



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Universitat Autònoma de Barcelona**  
**Departament de Medicina**

**Programa de doctorado en Medicina**

**MODELOS PREDICTIVOS DE  
MORTALIDAD Y REINGRESO EN  
PACIENTES CON INSUFICIENCIA  
CARDÍACA CRÓNICA CON FRACCIÓN  
DE EYECCIÓN INTERMEDIA Y  
PRESERVADA**

**Tesis para la obtención del título de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona, elaborada y presentada por Ana Belén Méndez Fernández**

**Directores: Dra. M. Eulàlia Roig Minguell, Dr. Joan Cinca Cuscollola**

**Tutor: Dr. Joan Cinca Cuscollola**

**Barcelona, Octubre de 2018**



*“Lo esencial es invisible a los ojos”*

*El Principito*



MODELOS PREDICTIVOS DE MORTALIDAD Y  
REINGRESO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA  
CARDÍACA CRÓNICA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN  
INTERMEDIA Y PRESERVADA



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Programa de doctorado en Medicina**

Tesis para la obtención del título de Doctor por la Universitat  
Autònoma de Barcelona, elaborada y presentada por  
Ana Belén Méndez Fernández

Directores: Dra. Eulàlia Roig Minguell y Dr. Joan Cinca Cuscollola  
Barcelona, Octubre de 2018



***A os meus pais***

***A miña irma***



La Dra. Eulàlia Roig Minguell y el Dr. Joan Cinca Cusculola. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona,

Declaran que Ana Belén Méndez Fernández ha realizado bajo su supervisión los estudios presentados en la disertación “Modelos predictivos de mortalidad y reingreso en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección intermedia y preservada”, estructurado siguiendo la normativa para obtener el grado de Doctor, y estando listo para ser presentados ante un Tribunal.

Director

Eulàlia Roig Minguell

Co-director

Joan Cinca Cusculola

Barcelona, Octubre de 2018



---

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	3
ABREVIACIONES .....	5
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
1.1. CONCEPTO Y DEFINICIONES.....	11
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	15
1.3. FISIOPATOLOGÍA .....	16
1.4. DIAGNÓSTICO .....	25
<b>1.4.1. DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN .....</b>	<b>28</b>
<b>1.4.2. BIOMARCADORES .....</b>	<b>30</b>
<b>1. BIOMARCADORES DE LESIÓN MIOCÁRDICA .....</b>	<b>32</b>
<b>2. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN .....</b>	<b>36</b>
<b>3. BIOMARCADORES DE ESTRÉS MECÁNICO .....</b>	<b>37</b>
<b>4. BIOMARCADORES DE REMODELADO Y FIBROSIS.....</b>	<b>44</b>
1.5. TRATAMIENTO.....	46
1.6. PRONÓSTICO .....	49
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>53</b>
2.1. Hipótesis:.....	55
2.2. Objetivo principal:.....	55
2.3. Objetivos secundarios:.....	55
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>57</b>
3.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO .....	59
3.2. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	59
3.3. SEGUIMIENTO .....	60
3.4. BIOMARCADORES .....	61
<b>3.4.1. NT-proBNP.....</b>	<b>61</b>

3.4.2. Troponina cardíaca alta sensibilidad (hsTnT) .....	63
3.4.3. GDF-15 .....	64
3.4.4. Galectina-3.....	65
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	66
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>69</b>
4.1. COHORTE GLOBAL: ICFEr (FEVI<40%), ICFEmr (FEVI 40-49%) e ICFEp (FEVI>50%).....	71
4.2. COHORTE FEVI REDUCIDA (FEVlr, FE<40%) VERSUS FEVI INTERMEDIA-PRESERVADA (FEVlp-mr, FE >40%). .....	75
4.3. COHORTE FEVI >40%: FEVI preservada (FEVI>50%) y FEVI intermedia (FEVI 40-49%).....	83
4.3.1. EVENTOS .....	88
4.3.2. BIOMARCADORES .....	92
4.4. MODELOS PREDICTIVOS.....	98
4.4.1. MODELO PREDICTIVO PARA MORTALIDAD GLOBAL .....	98
4.4.2. MODELO PREDICTIVO PARA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR.....	103
4.4.3. MODELO PREDICTIVO PARA REINGRESO .....	108
4.4.4. MODELO PREDICTIVO PARA ENDPOINT COMBINADO (MUERTE Y REINGRESO) .....	108
4.4.5. OTROS MODELOS PREDICTIVOS .....	109
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>113</b>
5.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	115
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO....	117
5.3. MODELOS CLÍNICOS Y BIOMARCADORES.....	121
5.4. IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL ESTUDIO .....	127
5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	129
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>131</b>

<b>7. LÍNEAS DE FUTURO .....</b>	<b>135</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>139</b>
<b>9. AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>173</b>



**Antecedentes:** La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada e intermedia (ICFEp, ICFEmr) es un diagnóstico frecuente y responsable de un gran número de consultas e ingresos. Los mecanismos fisiopatológicos no están claros, lo que dificulta un tratamiento específico. No existen predictores de mortalidad y reingreso robustos que permitan identificar de forma precoz a los pacientes de mayor riesgo. Se han introducido diferentes biomarcadores en la práctica clínica habitual, siendo indiscutible el papel de los péptidos natriuréticos.

**Objetivo:** Evaluar predictores de mortalidad y reingreso en una cohorte de pacientes con ICFEp e ICFEmr en seguimiento durante 5 años en una unidad de insuficiencia cardíaca (UIC).

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio pacientes con ICFEp e ICFEmr evaluados por primera vez en la UIC y se obtuvieron muestras de sangre por venopunción periférica para el posterior análisis de diferentes biomarcadores.

**Resultados:** Se incluyeron 311 pacientes: n=221 (70%) con FEVI >50% y n=90 (30%) con FEVI entre 40-49%. Edad media: 68 años (32% mujeres). Etiología más frecuente isquémica (34%), seguida idiopática (24%).

Se evaluaron diferentes biomarcadores (GDF-15, NT-proBNP, TnT us, Galectina-3) sin encontrar diferencias significativas en el valor

medio entre ICFEp e ICFEmr. No hubo diferencias tampoco en el seguimiento ni en la tasa de reingreso. La mortalidad en el seguimiento fue: 35% en ICFEp y 22% en ICFEmr ( $p=0,02$ ).

El análisis multivariado identificó la clase funcional 3-4 ( $p=0.04$ ); presión arterial sistólica ( $p=0.01$ ); tamaño de la aurícula izquierda ( $p<0.03$ ) y edad ( $p<0.0001$ ) como predictores independientes de mortalidad. Cuando los biomarcadores se agregaron al modelo, sólo GDF15 resultó estadísticamente significativo ( $p<0,01$ ).

El IDI después de la inclusión de GDF15 en el modelo con los factores predictores de mortalidad fue de 0,033, lo que aumenta la capacidad de predecir muerte en un 3,3% ( $p<0,004$ ). El NRI, que representa la cuantificación de la mejora en la clasificación de eventos (mortalidad), descontando lo que empeora para los no eventos, fue de 0.548 ( $p=0.000005$ ).

**Conclusiones:** El análisis de GDF-15 mejoró el modelo predictivo de mortalidad y reingreso basado en parámetros clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o intermedia.





**Background:** Heart failure with preserved and intermediate (HFpEF, HFmrEF) ejection fraction (LVEF) is a frequent diagnosis and responsible of a large number of consultations and admissions. The pathophysiological mechanisms are not clear, which makes specific treatment difficult. There are no predictors of mortality and re-entry that allow early identification of patients at higher risk. Different biomarkers have been introduced in routine clinical practice, the role of natriuretic peptides is indisputable.

**Objective:** To evaluate predictors of mortality and readmission in a cohort of patients with HFpEF and HFmrEF followed up for 5 years in a Heart Failure Unit (HFU).

**Methods:** Patients with HFpEF and HFmrEF evaluated for the first time in the HFU were included in the study and blood samples were obtained by peripheral venipuncture for the subsequent analysis of different biomarkers.

**Results:** 311 patients were included: n = 221 (70%) with LVEF > 50% and n = 90 (30%) with LVEF between 40-49%. Mean age: 68 years (32% women). Most frequent aetiology was ischemic (34%).

Different biomarkers were evaluated (GDF-15, NT-proBNP, hs TnT, Galectin-3) without finding significant differences in the mean value between HFpEF and HFmrEF. There were no differences either in the

follow-up or in the re-entry rate. Mortality at follow-up was: 35% in HFpEF and 22% in HFmrEF ( $p = 0.02$ ).

The multivariate analysis identified functional class 3-4 ( $p=0.04$ ); systolic blood pressure ( $p=0.01$ ); left atrial size ( $p<0.03$ ) and age ( $p<0.0001$ ) as independent predictors of mortality. When the biomarkers were added to the model, only GDF-15 was statistically significant ( $p <0.01$ ).

The IDI after the inclusion of GDF-15 in the model with the predictors of mortality was 0.033, which increases the ability to predict death by 3.3% ( $p <0.004$ ). The NRI, which represents the quantification of the improvement in the classification of events (mortality), discounting what worsens for non-events, was 0.548 ( $p = 0.000005$ ).

**Conclusions:** The analysis of GDF-15 improved the predictive model of mortality and re-entry based on clinical parameters in patients with heart failure with preserved or intermediate ejection fraction.

AI: aurícula izquierda

AVC: accidente vascular cerebral

BAVc: bloqueo auriculoventricular completo

BNP: péptido natriurético de tipo B

BRIHH: bloqueo rama izquierda haz de his

CK: creatina quinasa

cRNM: resonancia magnética cardíaca

cTnI: troponina C cardíaca

cTnT: troponina T cardíaca

CV: cardiovascular

DM: diabetes

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo

ECG: electrocardiograma

EPO: eritropoyetina

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESC: European Society of Cardiology

FA: fibrilación auricular

FC: frecuencia cardíaca

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo

GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15

GTP: gradiente tranpulmonar

HAPS: hipertensión pulmonar sistólica

HP: hipertensión pulmonar

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: insuficiencia cardíaca

ICFEmr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección moderadamente reducida o intermedia

ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

IM: insuficiencia mitral

MIC-1: citocina inhibidora de macrófagos-1

MMP: metaloproteinasas de matriz

MS: muerte súbita

NT-proBNP: pro-BNP N-terminal

PAP: presión arterial pulmonar

PAS: presión arterial sistólica

PCR: proteína C reactiva

PDE-5: fosfodiesterasa 5

PP: pared posterior

RVP: resistencia vascular pulmonar

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

SCA: síndrome coronario agudo

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

TD: doppler tisular

TDM: tiempo deceleración mitral

TFG: tasa filtrado glomerular

TGF- $\beta$ s: factor de crecimiento transformante  $\beta$ s

TIMP: inhibidores tisulares de metaloproteinasas

TIV: tabique interventricular

TnTus: troponina T ultrasensible

TV: taquicardia ventricular

UIC: Unidad de Insuficiencia Cardíaca

VI: ventrículo izquierdo

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo



# 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1. CONCEPTO Y DEFINICIONES

La insuficiencia cardíaca (IC) es el estadio final de múltiples procesos cardiológicos. Se define como la incapacidad del corazón para bombear la sangre necesaria para cubrir los requerimientos metabólicos del organismo, o bien cuando esto sólo es posible a expensas de una elevación de la presión de llenado ventricular (*Braunwald E, Colucci WS, Grossman W. Aspectos clínicos de la insuficiencia cardíaca: insuficiencia cardíaca de alto gasto; edema pulmonar. En Braunwald, ed.: Tratado de Cardiología. Interamericana-McGraw-Hill, Madrid, 1999, 479-506*).

La expresión clínica y el patrón hemodinámico, en los diferentes tipos de IC puede ser similar, sin embargo esto no significa que se deban a una patogénesis común o que deban tratarse de la misma manera (1). En general se acepta que hay dos tipos diferentes de IC. Una con función ventricular sistólica y diástolica reducida, en la que el ventrículo izquierdo (VI) está dilatado, donde se ha demostrado el beneficio de terapias dirigidas a reducir el remodelado ventricular y la estimulación neurohormonal. Y otra en la que la diástole está marcadamente deteriorada pero la función sistólica poco afectada con un ventrículo izquierdo por lo general no dilatado. Este tipo de IC se conoce como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp). En este grupo no se han encontrado terapias que mejoren el pronóstico, lo cual parece apoyar la idea de que estos dos tipos de IC son diferentes (2).

En un consenso para establecer la definición de ICfEp publicado en el año 2007 (3) se consideraba necesario el cumplimiento de las siguientes condiciones para su diagnóstico:

- signos o síntomas de IC.
- función sistólica normal o ligeramente reducida, lo cual implica una FEVI >50% y un volumen diastólico de VI indexado <97mL/m<sup>2</sup>.
- evidencia de disfunción diastólica del VI que puede obtenerse de forma invasiva (presión telediastólica del VI >16 mmHg o presión capilar pulmonar media >12 mmHg) o no invasiva mediante Doppler tisular (TD) ( $E/e' > 15$ ). Si los valores resultan intermedios ( $E/e' < 15$  y  $> 8$ ) se requieren otras valoraciones de disfunción diastólica del VI, como flujo de venas pulmonares, índice de masa de volumen auricular izquierdo, o bien la evidencia electrocardiográfica de fibrilación auricular (FA) o niveles plasmáticos elevados de péptidos natriuréticos.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es un discriminador comúnmente utilizado para definir los diferentes tipos de IC. Es motivo de debate cual es el valor de corte de la FEVI para distinguir las diferentes variedades de IC (2). Algún trabajo incluso afirma que la FEVI evalúa mal la función contráctil y debería considerarse más bien como un “índice de acoplamiento ventrículo-arterial” (4). No obstante es indiscutible que la FEVI proporciona un

método para distinguir a los pacientes con IC, dada la disponibilidad prácticamente universal de la ecocardiografía.

Las guías de práctica clínica actual (5) recogen tres grupos de pacientes (Figura 1). Mantienen el valor de corte de la FEVI $\geq$ 50% para los pacientes con IC con FEVI preservada (ICFEp) como en las directrices anteriores (6), y diferencia dos grupos más formados por los pacientes con IC con FEVI reducida (ICFEr) que se corresponden con una FEVI $<$ 40% y los pacientes con una FEVI moderadamente reducida o intermedia (40-49%) (ICFEmr).

	ICFEr	ICFEmr	ICFEp
	Síntomas $\pm$ Signos	Síntomas $\pm$ Signos	Síntomas $\pm$ Signos
	FEVI $<$ 40%	FEVI 40-49%	FEVI $\geq$ 50%
<b>CRITERIOS</b>		1) Niveles elevados de péptidos natriuréticos 2) Al menos uno de los siguientes criterios: . Cardiopatía estructural relevante (hipertrofia ventricular y/o dilatación auricular). . Disfunción diastólica.	1) Niveles elevados de péptidos natriuréticos. 2) Al menos uno de los siguientes criterios: . Cardiopatía estructural relevante (hipertrofia ventricular y/o dilatación auricular). . Disfunción diastólica.

Figura 1. Definición de insuficiencia cardíaca con FEVI preservada (ICFEp), moderadamente reducida (ICFEmr) y reducida (ICFEr).

En 2014 se acuñó el término insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango medio (ICFEmr) para describir a los pacientes con IC con una FEVI entre 40-49% (7). Los estudios disponibles proporcionan una buena imagen estática de la ICFEmr a través del valor de la FEVI, sin embargo es posible que los pacientes con ICFEmr, respondan en parte a una naturaleza dinámica, como se representa en la siguiente figura (Fig.2) (8).

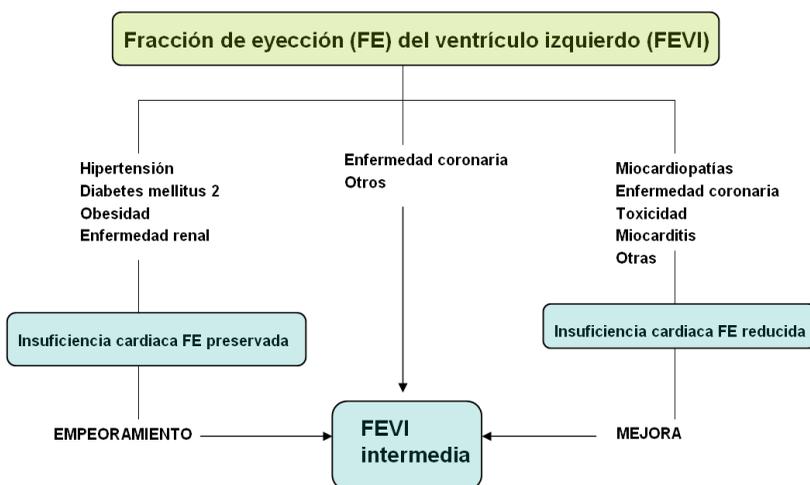


Figura 2. Fenotipos de insuficiencia cardíaca en base a la FEVI.

Los pacientes con FEVI<sub>mr</sub>, suponen un grupo intermedio ya que incluye pacientes con IC<sub>FEr</sub> que recuperan la FEVI espontáneamente o en respuesta al tratamiento, pacientes bien tratados con enfermedad coronaria que muestran una pérdida limitada de la FEVI

o bien pacientes con ICFEp que muestran una disminución progresiva de la FEVI (8).

Estos hechos subrayan la importancia de caracterizar a los pacientes con IC más allá de la FEVI, y es quizás en este punto donde los biomarcadores pueden ser relevantes.

## **1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

La IC es un problema de salud pública (6). En los países desarrollados, aproximadamente un 2% de la población adulta la padece, con una incidencia que se aproxima al 5-10 por 1000 personas y año (9). La prevalencia aumenta exponencialmente con la edad, siendo inferior al 1% antes de los 50 años y duplicándose con cada década hasta superar el 8% entre las personas mayores de 75 años (9).

Es difícil estimar la verdadera prevalencia de la ICFEp debido a la falta de normalización en los criterios diagnósticos, pero aproximadamente la mitad de todos los pacientes con IC tienen ICFEp (10). En los pacientes ambulatorios con inicio de IC esta cifra alcanza prácticamente los dos tercios (11). El aumento de la prevalencia de ICFEp es concomitante con el aumento de comorbilidades como la HTA, la DM y la FA (12). Más recientemente, la presencia de enfermedad renal crónica también se ha relacionado de forma independiente con peores resultados durante el seguimiento (13).

La ICFEp es más prevalente en mujeres de edad avanzada con índice de masa corporal elevado, mientras que la ICFEr es más frecuente en pacientes más jóvenes, especialmente hombres, con cardiopatía isquémica y usualmente asociada a enfermedad vascular periférica (11,14). Las comorbilidades no cardíacas son muy frecuentes en pacientes con IC y empeoran su pronóstico (15).

