



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Biomarcadores en insuficiencia cardiaca:
aplicaciones pronósticas
Biomarkers in heart failure: prognostic applications

Autor/es

Irene Jacue Blázquez

Director/es

Ignacio Giménez López

Facultad de Medicina
2017-2018

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	4
PALABRAS CLAVE/KEYWORDS	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
CONTENIDO	6
1. INTRODUCCIÓN/OBJETIVOS.....	6
2. DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA.....	6
3. EPIDEMIOLOGÍA	8
4. CLASIFICACIÓN	10
4.1. FRACCIÓN DE EYECCIÓN.....	11
4.2. CURSO CLÍNICO	12
4.3. SÍNTOMAS	12
4.4. GRAVEDAD SINTOMÁTICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	13
5. FISIOPATOLOGÍA	13
5.1. SOBRECARGA Y ADAPTACIÓN HEMODINÁMICA.....	13
5.2. CONGESTIÓN SISTÉMICA.....	14
5.3. SISTEMA NEUROHORMONAL Y PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	16
5.4. DAÑO INFLAMATORIO Y ESTRÉS OXIDATIVO	17
5.5. REMODELADO PATOLÓGICO.....	18
6. CONCEPTO DE BIOMARCADOR	20
6.1. BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA CARDIACA.....	20
6.2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS.....	22
6.2.1. Péptido natriurético tipo A (ANP)	22
6.2.2. Péptido natriurético tipo B (BNP).....	22
6.2.3. Péptido natriurético tipo C (CNP).....	23
6.2.4. Síntesis, regulación y acciones de los péptidos natriuréticos	23
6.2.5. Factores que influyen sobre las concentraciones de péptidos	24
6.2.5.1. Insuficiencia renal	24
6.2.5.2. Obesidad	24
6.2.5.3. Enfermedad pulmonar	24
6.2.6.1. Utilidad en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca	24
6.2.6.2. Utilidad en el pronóstico de insuficiencia cardiaca.....	25
6.2.6.2.1. Insuficiencia cardiaca aguda	25
6.2.6.2.2. Insuficiencia cardiaca crónica.....	25
6.3. CISTATINA C.....	26

6.3.1. Marcador de riesgo cardiovascular	26
6.3.2. Valor pronóstico en insuficiencia cardiaca.....	27
6.3.3. Hipótesis fisiopatológica	27
6.4. FACTOR DE CRECIMIENTO HEPATOCITARIO (HGF)	28
6.5. TROPONINA T ULTRASENSIBLE.....	29
6.6. MARCADORES DE DAÑO RENAL.....	31
6.6.1. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)	31
6.6.2. IL-18 (Interleucina 18)	31
6.6.3. KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)	32
6.6.4. L-FABP (Liver-type fatty acid binding protein)	32
7. PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	33
7.1. MODELOS CLÍNICOS PREDICTIVOS	33
7.2. PANEL DE BIOMARCADORES EN IC	35
8. CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN/ABSTRACT

La comprensión de la insuficiencia cardiaca (IC) como enfermedad prevalente en la población ha ido avanzando mucho los últimos años, dando especial importancia al campo del tratamiento y pronóstico de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Es por esto que, sin quitar importancia a la fisiopatología, los síntomas y signos de la IC, esta revisión recoge los últimos avances en el conocimiento de los biomarcadores que han demostrado tener su implicación en el curso de la enfermedad. Se verán en detalle características de todos ellos, así como se hablará de la utilidad pronóstica de los paneles de biomarcadores, con la finalidad de arrojar algo de luz al futuro de estos pacientes.

The understanding of heart failure (HF) as a prevalent disease in the population, has been advancing a lot in recent years, giving special importance to the field of treatment and prognosis of patients affected by this disease.

That is why, without losing importance to the physiopathology, the symptoms and signs of HF, this review includes the latest advances in the field of biomarkers that have been shown to be involved in the course of the disease. We will see in detail the characteristics of all of them, as well as the prognostic utility of the biomarker panels, in order to shed some light on the future of these patients.

PALABRAS CLAVE/KEYWORDS

Insuficiencia cardiaca; fisiopatología; curso clínico; péptidos natriuréticos; cistatina C; factor de crecimiento hepatocitario; troponina T ultrasensible; marcadores de daño renal; pronóstico; paneles biomarcadores.

Heart failure; physiopathology; clinical course; natriuretic peptides; cystatin C; hepatocyte growth factor; Ultrasensitive troponin T; markers of kidney damage; forecast; biomarker panels.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha realizado una revisión sistemática utilizando artículos científicos y tesis doctorales disponibles en las bases de datos habituales: Pubmed, Zaguán, Alcorze, Scielo. Se han seleccionado artículos tanto en inglés como en español; la mayoría de ellos de los últimos 5-10 años. Dichos artículos incluyen diferentes tipos: revisión, estudio de cohortes, estudio de casos-controles y ensayos clínicos. También hemos utilizado archivos pertenecientes a la Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology, Journal of the American College of Cardiology (JACC).

Desarrollamos en primer lugar la definición, epidemiología y características tanto clínicas como fisiopatológicas de la Insuficiencia Cardíaca (IC). Para ello, utilizamos las siguientes palabras clave: heart failure, epidemiology, pathophysiology, etc.

Para la consecución del tema central de nuestra revisión, los biomarcadores como factor pronóstico en la IC, hemos empleado las siguientes palabras clave: biomarkers of heart failure, natriuretic peptides, hepatocyte growth factor, markers of kidney damage, biomarker panels, etc.

De esta amplia búsqueda, hemos seleccionado los que a nuestro criterio eran más interesantes y adecuados para la realización de nuestra revisión.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN/OBJETIVOS

La importancia de los estudios y avances en torno a las enfermedades más prevalentes en la población, reside en el beneficio global que supone tanto en términos de salud, como económicos, sociales, etc. Un ejemplo de enfermedad prevalente es la Insuficiencia Cardíaca (IC), objeto de nuestra revisión, con la que pretendemos recopilar los últimos avances en un campo concreto de esta enfermedad, los biomarcadores.

Es por esto que los objetivos de esta revisión son dar un repaso a la enfermedad: concepto, epidemiología, fisiopatología, clínica...así como exponer más detalladamente información sobre los diferentes biomarcadores que están implicados en su curso, y suponen diferencias en cuanto al abordaje terapéutico y expectativa pronóstica en función de sus concentraciones, como veremos explicado en el apartado 6.

También dedicaremos un apartado (apartado 7) al pronóstico con el objetivo de hablar de la actualidad en este campo, que son los paneles de biomarcadores.

2. DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardíaca, según las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología¹, se puede definir como una anomalía de la estructura o la función cardíacas que hace que el corazón no pueda suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades de los tejidos metabolizantes pese a presiones normales de llenado (o solo a costa de presiones de llenado aumentadas).

Por tanto, clínicamente se puede definir como un síndrome en el que los pacientes tienen síntomas y signos típicos de una anomalía de la estructura o de la función cardíacas (Tabla 1).

Aunque el reconocimiento de los casos típicos de insuficiencia cardíaca (IC) sea sencillo en la práctica clínica, es extremadamente complicado formular una definición que englobe satisfactoriamente todas sus facetas.

Históricamente, la principal terminología para definir IC ha sido basada en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Ésta se define como el volumen sistólico (diferencia entre volumen telediastólico y volumen telesistólico)

dividido por el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo expresado como porcentaje, medida generalmente con ecocardiografía.

La importancia de este término radica en que los pacientes son clasificados como:

- Pacientes con Fracción de Eyección Reducida (FER) cuando FEVI <35%.
- Arbitrariamente, se considera FE (Fracción Eyección) normal >50%
- Pacientes con FEVI entre 35-50%: “zona gris” con disfunción sistólica leve.

Sin embargo, existe un amplio grupo de pacientes con signos y síntomas típicos de insuficiencia cardíaca con FE > 50%. Su mecanismo fisiopatológico fundamental es el aumento de rigidez del VI que dificulta su llenado durante la diástole produciendo un aumento de presión. Para ellos, se creó el término de FE preservada (FEP).

Tabla 1: Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca¹

DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA
El diagnóstico de IC-FER requiere que se cumplan tres condiciones:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas típicos de IC* 2. Signos típicos de IC* 3. FEVI baja
El diagnóstico de IC-FEP requiere que se cumplan cuatro condiciones:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas típicos de IC 2. Signos típicos de IC 3. FEVI normal o solo levemente baja y VI no dilatado 4. Cardiopatía estructural relevante (hipertrofia del ventrículo izquierdo/ agrandamiento de la aurícula izquierda) y/o disfunción diastólica
FEP: fracción de eyección preservada; FER: fracción de eyección reducida; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca Modificada de Mc Murray JJ et al ¹

*En relación a lo expuesto en la tabla anterior (Tabla 1), desarrollamos a continuación los síntomas y signos típicos de IC:

SINTOMAS	
Típicos	Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, tolerancia reducida al ejercicio, fatiga, cansancio, aumento de tiempo de recuperación del ejercicio, hinchazón de tobillos
Menos típicos	Tos nocturna, sibilancias, aumento de peso (>2kg/semana), pérdida de peso (en IC avanzada), distensión, hiporexia, confusión (en paciente ancianos), depresión, palpitaciones, síncope

SIGNOS	
Más específicos	Ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, tercer ruido (ritmo galope), desplazamiento de latido de punta, soplo cardiaco
Menos específicos	Edemas periféricos (tobillos, escroto...), crepitantes pulmonares, disminución de murmullo vesicular (por derrame pleural), taquicardia, pulso irregular, taquipnea (>16 rpm), hepatomegalia, ascitis, caquexia

3. EPIDEMIOLOGÍA

La insuficiencia cardíaca constituye en España, al igual que en el resto de países desarrollados, un enorme reto sanitario. Se calcula que, en nuestro país, hay más de 1.300.000 personas con dicho proceso. Algunos de los factores que la han fomentado y han producido un desplazamiento hacia formas crónicas de la enfermedad han sido el envejecimiento de la población, la mayor supervivencia tras un infarto de miocardio, los avances en el tratamiento de la propia IC, así como la mejoría en el diagnóstico y control de la hipertensión arterial (HTA)².

