



**Universidad de Valladolid**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**PREDICTORES DE DESCOMPENSACIÓN Y MORTALIDAD  
EN LOS TRES ESCENARIOS DE LA INSUFICIENCIA  
CARDÍACA: AGUDA, CRÓNICA Y FASE VULNERABLE**

Presentada por **Teresa Miriam Pérez Sanz** para  
optar al grado de  
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
**Dra. María Jesús Rollán Gómez**

A Jesús, que un día llegó y se quedó en mi corazón  
A Aurora, ella es la razón por la que elegí esta profesión  
A Mauro, mi ejemplo de trabajo bien hecho  
A Fran, sé que siempre puedo contar contigo  
A mis dos princesas, Lucía y Blanca  
Y a Yoli, por cuidar de ellos



## INDICE DE CONTENIDOS

1.- RESUMEN.....	1
2.- ABSTRACT .....	2
3.- INTRODUCCIÓN .....	3
3.1.-QUÉ ES LA INSUFICIENCIA CARDIACA .....	3
3.1.1.- Lagunas en la definición clásica de insuficiencia cardiaca.....	3
3.1.2.- Papel de los biomarcadores.....	3
3.1.3.- Clasificaciones actuales de la insuficiencia cardiaca.....	5
3.1.4.- Definición universal de insuficiencia cardíaca .....	8
3.2.-MAGNITUD DEL PROBLEMA .....	9
3.2.1.- Identificar predictores de progresión de la enfermedad .....	9
3.2.2.- Mortalidad en insuficiencia cardiaca .....	10
3.2.3.- Garantizar un plan adecuado de atención a la insuficiencia cardiaca.....	12
3.3.-VALORACIÓN FUNCIONAL .....	13
3.3.1.- Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA).....	14
3.3.2.- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).....	14
3.3.3.- Test de los 6 minutos (T6M) .....	15
3.3.4.- Índice de Barthel.....	16
3.4.-COMORBILIDAD Y FRAGILIDAD.....	16
3.4.1.- Índice de comorbilidad de Charlson .....	17
3.4.2.- Cuestionario de Barber .....	17
3.5.-EMPEORAMIENTO CLÍNICO O DESCOMPENSACIÓN desde una perspectiva pronóstica .....	18
3.5.1.- En el entorno ambulatorio.....	19
3.5.2.- Que requiere hospitalización.....	19
3.5.3.- En el servicio de urgencias.....	19
3.6.-OTROS BIOMARCADORES MÁS ALLÁ DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS .....	20
3.6.1.- Papel fisiopatológico de los biomarcadores en insuficiencia cardíaca.....	20
3.6.2.- Troponina de alta sensibilidad (hsTn).....	21
3.6.3.- Supresor de Tumorigenidad tipo 2 soluble (sST2) .....	22
3.6.4.- Galectina 3 (Gal-3) .....	23
3.6.5.- Factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15).....	23
3.6.6.- Proteína de unión a ácidos grasos del corazón (H-FABP) .....	24
3.7.-MODELOS PREDICTIVOS EN INSUFICIENCIA CARDIACA .....	24



3.7.1.- Modelo Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC-HF).....	25
3.7.2.- Calculadora Barcelona Bio-Heart Failure (BCN-Bio-HF).....	25
3.7.3.- Escala Identification of Senior at Risk (ISAR) .....	28
4.- JUSTIFICACIÓN DEL TEMA .....	29
4.1.-Importancia de definir el perfil de riesgo de los pacientes con insuficiencia cardiaca .....	29
4.2.-Los modelos de predicción de riesgo: infrautilizados en la práctica clínica .....	30
4.3.-Biomarcadores emergentes para la predicción de riesgo en insuficiencia cardiaca .....	30
4.4.-Tres escenarios clínicos con distinto perfil de riesgo en insuficiencia cardiaca .....	31
5.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	34
5.1.-HIPÓTESIS.....	34
5.2.-OBJETIVO PRINCIPAL.....	34
5.3.-OBJETIVOS SECUNDARIOS, en cada cohorte de pacientes.....	34
5.3.1.- En la cohorte de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca .....	34
5.3.2.- En la cohorte de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca .....	35
5.3.3.- En la cohorte de pacientes atendidos en urgencias por insuficiencia cardiaca .....	35
6.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	36
6.1.-ESTUDIO DE PREDICTORES DE RIESGO EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA .....	36
6.1.1.- Diseño .....	36
6.1.2.- Población de estudio y tamaño muestral .....	36
6.1.3.- Variables del estudio .....	37
6.1.4.- Procedimiento del estudio.....	40
6.1.5.- Seguimiento y criterios de valoración .....	40
6.1.6.- Análisis estadístico .....	40
6.2.-ESTUDIO DE PREDICTORES DE RIESGO EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA .....	41
6.2.1.- Diseño .....	41
6.2.2.- Población de estudio y tamaño muestral .....	41
6.2.3.- Variables del estudio .....	42
6.2.4.- Procedimiento del estudio, seguimiento y criterios de valoración .....	43
6.2.5.- Análisis estadístico .....	43
6.3.-ESTUDIO DE PREDICTORES DE RIESGO EN INSUFICIENCIA CARDIACA EN URGENCIAS (FASE VULNERABLE).....	44
6.3.1.- Población de estudio .....	44
6.3.2.- Evaluación incial.....	44
6.3.3.- Pruebas de laboratorio .....	44
6.3.4.- Cálculo de las puntuaciones de riesgo y del índice de comorbilidad de Charlson .....	45



6.3.5.- Seguimiento y criterios de valoración .....	45
6.3.6.- Análisis estadístico.....	45
7.- RESULTADOS.....	47
7.1.-COHORTE DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA.....	47
7.1.1.- Características de los pacientes.....	47
7.1.2.- Análisis por edad y sexo de los parámetros ecocardiográficos .....	50
7.1.3.- Niveles de BNP y correlaciones.....	50
7.1.4.- Relación de los nuevos biomarcadores con las características de la muestra .....	52
7.1.5.- Seguimiento .....	54
7.1.6.- Aplicación de la Calculadora BCN-Bio-HF .....	54
7.1.7.- Calculadora BCN-Bio-HF y predicción de descompensaciones en IC.....	56
7.1.8.- Rendimiento de la calculadora BCN-Bio-HF y score MAGGIG-HF en la consulta de IC.	
.....	60
7.1.9.- Qué parámetros de la primera consulta permiten identificar riesgo de descompensación .....	64
7.2.-COHORTE DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA. ....	67
7.2.1.- Factores relacionados con un nuevo episodio tras una hospitalización por IC.....	67
7.2.2.- Interacción entre fragilidad, reingreso y mortalidad tras un episodio de IC aguda. ....	69
7.3.-COHORTE DE PACIENTES ATENDIDOS EN URGENCIAS POR INSUFICIENCIA CARDIACA.....	72
7.3.1.- Características clínicas y de laboratorio de los pacientes del estudio.....	72
7.3.2.- Seguimiento y resultados .....	74
7.3.3.- Niveles de sST2 y correlaciones .....	75
7.3.4.- Predictores de mortalidad .....	75
7.3.5.- Predictores de reingresos por IC.....	80
8.- DISCUSIÓN .....	81
8.1.-ESTUDIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA .....	81
8.1.1.- Carencia de la valoración funcional en la práctica clínica diaria: papel del KCCQ y del T6M.....	82
8.1.2.- La duración de la IC y la comorbilidad: aspectos clave en la evolución del paciente.....	83
8.1.3.- Papel de los biomarcadores en la descompensación .....	84
8.1.4.- Más allá de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo .....	86
8.1.5.- Utilidad de la calculadora de riesgo BCN-Bio-HF .....	86
8.1.6.- Otros hallazgos generadores de hipótesis.....	87
8.2.-ESTUDIO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA.....	88
8.2.1.- Impacto de la rehospitalización en IC.....	89



8.2.2.- Importancia de la valoración funcional durante un ingreso por IC: índice de Barthel .....	89
8.2.3.- Interacción entre fragilidad y evolución tras la hospitalización por IC: escala ISAR.....	89
8.2.4.- Otros hallazgos.....	90
8.3.- ESTUDIO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA EN URGENCIAS.....	90
8.3.1.- sST2: papel pronóstico relevante en la IC.....	91
8.3.2.- Calculadora BCN-Bio-HF: una herramienta integral de evaluación del riesgo en IC .....	92
8.4.- LIMITACIONES.....	93
8.4.1.- En el grupo de estudio de IC crónica .....	93
8.4.2.- En el grupo de pacientes hospitalizados por IC .....	94
8.4.3.- En el grupo de pacientes con IC en urgencias .....	95
8.5.- IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL ESTUDIO.....	95
8.5.1.- Relevancia y aplicabilidad de los resultados obtenidos en IC crónica .....	96
8.5.2.- Relevancia y aplicabilidad de los resultados obtenidos en la hospitalización por IC .....	96
8.5.3.- Relevancia y aplicabilidad de los resultados obtenidos en IC en urgencias .....	97
9.- CONCLUSIONES.....	99
10.- LÍNEAS FUTURAS.....	101
10.1.- ¿Es el sodio urinario un predictor de descompensación en IC? .....	101
11.- ANEXOS.....	102
11.1.- Documentos referidos en el texto .....	102
11.1.1.- Anexo 1: .....	102
11.1.2.- Anexo 2: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire .....	102
11.1.3.- Anexo 3: Índice de Barthel.....	103
11.1.4.- Anexo 4: Índice de comorbilidad de Charlson .....	104
11.1.5.- Anexo 5: Cuestionario de Barber .....	104
11.2.- Comunicaciones y pósteres publicados en congresos derivados de esta investigación	105
11.3.- Proyecto de investigación.....	106
12.- BIBLIOGRAFÍA .....	107



## INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Algoritmo de consenso de BNP para el diagnóstico de IC y puntos de corte óptimos para NT-proBNP en urgencias. ....	4
Figura 2: Definición de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyeción preservada (en verde), ligeramente reducida (en naranja) y reducida (en rojo). ....	5
Figura 3: Estadíos American College of Cardiology/American Heart Association de Insuficiencia Cardiaca.....	6
Figura 4: Evolución típica de la insuficiencia cardíaca que muestra distintos cursos clínicos. ....	7
Figura 5: Definición universal de Insuficiencia Cardiaca. ....	8
Figura 6: Epidemiología de la IC en España (periodo 2017-2019).....	9
Figura 7: Mortalidad a lo largo del recorrido del paciente con IC: .....	11
Figura 8: Tasas combinadas de supervivencia de las personas con IC crónica a lo largo del tiempo. ....	11
Figura 9: Principales componentes de un proceso de gestión integrada en IC y circuito para la atención al paciente con IC en los distintos niveles de la enfermedad. ....	13
Figura 10: Pasillo del hospital donde se realiza el test de los 6 minutos. ....	15
Figura 11: Los cuatro dominios principales que definen la puntuación de fragilidad de la Asociación Europea de Insuficiencia Cardiaca.....	17
Figura 12: Espiral de acontecimientos adversos en el curso de la Insuficiencia Cardiaca crónica y factores precipitantes. ....	18
Figura 13: Siete clases principales de biomarcadores que contribuyen al perfil de biomarcadores en la IC. ....	21
Figura 14: Papel fisiopatológico del ST2. sST2: ST2 soluble. ST2L: ST2 ligando. ....	23
Figura 15: Calculadoras MAGGIC y BCN-Bio-HF disponibles en internet.....	26
Figura 16: Fases de la insuficiencia cardiaca con distinto perfil de riesgo (3 grupos de estudio).....	33
Figura 17: Parámetros ecocardiográficos recogidos en el protocolo de estudio.....	39
Figura 18: Métodos del estudio en pacientes hospitalizados por IC. ....	43
Figura 19: Histogramas donde se muestran los valores de cada biomarcador. ....	49
Figura 20: Diagramas de puntos de dispersión que representan la intensidad de la relación entre BNP y los distintos biomarcadores.....	51
Figura 21: Gráficos que muestran la relación entre los distintos biomarcadores y la Clase Funcional (CF) de la NYHA.....	53
Figura 22: Puntuaciones de la calculadora BCN-Bio-HF sin biomarcadores, con uno, con dos o con los tres biomarcadores.....	55
Figura 23: Riesgo de mortalidad según la calculadora BCN-Bio-HF en función de la presencia de descompensación.....	57
Figura 24: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la presencia de descompensación. ....	58

Figura 25: Riesgo de mortalidad según la calculadora BCN-Bio-HF en función del número de descompensación.....	58
Figura 26: Niveles de BNP en la inclusión y en el seguimiento en relación con la descompensación y con la mortalidad.....	59
Figura 27: FEVI en relación con la mortalidad y la descompensación.....	59
Figura 28: Análisis mediante el área bajo la curva ROC (Receiver-Operating-Characteristic) para BCN-Bio-HF sin biomarcadores, BCN-Bio-HF con ST2 y hsTnT, BCN-Bio-HF con ST2 y NT-proBNP, BCN-Bio-HF sólo con ST2 y MAGGIC-HF y mortalidad a 3 años.....	63
Figura 29: Presencia de ingreso o descompensación en el seguimiento en función de la clase NYHA, la FEVI, la duración de la insuficiencia cardiaca y el número de ingresos previos.....	65
Figura 30: Presencia de ingreso o descompensación en el seguimiento en función de los niveles de NT-proBNP.....	66
Figura 31: Correlación del Barthel y la escala ISAR con el número de reingresos por IC.....	71
Figura 32: Tasas de mortalidad durante el seguimiento en función de los cuartiles de sST2.....	75
Figura 33: Análisis mediante el área bajo la curva ROC (Receiver-Operating-Characteristic) para BCN-Bio-HF Modelo 1 (sin sST2), BCN-Bio-HF Modelo 4 (con sST2), sST2, MAGGIC-HF y el índice de comorbilidad de Charlson y mortalidad a 1 y 3 años.....	76
Figura 34: Tasas de mortalidad durante el seguimiento en función de las concentraciones de sST2 y BNP.....	76
Figura 35: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según las concentraciones de sST2 y BNP.....	77
Figura 36: Forest plot con el análisis de regresión de Cox para el objetivo primario de mortalidad sin los modelos de riesgo.....	78
Figura 37: Análisis de regresión de Cox para el objetivo primario de mortalidad con los modelos predictivos.....	79
Figura 38: Predictores de descompensación en IC crónica.....	81
Figura 39: Predictores de descompensación al alta de un ingreso por IC .....	88
Figura 40: Valoración del riesgo tras una visita urgente por insuficiencia cardíaca.....	91



## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Variables utilizadas en el MAGGIC-HF y la última versión (3.0) del BCN-Bio-HF.....	27
Tabla 2: Escala Identification of Senior at Risk (ISAR). .....	28
Tabla 3: Características basales de la población del estudio (N=80). .....	48
Tabla 4: Parámetros ecocardiográficos que presentan diferencias estadísticamente significativas por sexo.....	50
Tabla 5: Puntuaciones de riesgo de la calculadora BCN-Bio-HF y expectativa de vida, valores de FEVI y de BNP en relación con descompensación y mortalidad. ....	57
Tabla 6: Características basales de la población del estudio (N=173) .....	61
Tabla 7: Puntuaciones de los modelos de riesgo, biomarcadores, test de los 6 minutos y cuestionario de Kansas en relación con los criterios de valoración mortalidad e ingreso por IC. ....	62
Tabla 8: Características de los pacientes en función de si presentan el evento combinado ingresos por IC / visitas a urgencias por IC / descompensaciones tratadas en consulta. ....	64
Tabla 9: Análisis de regresión logística para el objetivo primario ingresos por IC ó visitas a urgencias por IC ó descompensaciones tratadas en consulta.....	67
Tabla 10: Características basales de la población del estudio (N=90) .....	68
Tabla 11: Análisis univariante en relación con la reagudización de la IC. ....	69
Tabla 12: Relación del índice de Barthel, el test de los 15 pasos, la escala ISAR y el NT-proBNP en el seguimiento con los criterios de valoración.....	70
Tabla 13: Características basales de la población del estudio (N=129) .....	73
Tabla 14: Características clínicas y puntuación de las escalas de riesgo en relación con los criterios de valoración. ....	74



## ABREVIATURAS:

BCN-Bio-HF: Barcelona Bio-Heart Failure

BNP: péptido natriurético tipo B

cTnI: Troponina I cardiaca

cTnT: Troponina T cardiaca

DAI: desfibrilador automático implantable

ECG: electrocardiograma

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: enfermedad renal crónica

FA: fibrilación auricular

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Gal-3: galectina 3

GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15

H-FABP: proteína de unión a ácidos grasos del corazón

hsTnI: Troponina I ultrasensible

hsTnT: Troponina T ultrasensible

IC: insuficiencia cardiaca

ISAR: Identification of Senior at Risk

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

MAGGIC-HF: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure

NYHA: New York Heart Association

NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B

SAHS: síndrome de apnea hipopnea del sueño

SEC: sociedad europea de cardiológía

ST2: supresor de tumorigenidad tipo 2 (sST2: ST2 soluble)

TFG: tasa de filtrado glomerular

---



TRC: terapia de resincronización cardiaca

T6M: test de los seis minutos



## 1.- RESUMEN

**Introducción:** La insuficiencia cardiaca (IC) se caracteriza por evolucionar con episodios de reagudización o descompensación que deterioran progresivamente al paciente. Existen factores precipitantes bien identificados, pero en muchas ocasiones desconocemos cual es el desencadenante. Ante este problema, nuestro objetivo fue determinar qué parámetros recogidos de la historia clínica del paciente o de las pruebas complementarias podían asociarse con la descompensación en IC.

**Métodos:** Inicialmente identificamos 3 escenarios clínicos con distinto perfil de riesgo: la IC crónica, la IC aguda, y el periodo en torno a la reagudización de la IC que se ha descrito como fase vulnerable. Se recogieron antecedentes, datos clínicos y analíticos con nuevos biomarcadores y parámetros ecocardiográficos. Se realizaron pruebas de valoración funcional, se estimaron la fragilidad y la comorbilidad en los pacientes, y se calcularon las puntuación de dos modelos predictores de riesgo en IC. Los criterios de valoración fueron la descompensación de IC definida como un ingreso, una visita a urgencias o un episodio tratado ambulatoriamente; y la mortalidad.

**Resultados:** Se reclutaron un total de 393 pacientes. El periodo de seguimiento más largo fue de  $4,6 \pm 2,7$  años en el grupo de pacientes seguidos en consulta de IC. En dicha muestra de pacientes con IC crónica, destacan la asociación del cuestionario de calidad de vida Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, del test de la marcha de los 6 minutos y de las puntuaciones de los modelos de predicción de riesgo BCN-Bio-HF y MAGGIC-HF con la descompensación y la mortalidad. Además, se analizaron los valores de cinco biomarcadores implicados en distintas vías fisiopatológicas de la IC (sST2, hsTnT, H-FABP, Gal-3 y GDF-15) y se probó que la carga previa de IC y la comorbilidad son factores determinantes en la evolución del paciente. En la cohorte de pacientes hospitalizados con IC aguda hemos demostrado la relación entre el índice de Barthel y la fragilidad, con el riesgo de reingreso y la mortalidad. En la muestra de pacientes atendidos en urgencias por IC hemos corroborado la importancia pronóstica del biomarcador ST2 soluble, por delante del péptido natriurético, y hemos comprobado que el modelo de riesgo BCN-Bio-HF, elaborado a partir de una muestra de pacientes con IC crónica, es útil también en la predicción a largo plazo tras un episodio de IC en urgencias.

**Conclusiones:** La valoración funcional del paciente, la detección de fragilidad, la cuantificación de la comorbilidad y la estimación del riesgo a través de modelos predictivos debe pasar a formar parte de la rutina clínica en la evaluación del paciente con IC. Las concentraciones de sST2 en IC en urgencias demostraron una mejor capacidad predictiva para la mortalidad temprana y tardía en comparación con los péptidos natriuréticos.



## 2.- ABSTRACT

**Introduction:** Heart Failure (HF) disease course is characterized by episodes of exacerbation or decompensation that progressively deteriorate the patient's condition. There are well identified precipitating factors, but in many cases, we do not know what the trigger is. Faced with this problem, our objective was to determine which parameters collected from the patient's clinical history or from complementary tests may be associated with decompensation in HF.

**Methods:** Three clinical scenarios with different risk profiles were initially identified: chronic HF, acute HF, and the period around HF exacerbation which has been described as the vulnerable phase. Medical history, clinical and analytical data including new biomarkers and echocardiographic parameters were collected. Functional assessment tests were performed, and frailty and the presence of comorbid conditions in each patient were evaluated. The score of two predictive models in HF was calculated. The endpoints were HF decompensation defined as an admission, an emergency department visit or an outpatient episode, and mortality.

**Results:** 393 patients were included. The longest follow-up period was  $4.6 \pm 2.7$  years in the group of patients followed in the HF clinic. In this sample of patients with chronic HF, the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire quality of life test, the 6-minute walk test, the BCN-Bio-HF and the MAGGIC-HF risk prediction models showed association with decompensation and mortality. In addition, the values of five biomarkers involved in different pathophysiological pathways of HF (sST2, hsTnT, H-FABP, Gal-3 and GDF-15) were analyzed and it was shown that previous HF burden and comorbidity were important determinants of patient outcomes. In the cohort of patients hospitalized with acute HF, the patient's functional status assessed by Barthel index and frailty were associated with HF readmissions and mortality. In the sample of patients attended in the emergency department with HF, soluble ST2 levels at the time of presentation were found to be more effective than natriuretic peptide in predicting mortality. The BCN-Bio-HF calculator, developed from a sample of patients with chronic HF, demonstrated its utility as a risk score in long-term prediction after an urgent visit for HF.

**Conclusions:** Patient functional assessment, detection of frailty, quantification of comorbidity and risk estimation through predictive models should be implemented as decision support in clinical practice in the evaluation of HF patients. sST2 concentrations demonstrated better predictive capability for early and late mortality compared to natriuretic peptides after an urgent HF visit.



### 3.- INTRODUCCIÓN

#### 3.1.- QUÉ ES LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardíaca (IC) más que una enfermedad específica se define como un síndrome clínico con diferentes etiologías y fisiopatología. La Sociedad Europea de Cardiología (SEC) en las últimas guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica publicadas en 2021, establece que: “la IC consiste en síntomas cardinales (por ejemplo, disnea, hinchazón de tobillos y fatiga) que pueden ir acompañados de signos típicos (por ejemplo, presión venosa yugular elevada, crepitaciones pulmonares y edema periférico) y que se debe a una anomalía estructural y/o funcional del corazón que da lugar a presiones intracardiacas elevadas y/o a un gasto cardíaco inadecuado en reposo y/o durante el ejercicio” (1). Identificar la causa es obligatorio en el diagnóstico. En la mayoría de los casos se debe a disfunción miocárdica: sistólica, diastólica o ambas. Sin embargo, patología de las válvulas y del pericardio, y anomalías del ritmo y la conducción del corazón también son causa de IC y tienen un tratamiento específico. Al final la IC representa la fase terminal para la mayoría de las enfermedades cardiovasculares (si no todas).

##### 3.1.1.- Lagunas en la definición clásica de insuficiencia cardiaca

Sorprendentemente, la definición y los criterios de inclusión de los ensayos clínicos y los registros de IC no coinciden con la definición de las guías de práctica clínica de las sociedades científicas y los libros de texto. En la mayoría de los ensayos sobre IC los criterios de inclusión dependen de la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FEVI), del estado funcional del paciente según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), del hecho de haber sido hospitalizado anteriormente por IC o de los niveles de péptidos natriuréticos. Sin embargo, hasta el año 2021 los péptidos natriuréticos no han sido incluidos en la definición clínica de IC (2).

##### 3.1.2.- Papel de los biomarcadores

Los péptidos natriuréticos, como el péptido natriurético tipo B (BNP) y su forma inactiva, la fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP), se elevan en la mayoría de las formas de IC y son fundamentales para facilitar el diagnóstico, especialmente en casos dudosos (3) (Figura 1). Se producen principalmente en los miocitos de los ventrículos en respuesta a la distensión causada por una sobrecarga de volumen o de presión. Los péptidos natriuréticos son los biomarcadores mejor estudiados y validados en IC, y constituyen el patrón de referencia con el que se comparan todos los demás.

En 2001, las directrices europeas para el diagnóstico y el tratamiento de la IC crónica tuvieron en cuenta por primera vez el BNP en el proceso diagnóstico. Un año después, los investigadores del estudio multinacional Breathing Not Properly publicaron un punto de corte de BNP de 100 pg/ml para el diagnóstico en urgencias de IC (4). Posteriormente, el uso de estos biomarcadores en el diagnóstico de IC se consideró una indicación de clase IIa nivel de evidencia C en las guías europeas de 2012 y 2016, y en las de 2021 pasaron a ser una indicación de clase I, nivel de evidencia B. Sin embargo, aunque son muy útiles hay que tener en cuenta que hasta un 20% de los pacientes presentan niveles de BNP o NT-proBNP en una zona intermedia o «gris», en la que ni diagnostican ni descartan IC. Condiciones como la fibrilación auricular (FA), la enfermedad pericárdica, la embolia pulmonar, la enfermedad renal crónica (ERC) e incluso el envejecimiento, también pueden aumentar sus niveles, y la obesidad cursa con niveles más bajos. En tales circunstancias, debe aplicarse el juicio clínico, los biomarcadores nunca deben usarse aisladamente.

Paciente que se presenta con disnea						
Examen físico Rx tórax, ECG, BNP						
BNP < 100 pg/ml	BNP 100-400 pg/ml Sospecha clínica de IC o Historia de IC  IC probable (75%)	BNP > 400 pg/ml  IC muy probable (95%)				
Para considerar IC ("rule in")						
Edad	Punto de corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Precisión
< 50 años (n=183)	450 pg/ml	97%	93%	76%	99%	95%
50-75 años (n=554)	900 pg/ml	90%	82%	82%	88%	85%
> 75 años (n=519)	1800 pg/ml	85%	73%	92%	55%	83%
Promedio general		92%	84%	88%	66%	93%
Para excluir IC ("rule out")						
	Punto de corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Precisión
	300 pg/ml	99%	62%	55%	99%	83%

Figura 1: Algoritmo de consenso de BNP para el diagnóstico de IC y puntos de corte óptimos para NT-proBNP en urgencias. Adaptado y traducido de Maisel et al. (3).

### 3.1.3.- Clasificaciones actuales de la insuficiencia cardiaca

Su objetivo es crear un esquema útil en la práctica clínica. Podemos distinguir las siguientes clasificaciones con sus limitaciones:

- **Según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo:**

Tradicionalmente la FEVI es el marcador de función ventricular más empleado y, según las guías de práctica clínica, el principal parámetro para clasificar la IC y decidir la actitud terapéutica. La SEC utiliza la terminología de IC con función reducida cuando  $\text{FEVI} \leq 40\%$ , con función preservada cuando  $\text{FEVI} \geq 50\%$  y con función medianamente reducida cuando  $\text{FEVI} = 41-49\%$  (1) (Figura 2). Aun siendo la clasificación más utilizada, se ha demostrado que ni la mortalidad ni los valorar de BNP están necesariamente relacionados con la FEVI (5). Además, es una clasificación un tanto artificial porque engloba pacientes con etiología y fenotipos de IC muy diferentes. Otra crítica es la precisión en la medición de la FEVI en la práctica clínica. La ecocardiografía, que es la técnica más utilizada para evaluarla, presenta una variabilidad inter e intraobservador que no es lo suficientemente pequeña como para permitir una cuantificación precisa de las diferencias en valores de un entorno entre el 38% y el 42%, márgenes en los que la clase de recomendación y el nivel de evidencia en la indicación de tratamiento cambia significativamente.

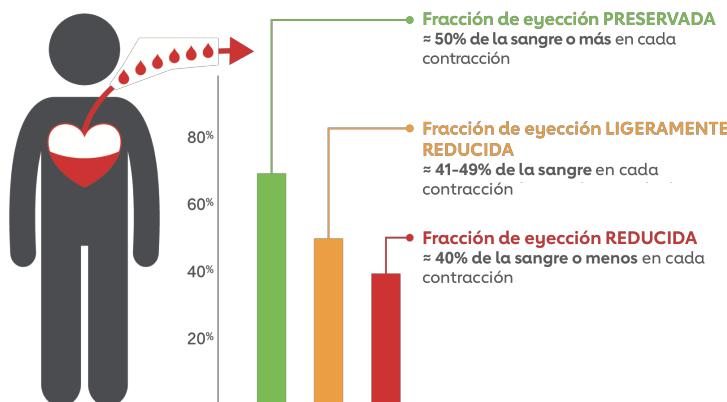


Figura 2: Definición de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (en verde), ligeramente reducida (en naranja) y reducida (en rojo).

Adaptado de la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (1).

- **Según las etapas de la insuficiencia cardiaca:**

El American College of Cardiology y la American Heart Association, en las guías para la evaluación y el tratamiento de la de la IC crónica en el adulto de 2001 (6) publican las etapas en la evolución de la IC (Figura 3). Los estadios se clasifican como estadio A, pacientes con factores de riesgo para desarrollar IC pero sin cardiopatía estructural ni síntomas; estadio B, cardiopatía estructural pero sin signos ni



síntomas de IC; estadio C, cardiopatía estructural con síntomas previos o actuales de IC; estadio D, IC refractaria que requiere intervenciones especializadas. Esta clasificación ha tenido escasa repercusión en la práctica clínica porque se cuestiona si los individuos que sólo tienen factores de riesgo deben ser etiquetados en un estadio de enfermedad, ya que los avances en prevención han demostrado que muchos de estos pacientes no progresarán a IC. En este sentido parece mucho más interesante definir qué perfil de biomarcadores puede identificar a los pacientes con factores de riesgo cardiovascular que presentan cambios cardiometabólicos y cardioestructurales predestinados a desarrollar IC. Estudios con péptidos natriuréticos y troponina cardíaca de alta sensibilidad (7,8) han demostrado que pueden ser útiles para predecir el desarrollo de IC o la disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo.

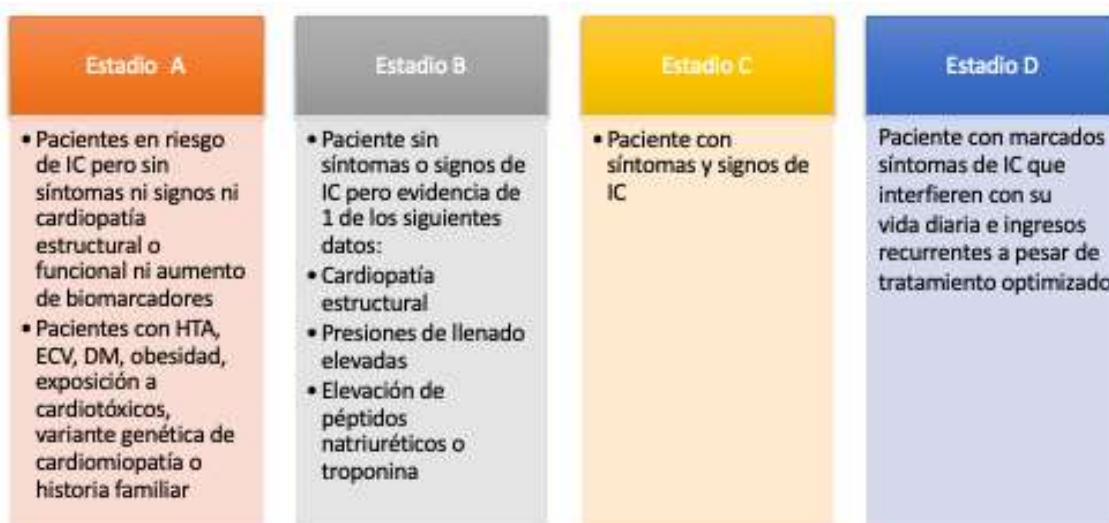


Figura 3: Estadios American College of Cardiology/American Heart Association de Insuficiencia Cardiaca.  
ECV: enfermedad cardiovascular

#### ■ Según los cambios de trayectoria en el estado clínico:

La “IC aguda” puede definirse como la aparición rápida o gradual de signos y síntomas de la enfermedad que dan lugar a una hospitalización imprevista o a una visita al servicio de urgencias, y que puede deberse a diversos mecanismos fisiopatológicos (9).

Un diagnóstico **de novo** de IC, también denominada “**IC de nueva aparición**”, también representa una situación de mayor riesgo ya que el paciente aún no está con el tratamiento adecuado.

En los últimos años, el periodo inmediatamente posterior tras una hospitalización por IC se ha denominado “**fase vulnerable**”, y se caracteriza por un elevado riesgo de reingreso y muerte prematura (10). Valorando la inestabilidad que caracteriza a esta fase recientemente se ha considerado dentro de la fase vulnerable también el periodo anterior al alta hospitalaria (11).

En el curso de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con IC tienen episodios de “**empeoramiento clínico o descompensación**” después de un periodo de estabilidad con el tratamiento habitual. Es un marcador de progresión de la enfermedad que en la mayoría de los casos no da lugar a una hospitalización (12), pero cuya identificación es clave para replantearnos si el tratamiento está optimizado o si el paciente puede beneficiarse de otras intervenciones.

Cuando el paciente no ha tenido hospitalizaciones recientes y aparentemente no ha habido cambios en la situación clínica decimos que tiene “**IC crónica estable**”, pero no es un término acertado. La IC siempre implica un riesgo residual de hospitalización o muerte súbita cardíaca, incluso cuando el paciente está mínimamente sintomático o asintomático. En esa creencia de “estabilidad” a menudo los tratamientos se retrasan o no se inician ignorando el riesgo de resultados adversos.

Si hay descompensaciones frecuentes a pesar de la intensificación del tratamiento hablamos de “**IC refractaria**”. Estos pacientes ya deben ser evaluados para terapias avanzadas, como la asistencia circulatoria mecánica o el trasplante cardíaco, y si no cumplen los criterios para recibir estas terapias se debe considerar la posibilidad de derivarlos a cuidados paliativos (Figura 4).

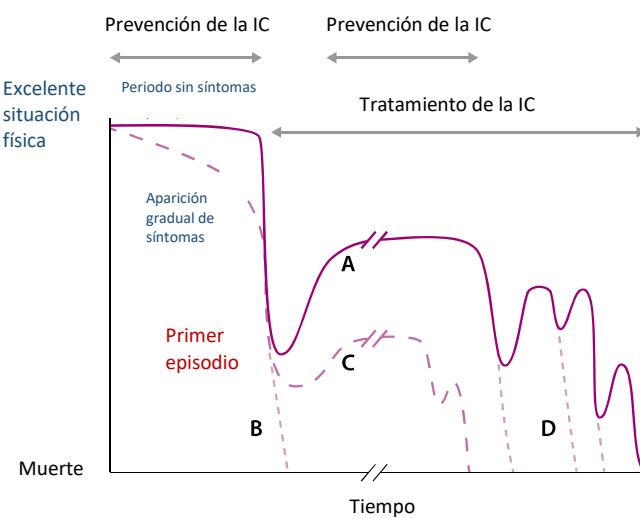


Figura 4: Evolución típica de la insuficiencia cardíaca que muestra distintos cursos clínicos.

A, buena recuperación tras el primer episodio seguida de un periodo estable de duración variable; B, no sobrevive al primer episodio; C, mala recuperación tras el primer episodio seguida de deterioro; D, deterioro continuo con crisis intermitentes. Adaptado y traducido de Cowie et al. (13).

Como hemos visto, La evaluación del estado clínico del paciente puede informar sobre el riesgo de hospitalización por IC o de mortalidad. El cáncer, que es una enfermedad crónica similar a la IC, refleja uno de los enfoques combinados más completos de clasificación utilizando la epidemiología, los umbrales de los biomarcadores y la trayectoria, que determinan las terapias dirigidas. Probablemente

deberíamos replantearnos el modo de clasificación de la IC de acuerdo con un patrón similar, para establecer una estrategia más precisa en el manejo de cada paciente.

### 3.1.4.- Definición universal de insuficiencia cardíaca

En el año 2021, las sociedades europea, norteamericana y japonesa de cardiología, con el objetivo de estandarizar el lenguaje y las prácticas para llegar al diagnóstico de IC, establecen que ésta es un síndrome clínico con:

- Síntomas y/o signos causados por una anomalía estructural y/o funcional del corazón (determinada por una FEVI < 50%, una dilatación anormal de las cámaras cardíacas, una relación E/e' > 15, una hipertrofia ventricular moderada/grave o una lesión valvular obstrutiva o regurgitante moderada/grave).
- Corrobado por al menos uno de los siguientes parámetros:
  - Niveles elevados de péptidos natriuréticos.
  - Evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica de origen cardíaco mediante diagnóstico por imagen (radiografía de tórax o ecocardiografía) o mediciones hemodinámicas (cateterismo cardíaco derecho o catéter arterial pulmonar) en reposo o con ejercicio (2) (Figura 5).

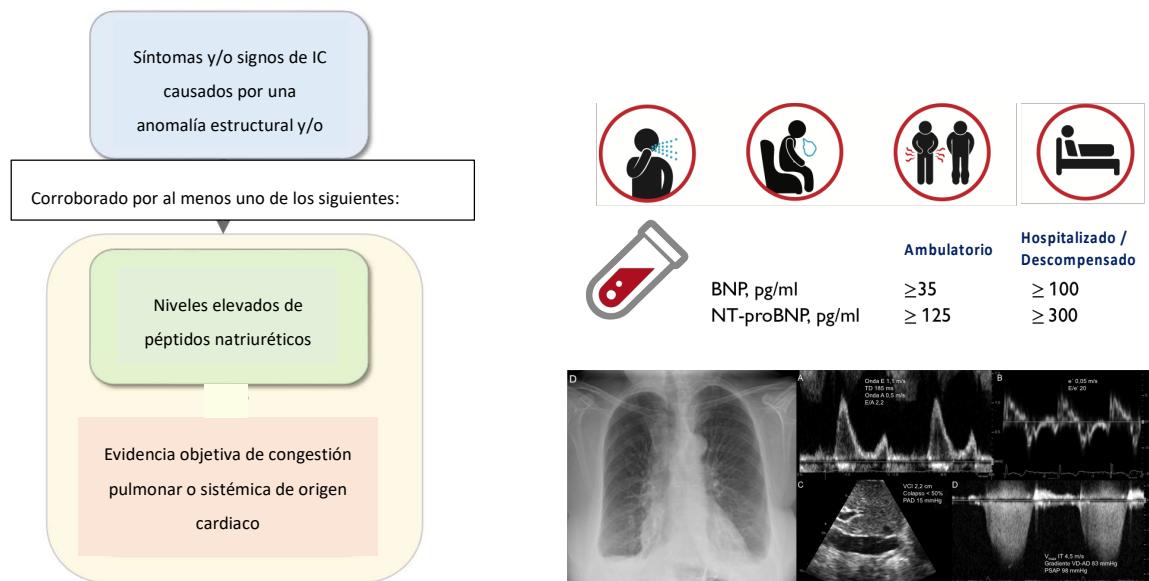


Figura 5: Definición universal de Insuficiencia Cardiaca.  
Adaptado y traducido de Bozkurt et al. (2).

