

# TRABAJO FIN DE GRADO



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

## **VALORES DE LABORATORIO EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA**

Tutor: Dra. Susana Sánchez Ramón

Autor: Esther de Ponga López

Curso académico: 2019/2020

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Insuficiencia cardíaca	1
Epidemiología e importancia de la IC	2
Fisiopatología	2
Formas clínicas	4
Diagnóstico	6
Pronóstico y seguimiento	7
MATERIAL Y MÉTODOS	8
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
Diagrama de flujo	9
Comentario de los artículos seleccionados	10
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

## INTRODUCCIÓN

### Insuficiencia cardíaca

Aunque el concepto de Insuficiencia cardíaca es diverso y complejo y ha ido cambiando con el paso de los años, la realidad es que las principales instituciones de cardiología lo definen de forma similar.

Las guías actuales de la *American College of Cardiology Foundation (ACCF)* y de la *American Heart Association (AHA)*, definen la insuficiencia cardíaca, como “un síndrome clínico complejo, resultado de la alteración estructural o funcional del llenado ventricular o de la expulsión de sangre, lo cual genera a su vez síntomas cardinales”. (1)

Por otro lado la *European Society of Cardiology (ESC)*, la define como “un síndrome clínico complejo en el que convergen distintas enfermedades cardíacas o sistémicas, en el cual los pacientes presentan síntomas y signos típicos, como consecuencia de una anomalía en la estructura o función cardíaca”. (2)

Los síntomas y signos típicos son: disnea (síntoma más frecuente), ortopnea, disnea paroxística nocturna, astenia, signos de congestión sistémica (ingurgitación yugular, edemas con fóvea etc.), signos de hipoperfusión periférica (frialdad, cianosis acra, oliguria etc.) y en la auscultación ritmo de galope (con tercer y cuarto ruido), crepitantes húmedos inspiratorios (frecuentemente solo durante las reagudizaciones) o incluso abolición del murmullo vesicular en presencia de un derrame pleural.

Por tanto, antes de la fase sintomática, los pacientes presentan anomalías cardíacas estructurales o funcionales del ventrículo izquierdo, producidas por distintas etiologías:

En los países industrializados la principal causa etiológica, tanto en hombres como en mujeres, es la cardiopatía isquémica (explica del 60-75% de los casos). Así mismo la hipertensión arterial mantenida será también una importante causa de desarrollo de IC en un alto porcentaje de casos. (3)

Por otro lado podemos encontrar otros factores que son causa principal de IC en otros países, como la cardiopatía reumática en África y Asia o la Enfermedad de Chagas en Sudamérica.

Debemos destacar que aunque estas son las causas principales de IC con fracción de eyección reducida, pueden diferir de aquellas de la IC con FE conservada o aumentada, aunque son superponibles.

Además, debemos diferenciar la IC con FE disminuida y causa conocida de la miocardiopatía dilatada. La miocardiopatía dilatada se define como la disminución de la contractibilidad global de uno o ambos ventrículos, con dilatación severa y difusa de los mismos y disminución de la FE, en ausencia de cardiopatía isquémica o hipertensión arterial. Pudiendo esta ser idiopática (asociadas a un componente genético del citoesqueleto) o secundaria a otras alteraciones como infecciones víricas, exposición a tóxicos (alcohol), procesos inflamatorios, alteraciones metabólicas, alteraciones neuromusculares, anomalías genéticas o taquiarritmias.

### **Epidemiología e importancia de la IC**

La prevalencia de la IC en los países Industrializados es del 2%, porcentaje que se eleva al 6-10% si nos referimos a una población con edad superior a los 65 años, debido al aumento de la esperanza de vida y la mejora en el tratamiento y supervivencia de las cardiopatías.

Un dato importante del que disponemos para comprender la elevada prevalencia de esta enfermedad, es que: En Europa y Norteamérica el riesgo de por vida para desarrollar IC es casi del 20% a los 40 años de edad. (3)

La incidencia es mayor en hombres que en mujeres, aunque las mujeres por su mayor esperanza de vida, suponen casi el 50% de los casos.

La importancia de la insuficiencia cardíaca radica en que es la primera causa de ingreso hospitalario en las personas mayores de 65 años y representa aproximadamente el 2% del gasto sanitario nacional (ESC 2016). (2)

Por tanto debido a su elevada prevalencia y su curso progresivo letal (por fallo del corazón o arritmia ventricular), es de gran importancia el estudio de la misma: sus factores de riesgo, su prevención primaria y secundaria, su diagnóstico y tratamiento y sus factores precipitares (descompensación) y pronósticos; para así conseguir la reducción del número de hospitalizaciones (se han reducido de un 30 a un 50% en los últimos años, ESC 2012) y la mejoría de la supervivencia de estos pacientes (la supervivencia a 5-10 años, ha mejorado en un 6-7%). (2)

### **Fisiopatología**

El agente etiológico producirá un daño en el miocardio y/o una alteración en la dinámica cardíaca, que desencadenan una disminución del gasto cardíaco.

Cuando esto ocurre se activan unos mecanismos de compensación que favorecen la correcta perfusión de los órganos y tejidos durante algún tiempo, manteniéndose así los pacientes asintomáticos durante meses o años. La duración del periodo asintomático será distinta en cada caso individual y dependerá de sus antecedentes genéticos y personales, el género, la edad o el entorno.

Sin embargo, cuando estos mecanismos de compensación se agotan, comienzan a tener un efecto nocivo, generando una serie de cambios adaptativos en el miocardio, que dan lugar a una dilatación o hipertrofia (remodelación) del ventrículo izquierdo, que acaba por empeorar la función ventricular, disminuyendo el gasto cardíaco y favoreciendo la progresión y evolución de la IC.

Estos mecanismos de adaptación son:

La activación del sistema nervioso simpático, que aumenta la contractibilidad y la frecuencia cardíaca, mejorando el gasto cardíaco. Produce una vasoconstricción que favorece el aumento de la precarga y una arterioloconstricción selectiva, reduciendo el flujo renal (que activa el SRAA y aumenta la tensión arterial), pero respetando otros territorios como el de las arterias coronarias y cerebrales.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se activa por la disminución del flujo renal producida por el SNS y producirá una activación de la producción de renina en las células yuxtaglomerulares, que propiciará la producción de angiotensina II (potente vasoconstrictor que colabora en el aumento de las resistencias periféricas y el incremento de la presión arterial) y la producción de aldosterona (que participa en el mantenimiento del gasto cardíaco a través del incremento de la volemia, con la retención de sodio y agua). Además la disminución del flujo renal también es detectada por la mácula densa, que favorece el incremento de la producción de eritropoyetina y esta la estimulación de la eritropoyesis en la médula ósea, produciendo un aumento en la producción de hematíes.

Por último se produce la activación de sustancias vasodilatadoras como los pépticos natriuréticos auricular y encefálico (ANP y BNP), las prostaglandinas (PGE2 y PGI2) y el óxido nítrico (sistema de las endotelinas); que evitan la excesiva vasoconstricción periférica.

La activación de estos mecanismos de adaptación conduce a la remodelación del ventrículo izquierdo, generando cambios en su masa, forma y composición. Estos cambios ocurren de la siguiente forma:

En primer lugar se produce la dilatación del miocardio y adelgazamiento de la pared. Esto es debido a que el aumento del volúmen telediastólico por los mecanismos de adaptación, genera un aumento moderado de la longitud de los sarcómeros que pueden establecer un número mayor de puentes de actina y miosina, incrementándose así la fuerza de contracción, el volúmen de eyección y en definitiva el gasto cardíaco.