En la Tabla 2 se presenta la situación actual para dicho proceso, el cual se calcula que afecta a más de 23 millones de personas en el mundo³.

Tabla 2: La epidemia mundial actual de insuficiencia cardíaca

LA EPIDEMIA MUNDIAL DE INSUFICIENCIA CARDIACA

Mundial	23 millones; incidencia: 5,7 millones/año
Europa	15 millones
Japón	2,4 millones
Australia	0,3 millones
África	3-7% de ingresos hospitalarios
Estados Unidos	5,1 millones > 20 años: estimados 9,6 millones (2030) 670.000 nuevos (>45 años), 274.601 fallecimientos (2010) 1.023.000 altas hospitalarias (2010): 276 millones de visitas entre AP, urgencias y ambulatorias (2009) Costes: 32 millones de dólares (2010); estimados: 70 millones de dólares (2030)
Fuentes: Sayago Silva et al²; Go et al³; Montes Santiago et al⁵	

La IC es un proceso propio de la edad avanzada, estimándose que por cada década de vida se dobla la incidencia (del 1% en pacientes < 50 años al 2-3% en > 85 años). Su prevalencia también se incrementa desde el 5-10% (65-79 años) al 10-20% (> 80 años). En conjunto, la prevalencia en población general se sitúa en el 1-3%, pero en > 70 años puede alcanzar hasta el 10%⁴.

Se producen más de 100.000 hospitalizaciones anuales, con cifras progresivamente crecientes. Aproximadamente el 2% de las urgencias hospitalarias se relacionan con la IC. Cerca del 50% de los pacientes ingresados son mayores de 75 años y portadores de múltiples procesos comórbidos.

En cuanto a la mortalidad, se estima que al año se sitúa cercana al 16%, pero se acerca al 60% a los 10 años. Mueren más de 17.000 personas/año por insuficiencia cardiaca, constituyendo la **cuarta causa de muerte en España**. Aunque se han reducido las tasas de mortalidad, la mortalidad intrahospitalaria apenas se ha modificado en los últimos 12 años y se mantiene cercana al 10%⁵, debido a la mayor edad de ingreso y a la pluripatología asociada. En la Tabla 3 podemos ver la situación epidemiológica en España⁶ en relación a la patología cardiaca en el año 2011:

Tabla 3: Situación epidemiológica cardiaca en España (año 2011):

Prevalencia (estudio PRICE, 2005)	1,25 millones (6,8% > 45 años)
Hospitalizaciones (GRD 127 + 544)	115.895 altas; estancia media 8,7 días
Mortalidad hospitalaria	10,6% (12.233 fallecimientos)
Mortalidad total	17.089 fallecimientos (4ª causa de muerte)
Costes hospitalarios (+ trasplantes: 227)	≈ 470,1 millones de euros (2,6% costes hospital)
Coste real (hospital, ambulatorio, farmacia, cuidadores)	≈ 2.270 millones de euros
Estimación 2020	> 150.000 altas anuales
Fuente: Montes-Santiago et al⁶	

Para terminar, en el ámbito económico, la insuficiencia cardiaca supone unos costes totales en torno a los 2.500 millones de euros anuales (el 3,8% del gasto sanitario global de España). Se precisan estrategias de coordinación entre los niveles asistenciales y conductas eficaces de prevención para hacer frente a esta patología⁶.

4. CLASIFICACIÓN

La definición antes comentada de IC es escasamente aplicable en la clínica, precisa la ayuda de una serie de términos descriptivos para acotar mejor el concepto y la situación clínica del paciente. Por ello, la IC puede clasificarse según la FE , según el curso clínico, según los síntomas o según la gravedad sintomática de la situación (Tabla 4).

Tabla 4: Clasificación de la insuficiencia cardiaca

Según la FE	FE conservada (>50%)	FE baja (<50%)
Curso clínico	Aguda	Crónica
Síntomas	Izquierda (disnea progresiva, ortopnea, tos de decúbito y disnea paroxística nocturna)	Derecha (ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis y edemas)
Gravedad sintomática (clasificación de la NYHA)		
I Sin limitación para la actividad física. La actividad física normal no causa excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.		
II Ligera limitación para la actividad física. Cómodo en reposo pero la actividad física normal da como resultado una excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.		
III Marcada limitación para la actividad física. Cómodo en reposo, si bien una actividad física menor de lo normal da como resultado una excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.		
IV Incapacidad para mantener actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se realiza alguna actividad física, las molestias aumentan.		
Gravedad sintomática en el contexto del infarto (clasificación de Kilip)		
I Paciente sin signos ni síntomas de insuficiencia cardiaca izquierda		
II Paciente con estertores o crepitantes húmedos, tercer ruido cardiaco o aumento de la presión venosa yugular		
III Paciente con edema agudo de pulmón		
IV Paciente en shock cardiogénico, hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg) y evidencia de vasoconstricción periférica (oliguria, cianosis o diaforesis)		

FE: Fracción de eyección; **NYHA:** *New York Heart Association*

4.1. FRACCIÓN DE EYECCIÓN

La FE, como ya hemos avanzado en el apartado 2, se define como el volumen sistólico (que es el volumen diastólico final menos el volumen sistólico final) dividido por el volumen diastólico final. Por tanto, no es lo mismo que el volumen sistólico ni tampoco es un índice de contractilidad, al depender de volúmenes, precarga, postcarga, FC (frecuencia cardiaca) y función valvular.

Cuanto más intensa es la disfunción sistólica, más se aleja de la normalidad la FE y, por lo general, mayores son los volúmenes diastólicos y sistólicos finales. Sin embargo, gracias a los mecanismos de compensación, el volumen sistólico puede mantenerse por la dilatación del ventrículo izquierdo en un paciente con IC y FE baja, mientras que puede estar reducido en pacientes con IC con FE conservada e hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, la FE debe interpretarse en su contexto clínico.

La FE se ha utilizado clásicamente para diferenciar la IC con FE baja o IC sistólica de la IC con FE conservada o diastólica. Actualmente, se prefieren los términos IC con FE baja e IC con FE conservada, ya que los valores de la FE y los intervalos normales dependen de la técnica de imagen utilizada, el método de análisis y el operador. En general, para la estimación de la FE se utiliza la ecocardiografía y el método de Simpson modificado (apical biplano de discos) es el recomendado para ello¹. Utilizando indicadores de la función sistólica más sensibles (desviación sistólica del plano auriculoventricular, las velocidades sistólicas del Doppler tisular y las mediciones de la deformación) pueden revelarse anomalías en los pacientes con FE conservada o incluso normal⁷.

Se considera que la FE es normal si es mayor del 50%, pero en los ensayos más importantes de pacientes con IC y FE baja se incluyó principalmente a pacientes con una FE igual o inferior al 35%, y es en estos estudios donde se ha demostrado la eficacia de los tratamientos médicos empleados actualmente. Por lo tanto, los pacientes con FE en el intervalo 35-50% representan una zona gris, y lo más razonable es que sean etiquetados como **disfunción sistólica leve**.

El diagnóstico de la IC con FE conservada es más difícil que el de la IC con FE baja, ya que se realiza por exclusión, debiendo descartar posibles causas no cardíacas de los síntomas del paciente (tales como anemia o enfermedad pulmonar crónica)¹. Por lo general, estos pacientes no tienen un corazón dilatado, y muchos tienen aumentado el grosor de la pared del ventrículo izquierdo, lo que condiciona una disfunción diastólica que suele

aceptarse como la causa probable de la IC en este tipo de pacientes (este es el origen del término clásico de IC diastólica).

4.2. CURSO CLÍNICO

Insuficiencia cardiaca aguda y crónica

Las manifestaciones de la IC están condicionadas por la rapidez de su instauración. En casos agudos, en los que no se han activado los mecanismos compensadores, suelen aparecer síntomas graves de congestión (edema pulmonar agudo) o de hipoperfusión (shock cardiogénico), sin las manifestaciones características de las formas crónicas. En los casos crónicos, estas manifestaciones de las que hablábamos son la acumulación global de fluidos, el aumento de peso y la cardiomegalia.

La forma más común de IC es la crónica, dado que tiende a tener un curso más lento y estable que la aguda, con ocasionales descompensaciones agudas.

Hablaremos de paciente estable cuando al estar en tratamiento, tiene síntomas y signos que no han cambiado durante el último mes. Un paciente está descompensado si la IC crónica estable se deteriora, pudiendo suceder de repente, de manera aguda.

La IC de novo puede aparecer en fase aguda (por ejemplo, tras un infarto agudo de miocardio) o subaguda. A pesar de que es posible que los síntomas y signos desaparezcan en estos pacientes, puede que la disfunción cardíaca subyacente no y los pacientes queden en riesgo de descompensación recurrente⁸. No obstante, en ocasiones el problema que ocasiona la IC se llega a resolver por completo (por ejemplo, pericarditis viral aguda) sin dejar secuelas.

4.3. SÍNTOMAS

Insuficiencia cardíaca izquierda y derecha

Esta clasificación se refiere a los cuadros en los que la presentación clínica se debe sobre todo a la congestión del territorio venoso pulmonar (IC izquierda) o sistémico (IC derecha) (Tabla 4). En el primer caso, los síntomas dominantes son: disnea progresiva, ortopnea, tos de decúbito y disnea paroxística nocturna; mientras que en la IC derecha predominan: ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis y edemas.

