – 144,1)	142,0 (139,5 – 144,3)	0,852
Potasio (mEq/L)	4,13 (3,78 – 4,42)	4,08 (3,65 – 4,29)	0,174

TABLA 11: Análisis estratificado de valores analíticos según la mediana del cociente NT-proBNP/cistatina C al ingreso.

Cuando se realizó la estratificación de los pacientes en relación al valor del cociente por encima o por debajo de la mediana, se observaron diferencias significativas en las cifras de NT-proBNP al ingreso ($p < 0,001$) y al alta ($p < 0,001$) y en las cifras de cistatina C ($p = 0,005$).

En el análisis de Kaplan-Meier, se demostró que los pacientes con cocientes de NT-proBNP/cistatina C por debajo de la mediana los reingresos presentaban menos reingresos de forma significativa (test Log-rank, $p = 0,049$). En el grupo con niveles inferiores a la mediana del cociente la estimación de días hasta el evento es de 145,09 días (IC 95% 126,39 – 163,78) mientras que en el otro grupo es de 116,30 días (IC 95% 116,82 – 145,54). En la Figura 8 se puede observar la progresión a lo largo del tiempo de los dos grupos.

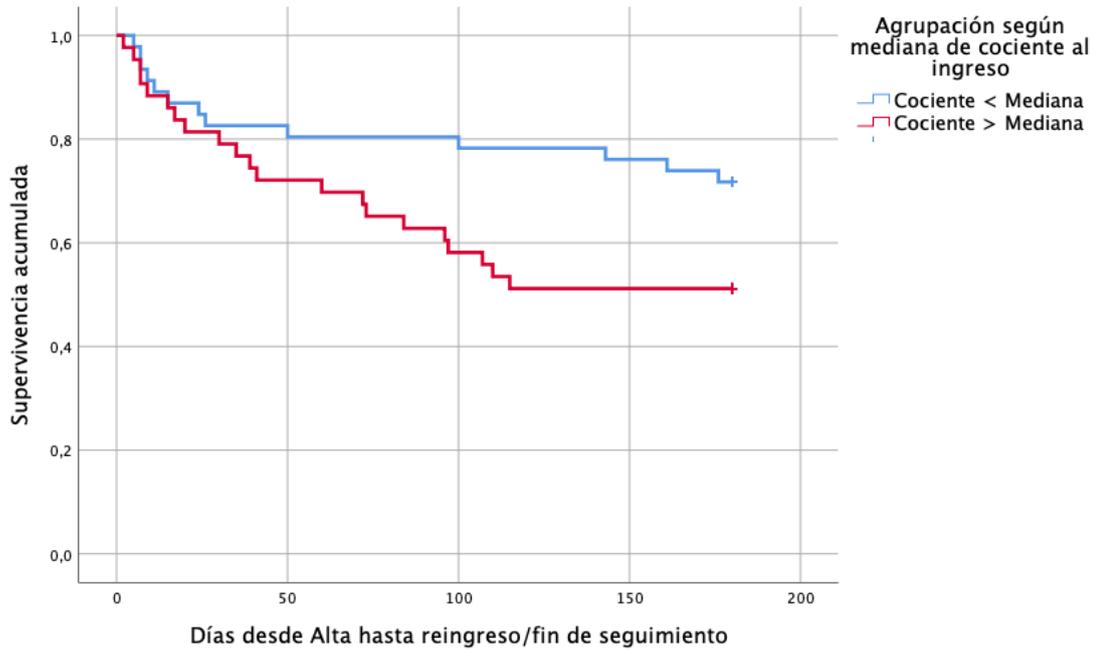


FIGURA 8: Estimación de Kaplan-Meier sobre el tiempo hasta el primer reingreso

Al contrario de lo que ocurría con los reingresos, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes que presentaban valores del cociente por encima o por debajo de la mediana. No hubo diferencias significativas (Log-rank, $p=0,551$). A continuación se muestra el gráfico correspondiente (Figura 9).