### **1.3. FISIOPATOLOGÍA**

La IC es un síndrome complejo en el que influye no sólo la disfunción cardíaca inicial y la eventual sobrecarga hemodinámica que conlleva, sino también una compleja respuesta neurohormonal, inflamatoria y bioquímica con efectos tanto a nivel cardíaco como a nivel periférico, entre los que se cuentan: inflamación sistémica, hipertrofia, enlentecimiento de la relajación, rigidez y disminución del rendimiento sistólico del VI, remodelado de la aurícula izquierda (AI), incremento de la resistencia vascular periférica, alteración de la función endotelial y activación neurohormonal (16).

El conocimiento de los mecanismos por los que se produce la IC ha evolucionado a lo largo de los años. Así, en la década de 1950, la explicación era fundamentalmente un síndrome de tipo congestivo, basado en el manejo de la retención hídrica, secundario a un problema cardiorrenal. En la década de 1970 se hace patente el mecanismo hemodinámico, que involucra el gasto cardíaco y las presiones pulmonares. A partir de la década de 1990 se describen

mecanismos neuroendocrinos (nivel de catecolaminas, enzima convertidora de angiotensina, angiotensina II, es decir, el eje renina-angiotensina), que inicialmente se activan como mecanismos compensadores pero que rápidamente pueden convertirse en perpetuadores del daño cardíaco e inductores de fibrosis cardíaca, la cual es un hallazgo frecuente en los estudios post-mortem y biopsias endomiocárdicas de pacientes con cardiopatía hipertensiva (17). La disfunción diastólica y la rigidez vascular han sido descritas en esta población, relacionándose con un desequilibrio en el metabolismo del colágeno de la matriz extracelular (18). Así, se ha propuesto que la fibrosis miocárdica puede ser responsable de un aumento de rigidez, lo que se traduce en una reducción de la distensibilidad del VI durante la diástole, contribuyendo a una elevación de las presiones de llenado ventricular (19). Investigaciones clínicas recientes han permitido identificar un panel de moléculas circulantes que cumplen los criterios para ser considerados como biomarcadores de metabolismo del colágeno miocárdico en pacientes hipertensos (20,21).

En el momento actual los estudios se dirigen a conocer los mecanismos genéticos y biomoleculares que subyacen a la IC, dando valor a la activación y elevación de citocinas, e introduciendo el papel de la inflamación en el desarrollo y mantenimiento de la IC (22). En esta línea, Paulus y Tschope, describieron en 2013 (23) la influencia del efecto proinflamatorio asociado a múltiples comorbilidades como la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la enfermedad renal crónica en la IC FEp. Este estado inflamatorio sistémico, puede inducir estrés

oxidativo en el endotelio microvascular coronario, facilitar la rigidez y la hipertrofia ventricular, que a su vez, facilitan la aparición de ICFEp (24). A pesar de esta evidencia, la relación entre inflamación sistémica asociada a diferentes comorbilidades e ICFEp no está todavía esclarecida (25).

El remodelado miocárdico en la ICFEp difiere con respecto a la ICFEr, en el primer caso predomina la hipertrofia ventricular mientras que en el último la dilatación, donde el estrés oxidativo en los cardiomiocitos generalmente se origina como resultado de isquemia, infección o toxicidad.

### **MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA ICFEp**

La ICFEp es heterogénea, con varios factores etiológicos y fisiopatológicos subyacentes (26,27), definiéndose como un síndrome clínico resultado de una mayor resistencia en el llenado del VI que conduce a síntomas de congestión, aunque la causa exacta sigue siendo desconocida.

Inicialmente se había considerado que la presencia de disfunción diastólica era el paso previo para la ICFEp, y que la disfunción diastólica a su vez representaba un proceso maladaptativo de la edad y remodelado secundario a la HTA. Sin embargo, con lo que sabemos actualmente se puede afirmar que la disfunción diastólica del VI juega un papel en el desarrollo de la ICFEp, pero no supone el único factor contribuyente. Otros mecanismos implicados han sido identificados tales como la disfunción de la reserva cardiovascular durante el

ejercicio o la hipertensión arterial pulmonar (28), además de alteraciones en el acoplamiento ventriculoarterial, la disfunción endotelial y la enfermedad microvascular (23).

### **a) DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO**

Los dos principales mecanismos involucrados en la disfunción diastólica son la relajación y la compliancia (rigidez) del VI, que se manifiestan como una relajación isovolumétrica prolongada, un llenado lento del VI y un incremento de la rigidez diastólica. La relajación cardíaca depende de la recaptación de calcio y del retroceso elástico relacionado directamente con la bomba de Ca<sup>2+</sup> ATPasa del retículo sarcoplásmico (29).

Se podría afirmar que en ausencia de enfermedad endocárdica o pericárdica, la disfunción diastólica del VI provoca un aumento de la rigidez miocárdica. Dos componentes regulan esta rigidez a nivel miocárdico: la matriz extracelular y los cardiomiocitos. Un cambio en alguno de ellos se transmite al otro a través de las proteínas matricelulares (28).

### **MATRIZ EXTRACELULAR**

Integrada principalmente por colágeno fibrilar y no fibrilar, así como por fibras de laminina y elastina, proteoglicanos e integrinas. El colágeno fibrilar sirve de andamiaje estructural a los cardiomiocitos y la vasculatura intramiocárdica, a la vez que confiere al tejido miocárdico la rigidez que lo hace resistente a la deformación durante

el ciclo cardíaco. Además, el colágeno fibrilar conecta los elementos contráctiles de los cardiomiocitos adyacentes, actuando así como un transductor de la contracción del músculo cardíaco. Aunque en determinadas situaciones patológicas del corazón hay un déficit de colágeno fibrilar, la mayoría de las cardiopatías crónicas se caracterizan por la acumulación exagerada focal (cicatriz) o difusa (fibrosis) de éste. En la siguiente figura (Fig.3) se muestra el contenido de colágeno presente en el corazón de un sujeto normotenso y de 3 pacientes con cardiopatía hipertensiva. Los pacientes están clasificados según el grado de fibrosis miocárdica: mínima (izquierda), moderada (centro) y severa (derecha) (30).

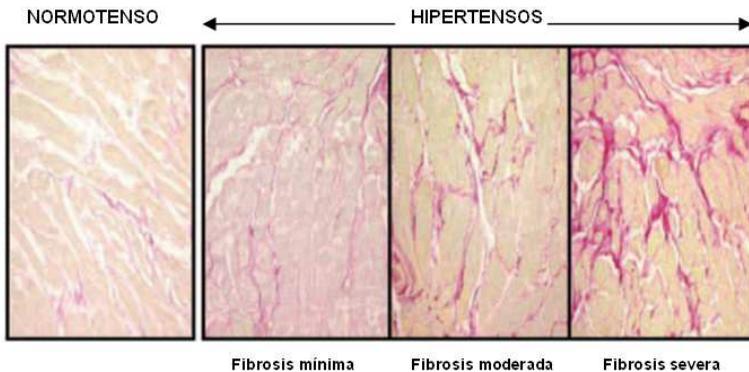


Figura 3. Contenido de colágeno presente en el corazón de un sujeto normotenso y de 3 pacientes con cardiopatía hipertensiva.

La presencia de un exceso de fibras de colágeno miocárdico es el resultado de la combinación de un incremento en la síntesis de colágeno por los fibroblastos y los miofibroblastos, y una disminución

o ausencia de cambio en la degradación de éste, por las metaloproteinasas de matriz. Desde el punto de vista histológico, la fibrosis miocárdica está constituida por el depósito exagerado de fibras de colágeno inicialmente de tipo III, y de tipo I. A medida que el proceso progresa, las fibras se disponen como haces que surcan el intersticio y en torno a los vasos intramiocárdicos. La acumulación de fibras no se limita al ventrículo izquierdo ya que también está presente en las otras cámaras cardíacas (30).

La fibrosis intersticial y perivascular pueden implicar un incremento del riesgo cardiovascular como se muestra en la figura (Fig.4) a continuación (30).

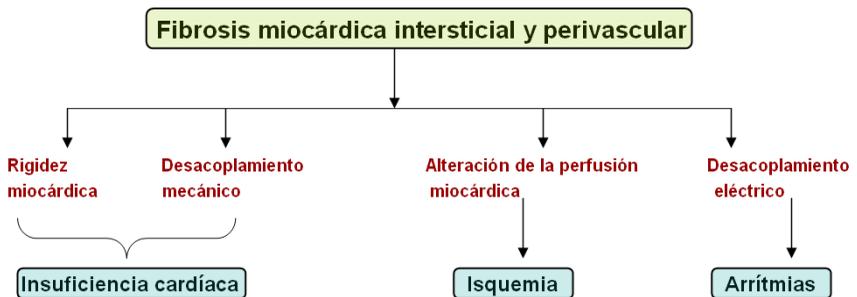


Figura 4. Mecanismos por los que la fibrosis miocárdica contribuye a complicaciones cardíacas.

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son enzimas proteolíticas responsables de la degradación de las proteínas de la matriz extracelular. Tienen un papel importante en los procesos de

remodelación tisular. Su actividad está regulada a nivel transcripcional, traslacional y postraducciona por inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP) (31). El desequilibrio entre MMPs y TIMPs puede correlacionarse con diferentes ámbitos de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Un estudio publicado en 2017 (32) sugiere que los niveles de MMP-9 y el nivel de citoquinas inflamatorias (IL-6 y TNF-alfa) se correlacionaron con la gravedad de la IC crónica. La inducción o estimulación de la expresión de MMP está mediada por una variedad de citoquinas inflamatorias, que incluyen IL-6 y TNF-alfa. Los niveles de MMP-9 son un fuerte predictor de eventos de insuficiencia cardíaca y permiten una mayor estratificación de riesgo de los pacientes, lo que sugiere que la disparidad entre los niveles de MMP-9 y TIMP-1 puede contribuir a los eventos de IC y la mortalidad (32).

## **CARDIOMIOCITOS**

Un tercio de los pacientes con IC FEp presenta en la biopsia endomiocárdica del VI un contenido de colágeno normal, sin embargo la presión telediastólica y la rigidez del VI es comparable a los pacientes con volumen de colágeno elevado. Este hallazgo sugiere que a parte del depósito de colágeno, la rigidez intrínseca de los cardiomiocitos contribuye a la disfunción diastólica del VI en la IC FEp. La mayor rigidez de los cardiomiocitos se ha relacionado con alteraciones en la fosforilación de la titina, una proteína del citoesqueleto de la cual se conocen 2 isoformas (33).

**PROTEINAS MATRICELULARES** En ausencia de enfermedad endocárdica o pericárdica, la disfunción diastólica del VI resulta del aumento de la rigidez del miocardio, la cual está regulada por la matriz extracelular y los cardiomiocitos. Los cambios que se producen a nivel de estos dos elementos se transmiten a través de proteínas matricelulares, como se trata de ilustrar en la siguiente figura (Figura 4) (28):

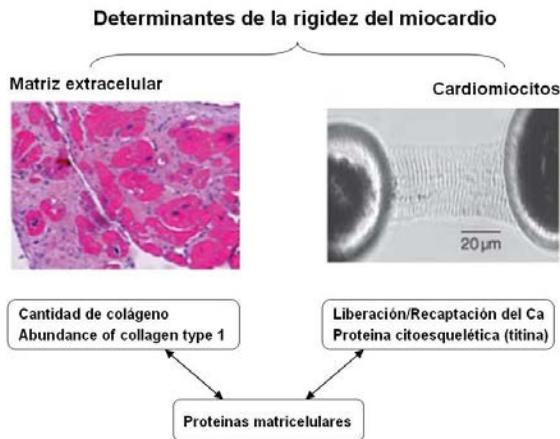


Figura 5. La matriz extracelular y los cardiomiocitos determinan la rigidez del miocardio e interactúan a través de las proteínas matricelulares.

## b) DISFUNCIÓN DE LA RESERVA CARDIOVASCULAR DURANTE EL EJERCICIO

La mayoría de los pacientes con IC no presentan síntomas en reposo, sino en relación con el esfuerzo físico.

En situación normal, durante el ejercicio, la reserva diastólica permite que el ventrículo se llene hasta un volumen de precarga más elevado y en un periodo de tiempo más corto, todo ello sin un aumento de las presiones de llenado. Cuando la función diastólica se ve alterada, el esfuerzo provoca aumentos bruscos en el volumen de precarga, con elevaciones marcadas en la presión de llenado, que se relacionan probablemente con aumento de la rigidez de la cámara y una alteración de la relajación, aunque la restricción pericárdica y el aumento de la interacción ventricular también pueden contribuir.

### **c) HIPERTENSIÓN PULMONAR**

La HP es una complicación conocida, consecuencia de cualquier enfermedad que eleva la presión de llenado del VI incluyendo disfunción sistólica y diastólica del VI y enfermedad valvular del lado izquierdo. La elevación crónica de la presión de llenado del VI aumenta la presión venosa pulmonar, que en algunos pacientes desencadena la vasoconstricción y el remodelamiento arterial que conduce a la HP precapilar y el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) superpuesta a la presión venosa pulmonar elevada.

En la siguiente figura se muestran los cambios histológicos como consecuencia de la HP.

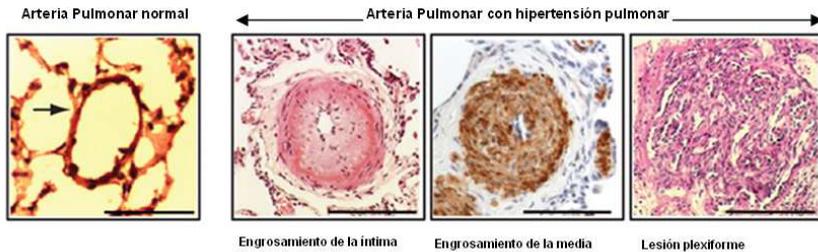


Figura 6. Preparaciones histológicas arteria pulmonar: arteria pulmonar normal (izquierda) y arteria pulmonar con hipertensión pulmonar (derecha).

En la imagen de la izquierda se visualiza una sección transversal de un control sano, con un vaso de pared delgada (flecha) alrededor de una luz amplia, rodeada de alvéolos. Las imágenes de la derecha corresponden a un paciente con HP. De izquierda a derecha se muestra el engrosamiento de la íntima, engrosamiento de la media y finalmente una lesión plexiforme que muestra el crecimiento "anárquico" de las células que destruye completamente la luz vascular (34).

La mayoría de los pacientes con ICfEp e HP tienen una presión arterial pulmonar (PAP) elevada debido a un aumento de la presión de llenado en el lado izquierdo, con una resistencia vascular pulmonar (RVP) y gradiente transpulmonar (GTP) normal o ligeramente elevado (35).

#### 1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la IC se basa en una serie de síntomas (disnea, fatiga, intolerancia al esfuerzo) y signos (edema, galope, crepitantes), recogidos en forma de criterios diagnósticos por los investigadores del estudio de Framingham (36). Éstos pueden ser atribuibles a un trastorno cardíaco (como por ejemplo, enfermedad miocárdica, isquemia, enfermedad valvular o pericárdica), o bien hemodinámico

(incapacidad de proporcionar un gasto cardíaco adecuado en reposo o esfuerzo, o hacerlo sólo a expensas de elevadas presiones de llenado cardíaco) (37).

En las últimas guías de IC de la ESC publicadas en 2016, se muestra un algoritmo diagnóstico para los pacientes con sospecha de IC (Figura 7) (5). Se enfatiza la utilidad del uso de los péptidos natriuréticos además de la historia clínica, la exploración física y el electrocardiograma, así como los hallazgos de la ecocardiografía.

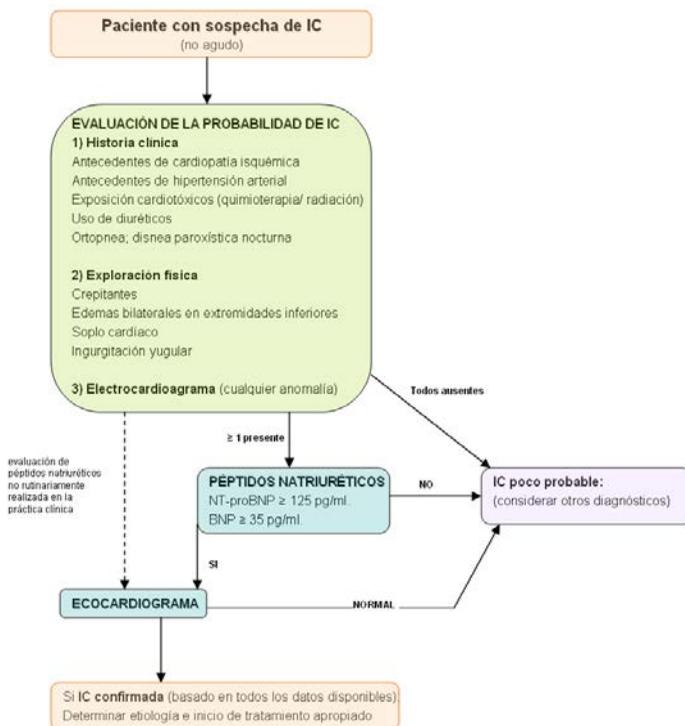


Figura 7. Algoritmo diagnóstico para pacientes con con sospecha de IC.

Para evitar que el diagnóstico de la ICFEp tenga una baja especificidad, la disnea de esfuerzo con una FEVI normal debe asociarse a medidas objetivas de disfunción diastólica del VI, hipertrofia del VI, aumento del tamaño de la aurícula izquierda o niveles plasmáticos elevados de péptidos natriuréticos tal y como se recoge en las guías (5). De hecho algunos estudios han demostrado que, pacientes con IC según los criterios de Framingham y FEVI superior al 50%, sometidos a estudio hemodinámico y a un ecocardiograma, presentan al menos una anomalía diastólica en el estudio hemodinámico en el 92% de los casos; una alteración diastólica por Doppler en el 94% y una alteración diastólica por alguno de esos dos métodos en el 100% (38).

Las nuevas guías (5) incluyen ahora un valor de corte más bajo de NT-proBNP (125 pg/ml) para excluir el diagnóstico de IC en el inicio no agudo. El diagnóstico de ICFEp requiere una FEVI $\geq$ 50% y una demostración objetiva de alteración estructural y/o funcional del corazón como causa subyacente de la presentación clínica. Los valores de corte para el volumen indexado de la aurícula izquierda, la masa indexada del VI y el ratio E/e' son también ahora más bajos, en comparación con el algoritmo de Paulus (3).

Un diagnóstico precoz de la ICFEp es importante. Todavía no se han identificado marcadores que permitan predecir el riesgo de ICFEp. La identificación de factores clínicos y biomarcadores para la prevención

y diagnóstico de estos pacientes ayudarían probablemente a mejorar su pronóstico (16).