Insuficiencia cardiaca congestiva Aquella IC aguda o crónica con evidencia de congestión (retención de sodio y agua). Es un término en desuso pero que aún se utiliza, especialmente en Estados Unidos.

4.4. GRAVEDAD SINTOMÁTICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En dependencia de la gravedad clínica, clasificamos a los pacientes desde grado I al IV según la escala de la NYHA (*New York Heart Association*) (Tabla 4). Esta clasificación está basada en los síntomas y capacidad de ejercicio y ha demostrado ser útil en la práctica clínica. Hay que tener en cuenta que un paciente puede cambiar rápidamente de clase funcional en situación de agudización o de respuesta a tratamiento.

La escala NYHA se ha utilizado para seleccionar a los pacientes en casi todos los ensayos de tratamientos aleatorizados de la IC y, por lo tanto, se ha empleado para describir qué pacientes se benefician de tratamientos eficaces. Remarcar que los pacientes con síntomas de carácter leve todavía pueden presentar un riesgo absoluto relativamente alto de hospitalización y muerte, ya que la gravedad de los síntomas se correlaciona mal con la función ventricular que es el factor pronóstico más importante⁸.

En el contexto del infarto agudo de miocardio, la clasificación Killip se utiliza para determinar la gravedad de la situación clínica (Tabla 4).

5. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la IC ha pasado de una visión meramente hemodinámica, a un concepto de afectación sistémica y multifactorial en la que interaccionan y se concatenan múltiples mecanismos, con efectos más allá del propio corazón, en órganos de vital importancia como el riñón, el hígado o el pulmón.

En concreto para la IC aguda hay que considerar: la sobrecarga hemodinámica, la congestión venosa, los sistemas neurohormonales, los péptidos natriuréticos, la inflamación, el estrés oxidativo y su repercusión en el remodelado cardiaco y vascular⁹.

5.1. SOBRECARGA Y ADAPTACIÓN HEMODINÁMICA

La visión inicial y clásica de la IC se basa en la necesidad del organismo de mantener un gasto cardiaco adecuado que cubra las necesidades metabólicas de los tejidos. En situaciones de déficit miocárdico, se produce una disminución de la fracción de eyección

y un aumento del volumen y de la presión telediastólicos del VI, provocando un aumento de la contracción auricular con el fin de aprovechar la reserva cardiaca.

Asimismo, se pone en marcha en pocos minutos el mecanismo de Frank-Starling, junto con una activación del sistema simpático y, en consecuencia, un aumento de la contractilidad que revertiría en una mejora inmediata de las condiciones generadas por la agresión inicial. Cuando esta situación se perpetúa en el tiempo, la respuesta adaptativa se vuelve adversa y conduce a cambios en la forma y función del VI, fenómeno conocido como remodelado ventricular. El remodelado altera la conducción eléctrica y la función ventricular y conduce finalmente al desarrollo de la IC⁹. Esta explicación hemodinámica es sencilla y útil, pero se ciñe básicamente a la disfunción ventricular y peca de simplista.

El miocardio, y con él ambos ventrículos, deben verse como un «continuum» que interacciona y en el que la disfunción o sobrecarga de uno repercute en el otro. El ventrículo derecho (VD) difiere del izquierdo en algunas características que le confieren una gran capacidad adaptativa, convirtiéndose en el gran «amortiguador» de los cambios de volumen y del retorno venoso que continuamente se producen por modificaciones de la presión arterial o la postura, repleción vascular, etc¹⁰. La sobrecarga aguda del VD impide un adecuado llenado ventricular izquierdo, que se traduce en la reducción del gasto cardiaco. Esto conlleva, a su vez, hipoxemia y mala perfusión del VD, que aumenta su disfunción y genera un círculo vicioso patológico, que puede conducir con rapidez a la muerte¹⁰.

5.2. CONGESTIÓN SISTÉMICA

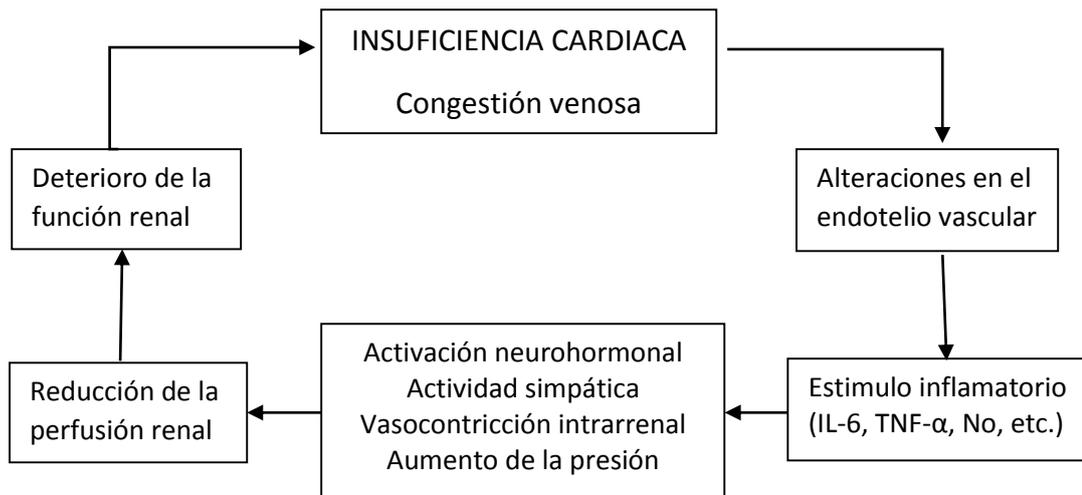
Hablamos de congestión ante la presencia de signos y síntomas como disnea, ortopnea, edemas, ingurgitación yugular, ascitis, hepatomegalia o crepitantes pulmonares, durante un episodio de IC aguda. La congestión refleja un aumento de la presión venosa central (PVC) y del volumen circulante, cuyo reservorio más importante, por su implicación en la IC aguda, es la circulación venosa esplácnica⁹.

Existen 2 teorías fundamentales que explicarían la génesis de la congestión en la IC aguda:

- Teoría clásica: justifica la congestión por la retención de sodio y agua, que conlleva una acumulación de líquido extracelular, y un aumento del peso y del volumen circulatorio efectivo con disfunción renal prominente¹¹.
- Interpretación más actual: la congestión es consecuencia de un desplazamiento brusco del reservorio esplácnico a la circulación general, debido al aumento de la estimulación simpática propio de la descompensación cardiaca. Esta estimulación sostenida conlleva un agotamiento de la respuesta inhibitoria de los barorreflejos carotídeos. Es por ello que un pequeño incremento del tono simpático al inicio de una descompensación cardiaca, movilizaría un volumen de sangre muy cuantioso desde el reservorio esplácnico a la circulación general, lo que justificaría la sobrecarga de volumen y los síntomas congestivos. Según esta segunda teoría no hay retención de líquido exógeno ni se produce aumento de peso precediendo a las descompensaciones¹¹.

La congestión venosa no es solo una consecuencia del fallo cardiaco asociada con un peor pronóstico, sino que constituye en sí misma un factor fisiopatológico importante, especialmente para la génesis del daño renal durante las agudizaciones de la IC. De hecho, investigaciones recientes han puesto el foco de atención en la congestión venosa como un factor nuclear en la incidencia de síndrome cardiorrenal y en la propia IC aguda¹². Se ha llegado a la conclusión de que el factor hemodinámico que más predispone al deterioro funcional renal (DFR) en la IC agudizada es la congestión venosa medida por la PVC, fenómeno para el que sugirieron el término de «fallo renal congestivo»¹².

Por otro lado, el flujo sanguíneo renal está también determinado por la presión de perfusión abdominal, relacionada de forma directa con la presión arterial e inversamente con la presión intraabdominal (PIA). La PIA normal está en torno a 5-7 mmHg por lo que presiones mayores de 8 mm Hg se han relacionado con una mayor incidencia de DFR. A todo ello se añade que la perfusión renal no depende únicamente del flujo y la presión en la arteria renal, sino de la llamada presión de perfusión transrenal resultante de la diferencia entre la PVC y la presión arterial. Modificaciones en ambas, frecuentes en la IC aguda, influirán por tanto en el filtrado renal¹³.



IL-6: interleucina 6; NO: óxido nítrico; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

Sin embargo, más allá de su influencia sobre la disfunción renal, parece ser que la congestión sistémica y la PIA desempeñan por si mismos un papel fundamental y aún no completamente conocido en la fisiopatología de la IC¹¹. La medición precisa de la congestión sistémica es todavía problemática. Parece que la combinación de signos y síntomas de congestión, junto con los parámetros ecocardiográficos relacionados (FEVI, medición del diámetro y colapso de la vena cava inferior o estimación de la presión sistólica arterial pulmonar), se asocian con una mayor mortalidad y reingresos en estos pacientes, aun sin que se desarrolle DFR⁹. La medición y uso de estos parámetros podrían ser de utilidad en la identificación precoz de aquellos pacientes con IC y riesgo de desarrollar insuficiencia renal⁹.

5.3. SISTEMA NEUROHORMONAL Y PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

El estrés miocárdico pone en marcha la activación de distintas vías neurohormonales para contrarrestar la congestión vascular y la hipoperfusión generada por la disfunción miocárdica¹⁴. La activación del sistema simpático aumenta la contractilidad, la frecuencia cardíaca y la vasoconstricción al liberar noradrenalina, favoreciendo además, la liberación de renina. Sin embargo, una concentración elevada y mantenida de noradrenalina se asocia con un peor pronóstico y un aumento de la mortalidad^{10,14}.