Pero con el tiempo, un aumento excesivo en la longitud de los sarcómeros, hará que los puentes de actina-miosina se reduzcan y que disminuya la fuerza de contracción, dando lugar a una disfunción sistólica grave y un aumento de la poscarga.

Además este aumento de la presión parietal telediastólica ocasiona hipoperfusión en el subendocardio, incremento de la tensión oxidativa, expresión sostenida de genes activados por la distensión (angiotensina II, endotelina y TNF) y activación o no de las vías de señalización de la hipertrofia por distensión. (3)

Por último debemos recordar que la dilatación de ventrículo izquierdo, también produce presión sobre los músculos papilares del anillo valvular mitral, pudiendo producir una insuficiencia mitral, que produce una sobrecarga de volumen aún mayor en el ventrículo izquierdo. (3)

Como hemos dicho, se puede producir una hipertrofia del miocardio, por una sobrecarga de presión o de volumen (hipertrofia concéntrica o excéntrica respectivamente). Inicialmente esta hipertrofia permite un aumento de la potencia contráctil, pero posteriormente se desarrolla una rigidez de las paredes ventriculares que dificulta el llenado de los mismos, disminuyendo la precarga y generando una disfunción diastólica.

Esta remodelación del ventrículo izquierdo hace que progrese la enfermedad y cronifique. Por ello, es importante que sepamos que actualmente mediante el tratamiento médico y con la ayuda de dispositivos, se puede corregir esta remodelación y se asocia con un mejor pronóstico.

En cuanto a la fisiopatología de la IC con fracción de eyección conservada, se creía que el único elemento causal era la disfunción diastólica pero distintos estudios lo relacionan también con otros mecanismos, como la rigidez vascular o la alteración de la función renal.

## **Formas clínicas**

La IC se puede clasificar atendiendo a distintas características y es importante que las conozcamos, pues cada una de ellas presentará una clínica y pronóstico distinto, con distintas necesidades de tratamiento.

Según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo distinguimos:

-IC con FEVI disminuida: Es la de mayor prevalencia. La FEVI es  $< 40\%$ . Se produce por un fallo de la función contráctil, habitualmente con dilatación ventricular progresiva. La etiología más frecuente es la cardiopatía isquémica y la miocardiopatía dilatada. Es la que mejor respuesta tiene al tratamiento disponible.

-IC con FEVI conservada: La FEVI es  $>50\%$ . Se produce por una alteración en la distensibilidad miocárdica y puede asociar hipertrofia del ventrículo izquierdo. Las etiologías habituales son la hipertensión, la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía hipertrófica y la enfermedad pericárdica.

Según la forma de instauración diferenciamos:

-IC aguda: En esta los agentes etiológicos se instauran de forma aguda (como por ejemplo el infarto miocárdico), produciendo un aumento brusco de la precarga, de la poscarga o una disminución muy marcada de la masa miocárdica.

Serán frecuentes los síntomas de congestión pulmonar o los de bajo gasto.

-IC crónica: Es la más frecuente. Representa el desarrollo natural de la enfermedad, en la que los pacientes se encuentran en una situación más o menos estable con una clínica variable dentro de su capacidad funcional. Presentan reagudizaciones durante la evolución, bien por deterioro progresivo o por la existencia de un factor desencadenante.

Según el aumento o disminución del gasto cardíaco puede ser:

-IC de gasto cardíaco disminuido: Es la más frecuente. Entre sus causas etimológicas encontramos la cardiopatía isquémica, las miocardiopatías, las valvulopatías y las pericardiopatías.

-IC de gasto cardíaco aumentado: Se da en ciertas enfermedades o situaciones que producen un estado hiperdinámico, como el hipertiroidismo, la anemia, el embarazo, la sepsis etc. De manera que producirán una IC en presencia de un gasto cardíaco elevado pero insuficiente para las necesidades basales del organismo en ese momento.

Por último según sus síntomas derivados del fallo predominante de uno de los dos ventrículos encontramos:

-IC derecha: Produce congestión pulmonar y signos de hipoperfusión tisular periférica.

-IC izquierda: Produce congestión de las venas sistémicas y son poco frecuentes los síntomas de hipoperfusión.

-IC biventricular: si comparte ambos fallos.

Además debemos mencionar la Clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) que nos permite clasificar a los pacientes conforme la severidad de su IC, en función de su limitación al ejercicio físico. Esta es una clasificación muy importante por su elevado valor pronóstico.

Capacidad funcional	Valoración objetiva
<b>Clase I</b>	Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea
<b>Clase II</b>	Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea
<b>Clase III</b>	Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas
<b>Clase IV</b>	Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física

## Diagnóstico

El diagnóstico de la IC se basa en la presencia de síntomas y signos típicos que parecen sobre un paciente con un alto índice de sospecha, esto nos orientara a solicitar una serie de exámenes complementarios, que confirmarán el diagnóstico.

La prueba diagnóstica de mayor importancia es el ecocardiografía y en concreto el ecocardiograma bidimensional con Doppler. Este nos permite diagnosticar la causa etiológica de la enfermedad, eligiendo el tratamiento adecuado y conociendo su pronóstico. Fundamentalmente investiga anomalías estructurales como valvulopatías, las alteraciones en el movimiento parietal (que sugieren un IAM previo), la presencia o no de hipertrofia o dilatación ventricular y la función sistólica mediante la estimación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (volumen sistólico dividido entre volumen telediastólico). No debemos olvidarnos de que la precarga y la poscarga influyen en el valor de la FEVI obtenido y esta es una de sus limitaciones.

Cuando se trata de una IC con fracción de eyección conservada, se realizaría una ecocardiografía Doppler de análisis del flujo del llenado mitral para estudiar la función diastólica, además también podríamos ver si existe o no hipertrofia del ventrículo izquierdo o dilatación de la aurícula izquierda.

Otra prueba de imagen a la que se acude también con frecuencia es la cardio-RM, la cual está especializada en el estudio del miocardio y además permite medir la masa, los volúmenes y funcionamiento de ambos ventrículos con gran precisión.

A la par que las pruebas de imagen es muy importante también la medición de la concentración de los biomarcadores. Se usa este término para referirnos a las sustancias circulantes que pueden determinarse mediante análisis, pero que quedan fuera de las pruebas estándar de bioquímica y hematología usadas en el manejo clínico habitual y que reflejan distintos aspectos de la fisiopatología de la IC. Existe un conjunto cada vez más amplio de los mismos. (4)

Para que un biomarcador sea útil, debe facilitar el manejo clínico y mejorar el pronóstico de los pacientes de una o más de las siguientes formas: reducción de la descompensación aguda, reducción de la mortalidad o mejora de la calidad de vida; debe mejorar la certeza diagnóstica o la estratificación del riesgo clínico y los métodos de análisis deben ser exactos y reproducibles y estar bien fundamentados además de tener un coste aceptable. (4)

De entre la multitud de biomarcadores candidatos investigados actualmente en la IC, son pocos los que llegarán a satisfacer estos criterios.