### 3.2.- MAGNITUD DEL PROBLEMA

La IC es una enfermedad crónica de gran interés en salud pública por su creciente prevalencia y elevada morbimortalidad, lo que genera unos costes sanitarios cada vez más altos. La prevalencia de la IC en España en el año 2019 era del 1,9% de la población mayor de 18 años, con una incidencia de 2,8/1.000 sujetos/año, y ambas se han mantenido estables en los últimos 3 años. Es un problema de salud asociado con el envejecimiento, y alcanza una prevalencia del 9% de los octogenarios (14) (Figura 6).



Figura 6: Epidemiología de la IC en España (periodo 2017-2019).

A: prevalencias de la IC total y la IC-FER (2017-2019), B: prevalencia por sexo (2019), y C: prevalencia por sexo y franjas de edad (2019). D: a lo largo de los 3 períodos evaluados hubo un ligero incremento de la tasa de incidencia que no alcanzó significación estadística ( $p = 0,213$ ). Extraido de Sicras-Mainar et al. (14).

En Europa y USA, la IC aguda contribuye al 5% de todos los ingresos urgentes, es la primera causa de hospitalización en personas mayores de 65 años, y se prevé que los ingresos por IC aumentarán en un 50% en los próximos 25 años. Además, conlleva una elevada mortalidad, la mitad de los pacientes mayores de 75 años fallecerán dentro del primer año tras la hospitalización y en los menores de 75 años uno de cada 5, con una mortalidad global en torno al 50% a los 5 años (13).

#### 3.2.1.- Identificar predictores de progresión de la enfermedad

La mayoría de los pacientes con IC experimentan episodios de descompensación a lo largo de la enfermedad. Los síntomas y signos pueden empeorar gradual o bruscamente, y la evolución clínica posterior es variable. A medida que la enfermedad progresiona estos episodios se producen con mayor frecuencia y los pacientes tienen menos probabilidades de recuperarse. La edad avanzada y las



comorbilidades dificultan el manejo de estos pacientes. Debido a que el impacto de estos factores y sus interacciones es impredecible, resulta difícil determinar la evolución clínica de los pacientes.

Por otro lado, se puede producir una progresión subclínica de la enfermedad. En este escenario se deterioran la estructura y función cardiacas a pesar de la ausencia de síntomas o signos clínicos de un empeoramiento. Son muchas las causas responsables, y dan lugar a una pérdida continua de los cardiomiositos, alteraciones del metabolismo mitocondrial, anomalías en el ciclo del calcio intracelular, aumento del estrés de la pared ventricular, fibrosis intersticial reactiva, hipertrofia y, a nivel extracardíaco, activación neurohormonal (15). Todos estos mecanismos provocan un daño miocárdico progresivo que se manifiesta biológicamente como una elevación de biomarcadores.

También hay que tener en cuenta que los pacientes pueden experimentar un cambio en la trayectoria clínica con una mejora de los síntomas, la calidad de vida y el rendimiento en el ejercicio tras una optimización del tratamiento (Figura 4, A).

Utilizar las herramientas que consideren todos estos aspectos de la evolución de la enfermedad nos ayudará a definir mejor el estado clínico o la capacidad funcional del paciente con IC, y reevaluar en cada momento si el tratamiento está optimizado.

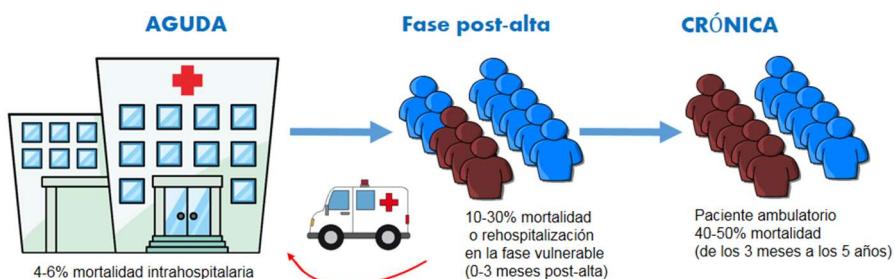
Posteriormente describiremos instrumentos de valoración funcional, escalas de estimación de fragilidad y comorbilidad, biomarcadores disponibles y emergentes, y modelos de riesgo que combinan factores con capacidad pronóstica demostrada, que nos permitirán una evaluación más precisa de nuestro paciente.

### **3.2.2.- Mortalidad en insuficiencia cardiaca**

A pesar de las notables mejoras en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante las últimas décadas, incluida la IC, la muerte por enfermedades cardiovasculares sigue siendo la principal causa de mortalidad en todo el mundo. En la actualidad, la hospitalización por IC aguda se asocia con una mortalidad intrahospitalaria del 4-6% y unas tasas de rehospitalización y mortalidad al año del 10-30% (Figura 7).

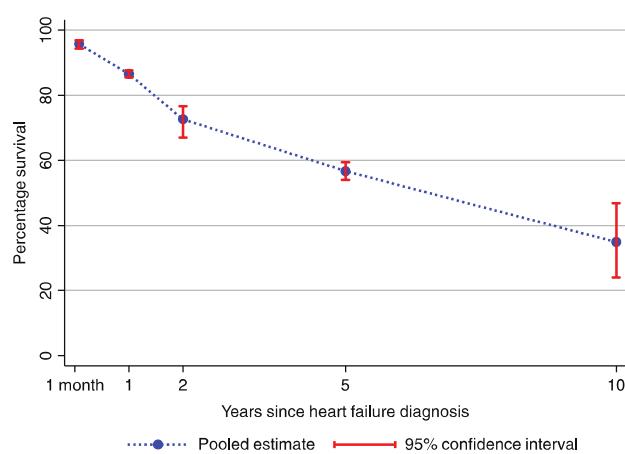
La IC aguda se caracteriza por la activación de vías fisiopatológicas inicialmente compensatorias para mantener el gasto cardiaco, pero que progresivamente se convierten en inadecuadas. Entre ellas están la activación neurohormonal del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que conducen a la congestión, la inflamación celular y el remodelado miocárdico. La sobrecarga de volumen y la congestión causan signos y síntomas de IC, pero además imponen un estrés

parietal al corazón que daña directamente a los cardiomiositos y, junto con la activación neurohormonal, da lugar a la acumulación de oxidantes extracelulares y a la apoptosis y necrosis de los miocitos (11).



*Figura 7: Mortalidad a lo largo del recorrido del paciente con IC: Intrahospitalaria tras la descompensación aguda, en la fase posterior al alta y en la población con insuficiencia cardíaca crónica ambulatoria. Adaptado de Abdin et al. (11).*

La situación no es la misma en IC crónica. Una descompensación aguda es en sí misma un signo de mal pronóstico, por lo que la estimación de supervivencia no es directamente aplicable a las personas con IC "crónica", que han tenido un periodo prolongado de estabilidad de los síntomas y, sobre todo, que ya han pasado la fase vulnerable después de un episodio de descompensación. La primera revisión sistemática del pronóstico de la IC crónica publicada por Jones et al. (16) con estimaciones actuales de supervivencia aplicables en países de renta alta, y basada en datos de supervivencia de 1,5 millones de personas con IC crónica de 60 estudios, establece una tasa de supervivencia del 56.7% a los 5 años y del 34.9% a los 10 años (Figura 8).



*Figura 8: Tasas combinadas de supervivencia de las personas con IC crónica a lo largo del tiempo. A 1 mes 95.7 % (intervalo de confianza del 95%: 94,3 - 96,9), a 1 año 86,5% (85,4-87,6), a 2 años 72,6% (67,0-76,6), a 5 años 56,7% (54,0-59,4) y a 10 años 34.9% (24.0-46.8). Extraído de Jones et al. (16).*

Las tasas de supervivencia de la IC siguen siendo bajas a pesar de las mejoras conseguidas con el paso del tiempo. La inversión en infraestructuras sanitarias y las iniciativas de salud pública dirigidas a enfermedades con resultados similares como el cáncer y el ictus, han producido mejores resultados en cuanto a morbilidad y mortalidad. En la IC deberíamos luchar por la asignación específica de recursos para mejorar el diagnóstico precoz, la prescripción y la adherencia al tratamiento, así como la generalización de programas multidisciplinares de atención a esta enfermedad que realmente puedan conducir a una mayor reducción de la mortalidad.

### 3.2.3.- Garantizar un plan adecuado de atención a la insuficiencia cardiaca

En el año 2018 la plataforma *Heart Failure Policy Network* publicó un documento de relevante interés titulado: “Guía para la atención multidisciplinar e integral de la insuficiencia cardiaca” (17), cuyo objetivo fue proporcionar una herramienta basada en la evidencia científica para lograr mejoras en la organización asistencial de la IC. Esta enfermedad supone un desafío para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios por lo que debemos prepararnos con una estructura asistencial adecuada que dé cobertura a estos pacientes (13). Se establece el fin estratégico de la generalización de los **Programas de gestión de la IC**, que constan principalmente de 2 elementos:

- Un plan de atención centrado en la persona que padece IC y adaptado a sus necesidades que incluya: apoyo para su autocuidado, tratamiento basado en la evidencia de manera oportuna, atención preventiva y de rehabilitación, revisiones periódicas y su intensificación en caso de empeoramiento clínico.
- Una atención multidisciplinar dirigida por cardiólogos y personal de enfermería especializado en IC que formen parte de un equipo junto con médicos de familia, internistas, personal de cuidados paliativos y atención domiciliaria, geriatras, nefrólogos, fisioterapeutas, farmacéuticos u otros profesionales como psicólogos, nutricionistas o trabajadores sociales.

La figura 9 muestra los principales componentes de un proceso de gestión integrada en IC y el circuito dirigido por los especialistas en IC en colaboración con un equipo multidisciplinar. El objetivo debe ser ofrecer atención y apoyo al paciente de acuerdo con los cambios en su situación clínica, y asegurar una transición fluida de la atención hospitalaria a la comunidad con una primera visita programada precozmente tras un alta.

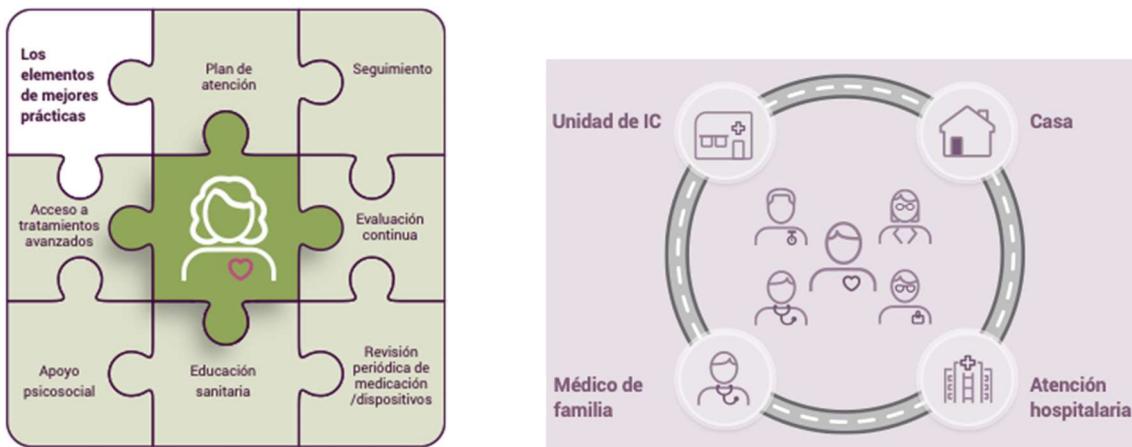


Figura 9: Principales componentes de un proceso de gestión integrada en IC y circuito para la atención al paciente con IC en los distintos niveles de la enfermedad.

Adaptado y traducido del documento de la plataforma Heart Failure Policy Network.

Las sociedades científicas de las distintas especialidades implicadas en esta enfermedad abogan por mejorar la atención integral al paciente con IC, y dentro del grupo de trabajo de coordinación entre Cardiología y Atención Primaria de la Sociedad Castellano-Leonesa de Cardiología hemos trabajado en esta línea con la elaboración de un protocolo conjunto en este proceso compartido (Anexo 1).

### 3.3.- VALORACIÓN FUNCIONAL

Según la Organización Mundial de la Salud (2020), “la capacidad funcional consiste en tener los atributos que permiten a todas las personas ser y hacer lo que para ellas es importante. La capacidad funcional depende, entre otros aspectos, del estado de salud, que forma parte de los criterios subjetivos que conforman la calidad de vida de una persona (la calidad de vida es un equilibrio entre aspectos subjetivos, objetivos y sociales)”. La capacidad funcional, desde el punto de vista médico, es uno de los determinantes fundamentales de la calidad de vida de nuestros pacientes, cuya mejora es el objetivo principal de las unidades o programas de IC y de los tratamientos frente a la enfermedad. Para los pacientes, la descripción de sus síntomas o de la repercusión de su enfermedad en su capacidad funcional suele resultar compleja, y lo que nosotros interpretamos frecuentemente se aleja de lo que nos quieren expresar, ya que es una percepción subjetiva influenciada por múltiples factores como la edad, la comorbilidad y el grado de actividad que realizan.

Dentro de las herramientas que utilizamos para realizar una estimación de la capacidad funcional de los pacientes con IC destacamos las siguientes:



### **3.3.1.- Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA)**

El sistema de clasificación de la NYHA se elaboró por primera vez en 1928. Designa 4 clases (I, II, III y IV), basándose en la limitación en la actividad física descrita por el paciente y ocasionada por los síntomas cardíacos. La facilidad de aplicación de esta clasificación ha dado lugar a su uso generalizado en los estudios sobre IC y en la práctica clínica. La clasificación de la NYHA se utiliza a menudo como criterio de inclusión o exclusión para determinados tratamientos (p. ej. indicación de desfibrilador o terapia de resincronización), así como para el pronóstico y la evaluación de los resultados. A pesar de su amplio uso, la objetividad real de la NYHA no está clara. En una revisión sistemática de todos los estudios que informaban tanto de la clase funcional de la NYHA como de la distancia recorrida en el test de los 6 minutos (T6M), observaron que la distancia se solapaba entre las clases I y II, y entre las clases III y IV, sin embargo, las clases I-II sí fueron claramente distinguibles de las clases III-IV (18). La clasificación de la NYHA parece funcionar bien en los pacientes más sintomáticos (NYHA III-IV), pero no tanto en los pacientes asintomáticos/ligeramente sintomáticos (NYHA I-II).

Otro estudio más reciente comparó la clase funcional de la NYHA con parámetros más objetivos de valoración funcional en un subanálisis de 4 ensayos clínicos multicéntricos. Se incluyeron solamente los pacientes que se encontraban en clase funcional II-III de la NYHA (la gran mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios). Demostraron un solapamiento importante en los valores de los niveles de NT-proBNP, las puntuaciones del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), las distancias recorridas en el T6M, el consumo máximo de oxígeno y la FEVI (19). Concluyen que la clasificación de la NYHA discrimina mal a los pacientes con IC en todo el espectro de deterioro funcional, y es un predictor poco fiable de resultados adversos. Si queremos una medicina de precisión en la toma de decisiones clínicas deberemos utilizar herramientas más objetivas.

### **3.3.2.- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)**

Los dos objetivos fundamentales en el tratamiento de la IC son evitar la progresión de la enfermedad y aliviar los síntomas del paciente. Para cuantificar este último aspecto necesitamos un instrumento que estime calidad de vida. El KCCQ es un cuestionario de 23 ítems desarrollado para proporcionar una mejor descripción de la calidad de vida en relación con la salud en pacientes con IC crónica, publicado por primera vez en el año 2000 (20) (Anexo 2). Comparado con otros cuestionarios de salud, el KCCQ demostró ser una medida válida, fiable y sensible en pacientes con IC crónica. Un estudio posterior que comparó la concordancia entre la clase funcional de la NYHA y la puntuación del KCCQ y su asociación con eventos clínicos en pacientes con IC y FEVI reducida, puso de manifiesto que, en la práctica clínica y en comparación con la clase NYHA, el KCCQ es más sensible a los cambios

clínicamente significativos en el estado de salud a lo largo del tiempo. La mejora en la puntuación del KCCQ se asoció de forma independiente con un menor riesgo de mortalidad y del evento combinado mortalidad y hospitalización por IC, mientras que la mejora en la clase de la NYHA no se asoció con los resultados clínicos (21). Una puntuación por debajo de 50 equivale a un pobre estado de salud.

### 3.3.3.- Test de los 6 minutos (T6M)

La ergoespirometría o prueba de esfuerzo cardiopulmonar es quizás el método de referencia para evaluar la capacidad de esfuerzo en pacientes con IC crónica, pero su disponibilidad es limitada. En consecuencia, se suelen utilizar pruebas más sencillas de capacidad funcional, entre ellas la distancia recorrida durante una prueba de marcha de seis minutos o T6M que ha demostrado ser reproducible y sensible a los cambios en la calidad de vida y más objetiva que la clasificación funcional de la NYHA. Se trata de una prueba submáxima a ritmo propio cuya intensidad de ejercicio imita las actividades de la vida diaria en pacientes con IC de leve a moderada. Es una prueba sencilla que no precisa soporte tecnológico (figura 10). Estudios previos han puesto de manifiesto que la distancia recorrida en el T6M es un factor predictivo independiente de mortalidad por cualquier causa en pacientes con IC. Se indica que un punto de corte menor de 300 metros es predictor de mayor mortalidad o ingreso hospitalario (22).



Figura 10: Pasillo del hospital donde se realiza el test de los 6 minutos.



### 3.3.4.- Índice de Barthel

El índice de Barthel fue publicado en 1965 tras diez años de experiencia en su uso para valorar la independencia en el autocuidado de pacientes con patología neuromuscular y/o musculoesquelética. Mide la capacidad funcional de la persona para la realización de diez actividades básicas de la vida diaria sobre cuidado personal, continencia y movilidad; el método de puntuación tiene en cuenta si la persona recibe ayuda mientras realiza cada tarea (Anexo 3). La puntuación total varía entre 0 y 100 puntos, y sus resultados globales se han agrupado en cuatro categorías de dependencia: total < 20, grave = 20-35, moderada = 40-55 y leve ≥ 60 puntos.

La evaluación del estado funcional mediante el índice de Barthel ha cobrado interés en los últimos años como indicador pronóstico relevante en pacientes con IC aguda. La IC aguda o la descompensación de la IC crónica es un momento crucial en el curso de la enfermedad, en el que existe un alto riesgo de desarrollar deterioro funcional. En un análisis del Registro nacional español de IC aguda (RICA) (23), un Barthel ≤ 60 fue predictor independiente de mortalidad al año en pacientes de edad ≥ 75 años. De este estudio se deduce que, en los pacientes ancianos con IC aguda, la dependencia grave previa al ingreso es un potente factor predictivo de mortalidad. Lo siguiente es evaluar si esta información puede influir en el manejo del paciente durante la fase aguda, o puede servir para reevaluar la atención domiciliaria, centrándose no sólo en la enfermedad sino también en la situación del paciente.

## 3.4.- COMORBILIDAD Y FRAGILIDAD

Las comorbilidades juegan un papel fundamental en la presentación clínica y la evolución de la IC. Más del 70% de los pacientes con IC padecen comorbilidades, que tienen un efecto independiente en la mortalidad. La diabetes mellitus tipo 2 confiere un mayor riesgo de IC de nueva aparición, rehospitalización por IC y mortalidad cardiovascular y por todas las causas, especialmente cuando los pacientes requieren tratamiento con insulina y/o tienen enfermedades concomitantes. Otras comorbilidades frecuentes asociadas a la IC son la ERC, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), las alteraciones del sistema nervioso central, el Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS), la feropenia, el cáncer, la caquexia y el desgaste muscular o sarcopenia (24).

La fragilidad es un concepto distinto de la comorbilidad, aunque es más frecuente en los pacientes con alto grado de comorbilidad. Se define como un síndrome que ocurre durante el envejecimiento y se caracteriza por una disminución de la reserva fisiológica ante una situación de estrés que deja a la persona en una situación de especial vulnerabilidad (figura 11). La prevalencia de fragilidad aumenta

en la IC y se asocia a un peor pronóstico (25). Además, puede condicionar el abordaje diagnóstico y el tratamiento de los pacientes, por lo que los profesionales deberíamos utilizar las herramientas necesarias para identificar su presencia, con el objetivo de guiar decisiones clínicas importantes a través de una mejor comprensión de la vulnerabilidad y el riesgo del paciente.

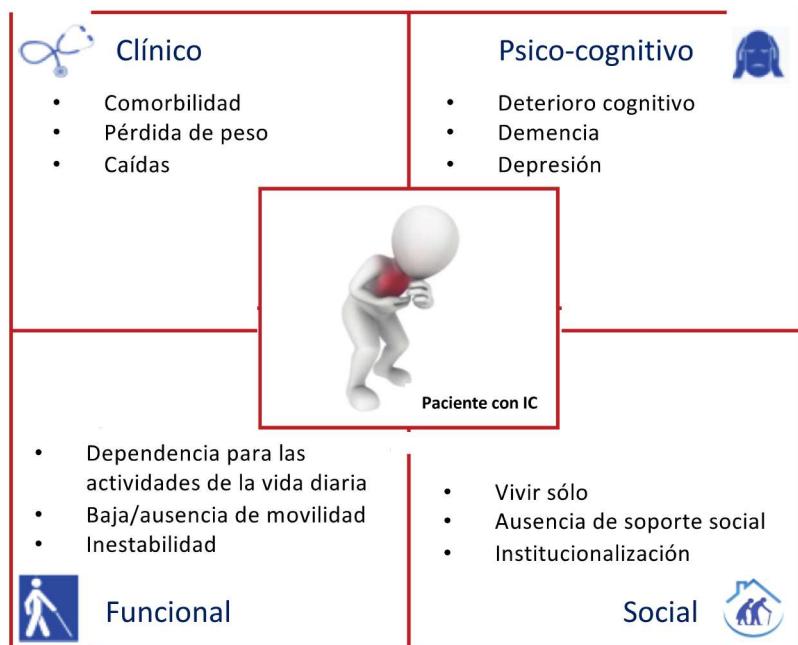


Figura 11: Los cuatro dominios principales que definen la puntuación de fragilidad de la Asociación Europea de Insuficiencia Cardiaca.

Traducido de Vitale et al. (26).

### 3.4.1.- Índice de comorbilidad de Charlson

El Índice de Comorbilidad de Charlson evalúa la presencia de enfermedades asociadas (27). Este sencillo sistema de puntuación de reconocido valor pronóstico asigna a cada enfermedad un valor en función del riesgo de muerte asociado a esa patología. Las puntuaciones se suman para obtener una puntuación total que predice la mortalidad (Anexo 4). En general, se considera ausencia de comorbilidad entre 0 y 1 puntos, comorbilidad baja cuando el índice es 2 y alta comorbilidad cuando es igual o superior a 3 puntos. La puntuación del índice de Charlson ha demostrado su utilidad en pacientes con diferentes cardiopatías como medio para predecir la mortalidad global (28).

### 3.4.2.- Cuestionario de Barber

Este cuestionario fue diseñado para detectar ancianos con riesgo de dependencia en la comunidad (concepto similar al de fragilidad) (29), de hecho, muchos autores lo han utilizado como detector de fragilidad. El cuestionario de Barber es un instrumento ampliamente utilizado para la detección de

riesgo psicosocial que hace al paciente más vulnerable ante problemas de salud. Tan sólo una respuesta afirmativa sugiere la posibilidad de encontrarse ante un anciano de “alto riesgo” (Anexo 5).

### 3.5.- EMPEORAMIENTO CLÍNICO O DESCOMPENSACIÓN desde una perspectiva pronóstica

Los síntomas y signos de descompensación en los pacientes con IC suelen presentarse de forma progresiva, lo que proporciona un margen de tiempo para que un tratamiento adecuado pueda detener el deterioro y evitar la necesidad de hospitalización (30). La optimización del tratamiento en los pacientes ambulatorios con IC representa una gran oportunidad para cambiar la espiral de agravamiento de la enfermedad (Figura 12).

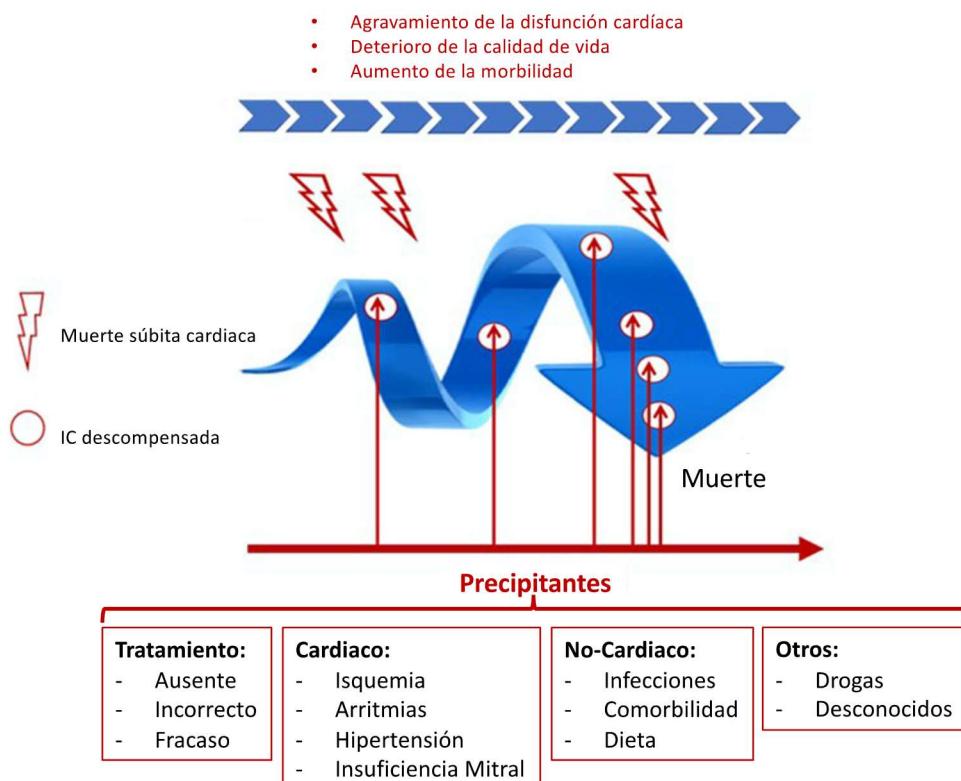


Figura 12: Espiral de acontecimientos adversos en el curso de la Insuficiencia Cardiaca crónica y factores precipitantes. Adaptado y traducido de Xanthopoulos et al. (31).

Las exacerbaciones de la IC crónica forman parte de la historia natural de la enfermedad. Los pacientes suelen presentar una disfunción cardiaca progresiva interrumpida por hospitalizaciones que siguen a períodos prolongados de congestión hemodinámica asintomática. Además, puede producirse muerte súbita en todo el transcurso de la enfermedad. Cada episodio de descompensación se caracteriza por un mayor deterioro de la función cardiaca seguido de una recuperación parcial. La aceleración de estos episodios caracteriza la fase final de la IC crónica.



### **3.5.1.- En el entorno ambulatorio**

Las descompensaciones subclínicas por debajo del umbral de hospitalización en el ámbito ambulatorio también pueden ser predictoras de mortalidad como se demostró en un subanálisis del estudio PARADIGM-HF (32). Considerar sólo la hospitalización como episodio de deterioro de la IC subestima la frecuencia del empeoramiento clínico y no reconoce que todas las manifestaciones de empeoramiento tienen graves implicaciones.

### **3.5.2.- Que requiere hospitalización**

La hospitalización del paciente con IC define un punto de inflexión en el proceso continuo de su enfermedad con profundas consecuencias. En la hospitalización por IC existen 2 entidades claramente diferenciadas (31): la IC aguda o de novo y la descompensación o exacerbación de la IC crónica, con una fisiopatología diferente y diferentes prioridades terapéuticas (además de la descongestión y la estabilización hemodinámica). En la primera debemos centrarnos en el diagnóstico etiológico y en la optimización del tratamiento, y en la segunda forma de presentación debe primar la instauración de medidas para limitar el daño cardíaco y la prevención o el retraso de la evolución sintomática de la IC crónica.

Por otro lado, la transición del hospital al domicilio es un período vulnerable para el paciente ya que se aleja de una estricta supervisión médica, pero sigue teniendo un alto riesgo de muerte y hospitalización durante tres meses (11). El seguimiento apropiado después del alta es crítico para mejorar los síntomas, la supervivencia y la calidad de vida. La evaluación precoz del deterioro clínico y la estrecha vigilancia de los signos y síntomas de congestión son fundamentales en el periodo posterior al alta. Es más, los clínicos deberíamos esforzarnos por tratar más allá de la congestión clínica abordando las comorbilidades, los factores precipitantes y las circunstancias sociales que contribuyen al empeoramiento de la IC (33).

### **3.5.3.- En el servicio de urgencias**

En los pacientes que acuden a urgencias por IC, tras la estabilización y el tratamiento iniciales, una de las decisiones más importantes es determinar qué pacientes pueden ser dados de alta con seguridad y cuáles requieren hospitalización. Un periodo de observación en el servicio de urgencias puede ayudar a seleccionar la opción correcta. Lo ideal sería que, durante ese periodo, la estratificación del riesgo se llevara a cabo utilizando parámetros específicamente diseñados para su uso en el servicio de urgencias. Desafortunadamente, hay poca literatura objetiva a este respecto. Las determinaciones de



biomarcadores, útiles para establecer el diagnóstico y predecir el pronóstico a largo plazo, requieren una validación prospectiva para orientar la actitud a seguir desde el servicio de urgencias (34).

### **3.6.- OTROS BIOMARCADORES MÁS ALLÁ DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS**

La IC es un síndrome complejo en el que intervienen diversas vías y procesos fisiopatológicos que pueden manifestarse en la circulación a través de biomarcadores. Los péptidos natriuréticos han liderado el camino como herramienta diagnóstica y pronóstica para dirigir el tratamiento de la IC. Sin embargo, teniendo en cuenta la investigación llevada a cabo en el campo de los biomarcadores en las últimas dos décadas, podemos afirmar que ya hay disponibles biomarcadores de nueva generación cuyas concentraciones en sangre nos aportan información sobre el diagnóstico y la gravedad de la IC, y pueden mejorar el pronóstico y las estrategias de tratamiento (35).

#### **3.6.1.- Papel fisiopatológico de los biomarcadores en insuficiencia cardíaca**

En 2001, un grupo de trabajo de los Institutos Nacionales de Salud publicó la definición de biomarcador como un marcador biológico que se mide y evalúa objetivamente, y que sirve de indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas a fármacos o intervenciones terapéuticas (36). Los biomarcadores pueden desempeñar múltiples funciones. Pueden utilizarse como herramienta de diagnóstico para identificar pacientes con una patología, como herramienta para estudiar la extensión de la enfermedad, como indicador del pronóstico de la enfermedad o para la predicción y el seguimiento de la respuesta a una intervención. Morrow y de Lemos (37) establecieron los criterios que debe cumplir un biomarcador para ser clínicamente útil. Específicamente, un biomarcador útil debe permitir mediciones repetidas y precisas con un tiempo de respuesta rápido a un coste razonable, debe proporcionar información que no esté ya disponible a partir de una evaluación clínica cuidadosa y su rendimiento debe ser superior al de otras pruebas disponibles, y debe ayudar a la toma de decisiones y mejorar la atención clínica. En un editorial posterior, Maisel (38) sugirió que no es necesario que un biomarcador sea sensible y específico a la vez, sino que debe tener una relevancia fisiopatológica subyacente y, si es pronóstico, debe utilizarse para iniciar un tratamiento determinado o para realizar un seguimiento durante dicho tratamiento.

Los biomarcadores disponibles en la actualidad reflejan al menos 7 procesos fisiopatológicos que operan en la IC (39) (Figura 13). En la figura se representan los biomarcadores de cada vía fisiopatológica que se han incluido en el presente estudio.

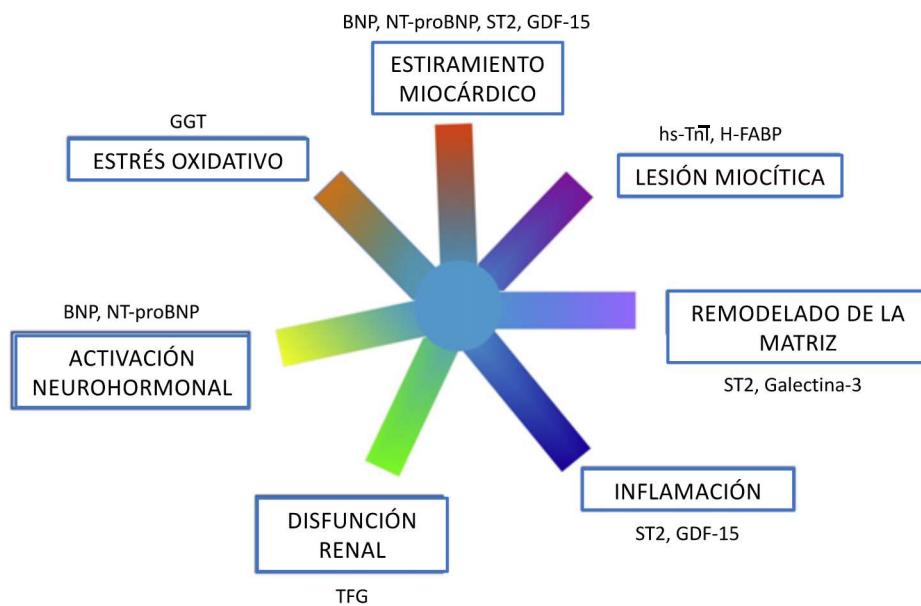


Figura 13: Siete clases principales de biomarcadores que contribuyen al perfil de biomarcadores en la IC.

Adaptado y traducido de Braunwald (39). BNP: Péptido Natriurético tipo B. NT-proBNP: fracción N-Terminal del BNP. GDF-15: Factor de Diferenciación de Crecimiento 15. H-FABP: Proteína Ligadora de Ácidos Grasos del Corazón. hs-TnT: Troponina T de alta sensibilidad. ST2: Supresor de Tumorigenidad 2. TFG: Tasa de Filtrado Glomerular. GGT: Gamma-Glutamil Transferasa.

Numerosos estudios han demostrado que el uso de biomarcadores combinados puede mejorar la estratificación del riesgo en lo que se ha denominado una estrategia multimarcador. En un trabajo de un grupo español publicado por Pascual-Figal et al. (40), en los pacientes con IC aguda descompensada observaron que una estrategia multimarcador que incluía los valores de NT-proBNP, Supresor de Tumorigenidad tipo 2 (ST2) soluble y troponina T de alta sensibilidad aportó un valor pronóstico independiente, con reclasificación del riesgo.

### 3.6.2.- Troponina de alta sensibilidad (hsTn)

En 1997 se informó por primera vez de que la Troponina I cardiaca (cTnI) también estaba presente en el suero de pacientes con IC grave en ausencia de un episodio coronario agudo (41), y desde entonces se ha comprobado que los niveles de cTnI y Troponina T cardiaca (cTnT) son predictivos de resultados clínicos adversos en estos pacientes. Esta observación se ha confirmado ampliamente, sobre todo a medida que se ha ido disponiendo de ensayos cada vez más sensibles para la troponina, conocidos como métodos de alta sensibilidad (hs-cTnT o hs-cTnI). Aunque los mecanismos subyacentes no han sido claramente definidos y pueden variar entre pacientes, la isquemia subendocárdica, creada por el desajuste oferta/demanda, probablemente desempeña un papel fundamental. Aún no está claro si se requiere una lesión irreversible o si las células con lesiones reversibles cuyas membranas se han vuelto transitoriamente más permeables también pueden liberar la reserva citoplasmática de troponina (39).



Mediante ensayos de alta sensibilidad se han detectado elevaciones anormales de las troponinas circulantes en prácticamente todo el espectro de la IC, y denotan un mal pronóstico, generalmente definido como muerte o reingreso precoz por IC (40). El límite superior de referencia (percentil 99) proporcionado por el fabricante para hs TnT es de 14 pg/ml.

### **3.6.3.- Supresor de Tumorigenidad tipo 2 soluble (sST2)**

Los fibroblastos cardíacos y los cardiomiositos producen ST2 circulante en respuesta al estrés y la sobrecarga. El ST2 es un miembro de la familia de receptores de interleucina con 2 isoformas principales: una forma receptora unida a la membrana (ST2L) y una forma soluble (sST2). La interleucina-33 es un ligando funcional para el ST2L. La interacción de IL-33 y ST2L forma parte de una vía cardioprotectora que previene la fibrosis e inhibe la respuesta inflamatoria, la hipertrofia y la apoptosis de los cardiomiositos. En cambio, el sST2 actúa como receptor señuelo y, al secuestrar la IL-33, antagoniza los efectos de la unión IL-33/ST2L (42) (Figura 14). Por consiguiente, el ST2 es un biomarcador de remodelado cardíaco adverso y de fibrosis.

Los datos iniciales que respaldaron la determinación de sST2 procedían del estudio PRIDE (43). Este análisis puso de manifiesto que las concentraciones de este biomarcador fueron el predictor más potente de mortalidad por encima del NT-proBNP en pacientes con IC en urgencias. Posteriormente se demostró que sST2 proporciona una reclasificación más potente que va más allá de las variables clínicas en lo que respecta a la mortalidad a 1 año tras la aparición de IC (44). A diferencia de los péptidos natriuréticos, las concentraciones de sST2 no se ven afectadas por la edad, el índice de masa corporal o la disfunción renal, lo cual constituye una ventaja considerable respecto a BNP y NT-proBNP.

sST2 es el marcador emergente que con mayor probabilidad complementa a los péptidos natriuréticos en la estimación pronóstica y en la monitorización de la IC en la rutina asistencial, además de añadir información complementaria a la de los péptidos natriuréticos, permite monitorizar el riesgo y podría aportar información importante para el tratamiento. El punto de corte para sST2 aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) es de 35 ng/ml (45).