Otro sistema de respuesta fundamental es el sistema renina angiotensina aldosterona. La hipoperfusión renal lo activa produciendo un aumento de la renina y,

consiguientemente, de la angiotensina II, con una vasoconstricción de la arteriola eferente que incrementa la fracción de filtración y mantiene un filtrado glomerular mínimo. Simultáneamente, se produce una elevación de las concentraciones de aldosterona que se traduce en una retención de sodio. Este sistema, aunque efectivo a corto plazo, cuando se perpetúa en el tiempo aumenta la disfunción miocárdica y la mortalidad. La aldosterona tiene un papel más allá de la retención hídrica, con importantes acciones sobre las metaloproteinasas y, con ello, sobre la fibrosis y el remodelado ventricular¹⁴. Hace ya algunas décadas nacieron los fármacos que hoy son la base del tratamiento de la IC con FEVI reducida: IECA, ARA II y bloqueantes del receptor mineralcorticoide cuya eficacia ha quedado demostrada en numerosos ensayos clínicos¹⁰.

En la IC aguda también se produce la secreción de vasopresina u hormona antidiurética como consecuencia del aumento de la osmolaridad provocado por la absorción de sodio que genera la aldosterona. La hormona antidiurética es un péptido neurohipofisario que interviene en la absorción de agua libre, controlando así el volumen sanguíneo y la presión arterial^{10,14}.

Por último, en esta compleja red neurohormonal, los péptidos natriuréticos tienen un papel fundamental y compensador. La familia de los péptidos natriuréticos comprende al menos 4 subtipos: el péptido natriurético atrial (tipo A), el péptido natriurético cerebral («*brain natriuretic peptide*» [BNP] o tipo B), y los tipos C y D. Hablaremos más detalladamente de ellos en el apartado 6.2 de biomarcadores cardíacos.

5.4. DAÑO INFLAMATORIO Y ESTRÉS OXIDATIVO

La cronificación de la IC y la afectación simultánea de otros órganos activa la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, que contribuyen a la fisiopatología de la IC¹³. La proteína C reactiva fue la primera molécula inflamatoria en relacionarse con la IC, cuyo pronóstico empeora en aquellos pacientes que muestran concentraciones elevadas y mantenidas de proteína C reactiva¹⁴. Posteriormente, se han ido implicando otras moléculas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral y algunas interleucinas (principalmente IL-1, IL6 e IL-18), que actuarían en el miocardiocito, activando mecanismos de apoptosis y necrosis¹⁴.

El endotelio desempeña un papel central en la respuesta inflamatoria frente a la congestión, produciendo radicales libres (estrés oxidativo) y liberando factores proinflamatorios y péptidos vasoactivos¹³. Estudios recientes han demostrado que aumentos breves (75 min) de la presión venosa de 30 mm Hg sobre la presión normal son suficientes para activar el endotelio e incrementar la liberación de citocinas inflamatorias (IL-1 β , factor de necrosis tumoral α e IL-6), péptidos vasoactivos (ET-1, ATII), moléculas de adhesión endotelial (VCAM-1, ICAM-1) y factores de la coagulación (vWF)⁹.

El estado inflamatorio larvado y sistémico, así como el incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno y la disminución en los sistemas de detoxificación, se acompaña de un aumento del estrés oxidativo. Una consecuencia importante del estado inflamatorio mantenido es la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), potente agente vasodilatador. Además, el exceso de especies reactivas de oxígeno y la disminución de NO favorecen la aparición de un fenotipo proinflamatorio y profibrótico, que intensifica la necrosis miocárdica^{10,14} y favorece el remodelado.

El resultado es un círculo vicioso por el que se perpetúan las alteraciones hemodinámicas y neurohormonales, con efectos perjudiciales para el propio corazón y la consecuente progresión de la IC. A su vez, el estrés oxidativo se intensifica por la disfunción de otros órganos y algunos trastornos metabólicos. Los aumentos del ácido úrico sérico incrementan la actividad enzimática de la xantina-oxidasa e intensifican el estrés oxidativo⁹.

Además de la reducción de NO, el estatus prooxidante puede provocar una mayor oxidación lipídica. La extensión de la inflamación y la activación del endotelio en diferentes territorios explicarían, además del deterioro del propio miocardio, la afectación de otros órganos que acompaña a la agudización de la IC como el riñón y el pulmón¹⁵.

5.5. REMODELADO PATOLÓGICO

El remodelado cardiaco es el proceso por el que cambios morfológicos o estructurales se acompañan de una alteración funcional. Así, ante situaciones perpetuadas de hipertensión arterial se produce hipertrofia ventricular izquierda; y las lesiones isquémicas agudas que ocasionen necrosis y posterior fibrosis se siguen de un

adelgazamiento de la pared ventricular, que puede llevar finalmente a la miocardiopatía dilatada^{10,11}. Se sabe que el «remodelado patológico» va más allá de lo macroscópico y produce alteraciones en la matriz extracelular, en las moléculas que la regulan, en los miocitos y sus miofibrillas, en las proteínas reguladoras del plegado y, probablemente, en la genética, convirtiéndolo en futura diana terapéutica en los pacientes con IC. Existen 2 elementos fundamentales que mantienen y regulan la rigidez ventricular: la matriz extracelular y los cardiomiocitos.

- Matriz extracelular: conformada por colágeno, especialmente tipo I. En la síntesis y degradación del colágeno intervienen distintas enzimas proteolíticas, metaloproteinasas, y sus inhibidores (TIMP), conformando un complejo equilibrio de síntesis y degradación del procolágeno y colágeno tipo I en la matriz extracelular¹⁶. El incremento de actividad de las metaloproteinasas conduciría a una mayor degradación de la matriz extracelular, con un remodelado ventricular conducente a la dilatación de la cámara, con la subsiguiente disfunción sistólica. Sin embargo, el predominio de la acción de los TIMP produciría menor degradación del colágeno con acentuación de fibrosis en pacientes con IC-FEP¹⁶.
- Cardiomiocitos: su rigidez se ha relacionado con una proteína del citoesqueleto, la titina. La titina tiene 2 isoformas, la N2B (más rígida) y la N2BA (más distensible). Como resultado del grado de fosforilación y el estrés oxidativo, predominaría la expresión de una u otra isoforma, lo que conduciría a un distinto remodelado cardíaco. También se está estudiando la influencia de la miosina en la función diastólica y el inotropismo⁹. Dicha influencia se basa en el hecho de que la proteína C de unión a miosina cardíaca (cMyBP-C), proteína filamentosa gruesa, modula las tasas de ciclos de puentes cruzados a través de alteraciones en su estado de fosforilación: la deficiente fosforilación de esta proteína provoca una disfunción diastólica y fenotipos que se parecen a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEP). Por lo tanto, dicha proteína C es un objetivo potencial para el tratamiento de IC-FEP¹⁷.

6. CONCEPTO DE BIOMARCADOR

Los biomarcadores son variables biológicas que aportan información sobre enfermedades concretas. En la insuficiencia cardiaca, un biomarcador puede consistir en características demográficas, pruebas de imagen cardiaca o incluso la determinación de un polimorfismo genético específico. Sin embargo, generalmente se usa el término biomarcador para referirse a sustancias circulantes que pueden determinarse mediante análisis que quedan fuera de las pruebas estándar de bioquímica y hematología usadas en el manejo clínico habitual¹⁹.

6.1. BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Actualmente, según el conocimiento existente sobre su mecanismo fisiopatológico, pueden agruparse en las categorías que aparecen a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5: Clasificación según mecanismo fisiopatológico de biomarcadores en IC

Marcadores inflamatorios	<ul style="list-style-type: none">· Proteína C reactiva· Factor de necrosis tumoral alfa (FNTα)· Fas (APO-1)· Interleucinas 1, 6 y 18
Marcadores de estrés oxidativo	<ul style="list-style-type: none">· Lipoproteínas de baja densidad oxidadas· Mieloperoxidasa· Biopirrininas urinarias· Isoprostanos urinarios y plasmáticos· Malondialdehído plasmático
Marcadores del remodelado de matriz intersticial	<ul style="list-style-type: none">· Metaloproteinasas de matriz (MMP)· Inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP)· Propéptido procolágeno I· Procolágeno III· Galectina 3
Marcadores neurohormonales	<ul style="list-style-type: none">· Sistema renina-angiotensina-aldosterona: Actividad de renina plasmática (PRA), Angiotensina II, Aldosterona· Sistema nervioso adrenérgico: Noradrenalina, Adrenalina· Arginina-vasopresina: AVP, Copeptina· Péptidos derivados de endotelina: Endotelina 1, Endotelina grande, Urocortinas I, II, III
Marcadores de lesión miocitaria	<ul style="list-style-type: none">· Troponinas I y T cardiacas· Cinasa de cadenas ligeras de miosina I

	<ul style="list-style-type: none"> · Proteínas fijadoras de ácidos grasos cardiacos · Creatincinasa, fracción MB de la creatincinasa · Albúmina modificada por isquemia
Marcadores de estrés miocárdico	<ul style="list-style-type: none"> · Péptidos natriuréticos de tipo B (BNP, NT-proBNP, proBNP) · ANP, NT-proANP, proANP de región media · Péptidos natriuréticos de tipo C (CNP, NT-proCNP) · ST2 · Adrenomedulina, proadrenomedulina de región media
Marcadores de función renal	<ul style="list-style-type: none"> · Cistatina C · Creatinina sérica · FG estimado por MDRD-4 · Albúmina, albuminuria
Otros/nuevos marcadores	<ul style="list-style-type: none"> · Factor de diferenciación del crecimiento 15 · Osteoprotegerina · Adiponectina · Coenzima Q10

Además de los biomarcadores que aparecen en la Tabla 5, de algunos de los cuales vamos a hablar en los siguientes apartados, se ha visto que para la estimación de la congestión sistémica el que parece tener un perfil más adecuado es el antígeno carbohidrato 125 (CA125)⁹ que se trata de un antígeno marcador de cáncer principalmente, pero que se ha visto presente en otras patologías como explicamos a continuación:

El CA125 es una glucoproteína sintetizada por las células epiteliales serosas, con una estructura compleja y de alto peso molecular, utilizada en el seguimiento del cáncer de ovario. Además, las concentraciones séricas de CA125 pueden elevarse en: cirrosis hepática, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria pélvica y tuberculosis. En la IC se postula como un marcador útil por su correlación con parámetros pronósticos y de congestión, aunque los mecanismos fisiopatológicos por los que se incrementan sus concentraciones no se conocen. Se postulan factores inflamatorios que activarían su producción por parte de las serosas en respuesta a la congestión y acúmulo de fluido intersticial.