### 1.4.1. DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN:

**ECOCARDIOGRAFÍA:** El principal indicador ecocardiográfico de la función diastólica es el flujo transmitral, que se ilustra en la Figura. 8 (39). Incluye el pico de llenado temprano (onda E), el llenado diastólico tardío (onda A), y la relación E/A que refleja el grado de disfunción diastólica. Además, la velocidad anular de la válvula mitral temprana ( $e'$ ), el llenado ventricular temprano (E) y la relación  $E/e'$  son importantes para estimar las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. Un valor  $E/e' > 15$  es diagnóstico de disfunción diastólica y un valor  $< 8$  excluye el diagnóstico de ICFEp (16).

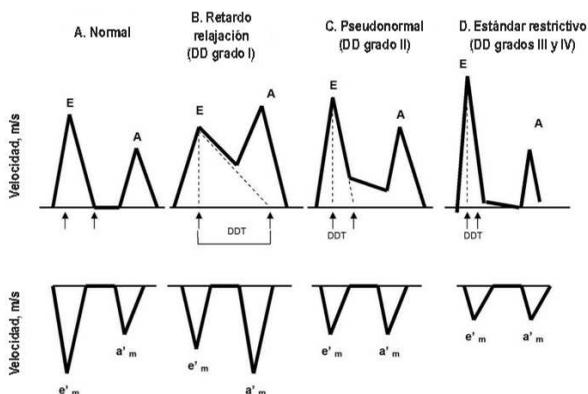


Figura 8. Evaluación de los diferentes grados de disfunción diastólica utilizando los datos obtenidos del estándar de flujo transmitral (arriba) y del análisis del Doppler tisular a nivel del anillo mitral (abajo).

La ecocardiografía permite estudiar también la deformación del miocardio (strain y strain rate) para determinar la función sistólica del VI (40). Este análisis, ha demostrado superioridad a la FEVI en la predicción de morbilidad/mortalidad en la ICFEp (41).

La dilatación auricular, también puede actuar como marcador, ya que contribuye a un remodelado eléctrico que predispone a arritmias, especialmente a la fibrilación auricular, la cual no está claro si es una consecuencia de la disfunción diastólica del VI o bien contribuye a su fisiopatología (42).

**RESONANCIA MAGNÉTICA:** Además de la ecocardiografía, la resonancia magnética cardíaca (cRNM) ha demostrado utilidad en el diagnóstico de disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica.

El uso de contraste (gadolinio) y las secuencias tardías mejoran la capacidad de análisis del tejido miocárdico, especialmente el contenido de fibrosis miocárdica, si bien ésta no es específica de ICFEp (43). Existen dos tipos de fibrosis, la intersticial que consiste en una fibrosis difusa que no se puede identificar en las secuencias de realce tardío de gadolinio y una fibrosis focal donde los miocitos son reemplazados por tejido fibroso que se puede identificar en las secuencias de realce tardío de gadolinio (44).

### 1.4.2. BIOMARCADORES

Los biomarcadores son componentes biológicos cuantificables que reflejan aspectos de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. En un sentido amplio, son *una característica* que se puede medir y evaluar objetivamente como indicador de cambios en procesos biológicos normales, patológicos o en respuesta a una intervención farmacológica terapéutica (45).

Los biomarcadores deben cumplir varios criterios:

- (1) exactitud: capacidad de identificar a las personas en riesgo;
- (2) fiabilidad: estabilidad de los resultados cuando se repite;
- (3) impacto terapéutico.

Existen múltiples biomarcadores que indican diversos procesos fisiopatológicos asociados con enfermedad cardiovascular, pudiendo agruparse en diversas categorías como necrosis miocárdica, inflamación, inestabilidad de la placa, activación plaquetaria, estrés miocárdico o activación neurohormonal. En la siguiente tabla se muestra la relación entre los diferentes biomarcadores y las alteraciones fisiopatológicas a las que se asocian (46):

ALTERACIONES FISIOPATOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR					
BIOMARCADORES	Lesión miocárdica	Inflamación	Estrés mecánico	Estrés oxidativo	Fibrosis
	↓	↓	↓	↓	↓
	Troponina T alta sensibilidad	PCR	BNP; NT-proBNP GDF-15 ST-2	?	Galectina-3

Tabla 2. Fisiopatología de la IC y Biomarcadores.

Entre los biomarcadores se han identificado proteínas, hormonas, marcadores genéticos..., que pueden estar aumentados, y guardan una relación con la progresión o bien tienen implicaciones en el pronóstico de la IC.

Los biomarcadores pueden utilizarse para:

- Diagnosticar la enfermedad.
- Establecer la gravedad o su pronóstico.
- Controlar la progresión.
- Monitorizar la respuesta a las medidas terapéuticas, o incluso guiar estas terapias.
- Generar dianas terapéuticas.

## **BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA CARDIACA**

Los biomarcadores en IC pueden aportar información sobre:

- Activación neurohormonal.
- Daño o lesión miocárdica.
- Inflamación.
- Estrés mecánico miocárdico.
- Estrés oxidativo.
- Remodelado celular y de matriz extracelular.
- Disfunción endotelial.

El conocimiento de los mecanismos que conducen al remodelado ventricular resulta clave para el estudio de la IC, y pasa probablemente por diversas vías moleculares y celulares que

intervienen en este complejo proceso, que incluye tanto al cardiomiocito (regulación de hipertrofia, homeostasis de calcio), como a procesos que tienen lugar fuera de él (vasculatura miocárdica, matriz extracelular). El entendimiento de estas vías resulta fundamental para encontrar nuevas herramientas diagnósticas y/o dianas terapéuticas (47). Los biomarcadores son por este motivo elementos de creciente interés (48).

Hasta hace relativamente poco, la utilidad de los biomarcadores se consideraba un complemento electivo en la evaluación diagnóstica de la IC. Esto contrasta con otros diagnósticos cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio, para el cual los biomarcadores son esenciales tanto para la definición de la enfermedad, la estratificación del riesgo y, en algunos casos, para la toma de decisiones sobre el tratamiento (48).

Dentro del espectro de la IC atendiendo probablemente a diferentes vías fisiopatológicas, existen diferentes moléculas que pueden ser evaluadas:

## **1. BIOMARCADORES DE LESIÓN MIOCÁRDICA**

Las troponinas cardíacas son proteínas del aparato contráctil de los miocardiocitos, y son los biomarcadores de daño miocárdico más extensamente utilizados.

La troponina es un complejo de tres proteínas contráctiles globulares (troponina T, I y C) que residen en intervalos regulares en el filamento delgado del músculo estriado que inhibe la contracción al bloquear la interacción de la actina y la miosina. La troponina I cardíaca (cTnI) y T (cTnT) son proteínas específicas del músculo cardíaco y biomarcadores específicos y sensibles del daño del miocardio. La troponina C encontrada en las fibras tipo 2 del músculo esquelético y cardíaco son idénticas; por lo tanto, es difícil de usar como marcador específico cardíaco (49).

Se muestra a continuación un esquema de las proteínas contráctiles del sarcómero, con el filamento delgado de actina con el complejo tropomiosina-troponina dispuesto a lo largo de su surco (troponinas T, I y C y  $\alpha$ -tropomiosina), que inhibe la interacción de la cabeza de la miosina con la actina. El filamento grueso está formado por un haz de 400 moléculas de  $\beta$ -miosina (unidas por la proteína C de unión a la miosina [MyBPC]), cuyas cabezas motoras (2 por molécula) interaccionan con la actina, en el momento en que el  $Ca^{++}$  se une a la TnC y libera la inhibición (50).

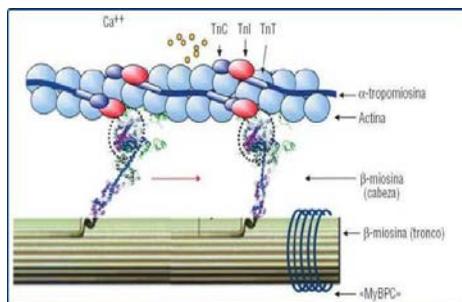


Figura 12. Esquema de las proteínas contráctiles del sarcómero.

Su utilidad en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica es de sobra conocida. En el IAM, cTnI y cTnT se liberan del miocardio necrótico como proteínas intactas y productos de degradación. La detección de cTnT en sangre periférica indica y cuantifica el daño a los cardiomiocitos. Las troponinas cardíacas son marcadores más sensibles y específicos de la lesión de los cardiomiocitos que la creatina quinasa (CK), su isoenzima MB (CK-MB) y la mioglobina. En el año 2000 fueron incluidas como biomarcador de elección para el diagnóstico del IAM (51). Si la presentación clínica es compatible con la isquemia miocárdica, la elevación dinámica de la troponina cardíaca por encima del percentil 99 de individuos sanos es diagnóstica de IAM (52).

Los avances tecnológicos han llevado a un refinamiento en los ensayos cTnT y han mejorado la capacidad de detectar y cuantificar la lesión cardiomiocítica, incluso en situaciones subclínicas, lo cual potencia más sus posibles usos (49). Los métodos de alta sensibilidad permiten detectar concentraciones 5-30 veces inferiores a las de las generaciones previas. Las troponinas son extremadamente específicas de lesión miocárdica, sin embargo la lesión miocárdica no es exclusiva del síndrome coronario, y en pacientes con IC tanto aguda (53) como crónica (54) nos permiten obtener información pronóstica. Los valores de troponina están relacionados con la severidad de la enfermedad (clase funcional NYHA), lo cual sugiere daño miocárdico continuo y progresión de la enfermedad (54). De todas formas, en ausencia de necrosis, todavía

no se conoce bien el mecanismo que induce al aumento de las troponinas en pacientes con IC, se cree que es multifactorial incluyendo isquemia subendocárdica, incremento de estrés de pared y rigidez del miocardio, apoptosis de cardiomiocitos...(55).

El aumento de la cTnT tanto en pacientes con o sin enfermedad coronaria epicárdica obstructiva, sugiere que los mecanismos de liberación pueden ser diferentes a los de la necrosis miocárdica de origen isquémico. Se han propuesto múltiples causas potenciales (Figura 13), que incluyen daño de cardiomiocitos por citoquinas inflamatorias o estrés oxidativo, hibernación del miocardio o apoptosis. Además, también se puede liberar cTn de miocardio lesionado pero viable como resultado del aumento de la permeabilidad de la membrana citoplasmática. Se ha sugerido también que el manejo alterado del calcio, como resultado de un aumento de precarga, puede dar como resultado la activación de enzimas proteolíticas intracelulares que degradan cTnT y liberaran fragmentos de cTnT en la circulación, que pueden tener epítomos con afinidad por los inmunoensayos (56). Se cree que el denominador común de todos estos procesos, ya sea la necrosis de miocitos, apoptosis o degradación o liberación de cTnT en células viables traduzca un empeoramiento en la función cardíaca y con ello, la progresión de la insuficiencia cardíaca.



Figura 13. Mecanismos de liberación de troponina T.

En algunos estudios se han evidenciado concentraciones elevadas de troponinas en pacientes con cardiopatía hipertensiva (54), y en un estudio observacional europeo publicado en 2009 se demostró la asociación entre niveles altos de cTn circulante y la posterior aparición de IC durante el seguimiento en sujetos completamente asintomáticos (57).

## 2. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN

La inflamación es importante en la patogénesis y la progresión de muchas enfermedades cardiovasculares, como el daño a la pared arterial, la formación de placa y el remodelado ventricular. Por ello los biomarcadores de inflamación no son lo suficientemente específicos para el diagnóstico de patología cardiovascular.

### **3. BIOMARCADORES DE ESTRÉS MECÁNICO**

Entre los biomarcadores de estrés mecánico se encuentran los péptidos natriuréticos (58), los cuales están recomendados en las guías de práctica clínica para el diagnóstico y pronóstico tanto de la IC aguda como crónica (5,6).

El NT-proBNP es el fragmento biológicamente inactivo que se forma después de escindir el proBNP de la hormona activa BNP. Los péptidos natriuréticos se pueden medir fácilmente mediante ensayos totalmente automatizados y disponibles comercialmente, que han demostrado excelente precisión y reproducibilidad. El BNP y el NT-proBNP se correlacionan muy bien, pero mientras que el aclaramiento de NT-proBNP se realiza exclusivamente a través del riñón, el BNP se elimina también a través del hígado, lo que da como resultado que ambos tengan vidas medias diferentes (59).

Las concentraciones plasmáticas circulantes de péptido natriurético de tipo B (BNP) y pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) son actualmente los biomarcadores mejor estudiados y más ampliamente aceptados y utilizados en la IC, tanto en ICFeR como en ICFeP. Tienen un efecto diurético y vasodilatador, y su liberación se produce en respuesta al estiramiento de los cardiomiocitos del VI y de las aurículas, como mecanismo compensador frente a una sobrecarga de presión en las cavidades cardíacas, por lo tanto su variabilidad se relaciona más con el grado de descompensación del paciente que no con el de la enfermedad cardíaca subyacente. Sus concentraciones pueden estar

aumentadas tanto en pacientes con IC como en otras cardiopatías estructurales como valvulopatías o en la fibrilación auricular.

A parte de la disfunción cardíaca estos marcadores pueden estar elevados también en pacientes con edad avanzada, insuficiencia renal y algunas enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por otra parte, factores como la obesidad se han relacionado con valores más bajos de BNP (60).

Su principal utilidad actual es diagnóstica dado su elevado valor predictivo negativo para excluir IC, especialmente en pacientes sin un diagnóstico previo (61), bien como screening de pacientes asintomáticos o en la evaluación de pacientes con disnea en el servicio de urgencias (62). En un metaanálisis de 2015 (61), se identificó el punto de corte para excluir IC en 100 pg/ml para BNP y 300 pg/ml para NT-proBNP. No se han descrito puntos de corte específicos para ICFEp vs ICFEr. Las directrices actuales de la ESC para el diagnóstico de IC proponen un límite de 125 pg/ml para NT-proBNP y 35 pg/ml para BNP (5).

En el contexto específico de la ICFEp, los péptidos natriuréticos se encuentran moderadamente elevados, y los niveles pueden normalizarse en períodos sin síntomas dado que los péptidos natriuréticos se liberan y producen en respuesta al aumento del estrés de la pared del miocardio. La ICFEp se caracteriza por asociarse a hipertrofia ventricular con una cavidad ventricular izquierda pequeña, por lo que se eleva mucho la presión en la

telediástole. En algunas circunstancias, como taquicardia supraventricular o cuando existe sobrecarga de líquidos, los niveles de péptidos natriuréticos pueden llegar a ser muy altos (como en ICFer) (59). En un trabajo publicado por Maisel et al. (63) se evidenció que los pacientes con ICFer en fase de descompensación aguda tenían valores de BNP de 600-1000 pg/ml, siendo en los episodios menos graves estos valores más bajos, BNP entre 100 y 600 pg/ml.

Los péptidos natriuréticos han demostrado ser útiles también en otros ámbitos de la IC (64), como la estratificación pronóstica de la IC aguda y crónica (65–67). Toda elevación debe interpretarse como “señal de alarma”, indicando riesgo a corto-medio plazo de forma complementaria al criterio clínico (5,6). Como ejemplo, en el estudio Val-HeFT (65), un incremento de 500 ng/L por encima de las concentraciones basales de NT-proBNP comportó un incremento del 3.8% en la mortalidad y del 3% en las hospitalizaciones por IC. En el análisis multivariado NT-proBNP mostró mejor valor pronóstico que variables como la clase funcional, la dilatación ventricular o la disfunción renal. Por otra parte, en pacientes con IC más avanzada, como el estudio Copernicus (66), las concentraciones de NT-proBNP por encima de la mediana fueron un potente predictor de mortalidad al año.

Cabe destacar además, que en varios estudios el valor pronóstico de los péptidos natriuréticos ha demostrado ser superior al de otros biomarcadores circulantes. Sin embargo no ha sido así al compararlo

con otros biomarcadores como por ejemplo las troponinas de alta sensibilidad (hsTnT), donde se añade información pronóstica (53,68).

Se han intentado utilizar también para guiar el tratamiento de acuerdo con sus concentraciones circulantes (69), si bien este punto continua en estudio y discusión, con resultados por el momento poco alentadores (70).

### **GDF-15**

El factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15), denominado primeramente citocina inhibidora de macrófagos-1 (MIC-1), fue identificado en 1997 como miembro de la superfamilia del TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante  $\beta$ ) (71,72), cuya expresión se produce mediante macrófagos activados (73). El TGF- $\beta$  constituye una superfamilia de citoquinas que ejercen funciones en la homeostasis y adaptación de los tejidos adultos mediante la regulación de la supervivencia, proliferación y diferenciación celular. Los aumentos o disminuciones en la producción de TGF- $\beta$ s se han vinculado a una serie de patologías, incluidos trastornos neurodegenerativos y aterosclerosis (74). Su liberación se asocia al aumento de estrés oxidativo celular, presencia de isquemia y tensión (48). Sin embargo, se desconoce si la liberación de GDF-15 está involucrado en el proceso patológico que conduce a la enfermedad cardiovascular o si tiene una función protectora celular (75).

El GDF-15 se produce como un monómero pro-péptido de  $\approx 40$  kDa, que se procesa hasta un péptido secretado de  $\approx 30$  kDa maduro. Los experimentos de cultivo celular sugieren que el GDF-15 puede actuar como un factor de supervivencia neuronal. Por el contrario, GDF-15 puede promover también actividades proapoptóticas y antitumorígenicas en una serie de líneas de células tumorales, indicando un papel de GDF-15 en la ejecución de la muerte celular o los programas de supervivencia celular (76).

Aunque GDF-15 se expresa débilmente en el corazón en condiciones fisiológicas (71), es una citoquina sensible al estrés y su nivel puede aumentar significativamente en respuesta a citocinas pro-inflamatorias, isquemia simulada y estrés mecánico. Por este motivo, el GDF-15 está emergiendo como biomarcador de riesgo cardiometabólico, así como de carga de enfermedad aterosclerótica (75).

La elevación de GDF-15 actúa como factor de protección de miocardiocitos en respuesta a lesión cardiovascular, y parece estar involucrado en el desarrollo de hipertrofia y remodelación cardíaca (71).

El GDF-15 integra información de vías cardíacas y extracardíacas de la enfermedad, ligadas a la incidencia, progresión y pronóstico de la IC. El aumento de los niveles circulantes de GDF-15 se asocia con un mayor riesgo de desarrollar IC en individuos aparentemente sanos de la comunidad. Así mismo, después de un síndrome coronario agudo,

los niveles elevados de GDF-15 son indicativos de un mayor riesgo de desarrollar remodelado adverso del VI, y síntomas de IC. En los pacientes con IC establecida, los niveles de GDF-15 y los aumentos durante la evolución se asocian con resultados adversos (predictor independiente del riesgo de muerte en IC) (77). La información proporcionada por GDF-15 es independiente de los factores de riesgo establecidos y biomarcadores cardíacos, incluido el BNP, si bien se debe aclarar cómo puede utilizarse la información proporcionada por GDF-15 para la monitorización de pacientes y el ajuste del tratamiento.