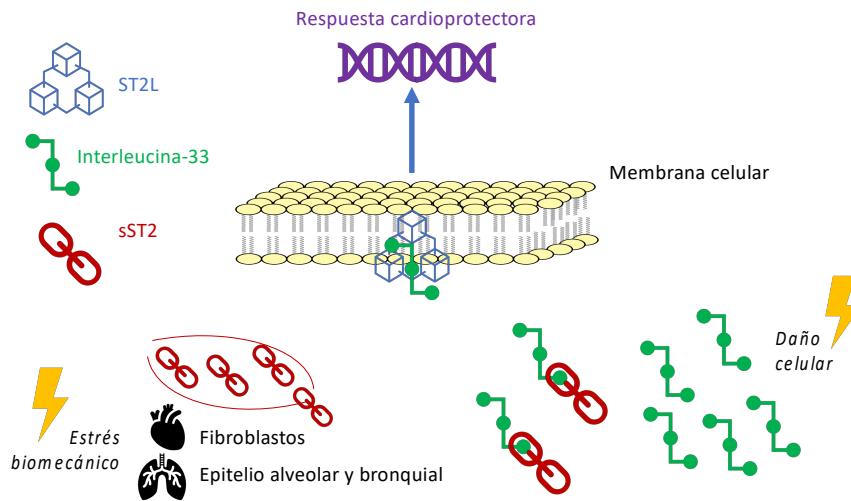


Figura 14: Papel fisiopatológico del ST2. sST2: ST2 soluble. ST2L: ST2 ligando.

### 3.6.4.- Galectina 3 (Gal-3)

La galectina-3 (Gal-3), una lectina de unión a  $\beta$ -galactósidos. Su expresión aumenta en los macrófagos activados y esto parece estimular un remodelado patológico, en particular induciendo la proliferación de fibroblastos y el depósito de colágeno en los cardiomiositos. La concentración elevada de Gal-3 se ha asociado a una peor evolución clínica en los pacientes con IC (46), pero se ve muy influenciada por la disfunción renal, lo que afecta a su exactitud pronóstica (47). Otro abordaje interesante es plantear si un biomarcador sirve para identificar a los pacientes con IC de bajo riesgo. En este sentido, Meijers et al. (48) demostraron que Gal-3, entre un panel de 29 biomarcadores, identificaba a pacientes con muy bajo riesgo de mortalidad y rehospitalización a 30 y 180 días tras un ingreso por IC. El punto de corte de Gal-3 en base a la FDA es de 17.8 ng/ml.

### 3.6.5.- Factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15)

El factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15) es una citoquina de la super familia del factor de crecimiento transformante  $\beta$ , que se expresa y secreta en respuesta a la hipoxia, el estrés oxidativo, la inflamación, la lesión tisular y el remodelado. Se ha demostrado que en pacientes con IC, GDF-15 es un factor predictivo independiente de mortalidad por todas las causas o del combinado mortalidad y rehospitalización por IC. En un estudio de pacientes con IC y FEVI > 40% resultó ser superior al NT-proBNP para evaluar el pronóstico (49). Sin embargo, en otro estudio que comparó directamente sST2, hsTnT y GDF-15 en pacientes con IC y FE  $\leq$  40%, la medición basal de los 3 biomarcadores añadió información pronóstica independiente a las variables clínicas y a NT-proBNP, pero en las



determinaciones seriadas en el seguimiento sólo demostró valor pronóstico añadido sST2 (50). El punto de corte es de 2000 pg/ml.

### **3.6.6.- Proteína de unión a ácidos grasos del corazón (H-FABP)**

El papel de las proteínas de unión a ácidos grasos (FABPs) en las enfermedades cardiovasculares ha sido objeto de diversos estudios (51). Estas proteínas se unen de forma reversible a los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de cadena larga y los transportan desde las membranas celulares hasta las mitocondrias, por lo tanto, intervienen en el metabolismo de los lípidos y la homeostasis energética (52). Se han identificado varios tipos diferentes, con una distribución específica por tejidos.

La FABP del corazón (H-FABP o FABP3) se encuentra fundamentalmente en los cardiomocitos, pero también en otros tejidos. A diferencia de las troponinas cardíacas, que están unidas al aparato estructural del miocito, la H-FABP está presente como proteína soluble en el citoplasma, de este modo, su liberación a la circulación sistémica se detecta más rápidamente. En el contexto de la cardiopatía isquémica, estudios han demostrado su capacidad para detectar precozmente lesión miocárdica e identificar síndromes coronarios agudos sin necrosis (53). Con respecto a la IC crónica, su liberación sostenida a la circulación general puede actuar como indicador de daño celular y como marcador del deterioro de la homeostasis celular y, por tanto, de deterioro funcional del miocardio. En este sentido, se ha probado la superioridad del análisis combinado de BNP y H-FABP para la estratificación del riesgo y la ventaja añadida de la H-FABP para mostrar el daño miocárdico persistente (54). Dado que en varios estudios se ha demostrado la correlación entre H-FABP y el pronóstico en pacientes con IC, podría utilizarse en la planificación del tratamiento a medio y largo plazo (55). En la actualidad, no existe una recomendación formal sobre el nivel umbral clínicamente útil para H-FABP. Se ha sugerido un umbral de 4 ng/ml basado en cálculos del área bajo la curva ROC de una serie de estudios.

## **3.7.- MODELOS PREDICTIVOS EN INSUFICIENCIA CARDIACA**

Los modelos pronósticos en medicina son herramientas que complementan el juicio clínico respecto a la probabilidad de tener un evento adverso como muerte o ingreso hospitalario. El conocimiento del pronóstico en un paciente puede favorecer la optimización del tratamiento y puede suponer una potencial mejora en la supervivencia. Por otra parte, puede ayudar al médico a facilitar la información al paciente y a mejorar la toma de decisiones compartida. En los últimos años se han desarrollado y validado distintos modelos pronósticos de mortalidad en IC basados en el análisis multivariante, que incluyen variables demográficas, comorbilidad, signos vitales, datos de laboratorio, variables ecocardiográficas y del ECG, y la medicación utilizada.



Para ser útiles, los modelos pronósticos deben ser precisos y generalizables (56). A pesar del creciente número de modelos predictivos en IC, pocos se han incorporado en la práctica clínica diaria y, sin embargo, las escalas de puntuación de riesgo deberían ser herramientas de uso habitual. En una revisión reciente de Codina et al. (57) se compara la capacidad predictiva de 4 modelos de puntuación de riesgo en IC disponibles en Internet y con suficiente validación externa. El Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGIC-HF) risk score, el Seattle Heart Failure Model (SHFM), el PARADIGM Risk of Events and Death in the Contemporary Treatment of Heart Failure (PREDICT-HF) y la calculadora de riesgo Barcelona Bio-Heart Failure (BCN-Bio-HF). Estos dos últimos modelos incluyen biomarcadores lo que añade precisión a la estimación. El análisis puso de manifiesto la complejidad de la predicción del riesgo de IC, y tras la comparación no se encontró ninguno que fuera mejor que el resto. BCN-Bio-HF mostró mejor discriminación y rendimiento general, y MAGIC-HF mostró la mejor calibración. Las cuatro puntuaciones estudiadas sobreestimaron (BCN-Bio-HF, MAGIC-HF) o tendieron a subestimar (SHFM, PREDICT-HF) el riesgo de muerte. Los biomarcadores, en particular NT-proBNP, parecen aportar valor en la estratificación del riesgo, y se recomienda la actualización y calibración periódicas de las calculadoras web para que sigan siendo útiles en el cambiante panorama del tratamiento de la IC.

Otro factor a tener en cuenta es que el paciente con IC presenta una situación muy cambiante, y no es lo mismo realizar la evaluación en fase aguda o descompensada, a realizarla con el paciente “estable”. Actualizar la puntuación de cada paciente en función de los cambios en el estado clínico, la optimización del tratamiento o los cambios analíticos podría ser potencialmente más útil en la toma de decisiones (58).

### **3.7.1.- Modelo Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGIC-HF)**

El MAGIC-HF incluyó 30 estudios con 39372 pacientes con IC tanto con FEV1 reducida como preservada (59). Este modelo predictivo está formado por 13 variables con datos clínicos y de laboratorio, comorbilidades y fármacos. Se ha validado externamente en diferentes poblaciones de IC mostrando una discriminación y una calibración adecuadas. Una crítica a este modelo es que, aunque es muy fácil de usar, no considera ningún biomarcador, ni la presencia de dispositivos ni nuevos fármacos. Su valor es aditivo al de los péptidos natriuréticos.

### **3.7.2.- Calculadora Barcelona Bio-Heart Failure (BCN-Bio-HF)**

La calculadora BCN-Bio-HF es una herramienta para estratificar el riesgo de los pacientes con IC que ya incorpora biomarcadores y tratamientos más actualizados en el manejo de la IC (60). Este modelo se

derivó a partir de una cohorte de 864 pacientes ambulatorios con al menos una hospitalización por IC o una FEVI < 40%. La primera versión se publicó en 2014 y fue validada externamente con la cohorte PROTECT (Boston). Ha sido actualizada en 2018 incorporando el uso de Sacubitril/Valsartán, terapia de resincronización cardíaca (TRC) y desfibrilador automático implantable (DAI), con un total de 23 variables y siendo esta última versión validada con la cohorte PARADIGM-HF. Los biomarcadores que incluye son: NT-proBNP, hsTnT y sST2. La calculadora BCN-Bio-HF puede funcionar con ninguno, uno, dos o los tres biomarcadores, y calcula por separado el riesgo de muerte, el riesgo de ingreso por IC y el combinado de ambos. Cabe destacar que en la cohorte de derivación había poca representación de IC con FEVI preservada.

A continuación, se muestran dos imágenes de cómo se presentan en internet los dos sistemas de puntuación de riesgo descritos (figura 15) y una tabla comparando las variables incluidas en los 2 modelos (tabla 1). Estos dos modelos están fácilmente disponibles y pueden ser utilizados en la práctica clínica.

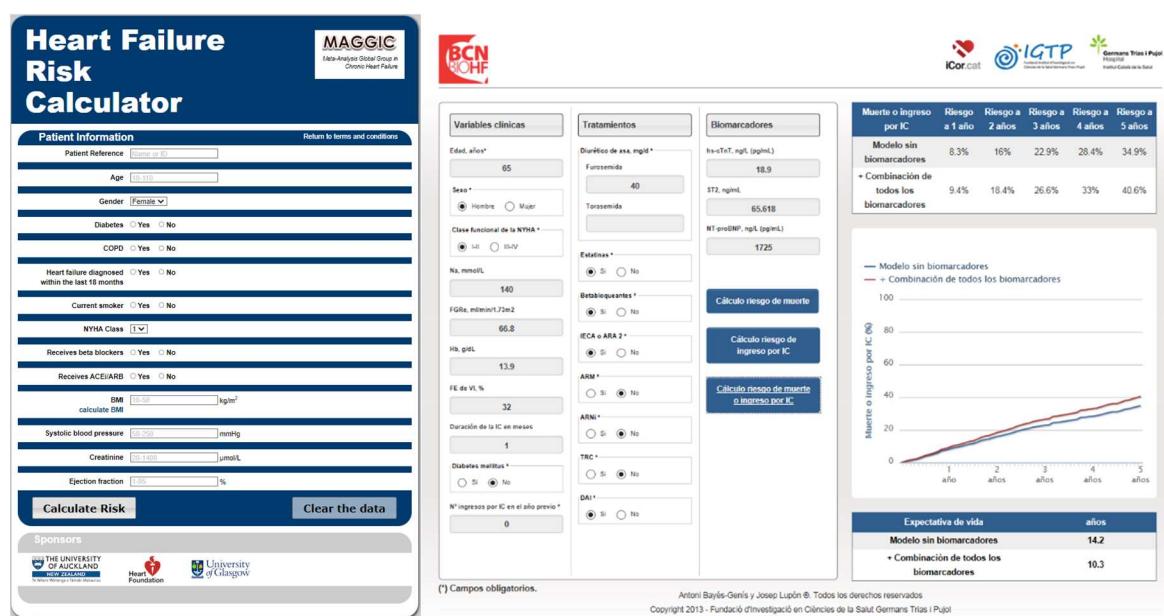


Figura 15: Calculadoras MAGGIC y BCN-Bio-HF disponibles en internet.



Tabla 1: Variables utilizadas en el MAGGIC-HF y la última versión (3.0) del BCN-Bio-HF.

	MAGGIC-HF	BCN-Bio-HF
<b>Variables clínicas</b>		
Edad, años	*	*
Género	*	*
Clase Funcional de la NYHA	*	*
IC (BCN-Bio-HF incluye duración)	*	*
Número de ingresos por IC el año previo		*
Fracción de Eyección	*	*
Índice de masa corporal	*	
Tensión arterial sistólica	*	
<b>Parámetros de laboratorio</b>		
Creatinina	*	
TFG		*
Sodio		*
Hemoglobina		*
<b>Biomarcadores</b>		
NT-proBNP		*
sST2		*
hs-TnT		*
<b>Tratamiento</b>		
Beta-bloqueantes	*	*
IECA o ARA2	*	*
Diuréticos		*
ARM		*
ARNI		*
ISGLT2		*
Estatina		*
<b>Dispositivos</b>		
TRC		*
DAI		*
<b>Comorbilidad</b>		
Diabetes Mellitus	*	*
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	*	
Fumador activo	*	
<b>Criterios de valoración</b>		
Riesgo de muerte a 1 y 3 años	*	*
Riesgo de muerte a 2, 4 y 5 años		*
Riesgo de ingreso por IC a 1-5 años		*
Riesgo de muerte o ingreso por IC a 1-5 años		*

ARA2: antagonista del receptor de angiotensina tipo 2; ARM: antagonista del receptor mineralcorticoide; ARNI: inhibidor de neprilisina y del receptor de angiotensina; BCN-Bio-HF: Barcelona Bio-Heart Failure; DAI: desfibrilador automático implantable; hs-TnT: troponina T ultrasensible; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; ISGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MAGGIC-HF: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; sST2: supresor de tumorigenidad 2 soluble; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

### 3.7.3.- Escala Identification of Senior at Risk (ISAR)

La escala Identification of Senior at Risk (ISAR) es una herramienta de despistaje de fragilidad multidimensional, que ha demostrado su utilidad para estratificar el riesgo a corto plazo en pacientes mayores con IC aguda (61). Se derivó de pacientes mayores de 65 años y consta de 6 preguntas dicotómicas autorreferidas que incluyen las esferas funcional, cognitiva, sensorial, hospitalización durante los últimos seis meses y polifarmacia de tres o más fármacos (tabla 2). La escala de fragilidad con mayor evidencia científica es la Valoración Geriátrica Integral (Comprehensive Geriatric Assessment), pero su utilidad se ve limitada por el consumo de tiempo que conlleva. La escala ISAR es de fácil aplicación y además aporta otro enfoque frente a los modelos pronósticos en IC que se centran en variables cardiológicas y su capacidad predictiva se ve disminuida en la población frágil.

Tabla 2: Escala Identification of Senior at Risk (ISAR).

Escala ISAR	
Funcional	Antes del proceso agudo por el que consulta a urgencias, ¿necesitaba a alguien para ayudarle en las actividades básicas de forma regular?
	Después del proceso agudo por el que consulta a urgencias, ¿ha necesitado más ayuda de la habitual cuidarse?
Mental	¿Tiene problemas serios con la memoria?
Sensorial	Por lo general, ¿Ve bien?
Fármacos	¿Toma 3 o más fármacos distintos al día?
Uso de servicios hospitalarios	Uso de servicios hospitalarios ¿Ha estado ingresado en el hospital una o más noches (excluyendo una visita a urgencias) en los últimos 6 meses?

## 4.- JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

### 4.1.- Importancia de definir el perfil de riesgo de los pacientes con insuficiencia cardiaca

La estimación del pronóstico en pacientes con IC es necesaria por las siguientes razones:

- Alerta al médico sobre la necesidad de reevaluar si el tratamiento está optimizado o si el paciente puede beneficiarse de otras intervenciones médicas o quirúrgicas.
- Permite al paciente entender la evolución de su enfermedad para tomar una decisión informada sobre su tratamiento.
- Puede evitar retrasos en el tratamiento indicado en pacientes de alto riesgo o el tratamiento excesivo en pacientes de bajo riesgo.
- Puede mejorar la comprensión compartida de los objetivos del tratamiento y facilitar el tratamiento integrado con otros servicios especializados, incluidos los cuidados paliativos.
- Sirve para identificar a los pacientes que más se pueden beneficiar de los programas de gestión de la IC.

Predecir qué pacientes van a evolucionar peor será determinante para establecer el manejo terapéutico más adecuado, pero se ha demostrado que guiarnos por parámetros analíticos o ecocardiográficos empleados habitualmente no siempre es acertado. Las investigaciones clínicas han puesto de manifiesto que instrumentos más precisos de valoración funcional, escalas de estimación de fragilidad y comorbilidad, biomarcadores disponibles y emergentes que expresan y permiten cuantificar daño miocárdico subyacente o subclínico, y escalas de riesgo que aúnan estos biomarcadores con factores con capacidad pronóstica demostrada procedentes de la historia clínica, de la analítica y de las pruebas diagnósticas habituales, nos permitirán una evaluación más precisa de nuestro paciente.

Como ya se ha comentado, las guías de recomendación clínica (1) establecen con el nivel más alto de recomendación la necesidad de garantizar un plan adecuado de atención a esta enfermedad a través de los programas de gestión de la IC. Sin embargo, debido a que estos programas están estructurados según requisitos coyunturales locales y limitaciones presupuestarias (62), en muchas ocasiones no serán capaces de dar cobertura a todos los pacientes con IC, y será clave definir el perfil de riesgo de cada paciente para seleccionar a los que más se puedan beneficiar de ser incluidos en dichos programas de intervención.



#### 4.2.- Los modelos de predicción de riesgo: infrautilizados en la práctica clínica

Debido a que se ha demostrado que en IC el tratamiento es beneficioso independientemente de la gravedad o la duración de la enfermedad, éste debe optimizarse lo antes posible (11). Nuestros esfuerzos como médicos deben centrarse en añadir una descripción individualizada de cada paciente en cada etapa. Aunque tienen limitaciones en la valoración del riesgo de forma individual, los modelos pronósticos contemporáneos es lo mejor de lo que disponemos para ofrecer al paciente. Estos modelos funcionan mucho mejor que los parámetros clínicos estándar como la clase funcional de la NYHA.

La predicción del riesgo basada en una sola variable no hace un uso eficiente de las medidas clínicas obtenidas rutinariamente de valor pronóstico conocido. Los modelos de riesgo multivariados pueden incorporar una gama de información pronóstica que a menudo refleja diferentes aspectos fisiopatológicos y características clínicas, y que pueden mejorar la exactitud de la valoración (63). Sin embargo, ningún instrumento puede abarcar toda la información necesaria. Por consiguiente, estos instrumentos no deben utilizarse de manera aislada, sino que deben interpretarse con el conjunto de estudios realizados al paciente.

Por otro lado, siempre deberíamos tener en cuenta que la IC es una enfermedad dinámica y, como ya se ha comentado previamente (58), el pronóstico de la IC debe reevaluarse con frecuencia, en particular en los pacientes para los que las decisiones de tratamiento pueden depender de los resultados (64). Finalmente, la evaluación del impacto clínico de las decisiones basadas en modelos predictivos en relación con la práctica clínica actual sería muy informativo para determinar la utilidad de estos modelos en la práctica clínica real.

*Los modelos de predicción de riesgo son herramientas inestimables para determinar el pronóstico de la IC y, por lo tanto, deben ser utilizados en la práctica clínica. Para facilitar su uso debemos elegir modelos validados sencillos y fácilmente disponibles. Partiendo de estas premisas realizamos el estudio clínico con los sistemas de puntuación MAGGIC-HF y BCN-Bio-HF.*

#### 4.3.- Biomarcadores emergentes para la predicción de riesgo en insuficiencia cardiaca

Los péptidos natriuréticos son los biomarcadores respaldados por las guías europeas de práctica clínica como marcadores pronósticos en IC (1). La mayoría de los biomarcadores no son indicativos de eventos cardioespecíficos, sino de procesos patológicos generales como la inflamación, la isquemia, la fibrosis o la muerte celular. Dado que la IC es una enfermedad de causas muy distintas, parece razonable que



para mejorar la estratificación del riesgo se tuviesen en cuenta simultáneamente diferentes vías fisiopatológicas.

Entre las herramientas utilizadas para mejorar la estratificación del riesgo de IC se encuentra la medición de biomarcadores circulantes. Los biomarcadores aportan información pronóstica importante que no está disponible a pie de cama y permiten comprender mejor la compleja fisiopatología de esta enfermedad. Como se ha descrito ampliamente en el apartado 3.6 (Otros biomarcadores más allá de los péptidos natriuréticos), existen numerosos biomarcadores que aportan nuevos conocimientos sobre los mecanismos de la IC. En el año 2008, Braunwald clasificó los biomarcadores circulantes en categorías basadas en su relación fisiopatológica con la IC (figura 13), y propuso que la combinación de múltiples biomarcadores proporcionaría un valioso medio de estratificación del riesgo (39).

Pero, además, los biomarcadores reflejan el daño miocárdico progresivo que a veces no es evidente clínicamente y que ya ha sido comentado previamente en lo que se conoce como la progresión subclínica de la enfermedad (15). Se trata de un proceso subyacente biológicamente activo que genera un deterioro continuo y cuyo resultado es un aumento del riesgo de complicaciones en el paciente con IC aparentemente estable. Por lo tanto, la IC es un proceso dinámico con períodos de estabilidad y descompensación, y aunque no se conoce qué marcadores determinan el paso de un estado a otro, los estudios clínicos han demostrado que los biomarcadores pueden ser de gran utilidad.

Como hemos representado en la figura 13, realizamos el estudio clínico con biomarcadores de distintas vías fisiopatológicas para determinar su valor en dos escenarios de la IC: en el paciente ambulatorio con IC crónica y en el paciente que acude a urgencias con IC aguda. Estos biomarcadores fueron: BNP, NT-proBNP, sST2, GDF-15, cTnT, H-FABP y Galectina-3 en IC crónica; y BNP y sST2 en IC aguda.

#### **4.4.- Tres escenarios clínicos con distinto perfil de riesgo en insuficiencia cardiaca**

La IC en ocasiones es la manifestación de una patología grave del corazón que corregida puede resolver el cuadro clínico, sin embargo, frecuentemente se acompaña de un deterioro persistente de la función cardíaca que suele perpetuar la situación teniendo un curso crónico con descompensaciones. Aunque el estado clínico del paciente con IC es un continuo, distinguimos tres fases distintas en función del riesgo: la fase aguda, la fase vulnerable (antes y poco después del alta) y la fase crónica.

Respecto a la fase aguda y al periodo vulnerable, el riesgo ha sido explicado en el apartado 3.2.2 (Mortalidad en IC, figura 7). En cuanto a la IC crónica, insistir en la importancia de desterrar el concepto de “IC estable”. Como ejemplo un subanálisis del estudio PARADIGM-HF que evaluó el beneficio de



Sacubitril/Valsartán en función de la estabilidad clínica (65). Clasificó a las pacientes según el momento de la última hospitalización por IC antes de la randomización y un 37% de la muestra no habían tenido ningún ingreso previo. De éstos, el 75% se encontraba en clase funcional II de la NYHA. Pues bien, en estos pacientes que eran los más estables, durante el seguimiento medio de 27 meses el 20% sufrió el evento primario (hospitalización por IC o muerte cardiovascular) y el 17% falleció. En el mismo estudio, de todos los pacientes con ingresos previos, el 66-69% también se encontraban en clase II de la NYHA. Independientemente del tratamiento, el riesgo de muerte CV u hospitalización por IC fue mayor en los pacientes con hospitalización más reciente (en los 6 meses previos) en los modelos ajustados. En los pacientes menos estables, aquellos con una hospitalización por IC en los 3 meses anteriores al cribado, el 29% sufrió un evento primario y el 19% falleció durante el transcurso del ensayo. Como se puede ver los porcentajes son bastante similares entre los pacientes “estables” y los pacientes con una hospitalización reciente. Por lo tanto, la supuesta estabilidad considerada como la ausencia de empeoramiento clínico por no haber tenido nunca o recientemente (< 12 meses) una hospitalización, o por mantener una clase funcional II de la NYHA, no significa buen pronóstico a largo plazo.

*La categorización de la IC en función de las fases que presentan distinto perfil de riesgo permite homogeneizar la muestra y definir mejor el punto temporal en el que se encuentra el paciente (figura 16).* Realizamos 3 estudios clínicos en 3 grupos de pacientes:

- *Pacientes con IC crónica, procedentes de la consulta*
- *Pacientes con IC aguda, hospitalizados*
- *Pacientes que acuden a urgencias por IC (fase vulnerable)*

*Analizamos las características de cada grupo en cuanto al riesgo de progresión de la enfermedad, y el comportamiento de los biomarcadores y los modelos predictivos.*

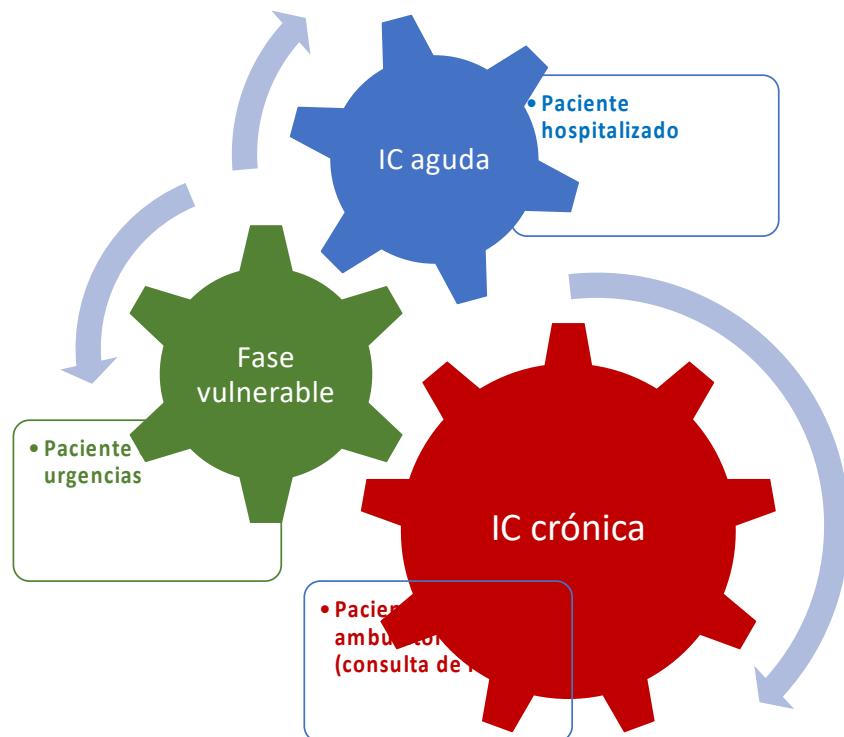


Figura 16: Fases de la insuficiencia cardiaca con distinto perfil de riesgo (3 grupos de estudio).  
IC: insuficiencia cardiaca.



## 5.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 5.1.- HIPÓTESIS

El empleo de modelos predictivos, la determinación de biomarcadores circulantes representativos de distintas vías fisiopatológicas, y la valoración funcional y de fragilidad del paciente, mejorarán la estratificación de riesgo en los tres escenarios de la IC: crónica o en el paciente ambulatorio, aguda o en el paciente hospitalizado y fase vulnerable (antes e inmediatamente después del alta) representada por el paciente que acude a urgencias.

### 5.2.- OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la utilidad de dos modelos de valoración de riesgo en IC (MAGGIC-HF y BCN-Bio-HF), de nuevos biomarcadores implicados en la fisiopatología de la IC (sST2, hsTnT, H-FABP, Gal-3 y GDF-15), y de herramientas de valoración funcional y fragilidad, para predecir descompensación por IC y mortalidad en pacientes con IC crónica, en pacientes con IC aguda y en pacientes en la fase vulnerable.

### 5.3.- OBJETIVOS SECUNDARIOS, en cada cohorte de pacientes

#### 5.3.1.- En la cohorte de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca

- Analizar la relación entre los nuevos biomarcadores y los niveles de BNP, biomarcador que constituye el "gold estándar" en el diagnóstico y pronóstico de la IC en la actualidad.
- Valorar si existen diferencias en las concentraciones séricas de los biomarcadores en función de la etiología de la IC y de si la FEVI se encuentra reducida o preservada.
- Determinar si los niveles de los biomarcadores se relacionan con la situación funcional del paciente evaluada mediante la clase funcional de la NYHA, la distancia recorrida en el T6M y la puntuación alcanzada en el KCCQ.
- Determinar si los niveles de los biomarcadores se relacionan con el grado de dependencia/fragilidad valorado con el cuestionario de Barber.
- Analizar la utilidad del modelo sin biomarcadores de la calculadora BCN-bio-HF para predecir el riesgo de descompensación en los pacientes con IC crónica.
- Evaluar el rendimiento de dos modelos predictivos: el MAGGIC-HF score y la calculadora BCN-Bio-HF en la consulta de IC.
- Evaluar la utilidad pronóstica de dos herramientas de valoración funcional: el KCCQ y el T6M en la consulta de IC.



- Determinar qué variables disponibles en la primera consulta pueden ser útiles en la identificación del riesgo de descompensación.

### **5.3.2.- En la cohorte de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca**

- Analizar qué factores están relacionados con la reagudización de IC tras un ingreso hospitalario centrándonos en la esfera funcional y en la presencia previa de IC.
- Estudiar la relación del índice de Barthel con la descompensación, la mortalidad, el reingreso y el reingreso precoz (<90 días).
- Evaluar la utilidad de la escala ISAR para definir el perfil de fragilidad del paciente hospitalizado por IC.
- Estudiar la importancia de la fragilidad en la descompensación, el reingreso y la mortalidad tras una hospitalización por IC.

### **5.3.3.- En la cohorte de pacientes atendidos en urgencias por insuficiencia cardiaca**

- Determinar el valor adicional de sST2 y las puntuaciones de riesgo BCN-Bio-HF y MAGGIC-HF para predecir mortalidad y reingreso tras un episodio de IC en urgencias.
- Investigar el papel de la comorbilidad evaluada con el índice de Charlson en la evolución del paciente.
- Investigar otras variables que puedan estar relacionadas bien con el evento primario, mortalidad por todas las causas, o con el secundario, reingreso.
- Estudiar la correlación del nuevo biomarcador ST2 soluble con variables relevantes recogidas en la muestra.
- Analizar otros posibles predictores de reingreso por IC.



## 6.- MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1.- ESTUDIO DE PREDICTORES DE RIESGO EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

#### 6.1.1.- Diseño

Estudio clínico unicéntrico prospectivo de investigación biomédica. Se incluyeron pacientes consecutivos de la consulta de IC del Hospital Universitario Río Hortega con el diagnóstico previo de IC (presencia de síntomas y signos de IC junto con la evidencia objetiva de una alteración cardiaca estructural o funcional) o disfunción sistólica con una FEVI < 40%. Se recogieron datos de los antecedentes y de la situación clínica y funcional de los pacientes a partir de la consulta médica y de enfermería. Se pasó el cuestionario de calidad de vida KCCQ, se realizó el T6M y se registraron los datos del último ecocardiograma. Se solicitó una analítica habitual completa. En el primer grupo de estudio además se recogió un tubo adicional para la determinación de siete biomarcadores que han demostrado jugar un papel en distintos aspectos de la fisiopatología de la IC: BNP, NT-proBNP, hsTnT, sST2, Gal-3, GDF-15 y H-FABP.

Para completar el estudio se calcularon la expectativa de vida de cada paciente y el riesgo de mortalidad a 1 y 3 años utilizando dos modelos de estimación de riesgo: el MAGGIC-HF y una calculadora de estimación pronóstica que recientemente había sido validada en IC: la calculadora BCN bio-HF.

Este estudio inicialmente se realizó con el apoyo del proyecto de investigación: "Análisis de nuevos biomarcadores de daño miocárdico en la predicción de descompensaciones en insuficiencia cardiaca crónica. correlación con parámetros clínicos y ecocardiográficos de función cardiaca". Proyecto de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, beca número GRS 1077/A/15 (2015-2016).

#### 6.1.2.- Población de estudio y tamaño muestral

Se reclutaron pacientes que acudieron por primera vez a la consulta de IC de noviembre de 2014 a noviembre de 2017. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital de acuerdo con los estándares éticos de la declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado en el momento de la inclusión en cada paciente.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes con el diagnóstico previo de IC (presencia de síntomas y signos de IC junto con la evidencia objetiva de una alteración cardiaca estructural o funcional) o pacientes con FEVI < 40%.
- Edad mayor de 18 años.
- Que hayan otorgado el consentimiento informado por escrito.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- ERC con creatinina > 3 mg/dl.
- Infección activa.
- Hiper o hipotiroidismo no controlados.
- Neoplasias activas.
- Enfermedad grave con expectativa de vida < 6 meses.
- Dependencia física o mental que impida el seguimiento ambulatorio en consulta.
- Embarazo
- No aceptación a la participación en el estudio.

**TAMAÑO MUESTRAL**

La consulta de IC tiene un volumen anual aproximado de 500 pacientes, y de éstos un 16% suelen ser pacientes nuevos y un 84% revisiones. Inicialmente el periodo de desarrollo del proyecto era de 1 año, por lo que el tamaño muestral se describió sobre la base del número de pacientes que se podía incluir en dicho periodo y se estimó en 80 pacientes. Posteriormente el estudio se prolongó fuera del proyecto financiado de 1 año.

**6.1.3.- Variables del estudio**

Variables del estudio en el momento de la inclusión:

1. Variables demográficas y antropométricas: edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal.
2. Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y tabaquismo.
3. Etiología de la IC.



4. Historia de la IC en el paciente: duración de la disfunción sistólica, tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico de IC, número de ingresos previos por IC, número de ingresos por IC en el último año y en los últimos 3 meses y fecha del último ingreso por IC, y número de visitas a urgencias previas por IC.
5. Presencia de enfermedad coronaria revascularizada o no.
6. Presencia de patología pulmonar asociada: EPOC o asma y SAHS.
7. Clase funcional de la NYHA.
8. Datos de la exploración física: tensión arterial, frecuencia cardiaca, presencia de soplos, crepitantes o hipoventilación y edemas.
9. Datos del electrocardiograma (ECG): ritmo y duración del QRS.
10. Presencia de dispositivo intracardíaco: marcapasos, DAI o terapia de resincronización.
11. Datos del análisis de sangre rutinario: hemoglobina, linfocitos, glucosa, sodio, potasio, urea, creatinina y Tasa de Filtrado Glomerular (TFG), ácido úrico, perfil lipídico, ferritina, transferrina, saturación de la transferrina y BNP en el momento de la inclusión y máximo y mínimo desde el diagnóstico de IC.
12. Determinaciones séricas específicas: **ST2** (ng/ml): Solid Phase Sandwich ELISA (ELISA monoclonal tipo Sandwich) ST2 Presage™ (Critical Diagnostics); **hsTnT** (pg/m ó ng/l): Electrochemical luminescence immunoassays (electroquimioluminiscencia ó ECLIA) Elecsys® Troponin T-high sensitive (Roche Diagnostics); **NTproBNP** (pg/ml ó ng/l): Electrochemical luminescence immunoassays (electroquimioluminiscencia ó ECLIA) Elecsys® proBNP II STAT (Roche Diagnostics); **H-FABP** (ng/ml): Immunoturbidimetric assay (Inmunoturbidimetría) Randox®H-FABP (para analizador AU5800 de Beckman Coulter); **Galectin-3** (ng/ml): Solid Phase Sandwich ELISA (ELISA monoclonal tipo Sandwich) Human Galectin -3 Quantikine Elisa® (R&DSystems) y **GDF-15** (pg/ml): Solid Phase Sandwich ELISA (ELISA monoclonal tipo Sandwich) Human GDF-15 Quantikine Elisa® (R&DSystems)
13. Tratamiento: ácido acetilsalicílico, clopidogrel, betabloqueantes y dosis, IECAs y dosis, ARA2 y dosis, diuréticos y dosis, antialdosterónicos y dosis, digoxina, dihidropiridinas, nitratos, estatina y dosis, allopurinol, anticoagulantes, hierro y oxígeno domiciliario.
14. Parámetros del ecocardiograma: FEVI, diámetros y volúmenes ventriculares, presencia de alteraciones segmentarias, tamaño de la aurícula izquierda, parámetros de disfunción diastólica, presencia de lesiones valvulares, función del ventrículo derecho y presión pulmonar (figura 17).
15. Índice de comorbilidad de Charlson y supervivencia a los 10 años.

16. Grado de dependencia o fragilidad según el cuestionario de Barber.
17. Cuestionario de valoración funcional en IC: KCCQ.
18. Adherencia al tratamiento médico: test de Morisky-Green.
19. Modelos de valoración pronóstica: MAGGIC-HF y BCN-Bio-HF.
20. Distancia recorrida en el T6M.



Figura 17: Parámetros ecocardiográficos recogidos en el protocolo de estudio.

VARIABLES EN EL SEGUIMIENTO:

1. Número de visitas a la consulta de IC.
2. Número de ingresos por IC.
3. Número de visitas a urgencias por IC sin ingreso.
4. Número de descompensaciones tratadas en consulta o ambulatoriamente.
5. Datos del análisis de sangre rutinario: hemoglobina, sodio, potasio, creatinina, BNP máximo y mínimo.
6. Si ha habido optimización del tratamiento.
7. Si se ha implantado dispositivo.
8. Si el paciente reconoce los síntomas y signos de la IC tras la educación sanitaria recibida. Si realiza control de peso domiciliario y autoajuste de diurético si precisa.
9. Si ha habido eventos cardiovasculares en el seguimiento: síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular.
10. Mortalidad cardiovascular.
11. Mortalidad no cardiovascular.



#### 6.1.4.- Procedimiento del estudio

En la primera consulta médica se realizó el reclutamiento de los pacientes y se recogieron los datos de la historia clínica, de la exploración física y del ECG. Tras firmar el consentimiento informado el paciente fue citado para la extracción de sangre para determinar los nuevos biomarcadores, para la realización del ecocardiograma y para la consulta de enfermería de IC que incluía la educación sanitaria, la realización de los cuestionarios (KCCQ, Barber y Morisky-Green) y el T6M. La obtención de la muestra de sangre se realizó en ayunas, por venopunción, en el laboratorio central del hospital. Los parámetros rutinarios se determinaron ese mismo día. Después de ser adecuadamente centrifugada otra muestra de suero fue almacenada a -80°C para la posterior cuantificación de los biomarcadores sST2, hsTnT, H-FABP, NT-proBNP, Gal-3 y GDF-15 por el personal del laboratorio. Las concentraciones plasmáticas de los distintos biomarcadores se determinaron según las indicaciones de cada fabricante. Se calcularon las puntuaciones de riesgo utilizando la calculadora BCN-Bio-HF y MAGGIC-HF, ambas disponibles en la web, y el grado de comorbilidad de los pacientes mediante el Índice de Comorbilidad de Charlson. Todos los resultados se registraron en la base de datos.