Actualmente disponemos de los marcadores neurohormonales ( Péptidos natriuréticos cardíacos, sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso adrenérgico, arginina-vasopresina, y péptidos derivados de endotelina), marcadores inflamatorios, marcadores de estrés oxidativo , marcadores del remodelado de matriz intersticial, marcadores de lesión miocitaria y otros nuevos biomarcadores (tales como ST2, factor de diferenciación del crecimiento 15, osteoprotegerina, adiponectina, galectina 3 y coenzima Q10).

Sin embargo, no debemos olvidarnos de que su elevación, aunque típica de la IC, no es única de ella y ciertas situaciones como el sexo femenino, la insuficiencia renal, la EPOC, la fabricación auricular, la embolia pulmonar o la edad avanzada, pueden elevar los niveles de BNP; así como la obesidad puede disminuirlos. (5)

Además se llevan a cabo otros exámenes complementarios en los que podemos encontrar distintos signos de IC:

En el electrocardiograma podremos ver hipertrofia ventricular, antecedente de accidente isquémico (ondas Q), bloqueos de rama etc. además de comprobar su ritmo y frecuencia.

En la radiografía de tórax podemos ver cardiomegalia, redistribución vascular y signos de edema pulmonar e intersticial que nos permiten distinguir entre IC aguda y crónica.

Por último en todos los pacientes con IC aguda o aquellos con una descompensación de su enfermedad se realiza un estudio analítico que incluya hemograma, bioquímica, función renal, función hepática y análisis de orina.

## **Pronóstico y seguimiento**

Los principales factores de mal pronóstico son: la clase funcional de la NYHA IV, la FEVI < 30%, el tipo de cardiopatía (peor pronóstico la de origen isquémico), bajo consumo de oxígeno en el test de esfuerzo y taquicardias ventricular no sostenidas en el Holter.

Pero a parte de estos también existen otros factores predictores de mortalidad, entre los cuales, quiero destacar principalmente, los valores elevados de los biomarcadores de la IC. Los valores de los mismo no se mantienen fijos durante el transcurso de la enfermedad, sino que van variando con la misma pudiendo anticiparnos o indicarnos la evolución de una IC crónica estable ( cuando los signos y síntomas no han cambiado en el último mes en un paciente que está recibiendo tratamiento) a una IC descompensada que suele requerir hospitalización del paciente y es un acontecimiento de importancia pronóstica, por lo que será de vital importancia su detección precoz, para ofrecer una temprana atención terapéutica e individualizada.

A pesar de existir actualmente diversos fármacos que mejoran la clase funcional y la supervivencia de estos pacientes (IECA, ARA II, beta-bloqueantes etc) la IC sintomática sigue teniendo un mal pronóstico, con una tasa de fallecimiento del 30-40% al año del diagnóstico y del 60-70% en los primeros cinco años.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Llevamos a cabo una búsqueda bibliográfica de estudios que muestran el valor pronóstico independiente de los principales biomarcadores de la IC y también de su valor pronóstico cuando se usan de forma conjunta.

Como motor de búsqueda bibliográfica se ha utilizado la base de datos PubMed introduciendo las siguientes palabras: Biomarkers, heart failure, prognosis (“biomarkers and heart failure prognosis”.

Los criterios de búsqueda con los que acotamos el tipo y número de resultados son los siguientes:

-Tipo de estudio: Ensayos clínicos; casos y controles; cohortes; estudios transversales, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

-Fecha de publicación: Últimos 5 años.

-Especie: humanos

-Idiomas: español e inglés.

-Disponibilidad del texto: Texto completo de acceso libre.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión bibliográfica, es demostrar el valor pronóstico de los principales antiguos y nuevos biomarcadores de la IC de forma independiente; para posteriormente comprobar si la combinación de dos o más de los mismos (estrategia multibiomarcador) puede mejorar la capacidad pronóstica.

Como resultado de la búsqueda se obtuvieron 216 resultados, de entre los cuales elegimos aquellos que de entre todos los biomarcadores se centraban en el NT-proBNP, la hsTnT, el ST2 y en la utilización de los mismos de forma combinada; pues aunque hay una infinidad de biomarcadores de la IC, estos son los que han demostrado mayor eficacia y con los que más se está trabajando actualmente. De esta forma, finalmente seleccionamos 12 artículos, que se corresponden en su mayoría estudios de cohorte prospectivos (aunque también encontramos un metaanálisis); además durante la revisión bibliográfica se incluyeron nuevos artículos en los que se habían referenciado o basado los estudios seleccionados, por su utilidad para nuestro trabajo.

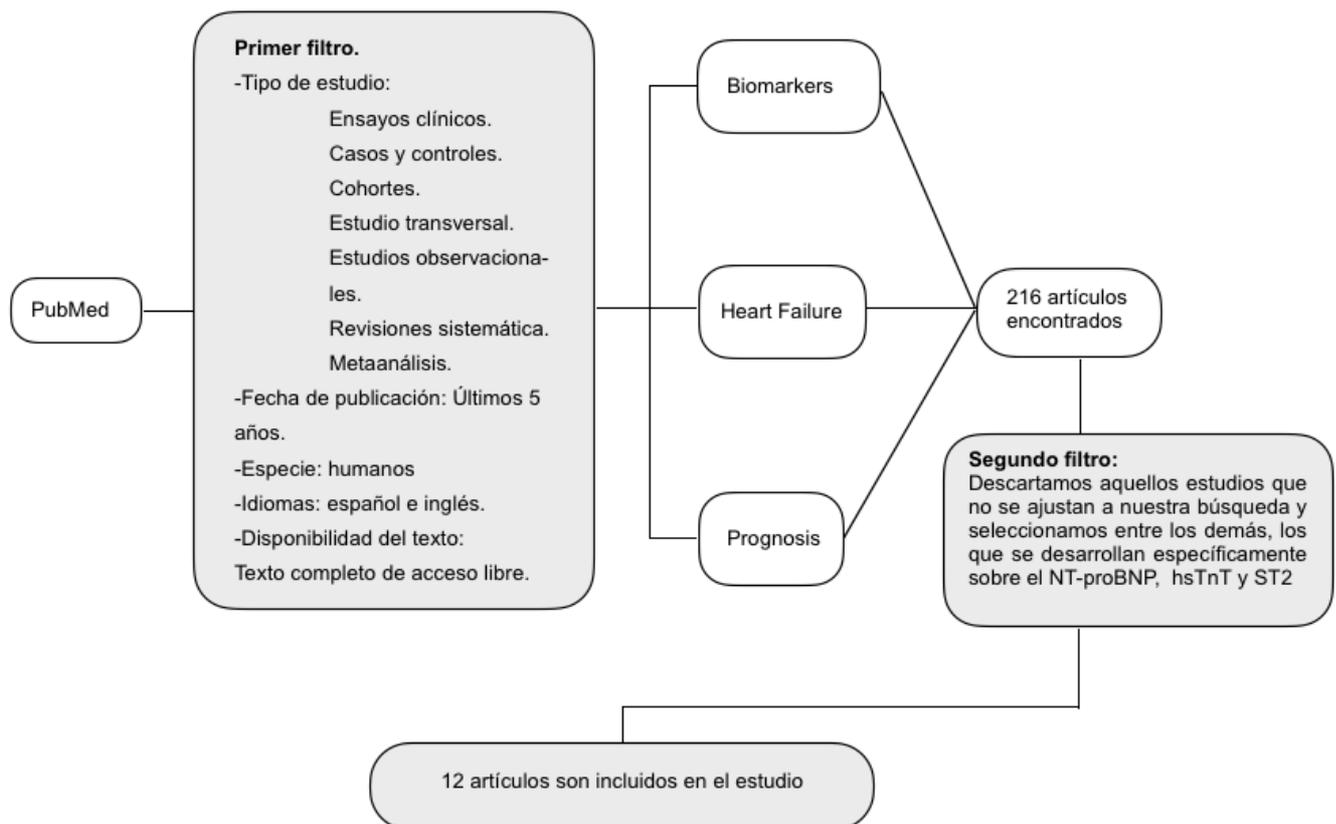


Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de estudios.

