



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Actividad sérica de la
Dipeptidil Peptidasa IV en la
Insuficiencia Cardíaca
Descompensada

Dipeptidyl Peptidase IV Activity and Heart Failure

Autora

María Martínez de Lagos Peña

Director/es

Ignacio Giménez López
Juan Ignacio Pérez Calvo

Memoria presentada por
MARÍA MARTÍNEZ DE LAGOS PEÑA
Para optar al Grado de Máster en Iniciación a la Investigación en Medicina

Julio, 2019

INDICE

1. Resumen y palabras clave	5
2. Abstract and key words	6
3. Abreviaturas	7
4. Introducción	9
4.1. Fisiología de la DPPIV	11
4.2. Mecanismo de acción de la DPPIV	12
4.2.1. GLP-1	12
4.2.2. BNP	13
4.2.3. SDF-1	14
4.2.4. Otros sustratos de la DPPIV	14
5. Hipótesis	16
6. Objetivos	17
7. Material y métodos	18
7.1. Diseño del estudio	18
7.2. Población a estudio	18
7.2.1. Criterios de inclusión	18
7.2.2. Criterios de exclusión	18
7.3. Recogida de datos	19
7.4. Obtención de las muestras de laboratorio	19
7.5. Metodología y análisis estadístico	20
8. Resultados	22
8.1. La actividad de DPPIV esta disminuida en los pacientes con IC	22
8.2. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes incluidos en el estudio ...	22
8.3. Valor pronóstico de la actividad sérica de DPPIV en la IC	24

8.3.1. Análisis de mortalidad a los 365 días de seguimiento	24
8.3.2. Análisis de mortalidad a los 180 días de seguimiento	28
8.3.3. Supervivencia a los 180 días de seguimiento	33
8.3.4. Supervivencia a los 365 días de seguimiento	34
9. Discusión	37
10. Bibliografía	40

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardíaca (IC) es una entidad altamente prevalente en nuestro entorno, con alto índice de morbilidad asociada. Además de su papel en el metabolismo glucémico por su efecto incretina, es conocido el papel de la dipeptidil peptidasa IV (DPPIV) en el sistema cardiovascular y a nivel de la microvasculatura. Por ello, además de los parámetros clásicos como el fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), se está intentando determinar cómo la DPPIV puede relacionarse con el pronóstico de los pacientes con IC.

Objetivo: Demostrar que la actividad sérica de la DPPIV se relaciona con el pronóstico de la IC.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y prospectivo a partir de 80 pacientes que ingresaron por IC como diagnóstico principal en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza durante el mes de febrero de 2013 y enero de 2015. En las primeras 24-48h del ingreso se obtuvo una determinación sanguínea del paciente para cuantificar el NT-proBNP y la cistatina C. Con dicha muestra y mediante una técnica espectrofotométrica se midió la actividad sérica de la DPPIV basándose en la cantidad de p-nitroanilina liberada por la DPPIV. Tras el alta hospitalaria, todos los pacientes fueron seguidos en consultas al cabo de un mes y periódicamente hasta completar el año.

Resultados: Aquellos pacientes con valores aumentados de actividad sérica de DPPIV en el ingreso parecen tener una menor mortalidad en el seguimiento tanto a los 180 como 365 días. La elevación en los niveles séricos de actividad de la DPPIV en la fase estable del paciente parece ser indicativo de un menor riesgo de reingreso por la misma causa tanto a los 180 como 365 días. En el seguimiento a los 365 días se observa que aquellos pacientes que en la revisión al mes tienen niveles de actividad más elevados podrían ser los que también tienen una mayor mortalidad.

Conclusión: Una actividad sérica aumentada de DPPIV en el control del paciente al mes del ingreso se asocia significativamente a un menor riesgo de muerte y/o reingreso hospitalario al año de seguimiento. No podemos considerar que la actividad sérica de DPPIV durante la fase aguda del paciente tenga valor pronóstico, si bien el tamaño muestral podría ser una limitación a los resultados observados.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia cardíaca, DPPIV, efecto incretina, inhibidores DPPIV, mortalidad, supervivencia.

ABSTRACT

Background: Currently, heart failure is a highly prevalent entity and it is associated to an important morbidity and mortality. Besides the incretin effect, it is known the role of dypeptidil peptidase IV (DPPIV) in cardiovascular system. Therefore, besides classical parameters like N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) it is trying to determine if DPPIV is able to be considered as a prognostic marker of IC in order to optimize management of these patients.

Purpose: To demonstrate that DPPIV serum activity has prognostic value in patients with IC.

Material and methods: An observational prospective study in which we selected 80 patients from Internal Medicine department in Hospital Clínico Lozano Blesa from Zaragoza with heart failure as the main diagnose from february 2013 until january 2015. In the first 24-48 hours, we obtained a blood sample to measure NT-proBNP and cystatin C. Thanks to spectrophotometry we measured DPPIV serum activity based on how many p-nitroaniline is released by DPPIV. After discharged, patients were reviewed one month later and periodically until one year was completed.

Results: A high DPPIV serum activity during admission may be associated to a lower risk for mortality at 180 and 365 days. Patients with higher DPPIV serum activity in the stable phase may be related to a higher mortality at 365 days; but also at a lower risk for readmission at 180 and 365 days.

Conclusions: A high DPPIV serum activity one month after discharged is significantly associated to lower risk of death or/and readmission in the first following year. DPPIV serum activity during the admission may not be a prognostic factor in patients with IC although our sample size could be a limiting factor for results.

KEY WORDS: heart failure, DPPIV, incretin effect, DPPIV inhibitors, mortality, survival.

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular agudo

ADE: amplitud de distribución eritrocitaria

Adr β 3/CXCL12: receptor β 3-adrenérgico/quimiocina CXCL12

AGEs: productos finales de glicación avanzada

ALT: alanina aminotransferasa

ANP: péptido natriurético atrial

ARA II: antagonistas de la recaptación de angiotensina II

AST: aspartato aminotransferasa

BNP: péptido natriurético cerebral

CA125: antígeno del cáncer 125

CIBA: Centro de Investigación Biomédica de Aragón

CMD: conjunto mínimo de datos.

DM: diabetes mellitus

DPPIV: dipeptidil peptidasa IV

DPPIVs: dipeptidil peptidasa IV soluble

ESC: Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología

FAP: proteína de activación del fibroblasto

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FISIOPHA: Laboratorio de Fisiopatología de la Hipertensión Arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

GIP: péptido inhibidor gástrico

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1

GMPC: guanosín-monofosfato cíclico

GPpN: glycylprolyl-p-nitroanilina.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HGF: factor de crecimiento de hepatocitos

HR: Hazard ratio

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: insuficiencia cardíaca

Ic: intervalo de confianza

ICFEe: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

ICFerm: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección moderadamente reducida

iDPPIV: inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos

MDRD-4: Modification of Diet of Renal Disease

NEP: endopeptidasa neutra

NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

NHE3: bomba Na⁺/H⁺ tipo 3

NPR-A: receptor del péptido natriurético A

NPY: neuropéptido Y

NT-proBNP: fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral

NYHA: New York Heart Association

OR: Odds ratio

PYY: péptido YY

RAA: eje renina-angotensiona-aldosterona

TGF: tasa de filtrado glomerular renal

VIP: péptido intestinal vasoactivo

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que abarca todas aquellas situaciones en las que el corazón, a presiones normales de llenado, es incapaz de bombear la sangre que el organismo necesita para el metabolismo tisular. La fisiopatología de este síndrome es compleja ya que se ponen en marcha mecanismos inflamatorios y neurohormonales que originan de forma progresiva un remodelado del corazón, lo que se manifiesta en el paciente en forma de fatiga, disnea, intolerancia al ejercicio y retención hidrosalina. A pesar de las diversas causas que pueden estar detrás de este cuadro los factores de riesgo más importantes que se han visto implicados son la hipertensión arterial (HTA), la cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus (DM).¹

La IC constituye uno de los problemas sociosanitarios más importantes en la actualidad. Se estima que aproximadamente el 1-2% de la población adulta de los países desarrollados padecen IC, siendo este porcentaje de hasta el 10% en las personas mayores de 70 años, con un esperado aumento tanto de prevalencia como de mortalidad por esta causa en los próximos años. En nuestro país, aun teniendo en cuenta que existe una importante limitación a la hora de estimar prevalencia por falta de estudios más precisos, la IC constituye un gran reto sanitario puesto que la prevalencia de la enfermedad es elevada, estimándose que 1 de cada 5 adultos por encima de los 40 años acabarán padeciendo IC a lo largo de su vida. En concreto para España, se estima que la IC seguirá creciendo con una estimación de más de 145.000 casos por año en 2020. Se calcula que esta entidad es responsable hasta un 2% de la atención en Urgencias y de más de 100.000 hospitalizaciones anuales, con una mortalidad anual por esta causa de en torno el 16%, razones por las cuales es fundamental optimizar las medidas preventivas y terapéuticas en estos pacientes.^{2 3}

En España representa aproximadamente el 2% del gasto sanitario público mientras que a nivel mundial, este coste asciende a unos 78.000 millones de euros anuales, siendo la primera causa de gasto sanitario.

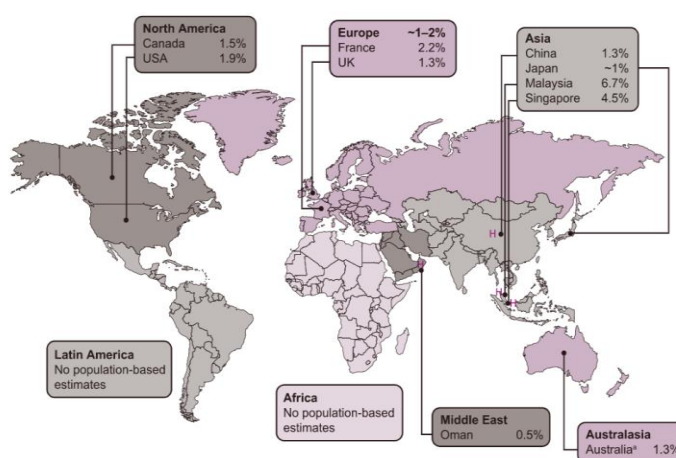


Figura 1. Distribución geográfica de la IC en 2014.³

Dentro de la IC se distinguen varios tipos fisiopatológicos dependiendo fundamentalmente de que la función sistólica del ventrículo izquierdo esté preservada o reducida. Así, hablamos de IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada (ICFEp) cuando ésta se encuentra por encima del 50%; IC con FEVI reducida (ICFEr) cuando la FEVI está por debajo del 40% y ya desde la última actualización de las guías europeas de 2016 se habla a su vez de un tercer grupo de pacientes que engloba aquellos que presentan una FEVI moderadamente reducida (ICFE_{mr}), esto es, entre el 40 y el 49%. Es necesario resaltar que solamente en los pacientes con ICFE_r los tratamientos han logrado disminuir la morbimortalidad, por lo que esta clasificación es importante no solamente con un fin teórico sino también práctico a la hora de valorar y decidir el tratamiento más adecuado y el pronóstico de aquellos.⁴

Para valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes se utilizan parámetros clínicos, como la clase funcional propuesta por la New York Heart Association (NYHA); ecocardiográficos, como la FEVI; y marcadores sanguíneos como las concentraciones plasmáticas de BNP o su forma biológicamente inactiva, el fragmento aminoterminal del BNP (NT-proBNP).