#### 6.1.5.- Seguimiento y criterios de valoración

En el seguimiento cada 6 meses se evaluaron desde la consulta médica de IC los eventos recogidos en el apartado “variables en el seguimiento” a través de la aplicación Siclínica del hospital, revisando los ingresos hospitalarios y las visitas a urgencias y a consulta del paciente, y recogiendo la información relevante de los informes médicos. El criterio de valoración principal fue la presencia de descompensaciones. La descompensación en IC se define como el comienzo súbito o gradual de signos y síntomas de IC que requieren consultas no planeadas, visitas a urgencias u hospitalización. El criterio de valoración secundario fue la mortalidad por cualquier causa. Se compararon las puntuaciones obtenidas en los modelos predictivos con la descompensación y la mortalidad en el seguimiento.

#### 6.1.6.- Análisis estadístico

Análisis descriptivo: se han calculado las frecuencias y los porcentajes para las variables cualitativas, las medias y desviaciones estándar para las mediciones cuantitativas de distribución normal y las medianas y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas de distribución no normal. Los datos se han recogido en tablas y representado en gráficos. Estos análisis se han hecho de toda la muestra y diferenciando por grupos de edad y sexo en algunos casos. Se ha descrito el cálculo de intervalos de confianza del 95% tanto para medias como para proporciones.



Análisis bivariante: se ha aplicado el test de Kolmogorov-Smirnov de comprobación de normalidad para las variables cuantitativas. Si las variables seguían una distribución normal y ambas eran numéricas, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson y/o regresión lineal, si tenían distribución normal pero una variable era cuantitativa y la otra cualitativa, se aplicó el test de la t de Student cuando la variable cualitativa tenía 2 niveles, y el ANOVA cuando la variable cualitativa tenía 3 niveles o más. En el caso de las variables que no seguían la distribución normal, si ambas eran numéricas se aplicó la correlación de Spearman, y si una variable era cuantitativa y la otra cualitativa se aplicó el test de la U de Mann-Whitney cuando la variable cualitativa tenía 2 niveles, y el test de Kruskall-Wallis si la medición cualitativa estaba formada por 3 niveles o más.

Análisis multivariante: se llevó a cabo un análisis de regresión logística para determinar el riesgo de descompensación y de ingreso hospitalario por IC, mediante modelos que incluyeron como variables independientes las que mostraron significación estadística en el análisis bivariante previo (tabla 9). Se estimaron las odds ratio (OR) e Intervalo de confianza (IC) del 95%.

Se construyó la curva de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia. Se utilizó la prueba de rangos logarítmicos para comparar los grupos según la presencia o no de descompensación. También se calculó el área bajo la curva ROC para determinar la utilidad de los modelos de riesgo MAGGIC-HF y BCN-Bio-HF para predecir mortalidad.

El nivel de significación se consideró para una p menor o igual a 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v. 15.0.

## 6.2.- ESTUDIO DE PREDICTORES DE RIESGO EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

### 6.2.1.- Diseño

Estudio observacional longitudinal y prospectivo que incluyó a pacientes que ingresaron en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Río Hortega con el diagnóstico de IC, con síntomas y signos típicos y elevación de NT-proBNP. Se recogieron los datos de la historia clínica y las pruebas complementarias. Durante el ingreso se hizo una valoración funcional del paciente con el índice de Barthel y el test de los 15 pasos, y se evaluó la fragilidad mediante la escala ISAR.

### 6.2.2.- Población de estudio y tamaño muestral

El tamaño muestral se describió sobre la base del número de pacientes que podían ingresar por IC en el periodo de inclusión del proyecto que se estableció en 2 años, y se estimó en 200 pacientes. El



reclutamiento comenzó en enero de 2019 y se detuvo en febrero de 2020 como consecuencia de la pandemia Covid-19. Se reclutaron un total de 90 pacientes.

Criterios de inclusión: a) pacientes ingresados con síntomas y/o signos de IC con FE < 40%, o b) pacientes con síntomas y/o signos de IC y FE ≥ 40% si además presentaban elevación de péptidos natriuréticos y enfermedad estructural cardiaca relevante o disfunción diastólica.

Criterios de exclusión: infarto agudo de miocardio como diagnóstico principal, insuficiencia renal crónica con creatinina > 3 mg/dl, infección activa, hiper o hipotiroidismo no controlados, neoplasias activas, enfermedad grave con expectativa de vida menor 6 meses, embarazo, edad menor de 18 años y no aceptar la participación en el estudio.

A todos los pacientes se les invitó a participar en el estudio y se les entregó un consentimiento informado que firmaron antes de ser incluidos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

### **6.2.3.- Variables del estudio**

Variables del estudio en el momento de la inclusión (antes del alta hospitalaria): variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal), factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, y tabaquismo), etiología de la IC, factores precipitantes, síntoma principal, progresión de la enfermedad (tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico de IC, número de ingresos previos por IC, número de ingresos por IC en los últimos 3 meses y fecha del último ingreso por IC), presencia de enfermedad coronaria revascularizada o no, presencia de patología pulmonar asociada (EPOC y SAHS), TA y FC al ingreso y al alta, ritmo del ECG, datos del análisis de sangre rutinario (Hb al ingreso y al alta, Na, K, urea, Cr y TFG al ingreso y al alta, hs-cTnT máxima y NT-proBNP al ingreso y al alta), tipo de diurético en el ingreso, duración del ingreso, tratamiento al alta (Betabloqueantes y dosis, IECA y dosis, ARA2 y dosis, Diuréticos y dosis, Antialdosterónicos y dosis, Sacubitril/Valsartán y dosis), parámetros del ecocardiograma (FEVI, presencia de valvulopatía moderada-severa y PSAP), puntuación en el índice de Barthel y en la escala ISAR y tiempo necesario para recorrer 15 pasos.

Variables en el seguimiento a 6 meses y 1 año: ingresos por IC, atención en urgencias por IC y descompensaciones tratadas en consulta o ambulatoriamente. Tiempo transcurrido hasta el primer reingreso. Modificación del régimen diurético desde A. Primaria. Datos del análisis de sangre (Hb, Na, K, Cr y NTproBNP). Optimización del tratamiento. Mortalidad y causa.

#### 6.2.4.- Procedimiento del estudio, seguimiento y criterios de valoración

Durante el ingreso se realizó el reclutamiento de los pacientes y se recogieron todas las variables de la inclusión. En el seguimiento a los 6 meses y al año se evaluaron las variables referidas a través de la aplicación Siclínica del hospital, revisando los ingresos hospitalarios y las visitas a urgencias y a consulta, y recogiendo la información relevante de los informes médicos. Todos los datos se registraron en una base de datos. El criterio de valoración principal fue el combinado: ingresos por IC o visitas a urgencias por IC o descompensaciones tratadas en consulta. Los criterios de valoración secundarios fueron: reingreso por IC, reingreso precoz por IC (menor de 90 días) y mortalidad (figura 18).

## MÉTODOS



Estudio **prospectivo** de una cohorte de **pacientes consecutivos ingresados por IC, primer episodio o descompensación de una IC crónica.**

Se obtuvieron:

Variables clínicas

Variables analíticas

Variables ecocardiográficas

Valoración funcional:

- Índice Barthel
- Tiempo necesario para recorrer 15 pasos
- Cribado de fragilidad con ISAR (Identification of Senior At Risk)

Si la IC era crónica se registró el **tiempo** transcurrido **desde el primer ingreso** y el **número de ingresos previos**.

Estudiamos el **evento combinado**: presencia de **reingresos** por IC, visitas a **urgencias** o **descompensaciones** tratadas en consulta.

Se analizaron todas las **causas de mortalidad**.

Figura 18: Métodos del estudio en pacientes hospitalizados por IC.

#### 6.2.5.- Análisis estadístico

Las variables continuas se describen como media y desviación estandar, las cualitativas mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas que no se ajustan bien a una distribución normal se expresan como mediana y rango intercuartílico (25-75%). La distribución normal de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. Los datos se recogieron en tablas y gráficos. Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado y para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó el el test t de Student (PASW Statistics 18, Chicago, IL, EEUU).



Se evaluó la relación entre los reingresos, la fragilidad, el estado funcional y la mortalidad mediante el método de regresión de Cox, utilizando como variable dependiente la mortalidad en el seguimiento. Se determinó qué variables mostraron una asociación significativa con la mortalidad ( $p < 0,05$ ). Para estudiar qué variables se asociaban con el riesgo de presentar reagudización de IC se realizó un análisis univariante de regresión logística. La correlación entre variables cuantitativas se efectuó mediante la prueba de Spearman (distribución no normal).

### **6.3.- ESTUDIO DE PREDICTORES DE RIESGO EN INSUFICIENCIA CARDIACA EN URGENCIAS (FASE VULNERABLE)**

#### **6.3.1.- Población de estudio**

Se realizó un estudio prospectivo de enero a abril de 2017 en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Río Hortega. De 259 pacientes consecutivos con sospecha de IC y BNP  $> 100 \text{ pg/ml}$ , 129 con diagnóstico final de confirmación de IC fueron incluidos. El diagnóstico en el contexto agudo se realizó con los criterios de la última actualización de las guías en ese momento (66). En los pacientes excluidos, estudios adicionales confirmaron causas alternativas para la clínica y la elevación del BNP. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético local de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y todos los participantes dieron su consentimiento informado.

#### **6.3.2.- Evaluación inicial**

Se registró información detallada sobre los síntomas, la exploración, los antecedentes, el electrocardiograma, los análisis rutinarios y los datos del ecocardiograma más próximo a la visita a urgencias. La fuente de información fue la historia clínica.

#### **6.3.3.- Pruebas de laboratorio**

Se recogieron muestras de sangre de todos los pacientes a su llegada a urgencias. El nivel de sST2 se midió con el inmunoensayo de flujo lateral cuantitativo rápido ASPECT-PLUS utilizando el lector ASPECT. Los valores límite inferior y superior de sST2 de este método son 12,5 y 250 ng/ml. La prueba ASPECT-PLUS cumple los requisitos analíticos para las pruebas en el punto de atención (67). El BNP se midió utilizando el inmunoensayo quimioluminiscente Alere Triage® BNP test de Beckman Coulter Immunoassay Systems Dxl 600. El rango de valores de este método es de 1 a 5.000 pg/ml. El CV intra e interensayo osciló entre el 1 y el 3,1% y entre el 1,8 y el 6,6%.



### **6.3.4.- Cálculo de las puntuaciones de riesgo y del índice de comorbilidad de Charlson**

Las variables utilizadas en los dos modelos de riesgo: BCN-Bio-HF y MAGGIC-HF, junto con los criterios de valoración de cada modelo se muestran en la tabla 1. Se calcularon las tasas de mortalidad por todas las causas a 1 y 3 años con ambos modelos predictivos. La puntuación de riesgo BCN-Bio-HF puede operar con o sin biomarcadores (60), y calcula por separado el riesgo de muerte y el riesgo de hospitalización por IC. En nuestra muestra, utilizamos la puntuación sin biomarcadores y utilizando sólo uno de ellos: sST2. La presencia de enfermedades asociadas en cada paciente se evaluó mediante el índice de Charlson (27).

### **6.3.5.- Seguimiento y criterios de valoración**

El seguimiento de los pacientes se realizó desde la consulta de cardiología. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa y el secundario los reingresos por IC, que se definieron como una hospitalización no planificada o una visita urgente por IC. Los eventos se identificaron a partir de los registros clínicos o la revisión de las historias clínicas electrónicas.

### **6.3.6.- Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes y se compararon con la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se describen como media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según la distribución, y las diferencias se analizaron con la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney. La distribución normal se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó el estadístico r de Pearson para medir la correlación lineal entre variables continuas.

Se calculó el área bajo la curva ROC para determinar la utilidad del sST2, Charlson, MAGGIC-HF y BCN-Bio-HF para predecir mortalidad. La comparación de las curvas ROC se comprobó mediante la prueba de Hanley & McNeil.

Se realizó un análisis de regresión multivariable de Cox para evaluar la importancia pronóstica del sST2, las dos puntuaciones de riesgo y el índice de Charlson en la mortalidad por cualquier causa. El modelo multivariable se construyó mediante selección por pasos hacia atrás (cociente de probabilidades). Las variables asociadas a la mortalidad en el análisis univariante se incluyeron en el modelo. Se verificó el supuesto de riesgo proporcional. Se estimaron la razón de riesgo (HR) y su IC 95% para todas las variables en los modelos finales ajustados. Las variables incluidas se especifican en la figura 37. Se



ajustó un modelo de regresión logística para evaluar los predictores independientes de reingresos por IC durante el seguimiento. Las variables incluidas fueron edemas, sST2, índice de Charlson, y puntuaciones MAGGIC-HF y BCN-Bio-HF a 1 y 3 años. Se estimaron las OR e IC 95%. No se introdujo más de una variable por evento en los modelos multivariados ajustados para evitar el sobreajuste. Se evaluó la bondad del ajuste.

Se construyeron las curvas de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia. Se utilizó la prueba de rangos logarítmicos para comparar los grupos según los valores de BNP y sST2.

Se fijó un nivel significación en  $p<0,05$ . Todos los análisis se realizaron con el programa informático R, versión 3.6.1 (R Project for Statistical Computing).



## 7.- RESULTADOS

### 7.1.- COHORTE DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA.

*En el proyecto financiado de 1 año de duración:*

#### 7.1.1.- Características de los pacientes.

Se realizó un primer análisis estadístico con los primeros 80 pacientes incluidos en el proyecto financiado. Las características de la muestra se presentan en la tabla 3 y los histogramas de los biomarcadores en la figura 19. Se trataba de una población de edad avanzada, en su mayoría varones, fundamentalmente con FEVI reducida e IC de larga evolución (sólo el 25% de los pacientes llevaban menos de 8 meses desde el diagnóstico de FEVI reducida). La duración media de la IC en los pacientes era de  $36 \pm 46$  meses. El 28% de los pacientes no había tenido ingresos previos por IC, el 46% había tenido algún ingreso el año previo y el 40% en los últimos 3 meses. La media de ingresos previos por IC fue de  $1,7 \pm 1,9$ . En la valoración funcional, La distancia recorrida en el test de los 6 min fue de  $370 \pm 122$  metros, la puntuación media del KCCQ fue de  $54 \pm 13$  puntos y 58 pacientes (73%) tenían una puntuación  $\geq 1$  en el cuestionario de Barber, lo que sugiere una situación de riesgo de dependencia o fragilidad. La causa más frecuente de la IC fue la cardiopatía isquémica. Se había realizado coronariografía en 73 pacientes (91%), la mitad presentó enfermedad coronaria y sólo se pudo llevar a cabo revascularización completa en la mitad de ellos. Eran cumplidores del tratamiento según el test de Morisky-Green el 85% de los pacientes.



Tabla 3: Características basales de la población del estudio (N=80).

Características	Valor	Características	Valor
<b>Demográficas</b>		<b>Dispositivo</b>	
Edad (años)	70 ± 10	DAI	33 (41)
Sexo masculino	63 (79)	TRC	16 (20)
<b>Historia médica</b>		<b>Parámetros ecocardiográficos</b>	
Hipertensión	51 (64)	FEVI (%)	38 ± 9
Diabetes mellitus	34 (43)	FEVI preservada ( $\geq 50\%$ )	8 (10)
Dislipemia	47 (59)	Alteraciones segmentarias	48 (60)
Ingresos previos por IC	58 (72)	Insuficiencia mitral	27 (34)
Fibrilación auricular	28 (35)	Volumen VI (ml)	166 ± 72
EPOC / Asma	17 (21)	Volumen AI (ml/m <sup>2</sup> )	54 ± 24
SAHS	8 (10)	Relación E/e'	15 ± 6
<b>Etiología de la IC</b>		Función VD (TAPSE) (mm)	17 ± 3
Isquémica	42 (53)	PSAP (mmHg)	42 ± 14
Hipertensiva	13 (16)	<b>Laboratorio</b>	
Idiopática	11 (14)	Hemoglobina (g/dl)	13,6 ± 1,5
Valvular	6 (7)	Glucosa (mg/dl)	121,7 ± 45,6
Por quimioterapia	5 (6)	Sodio (meq/l)	138,5 ± 3
Enólica	2 (3)	Potasio (meq/l)	4,7 ± 0,4
Miocardiopatía hipertrófica	1 (1)	Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,4
<b>Clase funcional de la NYHA</b>		Ferritina (ng/ml)	99,3 ± 95,7
I	39 (49)	Saturación Transferrina (%)	25,0 ± 10,5
II	34 (43)	BNP (pg/ml)	464,4 ± 431,1
III	7 (9)	NT-proBNP (pg/ml)	2742,0 ± 2676,6
<b>Exploración física</b>		hsTnT (pg/ml)	23,2 ± 14,7
Peso (kg)	78 ± 14	sST2 (ng/ml)	95,1 ± 57,4
IMC	28 ± 5	Galectina-3 (ng/ml)	7,1 ± 2,2
TA sistólica (mmHg)	126 ± 16	GDF-15 (pg/ml)	1193,9 ± 627,7
TA diastólica (mmHg)	71 ± 9	H-FABP (ng/ml)	6,5 ± 3,1
Frecuencia cardiaca (lpm)	69 ± 11	<b>Tratamiento</b>	
Soplo a la auscultación	25 (31)	Betabloqueante	78 (98)
Crepitantes a la auscultación	21 (26)	IECA o ARA2	75 (94)
Edemas	15 (19)	Antialdosterónico	34 (43)
<b>Electrocardiograma</b>		Diurético	70 (88)
Duración del QRS (ms)	132 ± 33		

Los datos se expresan como frecuencia absoluta y porcentaje o media ± desviación estándar. AI: aurícula izquierda; ARA2: antagonista del receptor de angiotensina tipo 2; BNP: péptido natriurético tipo B. DAI: desfibrilador automático implantable; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: función sistólica del ventrículo izquierdo; GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15; H-FABP: proteína de unión a ácidos grasos del corazón; hsTnT: troponina T ultrasensible; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; SAHS: síndrome de apnea hipopnea del sueño; sST2: supresor de tumorigenicidad tipo 2 soluble; TA: tensión arterial; TAPSE: elevación sistólica de plano del anillo tricúspide; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

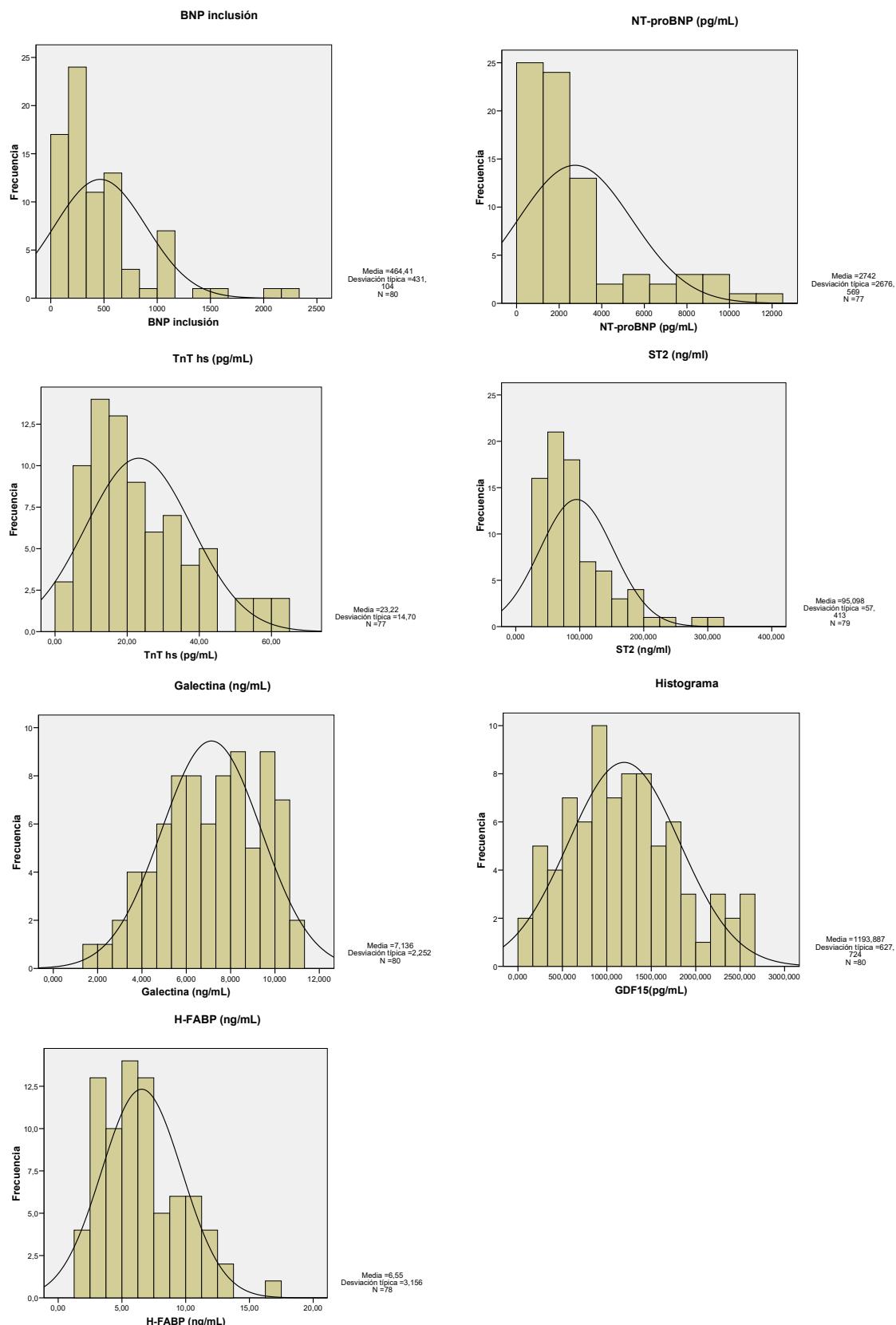


Figura 19: Histogramas donde se muestran los valores de cada biomarcador.



### 7.1.2.- Análisis por edad y sexo de los parámetros ecocardiográficos

Se realizó un análisis por edad y sexo de todos los parámetros del ecocardiograma. Por sexo, en una comparación de varianzas observamos que sólo existían diferencias estadísticamente significativas en las variables recogidas en la tabla 4.

Tabla 4: Parámetros ecocardiográficos que presentan diferencias estadísticamente significativas por sexo.

Sexo	Parámetro	Media ± Desviación típica	Sig. (bilateral)
Mujer	VTD VI (ml)	137,9 ± 67,0	p = 0,064
Varón		174,3 ± 71,6	
Mujer	SIV (mm)	10,3 ± 2,6	p = 0,038
Varón		11,8 ± 2,4	
Mujer	PP (mm)	9 ± 1,9	p < 0,001
Varón		10,6 ± 1,4	
Mujer	Diámetro AI (mm)	45,4 ± 7,0	p = 0,006
Varón		51,4 ± 8,0	
Mujer	Vel. e'cm/s	5,4 ± 0,8	p = 0,013
Varón		6,5 ± 2,7	

AI: aurícula izquierda. PP: pared posterior. SIV: septo interventricular. VTD VI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

Por edad hicimos 2 grupos en función de la mediana de la muestra: 72 años. Hallamos que sólo había diferencia estadísticamente significativa en el volumen de la AI:  $46 \pm 18 \text{ ml/m}^2$  en pacientes de 72 años o menores, y  $61 \pm 27 \text{ ml/m}^2$  en mayores de 72 años.

### 7.1.3.- Niveles de BNP y correlaciones

Se estudió la correlación entre BNP, biomarcador utilizado entonces en el Hospital Universitario Río Hortega para el diagnóstico de IC, NT-proBNP (biomarcador de referencia en otros centros), y el resto de biomarcadores incluidos en el proyecto (figura 20).

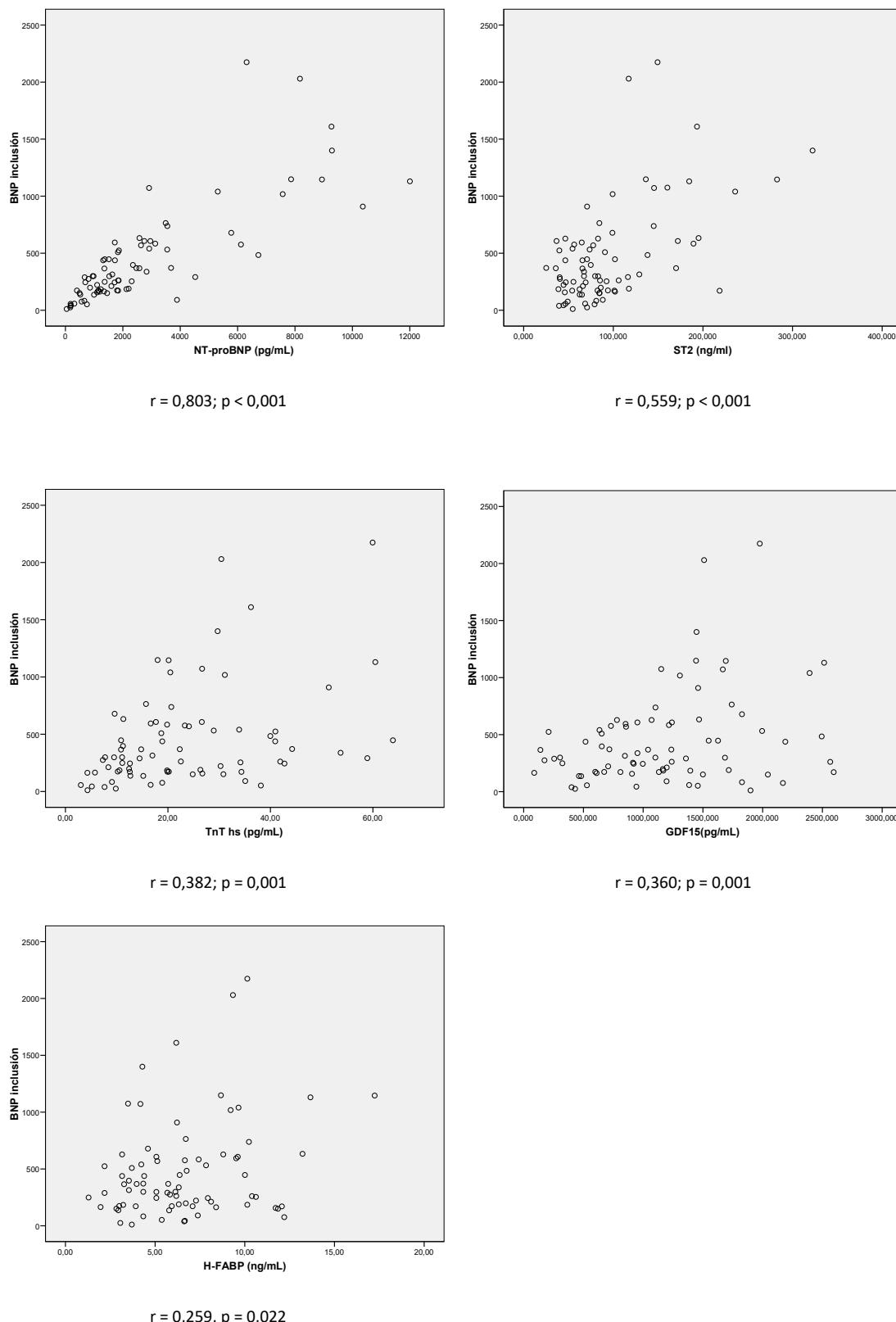


Figura 20: Diagramas de puntos de dispersión que representan la intensidad de la relación entre BNP y los distintos biomarcadores.



BNP y NT-proBNP miden lo mismo (se liberan a la vez y bajo los mismos estímulos), por lo que la correlación es buena como cabría esperar. sST2 mostró una correlación positiva moderada estadísticamente significativa con las concentraciones de BNP. También se observaron correlaciones significativas, pero más débiles entre BNP y hsTnT, GDF-15 y H-FABP, esto puede apoyar un origen fisiopatológico diferente. Galactina-3 no mostró ninguna correlación con los niveles de BNP.

#### **7.1.4.- Relación de los nuevos biomarcadores con las características de la muestra**

Para analizar si había diferencias en las concentraciones séricas de los biomarcadores en función de la etiología de la IC dividimos la muestra en etiología isquémica y no isquémica, al ser ésta la causa más frecuente, pero no hubo diferencias. Cabe destacar que la etiología valvular fue la que cursó con las concentraciones más elevadas de los biomarcadores. Respecto a las diferencias en las concentraciones séricas de los biomarcadores en función de si la FEVI se encontraba reducida o preservada, hubo una tendencia a niveles más bajos de todos los biomarcadores en IC con FE preservada, salvo H-FABP y GDF-15, que presentaban valores más elevados. En todos ellos no se alcanzó el nivel de significación estadística.

También se estudiaron los niveles de los biomarcadores en relación con la situación funcional de los pacientes mediante la clase funcional de la NYHA, la distancia recorrida en el T6M y la puntuación alcanzada en el KCCQ. Por clase funcional había diferencias en todos los biomarcadores excepto Gal-3 y H-FABP. Los valores de BNP fueron similares en clase I y clase II, sin embargo, NT-proBNP permitió diferenciar mejor estas dos situaciones clínicas (figura 21).

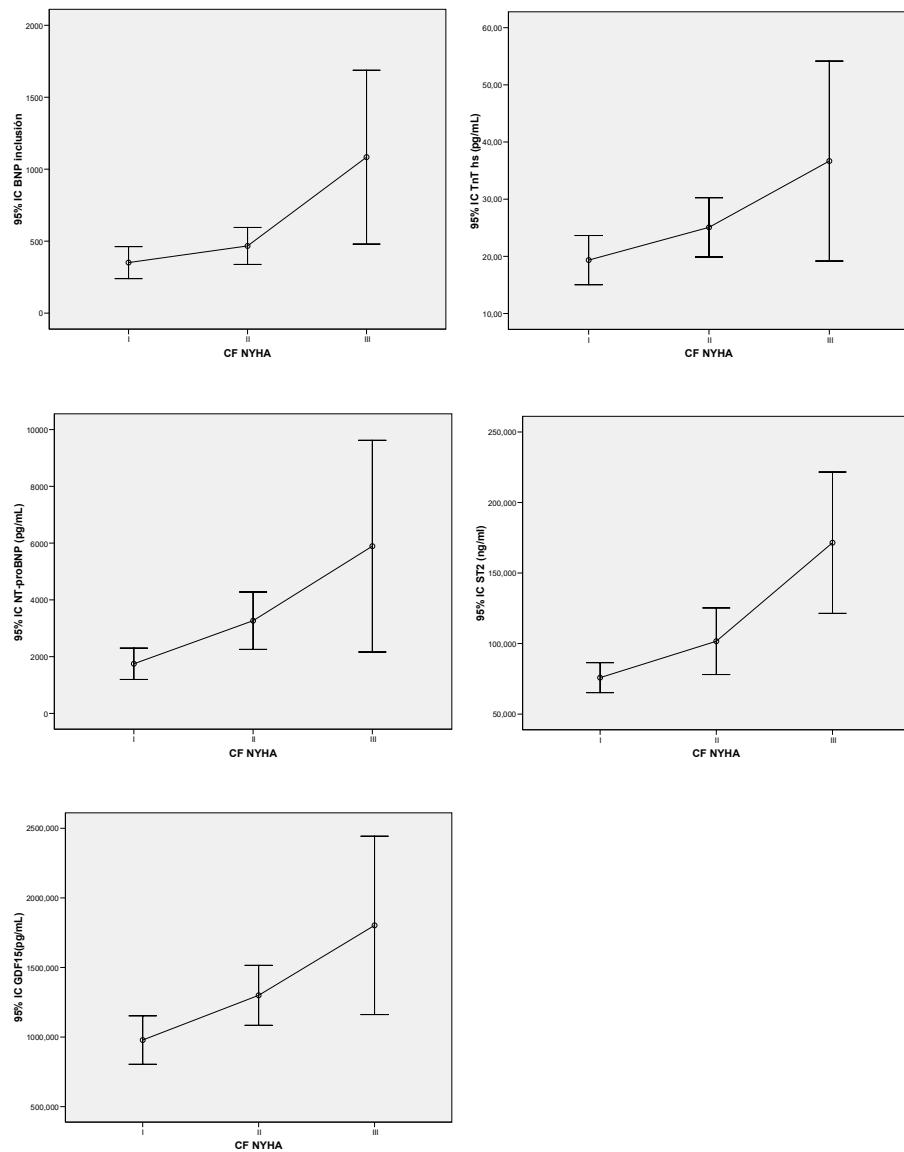


Figura 21: Gráficos que muestran la relación entre los distintos biomarcadores y la Clase Funcional (CF) de la NYHA.

En la distancia recorrida en el T6M y la puntuación del KCCQ la relación con las concentraciones de biomarcadores fue inversa, y la p estuvo en el límite de la significación (hubiera sido necesaria una muestra mayor). El grado de dependencia/fragilidad del paciente valorado con el cuestionario de Barber se correlacionó con niveles elevados de todos los biomarcadores. La falta de adherencia al tratamiento evaluado por el test de Morisky-Green no presentó relación con los niveles de los biomarcadores.



### 7.1.5.- Seguimiento

En el seguimiento a 1 año el número de visitas a consulta fue de 2 [1-3]. 56 pacientes (70%) no tuvieron ingresos por IC, 14 (18%) ingresaron una vez, y 10 (12%) ingresaron dos o más veces. 20 pacientes (25%) presentaron descompensaciones tratadas en consulta o ambulatoriamente, 9 (11%) una descompensación y 11 (14%) de dos a tres descompensaciones.

Los valores medios de los parámetros de la analítica en el seguimiento fueron los siguientes: Hb 13,4 ± 1,9 g/dl, sodio 137,6 ± 4,0 mmol/l, potasio 4,6 ± 0,6 mmol/l y creatinina 1,26 ± 0,5 mg/dl. El BNP mínimo fue de 220 [149,5-548,0] pg/ml y el BNP máximo 584 [280,0-1226,0] pg/ml. La FEVI media por ecocardiografía fue de 39 ± 10%.

Con respecto a los conocimientos adquiridos en educación para la salud, 52 pacientes (65%) realizaban control domiciliario de peso y 23 (29%) había realizado autoajuste de diurético alguna vez. En cuanto al tratamiento, al año había sido necesario aumentar o asociar diurético, bien de forma continuada o temporalmente, en 23 pacientes (29%).

En el seguimiento fallecieron 10 pacientes (13%), 6 (8%) por IC. Se implantó DAI en 5 pacientes y TRC en 5 pacientes. Se administraron ciclos de Levosimendán en 4 pacientes y 2 fueron valorados para trasplante cardiaco o asistencia ventricular.

### 7.1.6.- Aplicación de la Calculadora BCN-Bio-HF

Aplicamos la calculadora BCN bio-HF para estimar la expectativa de vida y el riesgo de mortalidad con los siguientes resultados:

Expectativa de vida (años)						
	BCN-bio-HF sin BM	BCN-bio-HF sólo con NTproBNP	BCN-bio-HF sólo con sST2	BCN-bio-HF con sST2 y NTproBNP	BCN-bio-HF con sST2 y hsTnT	BCN-bio-HF con los 3 BM
Media	11,163	9,840	9,197	8,086	8,266	8,189
Desv. típica	6,019	6,253	6,176	5,807	5,587	5,566

Riesgo de mortalidad con la calculadora BCN-Bio-HF (%)						
	Riesgo a 1 año sin BM	Riesgo a 2 años sin BM	Riesgo a 3 años sin BM	Riesgo a 1 año sólo con NTproBNP	Riesgo a 2 años sólo con NTproBNP	Riesgo a 3 años sólo con NTproBNP
Mediana	4,920	10,735	17,120	6,790	14,640	23,040
Percentiles	25	2,323	5,155	8,378	2,540	5,625
	75	7,820	16,743	26,138	12,330	25,635
						38,725

Riesgo de mortalidad con la calculadora BCN-Bio-HF (%)								
		Riesgo a 1 año sólo con sST2	Riesgo a 2 años sólo con sST2	Riesgo a 3 años sólo con sST2	Riesgo a 1 año con sST2 y NTproBNP	Riesgo a 2 años con sST2 y NTproBNP	Riesgo a 3 años con sST2 y NTproBNP	
Mediana		8,340	17,800	27,690	9,500	20,115	31,025	
Percentiles		25	3,260	7,190	11,600	3,998	8,770	14,080
		75	13,460	27,780	41,620	16,960	34,188	49,928

Riesgo de mortalidad con la calculadora BCN-Bio-HF (%)								
		Riesgo a 1 año con sST2 y hsTnT	Riesgo a 2 años con sST2 y hsTnT	Riesgo a 3 años con sST2 y hsTnT	Riesgo a 1 año con los 3 BM	Riesgo a 2 años con los 3 BM	Riesgo a 3 años con los 3 BM	
Mediana		8,405	17,925	27,860	8,295	17,700	27,545	
Percentiles		25	4,283	9,385	15,038	4,293	9,395	15,060
		75	15,013	30,653	45,408	15,160	30,925	45,763

BM: biomarcadores.

La presencia de biomarcadores aumenta la precisión de la calculadora, sin embargo, la asociación de los 3 biomarcadores no aumenta la precisión con respecto a la asociación de sólo sST2 y NT-proBNP, o sST2 y hsTnT (figura 22).