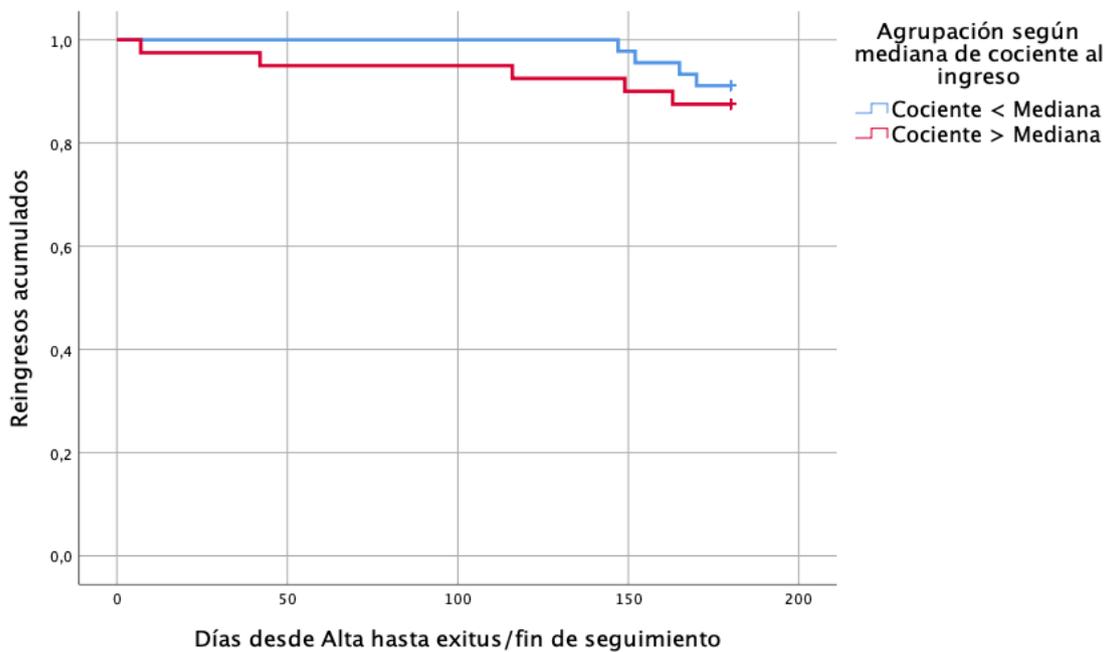


FIGURA 9: Estimación de Kaplan-Meier sobre el tiempo hasta el fallecimiento

DISCUSIÓN

En general, nuestra muestra corresponde a una población de edad avanzada y con pluripatología. En los estudios epidemiológicos existentes hoy en día, se conoce el aumento de la prevalencia con la edad y asimismo, que ello va de la mano de la comorbilidad.^{1,2} En ese sentido, el estudio que presentamos parece ser representativo de la realidad poblacional hoy existente. La comorbilidad más prevalente fue la HTA (76,9% de los individuos). Destacó la pluripatología de los pacientes ya que más del 57% de los mismos presentaban 3-5 comorbilidades además de la insuficiencia cardiaca y casi un 5% sufrían más de 5.

Más de la mitad de los individuos presentaron una FEVI preservada (59%). No se detectaron diferencias en el número de comorbilidades al dividir a los pacientes según su grupo de FEVI. Es ya conocido, que aquellos pacientes con una peor función cardiaca (FEVI deprimida), no tienen número mayor de patologías concomitantes; sino habitualmente un perfil distinto de las misma. Es más, la edad avanzada, y la comorbilidad, se han asociado clásicamente a los pacientes con FEVI preservada.^{2,4} En nuestra muestra no se demostraron diferencias en el número de comorbilidades entre los subgrupos, aunque no se realizó el análisis de patrones de comorbilidad por lo que no se pudo comprobar si seguían el patrón poblacional.

El 82% de los individuos presentaban obesidad o sobrepeso, esto puede estar relacionado con el alto porcentaje de comorbilidades que presentan los individuos ya que cifras de IMC elevado se relacionan con patologías como DM o HTA, entre otras. Aunque habitualmente la obesidad es más frecuente en pacientes con FEVI preservada no se encontraron diferencias significativas en las cifras de IMC al analizarlo según el grupo de FEVI de los pacientes.^{1,3}

En relación a la estimación de la función renal, la estratificación de acuerdo al estadiaje fue similar utilizando la fórmula MDRD-4 o la CKD-EPI. Sin embargo, en el caso de la fórmula CKD-EPI se discriminó mejor los casos de insuficiencia renal leve y moderada por lo que esta fórmula podría ser de elección en este tipo de pacientes al ser más precisa, tal y como se apuntaba en la literatura.²⁰

Con respecto a la estancia hospitalaria, durante el ingreso índice, la mediana de días de estancia hospitalaria fue de 9 días. La estancia media de los pacientes con insuficiencia cardiaca en los servicios de Medicina Interna en España en el año 2017 fue de 8,2 días para las mujeres y 8,4 días en el caso de los hombres.³⁰ Se puede comprobar que los datos son similares a los aportados por el estudio actual.