Entender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de esta entidad ha sido clave para que en los últimos años se hayan ido introduciendo constantes mejoras en el tratamiento de la IC. La activación neurohormonal juega un papel importante en este contexto, especialmente la señalización inducida por la angiotensina II. Además, una concentración aumentada de productos oxidativos como superóxido, peróxido hidrogenado y radicales hidroxil así como la liberación de citocinas inflamatorias son responsables en parte de la disfunción endotelial e hipertrofia cardíaca que conducen finalmente a la claudicación ventricular.⁵

Dentro de las terapias destinadas al control y tratamiento de DM tipo II, una de las principales comorbilidades en los pacientes con IC e importante factor, los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (iDPPIV) han resultado tener efectos beneficiosos no solo para el manejo de dicha enfermedad sino también en la IC.

El efecto incretina se fundamenta en que algunas sustancias segregadas en el tubo digestivo favorecen la liberación de insulina tras la ingesta. Actualmente, se conoce que este efecto está mediado por dos péptidos, GLP-1 y el péptido inhibidor gástrico (GIP), que son los responsables de estimular la secreción de insulina a través de un receptor específico en la célula beta del páncreas.^{6,7}

En las personas con DM tipo 2 se observa una reducción de este efecto fisiológico con disminución de los citados péptidos, especialmente de GLP-1, aunque este efecto podría ser reversible ya que ha quedado demostrado que la infusión intravenosa de GLP-1 en pacientes con DM tipo 2 disminuye la hiperglucemia mediante el aumento de la secreción de insulina y la inhibición asociada de la liberación del glucagón. Es necesario recalcar que de forma característica este efecto se atenúa al ir disminuyendo progresivamente los niveles de glucosa circulante, lo que induce la reducción de los niveles de insulina y una restauración de la

secreción del glucagón, disminuyendo considerablemente la posibilidad de hipoglucemias. Los niveles circulantes tanto de GLP-1 como de GIP disminuyen rápidamente tras su liberación debido al efecto de una enzima proteolítica llamada dipeptidil peptidasa IV (DPPIV) que les confiere una vida media inferior a dos minutos, siendo GLP-1 el primero en ser eliminado de la circulación.⁸

1. Fisiología de la DPPIV

La DPPIV, también conocida como el antígeno de superficie CD26, es una glicoproteína de la familia de las proil-peptidasas. Tiene actividad proteolítica y se encuentra localizada en varias estirpes celulares, aunque su expresión varía mucho de unos tejidos a otros. Así, podemos encontrar una alta concentración de enzima en los riñones, intestino delgado y pulmón; una concentración moderada a nivel pancreático, hepático y esplénico; y niveles bajos de enzima en estómago y corazón. Órganos como el cerebro o el sistema músculo esquelético no expresan DPPIV.⁸

Esta enzima se dispone de dos formas en el organismo: la mayor parte de la misma se encuentra como proteína transmembrana en la superficie celular mientras que un pequeño porcentaje se encuentra soluble en el plasma y otros fluidos (DPPIVs).

El lugar donde se expresa mayoritariamente la DPPIV es el riñón, siendo una de las principales proteínas de membrana del borde en cepillo localizado en la cara luminal del túbulo proximal de la nefrona, aunque también puede encontrarse en los podocitos y en los capilares. A nivel sistémico, esta enzima se localiza a nivel de la microvasculatura, fundamentalmente en los capilares sanguíneos.

A pesar de que disponemos de una limitada evidencia, se cree que la DPPIVs se origina cuando el dominio extracelular de la proteína transmembrana del linfocito T de sangre periférica se libera gracias a la acción de una enzima que todavía no se ha conseguido identificar a día de hoy. Esta forma de la enzima preserva su actividad proteolítica.

La DPPIVs parece estar implicada en la activación de la célula T, participando activamente en la respuesta inmune innata y adaptativa. Es una de las moléculas capaces de activar la respuesta inflamatoria por medio del sistema de señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ), lo que origina a su vez una serie de cambios pro-aterogénicos en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos. Además, es capaz de unirse al receptor β 3-adrenérgico/quimiocina CXCL12 (Adr β 3/CXCL12) estimulando la activación de células madre de la médula ósea y la producción de moléculas inflamatorias ya que su expresión favorece la maduración de las células dendríticas y la conversión de los monocitos a macrófagos ante un estímulo inflamatorio. Por otro lado, parece claro que el tejido adiposo es otra fuente de síntesis de la DPPIVs.⁸

Tanto la forma soluble como la forma transmembrana de la enzima tienen como diana numerosos sustratos incluyendo hormonas, neuropéptidos y factores de crecimiento. Todos

ellos parecen intervenir de un modo u otro en la función cardíaca y renal, lo cual ha servido para indagar en las características y funciones de la enzima con la idea de intentar llegar a esclarecer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y obtener nuevas fuentes terapéuticas que guíen el manejo de los pacientes con IC.

En un estudio realizado en Japón en el 2018 ⁹ en el que se seleccionaron pacientes con IC con FEVI reducida y se les realizó una biopsia miocárdica, se vio que después de un año de seguimiento aquellos pacientes que tenían concentraciones plasmáticas de BNP elevadas eran también los que tenían una mayor actividad de DPPIV a nivel del miocardio. Es por eso que el estudio de la DPPIV así como sus dianas de acción ha suscitado el interés de los expertos en este ámbito, ya que su expresión podría estar relacionada con el pronóstico de los pacientes con IC.

2. Mecanismo de acción de la DPPIV

2.1. GLP-1

El sustrato más estudiado de la DPPIV es GLP-1, que interviene en el mantenimiento de la homeostasis del sistema glucídico. GLP-1 es una hormona incretina liberada en su mayor parte por las células L de íleon y colon en respuesta a la ingesta (es decir, se trata de una síntesis glucemia dependiente). Entre sus acciones se encuentran la de potenciar el funcionamiento de la célula beta pancreática estimulando la síntesis de insulina así como la de modular los niveles de glucagón. Otras fuentes de GLP-1 incluyen la célula alfa pancreática y algunas zonas neuronales, especialmente a nivel hipotalámico. Su vida media es muy corta, en torno a dos minutos, ya que rápidamente es degradada por la DPPIV por lo que su acción biológica queda muy limitada. Por esta razón, el tratamiento de la DM se ha revolucionado con la aparición de los fármacos iDPPIV y de análogos de GLP-1. ⁸

Los fármacos análogos de GLP-1, gracias a las modificaciones estructurales que presentan, poseen resistencia intrínseca al efecto de la DPPIV y por el efecto incretina explicado anteriormente, los convierten en uno de los fármacos antihiper glucemiantes de mayor potencia en cuanto a la reducción de hemoglobina glicosilada (HbA1c) sin riesgo de hipoglucemia.

Además del lugar que ocupa dentro del metabolismo de la glucemia, se está estudiando el papel que podría tener la DPPIV a nivel cardiovascular y renal. Hasta el momento, se dispone de evidencia suficiente para afirmar que GLP-1 ejerce una función diurética y natriurética gracias a la acción que ejerce a nivel del túbulo contorneado proximal de la nefrona. Aquí, actúa inhibiendo la bomba Na⁺/H⁺ tipo 3 (NHE3) que juega un papel fundamental en la reabsorción de sodio, regulación del volumen extracelular y control de la presión arterial sistémica. Tanto in vitro como in vivo ^{10 11} se ha visto que inhibiendo la DPPIV, y con ello potenciando la actividad de GLP-1, se inhibe la actividad de NHE3 y con ello potenciando la natriuresis poniendo de manifiesto que la DPPIV favorece la retención

hidrosalina. También parece reducir la albuminuria y mejorar el daño renal en pacientes con enfermedades cardiovasculares y renales.¹²

Por otro lado, se conoce que junto con la seprasa o proteína de activación del fibroblasto (FAP), forma un complejo proteico que interviene en la migración celular y en la reparación del tejido conectivo.⁸ Estudios experimentales con ratas que presentan IC, han revelado que al inhibir la DPPIV se consigue disminuir el grado de fibrosis, lo que ha llevado a pensar que esta enzima podría estar relacionada con el remodelado cardíaco que tiene lugar en la IC, aunque es algo sobre lo que todavía falta mucho por precisar.¹³

La IC se puede considerar un estado pro-inflamatorio crónico en el que como consecuencia del progresivo remodelado y disfunción cardíacos se pone en marcha una serie de reacciones que tienen como resultado final la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs).⁸ En los estados pro-inflamatorios en general y en este en particular, encontraríamos un aumento en la concentración plasmática de AGEs y de sus receptores. En base a una serie de estudios in vitro se ha propuesto que determinadas citocinas inflamatorias puedan aumentar la expresión de DPPIV y que, además, los propios AGEs también podrían tener cierto papel a la hora de regular la expresión de la enzima. Por su parte, la propia hipoxia que puede tener lugar en el contexto de IC es también capaz de inducir la expresión de DPPIV en los distintos tipos celulares.