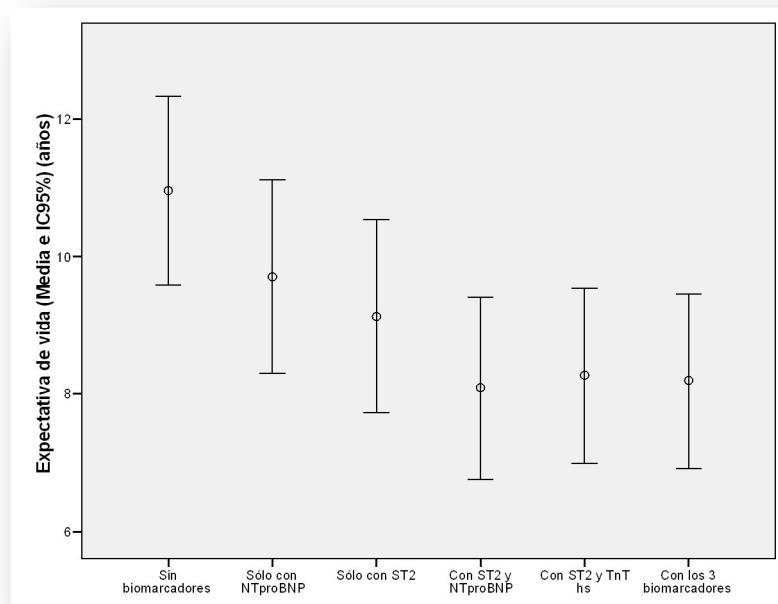


Figura 22: Puntuaciones de la calculadora BCN-Bio-HF sin biomarcadores, con uno, con dos o con los tres biomarcadores.

En el momento de llevar a cabo el primer análisis estadístico para el proyecto financiado, tanto el número de pacientes incluidos en el estudio ( $n=80$ ) como el reducido periodo de seguimiento (1 año) se consideraron insuficientes para realizar el análisis multivariable de regresión logística y poder predecir el riesgo de descompensación e ingreso hospitalario según los valores de los biomarcadores y la calculadora de riesgo.



***En los estudios sucesivos:***

#### **7.1.7.- Calculadora BCN-Bio-HF y predicción de descompensaciones en IC**

Se analizaron 174 pacientes con una edad media de  $73 \pm 11$  años, 125 pacientes (72%) fueron varones. La FEVI media fue de  $40 \pm 13\%$  y sólo 37 pacientes (21%) presentaba una FE  $\geq 50\%$ . 92 pacientes (53%) se encontraban en clase II de la NYHA y 66 (38%) en clase I. En cuanto a los parámetros analíticos, la creatinina basal estaba en  $1,3 \pm 0,9$  mg/dl y el BNP era de  $512 \pm 502$  pg/ml.

El periodo de seguimiento fue de  $336 \pm 128$  días. 69 pacientes (40%) se descompensaron con un tiempo transcurrido hasta la descompensación de  $132 \pm 131$  días, y con una mediana de 2 [1-3] descompensaciones. El valor medio de BNP en los pacientes descompensados fue de  $1492 \pm 1546$  pg/ml. En el seguimiento hubo una discreta mejoría de la FEVI ( $45 \pm 15\%$ ). 20 pacientes (12%) fallecieron. La mortalidad fue del 25% en los pacientes con descompensaciones frente al 3% en los pacientes que no presentaron descompensación.

Se calculó la expectativa de vida y el riesgo de mortalidad con la calculadora pronóstica BCN-bio-HF sin utilizar biomarcadores. Al comparar a los pacientes que se descompensaron con los que no lo hicieron encontramos que los que se descompensaron presentaron menor expectativa de vida según la calculadora ( $7,9 \pm 4,9$  vs  $11,5 \pm 5,7$  años,  $p < 0.001$ ) con tasas de riesgo de mortalidad a 1, 2 y 3 años más altas (tabla 5). Para un punto de corte por debajo de 5 años de expectativa de vida la probabilidad de descompensación fue de un 63% frente a un 33% en los pacientes con una expectativa de vida mayor de 5 años,  $p < 0.001$ .

Tabla 5: Puntuaciones de riesgo de la calculadora BCN-Bio-HF y expectativa de vida, valores de FEVI y de BNP en relación con descompensación y mortalidad.

	Descompensación			Mortalidad		
	Sí (n=69)	No (n=105)	Sig.	Sí (n=20)	No (n=154)	Sig.
Seguimiento (días)	132 ± 130	343 ± 112	<0,001	191,4 ± 146,3	354,5 ± 112,8	<0,001
Expectativa vida (años)*	7,9 ± 4,9	11,5 ± 5,7	<0,001	5,9 ± 4,3	10,6 ± 5,6	<0,001
Riesgo a 1 año* (%)	9,8 ± 7,8	5,6 ± 5,3	<0,001	14 ± 7,9	6,4 ± 6,1	<0,001
Riesgo a 2 años* (%)	20 ± 14,5	12 ± 10,4	<0,001	28 ± 14,5	13,3 ± 11,6	<0,001
Riesgo a 3 años* (%)	29,6 ± 19,3	18,1 ± 14,6	<0,001	40,7 ± 19	20,3 ± 16	<0,001
FEVI previa (%)	40,3 ± 14,4	40,4 ± 12,3	0,976	35,9 ± 11,3	41 ± 13,3	0,105
BNP previo (pg/mL)	630 ± 481	428 ± 502	0,015	746 ± 641	478 ± 471	0,029
BNP último (pg/mL)	1098 ± 1240	280 ± 213	<0,001	1889 ± 1767	562 ± 685	0,020
BNP máximo en descompensación (pg/mL)	1491 ± 1545	-	-	2313 ± 2361	1179 ± 958	0,08

\*Se han estimado con la calculadora BCN-Bio-HF; riesgo a 1, 2 y 3 años hacen referencia a riesgo de muerte. FEVI: fracción de eyeción del ventrículo izquierdo; BNP: péptido natriurético tipo B.

Los pacientes que se descompensaron presentaron tasas de riesgo de mortalidad más altas a 1, 2 y 3 años (figura 23):

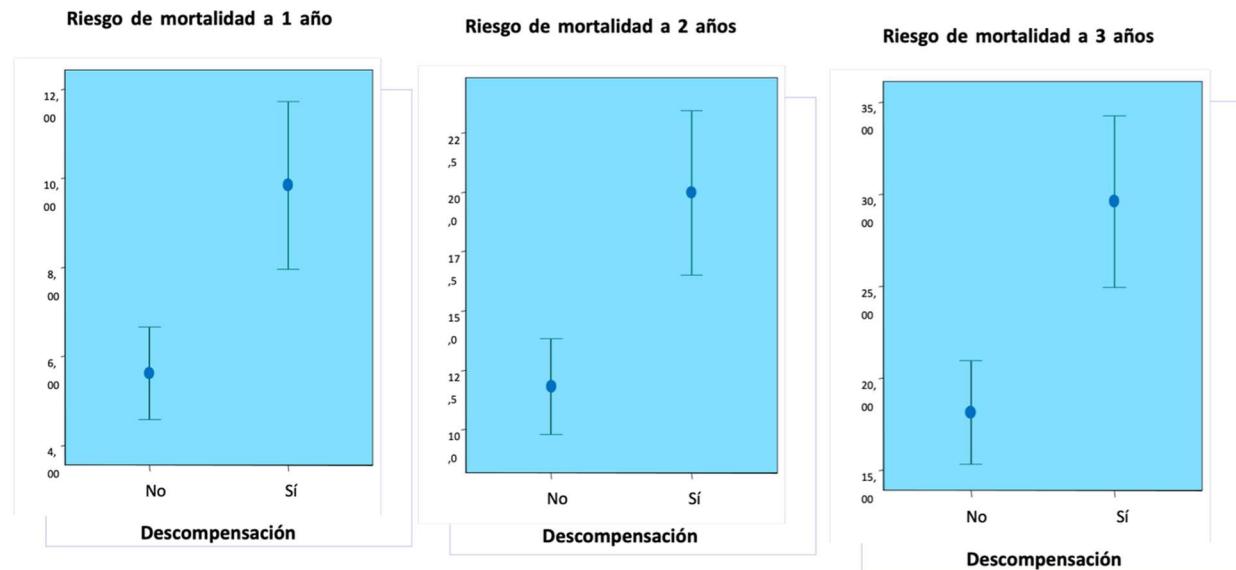


Figura 23: Riesgo de mortalidad según la calculadora BCN-Bio-HF en función de la presencia de descompensación

La curva de Kaplan-Meier mostró que el pronóstico de la IC es significativamente mejor en los pacientes que no se descompensan frente a los pacientes que sí que lo hacen (log rank test;  $p<0,001$ ) (figura 24).

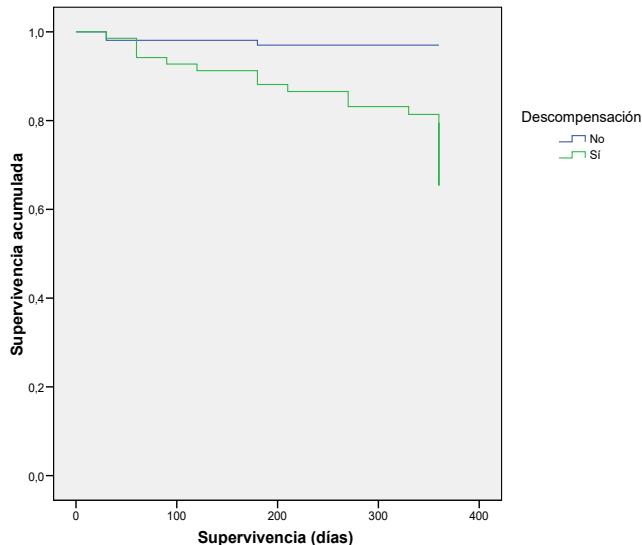
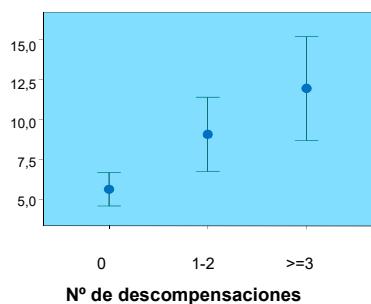


Figura 24: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la presencia de descompensación.

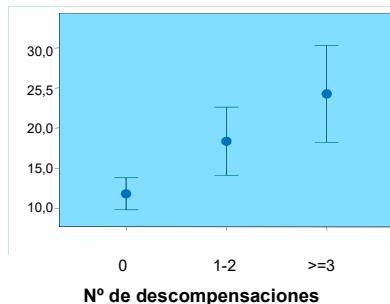
El número de descompensaciones también está inversamente relacionado con la expectativa de vida según la calculadora ( $8,7 \pm 5$  años en los pacientes con 1-2 descompensaciones y  $5,7 \pm 3,2$  años en los pacientes con 3 o más descompensaciones,  $p<0,001$ ). Los pacientes con 3 o más descompensaciones presentaron tasas de mortalidad más altas a 1, 2 y 3 años (figura 25).

Mortalidad BCN-Bio-HF sin BM	Nº de Descompensaciones		p-valor
	1-2	$\geq 3$	
A- Riesgo 1 año	$9 \pm 8$	$12 \pm 6,7$	$p<0,001$
B- Riesgo 2 años	$18,3 \pm 15$	$24,2 \pm 12,5$	$p<0,001$
C- Riesgo 3 años	$27,2 \pm 19,8$	$36 \pm 16,8$	$p<0,001$

A



B



C

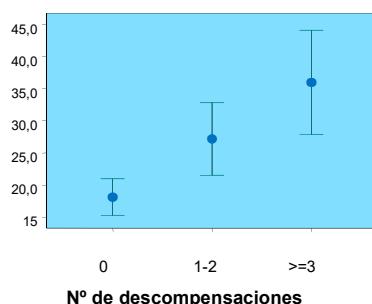
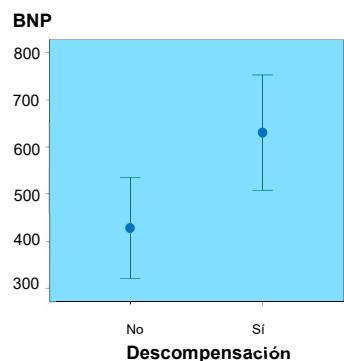


Figura 25: Riesgo de mortalidad según la calculadora BCN-Bio-HF en función del número de descompensación.

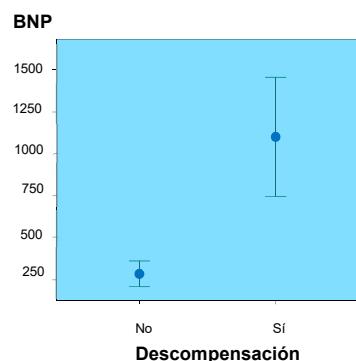
En relación con los niveles de BNP:

- El BNP en la inclusión también presentó asociación con la descompensación ( $630 \pm 481$  pg/mL en los pacientes que se descompensaron vs  $428 \pm 502$  pg/mL en los pacientes que no,  $p<0,015$ ).
- En el seguimiento, los pacientes que se descompensaron tuvieron niveles más altos de BNP en la última determinación ( $1098 \pm 1240$  pg/mL vs  $280 \pm 213$  pg/mL,  $p<0,001$ ).
- En los pacientes que se descompensaron y fallecieron, los niveles de BNP durante la descompensación fueron mayores que en los pacientes que no fallecieron ( $2313 \pm 2361$  pg/mL vs  $1179 \pm 958$  pg/mL,  $p=0,01$ ) (figura 26).

a) En la inclusión:



b) En el seguimiento:



c) En mortalidad:

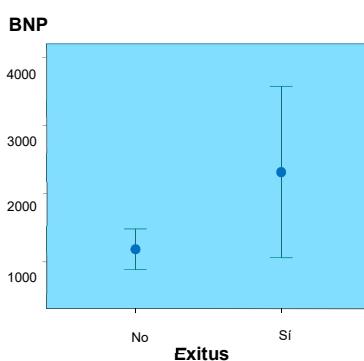


Figura 26: Niveles de BNP en la inclusión y en el seguimiento en relación con la descompensación y con la mortalidad.

Respecto a la FEVI, que está incluida dentro de la calculadora, tiene una tendencia a ser estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad (FEVI:  $36 \pm 11\%$  en los que fallecen vs  $41 \pm 13\%$  en los que no fallecen,  $p=0,07$ ) pero no en descompensación ( $40 \pm 14\%$  vs  $40 \pm 12\%$ ) (figura 27).

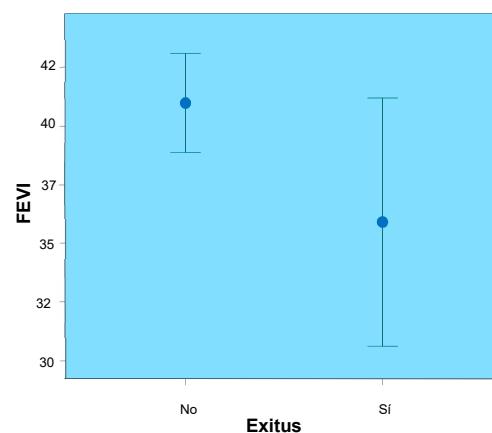
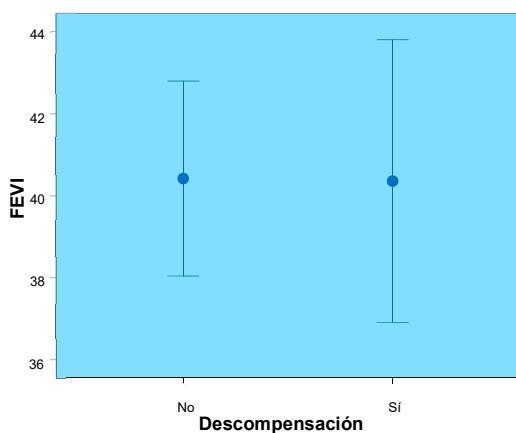


Figura 27: FEVI en relación con la mortalidad y la descompensación.



### 7.1.8.- Rendimiento de la calculadora BCN-Bio-HF y score MAGGIG-HF en la consulta de IC.

Se incluyeron 173 pacientes. Sus características se muestran en la tabla 6. La mayoría eran varones y presentaban FEVI reducida y disfunción ventricular de larga evolución, la duración media de FEVI < 50% era de 4 [0,3-7,7] años, y el tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico de IC de 0,3 [0,2-4,2] años. En cuanto a la historia de IC, la media de ingresos previos era de  $1,5 \pm 2$ , la media de ingresos en el último año  $0,7 \pm 0,8$  y la media en los últimos 3 meses  $0,4 \pm 0,6$ ; y respecto a la media de visitas a urgencias por IC sin ingreso fue de  $0,3 \pm 0,6$ , en el último año  $0,2 \pm 0,4$ , y en los últimos 3 meses  $0,1 \pm 0,2$ . El tiempo transcurrido desde el último ingreso había sido de 0,2 [0,1-1,1] años. El 27% de los pacientes no había tenido ningún ingreso previo por IC, el 54% había ingresado en el último año y el 42% en los últimos 3 meses.



Tabla 6: Características basales de la población del estudio (N=173)

Características	Valor	Características	Valor
<b>Demográficas</b>		<b>Parámetros ecocardiográficos</b>	
Edad (años)	69 ± 10	FEVI (%)	36 ± 9
Sexo masculino	140 (81)	Volumen diastólico de VI (ml)	168 ± 61
<b>Historia médica</b>		Diámetro diastólico de VI (mm)	
Hipertensión	123 (71)	Septo interventricular	11,4 ± 2,5
Diabetes mellitus	61 (35)	Alteraciones segmentarias	91 (53)
Dislipemia	96 (56)	Insuficiencia mitral	52 (30)
Ingresos previos por IC	126 (73)	Diámetro AI (mm)	49 ± 8
Fibrilación auricular	28 (35)	Volumen AI (ml/m <sup>2</sup> )	53 ± 23
EPOC / Asma	32 (19)	Relación E/e'	13 ± 6
SAHS	19 (11)	Función VD (TAPSE) (mm)	17 ± 4
<b>Etiología de la IC</b>		PSAP (mmHg)	42 ± 14
Isquémica	88 (51)	<b>Laboratorio</b>	
Hipertensiva	22 (13)	Hemoglobina (g/dl)	13,9 ± 1,7
Idiopática	25 (14)	Glucosa (mg/dl)	116,8 ± 40,0
Valvular	8 (5)	Sodio (meq/l)	138,7 ± 3,1
Por quimioterapia	6 (3)	Potasio (meq/l)	4,7 ± 0,4
Enólica	7 (4)	Urea (mg/dl)	62,0 ± 29,4
Taquicardiomiopatía	9 (5)	Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,4
Miocardiopatía hipertrófica	2 (1)	TFGe ((ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	68,9 ± 32,9
Miocardiopatía diabética	3 (2)	Ácido úrico (mg/dl)	7,3 ± 1,7
Miocardiopatía dilatada familiar	2 (1)	Ferritina (ng/ml)	113,1 ± 125,5
Amiloidosis	1 (1)	Saturación Transferrina (%)	26,2 ± 13,6
<b>Clase funcional de la NYHA</b>		BNP en la inclusión (pg/ml)	429,5 ± 406,7
I	65 (38)	BNP máximo previo (pg/ml)	1352,8 ± 1310,7
II	95 (55)	BNP mínimo previo (pg/ml)	290,9 ± 257,9
III	13 (7)	Colesterol total (mg/dl)	163,8 ± 38,4
<b>Exploración física</b>		LDL-colesterol (mg/dl)	96,0 ± 30,7
Peso (kg)	78 ± 16	NT-proBNP (pg/ml)	2598,3 ± 2852,8
IMC	28 ± 5	hsTnT (pg/ml)	23,7 ± 17,2
TA sistólica (mmHg)	128 ± 17	sST2 (ng/ml)	94,1 ± 50,7
TA diastólica (mmHg)	73 ± 11	Galectina-3 (ng/ml)	7,4 ± 2,4
Frecuencia cardiaca (lpm)	70 ± 13	GDF-15 (pg/ml)	1416,8 ± 2135,3
Soplo a la auscultación	47 (27)	H-FABP (ng/ml)	7,3 ± 4,1
Crepitantes a la auscultación	35 (20)	<b>Tratamiento previo</b>	
Edemas	27 (16)	Betabloqueante	169 (98)
<b>Electrocardiograma</b>		IECA o ARA2	166 (96)
Duración del QRS (ms)	128 ± 33	Antialdosterónico	75 (44)
<b>Dispositivo</b>		Diurético	155 (89)
DAI	45 (26)	Estatina	123 (71)
TRC	21 (12)	KCCQ	52 ± 12
<b>Cuestionario de Barber</b>	1 ± 1	<b>Test de los 6 minutos</b>	379 ± 113

Los datos se expresan como frecuencia absoluta y porcentaje o media ± desviación estándar. AI: aurícula izquierda; ARA2: antagonista del receptor de angiotensina tipo 2; BNP: péptido natriurético tipo B. DAI: desfibrilador automático implantable; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: función sistólica del ventrículo izquierdo; GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15; H-FABP: proteína de unión a ácidos grasos del corazón; hsTnT: troponina T ultrasensible; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; SAHS: síndrome de apnea hipopnea del sueño; sST2: supresor de tumorigenidad tipo 2 soluble; TA: tensión arterial; TAPSE: elevación sistólica de plano del anillo tricúspide; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.



El seguimiento fue de 2,8 [1,5-3,8] años. En este periodo hubo una mediana de 5 [3-9] consultas. Ingresaron por IC 66 pacientes (38%). La media de ingresos por IC fue de  $1,1 \pm 2,1$ , la media de visitas a urgencias por IC sin ingreso de  $0,4 \pm 1,0$  y la media de descompensaciones tratadas ambulatoriamente  $1,1 \pm 2,8$ . Fallecieron 49 pacientes (28%). En la valoración de la utilidad para predecir mortalidad e ingreso por IC de la calculadora BCN-Bio-HF, del MAGGIC-HF score, del KCCQ y del T6M obtuvimos los resultados que se muestran en la tabla 7. Como queda reflejado en la tabla, el BCN-Bio-HF estima de forma independiente el riesgo de mortalidad global, el riesgo combinado de muerte o ingreso por IC y el riesgo aislado de ingreso por IC. Los biomarcadores que utiliza son NT-proBNP, hsTnT y sST2. En la calculadora se pueden introducir uno, dos o los tres biomarcadores a la vez o las distintas combinaciones de cada uno de ellos.

*Tabla 7: Puntuaciones de los modelos de riesgo, biomarcadores, test de los 6 minutos y cuestionario de Kansas en relación con los criterios de valoración mortalidad e ingreso por IC.*

	Mortalidad		P valor	Ingreso por IC	
	Sí (n = 49)	No (n = 124)		Sí (n = 59)	No (n = 70)
<b>BCN-Bio-HF riesgo a 3 años</b>					
-Expectativa de vida con los 3 BM (años)	4,4 ± 2,9	8,6 ± 5,2	<0,001		
-Expectativa de vida sin BM (años)	6,4 ± 4,7	10,9 ± 5,8	<0,001		
-Mortalidad con los 3 BM (%)	58,3 ± 27,1	34,3 ± 22,2	<0,001		
-Mortalidad sin BM (%)	50,7 ± 28,2	30,0 ± 20,8	<0,001		
-Muerte o ingreso IC con los 3 BM (%)	66,4 ± 24,5	40,9 ± 22,2	<0,001	59,3 ± 24,7	38,3 ± 21,6
-Muerte o ingreso IC sin BM (%)	57,9 ± 26,1	37,3 ± 21,3	<0,001	54,1 ± 26,1	36,0 ± 20,6
-Ingreso IC con los 3 BM (%)				26,2 ± 16,5	13,4 ± 9,5
-Ingreso IC sin BM (%)				28,2 ± 21,1	13,7 ± 10,6
<b>MAGGIC-HF riesgo a 3 años (%)</b>					
NT-proBNP (pg/ml)	3559,3 ± 3564,2	2200,0 ± 2408,0	0,021	3704,2 ± 3358,2	1857,1 ± 2179,3
sST2 (ng/ml)	111,8 ± 57,5	89,7 ± 48,2	0,099	114,7 ± 67,7	82,4 ± 33,3
hsTnT (pg/ml)	30,3 ± 16,9	20,9 ± 16,6	0,002	29,9 ± 18,5	19,4 ± 15,0
Galectina (ng/ml)	8,0 ± 1,9	7,1 ± 2,4	0,066	7,4 ± 2,3	7,3 ± 2,4
GDF-15 (pg/ml)	2556,8 ± 4576,2	1137,8 ± 577,1	0,152	1919,4 ± 3439,7	1135,3 ± 607,0
H-FABP (ng/ml)	8,3 ± 3,9	6,9 ± 4,0	0,086	8,3 ± 3,9	6,6 ± 4,0
Test de los 6 minutos	303,7 ± 130,8	396,5 ± 101,1	<0,001	339,3 ± 110,1	400,1 ± 109,5
KCCQ	43,6 ± 15,5	53,3 ± 10,5	0,008	47,3 ± 13,7	53,7 ± 10,7

Los datos se expresan como media ± desviación estándar. BCN BioHF: Barcelona Bio-Heart Failure; BM: biomarcadores; IC: insuficiencia cardiaca; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure. No todos los biomarcadores están disponibles en todos los pacientes.

Respecto a la calculadora BCN-Bio-HF con los 3 biomarcadores, la expectativa de vida estimada fue de 8,6 años en los pacientes vivos frente a 4,4 años en los que fallecieron ( $p<0,001$ ), y en el modelo sin biomarcadores, el riesgo de mortalidad fue de 50,7% en los fallecidos frente a 30% en los que no fallecieron ( $p<0,001$ ). En cuanto al riesgo de ingreso por IC fue de 13,7% en los que no ingresaron frente a 28,2% en los que sí ( $p<0,001$ ). Incorporar los biomarcadores, aunque mantuvo las diferencias de forma significativa, no añadió más precisión para predecir ingreso ni mortalidad en la población

estudiada. Respecto al MAGGIC score, el riesgo de muerte a 1 año fue de 16% y a los 3 años de 35% en fallecidos, frente a un riesgo a 1 año de 9% y a 3 años de 21% en pacientes vivos ( $p<0.001$ ).

Los metros recorridos en el T6M y la puntuación media del KCCQ fueron menores en fallecidos y en presencia de ingreso, con significación estadística. Los valores medios de NT-proBNP y hs TnT fueron mayores en los fallecidos y en los que ingresaron por IC, y los valores medios de sST2 y H-FAFP fueron mayores en los que ingresaron por IC, todos ellos de forma estadísticamente significativa.

Se estudió el valor pronóstico de los modelos de riesgo mediante el cálculo del área bajo la curva ROC. Las curvas ROC para predecir mortalidad a 3 años demostraron el mejor rendimiento diagnóstico para la puntuación BCN-Bio-HF riesgo de muerte o ingreso por IC sin biomarcadores con un área bajo la curva de 0,789 (IC 95%, 0,695-0,883;  $p<0,001$ ) (figura 28), seguido del modelo en el que se incluían sST2 y hsTnT con un área bajo la curva de 0,788 (IC 95%, 0,689-0,887;  $p<0,001$ ), después el modelo en el que sólo se incluía sST2 (AUC 0,784, IC 95%, 0,685-0,884;  $p<0,001$ ) y finalmente el modelo con sST2 y NT-proBNP (AUC 0,780, IC 95%, 0,679-0,881;  $p<0,001$ ). El área bajo la curva para el MAGGIC-HF fue de 0,754 (IC 95%, 0,676-0,832;  $p<0,001$ ).

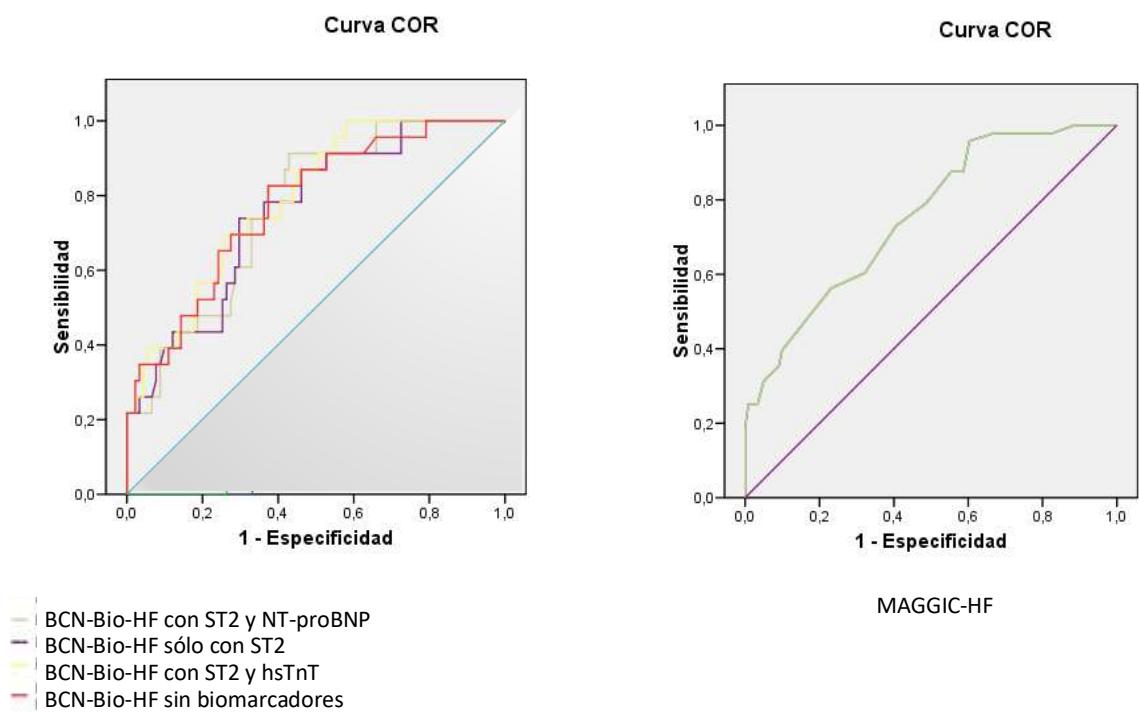


Figura 28: Análisis mediante el área bajo la curva ROC (Receiver-Operating-Characteristic) para BCN-Bio-HF sin biomarcadores, BCN-Bio-HF con ST2 y hsTnT, BCN-Bio-HF con ST2 y NT-proBNP, BCN-Bio-HF sólo con ST2 y MAGGIC-HF y mortalidad a 3 años.

Qué parámetros de la primera consulta permiten identificar riesgo de descompensación



### 7.1.9.- Qué parámetros de la primera consulta permiten identificar riesgo de descompensación

En la misma muestra de pacientes y con un seguimiento más largo investigamos qué parámetros de la primera visita del paciente a la consulta nos podían permitir predecir el riesgo individual de descompensación. Las características de la muestra figuran en la tabla 6. Se registró el tiempo transcurrido desde el primer diagnóstico de IC y el número de ingresos y de visitas a urgencias previas por IC. El evento estudiado en el seguimiento fue la presencia de ingresos por IC o visitas a urgencias o descompensaciones tratadas en consulta. También se determinó la mortalidad.

El seguimiento fue de  $4,6 \pm 2,7$  años. 101 pacientes (58%) presentaron el evento, de éstos fallecieron el 55% frente al 18% de los que no lo presentaron ( $p<0.001$ ). En la tabla 8 se presentan las características de la población en función de la presencia o no del evento. La FEVI no se relacionó con la descompensación.

*Tabla 8: Características de los pacientes en función de si presentan el evento combinado ingresos por IC / visitas a urgencias por IC / descompensaciones tratadas en consulta.*

	EVENTO	No EVENTO	p
Edad (años)	$71,1 \pm 8,6$	$66,2 \pm 10,9$	0,002
CF II de la New York Heart Association (%)	66,7	51,4	0,051
Fibrilación Auricular (%)	50,5	30,6	0,009
Diabetes Mellitus (%)	41,6	26,4	0,039
FEVI (%)	$36,3 \pm 9$	$35 \pm 9$	0,355
Diámetro de la Aurícula Izquierda (mm)	$51,2 \pm 7,9$	$46,6 \pm 8,2$	<0,001
Duración FEVI < 50% (años)	5,0 [0,67-10,0]	1,04 [0,25-6,0]	0,002
Duración IC (años)	1,25 [0,17-4,91]	0,20 [0,0-7,0]	<0,001
Ingresos previos por IC	$2 \pm 2,5$	$0,9 \pm 1$	<0,001
Visitas previas a urgencias por IC	$0,5 \pm 0,8$	$0,1 \pm 0,3$	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	$13,6 \pm 1,8$	$14,4 \pm 1,5$	0,003
Tasa de Filtrado Glomerular (CKD-EPI)	$62,2 \pm 27,6$	$77,7 \pm 37$	0,003
BNP (pg/mL)	417 [198-685]	229 [102-366]	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	1953 [1224-3887]	1082 [520-1867]	<0,001
hs TnT (pg/mL)	$26,3 \pm 17,3$	$19,4 \pm 16,4$	0,014
H-FABP (ng/mL)	$7,8 \pm 4,3$	$6,4 \pm 3,6$	0,045
sST2 (ng/mL)	$103,6 \pm 59,1$	$78,8 \pm 27,5$	0,003
Índice de comorbilidad de Charlson	$4,5 \pm 1,7$	$3,4 \pm 1,4$	<0,001
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	$48,7 \pm 12,6$	$54,7 \pm 10,4$	0,004
Prueba de la marcha de los 6 minutos	$351,3 \pm 113,2$	$415,8 \pm 106,8$	0,001

Evento: ingresos por IC / visitas a urgencias por IC / descompensaciones tratadas en consulta. CF: clase funcional.

Además, analizamos la presencia o no del evento en función de la clase funcional de la NYHA, de la FEVI, de la duración de la IC, del número de ingresos previos por IC y de los niveles de NT-proBNP (figuras 29 y 30). Como se puede ver gráficamente no hubo diferencias en la presencia de reagudización de IC en función de si el paciente se encontraba en clase funcional I, II o III de la NYHA; o de si el paciente presentaba FEVI < 40%, entre 40-50% o >50%. Sin embargo, sí que hubo diferencias significativas si el paciente tenía IC de más de 1 año de evolución o había tenido dos o más ingresos previos. Respecto a la reagudización en función de los niveles de NT-proBNP, es interesante ver como la sensibilidad y la especificidad del biomarcador disminuye con la edad (figura 1), y así como para el diagnóstico de IC aguda se establecieron unos rangos en función de la edad, en el contexto de la descompensación el punto de corte queda más difuminado y podemos encontrarnos episodios en todos los valores por encima de 450 pg/ml, aunque se concentren en los valores más altos.

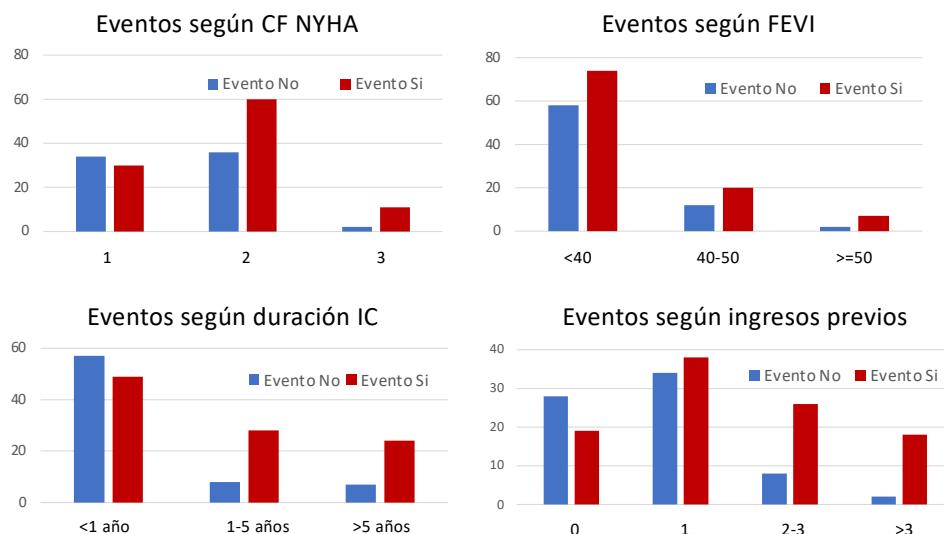


Figura 29: Presencia de ingreso o descompensación en el seguimiento en función de la clase NYHA, la FEVI, la duración de la insuficiencia cardiaca y el número de ingresos previos.

Evento en función de los niveles de NT-proBNP ajustado por edad

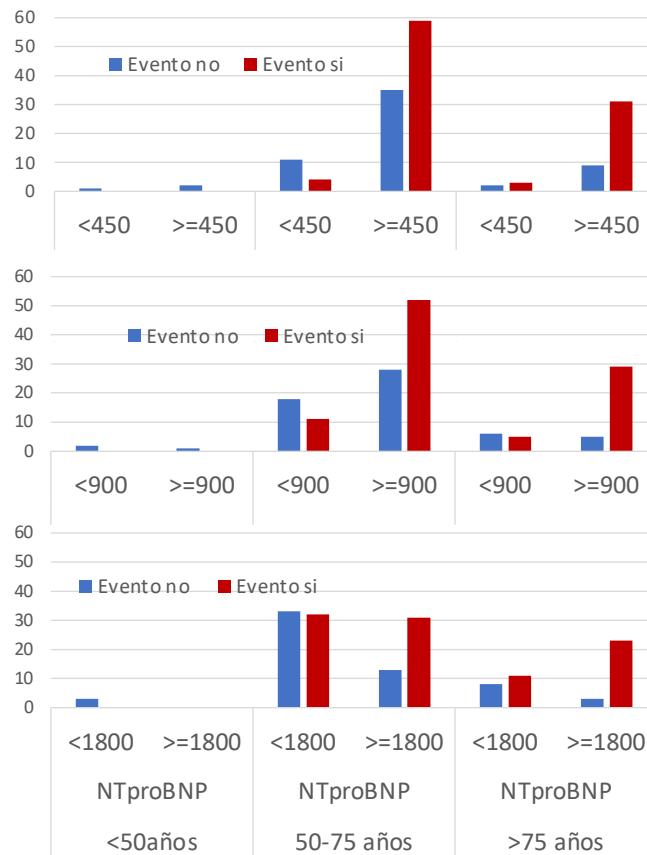


Figura 30: Presencia de ingreso o descompensación en el seguimiento en función de los niveles de NT-proBNP.

Ajustamos un modelo de regresión logística con los parámetros basales que mostraron asociación estadística con el evento y que estuvieran fácilmente disponibles en la primera consulta del paciente. En el modelo final mantuvieron su significación la duración de IC, el índice de Charlson y el NT-proBNP (Tabla 9). De los biomarcadores no incluidos en el modelo, sST2 y H-FABP también fueron mayores en los descompensados de forma estadísticamente significativa.



Tabla 9: Análisis de regresión logística para el objetivo primario ingresos por IC o visitas a urgencias por IC o descompensaciones tratadas en consulta.