En primer lugar desarrollaremos, de los estudios seleccionados, aquellos que buscan demostrar la capacidad predictora pronóstica del NT-proBNP, hsTnT y ST2 de forma independiente. Para posteriormente revisar los resultados de los estudios dedicados al análisis del uso de estos biomarcadores de forma conjunta, con el fin de mejorar la eficacia de esta valiosa herramienta.

En el estudio de J.Molvin et al. (6) el objetivo es evaluar el papel predictor pronóstico que tiene el nivel circulante en plasma de MR-proADM, coceptina, pro-endotelina-1 C terminal, NT-proBNP y cisteína C en la IC, en relación con la mortalidad por cualquier causa etiológica y el riesgo de reingreso por causas cardíacas en el futuro.

El estudio se realiza sobre una cohorte de 286 pacientes (edad media 75 años, 29% mujeres) que han sido hospitalizados por un nuevo diagnóstico de IC o una reagudización de la misma. Como la variable dependiente que investigan es la supervivencia, se utiliza como test estadístico el análisis multivariante de la Regresión de Cox. Además el p-valor ( $0.05/5=0.010$ ) fue corregido mediante la corrección de Bonferroni, considerándose el estudio, estadísticamente significativo.

Durante el periodo de seguimiento tras el alta (tiempo medio de 17 meses, RIQ 8-29), 57 de los pacientes fallecieron, la mayoría de ellos debido a causas cardíacas, como su propia IC (n=21) o paro cardíaco (n=7); demostrándose que todos los biomarcadores mencionados, menos CT-proET-1 estaban significativamente asociados con el incremento de la mortalidad. [En el caso del NT-proBNP: HR 1,85; IC 95%;  $P=4 \times 10^{-4}$ ].

Por otro lado un total de 90 pacientes fueron reingresados (con un intervalo de 5 meses de tiempo medio transcurrido hasta el reingreso) y en este caso el análisis multivariante de la regresión de Cox, demostró que únicamente el NT-proBNP, tenía relación significativa con el riesgo de rehospitalización debido a causas cardíacas. [HR: 1,43; IC 95%;  $p=0,009$ ].

Además debido a que la ecocardiografía es nuestra mejor herramienta para diagnosticar y graduar la severidad de la IC, los niveles en plasma de estos biomarcadores, fueron correlacionados con las medidas obtenidas en la misma, de forma que niveles altos en plasma de NT-proBNP, fueron robustamente asociados con reducción de la función sistólica del ventrículo izquierdo; MR-proADM y CT-pro-ET-1 con aumento del tamaño del ventrículo derecho y cisteína C con hipertrofia de la pared izquierda y posterior del VI.

Los resultados obtenidos en este estudio, refuerzan y son similares a los obtenidos en otros estudios previos como el de Flint KM et al. (7) y el de Krishnaswamy P et al. (8)

El estudio de Daubert et al. (9) tiene como objetivo evaluar la asociación entre la terapia guiada por biomarcadores (centrada en los valores de NT-proBNP, marcador clásico) y la remodelación del ventrículo izquierdo.

En el mismo, se desarrolla el estudio de GUIDE-IT (Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure), el cual fue un estudio de cohortes prospectivo, que randomizó pacientes con IC y fracción de eyección reducida, en dos grupos según el tratamiento

que recibían, que podía ser un tratamiento guiado por los niveles en plasma de NT-proBNP o el tratamiento dirigido por las guías clásicas. El estudio incluyó 894 pacientes y pretendía apoyar a estudios anteriores como el estudio PROTECT (Pro-BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy), el cual si había demostrado diferencias significativas entre ambos tipos de tratamientos, como vemos en el estudio de Weiner RB et al. (10) en el que los pacientes que recibían una terapia guiada por biomarcadores, tenían unas cifras menores de NT-proBNP y un mayor incremento de la fracción de eyección y unos volúmenes menores del ventrículo izquierdo.

Sin embargo el estudio de GUIDE-IT no llegó a estas mismas conclusiones y fue discontinuado de forma temprana por ello. Así surgió el GUIDE-IT echo Study que es un subestudio específico que pretendía encontrar los motivos de la discrepancia de los resultados entre ambos estudios (GUIDE-IT y PROTECT) y otros. Para ello, de forma inicial se incluyó en el estudio a 268 pacientes provenientes del GUIDE-IT estudio y con FE menor o igual al 40%. A los mismos se les realizó un ecocardiograma en el inicio del estudio y uno a los 12 meses, prolongándose el tiempo de observación durante 24 meses en total. De nuevo este sub estudio no encontró diferencias significativas entre ambos tipos de tratamiento, pero demostró que alcanzar niveles inferiores en la concentración en plasma de NTproBNP a 1000 pg/mL, sin importar la estrategia de tratamiento por la que se haya logrado, está significativamente asociado con el incremento de la fracción de eyección (9.9 +/- 8.8 % vs 2.9 +/- 7.9 % de aquellos que no alcanzaban valores menores o iguales a 1000 pg/mL,  $p < 0.001$ ) y volúmenes inferiores del ventrículo izquierdo. Además los eventos adversos (tales como cardiopatía isquémica) se vieron altamente reducidos en aquellos pacientes que habían logrado la cifra objetivo ( $p < 0.001$ )

Como estudio estadístico, se utilizó el test de los rangos con signo de Wilcoxon y la prueba exacta de Fisher como alternativa a la t de student. Además para evaluar la capacidad de supervivencia según la edad de los pacientes, se utilizó el test de Kaplan-Meier.

El GUIDE-IT echo substudy, es el estudio de mayores dimensiones en lograr demostrar la asociación que existe entre la reducción del NT-proBNP con los cambios positivos en la estructura y función cardíaca y la disminución de los efectos adversos. Además es capaz de aportar un valor específico de buen pronóstico, de forma que concluye que el objetivo de la terapia de la IC, sin importar la estrategia que siga la misma, debe ser lograr unas cifras inferiores o iguales a 1000 pg/mL de NT-proBNP.

Centrándonos en la troponina y en su papel como biomarcador (indicador de daño miocárdico) el estudio de Suzuki et al. (11) tiene como objetivo demostrar el valor pronóstico de la hsTnT en pacientes hospitalizados por IC (con FE coservada) descompensada; pues existen diversos estudios que demuestran la consistente relación entre dichos valores y el pronóstico de la IC con FE disminuida, como el estudio de Braga JR et al. (12) y el estudio de Pang et al. (13) pero no así con los de FE conservada. Siendo la tasa de mortalidad de aquellos con FE conservada, superponible a

la de los que presentar fracción de eyección reducida; por lo que el desarrollo herramientas de estratificación del riesgo de ellos es también muy importante.