Dos Santos et al.⁸ llevaron a cabo un estudio en el que se incluyeron pacientes con IC aguda secundaria a distintas causas y en quienes se midieron los niveles plasmáticos de DPPIV al alta hospitalaria. Tras seis meses de seguimiento se vio que aquellos que presentaban concentraciones plasmáticas más elevadas al ser dados de alta tenían un riesgo relativo tres veces mayor de muerte por IC que los pacientes que se encontraban en el cuartil más bajo. Otra de las observaciones del estudio fue que tanto los pacientes como otros modelos animales con IC presentaban una mayor concentración de DPPIV en plasma cuando se compararon con el grupo control y que la expresión de esta enzima se relaciona de forma inversamente proporcional con la FEVI así como de forma directamente proporcional con el grado de congestión pulmonar. Con todo ello, concluyeron que los niveles plasmáticos aumentados de DPPIV se asociaban a peores resultados cardiovasculares y que esta circunstancia podía estar mediada, si no en su totalidad en parte, por una biodisponibilidad reducida de GLP-1.

2.2. *BNP*

Otro de los sustratos de actuación de la DPPIV es el BNP, que es sintetizado por los miocardiocitos en respuesta a la distensión de las paredes cardíacas. Originalmente, estas células sintetizan pro-BNP 1-108, un pro-péptido que necesitará ser degradado en BNP 1-32, la forma biológicamente activa para poder ejercer su acción, y NT-proBNP 1-76 como fragmento inerte. El BNP 1-32 se une al receptor del péptido natriurético A (NPR-A) y por la vía del guanosín-monofosfato cíclico (GMPC) y la proteína quinasa G, ejerce su efecto natriurético y

vasodilatador. Se inactiva uniéndose al receptor del péptido natriurético C o bien es degradado por la DPPIV o la neprilisina, una endopeptidasa neutra (NEP).⁸

El BNP actúa sobre la nefrona por distintos mecanismos. Sobre el glomérulo produce vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente, lo que se traduce en un aumento de presión intraglomerular con el consiguiente aumento de la tasa de filtrado glomerular renal (TGF). A nivel del túbulo colector cortical inhibe la acción de aldosterona y, con ello la del eje renina-angotensiona-aldosterona (RAA), consiguiendo un aumento de la eliminación de sodio y de agua libre. Además, a nivel del túbulo colector medular disminuye la reabsorción de sodio, forzando así la secreción de agua y, por tanto, la natriuresis.

Por todo ello, concentraciones aumentadas de BNP debería traducirse en un aumento de la natriuresis y de la diuresis y, en cambio, los pacientes con IC y concentraciones altas de BNP tienden a la retención hidrosalina. Para explicar este supuesto se han formulado varias teorías que proponen que en pacientes con IC se podría producir un exceso de reabsorción de sodio en la parte proximal de la nefrona y que, por tanto, la cantidad de sodio que llega a la parte distal, sobre la que ejerce su acción el BNP, sería menor que en condiciones normales y por tanto, menos sensible a la acción de éste. Otra de las hipótesis sugiere que en el contexto de IC y por algún mecanismo todavía desconocido la DPPIV podría transformar el BNP 1-32 en BNP 3-32, una forma de la hormona con una función sustancialmente disminuida que podría explicar tales circunstancias. También se habla sobre un posible aumento de la acción catalítica de la DPPIV en la IC de forma que el BNP se inactive más rápidamente, con una menor sensibilidad de estos pacientes a sus efectos^{14 15}

2.3. *SDF-1*

El factor 1 α derivado del estroma (SDF-1 α), también llamado quimiocina CXCL-12, es una proteína implicada en el reclutamiento de leucocitos en respuesta a un estímulo inflamatorio, que también ha demostrado tener un efecto angiogénico *in vitro*¹⁶ y constituye otro de los sustratos sobre los que actúa la DPPIV. Parece ser que en el contexto de daño miocárdico agudo se produce un aumento de la expresión de SDF-1 α y una vez se une a su receptor CXCR4 se estimula la migración de distintos tipos celulares a la zona afectada cuyo objetivo es el de reparar el daño y reducir el remodelado cardíaco. Sin embargo, al igual que ocurría con la GLP-1, este efecto cardioprotector está muy limitado en el tiempo puesto que rápidamente es degradada por la DPPIV, entre otras.

2.4. *Otros sustratos de la DPPIV*

Otra molécula diana de la DPPIV es el péptido intestinal vasoactivo (VIP), un neuropéptido expresado a distintos niveles del organismo, entre los que sobresalen el tracto gastrointestinal, corazón, pulmones, riñones y sistema nervioso central y periférico. Posee un efecto vasodilatador, antiinflamatorio, anti-oxidante, inotropo y cronotropo positivo, diurético

y natriurético que podría ser beneficioso en el tratamiento de la IC. El neuropéptido Y (NPY), el péptido YY (PYY) y la sustancia P son otras sustancias sobre las que tiene cierta acción la DPPIV pero se debe recalcar que los estudios sobre estas moléculas son mucho más escasos y que, por tanto, los datos conocidos hasta el momento han de interpretarse con precaución.⁸

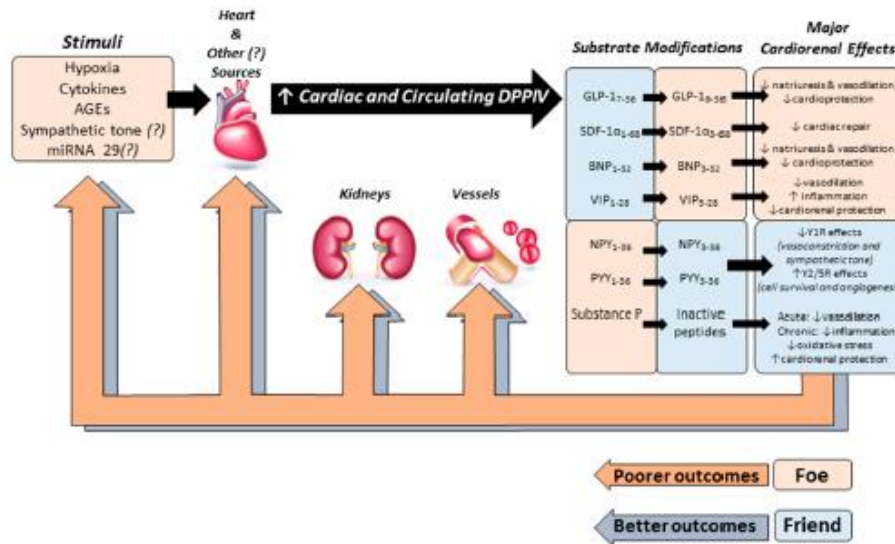


Figura 2. Mecanismo de acción de DPPIV⁸

Por tanto, la IC es una de las principales patologías que afectan especialmente a la población española y mundial por encima de los 40 años. Dada la gran morbilidad a la que se asocia, con alto índice de atención médica, ingreso hospitalario y con hasta un 16% de riesgo anual de muerte es de notable interés su abordaje tanto diagnóstico, terapéutico como pronóstico. Así, se ha convertido en fundamental la constante actualización en este ámbito y es por ello que potenciales biomarcadores están siendo estudiados desde hace unos años atrás para intentar un mayor acercamiento a este escenario clínico, siendo la expresión y/o actividad de DPPIV uno de los principales.

HIPÓTESIS

Ho: La media de actividad de DPPIV durante el ingreso no posee valor pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

H1: La media de actividad de DPPIV durante el ingreso sí posee valor pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Demostrar que la actividad sérica de DPPIV durante el ingreso por insuficiencia cardíaca descompensada posee valor pronóstico en el tiempo.

Objetivos secundarios

- Comparar la tasa de muerte a los 6 y 12 meses según los niveles de actividad sérica de DPPIV durante el ingreso hospitalario.
- Comparar la tasa de reingreso por insuficiencia cardíaca a los 6 y 12 meses según la actividad de DPPIV durante el ingreso hospitalario.
- Comparar la tasa de muerte a 6 y 12 meses en función de los niveles séricos de actividad de DPPIV una vez el paciente ha sido estabilizado y dada de alta, midiendo dicho valor en la revisión en consultas externas.
- Comparar la tasa de reingreso por insuficiencia cardíaca a 6 y 12 meses en función de los niveles séricos de actividad de DPPIV una vez el paciente ha sido estabilizado y dada de alta, midiendo dicho valor en la revisión en consultas externas.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Estudio descriptivo, prospectivo y sin intervención farmacológica, realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, en el periodo comprendido entre Febrero de 2013 y Enero de 2015.

Este estudio fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad (Programa de Ayudas a la Investigación PI12/00694). El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA). Tanto los datos clínicos como las muestras biológicas empleadas en el estudio fueron recogidos bajo consentimiento informado.

2. Población a estudio

Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes ingresados con el diagnóstico principal de insuficiencia cardíaca aguda en el Servicio de Medicina Interna, que dieron su consentimiento, cumpliendo todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

2.1. Criterios de inclusión

Se seleccionaron aquellos pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca aguda, incluyendo así el deterioro de pacientes con IC, tanto con ICFEr como ICFEp ya diagnosticada, y la insuficiencia cardíaca aguda de novo. Este diagnóstico se estableció siguiendo los criterios de las guías de práctica clínica de la sociedad Europea de Cardiología (ESC)¹⁷, que la definen como la aparición rápida o gradual de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios:

- Edad mayor de 18 años
- Concentraciones NT-proBNP > 300 pg/mL al ingreso.
- Firma del consentimiento informado.

2.2. Criterios de exclusión

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

- Dependencia física o mental que impidiera el seguimiento ambulatorio.
- Neoplasia activa.
- Esperanza de vida estimada inferior a 6 meses.

- Enfermedad renal crónica avanzada previa (estadios 4 y 5: TFG < 30 ml/min/1,73m² según la fórmula Modification of Diet of Renal Disease [MDRD-4]).
- Necesidad de tratamiento inotrópico al ingreso.
- Haber participado en otros estudios y/o ensayos clínicos en los últimos 3 meses.
- No aceptar la participación en el estudio.

3. Recogida de datos

Una vez obtenido el consentimiento informado de los pacientes se procedía a la recogida del conjunto mínimo de datos (CMD).

Se realizó un seguimiento en la Consulta de Insuficiencia Cardíaca en una primera consulta al mes tras el alta hospitalaria, y posteriormente según necesidades clínicas hasta cumplir un año de seguimiento o hasta la pérdida del sujeto por fallecimiento o cualquier otra causa. Se consideró concluido el estudio cuando el último de los pacientes incluidos en el mismo alcanzó un seguimiento de 12 meses tras el ingreso índice.

Una vez finalizado el año de seguimiento, se revisaron en la base de datos del centro, número de reingresos por IC descompensada, así como mortalidad de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos así recogidos se codificaron en una base Excel sin datos personales.

Esta base es la que fue utilizada para la realización del presente trabajo.