Una mayor comprensión de la patobiología del GDF-15 puede contribuir al hallazgo de nuevos objetivos en el tratamiento en la IC (75). La siguiente figura (Figura 14) ilustra la relación de GDF-15 como biomarcador de riesgo cardiometabólico (asociación independiente con edad, tabaquismo, DM...) así como de carga de enfermedad en individuos de la comunidad y en pacientes con enfermedad cardiovascular.

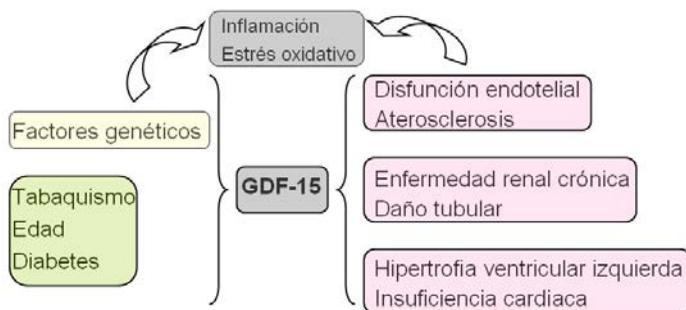


Figura 14. GDF-15 como biomarcador de riesgo cardiometabólico.

Dado que el GDF-15 es un marcador de inflamación sistémica, su valor pronóstico adicional al ya aportado por NT-proBNP (estrés de la pared hemodinámica) y por TnTus (necrosis miocárdica), sugiere que podría aportar información sobre el desarrollo y progresión de la IC. La suma de la información aportada por los diferentes biomarcadores podría suponer un avance en los conocimientos que hasta ahora tenemos en IC (78).

Wollert et al. (79) reportaron dos puntos de corte para GDF-15. El valor de 1200 ng/L se consideró como punto de corte óptimo para individuos presumiblemente sanos, y el valor de 1800 ng/L para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), con fines de estratificación de riesgo en estos pacientes.

A pesar de que GDF-15 no es específico para la enfermedad cardiovascular y se ha encontrado elevado en una variedad de tumores malignos (próstata, colon, glía), los resultados sugieren que GDF-15 es una herramienta potencial para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas (75). Además, resulta atractivo dada su baja variabilidad intraindividual en pacientes con IC estable (75) que son la mayoría de los pacientes valorados en la consulta externa.

#### **4. BIOMARCADORES DE REMODELADO Y FIBROSIS**

El remodelado cardíaco es un proceso clave en la IC, estando en relación tanto con la progresión de la enfermedad como con un peor pronóstico (80). La rigidez miocárdica en la ICFEp se debe a cambios en la matriz intersticial y los cardiomiocitos, como ya se ha mencionado previamente(28).

Las galectinas son un grupo de proteínas que pertenecen a la familia de las lectinas, y que tienen afinidad por los  $\beta$ -galactósidos, desarrollando un papel importante en diferentes procesos relacionados con la respuesta inmunitaria. En el caso de la Galectina-3 (81), induce la proliferación de fibroblastos cardíacos causantes de un depósito extenso de colágeno de tipo I, inductor de fibrosis miocárdica y remodelado cardíaco adverso.

La Galectina-3 está implicada en una variedad de procesos que se cree desempeñan un papel importante en la fisiopatología de ICFEp, como la proliferación de miofibroblastos, la fibrogénesis, la reparación de tejidos, la inflamación y la remodelación ventricular. En modelos animales de sobrecarga de presión, como hipertensión y estenosis aórtica, se evidencia una progresión de hipertrofia VI, disfunción diastólica, fibrosis miocárdica y finalmente IC, constatándose aumentos significativos en la expresión de Galectina-3 a nivel miocárdico, renal y vascular (82). Otros trabajos experimentales en ratones knock-out han proporcionado un conocimiento más profundo de la acción de Galectina-3 en la fibrogénesis del miocardio, y se ha

propuesto un papel central para la Galectina-3 en la formación de la matriz del miocardio (Figura 15) (82).

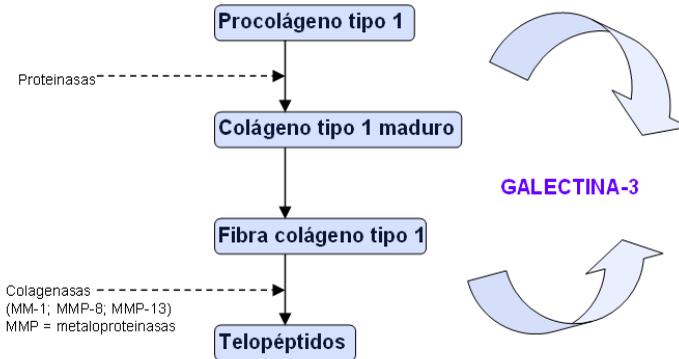


Figura 15. Pasos de la síntesis y degradación de colágeno tipo 1 (Figura modificada de De Boer et al) (82)

Diversos modelos animales de fibrosis hepática, renal y cardíaca han demostrado la regulación positiva de la Galectina-3. Algunos estudios, como el de Henderson et al (83), demostraron la asociación temporoespacial de la Galectina-3 con la fibrosis. Mas recientemente el estudio de De Boer et al (84) demostró que la Galectina-3 es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC FEp, confirmándose posteriormente en otro trabajo la correlación de los niveles de Galectina-3 con el riesgo de incidencia de IC y mortalidad (85). Sin embargo, estos resultados son controvertidos ya que si bien estos estudios demostraron una asociación afirmativa entre Galectina-3 y mortalidad, otros no han confirmado estos hallazgos.

La Galectina-3 se ha correlacionado también con la función renal. La disfunción renal es menos frecuente en ICFEp en comparación con ICFEr. Sólo unos pocos estudios han investigado el vínculo entre Galectina-3 con las diferentes etiologías de la IC, y la función renal (86).

Actualmente la evidencia existente sobre Galectina-3 no sugiere que sea un predictor de mortalidad global, cuando se tienen en consideración otros factores como la función renal, NT-proBNP y la FEVI (86) (87), sin embargo parece clara la relación entre la Galectina-3 y el proceso fisiopatológico y mecánico que conlleva la IC crónica.

Quedan abiertas vías de estudio de Galectina-3, no sólo como biomarcador cardíaco, sino también en relación con su papel en las vías cardiorrenales de la IC, así como su posible función como objetivo farmacológico (81).

## **1.5. TRATAMIENTO**

El objetivo de la terapia en la IC se ha basado, tradicionalmente, en el alivio sintomático. Sin embargo, el reconocimiento de procesos como el remodelado, factor determinante del desarrollo de la IC, lo convierte en un objetivo importante de las intervenciones terapéuticas de estos pacientes con la finalidad de enlentecer o incluso de revertir este proceso.

En los últimos años, los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para ICFeR han mejorado significativamente, sin embargo no se ha encontrado un tratamiento farmacológico efectivo para ICFeP (88,89). La falta de conocimiento de las vías fisiopatológicas que conducen a la ICFeP puede haber contribuido a ello. Se han estudiado varias opciones terapéuticas con resultados decepcionantes, y hasta la fecha no existe un tratamiento basado en la evidencia para esta población (5,6). La ESC recomienda (Tabla 3) el uso de diuréticos para aliviar la disnea y los signos de congestión, la optimización del tratamiento de la hipertensión arterial o la isquemia miocárdica, así como el control de la frecuencia cardíaca ya que la frecuencia cardíaca elevada generalmente es mal tolerada en estos pacientes con ventrículo izquierdo rígido.

RECOMENDACIONES	NIVEL DE EVIDENCIA
Evaluación de comorbilidades (cardiovasculares y no cardiovasculares) y tratamiento siempre que existan intervenciones seguras y efectivas para mejorar síntomas, bienestar y/o pronóstico del paciente	IC
Los diuréticos se recomiendan en pacientes con signos congestivos para aliviar síntomas y signos.	IB

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con ICFeP o ICFeRr (Modificado de 2016 ESC Guidelines (5)).

Estudios realizados con fármacos efectivos en la ICFeR han demostrado resultados poco alentadores en la ICFeP. En un subestudio del estudio DIG (90), que incluyó pacientes con ICFeP, el tratamiento con digoxina no se asociaba a una mejoría del pronóstico

ni a una reducción significativa de las hospitalizaciones. En el estudio CHARM (91), el tratamiento con candesartán se asoció a una reducción significativa del número de ingresos pero sin reducir la mortalidad. En el estudio SENIORS (92), nebivolol demostró frente a placebo una reducción significativa del objetivo combinado de mortalidad por cualquier causa y hospitalización por causa cardiovascular en una población de pacientes > 70 años de los que el 36% tenía una fracción de eyección >35%. Por otra parte, en el estudio I-Preserve (93), se estudió el efecto de Irbesartan en el tratamiento de la IC FEp, sin demostrar mejoría del pronóstico. Tampoco en el estudio PEP-CHF (94), en el que se utilizó perindopril sin lograr tampoco sus objetivos primarios, si bien es cierto que se observaron mejoras en los síntomas y capacidad de ejercicio y menos hospitalizaciones por IC en el primer año en los pacientes en tratamiento con perindopril (94). Finalmente, el estudio TOPCAT (69) valoró la eficacia de los antialdosterónicos, los cuales no redujeron el objetivo combinado de muerte por causa cardiovascular ni hospitalización por IC.

La heterogeneidad del síndrome IC FEp puede ser una de las razones por las que los ensayos clínicos no han logrado encontrar un tratamiento eficaz. Estudios más pequeños han demostrado una ligera mejoría en los síntomas y el pronóstico de los pacientes con IC FEp con terapias no farmacológicas como el entrenamiento físico (95,96) o el uso de CPAP (97).

## **1.6. PRONÓSTICO**

La IC tiene un pronóstico desfavorable a medio plazo, comparable al de las neoplasias más prevalentes (98). Aunque clásicamente se consideraba que el pronóstico de la IC estaba muy relacionado con la FEVI, y que la mortalidad con FEVIr era mucho más elevada, diversos estudios lo han cuestionado (37), afirmando que tanto la mortalidad como las tasas de rehospitalización son similares (16,99). Esta variabilidad observada puede estar relacionada con el distinto perfil clínico de los pacientes incluidos, los métodos y los valores de corte utilizados en la determinación de la función ventricular así como los diseños de los estudios. Además, los pacientes con ICfEr suelen estar en tratamiento con un mayor número de fármacos con efecto pronóstico favorable, como los IECAs, la espironolactona y los  $\beta$ bloqueantes. Y más recientemente, sacubitrilo-valsartan, que ha demostrado una importante mejora en las cifras de mortalidad y reingreso con respecto a enalapril en pacientes con ICfEr (100). Por el contrario, en la ICfEp, no disponemos en la actualidad de ningún tratamiento que haya demostrado una modificación del pronóstico (101).

En un estudio multicéntrico reciente, que analizaba la tasa de reingreso y mortalidad en 40.000 pacientes con IC (102), estratificados según la nueva clasificación de las guías (5), las tasas de rehospitalización CV fueron mayores en el grupo de ICfEr e ICfEmr. Sin embargo, la tasa de hospitalización por IC asociada a un mal pronóstico a largo plazo y a un elevado riesgo de reingreso, fue

independiente de la FEVI. Estudios basados en pacientes seleccionados en ensayos clínicos aleatorizados han sugerido un pronóstico sustancialmente mejor para los pacientes con ICFEp. Sin embargo, los resultados del estudio multicéntrico (102) demuestran que independientemente de la FEVI, tras una hospitalización, los pacientes con IC tienen una peor supervivencia a largo plazo y mayor tasa de reingresos por IC.

Estudios previos describieron un mejor pronóstico en los pacientes con ICFEp en comparación con ICFEr (103,104); pero la mayoría de los trabajos más recientes muestran un pronóstico similar en los diferentes tipos de IC (10,14,105,106). El peor pronóstico de los pacientes con ICFEr podría deberse a la falta de optimización del tratamiento, ya que el uso de  $\beta$ bloqueantes o IECAs no estaba todavía implementado a finales de los años ochenta. En cuanto a algunos de los más recientes (12,107) que sugieren un mejor pronóstico en los pacientes con ICFEp, tienen como limitación un seguimiento muy corto (3 meses) (107) y falta de optimización del tratamiento farmacológico y resincronización (12).

## **MODELOS PRONÓSTICO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA**

En la práctica clínica existen modelos de riesgo que permiten estimar el riesgo de eventos en pacientes con IC. El Seattle Heart Failure, permite estimar supervivencia en pacientes con IC, e incorpora variables clínicas y de laboratorio, así como el uso de tratamientos farmacológicos o dispositivos (108). El Redin-SCORE (109), que se

utiliza para predecir reingreso precoz (al mes) y tardío (al año) por empeoramiento de la IC, incorpora variables utilizadas en el manejo ambulatorio habitual del paciente con IC, entre las que está el NT-proBNP, además de variables clínicas, ecocardiográficas y parámetros de laboratorio,

En término de biomarcadores, la incorporación de nuevos elementos permitiría obtener información pronóstica aditiva. Sin embargo, desconocemos cuál es la combinación óptima, o si ésta incluye dos, tres o más biomarcadores. Actualmente el uso de los péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) es indiscutible, y se recomienda en las guías de práctica clínica como herramienta de diagnóstico. Además, se reconoce su valor pronóstico especialmente en las descompensaciones. Por este motivo, en la mayoría de estudios con una estrategia multimarcador se han incluido los péptidos natriuréticos. Sin embargo, no se ha analizado en profundidad si éstos pueden ser reemplazados por nuevos biomarcadores (110).

Existen diferentes trabajos con estrategias multimarcador en la evaluación del paciente ambulatorio. Lupon et al, en el ámbito también de una cohorte de pacientes ambulatorios con IC crónica, evaluaron la combinación de tres biomarcadores (NT-proBNP, sST2 y hsTnT) para determinar su papel en la predicción del riesgo de mortalidad. Estos biomarcadores se incorporaron en un modelo con 11 factores de riesgo bien establecidos y la suma de hsTnT y sST2 al modelo mejoró la capacidad de predicción de mortalidad. El NT-

proBNP no mejoró los índices de reclasificación y añadido a hsTnT + sST2 no mejoró tampoco los índices de reclasificación (111). En la misma sintonía, el estudio de Gaggin et al (112) analizó sST2, GDF-15 y hsTnT en una cohorte ambulatoria de pacientes con FEVI<40%. En estos pacientes la medición inicial de estos biomarcadores agregó información pronóstica independiente a las variables clínicas y a NT-proBNP, y sólo la medición en serie de sST2 pareció agregar información pronóstica a las concentraciones basales.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



### **2.1. Hipótesis:**

La utilización de biomarcadores en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada e intermedia permitirá establecer modelos predictivos de riesgo de mortalidad y reingreso que contribuirán a una optimización de su manejo clínico.

### **2.2. Objetivo principal:**

Identificar un panel óptimo de biomarcadores que permitan la elaboración de scores clínicos que faciliten la evaluación de pacientes con ICFEp e ICFEmr en el ámbito ambulatorio, y mejoren la predicción de eventos.

### **2.3. Objetivos secundarios:**

- Analizar si el GDF-15 aporta información pronóstica relevante en pacientes con ICFEp e ICFEmr, y si ésta es superior a NT-proBNP, para identificar a los pacientes con peor pronóstico en términos de mortalidad y riesgo de reingreso por causa CV.

- Analizar si otros biomarcadores, como Galectina-3 y hsTnT aportan información pronóstica relevante en pacientes con ICFEp e ICFEmr, y si ésta es superior a NT-proBNP, para identificar a los pacientes con peor pronóstico en términos de mortalidad y riesgo de reingreso por causa CV.



# 3. MATERIAL Y MÉTODOS



### **3.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

Desde Mayo 2009 a Mayo 2015, se incluyeron los pacientes valorados por primera vez en la Unidad de Insuficiencia Cardíaca (UIC) del Hospital de Sant Pau con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o intermedia (ICFEp, ICFEmr). También se consideraron datos clínicos de la población de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr).

Los pacientes fueron referidos después de un ingreso hospitalario por IC descompensada o una consulta a Urgencias por IC, o bien desde la consulta externa de cardiología, otras consultas de otros servicios del propio centro o bien referidos desde las consultas de Atención Primaria por IC.

### **3.2. VARIABLES DEL ESTUDIO**

El día de la primera visita se realizaba la historia clínica del paciente, toma de constantes, exploración física, electrocardiograma y extracción sanguínea para bioquímica y seroteca. Los datos se entraron en un registro.

Se tomaron muestras sanguíneas por veno-punción periférica, y tras centrifugarlas adecuadamente las muestras de suero fueron almacenadas a -80°.

Todos los pacientes tenían un ecocardiograma, y en su falta se indicaba su realización en la siguiente visita. Se analizaron los siguientes parámetros: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI), tabique interventricular (TIV), pared posterior (PP), aurícula izquierda (AI), insuficiencia mitral (IM), disfunción ventricular derecha, hipertensión pulmonar sistólica estimada (HAPS), presión arterial pulmonar estimada (PAP), relación E/A, tiempo deceleración mitral (TDM) y relación E/e´.

Todos los participantes recibieron información sobre el estudio y firmaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por parte del Comité de Ética del centro.

### **3.3. SEGUIMIENTO**

Los pacientes siguieron visitas periódicas según protocolo habitual, con visitas adicionales según necesidad en caso de descompensación. Se revisó especialmente los reingresos y las visitas a Urgencias al mes de la primera visita, así como los reingresos y las consultas a Urgencias durante el seguimiento en la Unidad de Insuficiencia Cardíaca.

Se recogieron todas las muertes tanto de causa cardiovascular como de cualquier otro tipo.

### 3.4. BIOMARCADORES

La obtención y preparación de las muestras para el estudio se realizó utilizando suero recogido en tubos estándar anticoagulantes con gel de separación.

Las muestras se centrifugaron a 4°C, 2500G, con separación de serum y/o plasma con congelación posterior a -80° hasta el análisis, siempre antes del primer año desde su obtención.

#### 3.4.1. NT-proBNP

Las concentraciones de la porción aminoterminal (NT-proBNP) del propéptido (proBNP) del péptido atrial natriurético (BNP) se determinaron usando un método de inmunoanálisis para su medida en suero y plasma humanos. Este inmunoanálisis electroquimioluminiscente “ECLIA” (electrochemiluminescence immunoassay) está desarrollado para su empleo en los inmunoanalizadores *cobas e 601* y *cobas e 602* (Roche Diagnostics).