En cuanto a los resultados de laboratorio, las cifras de creatinina, urea, hemoglobina, sodio y potasio se mantuvieron estables durante todo el seguimiento. En el futuro habría que valorar si estos parámetros pueden tener influencia en el resto de resultados obtenidos. Por ejemplo, si los pacientes con anemia se agrupan más en un subgrupo de FEVI concreto o presentan más riesgo de reingresos, lo que no ha sido valorado en el proyecto actual.

El porcentaje de reingresos se mantuvo estable durante los primeros meses disminuyendo de cara al final del seguimiento. A lo largo del seguimiento fallecieron el 4,7% de los pacientes lo que resultó un porcentaje mínimo teniendo en cuenta el origen de la patología y la comorbilidad de estos pacientes y asimismo, las cifras descritas de reingresos, están por debajo de lo descrito en la literatura.^{1,2} Estos datos resultan llamativos. Una posible explicación es que se trataba de pacientes en seguimiento estrecho en una consulta monográfica en IC, lo que ha demostrado reducir reingresos por descompensación de IC.³ A pesar de ello, el cociente NT-proBNP/cistatina resultó útil en estos pacientes a la hora de marcar reingresos. Sin embargo, la baja mortalidad podría suponer un sesgo influyente en los resultados obtenidos y por tanto, para hacer valoraciones acerca de este aspecto, probablemente sería necesario ampliar el estudio.

Al realizar el análisis del NT-proBNP se observó una correlación positiva de los valores al ingreso con la estancia hospitalaria de los pacientes de forma que aquellos que presentaron niveles más elevados tenían una estancia más larga. Esto podría atribuirse a que niveles más altos del péptido natriurético indican una mayor disfunción ventricular y un estadio de enfermedad más avanzado.⁷

Se encontraron diferencias significativas entre las cifras de NT-proBNP entre el ingreso y el alta. Es ya conocido, que descensos en los valores de NT-proBNP entre el momento del ingreso y el alta, se relacionan con una menor tasa de reingresos y una reducción de la mortalidad en los primeros meses de seguimiento en casos de disminución del NT-proBNP mayores al 30%.^{15,16} En el presente trabajo no se hallaron diferencias significativas entre las cifras de NT-proBNP al ingreso o alta y el porcentaje de reingresos y mortalidad durante los 6 meses de tratamiento. Sin embargo, no se cuantificó el descenso que sufrió el NT-proBNP entre el ingreso y el alta, esto podría justificar la ausencia de resultados significativos a este respecto.

Fue reseñable que las cifras de Cistatina C a lo largo del ingreso permanecieron estables a lo largo del seguimiento, sin presentar diferencias durante los 6 meses lo que nos habla de la estabilidad de este parámetro en el seguimiento. Ello lo convierte en un buen marcador de precoz de disfunción renal.²⁶ Sin embargo, no discrimina a lo largo del seguimiento a los pacientes con mayor riesgo, lo que demuestra la necesidad de

complementarlo o combinarlo con algún otro parámetro y/o biomarcador como el cociente propuesto en el presente estudio.

Centrándonos en el cociente NT-proBNP/cistatina C, este presentó una disminución de sus cifras a lo largo del seguimiento, siendo los resultados significativos entre el ingreso y el alta. Se constató una correlación positiva entre los valores del cociente al ingreso y el número total de reingresos a lo largo de los 6 meses. Sin embargo, esta relación no se observó con los valores del cociente al alta (similar a como ocurría con el NT-proBNP). Parece por tanto, que el valor que más discriminaría sería el del momento de la descompensación. Se podría plantear la hipótesis de que la magnitud de la descompensación puede tener influencia en la evolución posterior del enfermo aunque no hay certeza de que esto sea así.