4. Obtención de las muestras de laboratorio

Durante el ingreso se realizaron una extracción sanguínea en las primeras 24-48 horas de ingreso, coincidiendo con la analítica general de rutina, donde se determinaron NT-proBNP y cistatina C. Se realizó a primera hora de la mañana, con el paciente en ayunas y en posición de decúbito supino.

En ambas extracciones se obtuvieron además 2 tubos de suero de 9 ml que se centrifugaron antes de 2 horas, a temperatura ambiente durante 10 minutos a 3000 rpm. A continuación, se realizaron 8 alícuotas que se etiquetaron correctamente y se conservaron a -80°C en dos laboratorios diferentes; la mitad en los propios congeladores del Hospital Clínica Lozano Blesa y la otra mitad en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA). Así mismo, al mismo tiempo que la primera determinación, se obtuvo también 1 tubo de 10 ml de orina, que fue dividido en un máximo de 4 alícuotas y congeladas a -80°C para su conservación y posterior análisis.

Las muestras de los voluntarios sanos fueron obtenidas a partir del Biobanco del Sistema de Salud de Aragón.

Las técnicas utilizadas fueron:

- NT-proBNP: inmunoanálisis por quimioluminiscencia con el analizador Modular Analytics E601 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania)
- Cistatina C: ensayo N Látex, con el sistema BN II (Dade Behring GmbH, Marburg, Germany). Técnica nefelométrica por inmunoensayo potenciado con látex. El coeficiente de variación de la técnica es $\leq 1.8\%$ para un rango de concentraciones entre 0,87 y 4,65 mg/L.

El análisis de la actividad de DPPIV en suero se llevó a cabo en el Laboratorio de Fisiopatología de la Hipertensión Arterial (FISIOPHA), ubicado en el CIBA y perteneciente al Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón.

La actividad de la enzima DPPIV en los sueros se midió mediante una técnica espectrofotométrica adaptada de ¹⁸. Los sueros fueron descongelados en hielo, y aclarados mediante centrifugación (10 minutos a 10.000g).

Para determinar la actividad de DPPIV se utilizó un sustrato artificial, el GPpN (glycylprolyl-p-nitroanilina). El ensayo se realizó por duplicado para suero, utilizando placas multipocillo. En cada pocillo se mezclaron 20 μ l del suero con 180 μ l del tampón de reacción, que contenía: 2.0 mmol/GPpN, 100 mmol/l (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinee-thanesulfonic acid (HEPES) buffer (pH 7.6), 0.12 mol/l NaCl, 5mmol/l KCl, 1.2mmol/l MgSO₄, 8 mmol/l glucose, and 10 mg/ml albúmina de suero bovino.

Se incubó la placa a 37°C durante una hora, transcurrida la cual se detuvo la reacción mediante la adición a cada pocillo de 500 μ l de tampón acetate 1M, pH 4.2. A continuación se determinó la cantidad de p-Nitroanilina liberada por la enzima, midiendo la absorbancia a una longitud de onda de 405 nm en cada pocillo. La actividad enzimática fue calculada en μ mol de p-Nitroanilina liberada por hora, a partir de una curva de calibración realizada con estándares de diluciones seriadas de una solución de p-Nitroanilina.

5. Metodología y análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS (IBM Corporation, Somers, NY, United States) y Jamovi.

Para el descriptivo del estudio, las variables cuantitativas se han definido con una medida de centralización (mediana) y otra de dispersión (desviación típica). Las categóricas con una medida de frecuencia y su porcentaje correspondiente dentro de la N total.

Se ha realizado un estudio para ver la relación de las variables de interés con la mortalidad (estado muerto o vivo) a los 180 y 365 días de seguimiento. Para el contraste de hipótesis en primer lugar se contrasta si siguen o no una distribución normal en los dos grupos de comparación. Como no todas las variables cuantitativas siguen una distribución normal se aplican test no paramétricos y se dan como indicadores de tendencia central la mediana y primer y tercer cuartil).

Para aquellas variables cualitativas se aplican test de comparación de proporciones (chi-cuadrado). Se añaden Odds ratio (OR), con su IC y p-valor. Se indica como Ref. la modalidad de referencia de cada variable cualitativa.

Las probables variables predictoras se estimaron mediante una regresión Cox.

Se realizó un estudio de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier a partir de la actividad de DPPIV estratificada por mediana y por cuartiles.

Se consideró estadísticamente significativo un p valor menor de 0,05.

RESULTADOS

1. La actividad de DPPIV esta disminuida en los pacientes con IC

En primer lugar, se hizo un estudio comparativo tratando de determinar si en los pacientes con IC la actividad sérica de DPPIV se encontraba alterada cuando se comparaba con el grupo control. Así, se obtuvo la siguiente información:

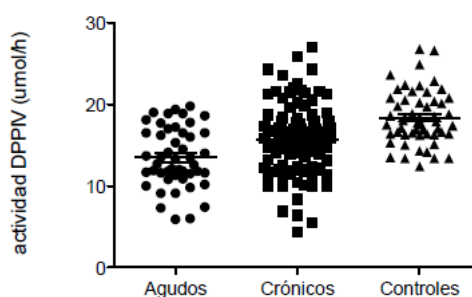


Figura 3. Actividad de DPPIV en controles frente IC aguda/crónica

Según se observa, los pacientes con IC parecen tener unos niveles séricos de actividad de DPPIV inferiores cuando se compara con un grupo control libre de enfermedad. Por tanto, una vez habiendo identificado diferencias notables entre la actividad de la enzima a estudio en pacientes con IC y la población general, nos dispusimos a evaluar si existe una relación entre su actividad y el pronóstico de estos pacientes.

2. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes incluidos en el estudio

De todo el conjunto de datos clínicos y bioquímicos analizado se obtuvo una N final de 80 pacientes, ya que algunos sujetos tuvieron que eliminarse por no disponer de todos los datos necesarios para el análisis, de los cuales 47 (58,8%) fueron mujeres y 33 varones (41,3%). La edad media de la muestra fue de 80,66 años.

Las características demográficas de nuestra muestra de estudio se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 1. Características demográficas de la muestra

	N total	Frecuencia	%
Sexo			
Hombres	80	33	41,3
Mujeres	80	47	58,8
NYHA basal			
I	78	1	1,2
II	78	58	74,4
III	78	19	24,4
Clasificación según FEVI			
ICFEr	74	31	41,9
ICFEp	74	43	58,1
Comorbilidad			
Hª previa HTA	80	68	85
Hª previa cardiopatía isquémica	80	26	32,5
Hª previa DM	80	25	31,3
Hª previa FA/flutter	80	48	60
Hª previa enfermedad renal crónica	80	25	31,3
Hª previa anemia	80	17	21,3
Hª previa EPOC	80	17	21,3
Etiología de IC			
Isquémica	73	17	22,4
Hipertensiva	73	34	44,7
Valvulopatía aórtica	73	8	10,5
Valvulopatía mitral	73	8	10,5
Valvulopatía derecha	73	2	2,6
Enf pulmonar no EPOC	73	3	3,9
Tratamientos previos			
IECA/ARA II	78	59	75,6
Betabloqueantes	78	42	53,8
Ahorradores K	78	26	33,3
Anticoagulantes	78	47	60,3
Antiagregantes	78	33	42,3
Inhibidores DPPIV	78	0	0
	N total	Media(desv típica)	
Días de ingreso	80	10,28 (7,84)	
Edad	80	80,66 (7,91)	
Peso basal (kg)	80	77,55 (22,28)	
Altura (cm)	80	158,33 (14,65)	
FEVI (%)	80	53 (11,95)	
Diámetro aurícula izquierda	80	49,06 (10,34)	
Masa ventricular izquierda	80	123,05 (43,63)	

TAS al ingreso	80	143,36 (27,77)
TAD al ingreso	80	76,42 (16)
FC al ingreso	80	85,59 (22,45)
NT-proBNP al ingreso (pg/mL)	80	5258,90 (5474,82)
CA125 al ingreso (pg/mL)	80	91,38 (101,86)
Cistatina C al ingreso (pg/mL)	80	1,42 (0,44)
Urea al ingreso (g/dL)	80	0,61 (0,24)
Creatinina al ingreso (mg/dL)	80	1,16 (0,44)
Na ⁺ al ingreso (mEq/L)	80	141,90 (3,47)
K ⁺ al ingreso (mEq/L)	80	3,96 (0,46)
Proteínas totales al ingreso (g/dL)	80	6,36 (0,60)
Albúmina al ingreso (g/dL)	80	3,12 (0,42)
Colesterol LDL al ingreso (mg/dL)	80	80,76 (27,93)
Colesterol HDL al ingreso (mg/dL)	80	38,84 (12,83)
Triglicéridos al ingreso (mg/dL)	80	97,89 (38,35)
AST al ingreso (U/L)	80	19,58 (7,96)
ALT al ingreso (U/L)	80	17,68 (9,94)
GGT al ingreso (U/L)	80	60,77 (65,62)
ADE al ingreso (%)	80	16,56 (2,54)
Hb al ingreso (g/L)	80	12,16 (1,93)
Hematocrito al ingreso (%)	80	36,99 (5,74)
Ferritina al ingreso (ng/mL)	80	171,22 (283,09)
Actividad HGF en el ingreso	80	2271,13 (788,04)
Actividad DPPIV en el ingreso	80	13,56 (3,55)
Actividad HGF al mes del alta	80	1977,62 (621,08)
Actividad DPPIV al mes del alta	80	15,28 (4,35)

TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; FC: Frecuencia cardíaca.

3. Valor pronóstico de la actividad sérica de DPPIV en la IC

3.1. Análisis de mortalidad a los 365 días de seguimiento

En la mortalidad al año únicamente se obtiene significación estadística en la variable edad y presencia de enfermedad renal crónica. Así, vemos que la edad se comporta como un factor de riesgo, suponiendo un riesgo de muerte 1,12 veces mayor por cada año que aumenta la edad (p 0,023; intervalo de confianza [Ic] al 95% [1,02; 1,23]).

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen 2,95 veces más riesgo de morir al año de seguimiento por cada unidad que aumenta la cifra de creatinina (p 0,047; Ic al 95% [1,01; 8,73]). Este subgrupo de pacientes presenta, además, tal y como se observa, mayor riesgo de reingreso por IC en los siguientes 365 días tras ser dado de alta del hospital (OR 3,74; Ic al 95% [1,31; 11,4], p 0,014).