6.2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Grupo de sustancias peptídicas de estructura similar, base circular común de 17 aminoácidos, pero genéticamente distintas. Hasta el momento se han identificado 4 tipos:

- Dos de origen cardiaco: péptidos natriuréticos auricular (ANP) y cerebral (BNP), que desde el punto de vista clínico son los más útiles
- Uno de origen endotelial: el péptido tipo C (CNP)
- Uno de origen en serpientes (aislado recientemente): el péptido tipo D

6.2.1. Péptido natriurético tipo A (ANP)

Hormona polipeptídica cíclica compuesta por 28 aminoácidos, sintetizada y almacenada principalmente por los miocardiocitos de las aurículas del corazón, en forma de gránulos como prohormona de 126 aminoácidos (proANP).

Cuando se segrega es dividida por una proteasa en:

- una molécula biológicamente activa (ANP)²⁰: que desaparece rápidamente de la circulación, principalmente al unirse a los receptores y mediante hidrólisis por una endopeptidasa neutra.
- un fragmento terminal de 98 aminoácidos (NT-proANP): que posee una vida media plasmática mayor y es más estable también en condiciones de laboratorio, por lo que puede utilizarse para valorar la liberación cardiaca de ANP.

La actividad del ANP está mediada por la unión a receptores específicos de membrana, con la consiguiente activación de la guanil ciclasa y la formación de GMP cíclico. Sus acciones principales son estimular la excreción urinaria de sodio y agua y un efecto vasodilatador directo²⁰.

6.2.2. Péptido natriurético tipo B (BNP)

Péptido de 32 aminoácido estructuralmente similar al ANP que inicialmente fue descubierto en el cerebro y posteriormente en el miocardio. También es sintetizado como una prohormona, proBNP (108 aminoácidos), el cual es descompuesto por una furina en las moléculas activa (BNP) e inactiva (NT-proBNP). No se almacena en gránulos, sino que se sintetiza directamente en respuesta al estrés sobre la pared auricular y ventricular²⁰.

Tanto el pro-BNP como el BNP y NT-proBNP pueden estar presentes en el miocardio y el plasma. Al igual que ocurre con el sistema hormonal del ANP, el NT-proBNP tiene una vida media mayor, por lo que parece ser un marcador más sensible. El BNP es más estable que el ANP en plasma²¹ y tiene una vida media más larga, lo que puede ser atribuido a su menor afinidad por los receptores y a una endopeptidasa neutra mediante la que es eliminado.

6.2.3. Péptido natriurético tipo C (CNP)

Contiene 22 aminoácidos, es producido por el endotelio vascular y por el miocardio y tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos sobre el músculo liso vascular²⁰. Su estructura y propiedades fisiológicas son similares a las de ANP y BNP, pero menos conocido es su papel fisiopatológico en la insuficiencia cardiaca.

6.2.4. Síntesis, regulación y acciones de los péptidos natriuréticos

El ANP y BNP son sintetizados y liberados en respuesta al estrés al que están sometidas las paredes de las aurículas y ventrículos del corazón en situaciones de sobrecarga de presión y volumen²⁰.

Tienen efectos compensadores diurético, natriurético e hipotensor puesto que contrarrestan los efectos derivados de los mecanismos reguladores que se activan en IC.

- Debido a la vasodilatación directa sobre la circulación general se reducen la precarga y postcarga y aumenta la permeabilidad del endotelio vascular. También reduce el tono simpático produciendo un descenso de catecolaminas.
- La acción natriurética y diurética son consecuencia del aumento de presión glomerular producida por vasodilatación de las arteriolas aferentes renales y vasoconstricción de las eferentes que conduce a un aumento de filtración glomerular²¹. También contribuyen a estos efectos, la inhibición de la angiotensina II en los túbulos proximales y el antagonismo sobre la hormona antidiurética (ADH) que favorece la excreción de agua y sodio.
- Además, ejercen un efecto antifibrótico que atenúa la fibrosis intersticial y la hipertrofia cardiaca, protegiendo del remodelado patológico que se produce en IC²².

6.2.5. Factores que influyen sobre las concentraciones de péptidos natriuréticos

- Factores fisiológicos: el ritmo circadiano, la edad, el sexo, el ejercicio y la postura corporal
- Fármacos: diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), agonistas adrenérgicos, hormonas tiroideas, esteroides y la ingesta de sodio
- Gran variedad de condiciones clínicas que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar sus valores. Ejemplos: insuficiencia renal, obesidad, enfermedad pulmonar.

6.2.5.1. Insuficiencia renal

Los niveles de los péptidos natriuréticos se ven elevados asociados a la reducción del filtrado glomerular que produce la insuficiencia renal. Esto ocurre en pacientes con o sin insuficiencia cardiaca asociada²³.

6.2.5.2. Obesidad

Se han observado en diferentes estudios una relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y los valores de BNP, de tal manera que los pacientes con IMC>30 tenían concentraciones más bajas para una severidad similar de fallo cardiaco²⁴.

6.2.5.3. Enfermedad pulmonar

Enfermedades pulmonares, como el *cor pulmonale*, la EPOC, el embolismo pulmonar y la hipertensión pulmonar presentan una elevación de BNP que se ha correlacionado con los cambios hemodinámicos y la disfunción ventricular derecha que se producen en estas patologías²⁵.

6.2.6. Utilidad de los péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca

6.2.6.1. Utilidad en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca

La utilidad ha sido demostrada tanto para el diagnóstico de pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca en el servicio de urgencias como en el ámbito ambulatorio. Tras la realización de una valoración clínica adecuada y en casos dudosos o de diagnóstico incierto tras dicha valoración, estaría indicada la determinación de los péptidos

natriuréticos. Esta determinación parece ser más eficaz en los casos de IC *de novo* sin tratamiento farmacológico previo. La utilidad de esta determinación reside en su elevado valor predictivo negativo, ya que con concentraciones normales sería altamente improbable el diagnóstico de insuficiencia cardiaca²⁶.

Es por esto por lo que la principal aplicabilidad de las concentraciones de los péptidos natriuréticos es la de descartar el diagnóstico de IC. Para saber el punto de corte óptimo de exclusión, son muchos los estudios que lo han examinado llegando a umbrales diferentes en función de si es una IC aguda o una IC crónica, con el fin de minimizar los falsos negativos:

- Pacientes con inicio agudo o empeoramiento, el punto de corte de exclusión óptimo, es de 300 pg/ml para el NT-proBNP y 100 pg/ml para el BNP en las actuales guías europeas de IC.
- Pacientes que presentan formas no agudas, el punto de corte de exclusión óptimo sería de 125 pg/ml para el NT-proBNP y 35 pg/ml para el BNP¹.

6.2.6.2. Utilidad en el pronóstico de insuficiencia cardiaca

Sus niveles séricos se elevan en la insuficiencia cardiaca congestiva en relación con el grado de disfunción ventricular y la severidad de su sintomatología. Es por esto por lo que se ha visto que son buenos marcadores pronósticos en pacientes con fracción de eyección deprimida, pero no tanto en aquellos con insuficiencia cardiaca con función ventricular conservada. Esta capacidad pronóstica es aplicable tanto a pacientes con insuficiencia cardiaca aguda como crónica y ha sido demostrada por diversos estudios²⁶.

6.2.6.2.1. Insuficiencia cardiaca aguda

Mediante diferentes estudios llevados a cabo en este ámbito (el estudio ADHERE²⁷, el trabajo de Harrison et al²⁸, entre otros), han llegado a la conclusión de que la elevación persistente de los valores en el momento del alta, con independencia de que los pacientes hubieran presentado mejoría clínica durante el ingreso, definirían al grupo de pacientes con alto riesgo de muerte o reingreso.

6.2.6.2.2. Insuficiencia cardiaca crónica

En el caso de la insuficiencia cardiaca crónica debido a que las poblaciones utilizadas en los diferentes estudios son muy heterogéneas, así como los eventos cardiovasculares y

los análisis estadísticos, no se puede extrapolar sus resultados a la práctica clínica habitual. En definitiva, no se pueden dar recomendaciones pronósticas exclusivamente basadas en los valores obtenidos de los péptidos natriuréticos²⁶.

6.3. CISTATINA C

La cistatina C (CisC) es una proteína inhibidora potente y reversible de la familia C1 de cisteinoproteasas, de bajo peso molecular y de aproximadamente 13 kD con 122 aminoácidos. Es producida por todas las células nucleadas y se encuentra en altas concentraciones en los líquidos biológicos (especialmente en saliva, lágrimas y semen). Su pequeño peso molecular y su carga positiva a pH fisiológico permiten que se filtre libremente en el glomérulo y posteriormente se reabsorba y catabolice casi completamente en el túbulo proximal, de manera que sólo una pequeña cantidad se excreta en orina. Por su ritmo constante de producción, la filtración glomerular libre y la ausencia de secreción tubular, cistatina-C tiene el potencial de ser un marcador de filtrado glomerular muy potente. Gracias a técnicas de inmunoanálisis, su determinación en suero es fácil.