Al analizar las características de la muestra y dividirla en dos grupos acorde a cifras mayores o menores que la mediana al ingreso (262,93 mg/dL) se observó la presencia de diferencias significativas entre ambos en cuanto a peso, cifra de IMC y de TAS. Los valores resultaron mayores en el grupo de pacientes con cociente inferior a la mediana. Se puede comprobar, por tanto, que el peso influye en los valores de NT-proBNP y, en consecuencia, del cociente, como se describía en la población general.^{8,9}

Se observaron también las diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los valores de NT-proBNP al ingreso y alta y la cistatina C durante el ingreso. El grupo con cocientes menores a la mediana presentó cifras menores de NT-proBNP en ambos momentos y mayores de cistatina C. En resumen, este grupo de pacientes sufrían un menor estrés ventricular y más afectación renal.

En ese mismo grupo, al realizar el análisis de supervivencia se comprobó que los reingresos se producían de forma más tardía con significación estadística. No obstante, no hubo diferencias en cuanto al tiempo hasta el fallecimiento entre ambos grupos.

Ante los datos se pueden plantear varias cuestiones ¿cuánta es la influencia de la insuficiencia renal y el estrés ventricular como factores coexistentes en una descompensación cardiaca a la hora de marcar el pronóstico (en términos de reingresos y mortalidad)? Como ya se ha descrito ambos factores por separado tienen influencia en estos pacientes^{2,18} pero a la luz de los resultados del presente trabajo parece que una visión más global a través del cociente NT podría mejorar la identificación de los pacientes de mayor riesgo. Las razones no están claras y las hipótesis que se pueden plantear al respecto son muchas.

Posibles factores que hoy en día están surgiendo como el papel de la congestión en la IC, y la denominada congestión residual, podrían explicar al menos en parte estos resultados³¹. No obstante, otro aspecto no contemplado y de obligada mención es el uso de diuréticos a lo largo del tratamiento. En el presente estudio no se analizaron fármacos ni dosis en cada momento ni su influencia en las modificaciones de la función renal y conclusiones más contundentes requerirían de su inclusión en el estudio y el análisis.

Hipótesis aparte, lo que sí se puede extrapolar es que el nuevo cociente (NT-proBNP/cistatina C) parece un buen indicador de cara a los reingresos de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, pero no lo es de cara a la mortalidad de estos pacientes. Si bien es cierto, que las cifras de exitus en nuestra muestra fueron bajas, por lo que este aspecto podría estar infraestimado y, como ya se ha explicado previamente, requeriría de una muestra más amplia para poder ser confirmado.

En líneas generales, los resultados que el cociente NT-proBNP/cistatina C precozmente en el ingreso puede ser más discriminativo que el NT-proBNP y la cistatina C por separado de cara al pronóstico del paciente en relación a los reingresos. Habría que efectuar nuevos estudios que reforzaran esta idea y que reclasificaran a la población en función de esta variable para valorar otros posibles puntos de corte que aportaran más información de cara al pronóstico a medio plazo de los pacientes (en cuanto a reingresos y mortalidad).

Por último, el estudio actual ha presentado una serie de limitaciones que se detallan a continuación y que han podido influir en los resultados obtenidos o limitar la utilización de los mismos de cara al futuro:

- Solo se han analizado datos de pacientes incluidos en la base de datos de la consulta monográfica de Insuficiencia Cardíaca de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Esto dificulta que los datos obtenidos en la muestra puedan ser extrapolados a la población general.
- Los pacientes que han completado el seguimiento en la consulta fueron individuos con una capacidad funcional que les permitió acudir a dicha consulta. Es posible que aquellos pacientes con un avanzado deterioro funcional no hayan sido capaces de continuar los controles lo que ha podido influir en los resultados.