Se ha visto que el tratamiento previo con fármacos beta bloqueantes se comporta, aunque sin alcanzar la significación estadística, como factor protector ya que aquellos pacientes que

los toman tienen un 34% más de probabilidad de vivir al año frente los que no (p 0,054; Ic al 95% [0,10; 1,02]).

La actividad aumentada de DPPIV durante la fase de descompensación cardíaca aguda parece tener un papel protector frente a la mortalidad, aunque los datos no llegan a ser significativos (OR 0,85; Ic al 95% [0,68; 1,05]; p 0,132). Característicamente, cuando lo que valoramos son los reingresos al año, vemos que niveles aumentados de la enzima en el ingreso parecen asociarse a mayor riesgo de reingresar por la misma causa en los 12 meses siguientes al alta (OR 1,09; Ic al 95% [11,8; 17,1]; p 0,374).

En cambio, la actividad sérica de DPPIV una vez pasada la fase aguda parece no guardar relación con la mortalidad al año, con un OR próximo a 1 (OR 1,01; Ic al 95% [0,88; 1,15]; p 0,892). Al centrarnos en la tasa de reingresos, niveles aumentados de DPPIV en la consulta de revisión al mes del alta parece jugar un factor protector frente al reingreso (OR 0,88; Ic al 95% [0,76; 1,02]; p 0,080).

Cuando nos fijamos en los niveles de actividad de DPPIV de los pacientes revisados un en consultas un mes tras la descompensación aguda y clasificamos a los pacientes en función de la mediana de actividad, parece que aquellos que presentan una actividad por encima de la mediana presentan mayor riesgo de morir al año de seguimiento que los pacientes con una actividad más baja (OR 2,77; p 0,093; Ic al 95% de [0,85; 10,3]). Sin embargo, no parece haber relación significativa con el riesgo de reingreso hospitalario.

Asimismo, al clasificar a los pacientes por cuartiles según el nivel de actividad de DPPIV al mes del ingreso, no obtenemos diferencias estadísticamente significativas, pero parece ser que aquellos cuya actividad se encuentra en el Q3 presentan 2,31 veces más de riesgo de morir al año (p 0,289; Ic al 95 [0,50; 12,1]). Niveles elevados parecen proteger frente al reingreso.

Los pacientes que se encuentran en una clase funcional basal de la NYHA grado III tienen significativamente más riesgo de reingresar por IC en los siguientes 365 días tras ser dados de alta frente aquellos que se encuentran en clase funcional I-II (p 0,024; OR 3,65; Ic al 95% [1,18; 12,4]).

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 2a. Resultados a los 365 días de seguimiento.

MORTALIDAD A LOS 365 DÍAS					
	N total	Vivos	Muertos	OR	p
	N=80	N=60	N=20		
Edad	82,4 [77,4; 85,8]	82,1 [76,4; 84,9]	85,4 [80,6; 88,4]	1,12 [1,02- 1,23]	0,023
Hª de enf renal crónica					

No	55 (68,8%)	45 (81,8%)	10 (18,2%)	Ref.	Ref.
Sí	25 (31,2%)	15 (60%)	10 (40%)	2,95 [1,10; 8,73]	0,047
Hª de toma de betabloqueantes					
No	36 (46,2%)	24 (66,7%)	12 (33,3%)	Ref.	Ref.
Sí	42 (53,8%)	36 (85,7%)	6 (14,3%)	0,34 [1,10; 1,02]	0,054
NT- proBNP al ingreso	3455 [1770; 7133]	3276 [1598; 6616]	4714 [2858; 8117]	1,00 [1,00; 1,00]	0,097
HGF en el ingreso	2016 [1687; 2655]	2015 [1627; 2434]	2531 [1822; 3517]	1,00 [1,00; 1,00]	0,075
DPPIV durante el ingreso	12,6 [11,6; 16,5]	13,0 [11,6; 17,3]	12,2 [11,2; 14,0]	0,85 [0,68; 1,05]	0,132
DPPIV al mes	15,5 [12,1; 17,1]	14,8 [12,1; 17,1]	16,1 [13,4; 17,1]	1,01 [0,88; 1,15]	0,892
DPPIV al mes (mediana)					
<= mediana	31 (50%)	26 (83,9%)	5 (16,1%)	Ref.	Ref.
>= mediana	31 (50%)	20 (64,5%)	11 (35,5%)	2,77 [0,85; 10,3]	0,093
DPPIV al mes (cuartiles)					
Q1	15 (24,2%)	11 (73,3%)	4 (26,7%)	Ref.	Ref.
Q2	16 (25,8%)	15 (93,8%)	1 (6,25%)	0,21 [0,01; 1,78]	0,164
Q3	15 (24,2%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	2,31 [0,50; 12,1]	0,289
Q4	16 (25,8%)	12 (75,0%)	4 (25,0%)	0,92 [0,17; 5,03]	0,921
REINGRESOS A LOS 365 DÍAS					
	N total	No reingresados	Reingresados	OR	p
	N=70	N=41	N=29		
NYHA basal					
II	49 (73,1%)	32 (65,3%)	12 (34,7%)	Ref.	Ref.
III	18 (26,9%)	6 (33,3%)	12 (66,7%)	3,65 [1,18; 12,4]	0,024

Hª de enf renal crónica					
No	48 (68,6%)	33 (68,8%)	15 (31,2%)	Ref.	Ref.
Sí	22 (31,4%)	8 (36,4%)	14 (63,6%)	3,74 [1,31; 11,4]	0,014
Hª previa de HTA					
No	11 (15,7%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	Ref.	Ref.
Sí	59 (84,3%)	32 (54,2%)	27 (45,8%)	3,55 [0,81; 27,2]	0,099
DPPIV durante el ingreso	13,5 [11,6; 17,0]	12,2 [11,0; 16,5]	14,5 [11,8; 17,1]	1,09 [0,90; 1,33]	0,374
DPPIV al mes	15,5 [12,6; 17,2]	15,9 [14,0; 19,9]	14,2 [11,7; 16,3]	0,88 [0,76; 1,02]	0,080
DPPIV al mes (mediana)					
<= mediana	27 (50%)	15 (55,6%)	12 (44,4%)	Ref.	Ref.
>= mediana	27 (50%)	18 (66,7%)	9 (33,3%)	0,63 [0,20; 1,92]	0,421
DPPIV al mes (cuartiles)					
Q1	11 (20,4%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)	Ref.	Ref.
Q2	16 (29,6%)	11 (68,8%)	5 (31,2%)	0,28 [0,05; 1,39]	0,121
Q3	12 (22,2%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)	0,43 [0,07; 2,33]	0,333
Q4	15 (27,8%)	11 (73,3%)	4 (26,7%)	0,23 [0,04; 1,18]	0,079
MUERTE O REINGRESO A LOS 365 DÍAS					
	N total	No muerte o reingreso	Muerte o reingreso	OR	p
	N=78	N=41	N=37		
Edad	82,3 [77,1; 85,6]	81,1 [75,5; 84,6]	82,9 [80,2; 86,1]	1,06 [0,99; 1,13]	0,075
Sexo					
Femenino	46 (59,0%)	29 (63,0%)	17 (37,0%)	Ref.	Ref.
Masculino	32 (41,0%)	12 (37,5%)	20 (62,5%)	2,79 [1,10;	0,030

				7,34]	
Hª de enf renal crónica					
No	53 (67,9%)	33 (62,3%)	20 (37,7%)	Ref.	Ref.
Sí	25 (32,1%)	8 (32,0%)	17 (68,0%)	3,42 [1,27; 9,91]	0,015
NHYA basal					
II	56 (74,7%)	32 (57,1%)	24 (42,9%)	Ref.	Ref.
III	19 (25,3%)	6 (31,6%)	13 (68,4%)	2,82 [0,95; 9,21]	0,061
NT-proBNP al ingreso	3350 [1741; 6917]	3160 [1456; 5829]	4403 [2180; 7522]	1,00 [1,00; 1,00]	0,074
DPPIV al mes	15,5 (12,2; 17,2]	15,9 [14,0; 19,9]	14,2 [11,5; 16,4]	0,88 [0,77; 1,00]	0,057
DPPIV al mes (mediana)					
<= mediana	30 (50%)	15 (50,0%)	15 (50,0%)	Ref.	Ref.
>= mediana	30 (50%)	18 (60,0%)	9 (40,0%)	0,67 [0,24; 1,89]	0,452
DPPIV al mes (cuartiles)					
Q1	14 (23,3%)	4 (28,6%)	10 (71,4%)	Ref.	Ref.
Q2	16 (26,7%)	11 (68,8%)	5 (31,2%)	0,20 [0,04; 0,91]	0,037
Q3	14 (23,3%)	7 (50,0%)	7 (50,0%)	0,42 [0,08; 2,00]	0,280
Q4	16 (26,7%)	11 (68,8%)	5 (31,2%)	0,20 [0,04; 0,91]	0,037

3.2. Análisis de mortalidad a los 180 días de seguimiento

Hemos observado que la presencia de anemia al ingreso se asocia a un riesgo de muerte 6,09 veces mayor (p 0,011; Ic al 95% [1,54; 25,6]).

La actividad de DPPIV durante el ingreso podría estar relacionada con la mortalidad de estos pacientes y es que, aunque las observaciones no alcanzan la significación estadística, vemos que unos niveles de actividad enzimática aumentados parecen asociarse a un menor riesgo de fallecimiento a los 180 días de seguimiento (p 0,078; OR 0,76; Ic al 95% [0,56; 1,03]).

En cambio, niveles aumentados de DPPIV en el momento agudo parecen comportarse con factor de riesgo para el reingreso en los siguientes 180 días (OR 1,16; Ic al 95% [0,92; 1,47]; p 0,199)

El tratamiento previo con fármacos beta bloqueantes parece comportarse de nuevo como un factor protector para estos pacientes, ya que según nuestra observación aquellos que los tomaban tendrían 0,22 veces más de probabilidad de estar vivo a los 180 días siguientes frente a los que no los tomaban, aunque no son datos estadísticamente significativos (p 0,054; Ic al 95% [0,97-35,4]).

Los niveles de NT-proBNP al ingreso parecen no estar asociados a la mortalidad a los 180 días según nuestro análisis (OR 1,00; p 0,037; Ic al 95% [1,00; 1,00]).