El estudio se llevó a cabo, sobre 155 pacientes (edad media: 76 años, hombres 62%). El 41% de ellos tenía ICFEc y el 59% ICFEr. En el momento del diagnóstico y antes del alta se les realizaron análisis para cuantificar el valor de la hsTnT, además de Rx simple de tórax y ecocardiografía y se recogió la información sobre sus antecedentes personales y tratamiento actual relevante para el estudio. El seguimiento se realizó, mediante seguimiento telefónico y revisión de incidentes.

Los resultados fueron, que en un seguimiento de 449 días, 60 de ellos experimentaron fenómenos adversos, teniendo los mismos niveles de hsTnT significativamente más altos que los demás (en el caso de los pacientes de ICFEc, los pacientes que experimentaron fenómenos adversos tenían una hsTnT de 36[20-66] ng/L vs 21 [15-32] ng/L de aquellos que no los experimentaron,  $p=0,003$ ). En el análisis de Kaplan-Meier, niveles elevados de hsTnT (mayores o iguales a 25,5 ng/L) predecían un peor pronóstico ( $p=0,003$ ) y la regresión multivariable de Cox, mostraba que este valor de hsTnT predice de forma independiente un mayor índice de futuros eventos adversos en los pacientes con ICFEc ( $p=0,003$ ); HR: 1,015; IC 95%;  $p=0,004$ , tras ajustarlo por edad y filtración glomerular.

Por último cabe destacar que en el análisis mediante la curva ROC de los valores de hsTnT y BNP, el área bajo la curva era mayor en el caso de la hsTnT y menor en el caso del BNP, demostrando por tanto la hsTnT una mayor sensibilidad.

Así mismo el estudio de Pandey et al. (14) el cual se llevó a cabo sobre una gran muestra ( $n=34\ 233$ ) también demostró que niveles elevados de hsTnT en pacientes con ICFEc descompensada se asocia con mayor mortalidad durante la estancia hospitalaria [OR: 2,19; IC 95%], mayor estancia hospitalaria [OR: 1,38; IC:95%] y menor posibilidad de alta hospitalaria [OR: 0,65; IC:95%]. Además, la presencia de elevación en la troponina I se relacionó también de forma significativa con un incremento del riesgo de la mortalidad en 30 días [HR: 1,59 IC 95%], rehospitalización en 30 días [HR: 1,12 IC:95%] y mortalidad en 1 año [HR: 1,35 IC: 95%]

Las guías actuales de la insuficiencia cardíaca, recomiendan ya el uso del valor de la troponina en el momento de la admisión para establecer el pronóstico de la IC descompensada y se plantea la necesidad de realizar un modelo de estratificación del riesgo a partir de la misma.

El estudio de Pang et al. (13) tiene como objetivo identificar que grupo de pacientes que acuden a urgencias con sospecha de insuficiencia cardíaca aguda, tienen un bajo riesgo de padecer eventos adversos, pudiéndose en ese caso evitar el ingreso, dando un alta segura con o sin periodo de observación y reduciéndose en gran medida el gasto sanitario, pues no olvidemos que el 2% del gasto sanitario nacional, está dedicado al diagnóstico y tratamiento de la IC.

Para la realización de este estudio, se recogieron los datos de los pacientes de un estudio anterior llamado RELAX-AHF (Serelaxin, Recombinant Human Relaxin-2, for treatment of Acute Heart Fai-

lure) en el cual se habían recogido los valores de laboratorio, de pacientes con un tiempo de 16 horas de presentación del cuadro, con PAS>125 mmHg, leve a moderada enfermedad renal y NT-proBNP mayor o igual A 1600 ng/l con serelaxin versus placebo. Dentro de los mismos se seleccionaron aquellos a los que se les había realizado una medición de los valores de hsTnT en el servicio de urgencias, obteniendo una muestra de 1076 pacientes. Se dividió a los mismos en base a si sus niveles basales de hsTnT eran menores o iguales de 0,014 microg/l o no. Para comparar ambos grupos se utilizó la chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher o la student t y el test de los rangos con signo de Wixcolson en caso de que las variables no estuvieran distribuidas de forma normal. De esta forma cuando se utilizan test de análisis multivariante, como la regresión de Cox, se ve que niveles de hsTnT iguales o inferiores a 0,014 microg/l a pesar de niveles elevados de NT-proBNP, se asocian significativamente con una disminución en estos pacientes de la muerte por causa cardiovascular en el día 180 de seguimiento. [HR: 0.0; IC 95%]

Sin embargo las propias guías sobre la IC de la American Heart Association y del American College of Cardiology. (1) se enfocan en el manejo del paciente una vez hospitalizado, subrayando de esta forma la escasez de evidencia de estas herramientas de clasificación de riesgo en el servicio de urgencias.

Por último y por ser el nuevo biomarcador más frecuentemente usado en las estrategias de diagnóstico por multimarcador, hablaremos de varios estudios realizados sobre el ST2 (soluble supresión of tumorigenesis-2) que nos refleja la fibrosis y remodelación miocárdica.

El estudio de Michele Emdin et al. (15) es un metaanálisis publicado en el Journal of the American College of cardiology, en el que se pretende medir el valor pronostico del sST2 en la IC crónica, de forma independiente y como estrategia multimarcador junto con NT-proBNP y hsTnT.

El estudio incluyó 4268 pacientes cuyos datos se obtuvieron de 6 cohortes: Barcelona cohort, PROTECT, CORONA, Val-HeFT, TIME-CHF y Vito-CHF. La mayoría de los pacientes presentaban IC crónica con fracción de eyección reducida (87%), mientras que solo el 5% presentaban FE conservada. Se realizó un seguimiento de 2,4 años (RIC: 1,5-3,0) de la mortalidad de cualquier causa etiológica y de 2,2 años (RIC: 1,3-2,9) de la necesidad de hospitalización.

El mejor punto de corte de sST2 para la predicción de muerte por todas las causas y muerte cardiovascular y hospitalización por IC fue de 28 ng / ml, con un buen rendimiento en el análisis de Kaplan-Meier (p <0,001). Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante la prueba t de Student no emparejada. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado con la corrección de Yates. La prueba de log-rank (Mantel-Cox) se utilizó para comparar los tiempos de supervivencia en las curvas de Kaplan-Meier.

Como resultados del estudio: el riesgo de muerte por todas las causas, la muerte por causa cardiovascular y la hospitalización por IC aumentaron en un 26%, 25% y 30%, respectivamente, por

cada duplicación de sST2 y el sST2 retuvo su valor pronóstico independiente en la mayoría de los subgrupos de población.

En cuanto su estudio de forma conjunta con el hsTnT y el NT-proBNP, los pacientes con una cifra de sST2 mayor o igual a la mediana tuvieron un riesgo aumentado de muerte por todas las causas, muerte cardiovascular y hospitalización por IC en un 100%, 50% y 10%. Aquellos pacientes con los 3 biomarcadores mayores o iguales a la mediana tuvieron aumentos de riesgo de 850%, 640% y 590%, respectivamente, y aquellos con sST2 y otro biomarcador mayor o igual a la mediana tuvieron un perfil de riesgo intermedio, con un mayor riesgo de muerte por todas las causas asociado a la combinación de sST2 y hs-TnT mayor o igual a la mediana.

Además la hsTnT tenía el área más alta bajo la curva y el sST2 el área más baja.