CONCLUSIONES

1. La mediana del cociente NT-proBNP/cistatina C al ingreso en pacientes con IC Crónica es de 262,93 mg/dL (RI: 119,23 – 490,89 mg/dL) mientras que al alta la mediana es de 171,30 mg/dL (RI: 68,07 – 269,38).
2. Los resultados indican que el cociente NT-proBNP/cistatina C al ingreso parece un buen indicador de cara a los reingresos a los 6 meses de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica descompensada.
3. El cociente NT-proBNP/cistatina C al ingreso no mejora las estimaciones de cara a la mortalidad de los pacientes.
4. El cociente NT-proBNP/cistatina C mejora la estimación con respecto a los reingresos que los marcadores NT-proBNP y cistatina C por separado y sin embargo, no aporta beneficio en relación a la mortalidad.
5. Las cifras de cistatina C se mantienen estables a lo largo del seguimiento y no presentan relación con los reingresos o la mortalidad.
6. Las cifras de NT-proBNP al ingreso se relacionan positivamente con la estancia de los pacientes en el hospital pero no guardan relación con el número de reingresos ni el porcentaje de fallecimientos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(12):1167.e1-e85.
2. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin*. 2017;13(3):417-426.
3. Cerqueiro JM, González-Franco A, Montero-Pérez-Barquero M, Llácer P, Conde A, Dávila MF, et al. Reduction in hospitalisations and emergency department visits for frail patients with heart failure: Results of the UMIPIC healthcare programme. *Rev Clin Esp*. 2016;216(1):8-14.
4. Chaudhry SP, Stewart GC. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History and Prognosis. *Heart Fail Clin*. 2016;12(3):323-33.
5. Mallick A, Januzzi JL. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(6):514-25.
6. Almenar L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6(F):15-26.
7. Richards AM. N-Terminal B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):27-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29153198>
8. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015-9.
9. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clin Esp*. 2016.
10. 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:e147-e239.
11. McCullough PA, Kluger AY. Interpreting the wide range of NT-proBNP concentrations in clinical decision making. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):1201-1203.
12. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalobal 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(3):330-7.
13. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, et al; ICON-RELOADED Investigators. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):1191-1200.
14. Masson S, Latini R. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;101(3A):56-60.

15. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110(15):2168-74.
16. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):386-91.
17. O'Donoghue M, Januzzi JL Jr. N-terminal proBNP: a novel biomarker for the diagnosis, risk stratification and management of congestive heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3(3):487-96.
18. Das SR, Abdullah SM, Leonard D, Drazner MH, Khera A, McGuire DK, de Lemos JA. Association between renal function and circulating levels of natriuretic peptides (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol*. 2008;102(10):1394-8.
19. Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH. The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(1):14-23.
20. Manzano-Fernández S, Flores-Blanco PJ, Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales-Rull JL, et al. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2013;19(8):583-91.
21. Pérez-Calvo JI, Morales Rull JL, Ruiz Ruiz FJ. La cistatina C: una proteína para la insuficiencia cardíaca. *Med Clin*. 2011;136(4):139-82.
22. Fernández-García M, Colic E, Ventura-Pedret S, Bermudo-Guitartea C, Cárdenas-Fernández MC, Cortés-Rius M. Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Rev Lab Clin*. 2011;4(1):50-62.
23. Cohen-Solal A, Laribi S, Ishihara S, Vergaro G, Baudet M, Logeart D, Mebazaa A, Gayat E, Vodovar N, Pascual-Figal DA, Seronde MF. Prognostic markers of acute decompensated heart failure: the emerging roles of cardiac biomarkers and prognostic scores. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(1):64-74.
24. García-Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian-Shamagian L, Peña-Gil C, Vidal-Pérez R, López-Lago AM. La cistatina C aporta más información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(5):510-9.
25. Breidthardt T, Sabti Z, Ziller R, Rassouli F, Twerenbold R, Kozhuharov N, Gayat E, Shrestha S, Barata S, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Mueller C. Diagnostic and prognostic value of cystatin C in acute heart failure. *Clin Biochem*. 2017;50(18):1007-1013.
26. Selcuk H, Selcuk MT, Maden O, Balci KG, Balci MM, Tekeli S, Çetin EH, Temizhan A, Balci M, Karabiber N. The impact of admission cystatin C levels on in-hospital and three-year mortality rates in acute decompensated heart failure. *Cardiovasc J Afr*. 2018;29(5):305-309.

27. Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz FJ, Carrasco-Sánchez FJ, Morales-Rull JL, Manzano-Fernández S, Galisteo-Almeda L, et al. Prognostic value of serum cystatin C and N-terminal pro b-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur J Intern Med.* 2012;23(7):599-603.
28. World Health Organisation. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894; 2000.
29. National Kidney Foundation. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD; 2012.
30. Sociedad Española de Medicina Interna. Informe RECALMIN (Recursos y Calidad en Medicina Interna) año 2017; 2018.
31. Pérez Calvo JI, Rubio Gracia J, Josa Laorden C, Morales Rull JL. Residual congestion and clinical intuition in decompensated heart failure. *Rev Clin Esp.* 2019; pii: S0014-2565(19)30079-7.