En este contexto, cuando evaluamos la mediana de actividad de DPPIV en la revisión al mes en consultas no encontramos diferencias significativas en cuanto a mortalidad (p 0,736; OR 1,28; Ic al 95% [0,30; 9,96]) aunque niveles aumentados parecen relacionarse con un mayor riesgo de muerte en este período. Los pacientes con niveles altos de DPPIV una vez pasado el momento agudo, podrían tener menos riesgo de reingreso a los 180 días del alta (OR 0,87; Ic al 95% [0,74; 1,01]; p 0,063).

De forma característica, cuando miramos la actividad sérica de DPPIV en el control ambulatorio del paciente y clasificamos a los mismos en cuartiles, observamos que aquellos pacientes con una actividad sérica mayor presentan un menor riesgo de reingreso y/o muerte en los 180 días siguientes al alta ((Q2: OR 0,27; Ic al 95% [0,05; 1,21]; p 0,088) (Q3: OR 0,43; Ic al 95% [0,09; 2,00]; p 0,289) (Q4: OR 0,20; Ic al 95% [0,04; 0,94]; p 0,041)).

Lo que sí que parece guardar relación con el riesgo de reingreso por el mismo motivo en este período de seguimiento es la clase funcional según la NHYA basal del paciente y es que, según los datos obtenidos, aquellos pacientes que en el momento de ingresar se encuentran en una clase funcional III tienen 5,50 veces más riesgo de reingreso a los 180 días por IC (p 0,003; Ic al 95% [1,74; 18,7]). También, la enfermedad renal crónica aumenta el riesgo de reingreso por la misma causa hasta 3,46 veces más que aquellos pacientes que presentan cifras de creatinina conservadas (p 0,024; Ic al 95% [1,18; 10,5]).

Los resultados del estudio a 180 días de seguimiento quedan recogidos en la siguiente tabla:

Tabla 2b. Resultados a los 180 días de seguimiento.

MORTALIDAD A LOS 180 DÍAS					
	N total	Vivos	Muertos	OR	p
	N=80	N=20	N=60		

Edad	82,4 [77,4; 85,8]	82 [77,0; 85,2]	85,4 [82,0; 88,7]	1,13 [0,99; 1,28]	0,068
NT-proBNP al ingreso	3455 [1770; 7133]	3375 [1611; 6817]	5026 [2530; 13440]	1,00 [1,00; 1,00]	0,037
Hª previa anemia					
No	63 (78,8%)	58 (92,1%)	5 (7,94%)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
Sí	17 (21,2%)	11 (64,7%)	6 (35,3%)	6,09 [1,54; 25,6]	0,011
NT-proBNP al ingreso	3455 [1770; 7133]	3375 [1611; 6817]	5026 [2530; 13440]	1,00 [1,00; 1,00]	0,037
DPPIV en el ingreso	12,6 [11,6; 16,5]	12,6 [11,6; 17,0]	12,5 [8,60; 13,7]	0,76 [0,56; 1,03]	0,078
Hª de toma de betabloqueantes					
No	36 (46,2%)	29 (80,6%)	7 (19,4%)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
Sí	42 (53,8%)	40 (95,2%)	2 (4,76%)	0,22 [0,03; 1,03]	0,054
DPPIV al mes	15,5 [12,1; 17,1]	15,3 [12,2; 17,0]	16,0 [11,7; 19,0]	1,00 [0,85; 1,18]	0,984
DPPIV al mes (mediana)					
<= mediana	31 (50%)	27 (87,1%)	4 (12,9%)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
>= mediana	31 (50%)	26 (83,9%)	5 (16,1%)	1,28 [0,30; 9,96]	0,736
DPPIV al mes (cuartiles)					
Q1	15 (24,2%)	12 (80,0%)	3 (20,0%)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
Q2	16 (25,8%)	15 (93,8%)	1 (6,25%)	0,30 [0,01; 2,94]	0,318
Q3	15 (24,2%)	13 (86,7%)	2 (13,3%)	0,64 [0,06; 4,89]	0,665
Q4	16 (25,8%)	13 (81,2%)	3 (18,8%)	0,93 [0,13; 6,35]	0,935
REINGRESO A LOS 180 DÍAS					
	N total	No reingreso	Reingreso	OR	p
	N=72	N=50	N=22		
Hª de enf renal crónica					

No	50 (69,4%)	39 (78,0%)	11 (22,0%)	Ref.	Ref.
Sí	22 (30,6%)	11 (50,0%)	11 (50,0%)	3,46 [1,18; 10,5]	0,024
NHYA basal					
II	51 (73,9%)	40 (78,4%)	11 (21,6%)	Ref.	Ref.
III	18 (26,1%)	7 (38,9%)	11 (61,1%)	5,50 [1,74; 18,7]	0,003
Cistatina C al ingreso	1,37 [1,10; 1,68]	1,32 [1,04; 1,62]	1,48 [1,25; 1,82]	2,75 [0,83; 9,08]	0,096
HGF al mes	1842 [1554; 2426]	1797 [1515; 2318]	2003 [1630; 2787]	1,00 [1,00; 1,00]	0,077
DPPIV en el ingreso	13,0 [11,6; 16,9]	12,1 [11,5; 16,5]	16,0 [12,0; 18,1]	1,16 [0,92; 1,47]	0,199
DPPIV al mes	15,7 (12,9; 17,2]	16,2 [14,1; 18,6]	14,1 [11,5; 16,0]	0,87 [0,74; 1,01]	0,063
DPPIV al mes (mediana)					
<= mediana	27 (48,2%)	16 (59,3%)	14 (40,7%)	Ref.	Ref.
>= mediana	29 (51,8%)	22 (75,9%)	7 (24,1%)	0,47 [0,14; 1,49]	0,201
DPPIV al mes (cuartiles)					
Q1	11 (19,6%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)	Ref.	Ref.
Q2	16 (28,6%)	11 (68,8%)	5 (31,2%)	0,40 [0,07; 1,98]	0,262
Q3	14 (25,0%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)	0,35 [0,06; 1,87]	0,225
Q4	15 (26,8%)	12 (80,0%)	3 (20,0%)	0,23 [0,03; 1,26]	0,091
MUERTE O REINGRESO A LOS 180 DÍAS					
	N total	No muerte o reingreso	Muerte o reingreso	OR	p
	N=78	N=48	N=30		
Edad	82,3 [77,1; 85,6]	82,0 [76,1; 85,2]	82,7 [79,5; 86,1]	1,04 [0,98; 1,11]	0,220

Sexo					
Femenino	46 (59,0%)	32 (69,6%)	14 (30,4%)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
Masculino	32 (41,0%)	16 (50,0%)	16 (50,0%)	2,25 [0,88; 5,89]	0,089
Hª de enf renal crónica					
No	53 (67,9%)	38 (71,7%)	15 (28,3%)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
Sí	25 (32,1%)	10 (40,0%)	15 (60,0%)	3,71 [1,37; 10,5]	0,009
NHYA basal					
II	56 (74,7%)	38 (67,9%)	18 (32,1%)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
III	19 (25,3%)	7 (36,8%)	12 (63,2%)	3,52 [1,20; 11,1]	0,022
NT-proBNP al ingreso	3350 [1741; 6917]	3192 [1549; 6121]	4714 [2167; 7562]	1,00 [1,00; 1,00]	0,062
Cistatina C al ingreso	1,38 [1,11; 1,70]	1,29 [0,99; 1,60]	1,52 [1,28; 1,76]	3,26 [1,07; 9,99]	0,038
DPPIV durante el ingreso	12,6 [11,6; 16,5]	12,3 [11,5; 16,5]	12,7 [11,7; 16,5]	0,98 [0,82; 1,18]	0,850
DPPIV al mes	15,5 (12,2; 17,2]	15,9 [13,9; 19,0]	14,1 [11,4; 16,3]	0,88 [0,77; 1,00]	0,054
DPPIV al mes (mediana)					
<= mediana	30 (50%)	16 (53,3%)	14 (46,7%)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
>= mediana	30 (50%)	20 (66,7%)	10 (33,3%)	0,58 [0,20; 1,65]	0,308
DPPIV al mes (cuartiles)					
Q1	14 (23,3%)	5 (35,7%)	9 (64,3%)	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>
Q2	16 (26,7%)	11 (68,8%)	5 (31,2%)	0,27 [0,05; 1,21]	0,088
Q3	14 (23,3%)	8 (57,1%)	6 (42,9%)	0,43 [0,09; 2,00]	0,289
Q4	16 (26,7%)	12 (75,0%)	4 (25,0%)	0,20 [0,04; 0,94]	0,041

3.3. Supervivencia a los 180 días de seguimiento

Se ha realizado un análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier en los distintos subgrupos de la muestra.

Al estudiar la tasa de eventos a los 180 días (considerando como tales fallecimiento o reingreso por IC) obtenemos que existe una menor supervivencia en aquellos pacientes que se encuentran en el cuartil 1 (Log Rank 0,045 cuando se compara con Q2; Log Rank 0,024 cuando se compara con Q3), esto es, aquellos pacientes que presentan los niveles de actividad de DPPIV más disminuidos cuando se les reevalúa al mes en consultas tienen mayor tasa de muerte y/o reingreso por IC a los 3 meses. La mediana de supervivencia en el Q1 de 84 días (el 66,7% de los pacientes presentan el evento).

No se ha alcanzado el 50% de eventos en los demás cuartiles.

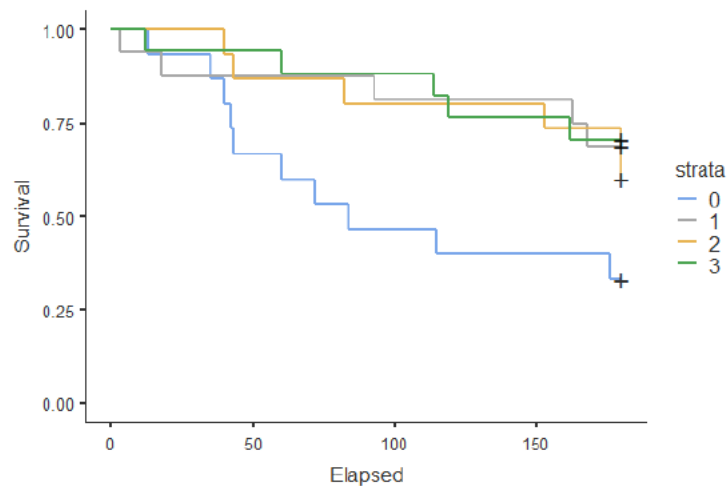


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para muerte o reingreso a los 180 días según cuartiles de actividad DPPIV al mes del alta. Q1=0, Q2=1, Q3=2, Q4=3.