**Principio del método (Roche Diagnostics):** Técnica sandwich con una duración total de 9 minutos.

Durante una incubación de 9 minutos, el NT-proBNP contenido en una muestra forma un complejo con un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-NT-proBNP y un anticuerpo monoclonal anti-NT-proBNP marcado con quelato de rutenio, que reacciona con micropartículas recubiertas de estreptavidina para formar otro

complejo antígeno-anticuerpos estreptavidina-micropartículas. La mezcla de antígeno y anticuerpos es trasladada a una célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie de un electrodo. Los elementos no fijados a la célula se eliminan posteriormente con un tampón de elución. Al aplicar una corriente eléctrica se produce una reacción quimioluminiscente en los complejos de las micropartículas cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema analítico a partir de 2 puntos de calibración y una curva patrón.

**Cálculo:** El analizador calcula automáticamente la concentración de NT-proBNP (ng/L).

**Intervalo de medición:** El inmunoanálisis puede medir NT-proBNP en el intervalo de 5-35.000 ng/L, definido por el límite de detección y el valor máximo de la curva patrón. Los valores inferiores al límite de detección se indican como < 5 ng/L y los valores superiores como > 35000 ng/L.

**Datos específicos del inmunoanálisis:**

- **Precisión:** La precisión del inmunoanálisis se realizó en una mezcla de sueros humanos y controles según el protocolo (EP5-A2) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 series diarias por duplicado, obteniéndose una imprecisión intraensayo y total siempre  $\leq 3\%$  expresada como coeficiente de variación.

- **Valores de referencia:** 5 - >35.0000 ng/L.
- **Sensibilidad funcional:** 50 ng/L es la mínima concentración detectable que puede obtenerse con un 20% de imprecisión total.

### 3.4.2. Troponina cardíaca alta sensibilidad (hsTnT)

Las concentraciones se determinaron usando un método de inmunoanálisis para la determinación cuantitativa de la troponina T cardíaca en suero o plasma humanos. El presente inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia está desarrollado para su empleo en los analizadores automáticos *cobas e601* y *e602*.

En los autoanalizadores *Cobas e* que han sido utilizados en el presente estudio el ensayo se desarrolló como sigue a continuación:

La troponina T cardíaca contenida en la muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-troponina T cardíaca y un anticuerpo monoclonal anti-troponina T cardíaca marcado con quelato de rutenio reaccionan durante una incubación de 9 minutos con micropartículas recubiertas de estreptavidina para formar un complejo antígeno-anticuerpos-micropartículas. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie de un electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con un tampón de elución. Al aplicar una corriente eléctrica al electrodo se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva patrón.

**Intervalos de medición:** 3-10.000 ng/L, definido por el límite de detección y el valor máximo. Valores límite del ensayo: límite blanco: 3 ng/L, de detección 5 ng/L y de cuantificación 13 ng/L. El percentil 99 de referencia es de 14 ng/L, con un intervalo de confianza del 95% de 12.7-24.9 ng/L. El valor del percentil 99 se obtiene con una imprecisión total <10% como coeficiente de variación.

### **3.4.3. GDF-15**

El GDF-15 de la muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-GDF-15 y un anticuerpo monoclonal anti-GDF-15 marcado con quelato de rutenio forman un complejo antígeno-anticuerpos-estreptavidina. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con un tampón de elución. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos.

**Muestra:** suero obtenido en tubos estándar o en tubos que contienen gel de separación. Plasma heparina-litio, EDTA di- y tripotásico.

**Intervalo medición:** 400-20000 ng/L (definido por el límite de detección y el máximo de la curva máster). Límites del método: Límite de Blanco = 350 ng/L; Límite de Detección = 400 ng/L; Límite de Cuantificación = 400 ng/L.

Edad (años)	N	Media pg/mL	DE pg/mL	Mediana pg/mL	Percentil 95 pg/mL
20-< 30	127	514	273	429	831
30-< 40	120	564	223	500	852
40-< 50	125	660	266	614	1229
50-< 60	119	807	285	757	1466
60-< 70	122	937	306	866	1476
≥ 70	126	1187	547	1060	2199

#### 3.4.4. Galectina-3

Los niveles de Galectina-3 se determinaron usando VIDAS® Galectin-3. El principio de valoración asocia el método inmunoenzimático tipo Sandwich a una etapa de detección final por fluorescencia (ELFA). Todas las etapas de la prueba se realizan automáticamente por el sistema. La muestra es tomada y luego transferida al pocillo que contiene el anticuerpo anti-galectina-3 marcado (conjugado), formando así un *sandwich*. Las etapas de lavado eliminan los compuestos no fijados. Se efectúa a continuación una etapa de revelado. El valor de la señal de fluorescencia es proporcional a la

concentración de Galectina-3 presente en la muestra. Al finalizar la prueba, los resultados se calculan automáticamente por el instrumento respecto a la curva de calibración memorizada.

**Muestra:** suero o plasma obtenidos con tubos con heparinato de litio, heparinato sódico, tubo de plástico con activador de la coagulación o EDTA.

**Límites e intervalos de medición:**  $\leq 17.8$  ng / mL (bajo riesgo); 17.8 - 25.9 ng / mL (riesgo intermedio);  $> 25.9$  ng / mL (alto riesgo).

**Rango de medida:** el rango de medida del reactivo VIDAS® Galectin-3 va de 3.3 a 100 ng/L.

### **3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se expresaron como la media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico), cuando fue apropiado. Las diferencias estadísticas entre los grupos se compararon utilizando la prueba  $\chi^2$  para las variables categóricas, y la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas (dada la desviación de los supuestos de normalidad de la distribución subyacente).

Los análisis de supervivencia se realizaron utilizando modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se testó la proporcionalidad de los riesgos mediante los residuales de

Schoenfeld. Con las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) se escogieron los mejores puntos de corte para cada variable según el criterio de Youden. Se evaluaron también las curvas de supervivencia con la técnica de Kaplan Meier para los valores de GDF-15 (distribución en terciles) y se testaron las diferencias en la supervivencia con el “*log-rank test*”.

Usamos diferentes métodos estadísticos para evaluar el valor potencial de nuestros biomarcadores en un modelo de predicción de riesgo de mortalidad, mortalidad cardiovascular, reingreso y end-point combinado de mortalidad y reingreso. Entre los estadísticos empleados, están el índice de concordancia (estadístico-C) para comprobar la mejora en la capacidad de discriminación del modelo incluyendo los biomarcadores con respecto a un modelo sin ellos y la reclasificación con el método descrito por Pencina y D'Agostino (113). Hay dos indicadores estadísticos principales para evaluar la reclasificación; el primero NRI (Net Reclassification Index: mejora neta de reclasificación) considera cambios en la predicción de la mortalidad estimada que implican un cambio de una categoría a otra. Por otra parte el IDI (Integrated Discrimination Improvement) considera los cambios en las probabilidades de predicción de mortalidad estimada como una variable continua.

Se utilizaron las variables obtenidas como predictores independientes de mortalidad global y cardiovascular en un análisis de regresión de Cox para construir un *score* de riesgo para mortalidad global y

cardiovascular durante el seguimiento. La capacidad discriminativa de los modelos fue evaluada por el estadístico-C. La validez interna de los modelos predictivos finales fue probado para 500 re-muestras de *bootstrap*, usando el paquete 'rms' de Frank Harrell del "R Project for Statistical Computing". Para calcular el *score* de riesgo para mortalidad global y cardiovascular, cada predictor final se obtuvo de multiplicar su coeficiente  $\beta$  por un factor (10 para mortalidad global y 11,5 para mortalidad cardiovascular, redondeado al número entero más cercano), determinando un rango para cada paciente de 0 a 34.

Se consideró que los valores  $p < 0.05$  de las pruebas indicaban significación estadística.

Se utilizaron los softwares estadísticos SPSS versión 24.0 y R versión 3.3.2 para realizar todos los análisis estadísticos.

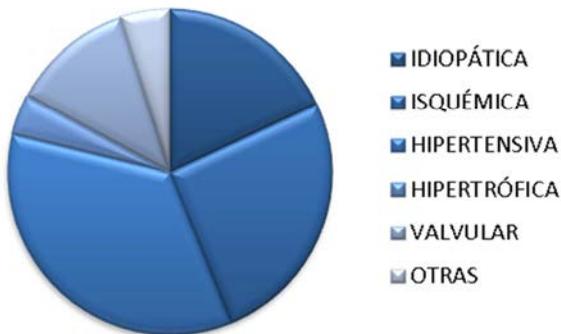
# 4. RESULTADOS



**4.1. COHORTE GLOBAL: ICFe<sub>r</sub> (FEVI<40%), ICFe<sub>mr</sub> (FEVI 40-49%) e ICFe<sub>p</sub> (FEVI>50%).**

Se incluyeron un total de 619 pacientes en la cohorte global, la cual abarca tanto pacientes con fracción de eyección preservada, intermedia como reducida (FEVI 44±17%). La edad media de los pacientes fue de 68 ± 13 años, con un 68% de hombres. El seguimiento medio fue de 23 ± 20 meses.

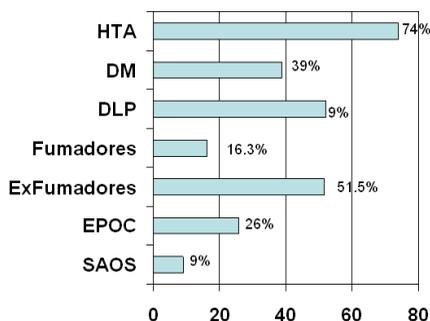
Las etiologías de los pacientes de la cohorte global fueron principalmente cardiopatía hipertensiva (45.9%), seguida de cardiopatía isquémica (33.8%), hipertrófica (5.3%), valvular (16%), cardiomiopatía dilatada idiopática (23.7%) y otras (6.5%). Su distribución se representa en la siguiente gráfica.



Los motivos de derivación a la UIC fueron principalmente la descompensación de la IC, la optimización del tratamiento, pacientes en clase funcional avanzada, valoraciones pre-trasplante cardíaco, entre otras:



Los antecedentes patológicos, datos antropométricos y analíticos de la cohorte global se muestran en las siguientes gráficas.

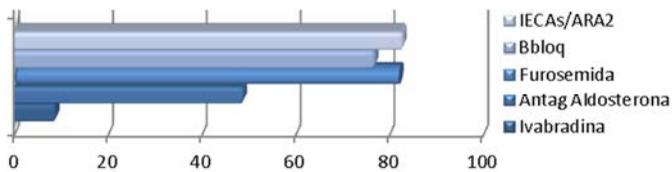


Peso (Kg)	77 ± 16
Altura cm	165 ± 10
IMC	28 ± 5
Perímetro Abdominal (PA) (cm)	103 ± 12
FC (lpm)	74 ± 14
TAS (mmHg)	124 (± 20)
TAD (mmHg)	74 (± 11)
FA (%)	40
Na (mmol/L)	139 ± 3.3
K (mmol/L)	4.2 ± 0.5
FG (ml/min/1.73m2)	62 ± 23
Hb (g/L)	130 ± 18
NT-proBNP (ng/L) (p25-p75)	3303 (740-3693)

Un 40% de los pacientes de la cohorte global presentaba FA.

En referencia a dispositivos, un 12% eran portadores de marcapasos, un 16% de desfibrilador y un 7.3% de terapia de resincronización (TRC). Un 3.4% fueron sometidos a trasplante cardíaco.

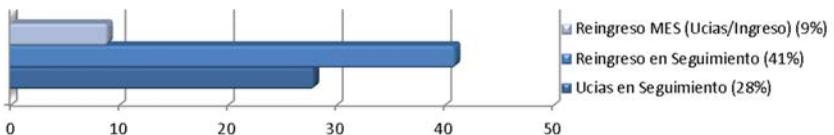
Los pacientes seguían las recomendaciones terapéuticas según las guías de practica clínica actuales.



El 20% de los pacientes cumplían criterios de anemia y/o déficit de hierro (17% recibió tratamiento con hierro vo o ev, 1.4% eritropoyetina (EPO) ± hierro el 1.4% y 1.6% EPO/Aranesp).

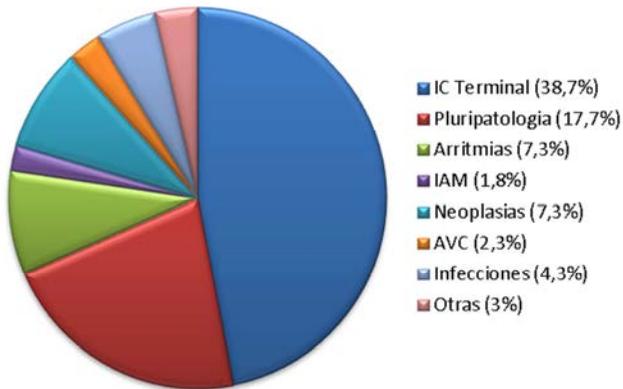
En el momento de la primera consulta a la UIC un 64% de los pacientes había ingresado por IC.

Tras la primera visita un 9% reingresaron o consultaron a urgencias durante el primer mes. A lo largo del seguimiento, un 41% reingresó y un 28% reconsultó a urgencias.



A lo largo del seguimiento fallecieron 163 pacientes (26,3%) (78,5% CV).

Las etiologías se muestran en la siguiente figura:



#### 4.2. COHORTE FEVI REDUCIDA (FEV<sub>Ir</sub>, FE<40%) *VERSUS* FEVI INTERMEDIA-PRESERVADA (FEV<sub>Ip-mr</sub>, FE >40%).

Al dividir la cohorte en función de la FEVI, se observó que 308 pacientes (49%) tenían una FEVI <40%, 221 pacientes (36%) FEVI >50% y 90 pacientes (15%) una FEVI en una zona intermedia (FEVI 40-49%).

Las características de los pacientes con FEVI reducida (FEVI<40%) vs los pacientes con FEVI intermedia + preservada (FEVI>40%) se muestran en la Tabla 4.

	FEV <sub>Ir</sub> (<40%)	FEV <sub>Ip-mr</sub> (>40%)	Valor de P
<b>Edad (años)</b>	65±13	71±13	0.0001
<b>Sexo (hombres%)</b>	79	43	0.0001
<b>Etiología (%)</b>			
- Idiopática	41	6	0.0001
- Isquémica	43	24	
- Hipertensiva	2	27	
- Hipertrofica	0.6	10	
- Valvular	10	22	
- Otros	2.3	10	
<b>Peso (Kg)</b>	77.5 ±16	76.8±16	0.6
<b>IMC</b>	27±4.7	28.6±5.5	0.01
<b>Perímetro Abdominal (PA) (cm)</b>	102±12	104.5±13	0.01
<b>FC (lpm)</b>	74±14	73±13	0.4
<b>TAS (mmHg)</b>	118±18	130±20	0.0001
<b>TAD (mmHg)</b>	73±11	75±11	0.05
<b>HTA (%)</b>	70	76	0.05
<b>DM (%)</b>	41	36	0.2
<b>DLP (%)</b>	57	48	0.02

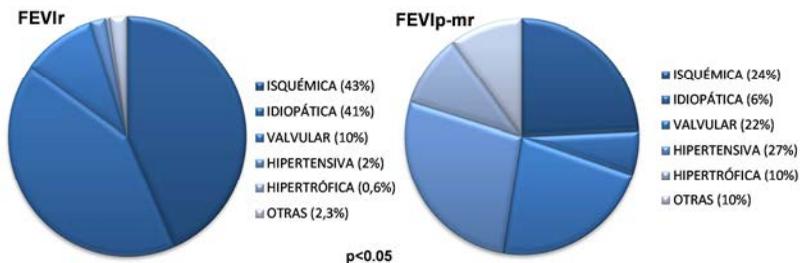
	FEV <sub>r</sub> (<40%)	FEV <sub>l</sub> p-mr (>40%)	Valor de P
<b>Fumadores activos (%)</b>	22	13.5	0.0001
<b>Exfumadores (%)</b>	59	44	0.0001
<b>EPOC (%)</b>	22	30	0.01
<b>SAOS (%)</b>	8.4	10	0.4
<b>FA (%)</b>	32	49	0.0001
<b>CF NYHA (%)</b>	0.95	1.85	0.5
<b>I</b>	60	60	
<b>II</b>	38	38.5	
<b>III</b>	0.65	0	
<b>IV</b>			
<b>Na (mmol/L)</b>	139±3.5	140±3.1	0.01
<b>K (mmol/L)</b>	4.35±0.5	4.2±0.5	0.01
<b>FG (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	65±24	59±24	0.003
<b>Hb (g/L)</b>	133±18	127±18	0.0001
<b>NTproBNP (ng/L)</b>	3742±5212	2867±4908	0.03
<b>Tratamiento</b>			
- IECAs/ARA2	91.4	75	0.0001
- BBloq	89	65	0.0001
- Diuréticos de Asa	80	83	0.1
- Antag Aldosterona	62	36	0.0001
- Ivabradina	14	3.5	0.0001
<b>Anemia y/o def Hierro (%) pacientes)</b>	15.5	25	0.02
- Hierro vo/ev	13	21	
- EPO± hierro	1	1.85	
- EPO/Aranesp	1.5	1.55	
<b>Parámetros ecocardiografía</b>			
- DTD (mm)	60±9.5	49.5±8	0.0001
- TIV (mm)	11±2.5	13.4±3.5	0.0001
- PP (mm)	9.8±2.1	11.1±2.4	0.0001
- AI (mm)	48.4±8.4	50±9.6	0.009
- IM (III-IV) (%)	18	13	0.09
- DisF <sub>x</sub> VD	24	13	0.001
(significativa) (%)			
- HAPS >40mmHg (%)	46.4	50	0.3
- E/A	1.36±1	1.23±0.7	0.1
- TDM (ms)	193±78	220±75	0.004
- E/e'	10.3±4.5	11.7±5.7	0.03

	FEV <sub>1</sub> r (<40%)	FEV <sub>1</sub> p-mr (>40%)	Valor de P
<b>Dispositivos</b>			
- Marcapasos (%)	16	8	0.002
- DAI (%)	30	2.5	0.0001
- TRC (%)	13.65	0.9	0.0001
<b>Tx Cardíaco (%)</b>	5.2	1.9	0.02
<b>RedinSCORE</b>			
- Mes	23±8	21±8	0.0001
- Año	18±7	17±7	0.5
<b>Motivo derivación</b>			
- Descompensación (%)	29.5	46	0.0001
- Optimización tratamiento (%)	19	22	
- Educación (%)	19.8	8.7	
- CF avanzada	11	9	
- Valoración preTxC (%)	7.5	3.9	
- Otros motivos (%)	13.3	10.6	
<b>Ingresos Previos 1ª visita (%)</b>	67	61	0.16
<b>Ingresos</b>			
- Al mes (ingreso/Ucias (%))	7.1	10.6	0.13
- Reingreso seguimiento (%)	34.4	47.3	0.001
- Ucias seguimiento (%)	18	37	0.0001
<b>Seguimiento (meses)</b>	22.7±20	23±20	0.7
<b>Mortalidad % (%CV)</b>	21.1 (17.2)	31.5 (24.1)	0.03 (0.03)

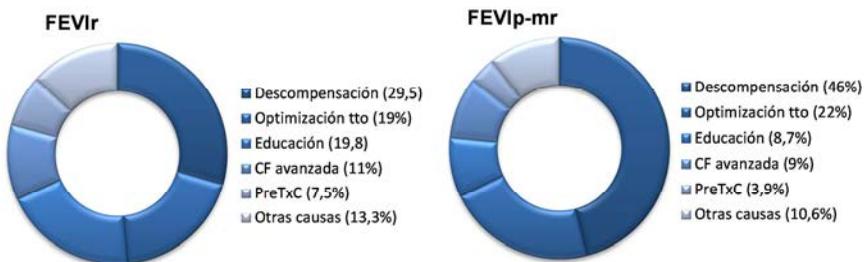
Tabla 4. Características de la cohorte con FEV<sub>1</sub>r (FEV<sub>1</sub><40%) en comparación con la cohorte de FEV<sub>1</sub>p-mr (FEV<sub>1</sub>>40%).