El interés por esta sustancia ha aumentado, en especial como marcador de función renal, aunque también tiene su utilidad en enfermedad cardiovascular²⁶. Dado que el objeto de esta revisión bibliográfica es la insuficiencia cardiaca, explicaremos este apartado sin olvidar que la presencia de insuficiencia renal crónica (IRC) incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular y por ello, marcadores de función renal se utilizan también como marcadores del riesgo cardiovascular (RCV). Este es el caso de la CisC.

6.3.1. Marcador de riesgo cardiovascular

Diversos estudios han comprobado que existe correlación entre valores elevados de CisC y morbimortalidad cardiovascular. Un ejemplo de ello es el *Cardiovascular Health Study* el cual, incluyó a 4.637 adultos mayores de 65 años, no ingresados, a los que se realizó un seguimiento de unos 8-9 años aproximadamente y en los que se evaluó la utilidad de la CisC como predictor de morbimortalidad cardiovascular²⁹. Las conclusiones que se sacaron fueron:

- Valores elevados de CisC superiores a 1,29 mg/dl demostraron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad global y cardiovascular, convirtiendo a la CisC en un marcador pronóstico más potente que la creatinina.
- Se observó una relación entre CisC y mortalidad cardiovascular lineal mientras que la relación con la creatinina fue en curva "J". Por lo que, se concluyó que la CisC, era un fuerte predictor del riesgo de eventos cardiovasculares y muerte en personas de edad avanzada mayor que la creatinina.

6.3.2. Valor pronóstico en insuficiencia cardiaca

La CisC también ha demostrado tener un valor predictivo pronóstico en esta patología. Son diversos los estudios que lo han demostrado. Algunos ejemplos son:

- En 2005, Shlipak et al³⁰ publicaron el primer estudio en el que se observó que la CisC era un potente predictor de mortalidad mayor que la creatinina en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca crónica, independientemente del filtrado glomerular.
- En el trabajo de Tang³¹ en el que se estudió pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable con FEVI deprimida (FE<35%), la Cistatina C también otorgó un peor pronóstico, de manera que aquellos pacientes con niveles por encima de la media tenían mayor riesgo de mortalidad o reingreso. Además, se observó una asociación con un mayor deterioro de la función diastólica del ventrículo izquierdo y de la función sistólica del ventrículo derecho. En pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca aguda también se ha visto este comportamiento³¹.

6.3.3. Hipótesis fisiopatológica

La principal hipótesis fisiopatológica es proponer su valor como marcador de función renal, pero en relación con IC vemos que, aunque no se conoce con exactitud su mecanismo etiopatogénico, parece que esta enzima participa en el catabolismo celular de proteínas que intervienen en la inflamación y el remodelado vascular arterial, de tal manera que se ha observado relación entre la presencia de rigidez arterial y los niveles de CisC.

Por otra parte, también se ha analizado su implicación en el remodelado ventricular. Se ha observado una relación entre la CisC y la hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica, parámetros ecocardiográficos de dicho remodelado³¹.

6.4. FACTOR DE CRECIMIENTO HEPATOCITARIO (HGF)

El HGF es una glicoproteína derivada del mesénquima, que inicialmente fue conocida como un potente estimulador de la proliferación de hepatocitos. En recientes estudios, se ha visto que el HGF podría tener una función destacada en la patogenia de la enfermedad cardiovascular debido a sus propiedades antiapoptóticas, antifibróticas y proangiogénica, participando en dos procesos fundamentales en la historia natural de la insuficiencia cardiaca: el remodelado ventricular y la disfunción endotelial³².

Se han visto concentraciones séricas elevadas de HGF en pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio, las cuales se han relacionado con un aumento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo en el seguimiento de estos pacientes. Con estos hallazgos podría decirse que el HGF tendría un valor predictivo de remodelado adverso. El HGF actuaría también sobre el metabolismo del colágeno, activando enzimas proteolíticas tales como las metaloproteinasas-1 (MMP-1) e inhibiendo el TGF-beta, favoreciendo de esta manera la degradación del colágeno y reduciendo la fibrosis miocárdica.

A nivel vascular, hay estudios que sugieren que el HGF podría contribuir a la protección y reparación del endotelio vascular. Se han observado concentraciones altas de HGF en sujetos hipertensos, lo que indicarían que la secreción de HGF podría elevarse en respuesta a la presión arterial alta como un sistema de contrarregulación contra la disfunción endotelial²⁶.

Además, se ha observado que los niveles de HGF podrían tener un valor pronóstico. En el estudio de Lamblin et al³³, en el que se analizaron 529 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con FE reducida, el HGF demostró ser un marcador pronóstico, de tal manera que los pacientes con concentraciones de HGF > 802 pg/ml presentaron mayor mortalidad cardiovascular y global. Asimismo, el HGF también se asoció con otros marcadores de gravedad de IC, como son la clase funcional de la NYHA y la FEVI y otras variables como los niveles de BNP³³.

6.5. TROPONINA T ULTRASENSIBLE

La troponina T es una de las 3 subunidades formadoras de las troponinas cardíacas (Tn). Las Tn son proteínas globulares de gran tamaño responsables de la regulación de la contracción del músculo cardíaco. Las 3 subunidades polipeptídicas de las que están compuestas son:

- troponina C (fijadora del calcio)
- troponina I (inhibidora de la interacción de actina-miosina)
- troponina T (fijadora de tropomiosina).

Estas proteínas son liberadas al torrente sanguíneo ante fenómenos de isquemia miocárdica y necrosis, ya que se produce la pérdida de la integridad de la membrana celular y liberación de las Tn. Es por esto que, desde hace mucho tiempo, su elevación se ha asociado a necrosis miocárdica y han demostrado ser un excelente marcador diagnóstico y pronóstico en los síndromes coronarios agudos.

En la actualidad, el interés viene por la relación entre las Tn y la insuficiencia cardíaca, gracias a su papel en la detección de daño miocárdico, generalmente subclínico, en pacientes con insuficiencia cardíaca tanto aguda como crónica. Existen evidencias de que niveles circulantes medibles de Tn en estos grupos de pacientes se asociarían a mayor severidad de enfermedad y peor pronóstico²⁶.

Además, con la introducción de los nuevos test ultrasensibles de troponina (presentan una sensibilidad mucho mayor con unos límites de detección de picogramos por mililitros), el número de pacientes con niveles de troponina elevados se está incrementando, incluso en la población general. Estos test ultrasensibles permitirían predecir los episodios clínicos adversos (principalmente muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca) dentro de un margen de concentraciones muy bajas que previamente no eran detectables por el método tradicional. De esta manera, podría haber un notable paralelismo con los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP o NT-proBNP)²⁶.

En insuficiencia cardíaca, Missov et al³⁴, en 1997, fueron los primeros investigadores en detectar un aumento de los niveles circulantes de TnI en pacientes con IC fuera del contexto de isquemia clínicamente aparente. Hallazgos similares se obtuvieron por Latini et al³⁵ procedentes del estudio Val-HeFT. En este estudio se vio que con la

utilización de métodos de alta sensibilidad (hsTnT) se detectaban cifras elevadas de Tn en un porcentaje mucho mayor de pacientes que las detectadas por los métodos estándar. La detección de hsTnT resultó ser el predictor más importante de mortalidad entre todos los factores de riesgo analizados, conservando su valor pronóstico en concentraciones previamente indetectables por los métodos estándar. Además, la adición de esta hsTnT a modelos pronósticos con factores de riesgo clásicos mejoró de forma significativa esta discriminación pronóstica³⁵.

Asimismo, se ha observado que las variaciones de Tn en pacientes con IC crónica estable también tienen valor pronóstico. En el trabajo de Miller et al en el que se realizaron durante 2 años determinaciones seriadas ambulatorias de TnT cada 3 meses, se constató que los casos en los que se producía un incremento de los niveles de TnT mayor del 20% o que se hacían detectables durante el seguimiento, presentaban mayor riesgo de mortalidad, reingreso o necesidad de trasplante cardiaco que aquellos en los que se producía un descenso³⁶.

En cuanto a los **mecanismos** que puedan explicar la elevación de los Tn circulantes en pacientes afectados de ICC, se han propuesto múltiples:

- La lesión cardiaca continuada sería un factor determinante, independiente de una etiología isquémica de la enfermedad³⁶. La distensión de los miocitos cardiacos podría dar lugar a una fuga de la acumulación citosólica de troponinas como consecuencia de una pérdida transitoria de la integridad de la membrana celular.
- Un aumento de la precarga produciría alteración de los canales del calcio que daría como resultado la activación de enzimas proteolíticas intracelulares que degradarían Tn liberándola a la circulación³⁷.
- Varios sistemas neuroendocrinos (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema simpático, endotelina) y mecanismos inflamatorios que están activados también crónicamente en los pacientes con insuficiencia cardiaca, podrían contribuir a producir la lesión de los miocitos y la muerte celular.

6.6. MARCADORES DE DAÑO RENAL

Como ya avanzábamos con el caso de la Cistatina C, la presencia de IRC aumenta la morbilidad y mortalidad cardiovascular y por ello marcadores de daño renal también resultan interesantes en nuestra patología a revisión, la IC.

6.6.1. NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*)

De entre todos los biomarcadores que están siendo estudiados NGAL es probablemente el que más interés ha generado. NGAL es una proteína de 25 kD de la familia de las lipocalinas que se une covalentemente a la gelatinasa de los neutrófilos³⁸. Su expresión en diversos tejidos como riñón, pulmón, estómago o colon es habitualmente en muy bajas concentraciones, encontrándose en niveles muy superiores en riñones con daño isquémico o tóxico. Se detecta en orina precozmente, a las pocas horas tras la lesión renal, siendo el nivel máximo a las 6 horas y pudiendo encontrar niveles elevados durante varios días (esto se debe a que NGAL tiene un papel en el tráfico de hierro durante la regeneración del epitelio renal). NGAL se produce a nivel intrarenal en el túbulo, específicamente en la porción gruesa ascendente del asa de Henle y en el tubo colector, se filtra a nivel glomerular y se reabsorbe en el túbulo proximal por un mecanismo dependiente de megalina³⁹. Así pues, NGAL tanto en plasma como en orina puede ejercer un efecto a nivel de los procesos moleculares y celulares que ocurren durante el fracaso renal agudo (FRA) y la determinación de sus niveles se ha utilizado para intentar detectar de manera precoz la aparición del FRA.