En cambio, cuando se realiza las mediciones de forma independiente y se considera que el evento de interés es exclusivamente muerte o reingreso por IC a los 180 días de seguimiento, no encontramos diferencias en cuanto a la supervivencia de nuestros pacientes, tal y como se observa a continuación.

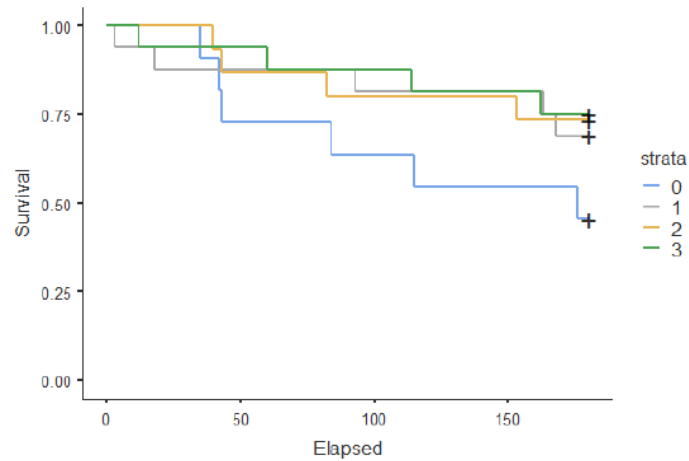


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para reingreso por IC a los 180 días según cuartiles de actividad DPPIV al mes del alta. $Q1=0$, $Q2=1$, $Q3=2$, $Q4=3$.

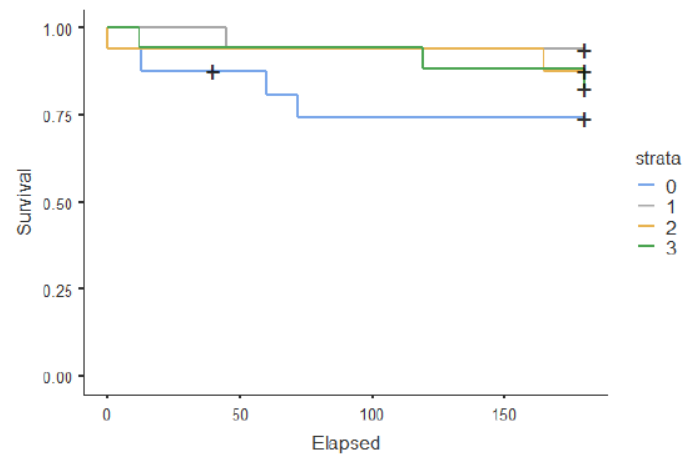


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para muerte a los 180 días según cuartiles de actividad DPPIV al mes del alta. $Q1=0$, $Q2=1$, $Q3=2$, $Q4=3$.

3.4. Supervivencia a los 365 días de seguimiento

Cuando llevamos el período de seguimiento a los 365 días para valorar la aparición eventos (considerando como tales fallecimiento o reingreso por IC) obtenemos nuevamente que existe una menor supervivencia en aquellos pacientes que se encuentran en el primer cuartil (Log Rank 0,021 cuando se compara con Q2; Log Rank 0,057 cuando se compara con Q3; Log Rank 0,018 cuando se compara con Q4).

La mediana de sobrevivencia de los pacientes dentro del Q1 es de 84 días (el 73,3% de los pacientes presentan el evento).

No se ha alcanzado el 50% de eventos en los demás cuartiles.

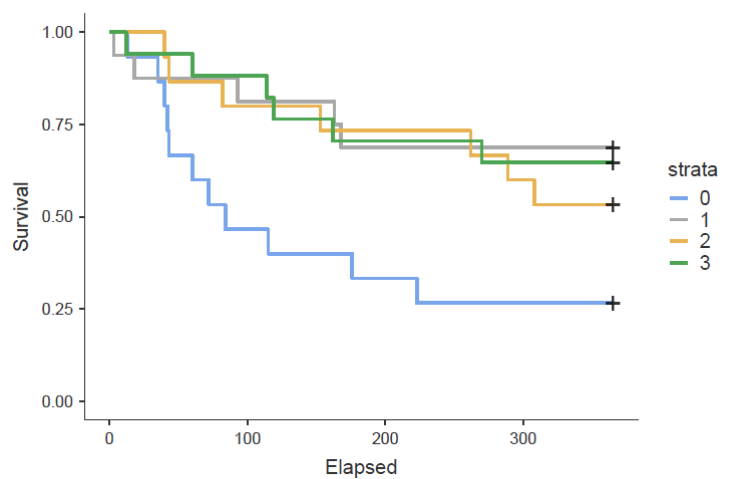


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier para muerte o reingreso a los 365 días de seguimiento según cuartiles de actividad DPPiV al mes del alta. Q1=0, Q2=1, Q3=2, Q4=3.

Al realizar estas mediciones de forma independiente, considerando el evento de interés muerte o reingreso por IC a los 365 días de seguimiento, observamos que, en el caso de la mortalidad al año, los pacientes que se encuentran en el cuartil 2 sobreviven significativamente más que aquellos que se encuentran en el cuartil 3 (Log Rank 0,019). No encontramos diferencias en el resto de cuartiles.

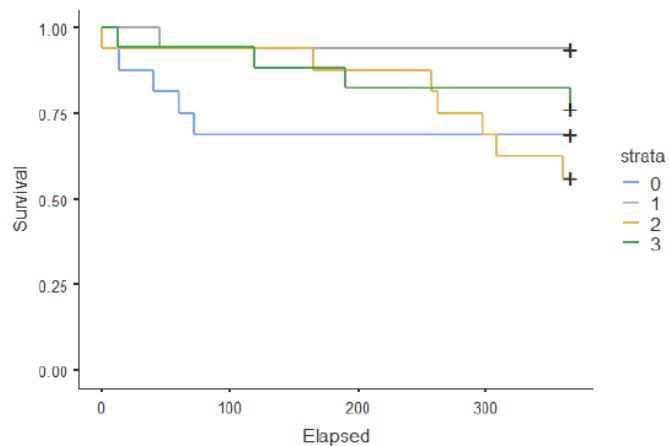


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad a los 365 días de seguimiento según cuartiles de actividad DPPiV al mes del alta. Q1=0, Q2=1, Q3=2, Q4=3.

Tampoco se han hallado diferencias significativas cuando nos centramos en el reingreso por IC como evento de interés.

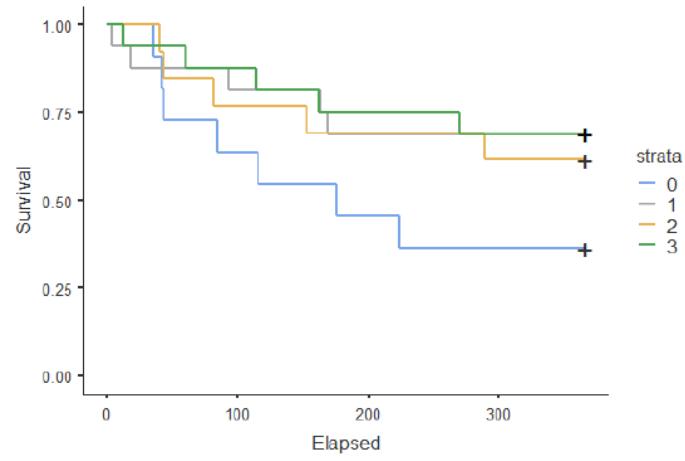


Figura 9. Curva de Kaplan-Meier para reingreso por IC a los 365 días de seguimiento según cuartiles de actividad DDPV al mes del alta. $Q1=0$, $Q2=1$, $Q3=2$, $Q4=3$.

DISCUSIÓN

La IC es una situación clínica muy prevalente en nuestro medio, con elevado impacto sociosanitario en los pacientes y responsable de hasta un 16% de muertes anuales en aquellas personas que la padecen.² Parámetros como la clase funcional de la NYHA, la FEVI estimada por ecocardiografía o niveles plasmáticos de BNP y proBNP han sido clásicamente utilizados para valorar la disfunción cardíaca y el grado de congestión de los pacientes de cara a un menor manejo a corto y largo plazo.⁸

Sin embargo, en los últimos años la aparición de nuevos biomarcadores que nos permitan evaluar a estos pacientes de una forma más precisa ha revolucionado el escenario de la IC. Es por eso que moléculas como la DPPIV, el CA 125 o el HGF están siendo ampliamente estudiadas en la actualidad.

En este estudio, se han obtenido datos contradictorios en cuanto al valor que podemos otorgar a la actividad sérica de DPPIV en los pacientes con IC de cara a estimar su pronóstico cuando los estudiamos a medio y largo plazo (180 y 365 días respectivamente), probablemente debido a un tamaño muestral pequeño que ha limitado la significación estadística.

Así, al estudiar la mortalidad tanto a 180 como a 365 días observamos que unos niveles séricos de actividad de DPPIV aumentados durante el ingreso parecen desempeñar un factor protector, asociándose a un menor riesgo de muerte cuando se les compara con los pacientes que presentan niveles séricos de actividad inferiores durante el ingreso, aunque no de forma significativa. Revisando la literatura, encontramos un estudio llevado a cabo por Dos Santos *et al.*⁸ en el que quisieron valorar cómo se relacionaba la concentración plasmática de DPPIV en los pacientes ingresados por IC aguda con la mortalidad a los 6 meses de seguimiento. Observaron que una concentración plasmática elevada de DPPIV se relacionaba con un mayor riesgo de mortalidad en ese tiempo.

Por otro lado, Shigeta *et al.*¹⁹ seleccionaron un grupo de ratas con IC y DM farmacológicamente inducida en las que midieron la expresión sanguínea de DPPIV concluyendo que el grupo con IC presentaba una sobreexpresión enzimática cuando se comparaba con el grupo control. Sin embargo, es llamativo que estos mismos autores vieron que los pacientes con IC secundaria a HTA mostraban una actividad enzimática disminuida cuando se comparaban con el grupo control. ¿Podría explicarse esta circunstancia suponiendo que para las distintas etiologías de IC cambia la forma y grado de expresión de DPPIV? Es una pregunta para la que todavía no se ha encontrado respuesta.