VARIABLES	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE	
	OR (IC95%)	P VALOR	OR (IC95%)	P VALOR
Edad (años)	<b>1.053 (1.020-1.088)</b>	<b>0.002</b>		
Duración de la IC (años)	<b>1.270 (1.113-1.449)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1.156 (1.010-1.323)</b>	<b>0.036</b>
Nº ingresos por IC últimos 3 meses	<b>2.050 (1.177-3.570)</b>	<b>0.011</b>		
Índice de comorbilidad de Charlson	<b>1.610(1.290-2.010)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1.432(1.122-1.827)</b>	<b>0.004</b>
KCCQ	<b>0.954(0.923-0.987)</b>	<b>0.006</b>		
Test de la marcha de los 6 minutos	<b>0.994(0.991-0.998)</b>	<b>0.002</b>		
hs TnT (pg/ml)	<b>1.029(1.005-1.054)</b>	<b>0.017</b>		
Tasa Filtrado Glomerular (CKD-EPI)	<b>0.985(0.974-0.995)</b>	<b>0.004</b>		
NT-proBNP (pg/ml)	<b>1.0003(1.0001-1.0005)</b>	<b>0.002</b>	<b>1.0002(1.0001-1.0004)</b>	<b>0.013</b>
Diámetro aurícula Izquierda (mm)	<b>1.079(1.033-1.127)</b>	<b>0.001</b>		

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

## 7.2.- COHORTE DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA.

### 7.2.1.- Factores relacionados con un nuevo episodio tras una hospitalización por IC.

Las características basales de la muestra figuran en la tabla 10. Se incluyeron pacientes con IC de novo y pacientes con descompensación de una IC previa. En estos últimos la duración de la IC había sido de media  $11 \pm 24$  meses y el número de ingresos previos por IC de  $0,9 \pm 1,5$ . La duración media del ingreso fue de  $10,5 \pm 6,3$  días. El NT-proBNP máximo del ingreso fue de 4500 [2898-8412] pg/mL, y del primer reingreso 7534 [3646-15438] pg/mL.



Tabla 10: Características basales de la población del estudio (N=90)

Características	Valor	Características	Valor
<b>Demográficas</b>		<b>Síntoma principal</b>	
Edad (años)	76,8 ± 10,8	Disnea	77 (86)
Sexo femenino	39 (43)	Hinchazón piernas/abdomen	7 (8)
<b>Historia médica</b>		Astenia, palpitaciones	6 (6)
Hipertensión	75 (83)	<b>Exploración física</b>	
Diabetes mellitus	24 (27)	TA sistólica (mmHg)	133 ± 22
Ingresos previos por IC	32 (36)	TA diastólica (mmHg)	78 ± 15
Fibrilación auricular	51 (57)	Frecuencia cardiaca (lpm)	82 ± 21
EPOC / Asma	17 (19)	<b>Parámetros ecocardiográficos</b>	
SAHS	7 (8)	FEVI (%)	49 ± 15
<b>Etiología de la IC</b>		Valvulopatía moderada-severa	42 (47)
Isquémica	28 (31)	<b>Laboratorio</b>	
Hipertensiva	7 (8)	Hemoglobina (g/dl)	12,5 ± 1,9
Idiopática	8 (9)	Sodio (meq/l)	137,0 ± 3,7
Valvular	29 (32)	Potasio (meq/l)	4,2 ± 0,5
Quimioterapia/radioterapia	4 (4)	Urea (mg/dl)	69,2 ± 35,5
Enólica	3 (3)	Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,4
Taquicardiomielopatía	8 (9)	TFGe (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	59,6 ± 21,9
Miocardiopatía hipertrófica	2 (2)	NT-proBNP (pg/ml) máximo	4500 [2898-8412]
Miocardiopatía diabética	1 (1)	<b>Tratamiento previo</b>	
<b>Factor precipitante</b>		Betabloqueante	77 (86)
No conocido	30 (33)	IECA o ARA2	56 (62)
Fibrilación auricular, arritmias	21 (23)	Antialdosterónico	39 (43)
Infección respiratoria	20 (22)	Diurético	67 (74)
Otros (ERC, incumplimiento tto)	17 (9)	Sacubitril/Valsartán	10 (11)
Anemia	5 (6)	<b>Índice de Barthel</b>	95 [85-100]
Valvulopatía	4 (4)	<b>Test de los 15 pasos (segundos)</b>	10,1 [9,1-12,1]
Prescripción de AINES	3 (3)	<b>Escala ISAR</b>	2,2 ± 1,3

Los datos se expresan como frecuencia absoluta y porcentaje, media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico [Q1-Q3]. ISAR: identification of senior at risk.

El seguimiento fue de 1,6 ± 0,6 años. Durante este periodo 54 pacientes (60%) presentaron el evento combinado: ingresos por IC o visitas a urgencias por IC o descompensaciones tratadas ambulatoriamente; y de éstos fallecieron el 46% frente a sólo el 6% de los que no lo presentaron ( $p<0.001$ ). En total fallecieron 27 pacientes (30%). En el análisis univariante, varios parámetros basales demostraron asociación estadística con el evento (Tabla 11), entre ellos la carga previa de IC y, en la esfera funcional, la puntuación ISAR y el índice de Barthel. La FEVI no se relacionó con el riesgo de reagudización, y el NT-proBNP sólo en el seguimiento. La etiología isquémica asoció mayor riesgo de descompensación (el evento se produjo en el 82% de los pacientes isquémicos frente al 50% de los que no lo eran,  $p=0.004$ ).



Tabla 11: Análisis univariante en relación con la reagudización de la IC.

	Evento Sí (n = 54)	Evento No (n = 36)	P valor
Edad (años)	78,7 ± 10,1	73,9 ± 11,3	0.038
Hipertensión Arterial (%)	90,7	72,2	0.021
Fibrilación Auricular (%)	59,3	52,8	0.543
Diabetes Mellitus (%)	31,5	19,4	0.206
Fracción de Eyección del VI (%)	47,4 ± 14,3	51,9 ± 14,7	0.148
Duración previa de IC (meses)	17,5 ± 29,8	1,3 ± 4,2	<0.001
Ingresos previos por IC	1,26 ± 1,8	0,3 ± 0,6	<0.001
Etiología isquémica (%)	42,6	13,9	0.004
Urea al ingreso (mg/dL)	77,0 ± 41,1	57,4 ± 19,8	0.004
Filtrado Glomerular al ingreso (CKD-EPI)	54,6 ± 21,4	67,1 ± 20,6	0.007
Filtrado Glomerular al alta (CKD-EPI)	51,1 ± 21	61,7 ± 19,1	0.022
NT-proBNP máximo del ingreso (pg/mL)	4961 [3038-8412]	3598 [2562-8495]	0.214
NT-proBNP máximo del primer reingreso (pg/mL)	8855 [3821-16627]	4382 [2085-4922]	0.176
NT-proBNP máximo en el seguimiento (pg/mL)	7960 [3953-18202]	2476 [1466-4046]	<0.001
NT-proBNP mínimo en el seguimiento (pg/mL)	3766 [1578-9570]	1228 [823-1834]	0.001
Filtrado Glomerular en el seguimiento (CKD-EPI)	45,4 ± 20,6	62,8 ± 19,6	<0.001
Índice de Barthel	95 [85-100]	100 [95-100]	0.008
ISAR	2,5 ± 1,3	1,8 ± 1,1	0.019
Test de los 15 pasos (seg.)	10,5 [9,1-12,8]	9,5 [9,1-11,6]	0.276

Evento: ingresos por IC ó visitas a urgencias por IC ó descompensaciones tratadas en consulta. Los datos se expresan como frecuencia absoluta y porcentaje, media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico [Q1-Q3].

### 7.2.2.- Interacción entre fragilidad, reingreso y mortalidad tras un episodio de IC aguda.

En el mismo grupo de pacientes investigamos la relación de los parámetros de valoración funcional (Barthel y test de los 15 pasos), y la escala de fragilidad (ISAR) con el reingreso, el reingreso precoz (definido como un nuevo ingreso en menos de 90 días) y la mortalidad. Durante el seguimiento 47 pacientes (52%) reingresaron y 16 (34%) lo hicieron precozmente (en menos de 90 días). Como se refleja en la tabla 12, el índice de Barthel, la escala ISAR y el test de los 15 pasos se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la mortalidad. Con el reingreso se asociaron el índice de Barthel y la escala ISAR, pero con el reingreso precoz no se asociaron ninguna de las 3 variables. Además, comprobamos que los pacientes con NT-proBNP máximo en el seguimiento mayor que al ingreso presentaban mayor probabilidad de reingresar. Hubiera sido interesante tener una muestra de mayor tamaño para ver si realmente estos parámetros se relacionaban con el reingreso precoz.



Tabla 12: Relación del índice de Barthel, el test de los 15 pasos, la escala ISAR y el NT-proBNP en el seguimiento con los criterios de valoración.

	Mortalidad		
	Sí	No	p
Índice de Barthel	90 [85-97,5]	100 [90-100]	0.010
Escala ISAR	2,6 ± 1,3	2,0 ± 1,2	0.038
Test de los 15 pasos (seg.)	11,4 [9,9-14,2]	9,8 [9-11,2]	0.006
	Reingreso		
	Sí	No	p
	Índice de Barthel	90 [77,5-100]	100 [95-100]
	Escala ISAR	2,5 ± 1,2	1,9 ± 1,1
Test de los 15 pasos (seg.)	11 [9,2-12,7]	9,6 [9-11,2]	0.123
NT-proBNP máx. del seguimiento mayor que al ingreso (%)	70,5	18,2	0.001
	Reingreso precoz (<90días)		
	Sí	No	p
	Índice de Barthel	90 [77,5-95]	90 [77,5-100]
	Escala ISAR	2,7 ± 1,3	2,4 ± 1,2
Test de los 15 pasos (seg.)	11,1 [9,2-13,4]	10,3 [9,4-12,4]	0.794

Llevamos a cabo un estudio de correlación de estos parámetros con el número de reingresos por IC. El Barthel y la escala ISAR mostraron una correlación débil estadísticamente significativa (figura 31).

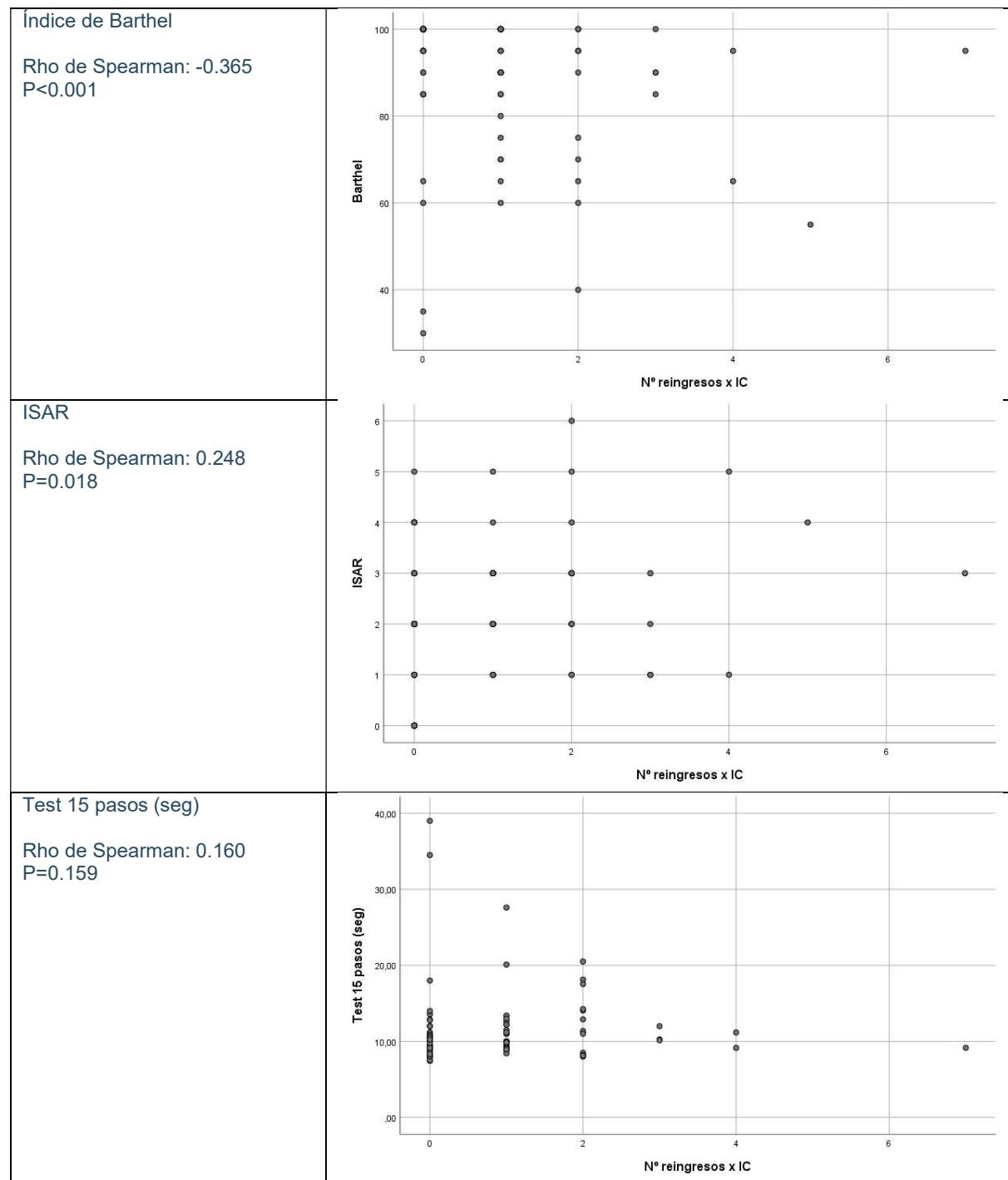


Figura 31: Correlación del Barthel y la escala ISAR con el número de reingresos por IC



### 7.3.- COHORTE DE PACIENTES ATENDIDOS EN URGENCIAS POR INSUFICIENCIA CARDIACA.

#### 7.3.1.- Características clínicas y de laboratorio de los pacientes del estudio

Se incluyeron 129 pacientes con IC confirmada. La tabla 13 muestra las características clínicas, bioquímicas, ecocardiográficas y las puntuaciones de riesgo. La edad media fue de  $75 \pm 9$  años, el 52% eran varones y la mayoría estaba en clase funcional III de la NYHA. El síntoma principal fue disnea en el 74% de los pacientes y el 42% presentaba edemas. Aproximadamente la mitad de los sujetos tenían IC de novo, y la duración media en pacientes con IC previa era de  $36 \pm 35$  meses, con una media de 0,9  $\pm 0,8$  ingresos por IC en el último año. La FEVI fue del  $57 \pm 12\%$ , y casi el 78% tenía una FEVI preservada. Otras características ecocardiográficas fueron diámetro auricular izquierdo de  $47 \pm 8$  mm e hipertensión pulmonar leve ( $40 \pm 17$  mmHg). El 48% de los pacientes presentaban fibrilación auricular, el 33% cardiopatía isquémica, el 34% EPOC y el 29% diabetes. Al tratarse de pacientes con IC aguda, los valores de BNP eran elevados: 397 [245-739] pg/ml. La mediana de sST2 fue de 61 [26-110] ng/ml y la función renal estaba relativamente preservada con una TFG de 63 [48-76] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se trataba de una cohorte de edad avanzada con elevada comorbilidad, índice de Charlson 5 [4-6], y puntuaciones de riesgo relativamente altas.



Tabla 13: Características basales de la población del estudio (N=129)

Características	Valor
<b>Demográficas</b>	
Edad (años)	75 ± 9
Sexo femenino	62 (48)
<b>Historia médica</b>	
Hipertensión	105 (81)
Diabetes mellitus	37 (29)
Dislipemia	89 (69)
IC previa	55 (43)
Fracción de eyección previa < 50%	25 (22)
Cardiopatía isquémica	42 (33)
Fibrilación auricular	62 (48)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	44 (34)
<b>Presentación clínica</b>	
Disnea	96 (74)
Edemas	54 (42)
<b>Resultados ecocardiográficos</b>	
Fracción de eyección del VI (%)	57 ± 12
Hipertrofia del VI	53 (41)
Diámetro de la AI (mm)	47 ± 8
Valvulopatía moderada-severa	34 (26)
Función ventricular derecha normal	75 (72)
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg)	41 ± 17
<b>Electrocardiograma</b>	
Bloqueo de rama izquierda	27 (21)
QRS > 150 ms	21 (16)
<b>Laboratorio</b>	
Hemoglobina (g/dl)	13 ± 1.7
Sodio (meq/l)	136 ± 3
Creatinina (mg/dl)	1.1 ± 0.4
TFGe (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	63 [48-76]
BNP (pg/ml)	397 [245-739]
sST2 (ng/ml)	61 [26-110]
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>	5 [4-6]
<b>Puntuaciones de riesgo en IC</b>	
MAGGIC-HF riesgo de muerte a 1 año (%)	12 [8-17]
MAGGIC-HF riesgo de muerte a 3 años (%)	29 [21-40]
BCN-Bio-HF riesgo de muerte a 1 año (%)	7 [4-13]
<i>Idem</i> añadiendo sST2	9 [5-14]
BCN-Bio-HF riesgo de ingreso por IC a 1 año (%)	4 [3-5]
<i>Idem</i> añadiendo sST2	4 [3-6]
BCN-Bio-HF riesgo de muerte a 3 años (%)	20 [10-33]
<i>Idem</i> añadiendo sST2	24 [13-37]
BCN-Bio-HF riesgo de ingreso por IC a 3 años (%)	9 [7-12]
<i>Idem</i> añadiendo sST2	10 [7-15]

Los datos se expresan como frecuencia absoluta y porcentaje, media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico [Q1-Q3]. AI: aurícula izquierda; BCN-Bio-HF: Barcelona Bio-Heart Failure; BNP: péptido natriurético tipo B. IC: insuficiencia cardiaca; MAGGIC-HF: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; sST2: supresor de tumorigenidad 2 soluble; VI: Ventrículo izquierdo.



### 7.3.2.- Seguimiento y resultados

Tras un seguimiento de  $3,6 \pm 1,9$  años, 58 pacientes (45%) fueron hospitalizados o acudieron a urgencias por IC y 59 (46%) fallecieron. La tabla 14 representa las variables con asociación estadísticamente significativa con los criterios de valoración; la FEVI no mostró asociación en ningún caso.

Tabla 14: Características clínicas y puntuación de las escalas de riesgo en relación con los criterios de valoración.

	Reingresos por IC			Mortalidad		
	Sí (n= 58)	No (n= 71)	P valor	Sí (n= 59)	No (n= 70)	P valor
Edad, años	75,7 ± 8,3	74,1 ± 8,9	0,303	76,5 ± 8,6	73,4 ± 8,4	0,041
Mujeres	29 (50,0%)	33 (46,5%)	0,690	26 (44,1%)	36 (51,4%)	0,405
Clase Funcional de la NYHA III-IV	34 (58,6%)	36 (50,7%)	0,369	42 (71,2%)	28 (40,0%)	<0,001
Ingresos o urgencias previas por IC	36 (62,1%)	19 (26,8%)	<0,001	34 (57,6%)	21 (30,0%)	0,002
Número ingresos por IC año previo	0,6 ± 1	0,2 ± 0,5	0,024	0,6 ± 1	0,2 ± 0,4	0,003
Duración de la IC (meses)	5 [0-30]	0 [0-1]	<0,001	3 [0-16,5]	0 [0-3]	0,002
Edemas	32 (55,2%)	22 (31,4%)	0,007	29 (49,2%)	25 (36,2%)	0,140
Bloqueo de rama izquierda	17 (29,8%)	10 (14,5%)	0,037	17 (29,3%)	10 (14,7%)	0,046
QRS > 150 ms	12 (21,1%)	9 (13,0%)	0,230	14 (24,1%)	7 (10,3%)	0,038
Hemoglobina (g/dl)	12,7 ± 1,8	13,3 ± 1,5	0,037	12,7 ± 1,9	13,2 ± 1,4	0,067
TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	59,1 [45,4-71]	64,2 [49,2-83,2]	0,132	57,7 [42,6-72,3]	66,4 [52,8-79,7]	0,046
BNP (pg/ml)	495 [294-878]	355 [196,5-568,5]	0,027	523 [330-881,5]	307,5 [178-518]	0,001
sST2 (ng/ml)	64,4 [24,5-109,6]	57,1 [32-109,6]	0,938	80,5 [50,1-143,2]	42,7 [23,4-72]	<0,001
Fracción de Eyección de VI (%)	55 ± 12,2	58,1 ± 12,3	0,177	55,9 ± 13,3	57,2 ± 11,5	0,581
Hipertrofia de VI (septo>12mm)	27 (52,9%)	26 (44,8%)	0,398	29 (59,2%)	24 (40,0%)	<0,046
Diámetro de AI (mm)	48,6 ± 7,9	45,1 ± 7,6	0,021	47,6 ± 8,1	46,1 ± 7,8	0,315
PSAP	44,8 ± 19,2	36,4 ± 13,7	0,031	46,6 ± 20,5	36 ± 12,2	0,011
índice de Charlson	6 [4-6]	5 [4-6]	0,037	6 [5-7]	5 [4-5]	<0,001
MAGGIC-HF riesgo de muerte a 1 año (%)	13 [10-21]	10 [7-17]	<0,001	16 [11-22]	10 [8-13]	<0,001
MAGGIC-HF riesgo de muerte a 3 años (%)	30 [25-46]	25 [18-40]	<0,001	37 [27-47]	25 [19-32]	<0,001
BCN-Bio-HF riesgo de muerte a 1 año (%)	10 [5-14]	6 [3-10]	0,007	12 [7-16]	5 [3-8]	<0,001
<i>Idem</i> añadiendo sST2	12 [5-17]	6 [4-12]	0,020	13 [10-21]	5 [3-10]	<0,001
BCN-Bio-HF riesgo de IC a 1 año (%)	4 [3-12]	4 [3-4]	0,006	4 [3-12]	3 [3-4]	0,002
<i>Idem</i> añadiendo sST2	5 [3-13]	4 [3-5]	0,010	5 [4-12]	4 [3-5]	0,005
BCN-Bio-HF riesgo de muerte a 3 años (%)	26 [14-35]	16 [9-28]	0,007	30 [19-41]	13 [9-23]	<0,001
<i>Idem</i> añadiendo sST2	30 [14-42]	18 [12-32]	0,020	34 [26-51]	14 [10-26]	<0,001
BCN-Bio-HF riesgo de IC a 3 años (%)	10 [8-27]	8 [7-10]	0,006	10 [8-26]	8 [6-10]	0,002
<i>Idem</i> añadiendo sST2	12 [8-28]	9 [7-12]	0,008	11 [8-27]	9 [6-12]	0,005

Los datos se expresan como frecuencia absoluta y porcentaje, media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico [Q1-Q3]. AI: aurícula izquierda; BCN-Bio-HF: Barcelona Bio-Heart Failure; BNP: péptido natriurético tipo B; IC: insuficiencia cardiaca; MAGGIC-HF: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure; NYHA: New York Heart Association; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; sST2: supresor de tumorigenidad 2 soluble; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VI: Ventrículo Izquierdo.

### 7.3.3.- Niveles de sST2 y correlaciones

Se observaron varias correlaciones entre sST2 y variables clínicas (todas  $p<0,05$ ), incluidas hospitalizaciones previas por IC, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar y gravedad de los síntomas según la clasificación NYHA. No se encontraron diferencias en los niveles de sST2 según la etiología isquémica o presencia de bloqueo de rama izquierda. El BNP mostró una correlación positiva significativa con las concentraciones de sST2 ( $r=0,41$ ;  $p<0,001$ ). Se observaron correlaciones significativas pero débiles entre sST2 y la duración de la IC ( $r=0,21$ ;  $p=0,016$ ), la comorbilidad evaluada por el índice de charlson ( $r=0,24$ ;  $p=0,006$ ) y la función renal ( $r=-0,21$ ;  $p=0,018$ ). Respecto a los parámetros ecocardiográficos se detectó que el diámetro de la aurícula izquierda y la presión pulmonar sistólica estaban directamente relacionadas de forma significativa con la concentración de sST2 ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$  y  $r=0,29$ ;  $p=0,011$ , respectivamente). Por el contrario, no se detectaron correlaciones significativas entre sST2 y la FEVI ( $r=-0,13$ ;  $p=0,115$ ), la hipertrofia ventricular, la valvulopatía o la función ventricular derecha.

### 7.3.4.- Predictores de mortalidad

Las concentraciones de sST2 en la inclusión fueron significativamente mayores entre los fallecidos (80,5 frente a 42,7 ng/ml;  $p<0,001$ ). Además, el análisis por cuartiles del biomarcador demostró un aumento gradual de la mortalidad (figura 32).

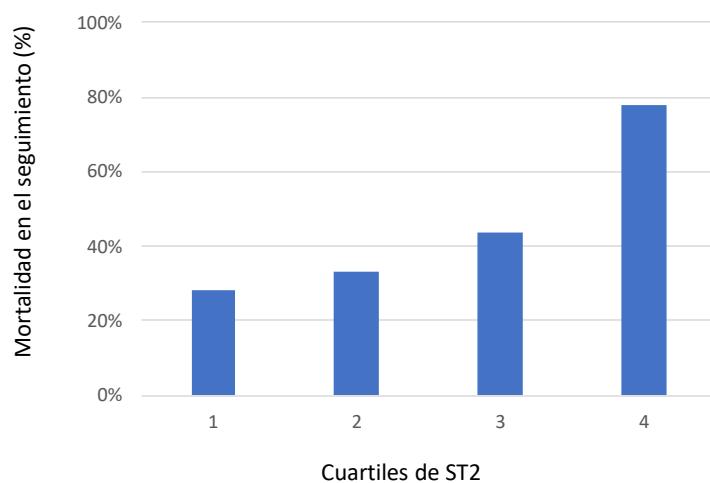


Figura 32: Tasas de mortalidad durante el seguimiento en función de los cuartiles de sST2.

Las curvas ROC para predecir mortalidad a 3 años demostraron el mejor rendimiento diagnóstico para la puntuación BCN-Bio-HF con sST2 con un área bajo la curva de 0,792 (IC 95%, 0,709-0,875;  $p<0,001$ ) (figura 33). Se identificó un punto de corte de sST2 para predecir mortalidad de 50 ng/ml, con una sensibilidad del 81,5% y una especificidad del 50%.

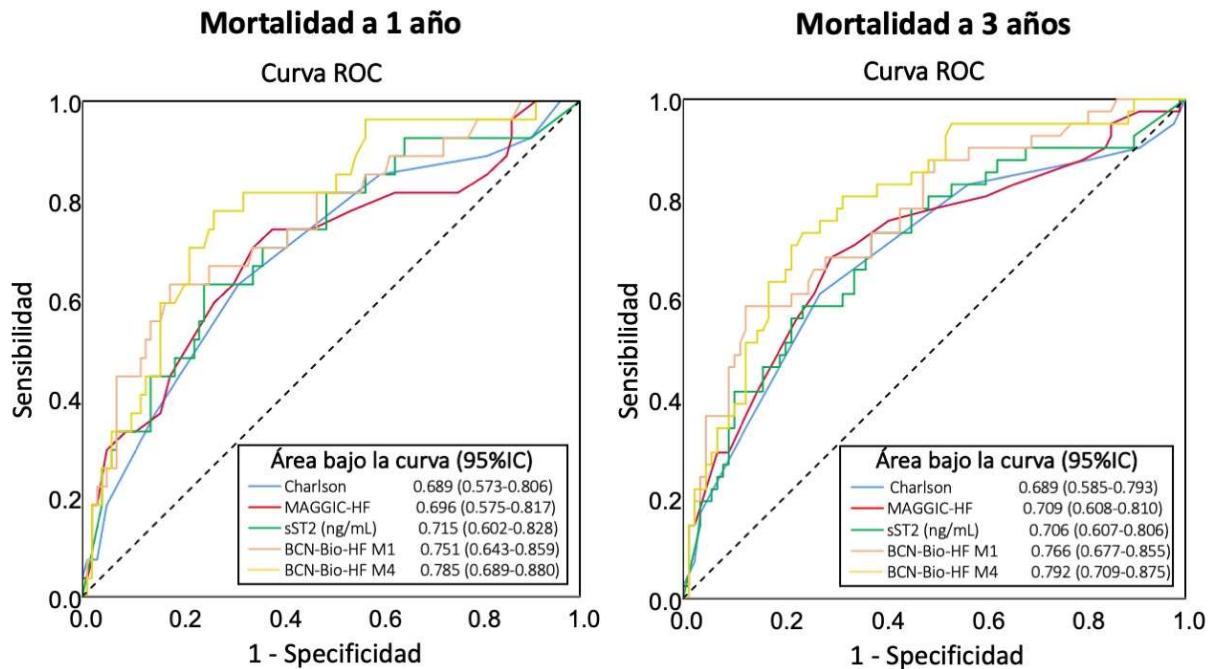


Figura 33: Análisis mediante el área bajo la curva ROC (Receiver-Operating-Characteristic) para BCN-Bio-HF Modelo 1 (sin sST2), BCN-Bio-HF Modelo 4 (con sST2), sST2, MAGGIC-HF y el índice de comorbilidad de Charlson y mortalidad a 1 y 3 años.

Con el fin de determinar el valor adicional de sST2 respecto a BNP para predecir mortalidad global, se examinaron las tasas brutas de mortalidad según las concentraciones de sST2 y BNP. La mayor tasa de mortalidad se produjo entre los pacientes con niveles elevados de sST2, principalmente en aquellos con elevación de ambos biomarcadores, pero independientemente de si el BNP estaba elevado o no (figura 34).

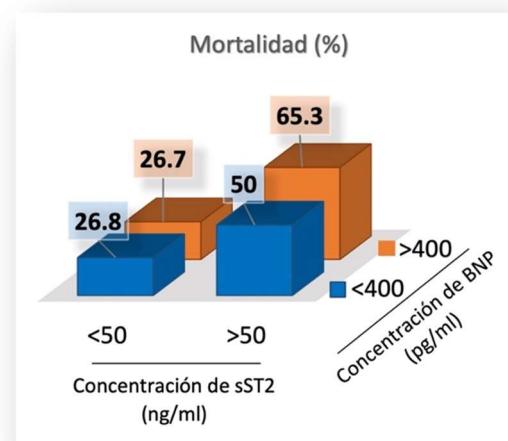


Figura 34: Tasas de mortalidad durante el seguimiento en función de las concentraciones de sST2 y BNP.

El riesgo de mortalidad por todas las causas durante el seguimiento se duplicó en los pacientes con sST2 elevado, y la adición de BNP no proporcionó discriminación pronóstica (log rank test;  $p<0,001$ ) (figura 35). Para analizar la mortalidad precoz, se consideró el límite superior de referencia para sST2: 35 ng/ml (el 95% de los sujetos sanos están por debajo de este valor umbral) (68). Entre los pacientes por encima de este valor, la mortalidad se produjo antes (343[109-1023] frente a 1084[373-1385] días;  $p=0,035$ ) en comparación con aquellos con niveles más altos de BNP ( $\text{BNP} \geq 400$ : 665[128-1280] frente a 343[180-935] días;  $p=0,509$ ).

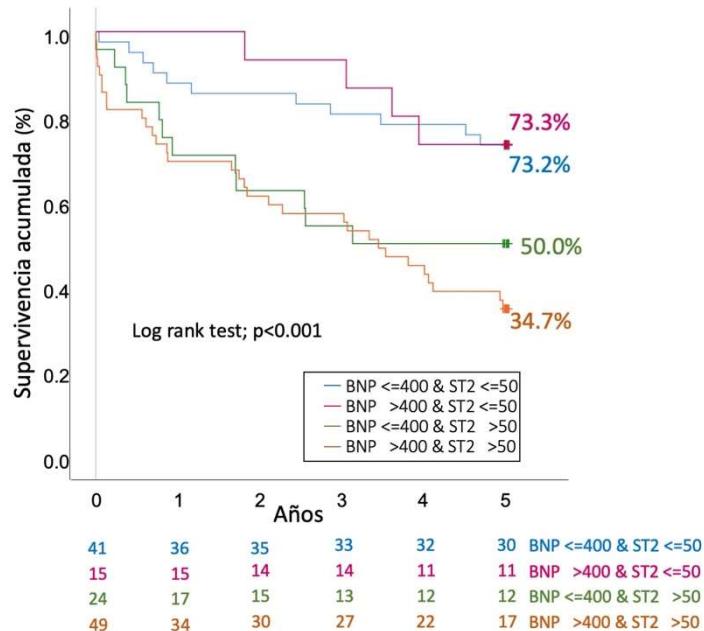


Figura 35: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según las concentraciones de sST2 y BNP.

En el análisis univariable de regresión de Cox, sST2, MAGGIC-HF y BCN-Bio-HF se asociaron con un mayor riesgo de muerte, así como el número de hospitalizaciones por IC el año anterior a la inclusión, la duración de la IC, el BNP, la creatinina y el índice de Charlson. Se ajustaron modelos multivariados de mortalidad utilizando estas variables, pero categorizando BNP y sST2 en valores superiores a 400 pg/ml y 50 ng/ml respectivamente. Sin las puntuaciones de riesgo, sST2 mantuvo su valor predictivo independiente en el modelo multivariable junto con el índice de Charlson y el número de ingresos por IC el año anterior (figura 36).

## Universidad de Valladolid

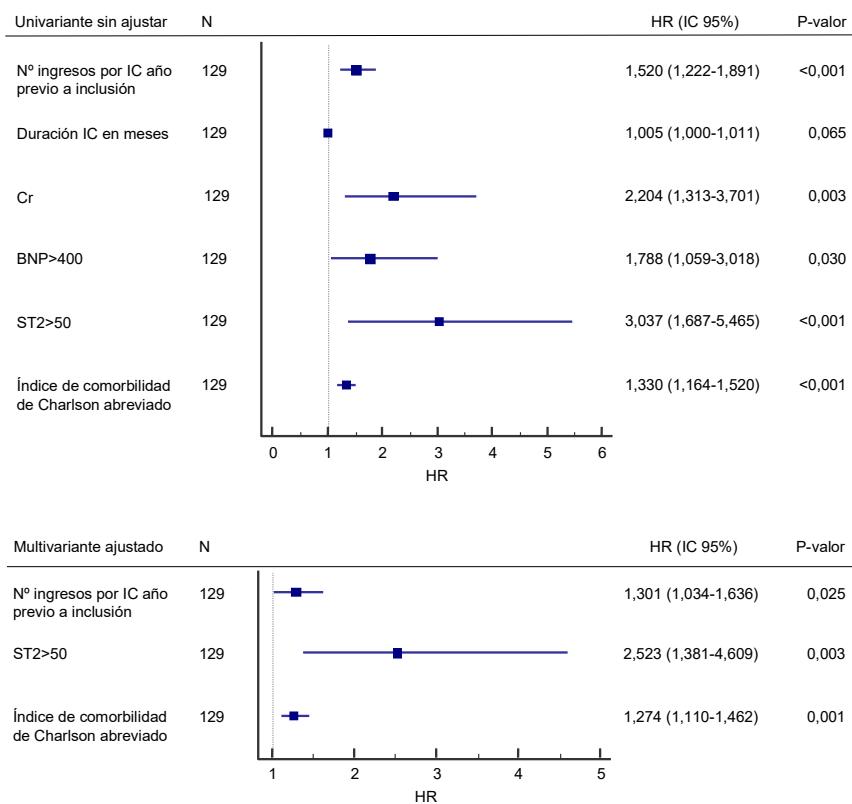


Figura 36: Forest plot con el análisis de regresión de Cox para el objetivo primario de mortalidad sin los modelos de riesgo.

Teniendo en cuenta que sST2 no suele estar disponible en la práctica clínica habitual, realizamos análisis multivariados incluyendo las dos puntuaciones de riesgo por separado de dos formas distintas: con y sin el biomarcador sST2, excepto cuando utilizamos el BCN-Bio-HF que hicimos un tercer análisis incluyendo el biomarcador en la puntuación. En los análisis multivariados que incluían el riesgo de mortalidad por todas las causas a 1 y 3 años para la puntuación MAGGIC-HF, sólo sST2, el índice de Charlson y el número de ingresos por IC el año anterior mantuvieron su valor pronóstico (figura 37: B1-B3). La puntuación MAGGIC-HF sólo tenía valor predictivo si no se incluía sST2 (figura 37: C1-C3). En los análisis multivariados que incluían el riesgo BCN-Bio-HF de muerte a 1 y 3 años, el modelo mantuvo su valor pronóstico en los tres enfoques (con sST2 dentro del modelo, con sST2 por separado y sin sST2) (figura 37: D1-D3, E1-E3 y F1-F3 respectivamente).

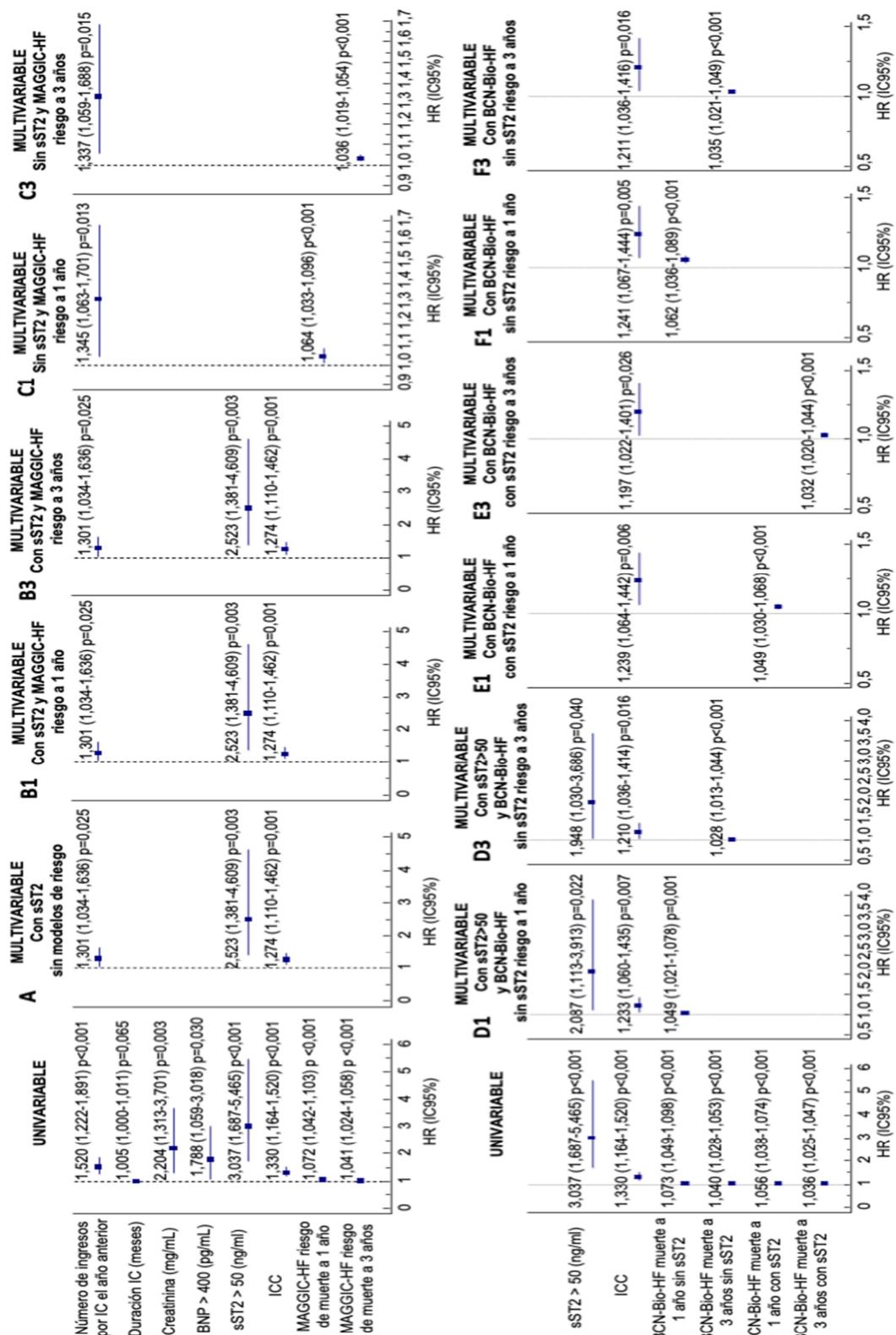


Figura 37: Análisis de regresión de Cox para el objetivo primario de mortalidad con los modelos predictivos. El significado de las letras (A-F) está explicado en el texto. 1 y 3: hace referencia a riesgo de muerte a 1 y 3 años.