6.6.2. IL-18 (*Interleucina 18*)

La interleucina 18 es una citoquina proinflamatoria de 22 kD que aumenta en riñón tras daño inducido por isquemia-reperfusión o nefrotóxicos por un mecanismo dependiente de caspasa-1. IL-18 se produce como una procitoquina que debe ser activada proteolíticamente por la caspasa-1 antes de su secreción³⁸. La IL-18 promueve daño tisular agudo a través de NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), induciendo la sobreexpresión de otros mediadores inflamatorios como TNF- α , que conducen a la infiltración intrarenal por macrófagos y neutrófilos⁴⁰. IL-18 se eleva en las primeras 6 horas tras la lesión renal y alcanza su pico a las 12-18 horas. IL-18 podría ser una diana adecuada en el FRA por su papel prominente

en el proceso inflamatorio que exagera el daño renal durante la fase de extensión del mismo³⁸.

6.6.3. KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)

KIM-1 es una glicoproteína transmembrana de 38.7 kD que contiene mucina y dominios de inmunoglobulina. Su expresión basal es muy baja en el riñón normal, pero aumenta de forma marcada en células tubulares tras daño isquémico o tóxico. KIM-1 puede encontrarse en células epiteliales proliferativas desdiferenciadas del túbulo proximal 48 horas tras la lesión renal. El componente extracelular de KIM-1 se libera de la membrana por un mecanismo dependiente de metaloproteínasa de matriz (MMP). Este es el mecanismo por el cual se produce el aumento de KIM-1 que aparece tras el daño renal isquémico o tóxico⁴¹.

KIM-1 no es sólo un marcador de daño renal, sino que parece ejercer un papel funcional en la biología molecular y celular del FRA. La expresión de KIM-1 confiere un fenotipo fagocítico en células cultivadas de riñón, promoviendo la fagocitosis de cuerpos apoptóticos y restos necróticos. Se ha propuesto por ello que KIM-1 puede jugar un papel en la regeneración tubular y la recuperación renal tras el FRA. Este papel es congruente con el pico tardío de concentración de KIM-1 en orina que se produce en el FRA, dos o tres días tras la lesión³⁸. Las intervenciones farmacológicas destinadas a promover el efecto de KIM-1 podrían ser beneficiosas facilitando la limpieza de detritos en los túbulos lesionados.

6.6.4. L-FABP (Liver-type fatty acid binding protein)

L-FABP es una proteína de 14 kD. Su gen se expresa en condiciones normales en el córtex renal y la proteína se produce fundamentalmente en el túbulo proximal. La función principal de L-FABP se relaciona con el metabolismo de los ácidos grasos pero actúa también como un agente renoprotector⁴¹. L-FABP tiene propiedades antioxidantes y su expresión se induce por la hipoxia. En modelos animales se ha demostrado que L-FABP reduce la gravedad del daño renal isquémico. Se ha propuesto que L-FABP es capaz de ligar peróxidos y promover su paso desde el interior celular a la luz tubular, protegiendo así al epitelio tubular del daño producido por las especies reactivas de oxígeno⁴².

L-FABP se eleva precozmente en orina tras la lesión renal y alcanza su pico aproximadamente en 6 horas³⁸.

7. PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

A pesar de los avances en el tratamiento, la IC tiene un pronóstico adverso, el cual va a depender de la naturaleza de la enfermedad cardiaca subyacente y la presencia o ausencia de un factor desencadenante susceptible de tratamiento. Cuando se identifica y elimina uno de estos últimos, las perspectivas de supervivencia inmediata son mucho mejores que cuando la insuficiencia cardiaca ocurre sin ningún factor precipitante conocido. En general, se estima que una vez establecido el diagnóstico de IC la mortalidad es del 50-60% a los 4 años, siendo especialmente alta en los 3 primeros meses tras el diagnóstico, con un riesgo de muerte súbita 5 veces mayor. En los casos más graves, la mitad morirá al año siguiente del diagnóstico⁴³.

7.1. MODELOS CLÍNICOS PREDICTIVOS

Los modelos pronósticos son herramientas que complementan el juicio de un clínico experto, en relación con la probabilidad de tener un evento adverso como muerte o reingreso hospitalario.

En insuficiencia cardiaca, debido a que se trata de una enfermedad con mal pronóstico a pesar de las mejoras en el tratamiento, se ha intentado identificar a los pacientes de mayor riesgo con el fin de adecuar su tratamiento y realizar un enfoque más racional. Para ello, a partir de factores de riesgo identificados en otros estudios, se han creado distintos modelos pronósticos para estratificar el riesgo de muerte en pacientes con IC. Entre ellos encontramos:

- Modelo propuesto por Bouvy⁴⁴, basado en datos clínicos fáciles de obtener como son la edad, sexo, peso, clasificación NYHA, antecedentes de DM, insuficiencia renal, presión arterial, presencia de edemas de EEII y el uso de betabloqueantes. Se obtuvo una capacidad pronóstica a los 18 meses de seguimiento de 152 pacientes con insuficiencia cardiaca muy buena con un área bajo la curva de 0,84 (IC 95%, 0,77 –0,90), lo que indicaba que se podía estratificar adecuadamente a los pacientes con IC en función de su riesgo a corto plazo de muerte⁴⁴. El inconveniente de este ensayo es que los sujetos fueron reclutados de forma

aleatorizada, por lo que podrían no ser verdaderamente representativos de la población general.

- Otro modelo pronóstico fue realizado a partir de una muestra retrospectiva de pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada procedentes del estudio EFFECT: estudio retrospectivo⁴⁵ de 4031 pacientes comunitarios que presentaron insuficiencia cardíaca en múltiples hospitales en Ontario, Canadá (2624 pacientes en la cohorte de derivación de 1999-2001 y 1407 pacientes en la cohorte de validación de 1997-1999), que habían sido identificados como parte del estudio *Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment* (EFFECT). Incluía además diferentes comorbilidades y datos analíticos y evaluaba la mortalidad a 1 mes y 1 año. Fueron marcadores de mal pronóstico: la edad avanzada, la presión arterial sistólica, la frecuencia respiratoria, la urea, la hiponatremia, enfermedades cerebrovasculares, EPOC, cirrosis hepática, demencia y cáncer. Se estableció un modelo pronóstico a partir de estas variables otorgando una puntuación y clasificando a los pacientes según el riesgo de mortalidad. Los sujetos con muy bajo riesgo presentaron una mortalidad del 0,4% a los 30 días y 7.8% al año. En cuanto a los pacientes de muy alto riesgo la mortalidad a los 30 días fue del 59% y al año del 78%⁴⁵.
- Otros modelos, como el Seattle Heart Failure Model,⁴⁶ añaden como variables la terapia farmacológica a las características clínicas y datos de laboratorio y realiza una estimación de supervivencia a 1, 2 y 3 años probablemente más precisa que los anteriores, con un área bajo la curva de 0,729 (IC 95%, 0,714- 0,744). Este modelo también permite estimar el beneficio de la adición de medicamentos o dispositivos de régimen terapéutico de forma individual a un paciente. Como inconvenientes tendríamos que, se basa en cohortes de pacientes procedentes de ensayos clínicos y que precisa de una herramienta específica para realizar los cálculos⁴⁶.

El hecho de que todos estos modelos pronósticos tengan limitaciones y no consigan predecir de forma exacta el riesgo, ha llevado al uso de un panel de biomarcadores. Este panel es una alternativa muy atractiva y racional que puede mejorar la capacidad pronóstica en estos pacientes, reflejando los diferentes aspectos fisiopatológicos de este complejo síndrome.

7.2. PANEL DE BIOMARCADORES EN IC

Un panel de biomarcadores lo componen un conjunto de biomarcadores que expresan diferentes aspectos de una enfermedad. Como cada uno de ellos está implicado en procesos fisiopatológicos diferentes, su uso combinado da más información del grado de afección del individuo proporcionando datos complementarios y permitiendo abordar la enfermedad desde diferentes puntos de vista, mejorando así la capacidad pronóstica. Además, la combinación de marcadores aporta información que compensa las limitaciones de cada prueba individual.

En relación con la enfermedad que nos ocupa esta revisión bibliográfica, la IC, hay numerosos estudios que abordan este tema. Algunos ejemplos son:

- En el estudio de Manzano-Fernandez⁴⁷: se evaluó el papel de 3 biomarcadores (NT-proBNP, Císc y TnT) en una muestra de 138 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. Se observó cómo al combinar la información pronóstica proporcionada por los 3 biomarcadores, se produce un incremento de riesgo paralelo al nº de biomarcadores elevados, siendo de 2,37 veces para aquellos pacientes con 2 biomarcadores elevados y de 3,64 veces si tenían elevados los 3, comparados con aquellos otros pacientes que tenían concentraciones normales de todos los biomarcadores.
- En un estudio similar de la Clínica Mayo⁴⁸, se confirmaron las observaciones anteriores. En este trabajo se analizaron BNP, TnT y proteína C reactiva en una muestra de 593 pacientes con insuficiencia cardiaca (hospitalizados en el 70%) y se realizó un seguimiento de 1 año. Se demostró que cada biomarcador aumenta el valor pronóstico sobre los factores de riesgo clásicos y que el número óptimo de biomarcadores sería 2, siendo en este caso BNP y proteína C reactiva la mejor combinación (área bajo la curva: 0,810). La adición de otros no añadiría información sustancial⁴⁸.