Sauvé *et al.* llevaron a cabo un estudio²⁰ con ratones no diabéticos a los que se les inició tratamiento con vildagliptina, un inhibidor de la DPPIV. Vieron que tras sufrir un IAM y a las cuatro semanas de seguimiento mostraban mejoría de la función cardíaca, aumento de supervivencia y menor grado de remodelado, fibrosis y apoptosis celular cardíacos cuando se comparaban con el grupo control (ratones tratados con metformina). Parece ser que al inhibir farmacológica o genéticamente la DPPIV se consigue un efecto protector de la función cardíaca en tanto que se ha conseguido disminuir la presión telediastólica, la rigidez e hipertrofia del

músculo cardíaco y mejorar la función sistólica en ratas y ratones, diabéticos y no diabéticos, sobre los que se han llevado a cabo múltiples ensayos. Asimismo, parece mejorar el filtrado glomerular consiguiendo un aumento de la diuresis y de la natriuresis.⁸

En este contexto, Lourenço y colegas²¹ realizaron un estudio prospectivo en el que siguieron durante seis meses a 164 pacientes dados de alta del hospital con diagnóstico de IC descompensada. La determinación sanguínea de DPPIV al alta permitió ver que de forma significativa los pacientes con niveles sanguíneos más altos eran aquellos que se asociaban a una mayor mortalidad al finalizar el período de seguimiento.

La misma autora analizó un grupo de 264 pacientes a los que se les había diagnosticado IC al menos hacía seis meses, llevaban un tratamiento médico optimizado, sin iDPPIV y contaban con un ecocardiograma realizado en el último año que mostraba una FEVI deprimida. Se observó que varias condiciones alteraban los niveles séricos de actividad de DPPIV y que, concretamente en el caso de la IC, una actividad enzimática aumentada en la fase estable del paciente se relacionaba con un aumento de la mortalidad en estos pacientes.²² Estos hallazgos son equiparables a los obtenidos en nuestro estudio.

Por otro lado, en nuestro estudio al mirar qué asociación existe entre la actividad de DPPIV y el reingreso por la misma causa en los siguientes 180 y 365 días, hemos encontrado una relación inversamente proporcional, es decir, que aquellos pacientes en los que se registra una actividad sérica aumentada durante el ingreso parecen reingresar más en el período descrito, aunque de nuevo la asociación no es significativa.

The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53) es un ensayo clínico multicéntrico, randomizado y doble ciego en el que se incluyeron un total de 16.492 pacientes con DM tipo 2 con HbA1c entre 6,5 y 12% que presentaban además otros factores de riesgo cardiovascular o bien enfermedad cardiovascular ya establecida. Se clasificaron en dos grupos; uno de ellos recibió tratamiento con saxagliptina a dosis de 5 mg/día ajustado a función renal y el otro placebo. Como objetivos primarios del estudio se incluyeron muerte por causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular agudo (ACV) isquémico. La hospitalización por IC fue uno de los objetivos secundarios, junto con la revascularización coronaria y la aparición de angina inestable. La media de seguimiento fue de 2,1 años. Se midió el NT-proBNP basal al inicio del estudio y a los dos años de tratamiento. Se observó que los pacientes que habían recibido tratamiento con el iDPPIV tenían mejor control glucémico y un cociente albúmina-creatinina menor respecto al grupo control. Sin embargo, se vio un aumento del riesgo relativo de hospitalización del 27% en el grupo que había recibido tratamiento con saxagliptina (3,5% vs. 2,8%; HR 1,27; Ic al 95% [1,07–1,51]; p 0,007), especialmente en los primeros 12 meses de tratamiento, aunque se atribuyó a que en este grupo de pacientes, existía una mayor prevalencia de factores predictores de mal pronóstico como fueron los que ya habían tenido algún episodio de IC, una TFG ≤ 60 mL/min o concentraciones de NT- proBNP elevados al comienzo del estudio. A la hora de evaluar el riesgo de reingreso por IC después del alta así como el riesgo de muerte por esta causa no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.²³

Por su parte, *The Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE)* ²⁴ un ensayo clínico multicéntrico, randomizado y doble ciego tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con alogliptina ajustado a función renal (25mg/día en sujetos con una TFG >60 ml/min) y el grupo control en cuanto a los objetivos primarios y secundarios del mismo. Este estudio incluyó a 5.380 pacientes diabéticos con una HbA1c de entre 6,5% a 11% que habían padecido un IAM entre los 15 a 90 días previos a la aleatorización. Los objetivos primarios eran, igual que en el anterior, muerte por causa cardiovascular, IAM y ACV. El tiempo medio de seguimiento fueron 18 meses.

Más tarde, el ensayo *Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes (VIVID)*, evaluó la eficacia del tratamiento con vildagliptina. Para ello, se seleccionaron un total de 254 pacientes con DM tipo 2, una HbA1c de entre 6,5% y 10% e historia de IC con clase funcional I-III de la NYHA. Se dividió la muestra en un grupo al que se le administró tratamiento con 50mg de vildagliptina y otro al que se le dio placebo. El objetivo primario era la FEVI, que se midió en todos los pacientes al comienzo del estudio y después de 52 semanas de seguimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la FEVI entre ambos grupos, aunque en el grupo tratado con vildagliptina se observó un aumento del volumen telediastólico y del volumen telesistólico. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de hospitalización por IC entre ambos grupos. ²⁵

Apenas existe literatura sobre qué papel podría desempeñar la medición de actividad de DPPIV una vez se ha superado el ingreso y el paciente se ha estabilizado. En nuestro estudio, hemos visto que cuando medimos la actividad enzimática en la fase estable del paciente y los clasificamos por cuartiles, aquellos que se encuentran en el Q3 tienen mayor riesgo de muerte a los 365 días de seguimiento frente a los que se encuentran en Q2, si bien esta relación no parece repetirse en Q4. Sin embargo, y aunque no son datos significativos, parece que dicha medición no se asocia con el riesgo de reingreso por IC al año.

Es necesario resaltar, por un lado, el hecho de que la mayoría de estudios de los que disponemos actualmente miden la concentración sérica de DPPIV y que, en nuestro estudio, hemos basado las observaciones en la actividad enzimática y no su concentración en suero. Además, gran parte de los estudios disponibles sobre DPPIV se han realizado a partir de modelos animales. Estas condiciones serían posibles explicaciones al por qué los datos que se han observado en este estudio difieren notablemente de gran parte de la literatura actual.

BIBLIOGRAFIA

1. Manzano Espinosa L, editor. Manual práctico de manejo integral del paciente con insuficiencia cardíaca crónica. 4^o edición. Madrid; 2018.
2. Montes-Santiago J, Arévalo Lorigo JC, Cerqueiro González JM. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2014; 142(1):3–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(14\)70075-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(14)70075-2).
3. Ponikowski P, Anker SD, Cowie MR, Force TL. Heart failure : preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014; 1: 4–25.
4. Javaloyes P, Marquina V, Llorens P. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia: ¿Nueva entidad?. *CorSalud* [Internet]. 2018; 10 (3): 242-249. Disponible en: <<http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/358/768>>
5. Orabi B, Kaddoura R, Omar AS, Carr C, Alkhulaifi A. Molecular and clinical roles of incretin-based drugs in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018; 23(3): 363–76.
6. Tibaldi JM. Incorporating incretin-based therapies into clinical practice for patients with type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2014; 31(3):289–317.
7. Neumiller JJ. Incretin-Based Therapies. *Med Clin North Am* [Internet]. 2015; 99(1):107–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.013>
8. Salles TA, dos Santos L, Barauna VG, Girardi ACC. Potential role of dipeptidyl peptidase IV in the pathophysiology of heart failure. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(2):4226–49.
9. Kobara Y, Hasegawa H, Hirose M, Takano H, Kobayashi Y. Analysis of the Correlation between the Myocardial Expression of DPP-4 and the Clinical Parameters of Patients with Heart Failure. *Int Heart J*. 2018; 59(6):1303–11.
10. Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, Pacheco BPM, Lessa LMA, Malnic G, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Physiol*. 2011;301(2):355–63.
11. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* [Internet]. 2013;19(5):567–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3128>
12. Skov J, Holst JJ, Gøtzte JP, Frøkiær J, Christiansen JS. Glucagon-like peptide-1: effect on pro-atrial natriuretic peptide in healthy males. *Endocr Connect*. 2013;3(1):11–6.
13. Takahashi A, Asakura M, Ito S, Min K, Shindo K, Yan Y, et al. Dipeptidyl-peptidase IV inhibition improves pathophysiology of heart failure and increases survival rate in pressure-overloaded mice. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2013; 304(10): 1361–9.

14. Hawkrigde AM, Heublein DM, Bergen HR, Cataliotti A, Burnett JC, Muddiman DC. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci*. 2005; 102(48):17442–7.
15. Miller WL, Phelps MA, Wood CM, Schellenberger U, Van Le A, Perichon R, et al. Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-Type natriuretic peptide in Patients with chronic heart failure. *Circ Hear Fail*. 2011; 4(3):355–60.
16. Salvucci O, Yao L, Villalba S, Sajewicz A, Pittaluga S, Tosato G. Regulation of endothelial cell branching morphogenesis by endogenous chemokine stromal-derived factor-1. *Blood*. 2002; 99(8): 2703–11.
17. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2016; 69(12):1167. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-esc-2016-sobre-el/articulo/90460340/>
18. Pacheco BP, Crajinas RO, Couto GK, Davel AP, Lessa LM, Rossoni LV, Girardi AC. Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2011, 29(3): 520-8.
19. Shigeta T, Aoyama M, Bando YK, Monji A, Mitsui T, Takatsu M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 modulates left ventricular dysfunction in chronic heart failure via angiogenesis-dependent and-independent actions. *Circulation*. 2012; 126(15):1838–51.
20. Sauv e M, Ban K, Abdul Momen M, Zhou YQ, Henkelman RM, Husain M, et al. Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes after myocardial infarction in mice. *Diabetes*. 2010; 59(4):1063–73.
21. Lourenço P, Friões F, Silva N, Guimarães JT, Bettencourt P. Dipeptidyl peptidase IV and mortality after an acute heart failure episode. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013; 62(2):138–42.
22. Lourenço P, Silva S, Cunha F, Pereira J, Ribeiro A, Silva N, et al. Dipeptidyl peptidase-IV in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017; 241:249–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.042>
23. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014; 130(18):1579–88.
24. Scirica BM, White WB, McMurray J, Zannad F. Saxagliptin, alogliptin, and cardiovascular outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(5): 483–4.

25. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(14): 1327-35.