Los pacientes con FEVlr tenían una edad media menor que los pacientes con FEVlp-mr ( $p=0.0001$ ). Predominaban los hombres en el grupo de FEVlr (79% hombres; 21% mujeres), y las mujeres en el de FEVlp-mr (43% hombres; 57% mujeres) ( $p=0.0001$ ).

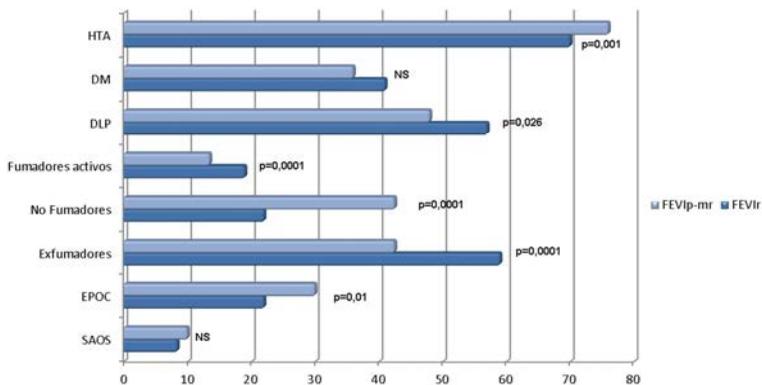
La etiología de la cardiopatía fue diferente en ambos grupos (FEVlr y FEVlp-mr) con diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ). Su distribución se refleja en la siguiente figura:



La descompensación de la IC fue el principal motivo de derivación a la UIC ( $p<0.05$ ).

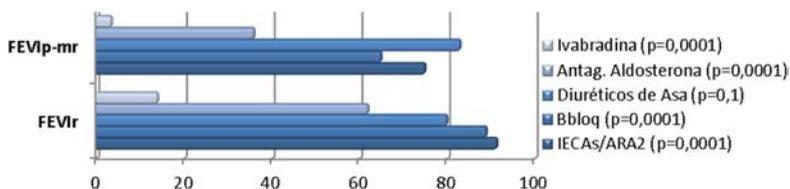


Los factores de riesgo cardiovascular mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con un mayor porcentaje de hipertensos en los pacientes con FEVIp-mr y un mayor porcentaje de dislipémicos en el grupo de FEVlr, al igual que un mayor porcentaje de fumadores activos en el grupo de FEVlr, donde la cardiopatía isquémica fue también más prevalente. No hubo diferencias en la DM entre ambos grupos.



La incidencia de fibrilación auricular fue del 32% en los pacientes de FEVlr, siendo del 49% en los pacientes con FEVIp-mr ( $p=0.0001$ ). Un 16% de los pacientes con FEVlr precisó marcapasos, mientras que sólo un 8% en el grupo de FEVIp-mr ( $p=0.002$ ). Un 13.6% de los pacientes con FEVlr eran portadores de terapia de resincronización y un 30% tenían un DAI implantado en el grupo con FEVlr ( $p=0.0001$ ). En el grupo de FEVlr hubo un 5,2% de trasplante cardíaco frente a un 1,9% en el de FEVIp-mr ( $p=0.02$ ).

Las diferencias en los tratamientos en ambos grupos también fueron estadísticamente significativas, con un mayor número de pacientes con FEVlr en tratamiento con IECAs,  $\beta$ Bloqueantes y Antagonistas de la aldosterona, donde los estudios han demostrado mejoras en el pronóstico de este subgrupo de pacientes. No hubo diferencias en el uso de diuréticos de asa.



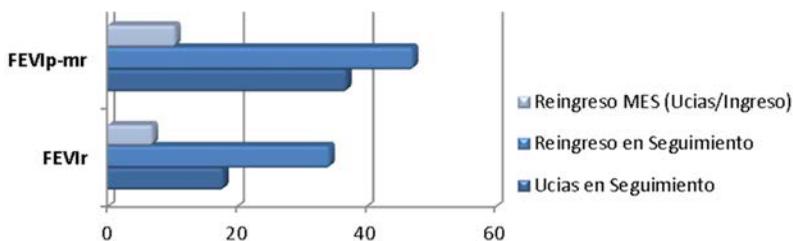
Las parámetros ecocardiográficos de ambos grupos recogen también diferencias significativas, con una mayor dilatación del VI en los pacientes con FEVlr en comparación con los pacientes con FEVlp-mr, en los que se evidencia mayor hipertrofia y dilatación de la aurícula izquierda. Además, si bien no en todos los parámetros de disfunción diastólica se obtienen diferencias significativas, existe una tendencia a mayor disfunción diastólica en el grupo FEVlp-mr.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la clase funcional entre ambos grupos de pacientes, con claro predominio de la CF NYHA II-III.

En el momento de la primera valoración en la Unidad de Insuficiencia Cardíaca, no hubieron diferencias significativas en la tasa de ingresos

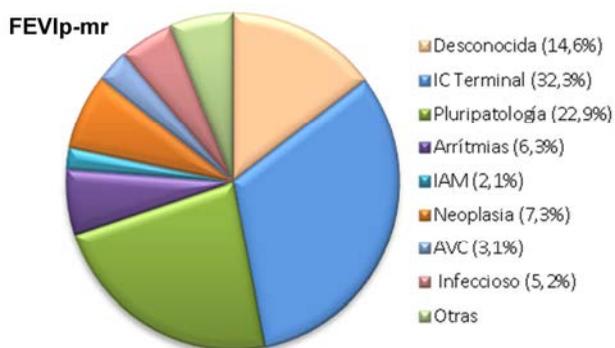
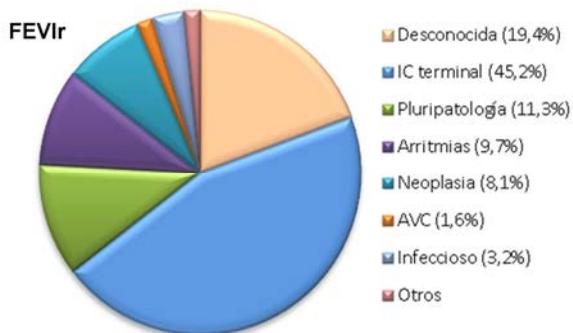
previos por IC entre los dos grupos: el 67% de los pacientes con FEVlr habían tenido un ingreso previo por insuficiencia cardíaca y en el grupo con FEVlp-mr fue del 61% ( $p=0.16$ ).

Al mes de la primera visita en la UIC el 7.1% de los pacientes de FEVlr reingresaron o consultaron a Urgencias mientras que en los pacientes con FEVlp-mr fue del 10.6% ( $p=0.13$ ). Durante el seguimiento global el porcentaje de consultas a Ucias fue del 18% en los pacientes con FEVlr versus un 37% en el de FEVlp-mr ( $p<0.001$ ). El porcentaje de reingreso durante el seguimiento fue del 34,4% en los pacientes con FEVlr y del 47.3% en los de FEVlp-mr ( $p=0.001$ ).



Un 21.1% de los pacientes de FEVlr fallecieron ( $n=65$ ), frente a un 31.5% de los pacientes con FEVlp-mr ( $n=98$ ) ( $p=0.03$ ).

La distribución de las causas de muerte de los pacientes se representa en la siguiente figura:



### 4.3. COHORTE FEVI >40%: FEVI preservada (FEVI>50%) y FEVI intermedia (FEVI 40-49%).

Los pacientes con FEVI intermedia-preservada (FEVIp-mr) suponen un total de 311 pacientes. Los estratificamos en dos grupos: los pacientes con FEVI intermedia (FEVImr: FEVI 40-49%) (n=90) y FEVI preservada (FEVIp: FEVI>50%) (n=221).

Esta es la cohorte principal de nuestro estudio. La comparación de las características clínicas de ambos grupos se muestra en la Tabla 5.

	FEVImr (40-49%)	FEVIp (>50%)	Valor de P
<b>FEVI (%)</b>	44±3	64±9	<0.05
<b>Edad (años)</b>	67.5±13.6	73.5±11.9	0.0001
<b>Sexo (hombres%)</b>	73.3	50.7	0.0001
<b>Etiología (%)</b>			0.0001
- Idiopática	12.2	3.6	
- Isquémica	41.5	17.2	
- Hipertensiva	12.2	32.6	
- Hipertrofica	3.3	13.1	
- Valvular	16.7	24.4	
- Otros	14.4	9	
<b>Peso (Kg)</b>	78±15.1	76.4±17.4	0.4
<b>IMC</b>	28±4.75	28.9±5.7	0.1
<b>Perímetro Abdominal (PA) (cm)</b>	103.4±12.6	105±14	0.3
<b>FC (lpm)</b>	71±14	75±14	0.01
<b>TAS (mmHg)</b>	132.2±20.5	126.8±20.5	0.03
<b>TAD (mmHg)</b>	75.2±11.7	75.5±10.5	0.8
<b>HTA (%)</b>	72.2	79.2	0.1
<b>DM (%)</b>	35.6	37	0.8
<b>DLP (%)</b>	48.9	48	0.9

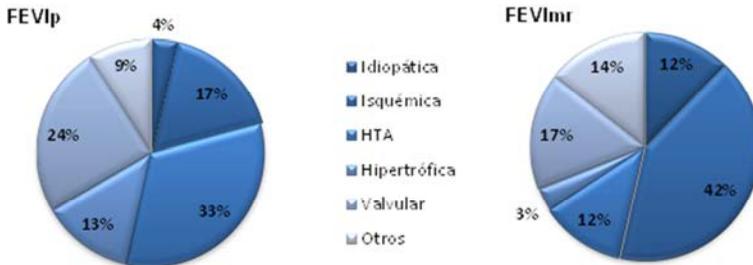
	FEVImr (40-49%)	FEVIp (>50%)	Valor de P
<b>Fumadores activos (%)</b>	13.3	14	0.004
<b>Exfumadores (%)</b>	57.8	38	
<b>EPOC (%)</b>	28.9	30	0.8
<b>SAOS (%)</b>	7.8	11.3	0.3
<b>FA (%)</b>	37.8	53.4	0.01
<b>CF NYHA (%) I</b>	3.3	1.4	0.1
<b>II</b>	64.4	56.1	
<b>III</b>	32.2	42.5	
<b>Na (mmol/L)</b>	139.8±2.7	140±3.3	0.3
<b>K (mmol/L)</b>	4.3±0.5	4.2±0.5	0.3
<b>FG (ml/min/1.73m2)</b>	62±25	58±22	0.2
<b>Hb (g/L)</b>	128±20	127±18	0.5
<b>Biomarcadores (mediana p25-75)</b>			
- <b>NTproBNP (ng/L)</b>	1362 (658-2968)	1315 (536-2632)	0.6
- <b>Galectina3 (ng/ml)</b>	22.3 (16,5-28,6)	22.9 (17,8-29,9)	0.5
- <b>TnT us (pg/mL)</b>	21.16 (12,23-41,12)	20.85 (14,47-37,1)	0.9
- <b>GDF-15 (pg/mL)</b>	2748 (1218- 5253)	2822 (1695-4176,5)	0.7
<b>Tratamiento</b>			
- <b>IECAs/ARA2</b>	85.6	69	0.002
- <b>BBloq</b>	83.3	57	0.0001
- <b>Diuréticos Asa</b>	75.6	87.3	0.01
- <b>Antag</b>	45.6	31	0.01
- <b>Aldosterona</b>			
- <b>Ivabradina</b>	6.7	2.3	0.05
<b>Anemia y/o def Hierro (% pacientes)</b>	25.6	24	0.3
- <b>Hierro vo/ev</b>	24.4	19.5	
- <b>EPO± hierro</b>	1.2	2.7	
- <b>EPO/Aranesp</b>	0	1.8	
<b>Tx Cardíaco (%)</b>	2.2	1.8	0.8
<b>RedinSCORE</b>			
- <b>Mes</b>	21±9	21±8	0.3
- <b>Año</b>	17±8	18±7	0.2
<b>Marcapasos (%)</b>	11.1	7.2	0.2
<b>DAI (%)</b>	6.7	0.9	0.004
<b>TRC (%)</b>	2.2	0.5	0.1

	FEVImr (40-49%)	FEVIp (FEVI>50%)	Valor de P
<b>Parámetros ecocardiografía</b>			
- DTD (mm)	55.4±7.4	47.5±7	0.0001
- TIV (mm)	12.5±2.8	13.7±3.6	0.01
- PP (mm)	10.6±2.5	11.3±2.2	0.03
- AI (mm)	48.5±8.8	51±9.8	0.1
- IM (III-IV) (%)	9.9	14	0.1
- DisFx VD (significativa) (%)	11.6	13.6	0.6
- HAPS >40mmHg (%)	44.8	53	0.2
- PAP (media mmHg)	38±15	40±15	0.3
- E/A	1.3±0.8	1.2±0.6	0.4
- TDM (ms)	220±83	219±71	0.9
- E/e´	10.6±5	12.4±6	0.8
- Marcapasos (%)	11.1	7.2	0.2
- DAI (%)	6.7	0.9	0.004
- TRC (%)	2.2	0.5	0.1
<b>Motivo derivación</b>			
- Descompensación (%)	45.6	46.2	0.01
- Optimización tto (%)	18.9	23.1	
- Educación (%)	17.8	5	
- CF avanzada	7.8	9.5	
- Valoración preTxC (%)	2.2	4.5	
- Otros motivos (%)	7.8	11.8	
Ingresos Pre- 1ª visita (%)	63.3	60	0.6
<b>Reingresos:</b>			
Al mes (%)	10	10.9	0.8
Seguimiento (%)	43.3	48.9	0.4
Ucias seguimiento (%)	34.4	38	0.5
Seguimiento (meses)	21.6±19.8	24±20.6	0.3
<b>Alta</b>			
- Atención primaria (%)	21.1	33.5	0.03
- CC.EE Miocardiopatías (%)	59	43	0.006
<b>Mortalidad %</b>			
(%CV)	22.2 (16.7)	35.3 (27)	0.02 (0.05)

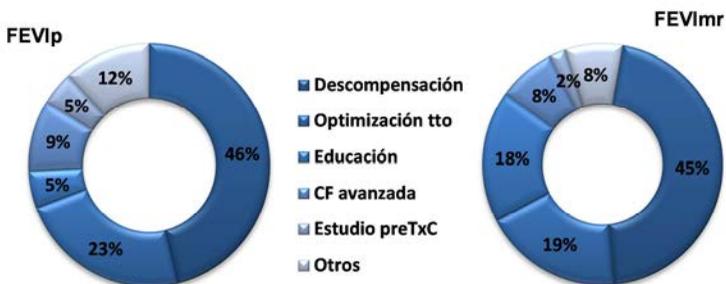
Tabla 5. Características de la cohorte con FEVImr (FEVI 40-49%) en comparación con la cohorte de FEVIp (FEVI>50%).

El grupo de FEVIp tenía una edad media mayor, con predominio del sexo femenino. No hubo diferencias en la media de seguimiento de los pacientes de ambos grupos.

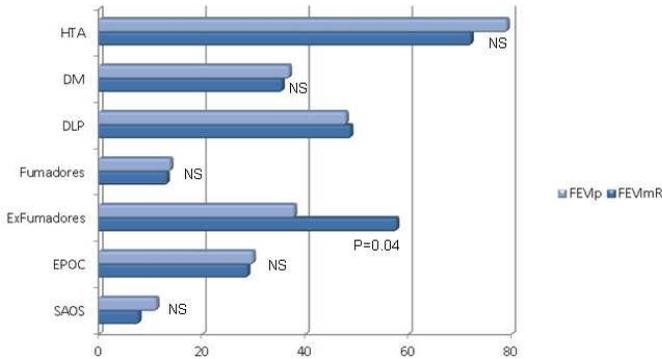
La distribución de la etiología de la cardiopatía en ambos grupos (FEVIp y FEVImr) mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.0001$ ), que se reflejan en la siguiente figura:



El motivo de derivación de los pacientes a la UIC también reveló diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.01$ ), siendo la descompensación por IC la principal causa de derivación.



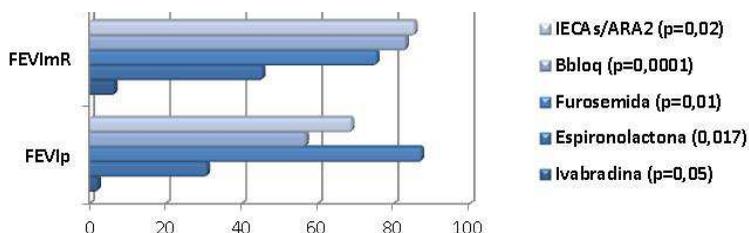
No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a los principales factores de riesgo cardiovascular, como se muestra en la siguiente figura.



En los principales parámetros antropométricos tampoco hubo diferencias en cuanto al peso, IMC ni perímetro abdominal.

La presencia de FA entre los pacientes con FEVIp fue superior a la evidenciada en los pacientes con FEVImR ( $p=0.01$ ). El 7.2% de los pacientes con FEVIp eran portadores de marcapasos vs el 11.1% del grupo de FEVImR ( $p=0.2$ ). Eran portadores de terapia de resincronización el 0,5% de los pacientes con FEVIp vs 2.2% de los pacientes con FEVImR (NS). El 0.9% de los pacientes con FEVIp eran portadores de DAI, en los pacientes con FEVImR fue del 6.7% ( $p=0.004$ ). En 1.8% de los pacientes del grupo de FEVIp recibieron trasplante cardíaco, siendo del 2.2% en el grupo de FEVImR (NS).