Sin embargo, existen estudios en los que se demuestran que al combinar los 3 biomarcadores mejoraba de forma significativa la estratificación de riesgo de muerte respecto a los factores de riesgo clásicos con o sin NT-proBNP:

- Pascual Figal et al⁴⁹, realizaron un estudio en el que se analizó sobre una muestra de 136 pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca descompensada, predominantemente en clase funcional leve (I-II NYHA), los siguientes

biomarcadores: NT-proBNP, hsTnT y sST2. Tras un seguimiento de 739 días, los pacientes con los 3 biomarcadores elevados tenían un 53% probabilidad de morir en comparación con los que no tenían ningún biomarcador elevado cuya supervivencia era del casi 100%. Además, al añadir los 3 biomarcadores se mejoraba de forma significativa la estratificación de riesgo de muerte respecto a los factores de riesgo clásicos, de tal manera que el modelo de multimarcadores en el que se añadían a los factores de riesgo clásico los 3 biomarcadores presentaba mejor área bajo la curva 0,906 (IC 95% 0,839 – 0,963)⁴⁹

Pese a que la evaluación mediante multibiomarcadores es prometedora, contribuyendo a mejorar la estratificación de riesgo de estos pacientes e identificar de forma precoz los sujetos más frágiles para un seguimiento más estricto, estaría pendiente la validación de estos resultados mediante más estudios antes de que en un futuro puedan incorporarse a la práctica clínica diaria.

Para finalizar, cabe destacar la existencia de paneles de marcadores por proteómica o genética (miRNAs) que están constituyendo en la actualidad la base hacia direcciones futuras en lo que a paneles se refiere.

- Un ejemplo de esto es el estudio de Mischak H et al⁵⁰, que viene a concluir en el desarrollo de un panel por proteómica compuesto por marcadores peptídicos urinarios capaces de discriminar a los pacientes predispuestos a mejorar su función renal a lo largo del tiempo y posiblemente a ser tratados con una terapia más específica o menos agresiva. Llegaron a este resultado con un estudio en el que se utilizó electroforesis capilar junto con espectrometría de masas (CE-MS) para evaluar el peptidoma en orina de pacientes con diferentes tipos de enfermedades renales. En total, 376 pacientes con una pendiente / año entre - 1.5% y + 1.5% fueron designados como no progresores o estables, mientras que 177 pacientes con una pendiente / año > 5% fueron designados como pacientes con una TFGe (Tasa de filtración glomerular estimada) mejorada para el estado de descubrimiento y validación de biomarcadores. Se detectaron 384 fragmentos peptídicos significativos mediante la comparación de los datos CE-MS de los pacientes estables y aquellos con función renal mejorada en la cohorte de desarrollo del estudio. De estos 384, se utilizó un conjunto de 141 péptidos

con información de secuencia de aminoácidos disponible para generar un panel de clasificación. El panel de biomarcadores se aplicó a la cohorte de validación del estudio, logrando un valor de área moderada bajo la curva (AUC) de 0,85 (81% de sensibilidad y 81% de especificidad).

8. CONCLUSIONES

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad que, pese a llevar estudiándola años, sigue suponiendo un reto para la investigación clínica. Son múltiples los conocimientos que se tienen sobre sus mecanismos fisiopatológicos, sus formas de presentación, su clínica, su clasificación, su tratamiento...pero son múltiples también los detalles que quedan por descubrir.

En esta revisión bibliográfica hemos pretendido recopilar información disponible sobre la IC en su conjunto, centrándonos sobre todo en el papel de los biomarcadores enfocados a mejorar el manejo de los pacientes afectados por esta patología. La conclusión a la que llegamos es que todavía es un campo en el que profundizar e investigar antes de poder extrapolar los resultados de manera segura y concluyente a la población.

La IC sigue suponiendo un reto para los profesionales pese a que día a día, le vamos comiendo terreno y nos vamos armando más adecuadamente para hacerle frente. El futuro de los pacientes cardiopatas va mejorando conforme vamos avanzando en las herramientas terapéuticas y pronósticas, pero todavía hay mucha vida que ganarle a la insuficiencia cardiaca en favor de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
2. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:649-56.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics. 2013 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127:6-245.
4. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803-69.
5. Montes-Santiago J, Álvarez J, Rey G, Mediero M, Corral E, Miguélez D, et al. Diferencias geográficas en la mortalidad por insuficiencia cardíaca en España. Matizando la paradoja española. *Rev Clin Esp.* 2010; 210 Supl:250.
6. Montes-Santiago J, Arévalo Lorido JC, Cerqueiro González JM. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca aguda. *Med Clin (Barc).* 2014;142(Supl 1):3-8.
7. Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:429-39.
8. Cruz González I, Martín Moreiras J, Pabón Osuna P, Martín Luengo C. Concepto de insuficiencia cardiaca. *Med Clin (Salamanca).* 2013;11(35):2121-6
9. Sánchez-Marteles M, Rubio Gracia J, Giménez López I. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda: un mundo por conocer. *Rev Clin Esp.* 2016;216(1):38-46.

10. Mc Murray J, Komajda M, Anker S, Gardner R. Insuficiencia cardiaca: epidemiología, fisiopatología y diagnóstico. En: Camm AJ, Lüscher TF, Serrus PW, editores. Tratado de medicina cardiovascular de la European Society of Cardiology. Madrid: European Society of Cardiology; 2006. p. 750-3.
11. Ponikowski P, Jankowska EA. Patogenia y presentación clínica de la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:331-7.
12. Mullens W, Abrahams Z, Skouri H, Francis GS, Taylor DO, Starlyng RC et al. Elevated intraabdominal pressure in acute decompensated heart failure: A potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:300-6.
13. Gnanaraj JF. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome. *Kidney Int*. 2013;83:384-91.
14. Levigne B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heartfailure. *N Engl J Med*. 1990;323:23641.
15. Ganda A, Onat D, Demmer RT, Wan E, Vittorio TJ, Sabbah HN et al. Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7:66-74.
16. López B, Gonzalez A, Querejeta R, Iarman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *JACC*. 2006;48:89-96.
17. Rosas P, Liu Y, Abdalla MI, Thomas C, Kidwell DT, Dusio GF, et al. Phosphorylation of cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function. *Circ Heart Fail*. 2015;8:582-94.
18. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, Natale L, Russo MA, Pieroni M et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's Disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med*. 2001;345:25-32.
19. Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(6):635-9
20. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:561-76
21. Murdoch DR, Byrne J, Farmer R, Morton JJ. Disparity between studies of the stability of BNP in blood: comparison of endogenous and exogenous peptide. *Heart* 1999;81:212-

21. Jensen K.T., Carstens J., Pedersen E.B. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998;274:F63–F72.
22. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, Kasahara M, Hashimoto R, Katsuura G, Mukoyama M, Itoh H, Saito Y, Tanaka I, Otani H, Katsuki M. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(8):4239
23. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1111
24. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005;112:2163
25. Boudestein LC, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Hoes AW. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1182–8
26. Matía Sanz MT. Valor pronóstico de un panel de biomarcadores en insuficiencia cardiaca. Universidad de Zaragoza. Servicio de Publicaciones. ISSN 2257-7606.
27. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1943
28. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002;39:131-8
29. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-60
30. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Jenny NS, Stehman-Breen CO, Newman AB, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:268–7
31. Tang WHW, Van Lente F, Shrestha K, Troughton RW, Francis GS, Tong W et al. Impact of myocardial uncton on cystatin c measurements in chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2008;14:394-399

32. Nakamura Y, Morishita R, Kigali J, Kida I, Auki M, Moriguchi A, et al. Expresión of local hepatocyte growth factor system in vascular tisúes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215:483-488
33. Lamblin N, Susen S, Dagorn J, et al. Prognostic significance of circulating levels of angiogenic cytokines in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2005;150:137-43
34. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2953-8
35. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-9
36. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Jaffe AS. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1715-21
37. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001;103:2035-7
38. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:147-155
39. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365:1231-1238
40. Wu H, Craft ML, Wang P, Wyburn KR, Chen G, Ma J, Hambly B, Chadban SJ. IL-18 contributes to renal damage after ischemia reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2331-2341
41. Torregrosa IA, Sáez GT, Carrasco AM, Montoliu C. Biomarcadores precoces de fracaso renal agudo tras angiografía coronaria o cirugía cardiaca en pacientes con síndrome coronario o fallo cardiaco agudo. Departamento de bioquímica y biología molecular. Roderic Universitat de Valencia 2015.
42. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, Kimura K, Fujita T, Kinukawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinozaki N, Ohshima S, Sugaya T. Renal L-type

fatty acid—binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2894-2902

43. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318–1327

44. M L Bouvy, E R Heerdink, H G M Leufkens, A W Hoes. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89:605–609

45. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting Mortality Among Patients Hospitalized for Heart Failure: Derivation and Validation of a Clinical Model. *JAMA* 2003;290:2581-2587

46. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation* 2006;113;1424-1433

47. Manzano-Fernández S, Boronat-Garcia M, Albaladejo-Otón MD, Pastor IP, Pastor-Pérez FJ et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2009 Jun 15;103(12):1753-9.

48. Dunlay SM, Gerber Y, Weston SA, Killian JM, Redfield MM, Roger VL. Prognostic value of biomarkers in heart failure: application of novel methods in the community. *Circ Heart Fail* 2009;2:393-400

49. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, et al. Soluble ST, 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;13:718-725

50. Mischak H, Markoska K, Pejchinovski M, Pontillo C, Zürbig P et al. Urinary peptide biomarker panel associated with an improvement in estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 751–759