De igual manera en un comentario de Mark Richards. (16) también para la Journal of American College of cardiology, se mencionó el resultado del estudio de Weinberg et al. (17) en el que se informa de que los cambios a corto plazo en sST2 son pronósticos de mortalidad o trasplante, independientemente de los niveles de péptidos natriuréticos, en insuficiencia cardíaca grave; los resultados del estudio de Januzzi et al. (18) en el que se midió el sST2 en una cohorte de pacientes con disnea y concluyó que en estos pacientes, el valor de ST2 predicen fuertemente la mortalidad al año y pueden ser útiles para el pronóstico cuando se usan solos o junto con NT-proBNP y por último del estudio de Ky et al. (19) en el que se centran en como las mediciones de NTproBNP y sST2 mejoraron la asignación de riesgos en la IC cuando se agregaron a la puntuación de riesgo de Seattle. Muchos informes adicionales corroboraron el poder pronóstico de sST2 en múltiples situaciones cardiovasculares agudas y crónicas.

Una vez vista la capacidad predictora del NTproBNP, hsTnT y sST2 de forma independientemente, pasaremos a realizar una revisión de la actual bibliografía existente sobre la eficacia del uso de estos biomarcadores de forma asociada, en la estrategia multimarcaador.

En el estudio de D.A. Pascual-Figal et al. (20) el objetivo es evaluar la utilidad de los biomarcadores en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con descompensación aguda con el fin de clasificar el riesgo. Se trata de un estudio prospectivo, incluye una muestra de 107 pacientes con IC descompensada que precisaron ingreso hospitalario entre los años 2006 y 2008. Se recogieron muestras de sangre a su llegada a Urgencias para medir ST2 soluble, troponina T (hsTnT) y péptido natriurético de tipo pro-B (NT-proBNP). Las decisiones clínicas fueron tomadas por médicos cardiólogos que desconocían las cifras de ST2 y hsTnT. Se siguió a los pacientes por un período medio de 739 días. La variable resultado principal fue la mortalidad.

Los resultados obtenidos fueron: una edad media de 72 años, 44% hombres. El 70% de los pacientes presentaban clase funcional de NYHA I-II, el 30% clase funcional III-IV. El FEVI medio fue

de 47%. Los tres biomarcadores analizados tuvieron valor pronóstico a corto y medio plazo de forma individual y asociada a los otros dos.

En el análisis de supervivencia se comprobó que de los pacientes con los tres biomarcadores por debajo del punto de corte, el 0% fallecieron durante el seguimiento, mientras que el 15% de los pacientes que presentaron elevación en uno de los biomarcadores, el 25% de los que presentaban aumento en dos de ellos y el 53% de aquellos con elevaciones de los tres biomarcadores fallecieron en un plazo de 2 años.

Los análisis integrados indicaron que el uso de estos tres marcadores en una estrategia multimarcador mejoraron únicamente la predicción del riesgo de muerte.

En el estudio de Josep Lupón et al. (21) el objetivo era evaluar la utilidad de una estrategia de multimarcadores para la estratificación del riesgo de muerte en una cohorte de insuficiencia cardíaca. Se evaluó el valor de combinar el NT-proBNP, la hs-cTnT y el hs-ST2.

La muestra del estudio incluyó 876 pacientes seguidos en una unidad multidisciplinaria extrahospitalaria de IC entre mayo de 2006 y julio de 2010. El criterio de inclusión en el estudio fue el diagnóstico de IC, según las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología, independientemente de la etiología, con al menos una hospitalización por motivo de la IC o una FEVI reducida. Al análisis de la combinación de biomarcadores, se sumó la evaluación de otras variables significativas (edad, sexo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clase funcional de la New York Heart Association, diabetes mellitus, tasa de filtrado glomerular, etiología isquémica, natremia, cifra de hemoglobina, EPOC y tratamiento farmacológico).

Los mejores puntos de corte obtenidos para hs-cTnT, hs-ST2 y NT-proBNP se evaluaron mediante los modelos de Cox no ajustados. Se utilizó el índice de Kaplan-Meier para valorar las diferencias entre los mismos. Los análisis de supervivencia se realizaron utilizando modelos de regresión de Cox. Se realizaron pruebas de log rank para las curvas de supervivencia.

En los resultados obtenidos, la edad media fue de 70,3 años, con predominio del sexo masculino (72%). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 41,4 meses. Fallecieron 311 pacientes, 168 por patología cardiovascular (por IC o infarto agudo de miocardio). Los diferentes análisis mostraron 3 hallazgos relevantes. Primero, NT-proBNP asociado a hs-cTnT y hs-ST2 no mejoró la precisión pronóstica o los índices de riesgo. En segundo lugar, NT-proBNP aumentó la discriminación pronóstica sólo en pacientes con niveles de hs-cTnT o hs-ST2 por debajo del punto de corte. En tercer lugar, la combinación de hs-cTnT y hs-ST2 identificó más fallecimientos durante el seguimiento que la combinación de los 3 biomarcadores, incluso cuando sólo se tuvieron en cuenta las muertes de causa cardiovasculares. En conjunto, estos hallazgos sugieren que las vías identificadas por hs-ST2 y hs-cTnT afectan a la mortalidad de la insuficiencia cardíaca crónica, mientras que la información proporcionada por péptidos natriuréticos podría ser redundante si ya disponemos de los valores de los otros dos biomarcadores.

En un estudio posterior de Josep Lupón et al. (22) se comenta el desarrollo de una calculadora para la estratificación del riesgo de fallecimiento en pacientes con IC; que además de los factores de riesgo clásicos, incluye: NT-proBNP, hs-cTnT, y el ST2.

Para ello se evaluaron 23 variables relacionadas con la mortalidad de la IC bien conocidas de la literatura, de éstas se incluyeron 11 en ocho modelos de regresión de riesgos de Cox (debido a su importancia en el análisis multivariante o por considerarse clínicamente significativos). De estos 8 modelos, uno no incluía las variables de los biomarcadores. En el modelo clínico, las variables se eliminaron una por una de forma inversa para evaluar si su exclusión reducía significativamente la probabilidad del modelo. Cuando dos variables fueron colineales en la predicción del resultado, se incluyó la que tenía la mayor probabilidad. Algunas variables fueron dicotomizadas, como la clase funcional de la NYHA o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), para un mejor rendimiento. El rendimiento del modelo se evaluó utilizando herramientas de discriminación, calibración y reclasificación para calcular la mortalidad a 1, 2 y 3 años. La calculadora permite calcular el riesgo de mortalidad con ninguno, uno, dos o tres de los biomarcadores elegidos, utilizando el mejor modelo para cada combinación disponible.

Como resultado se obtuvo una muestra de 864 pacientes seguidos de forma ambulatoria por IC (72% hombres) con una edad media de 68.2 años. El 73% en clase funcional I-II de NYHA, 27% en clase funcional III-IV. Etiología isquémica en un 52,2% de los casos. Fueron seguidos durante una mediana de 3,4 años (durante los que hubo 305 muertes). Después de una evaluación inicial de 23 variables, se desarrollaron ocho modelos independientes. Las variables incluidas en estos modelos fueron edad, sexo, clase funcional de la NYHA, fracción de eyección ventricular izquierda, natremia, tasa de filtración glomerular, niveles de hemoglobina, fármacos y dosis (diuréticos de asa, beta-bloqueantes, IECAs, ARA-II y estatinas), así como los niveles de hs-cTnT, ST2 y NT-proBNP. La reclasificación para la mortalidad a 1, 2 y 3 años fue mejor en los modelos que contenían más de un biomarcador, y el más alto se encontró usando la combinación de ST2 y hs-cTnT. El riesgo calculado de muerte se modificó significativamente según las cifras de biomarcadores. Se logró así el desarrollo de una calculadora, que permite el cálculo interactivo de la probabilidad individual estimada.