Se observó un incremento en el tratamiento con IECAs,  $\beta$ Bloqueantes y antagonistas de la aldosterona en los pacientes con FEVImR. También hubo diferencias en el uso de ivabradina y diuréticos de asa.



Los datos analíticos no evidenciaron diferencias significativas. Tampoco entre los biomarcadores analizados para ambos grupos.

En los parámetros ecocardiográficos, encontramos diferencias significativas entre FEVImr y FEVIp, con un diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTD) significativamente mayor en el grupo de pacientes con FEVImr y un grosor de las paredes significativamente mayor (pared septal (TIV) y posterior (PP)) en el grupo con FEVIp. No hubo diferencias en los parámetros de disfunción diastólica (E/A; TDM, E/e'), así como tampoco en la presencia de hipertensión pulmonar significativa estimada (HAP). Igualmente, entre los dos grupos de pacientes, no se evidenciaron diferencias significativas entre la clase funcional (NYHA), ni en la tasa de ingresos previos por IC. Tampoco hubo diferencias en la puntuación del RedinSCORE al mes y al año entre ambos grupos.

#### 4.3.1. EVENTOS

Durante un seguimiento medio de  $23 \pm 20$  meses (mediana de 15 meses con un rango de 1 a 88 meses), un total de 183 eventos

(muerte o reingreso por IC) fueron registrados: 98 (31%) pacientes fallecieron (62 estando ingresados por IC), siendo la principal causa de muerte la insuficiencia cardíaca refractaria y 147 (47%) ingresaron por insuficiencia cardíaca descompensada.

La comparación de las características clínicas de los pacientes que presentaron un evento durante el seguimiento en relación con el resto se muestra en la siguiente tabla (Tabla 6).

Los pacientes que fallecieron o ingresaron por IC eran mayores, tuvieron mayor incidencia de fibrilación auricular y peor clase funcional NYHA, así como peor función renal. Además, tenían concentraciones más altas de NT-proBNP y GDF-15 que los pacientes con un seguimiento sin incidentes.

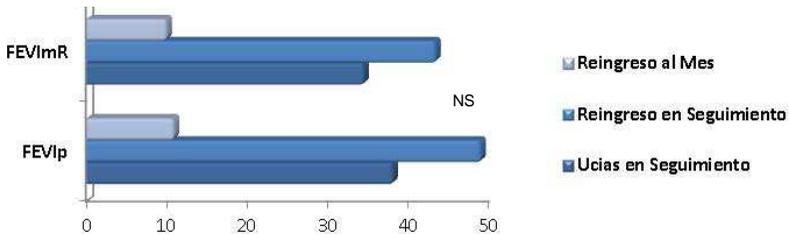
Tabla 6. Principales características de los pacientes (ICFEmr-ICFEp) agrupados según la presencia del evento combinado de ingreso por insuficiencia cardíaca o mortalidad global.

	Todos N= 311	Evento N=183	No evento N=128	Valor de p
<b>Edad (años)</b>	72±13	75±11	67±13	0.0001
<b>Género (hombres%)</b>	56	56	44	NS
<b>Etiología (%)</b>				
- No-isquémica	32	32	33	NS
- Isquémica	24	24	24	
- Miocardiopatía hipertrófica	21	21	20	
- Valvular	22	23	21	
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	105±14	104±13	105±14	NS
<b>Frecuencia cardíaca (bpm)</b>	73±14	74±14	73±14	NS
<b>Presión art sistólica (mmHg)</b>	131±21	128±19	134±22	0.01
<b>Presión art diastólica (mmHg)</b>	75±11	73±11	78±12	0.002
<b>Hipertensión (%)</b>	77	80	73	NS
<b>Diabetes (%)</b>	37	40	32	NS
<b>Dislipidemia (%)</b>	48	49	47	NS
<b>Fibrilación auricular(%)</b>	49	59	34	0.0001
<b>CF NYHA (%)</b>				
I	1	0	3	0.002
II	60	53	68	
III	39	47	30	
<b>Na (mmol/L)</b>	140±3	140±3	140±3	NS
<b>K (mmol/L)</b>	4.2±0.5	4.1±0.5	4.3±0.4	0.05
<b>Filtrado Glomerular (GFR) (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	59±24	59±23	66±24	0.0001
<b>Hb (g/L)</b>	127±19	125±19	131±17	0.003
<b>NT-proBNP (ng/L)</b>	2667±4909	3613±5629	1835±3449	0.002
<b>GDF-15 (ng/L)</b>	3833±3519	4612±3833	2739±2674	0.0001
<b>Tratamiento</b>				
- IECAs/ARA2	74	74	72	NS
- Betabloqueantes	65	57	75	0.001
- Diuréticos de asa	84	92	72	0.0001
- Antagonistas aldosterona	35	38	23	NS
<b>Parámetros ecocardiográficos</b>				
- FEVI	58±12	59±11	57±12	NS
- DTDVI (mm)	50±8	49±7	50±8	NS
- TIV (mm)	13±3	13±3	13±3	NS
- PP (mm)	11±2	11±3	11±2	0.04
- AI (mm)	50±10	52±10	48±8	0.001

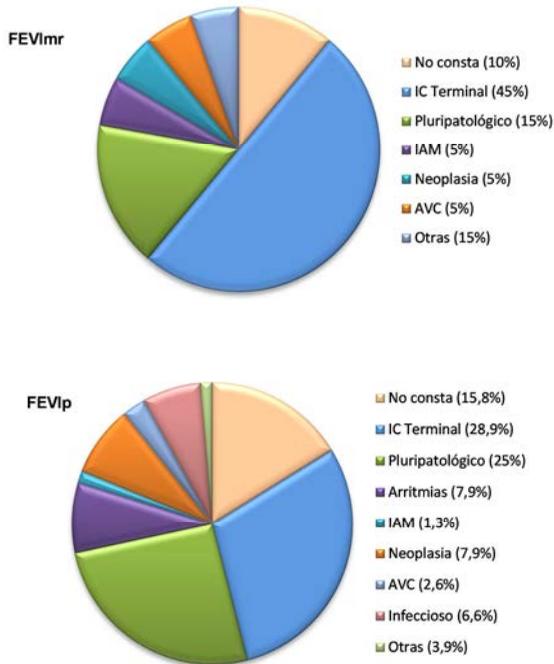
-	<b>IM (III-IV) (%)</b>	13	13	12	NS
-	<b>Función VD (%)</b>	13	17	7	0.008
-	<b>PAP &gt;40mmHg (%)</b>	50	61	33	0.0001
-	<b>PAPm (mmHg)</b>	40±16	43±15	34±14	0.0001
-	<b>E/A</b>	1.2±0.7	1.5±0.8	1±0.5	0.0001
-	<b>Tiempo desaceleración (ms)</b>	221±76	209±72	231±77	0.07
	<b>Marcapasos (%)</b>	8	11	5	0.04
	<b>DAI (%)</b>	3	2	3	NS

CF NYHA: Clase funcional New York Heart Association, IECAs/ARA2: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina/ antagonistas del receptor de angiotensina, FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo, TIV: tabique interventricular, PP: pared posterior, AI: aurícula izquierda, IM: insuficiencia mitral, VD: ventrículo derecho, PAP: presión arteria pulmonar, PAPm: presión arteria pulmonar media, E/A: (E) llenado temprano (A) llenado contracción auricular.

Durante el seguimiento no hubo diferencias significativas en la tasa de reingresos entre los dos grupos.



En cuanto a la mortalidad en el seguimiento, fallecieron el 35.3% de los pacientes con ICFEmR vs 22.2% de los pacientes con ICFEIp ( $p=0.02$ ).



#### 4.3.2. BIOMARCADORES

Los valores medios de los biomarcadores (GDF-15; Galectina-3; hsTnT; NT-proBNP) no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. Por este motivo se analizaron de forma conjunta los pacientes con FEVImr y FEVIp.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

		N	Media	DE	Valor de P
<b>Galectina3 ng/ml</b>	FEVImr	88	27,6	32,23	0,39
	FEVIp	215	25,4	12,18	0,54
<b>TnT us ng/L</b>	FEVImr	90	58,4	284,13	0,93
	FEVIp	217	62,6	445,81	0,92
<b>GDF-15 pg/ml</b>	FEVImr	89	3948,5	3787,71	0,65
	FEVIp	216	3750,8	3412,29	0,67
<b>NT-proBNP ng/L</b>	FEVImr	90	2781,4	3978,72	0,84
	FEVIp	220	2902,5	5250,03	0,82

### CORRELACIÓN DE BIOMARCADORES Y VARIABLES CLÍNICAS:

En los pacientes hipertensos se evidenciaron valores significativamente más elevados de hsTnT y GDF-15, con respecto a la población normotensa.

	HTA			No HTA			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
<b>Galectina-3 (ng/ml)</b>	23.5	17.4	30.6	20.4	16.6	27.4	-1.7	0.09
<b>hsTnT (ng/L)</b>	<b>23</b>	14.8	40.2	<b>16.5</b>	9.5	28.5	-2.9	<b>0.004</b>
<b>GDF-15 (pg/ml)</b>	<b>2899.5</b>	1762	4698	<b>2094</b>	1468	3843	-2.1	<b>0.03</b>
<b>NT-proBNP (ng/L)</b>	1401	665	2968	957	444	2343	-1.7	0.08

En los pacientes diabéticos también se obtuvieron valores significativamente más elevados de hsTnT y GDF-15.

	DM			No DM			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
<b>Galectina-3 (ng/ml)</b>	24.4	18.8	32.2	22.5	16.8	28.4	-1.7	0.09
<b>hsTnT (ng/L)</b>	<b>26.6</b>	16.1	43.1	<b>19.2</b>	11.8	31.6	-3.4	<b>0.001</b>
<b>GDF-15 (pg/ml)</b>	<b>3334</b>	2163	5261	<b>2396</b>	1509	3930	-3.5	<b>0.0001</b>
<b>NT-proBNP (ng/L)</b>	1396	493	2636	1296	557	2665	-0.05	0.9

Los pacientes con fibrilación auricular, que eran el 49% del total, presentaron también niveles significativamente más elevados de GDF-15 y NT-proBNP, en comparación con el respecto de la cohorte.

	FA			No FA			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Galectina-3 (ng/ml)	23.7	18	31.3	21.8	16.8	28.4	-1.5	0.1
hsTnT (ng/L)	21.9	14.1	42	20.2	13.2	34.6	-0.9	0.3
GDF-15 (pg/ml)	<b>3050</b>	1962	5165	<b>2500</b>	1289	3965	-3.3	<b>0.001</b>
NT-proBNP (ng/L)	<b>1723</b>	885	3562	<b>848</b>	371	2147	-4.5	<b>0.0001</b>

Al analizar los valores ecocardiográficos, los pacientes con insuficiencia mitral importante (III-IV), que suponen un 13% del total, presentaron valores de NT-proBNP más elevados frente al resto ( $p=0.001$ ).

	IM			No IM			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Galectina-3 (ng/ml)	26.7	15.8	39.5	22.5	17.4	28.4	-1.6	0.09
hsTnT (ng/L)	20.4	11.3	31.6	21.5	13.7	40.1	-0.9	0.3
GDF-15 (pg/ml)	3179	1900	5292	2694	1600	4232	-1.5	0.1
NT-proBNP (ng/L)	<b>2212</b>	887	5411	<b>1226</b>	505	2414	-3.2	<b>0.001</b>

Si discriminamos en función de la presencia o no de hipertensión pulmonar significativa estimada (PAPs > 40 mmHg), cerca del 50% de los pacientes tenían una PAPs estimada por ecocardiografía superior a 40 mmHg. Se evidenciaron cifras significativamente más elevadas para todos los biomarcadores estudiados en los pacientes con una PAPs > 40 mmHg.

	HP			No HP			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Galectina-3 (ng/ml)	<b>25.3</b>	19.2	39.5	<b>21.6</b>	16.2	28.2	-2.8	<b>0.004</b>
hsTnT (ng/L)	<b>24</b>	16	42	<b>20</b>	11.2	34.1	-2.8	<b>0.004</b>
GDF-15 (pg/ml)	<b>3336</b>	2056	5489	<b>2083</b>	1278	3562	-4.5	<b>0.0001</b>
NT-proBNP (ng/L)	<b>2073</b>	903	4040	<b>1033</b>	508	2104	-4.5	<b>0.0001</b>

En los pacientes con disfunción del ventrículo derecho (16% del total) los niveles de GDF-15 fueron significativamente más elevados ( $p=0.0001$ ). Para hsTnT y NT-proBNP también se evidenciaron diferencias entre ambos grupos ( $p=0.47$ ).

	Disfunción VD			No Disfunción VD			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Galectina-3 (ng/ml)	26.4	20.9	30.6	22.4	16.9	28.2	-1.8	0.06
hsTnT (ng/L)	<b>26.8</b>	16.3	46.3	<b>20.5</b>	12.6	34.9	-1.9	<b>0.047</b>
GDF-15 (pg/ml)	<b>3506</b>	2048	5067	<b>2658</b>	1545	4208	-2.4	<b>0.01</b>
NT-proBNP (ng/L)	<b>2236</b>	1361	4519	<b>1126</b>	505	2301	-3.7	<b>0.0001</b>

Entre los pacientes que habían tenido un ingreso previo a la primera visita (61%) se observaron valores de GDF-15 y Galectina-3 significativamente más elevados en comparación con el resto. Las diferencias en los valores de NT-proBNP se encontraron en el límite de la significación ( $p=0.048$ ).

	Ingresos Pre-1ª Visita			No Ingresos Pre-1ª Visita			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Galectina-3 (ng/ml)	<b>24</b>	18.7	29.9	<b>21.1</b>	16.9	27.7	-2.2	<b>0.02</b>
hsTnT (ng/L)	22.9	14.7	41	19.1	12	34.2	-1.7	0.09
GDF-15 (pg/ml)	<b>3023</b>	1767	5073	<b>2478</b>	1500	3947	-2.2	<b>0.02</b>
NT-proBNP (ng/L)	<b>1401</b>	742	2917	<b>1094</b>	454	2343	-1.9	<b>0.048</b>

En los pacientes que reingresaron al mes de la primera visita hubo valores significativamente más elevados en todos los biomarcadores analizados, excepto para hsTnT.

## Resultados

	Reingreso MES			NO reingreso MES			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Galectina-3 (ng/ml)	<b>27.4</b>	22	34.6	<b>22.1</b>	16.8	28.8	-2.7	<b>0.006</b>
hsTnT (ng/L)	24.2	17.1	46	20.4	13.2	37.2	-1.5	0.1
GDF-15 (pg/ml)	<b>3365</b>	2354	5440	<b>2703</b>	1579	4291	-2.1	<b>0.03</b>
NT-proBNP (ng/L)	<b>2147</b>	1103	4953	<b>1243</b>	530	2499	-2.7	<b>0.006</b>

No se observaron diferencias significativas en los valores de los biomarcadores evaluados entre los pacientes que consultaron a urgencias por IC descompensada durante el seguimiento (37%) vs los que no lo hicieron, salvo para hsTnT que si fue más elevada en los pacientes que consultaron a urgencias durante el seguimiento.

	UCIAS seguimiento			NO UCIAS seguimiento			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Galectina-3 (ng/ml)	23.4	17.4	31.5	22.5	17	28.8	-0.8	0.4
hsTnT (ng/L)	<b>25.5</b>	15.7	43	<b>19.5</b>	12.4	33.7	-2.5	<b>0.01</b>
GDF-15 (pg/ml)	2970	1892	5221	2673	1545	3965	-1.7	0.08
NT-proBNP (ng/L)	1433	798	3961	1296	497	2496	-1.8	0.07

El 47% de los pacientes reingresaron durante el seguimiento. En ellos se obtuvieron valores más elevados para todos los biomarcadores evaluados.

	REINGRESO seguimiento			NO REINGRESO seguimiento			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Galectina-3	<b>25.4</b>	18.5	33.4	<b>20.7</b>	17	26.4	-3.4	<b>0.001</b>
hsTnT	<b>26.6</b>	16.2	16.2	<b>18.7</b>	11	27.3	-4.8	<b>0.0001</b>
GDF-15	<b>3472</b>	2094	5489	<b>2051</b>	1304	3332	-5	<b>0.0001</b>
NT-proBNP	<b>1471</b>	786	3691	<b>1111</b>	444	2408	-2.8	<b>0.005</b>

Entre los pacientes que fallecieron, se evidenciaron valores significativamente más elevados para todos los biomarcadores evaluados.