IC: insuficiencia cardiaca; ICC: índice de comorbilidad de Charlson.



### 7.3.5.- Predictores de reingresos por IC

Las dos modelos predictivos y el índice de Charlson se asociaron con el riesgo de reingresos por IC durante el seguimiento, sin embargo, sST2 no se asoció (64,4 [24-110] frente a 57,2 [32-110] ng/ml;  $p=0,938$ ). En el análisis de regresión logística univariable también se asociaron con reingreso el número de ingresos por IC el año anterior, la duración de la IC, la presencia de edemas, la hemoglobina y el BNP. En el análisis de regresión logística multivariable con estas variables y MAGGIC-HF, la puntuación no mostró valor predictivo independiente. En el modelo multivariable con la puntuación BCN-Bio-HF riesgo de IC a 3 años, incluyendo sólo edemas y el índice de Charlson porque las otras variables estaban en la calculadora, la puntuación fue predictiva de reingreso con o sin sST2, junto con la presencia de edemas: BCN-Bio-HF riesgo de IC sin sST2 ( $OR = 1.040$ ; IC 95%, 1,005-1,076;  $p = 0,023$ ), edemas ( $OR = 2,189$ ; IC 95%, 1,032-4,645;  $p = 0,041$ ); y BCN-Bio-HF riesgo de IC con sST2 ( $OR = 1,031$ ; IC 95%, 1,000-1,064;  $p = 0,047$ ) y edemas ( $OR = 2,227$ ; IC 95%, 1,052-4,712;  $p = 0,036$ ).

## 8.- DISCUSIÓN

### 8.1.- ESTUDIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

En el grupo de pacientes con IC crónica los hallazgos más relevantes han sido los siguientes (figura 38):

- La duración de la IC y la comorbilidad cuantificada con el índice de Charlson, junto con el NT-proBNP, son predictores independientes descompensación (ingreso por IC o visita a urgencias por IC o reagudización tratada ambulatoriamente).
- El cuestionario sobre calidad de vida KCCQ y el T6M se asocian de forma estadísticamente significativa con la descompensación.
- Los niveles elevados de los biomarcadores BNP, NT-proBNP, hsTnT, sST2 y H-FABP se asocian de forma estadísticamente significativa con la descompensación.
- La calculadora de riesgo BCN-Bio-HF predice descompensación con un rendimiento similar con o sin biomarcadores y superior al MAGGIC-HF score.
- Ni la clase funcional de la NYHA, utilizada para tomar decisiones clínicas, ni la FEVI, criterio para clasificar la IC, están relacionadas con las descompensaciones.

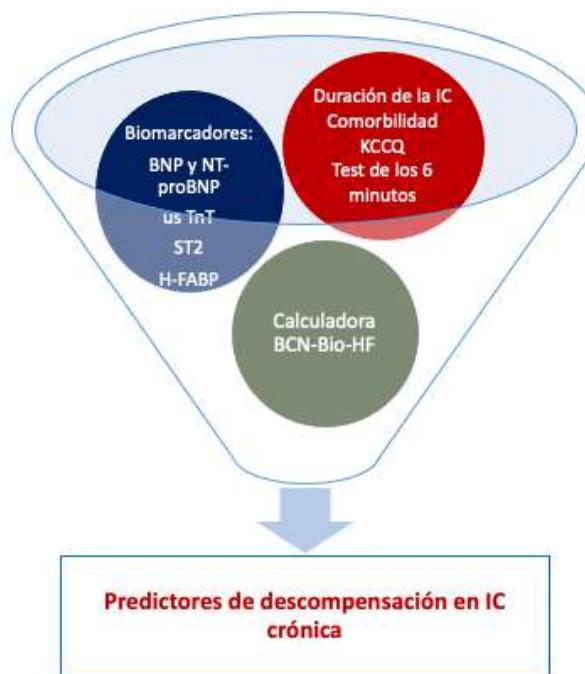


Figura 38: Predictores de descompensación en IC crónica



### **8.1.1.- Carencia de la valoración funcional en la práctica clínica diaria: papel del KCCQ y del T6M.**

En la muestra estudiada la presencia de descompensación aumentaba la mortalidad, por lo tanto, poder predecirla para tratarla a tiempo y así evitarla es importante porque supondría un aumento en la supervivencia de los pacientes. Cada vez se da más importancia al desarrollo de estrategias que identifiquen a pacientes con alto riesgo de descompensación con el fin de implantar medidas eficaces de prevención (69). Sin embargo, establecer un pronóstico correcto de un paciente concreto es un reto clínico difícil y la precisión en IC basada en parámetros clínicos clásicos sabemos que es baja (70). Los pacientes con IC generalmente se presentan con signos y síntomas que a veces son poco específicos, lo que hace que el diagnóstico y el pronóstico basado sólo en la presentación clínica sea todo un reto. De acuerdo con estudios previos, hemos demostrado que la clase funcional de la NYHA no sirve para predecir la evolución del paciente con IC (65), y que en su lugar deberíamos utilizar el KCCQ y el T6M.

La clase funcional NYHA no es un parámetro objetivo para valorar la capacidad funcional del paciente, de hecho, la concordancia en la estimación entre médico y paciente puede ser incluso inferior al 50%, y es aún peor para las clases funcionales bajas (71). Como ya vimos, la clase I de la NYHA definida por el médico es la que muestra mayor variabilidad en la distancia recorrida en el T6M, y se solapa significativamente con la clase II de la NYHA (18).

Por otro lado, en ocasiones ni siquiera se hace una valoración funcional del paciente asumiendo que presenta una IC estable. Las guías NICE definen la estabilidad en IC como aquel paciente que no se ha deteriorado, ni ha sufrido ingresos hospitalarios ni ajustes en la medicación desde la última revisión ambulatoria (72). Sin embargo, esto no es del todo correcto, ya que la ausencia de optimización del tratamiento es uno de los factores que se asocia con un peor pronóstico en estos pacientes. Tampoco deberíamos considerar la presencia de síntomas leves o la “estabilidad” como criterios de buen pronóstico. De hecho, entre los pacientes con síntomas leves del estudio PARADIGM-HF, el 31% se deterioró a los 8 meses, y el 11% presentó algún acontecimiento adverso al año, siendo la muerte la primera manifestación en el 33% de estos pacientes (32).

El cuestionario de cardiomielitis de Kansas City permite cuantificar los síntomas, el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes con IC, y recientemente ha sido recomendado por la U.S. Food and Drug Administration como medida de rendimiento para cuantificar la calidad de la asistencia (73). Es considerado una herramienta válida y sensible para evaluar el impacto de la enfermedad y está estrechamente relacionado con la evolución clínica. Utilizar de forma rutinaria el KCCQ podría mejorar la eficiencia y la calidad de la atención.



Respecto al T6M es una prueba fácil de realizar, ampliamente disponible y bien tolerada, para evaluar la capacidad funcional de los pacientes con IC en la práctica clínica diaria. El estudio SOLVD (74) demostró que la distancia recorrida en el T6M fue predictor independiente en el análisis multivariante de hospitalización por IC y mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Además, permite valorar los efectos del tratamiento, la capacidad de ejercicio del paciente y proporciona información pronóstica a corto y largo plazo (75).

### **8.1.2.- La duración de la IC y la comorbilidad: aspectos clave en la evolución del paciente**

El estudio ha puesto de manifiesto que, en la primera visita del paciente a la consulta de IC, la duración de la IC, la comorbilidad cuantificada a través del índice de Charlson, y el NT-proBNP, son predictores independientes de descompensación. En un subanálisis del estudio SHIFT (76) se demostró que los pacientes con IC de larga duración tenían un mal pronóstico, y que podía estar en relación con un remodelado cardiaco adverso. Aunque en estos pacientes también se asociaba una mayor incidencia de comorbilidad y eran pacientes de más edad, los malos resultados fueron independientes de la carga acumulativa de patología asociada y de otros predictores de riesgo. Señalan que una historia clínica que muestre una mayor duración de la IC es un indicador de riesgo y, por lo tanto, debe considerarse en la evaluación del riesgo de cada paciente.

En relación con la comorbilidad, en el registro multicéntrico japonés ATTEND de IC aguda descompensada (77) se investigó la evolución temporal y los factores asociados a la mortalidad no cardiovascular a largo plazo en pacientes tras una hospitalización por IC. Observaron que de todas las muertes que se produjeron en el seguimiento, el 30% se debieron a causas no cardiovasculares, y que aumentaban con el tiempo de evolución. La población con IC presenta múltiples comorbilidades no cardiovasculares interrelacionadas, como diabetes mellitus, EPOC, anemia, ERC, enfermedad hepática, SAHS. Estas condiciones patológicas pueden desencadenar una descompensación de IC, complicar su manejo, y repercutir negativamente en la evolución del paciente (78).

El índice de comorbilidad de Charlson es una puntuación simple y estandarizada para valorar el conjunto de enfermedades asociadas en un paciente y que permite estimar el riesgo de mortalidad y reingreso tras un episodio de IC (79,80). También se ha utilizado en otros contextos dentro de la IC, como por ejemplo para definir qué pacientes podrían beneficiarse más de la implantación de un desfibrilador (81). En nuestra muestra hemos demostrado que también es útil para predecir descompensaciones en pacientes ambulatorios seguidos en una consulta de IC.



### 8.1.3.- Papel de los biomarcadores en la descompensación

La IC es un síndrome complejo en el que intervienen la lesión o disfunción cardiaca inicial y una compleja respuesta neurohormonal e inflamatoria sistémica con efectos tanto a nivel cardíaco como periférico. Esta respuesta inicialmente adaptativa, perpetuada en el tiempo se convierte en nociva y conduce a un estrés oxidativo y daño miocárdico con necrosis de los cardiomiositos y cambios en la matriz extracelular que produce alteraciones en los volúmenes y la geometría ventricular, y que en última instancia desembocan en un remodelado ventricular adverso. En este contexto, la búsqueda de biomarcadores implicados en estos procesos fisiopatológicos constituye un abordaje más integral para evaluar al paciente con IC y para predecir el comienzo o las futuras descompensaciones (39).

Los péptidos natriuréticos fueron los primeros en iniciar este camino y son el “patrón oro” de los biomarcadores en IC. Nuestros hallazgos han mostrado que tanto BNP como NT-proBNP son predictores de descompensación y mortalidad. En una comparativa de BNP frente a NT-proBNP que incluyó a 3.916 participantes del estudio Val-HeFT (82), ambos se relacionaron de forma potente y similar tanto con la mortalidad como con el riesgo de admisión por IC descompensada, independientemente de cualquiera de las variables demográficas, clínicas y ecocardiográficas predictivas pertinentes. Posteriormente se ha demostrado que su valor pronóstico aumenta por la integración de otros biomarcadores.

En un análisis de 107 pacientes que ingresaron por IC aguda descompensada, Pascual-Figal et al. estudiaron el valor pronóstico de la combinación de sST2, hsTnT y NT-proBNP. En un seguimiento de 2 años, los pacientes con los 3 biomarcadores situados por debajo de los valores de corte óptimos en el momento de la presentación no presentaron muertes durante el seguimiento, mientras que un 53% de los pacientes con elevaciones de los 3 biomarcadores había fallecido. Para cada marcador elevado (de 0 a 3), el análisis ajustado sugirió que se triplicaba el riesgo de muerte. Los análisis de discriminación integrados indicaron que el uso de estos 3 marcadores con un enfoque multimarcador mejoró de forma única la predicción de mortalidad (40). En la línea de este trabajo hemos mostrado que estos tres biomarcadores también se asocian con la descompensación en pacientes seguidos ambulatoriamente por IC crónica.

Ha quedado de manifiesto que, debido a la fisiopatología de la IC, un único biomarcador no puede explicar la evolución de este síndrome, y es necesaria la suma de dos o más biomarcadores de distintas vías fisiopatológicas para obtener una información más precisa, en lo que se denomina una estrategia multimarcador (83). Sin embargo, la combinación óptima de estos biomarcadores permanece sin resolver. El objetivo es encontrar predictores que aporten una información aditiva. Biomarcadores de



daño miocárdico como la troponina o las proteínas ligadoras de ácidos grasos, y biomarcadores de fibrosis y remodelado miocárdico como el sST2, son candidatos para formar parte de esta estrategia.

Con la disponibilidad de determinaciones analíticas de alta sensibilidad se ha hecho posible la detección de concentraciones muy bajas de troponina cardiaca, lo que ha permitido su cuantificación en pacientes con IC. El valor de hsTn es un predictor independiente de mayor mortalidad en todo el espectro clínico de la IC (84). En nuestro estudio hemos demostrado que la hsTnT está asociada de forma estadísticamente significativa con la descompensación, el ingreso por IC y la mortalidad. Sin embargo, en el análisis multivariante para descompensación no mantuvo su significación pronóstica en relación con las otras variables incluidas en el modelo. Probablemente con un número mayor de pacientes hubiera mantenido su valor predictivo en el modelo final.

La contribución de la lesión de los miocitos en la patogénesis de la IC se ve reforzada por la observación de niveles elevados de otras proteínas citosólicas implicadas en el daño miocárdico como H-FABP (85). Algunos autores han demostrado que la H-FABP, liberada a sangre cuando la membrana del cardiomiocto es lesionada, combinada con BNP podría clasificar más eficazmente a los pacientes hospitalizados por IC crónica de alto riesgo (54). En los pacientes con IC crónica de nuestra muestra seguidos ambulatoriamente, hemos observado una relación estadísticamente significativa de H-FABP con la descompensación y el ingreso por IC. No incluimos H-FABP en el modelo multivariable de regresión logística para el evento combinado ingreso por IC o visita a urgencias por IC o reagudización tratada ambulatoriamente, porque en ese momento lo que buscábamos era el análisis de parámetros fácilmente disponibles en la primera consulta del paciente con IC.

Los niveles circulantes de sST2 han demostrado estar firmemente relacionados con la progresión de la enfermedad en todos los estadios de la IC, e incluso en individuos aparentemente sanos predice el desarrollo de IC antes que los valores de BNP o los parámetros ecocardiográficos (86). El sST2 juega un papel clave en la fibrosis miocárdica, y su elevación en sangre está directamente asociada con la disfunción miocárdica, el remodelado y el riesgo de muerte. En nuestra cohorte de pacientes con IC había una relación estadísticamente significativa entre sST2 y la descompensación y el ingreso por IC. Del mismo modo que con H-FABP, tampoco se incluyó sST2 en el modelo multivariable para el evento combinado porque no era una variable que tuviéramos disponible en la primera consulta del paciente.

Acerca de los otros dos biomarcadores incluidos en el estudio, ni Gal-3 ni GDF-15 demostraron estar asociados con la descompensación. En un subanálisis del estudio PROTECT, se analizaron a 151 pacientes con disfunción sistólica a través de 900 visitas en un periodo de 1 año (87). Se evaluó el valor de las determinaciones seriadas de Gal-3 respecto al pronóstico y la respuesta al tratamiento. Los



incrementos de este biomarcador conllevaron un aumento de la mortalidad y las hospitalizaciones, y la duración de tiempo con concentración de Gal-3 < 20 ng/ml se asoció con menos eventos cardiovasculares adversos y predijo recuperación de la función ventricular. Llama la atención que en nuestra cohorte de pacientes Gal-3 siempre ha sido ≤ 12 ng/ml.

En el mismo grupo de pacientes del estudio anterior con Gal-3, y siguiendo el enfoque multimarcador, Gaggin et al (50) compararon el valor de determinaciones seriadas de hsTnT, sST2 y GDF-15. La medición basal de los nuevos biomarcadores añadió información pronóstica independiente a las variables clínicas y al NT-proBNP, pero sólo la medición seriada de sST2 pareció añadir información pronóstica respecto a la concentración basal y predijo el cambio en la función ventricular izquierda.

#### **8.1.4.- Más allá de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo**

La función sistólica o FEVI, aunque es el marcador de función ventricular más empleado, no es un buen marcador de la función miocárdica, ya que muchos pacientes con disfunción sistólica están asintomáticos y no presentan necesariamente el síndrome de IC (88). Esto se ha relacionado con que la FEVI no valora adecuadamente el remodelado ventricular, factor clave en la progresión y complicaciones de la IC (89). En consonancia con estos hallazgos, no hemos encontrado relación entre la FEVI de los pacientes de la cohorte de estudio con el evento combinado ingreso por IC o visita a urgencias por IC o reagudización tratada ambulatoriamente, ni con la mortalidad.

#### **8.1.5.- Utilidad de la calculadora de riesgo BCN-Bio-HF**

Hemos demostramos que el modelo sin biomarcadores de la calculadora BCN-bio-HF es una herramienta válida para predecir descompensaciones en pacientes con IC crónica, con una significación estadística similar a la encontrada para predecir mortalidad. Tanto la calculadora BCN-Bio-HF como el MAGGIC-HF son puntuaciones útiles en la consulta de IC para identificar a los pacientes con más riesgo de fallecer. En el año 2013 ya aparecen en las guías americanas sobre el manejo de la IC los modelos de puntuación de riesgo, y se aconseja su uso con un grado de recomendación IIa nivel de evidencia B (90). Se considera que los modelos validados que incluyen biomarcadores y otras variables de la evaluación clínica del paciente pueden ser útiles para estimar el riesgo de mortalidad en pacientes ambulatorios u hospitalizados con IC, y tienen valor en la toma de decisiones e instauración rápida de terapias avanzadas.

Entre las variables que incluye la calculadora BCN-Bio-HF se encuentran predictores de riesgo extraídos de la historia clínica y las exploraciones habituales y biomarcadores que expresan distintos



mecanismos subyacentes de daño cardiaco. El valor de ambos fue aditivo en la cohorte de pacientes de la que se derivó la calculadora (60). En nuestra población hemos encontrado que la inclusión en la calculadora de sST2 y NT-proBNP, o sST2 y hsTnT es tan precisa como la inclusión de los tres biomarcadores. En la comparación de Codina et al. (57) entre las puntuaciones MAGGIC-HF y BCN-Bio-HF, el segundo mostró la mejor discriminación y rendimiento global. Referente al análisis del rendimiento de la calculadora BCN-Bio-HF y el MAGGIC-HF score en la cohorte del estudio, el área bajo la curva ROC fue similar para BCN-Bio-HF sin biomarcadores o incluyendo sST2 y hsTnT, sólo sST2 o sST2 y NT-proBNP; y mejor comparada con el área bajo la curva del MAGGIC-HF. El hecho de haber obtenido unos resultados similares con o sin biomarcadores para la calculadora BCN-Bio-HF puede favorecer su uso en la práctica clínica.

En nuestra práctica diaria muchos médicos nos guiamos por los signos y síntomas, junto con la FEVI determinada por ecocardiografía transtorácica, para estratificar el riesgo de cada paciente e iniciar un tratamiento. Hemos visto que la calculadora BCN-Bio-HF basada en la web mejora la estratificación del riesgo y permite realizar cálculos interactivos rápidos y sencillos del pronóstico y la esperanza de vida de cada paciente. Nos puede permitir comprender con mayor precisión el riesgo de cada paciente con IC y desenmascarar la percepción errónea de estabilidad. Puede ser la guía para mantenernos alerta de que la optimización del tratamiento médico es la única forma de ralentizar o detener la progresión de la enfermedad (91).

#### **8.1.6.- Otros hallazgos generadores de hipótesis**

En el análisis de la muestra inicial, evaluamos la concentración de los biomarcadores en función de si la FEVI estaba reducida o preservada ( $\text{FEVI} \geq 50\%$ ). A pesar del reducido tamaño muestral, hubo una tendencia a niveles más elevados de GDF-15 y H-FABP en IC con FEVI preservada que no alcanzó el nivel de significación.

Interesantes estudios han puesto de manifiesto la presencia de daño miocárdico latente en pacientes con FEVI preservada constatado por la elevación de H-FABP. Kutsuzawa et al. observaron una correlación independiente entre los niveles elevados de H-FABP y la aparición de eventos cardiovasculares adversos en un estudio prospectivo de 151 pacientes con IC y FEVI preservada y un seguimiento de 2 años (92).

En lo que respecta a GDF-15, Mendez et al publicaron recientemente un trabajo en el que sobre 311 pacientes con FEVI preservada (221 pacientes) y FEVI entre 40-49% (90 pacientes), GDF-15 fue superior a NT-proBNP para predecir mortalidad en un seguimiento medio de 15 meses (49).

La IC con FEVI preservada es una entidad clínica aún no bien definida que se caracteriza por distintos patrones de comorbilidad, distintos patrones de evolución y distinto perfil de biomarcadores, lo que sugiere distinto mecanismo subyacente de la IC. Cualquier avance a este nivel puede trazar el camino para investigaciones futuras que permitan caracterizar mejor esta entidad y encontrar opciones terapéuticas eficaces (93).

## 8.2.- ESTUDIO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA

En la cohorte de pacientes hospitalizados por IC destacamos los siguientes hallazgos (figura 39):

- En la esfera funcional el índice de Barthel predice descompensación, mortalidad, reingreso y reingreso precoz (<90 días).
- En la evaluación de la fragilidad, la escala ISAR se relaciona con la descompensación, la mortalidad y el reingreso.
- El tiempo transcurrido desde el primer ingreso por IC y el número de ingresos previos son predictores de descompensación tras una hospitalización por IC.
- El comportamiento del NT-proBNP en el seguimiento añade valor a la predicción puesto que se relaciona con la descompensación y el reingreso.

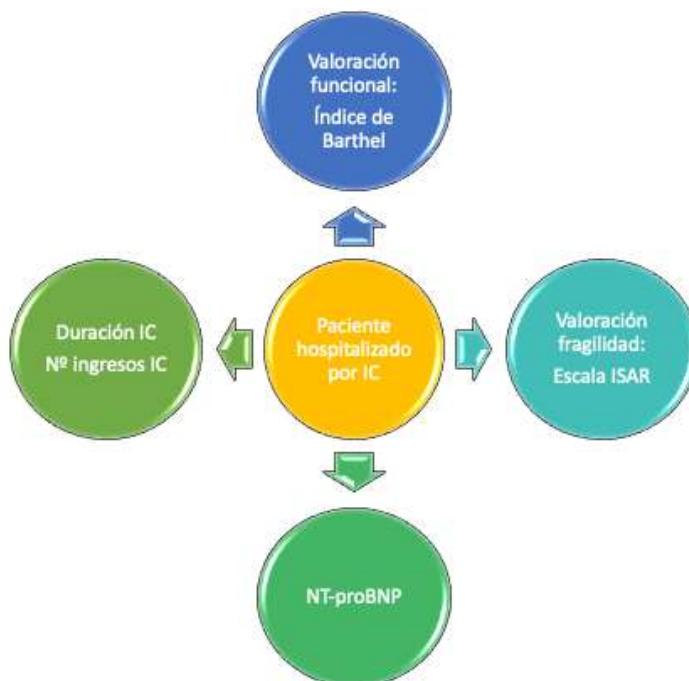


Figura 39: Predictores de descompensación al alta de un ingreso por IC



### **8.2.1.- Impacto de la rehospitalización en IC**

La predicción del riesgo de re-hospitalizaciones tradicionalmente había sido subestimada con estudios cuyo objetivo primario se enfocaba en el tiempo al primer ingreso, sin tener en cuenta el impacto de las readmisiones tan frecuentes en IC. Desde hace años se defiende que la hospitalización recurrente debe incluirse para la valoración de riesgo como reflejo de un marco más realista del continuo que es la IC (94). La preocupación respecto a la necesidad de reducir las hospitalizaciones recurrentes debe centrarse en la predicción de qué pacientes con IC tienen más posibilidades de ser readmitidos, es decir, de sufrir un reingreso. En este sentido, nos planteamos que la estratificación podía ser más precisa incorporando una valoración funcional y de la presencia de fragilidad en el paciente.

### **8.2.2.- Importancia de la valoración funcional durante un ingreso por IC: índice de Barthel**

La rehospitalización por IC es un indicador de progresión de la enfermedad y asocia elevada mortalidad. Analizamos qué factores se relacionaban con la reagudización de la IC tras un ingreso hospitalario centrándonos en la esfera funcional evaluada con el índice de Barthel.

Hemos comprobado que el índice de Barthel es una herramienta válida para presagiar la evolución después de una hospitalización por IC. Chivite et al. (23) ya demostraron la relevancia pronóstica del índice de Barthel en pacientes ancianos ingresados por IC tras evaluar el riesgo de mortalidad a un año. Encontraron que uno de cada cinco pacientes presentaba una dependencia basal grave con un Barthel  $\leq 60$ , y que esto confería un 42% más de riesgo de mortalidad independientemente de otros factores.

En un estudio posterior y también en el contexto agudo, pero en pacientes atendidos en urgencias por IC (95), mostraron de nuevo que el estado funcional evaluado por el índice de Barthel era un fuerte predictor de mortalidad a 30 días. En nuestro estudio además de relacionar el índice de Barthel con la mortalidad, hemos demostrado que se relaciona de forma independiente con la descompensación y el reingreso.

### **8.2.3.- Interacción entre fragilidad y evolución tras la hospitalización por IC: escala ISAR**

La probabilidad de sufrir IC aumenta con la edad y la fragilidad que caracteriza a algunos pacientes de mayor edad también. Hemos demostrado que una herramienta sencilla de fragilidad como es la escala ISAR se asocia con la descompensación, el reingreso y la mortalidad tras una hospitalización por IC.

La escala ISAR se ha utilizado como instrumento de cribado de fragilidad en los servicios de urgencias, y puede ser de ayuda a la hora de seleccionar qué pacientes se benefician de una valoración geriátrica (96). En el documento “Recomendaciones de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad



Española de Cardiología para la valoración de la fragilidad en el anciano con cardiopatía” (25), en el que se recomienda la evaluación sistemática de la presencia de fragilidad, se incluye esta escala como uno de los instrumentos de valoración.

Aún no se ha establecido cuál es la mejor herramienta ni el mejor momento para evaluar la presencia de fragilidad en los pacientes ancianos con IC aguda. El problema surge de la dificultad para aplicar ciertas escalas, especialmente las que incluyen pruebas de rendimiento físico. En este contexto parece más conveniente el uso de escalas basadas en preguntas autoaplicadas. Elegimos la escala ISAR porque ya había demostrado su utilidad para el despistaje de la fragilidad en la valoración inicial de los pacientes mayores con IC aguda en urgencias de cara a predecir la mortalidad a 30 días (61).

#### **8.2.4.- Otros hallazgos**

De nuevo la FEVI no se ha relacionado con la descompensación, el reingreso o la mortalidad en pacientes hospitalizados por IC. En un estudio llevado a cabo por Shah et al, en el que se analizaron casi 40.000 pacientes que ingresaron por IC procedentes de 254 hospitales americanos, se demostró que no hubo diferencias en la mortalidad a 5 años en función de la FEVI, y concluyen que este parámetro no es un marcador preciso para estratificar el riesgo en los pacientes que ya han sufrido un ingreso hospitalario por IC (97).

También en el paciente hospitalizado por IC aguda o descompensada, la presencia previa de IC, evaluada por el tiempo transcurrido desde el primer ingreso y el número de ingresos previos, es un factor determinante en la progresión de la enfermedad.

### **8.3.- ESTUDIO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA EN URGENCIAS**

Este estudio describe el rendimiento predictivo de sST2 y dos puntuaciones contemporáneas de riesgo: MAGGIC-HF y BCN-Bio-HF, en pacientes con IC atendidos en urgencias. Los resultados pueden resumirse así:

- a) La calculadora BCN-Bio-HF es una puntuación de riesgo útil tras una visita a urgencias por IC y mostró la mejor discriminación al incorporar sST2.
- b) sST2 en el momento de la presentación es mejor que BNP para predecir mortalidad, y una concentración superior a 50 ng/ml es superior a la puntuación MAGGIC-HF.
- c) La predicción de los reingresos es relevante por el deterioro progresivo que causan en el paciente, en este contexto, la estimación del riesgo de hospitalización por IC con la calculadora BCN-Bio-HF es la única herramienta que puede ser útil (figura 40).



Figura 40: Valoración del riesgo tras una visita urgente por insuficiencia cardíaca.  
Punto de corte de ST2 y puntuación de riesgo con mejor rendimiento predictivo. IC: insuficiencia cardiaca.

### 8.3.1.- sST2: papel pronóstico relevante en la IC

Como se ha demostrado, las concentraciones de sST2 predijeron la mortalidad precoz y tardía mejor que los péptidos natriuréticos, sin embargo, no fueron útiles para predecir los reingresos por IC. A pesar de todas las investigaciones realizadas con sST2, su relevancia en la toma de decisiones clínicas sigue siendo limitada (98). En consonancia con los hallazgos observados por primera vez por Jannuzzi et al. (43), el sST2 es un potente predictor de mortalidad tras la presentación de IC y, como hemos visto en nuestro estudio, más incluso que el BNP. Los niveles de péptidos natriuréticos en urgencias tienen una baja precisión pronóstica (34). Esto concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio, y se ve claramente en las gráficas que muestran la mortalidad en función de las concentraciones de BNP y ST2, incluso en pacientes con niveles elevados de BNP, la mortalidad más elevada se produjo en aquellos con niveles elevados de sST2 (figuras 34 y 35). En estudios clínicos posteriores, las concentraciones de sST2 han demostrado ser útiles para predecir mortalidad en todo el espectro de la IC (99-101). Por este motivo, la medición de sST2 se incluyó en la actualización de las guías americanas de IC de 2017 como herramienta adicional para la estratificación del riesgo (90). Sin embargo, las directrices más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología (1) aún no han establecido ninguna indicación sobre el papel de sST2, por lo que la disponibilidad de este biomarcador en la práctica clínica es sólo a nivel de investigación.



El uso de puntos de corte específicos para los biomarcadores facilita su aplicación en la práctica clínica. Se sopesó la importancia de una mayor sensibilidad frente a una mayor especificidad para la detección de pacientes con riesgo de muerte y se seleccionó un valor de 50 ng/ml, poniendo mayor énfasis en la sensibilidad. Además, este valor se aproxima a la concentración plasmática media de sST2 de varios estudios publicados en IC aguda (102-103).

Un hallazgo llamativo es el hecho de que, independientemente de la concentración de BNP en el momento de la inclusión, es el valor de sST2 el que determina la mortalidad. Una posible explicación podría ser que el aumento de sST2 refleja un proceso inflamatorio más grave (104) y su elevación traduce en cierto modo un estadio más avanzado de la enfermedad. Las concentraciones de sST2 están relacionadas con un remodelado cardíaco progresivo inadaptativo que implica hipertrofia cardíaca en respuesta a la activación neuroendocrina, lo que da lugar a un deterioro continuo de la función cardíaca (105). De hecho, en el análisis completo de nuestra muestra, sST2 no se asoció con el evento combinado reingresos y muerte por IC, pero sí con el combinado reingresos por IC y mortalidad por cualquier causa (datos no mostrados).

Un valor añadido de este estudio es el uso de un dispositivo para el análisis de sST2 en el punto de atención. Aunque su función podría ser interesante, desafortunadamente no se ha investigado mucho en este campo (98). El Aspect-PLUS ST2 (Critical Diagnostics, San Diego, CA, EE.UU.) es un inmunoensayo cuantitativo rápido de flujo lateral que recibió la aprobación reglamentaria en Europa. Es importante destacar que obtuvimos valores similares a los descritos por el kit de ensayo más utilizado que proporciona una medición fiable de sST2 (Presage ST2; Critical Diagnostics, San Diego, CA, EE.UU.) (102).

### **8.3.2.- Calculadora BCN-Bio-HF: una herramienta integral de evaluación del riesgo en IC**

A la luz de los resultados, el sST2 y las hospitalizaciones por IC el año anterior fueron superiores a la puntuación MAGGIC-HF para predecir mortalidad. Sin embargo, la puntuación BCN-Bio-HF mantuvo su capacidad pronóstica con o sin sST2. En un estudio reciente que ha examinado el momento de aparición del beneficio clínico con dapagliflozina (106), observaron que los pacientes que habían tenido hospitalizaciones en los 12 meses anteriores presentaban un riesgo especialmente elevado. De hecho, la calculadora BCN- Bio-HF incluye esta variable en su puntuación. Han pasado 10 años desde que una revisión sistemática en la que se examinaron las características de 20 modelos de predicción para pacientes ambulatorios con IC (56), puso de manifiesto su inconsistencia y abogó por nuevos modelos de riesgo más actuales. Posteriormente se publicaron las puntuaciones MAGGIC-HF (59) y BCN-Bio-HF (60), ésta última incluyendo biomarcadores y tratamientos más actualizados en el manejo de la IC.



La comorbilidad asociada es un aspecto importante en los pacientes con IC (107) que influye no sólo en el pronóstico, sino también en el diagnóstico, la calidad de vida y la selección del tratamiento. Tanto las puntuaciones MAGGIC-HF como BCN-Bio-HF tienen variables de comorbilidad y, de hecho, la adición de fragilidad a BCN-Bio-HF no mejoró su discriminación (108). Aunque se trata de una población envejecida con una elevada tasa de comorbilidad, en los análisis de la curva ROC para mortalidad por todas las causas las dos puntuaciones tuvieron mejor rendimiento que el índice de Charlson durante el periodo de seguimiento.

Cabe destacar que en la evaluación global del riesgo en un paciente con IC es tan importante establecer el riesgo de muerte como el riesgo de rehospitalización (109). Entre las puntuaciones estudiadas, sólo BCN-Bio-HF permite evaluar el riesgo de hospitalización por IC y, de hecho, es la única que se asoció de forma independiente con ella. La duración de la IC y la hemoglobina fueron los principales predictores, ambos incluidos en la calculadora BCN-Bio-HF. Con respecto al papel de sST2, en la cohorte Val-HeFT (110) este biomarcador tampoco aportó un valor pronóstico adicional para evaluar los reingresos cuando se añadió a un modelo predictivo que incluía NT-proBNP. Del mismo modo, en un metaanálisis sobre el valor pronóstico de sST2 en IC aguda que incluyó 10 estudios (103), sST2 en el momento del ingreso no alcanzó significación estadística en el análisis multivariante para predecir reingreso. En cuanto a la duración de la IC, en un subanálisis del estudio SHIFT (76), ésta también se asoció con la hospitalización por empeoramiento de la IC independientemente de las comorbilidades y los indicadores de riesgo. Finalmente, la presencia de edema también fue un predictor independiente de reingreso, es bien sabido que la sobrecarga de líquidos en la IC en forma de edemas periféricos se considera un signo que identifica a los pacientes con una enfermedad más avanzada y con más eventos (111).

#### **8.4.- LIMITACIONES**

En las 3 cohortes de pacientes nuestros datos representan la experiencia de un solo centro, aunque las características de los sujetos son comparables a estudios multicéntricos de IC. El bajo número de pacientes reclutados puede ser la principal limitación del estudio, pero los resultados obtenidos pueden ser orientativos para definir líneas de investigación en un futuro.

##### **8.4.1.- En el grupo de estudio de IC crónica**

En lo que respecta al primer análisis ( $n = 80$  pacientes) de la muestra de pacientes de la consulta de IC, fue un estudio exploratorio y generador de hipótesis, probablemente con un tamaño insuficiente para alcanzar significación estadística en algunos de los análisis. Con un grupo más amplio de patología



valvular hubiera sido interesante ver si se confirma el hallazgo de mayor elevación de todos los biomarcadores, y si esto nos permitiese precisar mejor la situación funcional de paciente y ser de utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas.

Los pacientes procedían de la consulta de IC donde habitualmente son referidos pacientes con enfermedad más grave o avanzada, lo que puede sobreestimar la sensibilidad de los biomarcadores.

Debido al coste de los reactivos, inicialmente sólo se consideró una única determinación de cada biomarcador en cada paciente, aunque se ha demostrado que puede ser clínicamente más relevante en pacientes estables ambulatorios evaluar cambios a lo largo de un periodo más amplio de tiempo.

En la población de estudio sólo hay un 19% de mujeres, esto coincide con el hecho de que la representación femenina ha sido marginal en la mayoría de los ensayos clínicos o registros dedicados a las enfermedades cardiovasculares. Desde hace años iniciativas procedentes de las distintas sociedades científicas a nivel mundial intentan estimular la inclusión de mujeres en ensayos clínicos. Sirva esto como llamada de atención para insistir en la indicación de remitir también a las mujeres a los programas o consultas específicas de IC, y a los programas de rehabilitación cardiaca.

#### **8.4.2.- En el grupo de pacientes hospitalizados por IC**

Para valorar la fragilidad tomamos una escala basada en el cúmulo de deficiencias, como es la escala ISAR. Ya se ha planteado el problema de realizar ciertas escalas en la fase aguda, y la posible conveniencia de las escalas basadas en preguntas autoaplicadas o en el juicio clínico del personal sanitario durante esta fase, y posponer las medidas objetivas de rendimiento físico hasta alcanzar la estabilización clínica.