En el estudio de Marta de Antonio MD et al. (23) el objetivo es valorar el uso combinado de hsTnT y de NTproBNP para mejorar el rendimiento pronóstico de los factores de riesgo de mortalidad establecidos en la insuficiencia cardíaca crónica.

Para ello se analizan 876 pacientes consecutivos (edad media de 70,3 años, media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 34%) tratados en una unidad de insuficiencia cardíaca. Se usó una combinación de hs-cTnT y NT-proBNP, además de una evaluación basada en los factores de riesgo de mortalidad establecidos (edad, sexo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clase funcional de la New York Heart Association, diabetes, tasa de filtración glomerular estimada, etiología isquémica o no, natremia, hemoglobina, tratamiento con IECA y  $\beta$  bloqueantes o tratamiento con bloqueador del receptor de angiotensina II).

Durante una media de seguimiento de 41,4 meses se registraron 311 muertes. En el modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox, hs-cTnT y NT-proBNP demostraron su valor pronóstico independientes ( $p= 0.003$  cada uno) y además la elevación combinada de ambos biomarcadores por encima de los valores de corte aumentó significativamente el riesgo de muerte (HR 7,42; IC 95%;  $p <0,001$ ). Los resultados obtenidos para hs-cTnT en comparación con NT-proBNP fueron superiores.

Por último, el estudio de Dunlay et al. (24) tiene también como objetivo evaluar el valor predictor pronóstico de los biomarcadores (en este caso PCR, BNP y TnT) de la IC, de forma individual y conjunta.

Para obtener la población de trabajo se identifican posibles casos de IC a través de la historia clínica electrónica, lo que hace posible la pronta determinación de los casos de IC recientemente diagnosticados. Para la verificación de los pacientes, se usan los criterios de Framingham.

Los datos recogidos incluyen valores de la función sistólica y diastólica medidos con ecocardiograma (con métodos validados y excelente correlación entre grupos) y de los biomarcadores en el momento del diagnóstico y tan pronto como es posible en los pacientes ingresados. Los biomarcadores medidos son PCR, BNP y TnT. Además se recogen datos adicionales de los pacientes como existencia de antecedente de IAM previo, neoplasia, hiperlipidemia, diabetes, fibrilación, flutter auricular, hipertensión arterial, tabaquismo, índice de masa corporal, aclaramiento de creatinina y clase funcional de la New York Heart Association. El seguimiento se realizó de forma pasiva, usando las historias médicas.

El valor aumentado y complementario de CRP, BNP y TnT en la predicción de mortalidad a 1 año se evaluó mediante análisis de regresión logística, curvas de ROC, IDI (un nuevo método para evaluar la mejora en la discriminación de riesgos, que mide el cambio en la diferencia entre las probabilidades de mortalidad pronosticadas de los pacientes que fallecen y los que siguen vivos al año del seguimiento, de forma que una mayor diferencia refleja un mejor modelo). Este último método (el IDI) ya había sido utilizado en el estudio de Pencina et al. (25). Finalmente, la mejora en la clasificación de riesgos se evaluó también mediante tablas de reclasificación de eventos específicos.

Finalmente se incluyeron 593 pacientes en el análisis, con una edad media de 76 años (El 47,9% eran hombres y el 53,5% tenía FE conservada), 122 de ellos fallecieron al año de seguimiento.

Niveles altos de PCR, BNP o TnT fueron asociados de forma independiente con un incremento de la mortalidad. El valor de cada biomarcador solo y en combinación para la predicción del riesgo se evaluó utilizando varios métodos complementarios. Las estadísticas  $c$  para PCR, BNP y TnT individualmente fueron 0.636, 0.698 y 0.652, respectivamente ( $P < 0.001$  para cada una). BNP tuvo la estadística  $c$  más alta. Además se obtuvo un valor pronóstico complementario al agregar combinaciones de biomarcadores al modelo. La mejor combinación de 2 biomarcadores fue CRP+BNP,

lo cual contrasta con los resultados obtenidos en los estudios anteriormente descritos, pero puede deberse a que se realiza la medición de TnT y no de hsTnT.

La adición de un tercer biomarcador al modelo no obtuvo resultados significativos en la discriminación y reclasificación del riesgo.

## **CONCLUSIONES**

- El NT-proBNP, MR-proADM, copeptina, cisteína C, hsTnT y hsST2 tienen un valor pronóstico estadísticamente significativo de forma independiente en relación con la mortalidad (por cualquier causa etiológica) en pacientes diagnosticados de IC.

-Además el NT-proBNP (marcador utilizado en la práctica clínica) tiene también un valor pronóstico del riesgo de hospitalización (debido a causa cardíaca) en pacientes con IC.

-Se han establecido los valores de corte pronóstico para cada uno de los biomarcadores, de forma que esto nos ayuda a estratificar a los pacientes según su riesgo, destinando de manera adecuada los recursos de los que disponemos.

-La utilización conjunta del NT-proBNP, hsTnT y hsST2 proporcionan una mejor estratificación de riesgo de muerte y un mayor rendimiento.

-Los nuevos biomarcadores (hs-cTnT y hs-ST2) son de igual o mayor utilidad que los marcadores clásicos (NT-proBNP). De forma que asociar estos dos nuevos marcadores al clásico NT-proBNP no presentó beneficio sobre la estratificación del riesgo.

-La inclusión simultánea de hs-TnT y de hs-ST2 en la práctica clínica, puede ser de gran utilidad permitiéndonos aclarar el carácter agudo de la IC, su gravedad y su pronóstico. Así ha surgido por ejemplo la BCN Bio-HF calculator, que se ha convertido ya en una escala significativa de puntuación de riesgo.

-Sin embargo, Antes de la inclusión de la estrategia multibiomarcador en la práctica clínica, se debe demostrar que su uso facilita el manejo clínico y mejorar por tanto el pronóstico de los pacientes. Además los métodos de análisis deben ser exactos, reproducibles y tener un coste aceptable.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 15 de octubre de 2013;62(16):1495-539.
2. ESC Guidelines on Acute and Chronic Heart Failure [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>, <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>
3. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna. 20ª edición. Vol. 2. McGraw Hill Professional; 2018.
4. Mark Richards A. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol*. 1 de junio de 2010;63(6):635-9.
5. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 1 de diciembre de 2013;1832(12):2442-50.
6. Molvin J, Jujic A, Bachus E, Gallo W, Tasevska-Dinevska G, Holm H, et al. Cardiovascular biomarkers predict post-discharge re-hospitalization risk and mortality among Swedish heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2019;6(5):992-9.
7. Flint KM, Allen LA, Pham M, Heidenreich PA. B-type natriuretic peptide predicts 30-day readmission for heart failure but not readmission for other causes. *J Am Heart Assoc*. 10 de junio de 2014;3(3):e000806.
8. Utilidad de los niveles de péptido B-natriurético en la identificación de pacientes con disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo. [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.medscape.com/medline/abstract?pmid=11566457>
9. Daubert MA, Adams K, Yow E, Barnhart HX, Douglas PS, Rimmer S, et al. NT-proBNP Goal Achievement Is Associated With Significant Reverse Remodeling and Improved Clinical Outcomes in HFrEF. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):158-68.
10. Weiner RB, Baggish AL, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Gaggin HK, Bhardwaj A, et al. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(3):342-51.
11. Suzuki S, Motoki H, Minamisawa M, Okuma Y, Shoin W, Okano T, et al. Prognostic significance of high-sensitivity cardiac troponin in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels*. octubre de 2019;34(10):1650-6.
12. Braga JR, Tu JV, Austin PC, Chong A, You JJ, Farkouh ME, et al. Outcomes and care of patients with acute heart failure syndromes and cardiac troponin elevation. *Circ Heart Fail*. marzo de 2013;6(2):193-202.
13. Pang PS, Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, Greenberg BH, Filippatos G, et al. Use of High-Sensitivity Troponin T to Identify Patients With Acute Heart Failure at Lower Risk for Adverse Outcomes: An Exploratory Analysis From the RELAX-AHF Trial. *JACC Heart Fail*. 1 de julio de 2016;4(7):591-9.
14. Pandey A, Golwala H, Sheng S, DeVore AD, Hernandez AF, Bhatt DL, et al. Factors Associated With and Prognostic Implications of Cardiac Troponin Elevation in Decompensated Heart

Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Program. *JAMA Cardiol.* 01 de 2017;2(2):136-45.

15. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 06 de 2018;72(19):2309-20.
16. Richards AM. ST2 and Prognosis in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 06 de 2018;72(19):2321-3.
17. Weinberg Ellen O., Shimpo Masahisa, Hurwitz Shelley, Tominaga Shin-ichi, Rouleau Jean-Lucien, Lee Richard T. Identification of Serum Soluble ST2 Receptor as a Novel Heart Failure Biomarker. *Circulation.* 11 de febrero de 2003;107(5):721-6.
18. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea: Results From the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol.* 14 de agosto de 2007;50(7):607-13.
19. Ky Bonnie, French Benjamin, McCloskey Kristin, Rame J. Eduardo, McIntosh Erin, Shahi Puja, et al. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 1 de marzo de 2011;4(2):180-7.
20. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure - Pascual-Figal - 2011 - *European Journal of Heart Failure - Wiley Online Library* [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1093/eurjhf/hfr047>
21. Lupón J, de Antonio M, Galán A, Vila J, Zamora E, Urrutia A, et al. Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment. *Mayo Clin Proc.* marzo de 2013;88(3):234-43.
22. Lupón J, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Zamora E, et al. Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator). *PLoS ONE* [Internet]. 15 de enero de 2014 [citado 27 de mayo de 2020];9(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893213/>
23. de Antonio M, Lupon J, Galan A, Vila J, Urrutia A, Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *Am Heart J.* 1 de mayo de 2012;163(5):821-8.
24. Dunlay SM, Gerber Y, Weston SA, Killian JM, Redfield MM, Roger VL. Prognostic Value of Biomarkers in Heart Failure: Application of Novel Methods in the Community. *Circ Heart Fail.* septiembre de 2009;2(5):393-400.
25. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 30 de enero de 2008;27(2):157-72; discussion 207-212.



# VALORES DE LABORATORIO EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Tutor: Dra. Susana Sánchez Ramón.

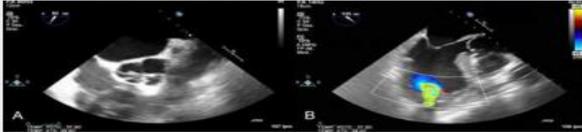
Autor: Esther de Ponga López

Facultad de medicina de Valladolid, curso académico: 2019/2020



## Introducción

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico complejo de curso progresivo, que constituye la primera causa de hospitalización en las personas mayores de 65 años y representa aproximadamente el 2% del gasto sanitario nacional. La concentración en plasma de los distintos biomarcadores de la IC, apoya el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la enfermedad.



## Objetivo

El objetivo de esta revisión bibliográfica, consiste en comprobar si existe un mayor valor predictivo pronóstico del paciente con IC mediante la medición de varios biomarcadores de forma conjunta (estrategia multibiomarcador) frente a la estrategia clásica de un único biomarcador (NT-proBNP).

## Materiales y métodos

Para la selección de los estudios, se realiza la siguiente búsqueda bibliográfica en PubMed: "biomarkers and heart failure prognosis".

Los estudios finalmente añadidos a la revisión, muestran el valor pronóstico independiente de los principales biomarcadores de la IC y también su valor pronóstico en conjunto.

Los criterios de búsqueda con los que acotamos los resultados son: Tipo de estudio (aceptándose metaanálisis, revisión sistemática, ensayos clínicos y estudios de casos y controles, de cohortes, observacionales y transversales), publicados en los últimos 5 años, desarrollados sobre la especie humana, escritos en español o inglés y con texto completo de acceso libre. Obtenemos 216 artículos, de los que finalmente seleccionamos 12.

## Resultados y discusión

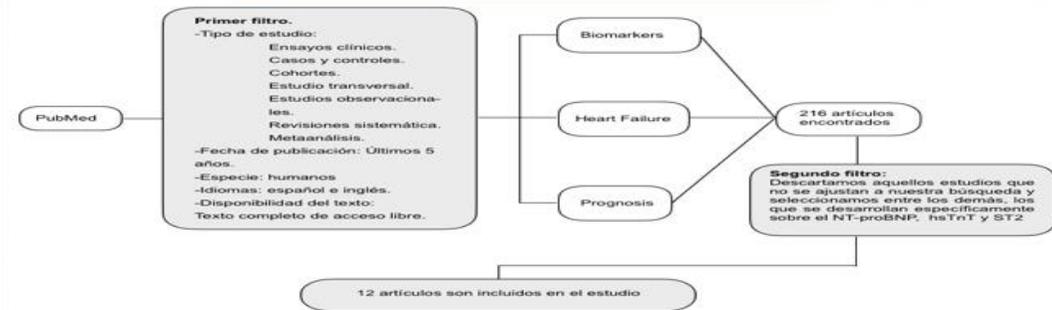


Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de estudios.

Los trabajos e investigaciones desarrolladas en dichos estudios, confirman el valor pronóstico que poseen de forma independiente el NT-proBNP, hsTnT y ST2 (entre otros), pudiendo ser usados como índice de riesgo de mortalidad (de cualquier causa etiológica) en la IC. Además del riesgo de mortalidad, el NT-proBNP también es capaz de medir y predecir el riesgo de hospitalización en estos pacientes.

Los mismos, arrojan cifras estadísticamente significativas, del valor de corte pronóstico de la concentración de dichos biomarcadores en plasma, de forma que podemos estratificar los pacientes según su riesgo, destinando de manera adecuada los recursos de los que disponemos.

Por último, se encuentra una asociación positiva, entre la utilización de la estrategia multibiomarcador y la obtención de una mejor aproximación pronóstica.

## Conclusiones

-La utilización conjunta del NT-proBNP, hsTnT y hsST2 proporciona una mejor estratificación del riesgo de muerte y un mayor rendimiento pronóstico.

-Los nuevos biomarcadores (hs-cTnT y hs-ST2) son de igual o mayor utilidad que los marcadores clásicos (NT-proBNP).

-Antes de la inclusión de la estrategia multibiomarcador en la práctica clínica, se debe demostrar que su uso facilita el manejo clínico y mejorar por tanto el pronóstico de los pacientes. Además los métodos de análisis deben ser exactos, reproducibles y tener un coste aceptable.