Por otra parte, tampoco tuvimos en cuenta el momento del ingreso en el que se realizaron el índice de Barthel y la escala ISAR y, sin embargo, hay estudios que han mostrado diferencias en este sentido. Además, habría que haber considerado que en los últimos días de la hospitalización probablemente el paciente ya podría haber realizado de manera segura las pruebas de rendimiento físico.

Hubiera sido muy interesante realizar un análisis multivariable tanto para descompensación como para mortalidad en este grupo de pacientes, pero el pequeño tamaño muestral, en parte condicionado por la pandemia, no nos pareció adecuado para llevarlo a cabo.

Es necesaria una validación prospectiva para confirmar los hallazgos.



#### 8.4.3.- En el grupo de pacientes con IC en urgencias

No se realizaron mediciones seriadas de las concentraciones de sST2, aunque se ha demostrado que los cambios en su concentración son un fuerte predictor de la evolución en IC aguda, independientemente del NT-proBNP medido repetidamente (99). De forma similar, en el metaanálisis de sST2 en IC aguda (103), se evidenció que sólo la concentración de sST2 al alta predice las hospitalizaciones por IC.

Aunque la FEVI ha sido tradicionalmente el criterio utilizado por las guías para clasificar la IC (1), definir en qué grupo de pacientes según la FEVI deprimida o preservada resultaban más útiles los modelos predictivos y los niveles de sST2 quedó fuera del alcance de este estudio.

Es probable que nuestro estudio no tuviera la potencia suficiente para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las curvas ROC. De hecho, en una simulación en la que se duplicara el número de pacientes con los mismos valores de área bajo la curva, las diferencias entre algunas curvas serían significativas. Son necesarias nuevas investigaciones para dilucidar el papel de la calculadora de riesgo BCN-Bio-HF en pacientes tras un episodio agudo de IC.

#### 8.5.- IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL ESTUDIO

*"It is more relevant to know which person has the disease than to know which disease the person has"* Hippocrates (460-370 BC)

Probablemente estemos cerca de un nuevo modelo en medicina que denominan medicina personalizada, y que se basa en la recopilación y el análisis de amplia información y datos sobre el paciente (112). Nosotros, los médicos, seríamos los encargados de utilizar esa información y esos datos para elaborar un diagnóstico y un plan de tratamiento mejor fundados. Tiene su lógica, pero me pregunto dónde queda ahí la interacción personal entre el médico y su paciente. Los avances tecnológicos no deben suplantarla. Nada puede sustituir al tiempo que dedicamos a nuestros pacientes en términos de beneficio pronóstico (113). Esto no significa que no haya que seguir avanzando científica y tecnológicamente, todo lo contrario, pero habrá que integrar este nuevo concepto de medicina con la medicina centrada en el paciente, ya que todos estos datos sólo tendrán valor si se interpretan en el contexto de la situación clínica del paciente. Esto nos ayudará a elaborar un plan terapéutico apropiado y factible.



### **8.5.1.- Relevancia y aplicabilidad de los resultados obtenidos en IC crónica**

La identificación de los pacientes con mayor riesgo de progresión debe ser un aspecto esencial en la atención a la IC. Es necesaria una mejor caracterización de los individuos en las distintas etapas del recorrido de la enfermedad, sobre todo si disponemos de herramientas que identifiquen a los pacientes de riesgo de forma rápida y eficaz.

La aplicación del modelo predictivo BCN-Bio-HF en la consulta de IC nos ayudará a seleccionar qué pacientes necesitan un seguimiento más estrecho para, en la medida de lo posible, poder evitar descompensaciones y reingresos. La discriminación de un modelo de predicción de riesgo en IC representa su capacidad para diferenciar a los pacientes que sufrirán el evento de los que no. Hemos probado que el BCN-Bio-HF tiene una capacidad discriminativa próxima a 0,80 lo que proporciona un buen apoyo para guiar la toma de decisiones médicas.

La combinación de biomarcadores que expresan distintas vías fisiopatológicas relacionadas con la IC (BNP o NT-proBNP y hsTnT: disponibles en la práctica clínica diaria, sST2 y H-FABP: disponibles a nivel de investigación), con predictores de riesgo extraídos de la historia clínica como la duración de la IC y el número de ingresos previos, es aditiva, y permite una estimación más precisa de la posible evolución de su enfermedad.

Al proporcionar una visión práctica de la utilidad del KCCQ, esperamos que su uso se generalice y pueda mejorar aún más la atención a la IC centrada en el paciente.

El T6M es una prueba sencilla, disponible y barata cuyo resultado es muy representativo de la capacidad física del paciente.

Y para concluir, insistir en la indicación de valorar la comorbilidad en el paciente a través del índice de Charlson, fundamental para orientar el proceso de toma de decisiones especialmente en los pacientes con puntuaciones más altas.

### **8.5.2.- Relevancia y aplicabilidad de los resultados obtenidos en la hospitalización por IC**

A pesar del tratamiento disponible, las tasas de mortalidad y reingreso en los 60-90 días siguientes al alta de los pacientes hospitalizados por IC se aproximan al 15% y al 30%, respectivamente. Estos datos evidencian la necesidad de nuevos enfoques para mejorar los resultados tempranos tras el alta.

La valoración funcional del paciente durante el ingreso mediante el índice de Barthel, y de fragilidad mediante la escala ISAR, es una estrategia práctica y asequible que tiene el potencial de mejorar los resultados de los pacientes tras una hospitalización por IC.



Los resultados del estudio nos llevan a sugerir que debería realizarse esta evaluación al menos en todos los pacientes ancianos ingresados por IC. La detección de una puntuación baja en el índice de Barthel o en la escala ISAR debería fomentar la aplicación de estrategias de tratamiento dirigidas a prevenir la descompensación. Por otra parte, el conocimiento de que una puntuación baja en el índice de Barthel puede ser un marcador de riesgo de mortalidad no modificable, podría ayudar en los procesos de toma de decisiones en estos pacientes, considerando la limitación de los esfuerzos terapéuticos o la asignación de recursos de apoyo tras el alta como atención domiciliaria o cuidados paliativos si precisa.

En cambio, la fragilidad en pacientes sin discapacidad avanzada es una situación potencialmente prevenible y/o tratable que podría mejorar controlando determinadas enfermedades o mediante determinadas intervenciones. En este sentido, la fragilidad no contraindica ninguna intervención, pero hay que tener en cuenta que el anciano frágil con enfermedad cardiovascular es un paciente de alto riesgo. La detección de fragilidad siempre identifica a pacientes que precisarán un seguimiento más estrecho y una intervención precoz en los aspectos potencialmente modificables con el fin de disminuir los resultados adversos. Evaluar la fragilidad es importante para que tanto el personal sanitario como los familiares y cuidadores entiendan que es esencial para planificar los cuidados del paciente mayor.

### **8.5.3.- Relevancia y aplicabilidad de los resultados obtenidos en IC en urgencias**

Está claro que necesitamos marcadores que puedan identificar a los pacientes que realmente tienen un bajo riesgo de sufrir eventos adversos y pueden ser dados de alta desde urgencias de forma segura. Estos instrumentos predictivos están pensados para ayudar y no para sustituir a las decisiones clínicas, y pueden complementar el enfoque global del paciente.

Los biomarcadores y los modelos predictivos con suficiente precisión son instrumentos que deberíamos utilizar para optimizar la asignación de recursos después del alta y seleccionar a los pacientes que necesitan un seguimiento más estrecho.

sST2 es un potente predictor de mortalidad en IC. El empleo cómodo y sencillo de un dispositivo para el análisis de sST2 en el punto de atención y la obtención de un punto de corte de  $sST2 > 50 \text{ ng/ml}$  que permitió identificar a pacientes con mayor riesgo de mortalidad, creemos que podría facilitar su uso en la práctica clínica.

La estratificación de riesgo en urgencias se centra en identificar a los pacientes con mayor riesgo inmediato, pero no se hace una valoración del riesgo al alta. Sin embargo, identificar a los pacientes de alto riesgo tras el alta mejoraría la programación del seguimiento. Hemos probado que la calculadora de riesgo BCN-Bio-HF, que se desarrolló en una cohorte de pacientes con IC crónica y ha



sido ampliamente validada en ese contexto clínico, tiene también un buen rendimiento pronóstico en los pacientes que acuden a urgencias por IC. De las puntuaciones de riesgo más validadas en IC (la calculadora BCN-Bio-HF y el MAGGIC-HF score), la calculadora BCN-Bio-HF es la que ha demostrado mayor utilidad en pacientes con IC en urgencias.



## 9.- CONCLUSIONES

En pacientes ambulatorios con IC crónica:

1. La duración de la IC, el índice de Charlson y el NT-proBNP son predictores independientes de descompensación.
2. El cuestionario sobre calidad de vida KCCQ, el T6M y los niveles elevados de los biomarcadores BNP, NT-proBNP, hsTnT, sST2 y H-FABP se asocian con la descompensación.
3. El KCCQ, el T6M y los niveles elevados de los biomarcadores BNP, NT-proBNP y hsTnT, se asocian también con la mortalidad.
4. La calculadora de riesgo BCN-Bio-HF predice descompensación con un rendimiento similar con o sin biomarcadores y es superior al MAGGIC-HF score.

En pacientes hospitalizados por IC:

1. El índice de Barthel predice descompensación, mortalidad, reingreso y reingreso precoz (<90 días).
2. La escala ISAR se relaciona con la descompensación, la mortalidad y el reingreso.
3. El tiempo transcurrido desde el primer ingreso por IC y el número de ingresos previos se asocian con la descompensación.
4. El comportamiento del NT-proBNP en el seguimiento se asocia con la descompensación y el reingreso y añade valor a la predicción.

En pacientes atendidos en urgencias por IC:

1. La calculadora BCN-Bio-HF es un modelo predictivo válido y mostró la mejor discriminación al incorporar sST2.
2. sST2 en el momento de la presentación es mejor que BNP para predecir mortalidad, y un punto de corte superior a 50 ng/ml podría ser adecuado para considerar un seguimiento más estrecho de esos pacientes.
3. La predicción de los reingresos es relevante. La estimación del riesgo de hospitalización por IC con la calculadora BCN-Bio-HF y la presencia de edemas recogidos de la exploración física fueron los dos predictores independientes de reingreso.
4. La evaluación de la comorbilidad mediante el índice de Charlson y el número de ingresos previos por IC también son predictores independientes de mortalidad.



El objetivo final de la estratificación del riesgo en un paciente con IC debe ser optimizar el tratamiento modificador del pronóstico de la enfermedad y programar un seguimiento adecuado para evitar descompensaciones.



## 10.- LÍNEAS FUTURAS

### 10.1.- ¿Es el sodio urinario un predictor de descompensación en IC?

La mayoría de las hospitalizaciones se deben a congestión recurrente consecuencia de la retención de sodio y líquidos provocada por la activación neurohumoral sistémica típica del síndrome de IC. Con esta justificación fisiopatológica el sodio urinario ( $U_{Na}$ ) se ha convertido en un posible biomarcador de interés para la estratificación del riesgo en pacientes con IC. Además, se perfila como una herramienta sencilla para conocer la capacidad de inducir diuresis o natriuresis tras la administración de diuréticos y así poder evaluar la respuesta al tratamiento.

Aunque la concentración de  $U_{Na}$  puede correlacionarse con la activación neurohormonal y la gravedad de la IC, también puede estar influida por otros factores como el tipo de tratamiento diurético, la ingesta de sodio en la dieta, la función renal o una disminución en la ingesta de líquidos. Mientras se resuelven estas cuestiones ya hay estudios en IC crónica que apoyan la hipótesis de que la retención renal de sodio puede ser un marcador de la gravedad de la IC, y que unos niveles más bajos de  $U_{Na}$  frente al tratamiento diurético pueden reflejar la vulnerabilidad a la descompensación en pacientes con fracción de eyección reducida (114). En un metanálisis reciente con un total de 19 estudios observacionales en IC aguda, se comprobó que los pacientes con un sodio urinario alto ( $>48-65$  mmol/L) presentaban mayor volumen de diuresis y pérdida de peso con menor estancia hospitalaria, y en el seguimiento menor tasa de rehospitalización al mes y mortalidad al año (115).

Otros interrogante planteado es el siguiente: para interpretar correctamente la concentración de  $U_{Na}$  en un análisis puntual de orina debemos conocer la dosis y el tipo de diuréticos que se administran, el momento de la medición en relación con la administración del diurético, y el cambio entre la administración previa y posterior al diurético.

Son necesarios más estudios para ver si la medición de  $U_{Na}$  puede utilizarse para detectar a los pacientes que pueden sufrir una descompensación y si podría ser un marcador eficiente que podría guiar la terapia deplectiva.

Con estas premisas nos planteamos 2 estudios:

1. Evaluar la utilidad de  $U_{Na}$  para predecir descompensación en la consulta de IC.
2. Estudiar si el  $U_{Na}$  al alta puede ser útil para predecir rehospitalización en el paciente ingresado por IC.



## 11.- ANEXOS

### 11.1.-Documentos referidos en el texto

#### 11.1.1.- Anexo 1:

Protocolo coordinado Atención Primaria-Hospitalaria en Insuficiencia Cardiaca de Castilla y León. Grupo de trabajo de la Sociedad Castellano-Leonesa de coordinación entre Atención Primaria y Cardiología. Mayo de 2022. Documento editado por la SOCALEC. ISBN: 978-84-09-41265-5.

#### 11.1.2.- Anexo 2: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

##### Cuestionario sobre la insuficiencia cardiaca (Kansas City)

Las siguientes preguntas se refieren a la **insuficiencia cardiaca** y cómo puede afectar su vida. Por favor, lea y conteste las siguientes preguntas. No hay respuestas correctas ni incorrectas. Por favor, elija la respuesta que corresponda mejor a su situación.

1. La **insuficiencia cardiaca** afecta a las personas de diferentes maneras. Algunas sienten más la falta de aire mientras que otras sienten más la fatiga. Por favor, indique en qué medida la **insuficiencia cardiaca** (por ejemplo, falta de aire o fatiga) ha limitado su capacidad para realizar las siguientes actividades durante las **últimas 2 semanas**.

Por favor, marque con una X un cuadro en cada línea						
Actividad	Extremada-mente limitado/a	Bastante limitado/a	Moderada-mente limitado/a	Ligeramente limitado/a	Nada limitado/a	Limitado/a por otras razones o no realizó esta actividad
Vestirse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ducharse/bañarse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar una cuadra en terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arrancar el jardín, hacer tareas domésticas o cargar las compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir un piso por las escaleras sin detenerse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Correr o apresurarse (como para alcanzar el autobús)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. En comparación con hace 2 semanas, ¿han cambiado sus síntomas de **insuficiencia cardiaca** (por ejemplo, falta de aire, fatiga o hinchazón de los tobillos)?

Mis síntomas de **insuficiencia cardiaca** están...

Mucho peor	Algo peor	Sin cambios	Algo mejor	Mucho mejor	No tuve síntomas durante las últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>					

Copyright ©1992 -2006 John Spertus, MD, MPH

KCCQ - USA/Spanish

3. Durante las **últimas 2 semanas**, ¿cuántas veces tuvo **hinchazón** de los pies, tobillos o piernas al despertarse o en la mañana?

Todas las mañanas	3 o más veces por semana pero no todos los días	1-2 veces por semana	Menos de una vez por semana	Nunca en las últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Durante las **últimas 2 semanas**, ¿qué tanto le ha molestado la **hinchazón** de los pies, tobillos o piernas?

La hinchazón ha sido...

Extremada-mente molesta	Bastante molesta	Moderada-mente molesta	Ligeramente molesta	Nada molesta	No he tenido hinchazón
<input type="checkbox"/>					

5. Durante las **últimas 2 semanas**, en promedio, ¿cuántas veces la **fatiga** ha limitado su capacidad para hacer lo que desea?

Todo el tiempo	Varias veces al día	Al menos una vez al día	3 o más veces semanalmente pero no todos los días	1-2 veces por semana	Menos de una vez por semana	Nunca en las últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Durante las **últimas 2 semanas**, ¿qué tanto le ha molestado la **fatiga**?

La fatiga ha sido...

Extremada-mente molesta	Bastante molesta	Moderada-mente molesta	Ligeramente molesta	Nada molesta	No he tenido fatiga
<input type="checkbox"/>					

7. Durante las **últimas 2 semanas**, en promedio, ¿cuántas veces la **falta de aire** ha limitado su capacidad para hacer lo que desea?

Todo el tiempo	Varias veces al día	Al menos una vez al día	3 o más veces por semana pero no todos los días	1-2 veces por semana	Menos de una vez por semana	Nunca en las últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Durante las **últimas 2 semanas**, ¿qué tanto le ha molestado la **falta de aire**?

La falta de aire ha sido...

Extremada-mente molesta	Bastante molesta	Moderada-mente molesta	Ligeramente molesta	Nada molesta	No he tenido falta de aire
<input type="checkbox"/>					

9. Durante las **últimas 2 semanas**, en promedio, ¿cuántas veces se ha visto obligado/a a dormir sentado/a en un sillón o apoyado/a en por lo menos 3 almohadas al sentir que la **falta de aire**?

Todas las noches	3 o más veces por semana pero no todas las noches	1-2 veces por semana	Menos de una vez por semana	Nunca en las últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Los síntomas de **insuficiencia cardiaca** pueden empeorar por varias razones. ¿Qué tan seguro/a estás de lo que debe hacer o a quién llamar si sus síntomas de **insuficiencia cardiaca** empeoran?

Nada seguro/a	No muy seguro/a	Algo seguro/a	Bastante seguro/a	Completamente seguro/a
<input type="checkbox"/>				

11. ¿Entiende bien lo que puede hacer para evitar que sus síntomas de **insuficiencia cardiaca** empeoren (por ejemplo, pesarse regularmente, seguir una dieta baja en sal, etc.)?

No entiendo nada	No entiendo muy bien	Entiendo algo	Entiendo bastante	Entiendo perfectamente
<input type="checkbox"/>				

12. Durante las **últimas 2 semanas**, ¿en qué medida la **insuficiencia cardiaca** ha limitado su capacidad para disfrutar de la vida?

Extremadamente	Bastante	Moderadamente	Ligeramente	Para nada
<input type="checkbox"/>				

13. Si tuviera que vivir el resto de su vida con **insuficiencia cardiaca** tal como la padece **en este momento**, ¿cómo se sentiría al respecto?

Completementemente insatisfecho/a	Bastante insatisfecho/a	Algo satisfecho/a	Bastante satisfecho/a	Completementemente satisfecho/a
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Durante las **últimas 2 semanas**, ¿con qué frecuencia se ha sentido desanimado/a o deprimido/a debido a la **insuficiencia cardiaca**?

Me he sentido así todo el tiempo	la mayoría del tiempo	a veces	Casi nunca me he sentido así	Nunca me he sentido así
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. ¿Qué tanto afecta la **insuficiencia cardiaca** su estilo de vida? Por favor, indique en qué medida la **insuficiencia cardiaca** puede haber limitado su participación en las siguientes actividades durante las **últimas 2 semanas**.

Por favor, marque con una X un cuadro en cada línea

Actividad	Extremada-mente limitado/a	Bastante limitado/a	Moderada-mente limitado/a	Ligeramente limitado/a	Nada limitado/a	Limitado/a por otras razones o no realizó esta actividad
Pasatiempos, actividades recreativas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trabajar o hacer tareas de la casa en general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ir a visitar a familiares o amigos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relaciones íntimas o sexuales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**11.1.3.- Anexo 3: Índice de Barthel****Índice de Barthel (actividades básicas de la vida diaria) (versión original)****Alimentación**

- 10 Independiente: capaz de utilizar cualquier instrumento necesario; come en un tiempo razonable; capaz de desmenuzar la comida, usar condimentos, extender la mantequilla, etc., por sí solo.
- 5 Necesita ayuda: por ejemplo, para cortar, extender la mantequilla, etc.
- 0 Dependiente: necesita ser alimentado.

**Lavado (baño)**

- 5 Independiente: capaz de lavarse entero; puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja por todo el cuerpo. Incluye entrar y salir de la bañera sin estar una persona presente.
- 0 Dependiente: necesita alguna ayuda.

**Vestido**

- 10 Independiente: capaz de ponerse, quitarse y fijar la ropa. Se ata los zapatos, abrocha los botones, etc. Se coloca el braguero o el corsé si lo precisa.
- 5 Necesita ayuda: pero hace al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable.
- 0 Dependiente: incapaz de manejarse sin asistencia mayor.

**Aseo**

- 5 Independiente: realiza todas las tareas personales (lavarse las manos, la cara, peinarse, etc.). Incluye afeitarse y lavarse los dientes. No necesita ninguna ayuda. Incluye manejar el enchufe si la maquinilla es eléctrica.
- 0 Dependiente: necesita alguna ayuda.

**Deposición**

- 10 Continente, ningún accidente: si necesita enema o suppositorios se arregla por sí solo.
- 5 Accidente ocasional: raro (menos de una vez por semana), o necesita ayuda para el enema o los suppositorios.
- 0 Incontinente.

**Micción**

- 10 Continente, ningún accidente: seco día y noche. Capaz de usar cualquier dispositivo (catéter). Si es necesario, es capaz de cambiar la bolsa.
- 5 Accidente ocasional: menos de una vez por semana. Necesita ayuda con los instrumentos.
- 0 Incontinente.

**Retrete**

- 10 Independiente: entra y sale solo. Es capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa, vaciar y limpiar la cuña. Capaz de sentarse y levantarse sin ayuda. Puede utilizar barras de soporte.
- 5 Necesita ayuda: necesita ayuda para mantener el equilibrio, quitarse o ponerse la ropa o limpiarse.
- 0 Dependiente: incapaz de manejarse sin asistencia mayor.

**Traslado sillón-cama**

- 15 Independiente: no necesita ayuda. Si utiliza silla de ruedas, lo hace independientemente.
- 10 Mínima ayuda: incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física (p. ej., la ofrecida por el cónyuge).
- 5 Gran ayuda: capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia para entrar o salir de la cama.
- 0 Dependiente: necesita grúa o alzamiento completo por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.

**Deambulación**

- 15 Independiente: puede usar cualquier ayuda (prótesis, bastones, muletas, etc.), excepto andador. La velocidad no es importante. Puede caminar al menos 50 m o equivalente sin ayuda o supervisión.
- 10 Necesita ayuda: supervisión física o verbal, incluyendo instrumentos u otras ayudas para permanecer de pie. Deambula 50 m.
- 5 Independiente en silla de ruedas: propulsa su silla de ruedas al menos 50 m. Gira esquinas solo.
- 0 Dependiente: requiere ayuda mayor.

**Escalones**

- 10 Independiente: capaz de subir y bajar un piso de escaleras sin ayuda o supervisión, aunque utilice barandilla o instrumentos de apoyo.
- 5 Necesita ayuda: supervisión física o verbal.
- 0 Dependiente: necesita alzamiento (ascensor) o no puede salvar escalones.



### 11.1.4.- Anexo 4: Índice de comorbilidad de Charlson

#### Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

### 11.1.5.- Anexo 5: Cuestionario de Barber

#### Cuestionario de Barber (detección de anciano de riesgo)

1. ¿Vive solo?
2. ¿Se encuentra sin nadie a quien acudir si precisa ayuda?
3. ¿Hay más de 2 días a la semana que no come caliente?
4. ¿Necesita de alguien que lo ayude a menudo?
5. ¿Le impide su salud salir a la calle?
6. ¿Tiene con frecuencia problemas de salud que le impidan valerse por sí mismo?
7. ¿Tiene dificultades con la vista para realizar sus labores habituales?
8. ¿Le supone mucha dificultad la conversación porque oye mal?
9. ¿Ha estado ingresado en el hospital en el último año?

Cada respuesta afirmativa vale 1 punto.

1 punto o más sugiere situación de riesgo.



## 11.2.-Comunicaciones y pósteres publicados en congresos derivados de esta investigación

Congresos Nacionales de la Sociedad Española de Cardiología de 2015 a 2022 con los siguientes pósteres/comunicaciones:

- Integrando datos clínicos, analíticos y ecocardiográficos en la valoración pronóstica tras un episodio de disnea en urgencias: ¿tiene el ST2 un valor adicional? (2022).
- Momento de plantearse la no necesidad de tratamiento bradicardizante en todo paciente con sospecha de insuficiencia cardiaca (2022).
- ST2 soluble predice la mortalidad a largo plazo tras un episodio de disnea en urgencias (2022).
- Interacción entre el estado funcional, la evolución previa de la enfermedad y otros factores predisponentes en la rehospitalización por insuficiencia cardiaca (2021).
- 3 sencillos parámetros disponibles en la primera consulta del paciente con insuficiencia cardiaca claves en la identificación del riesgo de descompensación (2021).
- Relación entre fragilidad, reingresos y mortalidad tras un ingreso por insuficiencia cardiaca (2021).
- Biomarcadores de daño miocárdico y escala predictora de riesgo de cardiotoxicidad, en la predicción de disfunción ventricular izquierda medida por ecocardiograma en tres dimensiones (2020).
- Rendimiento de dos modelos de puntuación de riesgo: el BCN BioHF y el MAGGIC score en una consulta de Insuficiencia Cardiaca (2019).
- Relevancia del ejercicio físico y la valoración funcional en la predicción de descompensaciones en insuficiencia cardiaca crónica (2017).
- Predicción de descompensaciones en insuficiencia cardiaca crónica: utilidad del modelo sin biomarcadores de la calculadora BCN bio HF (2015).

XII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico celebrado en Bilbao en 2018 con el póster titulado: Comparación de dos métodos para la determinación de NT-proBNP.

XIV reunión anual de la Sección de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología celebrada en 2017 con la comunicación: Importancia de la valoración funcional para la predicción de descompensaciones en la consulta de enfermería de insuficiencia cardiaca; y los pósteres: Comorbilidad en las descompensaciones de la amiloidosis senil, y Opciones de tratamiento en insuficiencia cardiaca avanzada.



### 11.3.- Proyecto de investigación

“Análisis de nuevos biomarcadores de daño miocárdico en la predicción de descompensaciones en insuficiencia cardiaca crónica. correlación con parámetros clínicos y ecocardiográficos de función cardiaca”. Proyecto de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, beca número GRS 1077/A/15 (2015-2016).



## 12.- BIBLIOGRAFÍA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599-3726.
2. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23: 352-380.
3. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10: 824-839.
4. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation.* 2002; 106(4): 416-422.
5. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J.* 2018; 39: 1770-1780.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2001; 104: 2996-3007.
7. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013; 310: 66-74.
8. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation.* 2011; 123: 1367-1376.
9. Gheorghiade M, De luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic Targets in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 11G-17G.
10. Desai AS. The three-phase terrain of heart failure readmissions. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(4): 398-400.
11. Abdin A, Anker SD, Butler J, et al. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(6): 4444-4453.

12. Butler J, Braunwald E, Gheorghiade M. Recognizing worsening chronic heart failure as an entity and an end point in clinical trials. *JAMA*. 2014; 312: 789-790.
13. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Failure*. 2014; 1(2): 110-145.
14. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022; 75(1): 31-38.
15. Sabbah HN. Silent disease progression in clinically stable heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 469-478.
16. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21: 1306-1325.
17. Harding E, Correia Marqués S. The Handbook of Multidisciplinary and Integrated Heart Failure Care. The Heart Failure Policy Network. 2018. Sep, [2021-07-08].
18. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CSP, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol*. 2015; 38(10): 621-628.
19. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(23): e014240.
20. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, and Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(5): 1245-1255.
21. Greene SJ, Butler J, Spertus JA, et al. Comparison of New York Heart Association Class and Patient-Reported Outcomes for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(5): 522-531.
22. Ingle L, Rigby AS, Carroll S, et al. Prognostic value of the 6 min walk test and self-perceived symptom severity in older patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007; 28(5): 560-568.
23. Chivite D, Formiga F, Corbella X, et al. Basal functional status predicts one-year mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients—the RICA prospective study. *Int J Cardiol*. 2018; 254: 182-188.
24. Daniela Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. *C Heart Fail*. 2020; 7(6): 3505-3530.
25. Díez-Villanueva P, Arizá-Solé A, Vidán MT, et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the Assessment of Frailty in Elderly Patients With Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019; 72(1): 63-71.



- 26.Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, et al. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(11): 1299-1305.
- 27.Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373-383.
- 28.Rashid M, Kwok CS, Gale CP, et al. Impact of co-morbid burden on mortality in patients with coronary heart disease, heart failure, and cerebrovascular accident: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017; 3(1): 20-36.
- 29.Larizgoitia A, Larizgoitia I. Adaptación en nuestro medio de una encuesta para la detección de ancianos con riesgo de dependencia. *Rev Gerontol.* 1996; 6: 224-231.
- 30.Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: a review. *JAMA Cardiol.* 2018; 3: 252-259.
- 31.Xanthopoulos A, Butler J, Parissis J, Polyzogopoulou E, Skoularigis J, Triposkiadis F. Acutely decompensated versus acute heart failure: two different entities. *Heart Fail Rev.* 2020; 25(6): 907-916.
- 32.Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation.* 2016; 133: 2254-2262.
- 33.Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(4): 391-403.
- 34.Miró Ò, Peacock FW, McMurray JJ, et al. European Society of Cardiology–Acute Cardiovascular Care Association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017; 6: 311-320.
- 35.Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135(22): e1054-e1091.
- 36.Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69(3): 89-95.
- 37.Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation.* 2007; 115: 949-952.
- 38.Maisel A. Biomarkers in heart failure: does prognostic utility translate to clinical futility? *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1061-1063.



- 39.Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1(1): 1-20.
- 40.Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13(7): 718-725.
- 41.Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation.* 1997; 96 (9): 2953-2958.
- 42.Pascual-Figal D, Januzzi JL Jr. The biology of ST2: the international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol.* 2015; 115[suppl]: 3Be7B.
- 43.Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, 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.* 2007; 50(7): 607-613.
- 44.Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 2186-2194.
- 45.Dieplinger B, Januzzi JL Jr, Steinmair M, et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma: the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2009; 409: 33-40.
- 46.Chen YS, Gi WT, Liao TY, et al. Using the galectin-3 test to predict mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Med.* 2016; 10: 329–342.
- 47.Zamora E, Lupón J, De Antonio M, et al. Renal function largely influences Galectin-3 prognostic value in heart failure. *Int J Cardiol.* 2014; 177: 171–177.
- 48.Meijers WC, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, et al. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17: 1271–1282.
- 49.Mendez Fernandez AB, Ferrero-Gregori A, Garcia-Osuna A, et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020; 7: 2223–2229.
- 50.Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014; 2: 65-72.
- 51.Pérez-Sanz TM, de Luis DA. Fatty Acid Binding Proteins and Cardiovascular Risk. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2013; 7: 17–24.
- 52.Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid binding proteins (FABPs): function, structure, and polymorphism. *J Appl Genet.* 2006; 47: 39–48.



- 53.Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2590–2598.
- 54.Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, et al. Combination of heart-type fatty acid binding protein and brain natriuretic peptide can reliably risk stratify patients hospitalized for chronic heart failure. *Circ J.* 2005; 69: 922–927.
- 55.Rezar R, Jirak P, Gschwandtner M, et al. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *J Clin Med.* 2020; 9(1): 164.
- 56.Alba AC, Agoritsas T, Jankowski M, et al. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(5): 881-889.
- 57.Codina P, Lupón J, Borrellas A, et al. Head-to-head comparison of contemporary heart failure risk scores. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(12): 2035-2044.
- 58.Codina P, Zamora E, Levy WC, et al. Mortality Risk Prediction Dynamics After Heart Failure Treatment Optimization: Repeat Risk Assessment Using Online Risk Calculators. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 836451.
- 59.Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013; 34(19): 1404-13.
- 60.Lupón J, de Antonio M, Vila J, et al. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona Bio-Heart Failure risk calculator (BCN Bio-HF calculator). *PLoS One* 2014; 9: e85466.
- 61.Martín-Sánchez FJ, Llopis García G, González-Colaço M, et al. La escala Identification of Senior At Risk predice la mortalidad a los 30 días en los pacientes mayores con insuficiencia cardiaca aguda. *Med Intensiva.* 2020; 44(1): 9-17.
- 62.McKenna WJ, Montoro-López MN. Novel strategies to evaluate the effectiveness of heart failure services. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020; 73(3): 200-204.
- 63.Aaronson KD, Mancini DM. Risk factors for mortality with heart failure. In: Kormos RL, Miller LW, eds. *Mechanical Circulatory Support: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012: 56–71.
- 64.Aaronson KD, Cowger J. Heart Failure Prognostic Models Why Bother? *Circ Heart Fail.* 2012; 5: 6–9.
- 65.Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of Sacubitril/Valsartan Relative to a Prior Decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (10): 816-822.
- 66.Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69: 1167.



- 67.Dieplinger B, Egger M, Gegenhuber A, Halmayer M, Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a rapid quantitative lateral flow immunoassay for measurement of soluble ST2 in human plasma. *Clin Chim Acta.* 2015; 451: 310–315.
- 68.McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2018; 14: 41–48.
- 69.Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Beorgiopoulos V, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps and future directions. *J Card Fail.* 2011; 17: 54-75.
- 70.Lee DS, Schull MJ, Alter DA, et al. Early deaths in patients with heart failure discharged from the emergency department: a population-based analysis. *Circ Heart Fail.* 2010; 3(2): 228-235.
- 71.Goode KM, Nabb S, Cleland JG, Clark AL. A comparison of patient and physician-rated New York Heart Association class in a community-based heart failure clinic. *J Card Fail.* 2008; 14: 379–387.
- 72.National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults. Quality standard [QS9]. June 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs9/chapter/quality-statement-5-review-of-people-with-stable-chronic-heart-failure> (22 November 2017).
- 73.Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 2379-2390.
- 74.Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA.* 1993; 270: 1702–1707.
- 75.Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014; 57: 244-253.
- 76.Böhm M, Komajda M, Borer JS, et al. Duration of chronic heart failure affects outcomes with preserved effects of heart rate reduction with ivabradine: findings from SHIFT. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 373–381.
- 77.Wakabayashi K, Sato N, Kajimoto K, et al. Trends and predictors of non-cardiovascular death in patients hospitalized for acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2017; 250: 165–171.
- 78.Metra M, Teerlink J. Heart failure. *Lancet.* 2017; 390: 1981–1995.
- 79.Formiga F, Moreno-Gonzalez R, Chivite D, Franco J, Montero A, Corbella X. High comorbidity, measured by the Charlson Comorbidity Index, associates with higher 1-year mortality risk in elderly patients experiencing a first acute heart failure hospitalization. *Aging Clin Exp Res.* 2018; 30: 927-933.



80. Wei D, Sun Y, Chen R, Meng Y, Wu W. The Charlson comorbidity index and short-term readmission in patients with heart failure: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(6): e32953.
81. Poupin P, Bouleti C, Degand B, et al. Prognostic value of Charlson Comorbidity Index in the elderly with a cardioverter defibrillator implantation. *Int J Cardiol*. 2020; 314: 64-69.
82. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the valsartan heart failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem*. 2006; 52: 1528 –1538.
83. Kakkar R, Lee RT. Directions from Hecate: towards a multi-marker approach for heart failure assessment. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13(7): 691-693.
84. Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2012; 125: 280–288.
85. García-Rúa V, Otero MF, Lear PV, et al. Increased expression of fatty-acid and calcium metabolism genes in failing human heart. *PLoS One*. 2012; 7(6): e37505.
86. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of CV stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012; 126(13): 1596-1604.
87. Motiwala SR, Szymonifka J, Belcher A, et al. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 1157– 1163.
88. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997; 350: 829–833.
89. Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation*. 2014; 129(23): 2380-2387.
90. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(6): 776–803.
91. Pascual-Figal D, Bayés-Genís A. The misperception of stable heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(10): 1375-1378.
92. Kutsuzawa D, Arimoto T, Watanabe T, et al. Ongoing myocardial damage in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2012; 60: 454–461.



93. Woolley RJ, Ceelen D, Ouwerkerk W, et al. Machine learning based on biomarker profiles identifies distinct subgroups of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(6): 983-991.
94. Anker SD, McMurray JJ. Time to move on from ‘time-to- first’: should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J.* 2012; 33: 2764–2765.
95. Rossello X, Miró O, Llorens P, et al. Effect of Barthel Index on the Risk of Thirty-Day Mortality in Patients With Acute Heart Failure Attending the Emergency Department: A Cohort Study of Nine Thousand Ninety-Eight Patients From the Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments Registry. *Ann Emerg Med.* 2019; 73(6): 589-598.
96. McCusker J, Bellavance F, Cardin S, Trepanier S, Verdon J, Ardman O. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47: 1229–1237.
97. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart Failure with preserved, borderline and reduced ejection fraction: 5 year outcomes. *J Am Coll Cardiology.* 2017; 70(20): 2476-2486.
98. Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(10): 1610–1632.
99. van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, et al. TRIUMPH Investigators. Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(19): 2378-2388.
100. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, et al; MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(23): 2174-2179.
101. Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015; 115(7 Suppl): 64B–69B.
102. Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2--analytical considerations. *Am J Cardiol.* 2015; 115: 8B-21B.
103. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017; 5: 287–296.
104. Pascual-Figal D. ST2 circulante: un patógeno, más que un biomarcador. *Rev Esp Cardiol.* 2023. <https://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2023.02.010>.
105. McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2018; 14: 41–48.
106. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2021; 6: 499–507.



107. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, et al. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail.* 2020; 7: 3505–3530.
108. Codina P, Zamora E, Bayes-Genis A. Reply to 'The frail patient and the frailing heart'. *Eur J Heart Fail.* 2023; 25: 441-442.
109. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* 2007; 154: 260–266.
110. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2014; 7: 418–426.
111. Núñez J, de la Espriella R, Rossignol P, et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24: 1751–1766.
112. Bayes-Genis A, Voors AA, Zannad F, Januzzi JL, Richards AM, Díez J. Transitioning from usual care to biomarker-based personalized and precision medicine in heart failure: call for action. *Eur Heart J.* 2018; 39: 2793–2799.
113. Fuster V. A second dilemma in cardiovascular medicine: personalized medicine versus personal interaction with the patient. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(12): 1292-1293.
114. Martens P, Dupont M, Verbrugge FH, et al. Urinary Sodium Profiling in Chronic Heart Failure to Detect Development of Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(5): 404-414.
115. Khorramshahi Bayat M, Ngo L, Mulligan A, et al. The association between urinary sodium concentration (UNa) and outcomes of acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022; 8(7): 709-721.