	MUERTE (en seguimiento)			NO MUERTE (en seguimiento)			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Galectina-3	<b>26.1</b>	19.5	34.9	<b>20.9</b>	16.2	26.4	-4.2	<b>0.0001</b>
hsTnT	<b>34.1</b>	19.5	51	<b>18.6</b>	11.5	28.1	-6	<b>0.0001</b>
GDF-15	<b>4085</b>	2554	6651	<b>2254</b>	1389	3562	-6.5	<b>0.0001</b>
NT-proBNP	<b>1985</b>	885	4819	<b>1095</b>	452	2188	-4.7	<b>0.0001</b>

	MUERTE CV			NO MUERTE CV			Z	P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75		
Galectina-3 (ng/ml)	<b>26</b>	19.5	34.5	<b>21.6</b>	16.8	28.5	-3.2	<b>0.001</b>
hsTnT (ng/L)	<b>34.4</b>	19.6	46.8	<b>19</b>	12.4	31.5	-4.7	<b>0.0001</b>
GDF-15 (pg/ml)	<b>4046</b>	2497	6194	<b>2523</b>	1478	3759	-5.1	<b>0.0001</b>
NT-proBNP (ng/L)	<b>1711</b>	867	4687	<b>1149</b>	471	2343	-3.5	<b>0.0001</b>

#### 4.4. MODELOS PREDICTIVOS

##### 4.4.1. MODELO PREDICTIVO PARA MORTALIDAD GLOBAL

Para la evaluación de predictores independientes de mortalidad global se utilizó el análisis multivariado de COX resultando significativos la clase funcional avanzada (NYHA 3-4); la presión arterial sistólica; el tamaño auricular izquierdo y la edad.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
<b>NYHA3</b>	0,619	0,215	8,265	1	<b>0,004</b>	1,857	1,218	2,831
<b>TAS</b>	-0,021	0,006	11,636	1	<b>0,001</b>	0,979	0,968	0,991
<b>AI</b>	0,020	0,009	5,081	1	<b>0,02</b>	1,020	1,003	1,037
<b>Edad</b>	0,073	0,013	30,541	1	<b>0,000</b>	1,075	1,048	1,103

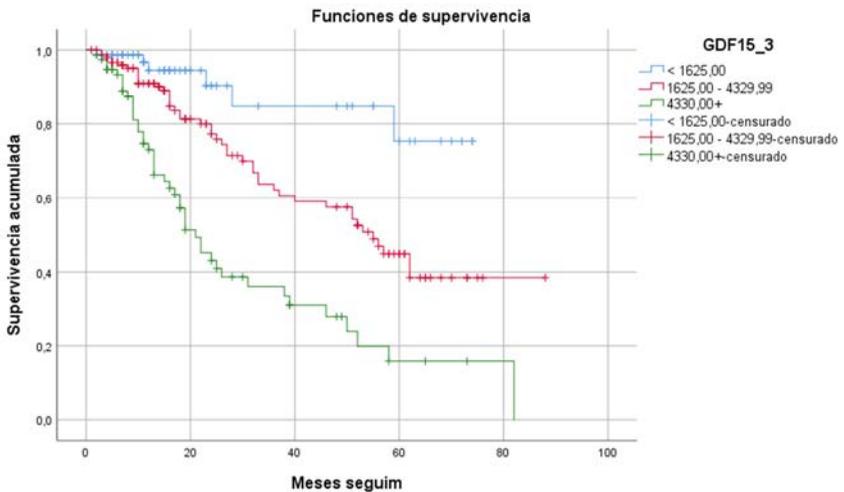
Al añadir al modelo clínico obtenido los biomarcadores estudiados, sólo GDF-15 resultó estadísticamente significativo.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
<b>NYHA3</b>	0,497	0,247	4,049	1	<b>0,04</b>	1,645	1,013	2,670
<b>TAS</b>	-0,017	0,007	6,466	1	<b>0,01</b>	0,983	0,971	0,996
<b>AI</b>	0,019	0,009	4,660	1	<b>0,03</b>	1,020	1,002	1,038
<b>Edad</b>	0,070	0,014	25,264	1	<b>0,000</b>	1,072	1,043	1,102
<b>Galectina3</b>	-0,009	0,008	1,407	1	0,2	0,991	0,976	1,006
<b>TnT us</b>	0,000	0,000	0,372	1	0,5	1,000	1,000	1,000
<b>GDF-15_100</b>	0,000	0,000	6,148	1	<b>0,01</b>	1,008	1,003	1,013
<b>NT-proBNP</b>	0,000	0,000	0,956	1	0,3	1,000	1,000	1,000

Puesto que el GDF-15 se identifica como el biomarcador con mayor poder de predicción de mortalidad global, se dividió la cohorte en terciles en base a las concentraciones de GDF-15. Se evaluaron las diferencias entre los tres grupos, siendo éstas estadísticamente significativas.

GDF-15 (pg/ml) (Agrupada)	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
< 1625,00	76	6	70	92,1%
1625,00 – 4329,99	152	46	106	69,7%
>4330,00	77	44	33	42,9%
Global	305	96	209	68,5%

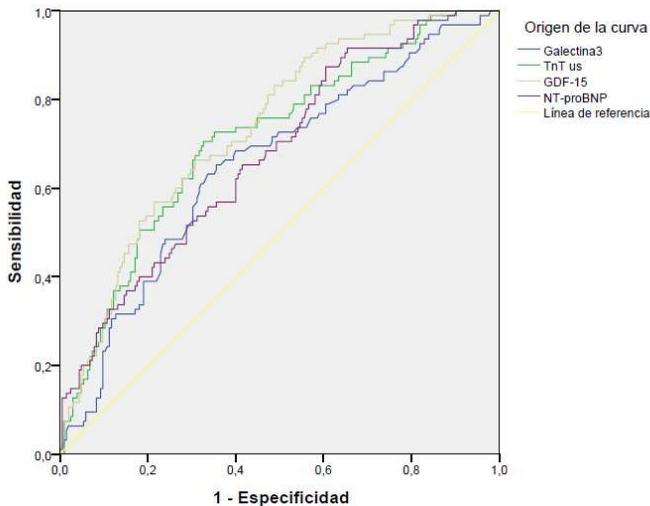
Se comparó también la supervivencia mediante las curvas de Kaplan Meier, objetivándose también diferencias entre los tres grupos.



COMPARACIONES GLOBALES							
		$\chi^2$	gl	Sig.			
Log Rank (Mantel-Cox)		39,859	2	0,000			
COMPARACIONES POR PAREJAS							
GDF-15		< 1625,00		1625,00 - 4329,99		>4330,00	
		$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	< 1625,00			7,601	0,006	30,412	0,000
	1625,00 - 4329,99	7,601	0,006			20,600	0,000
	>4330,00	30,412	0,000	20,600	0,000		

Los pacientes con valores de GDF-15 inferiores a 1625 pg/ml se asocian a una supervivencia del 85% a los 3 años, siendo esta supervivencia del 62% para los pacientes con valores de GDF-15 entre 1625,00 - 4329,99 pg/ml. La supervivencia a los 3 años para los pacientes con valores de GDF-15 superiores (>4329,99 pg/ml) cae hasta el 36%.

Se obtuvieron las curvas ROC para los diferentes biomarcadores para valoración de mortalidad.



El área bajo la curva (AUC), que se define como la probabilidad de clasificar correctamente a los pacientes, en este caso para la predicción de mortalidad global, fue mejor para GDF-15, seguido de TnT-us y NT-proBNP.

Biomarcador	Área bajo la curva (AUC)	95% de intervalo de confianza		Valor de p
		INFERIOR	SUPERIOR	
Galectina-3	<b>0.652</b>	0.585	0.719	<b>0.0001</b>
TnT-us	<b>0.711</b>	0.648	0.773	<b>0.0001</b>
GDF-15	<b>0.736</b>	0.678	0.794	<b>0.0001</b>
NT-proBNP	<b>0.676</b>	0.612	0.739	<b>0.0001</b>

Se escogió un punto de corte para GDF-15 de 1860 pg/ml (Sensibilidad 0.92, Especificidad 0.41, VPN 0.91, VPP 0.42). Al añadir este valor de GDF-15 a los predictores clínicos de mortalidad global, éste permanecía significativo.

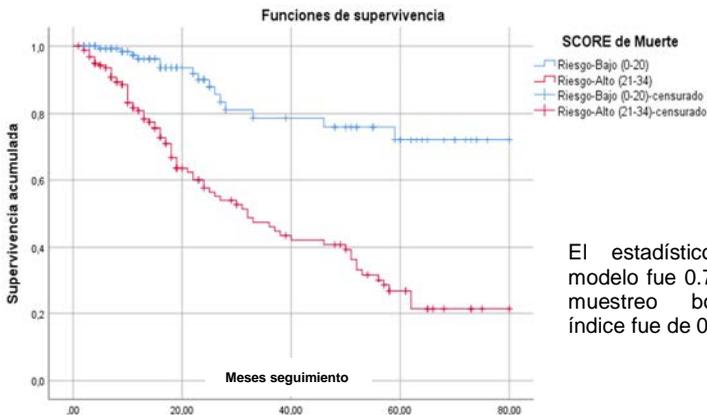
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
<b>NYHA3</b>	0,514	0,220	5,456	1	<b>0,02</b>	1,671	1,086	2,572
<b>TAS</b>	-0,019	0,006	9,942	1	<b>0,002</b>	0,981	0,969	0,993
<b>AI</b>	0,019	0,009	4,788	1	<b>0,02</b>	1,019	1,002	1,036
<b>Edad</b>	0,062	0,014	20,845	1	<b>0,000</b>	1,064	1,036	1,092
<b>GDF15_1860</b>	0,847	0,390	4,709	1	<b>0,03</b>	2,332	1,085	5,010

Aprovechando los predictores clínicos obtenidos se construyó un score capaz de predecir el riesgo de mortalidad global para un paciente dado durante el seguimiento. Asignamos una escala de 34

puntos basada en el coeficiente  $\beta$  de cada variable, como se muestra en la tabla a continuación.

Score MORTALIDAD GLOBAL					
	$\beta$	Factor ajuste (x10)	Grupos de riesgo	Nº de pacientes	Incidencia de supervivencia (%)
<b>NYHA3</b>	0,361	4			
<b>TAS &lt;120 mmHg</b>	0,366	4			
<b>AI &gt;50 mm</b>	0,539	5	< 21 puntos	139	72%
<b>Edad &gt;70 años</b>	0,916	9	$\geq$ 21 puntos	159	21%
<b>GDF15&gt;1860 pg/ml</b>	1,223	12			
<b>SCORE TOTAL</b>		34 puntos			

Este score permitió estimar el riesgo de mortalidad como se ilustra en la siguiente figura. Las curvas de función de incidencia acumulada distinguieron dos grupos: un grupo de bajo riesgo (<21 puntos) y otro de alto riesgo ( $\geq$  21 puntos).



El estadístico C para el modelo fue 0.76. Después del muestreo bootstrap, este índice fue de 0.75.

Comparaciones globales			
	$\chi^2$	gl	Sig.
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	35,022	1	0,000

#### 4.4.2. MODELO PREDICTIVO PARA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Al analizar los predictores de mortalidad cardiovascular, el índice de masa corporal (IMC), el tamaño de la aurícula izquierda (AI), el filtrado glomerular (FG) y la edad se identificaron como predictores independientes de mortalidad cardiovascular.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
<b>IMC</b>	-0,058	0,027	4,652	1	<b>0,03</b>	0,944	0,896	0,995
<b>AI</b>	0,026	0,009	7,646	1	<b>0,006</b>	1,026	1,007	1,045
<b>FG</b>	-0,017	0,007	5,704	1	<b>0,01</b>	0,983	0,969	0,997
<b>Edad</b>	0,042	0,015	7,445	1	<b>0,006</b>	1,042	1,012	1,074

Al añadir al modelo clínico los biomarcadores analizados, sólo GDF-15 resultó estadísticamente significativo.

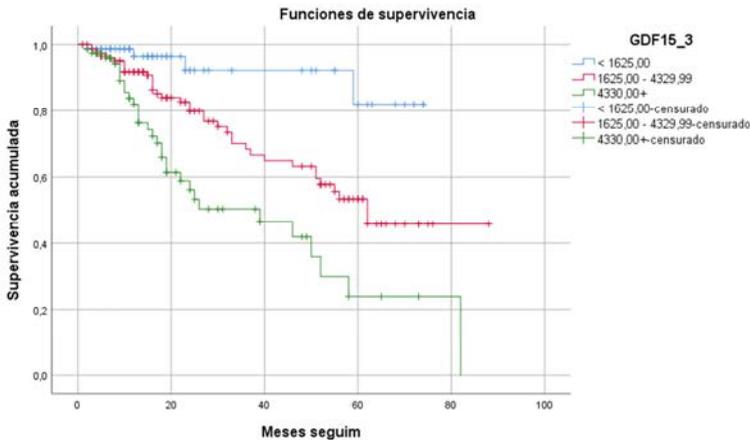
	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
						Inferior	Superior
<b>IMC</b>	-0,036	0,029	1,626	<b>0,2</b>	0,964	0,912	1,020
<b>AI</b>	0,027	0,010	8,095	<b>0,004</b>	1,028	1,009	1,047
<b>FG</b>	-0,014	0,008	2,785	0,09	0,986	0,971	1,002
<b>Edad</b>	0,040	0,015	6,775	<b>0,009</b>	1,041	1,010	1,073
<b>Galectina3</b>	-0,007	0,009	0,704	0,4	0,993	0,975	1,010
<b>TnT us</b>	0,000	0,000	0,013	0,9	1,000	1,000	1,000
<b>GDF15_100</b>	0,006	0,003	4,034	<b>0,04</b>	1,006	1,000	1,012
<b>NT-proBNP</b>	0,000	0,000	1,105	0,2	1,000	1,000	1,000

## Resultados

Se obtuvieron las curvas de supervivencia (Kaplan Meier) para mortalidad CV en función de los valores de GDF-15 de nuestra cohorte divididos por terciles.

GDF-15 (Agrupada)	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
< 1625,00	76	4	72	94,7%
1625,00 – 4329,99	152	38	114	75,0%
>4330,00	77	31	46	59,7%
Global	305	73	232	76,1%

Y se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos.

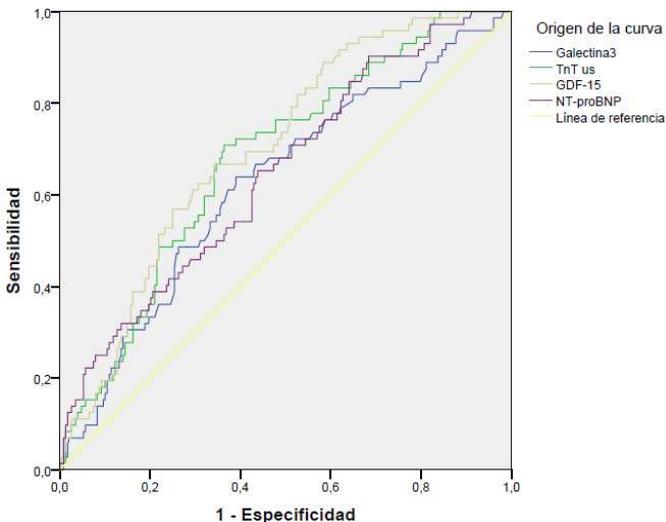


COMPARACIONES GLOBALES			
	$\chi^2$	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	25,453	2	0,000

COMPARACIONES POR PAREJAS							
GDF-15 (Agrupada)		< 1625		1625 -4330		>4330	
		$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.	$\chi^2$	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	< 1625			7,837	0,005	22,307	0,000
	1625 - 4330	7,837	0,005			10,604	0,001
	>4330	22,307	0,000	10,604	0,001		

Los pacientes con valores de GDF-15 inferiores a 1625 pg/ml se asocian a una supervivencia sin mortalidad cardiovascular del 92.2% a los 3 años, siendo esta supervivencia del 68% para los pacientes con valores de GDF-15 entre 1625,00 - 4329,99 pg/ml. La supervivencia a los 3 años para los pacientes con valores de GDF-15 superiores (>4329,99 pg/ml) cae hasta el 50%.

Se obtuvieron también las curvas ROC para los biomarcadores del estudio para mortalidad CV.



Para la valoración de mortalidad cardiovascular, el área bajo la curva (AUC), que se define como la probabilidad de clasificar correctamente a los pacientes, en este caso para la predicción de mortalidad cardiovascular, fue mejor para GDF-15, seguido de TnT-us y NT-proBNP.

Biomarcador	Área bajo la curva (AUC)	95% de intervalo de confianza		Valor de p
		INFERIOR	SUPERIOR	
Galectina-3	<b>0.625</b>	0.551	0.699	<b>0.001</b>
TnT-us	<b>0.678</b>	0.610	0.746	<b>0.0001</b>
GDF-15	<b>0.701</b>	0.637	0.765	<b>0.0001</b>
NT-proBNP	<b>0.645</b>	0.574	0.717	<b>0.0001</b>

Se escogió un punto de corte para GDF-15 de 1860 pg/ml (Sensibilidad 0.92; Especificidad 0.38; VPN 0.93; VPP 0.32). Al añadir este valor de GDF-15 a los predictores clínicos de mortalidad cardiovascular, éste permanecía significativo.

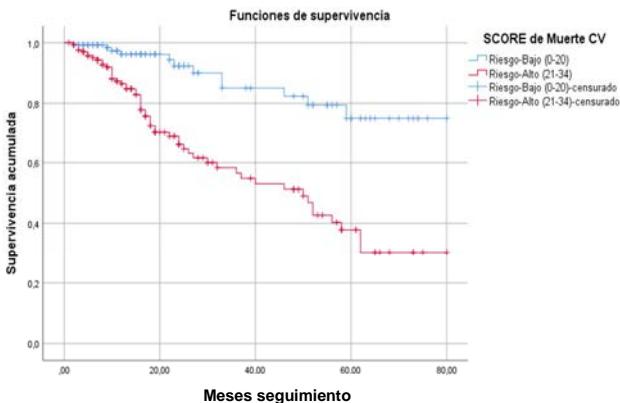
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
<b>IMC</b>	-0,054	0,027	4,011	1	<b>0,04</b>	0,947	0,899	0,999
<b>AI</b>	0,024	0,009	6,638	1	<b>0,01</b>	1,024	1,006	1,043
<b>FG_cor</b>	-0,015	0,007	4,062	1	<b>0,04</b>	0,985	0,971	1,000
<b>Edad</b>	0,033	0,015	4,656	1	<b>0,03</b>	1,033	1,003	1,064
<b>GDF15_1860</b>	0,929	0,448	4,294	1	<b>0,03</b>	2,533	1,052	6,099

Aprovechando los predictores clínicos obtenidos se construyó un score capaz de predecir el riesgo de mortalidad cardiovascular para un paciente dado durante el seguimiento. Asignamos una escala de

34 puntos basada en el coeficiente  $\beta$  de cada variable, como se muestra en la tabla a continuación.

Score MORTALIDAD CARDIOVASCULAR					
	$\beta$	Factor ajuste (x11.5)	Grupos de riesgo	Nº de pacientes	Incidencia de supervivencia (%)
<b>IMC &lt;25</b>	0,231	3			
<b>AI &gt; 50 mm</b>	0,625	7			
<b>FG &lt;60 mg/ml/min</b>	0,334	4	< 21 puntos	131	75%
<b>Edad &gt;70 años</b>	0,479	6	$\geq$ 21 puntos	166	30%
<b>GDF15 &gt;1860 pg/ml</b>	1,223	14			
<b>SCORE TOTAL</b>		34 puntos			

Este score permitió estimar el riesgo de mortalidad cardiovascular como se ilustra en la siguiente figura. Las curvas de función de incidencia acumulada distinguieron dos grupos: un grupo de bajo riesgo (<21 puntos) y otro de alto riesgo ( $\geq$  21 puntos).



Comparaciones globales			
	$\chi^2$	gl	Sig.
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	24,727	1	0,000

El estadístico C para el modelo fue 0.70. Después del muestreo bootstrap, este índice fue de 0.68.

#### 4.4.3. MODELO PREDICTIVO PARA REINGRESO

El mismo análisis se realizó para valorar reingreso hospitalario y en urgencias durante el seguimiento y se identificaron como predictores independientes significativos la presencia de DM ( $p=0.02$ ), CF NYHA 3-4 ( $p=0.002$ ), TAS ( $p=0.01$ ) y edad ( $p=0.03$ ). La suma al modelo estadístico de los biomarcadores en estudio no aportó información estadísticamente significativa al modelo.

#### 4.4.4. MODELO PREDICTIVO PARA ENDPOINT COMBINADO (MUERTE Y REINGRESO)

Analizando el objetivo combinado de muerte y reingreso, se identificaron clase funcional (NYHA) ( $p=0.003$ ) y edad $>65$  ( $p=0.003$ ) como predictores independientes. Al añadir los biomarcadores al modelo, sólo GDF 15 ( $p=0.029$ ) resultaba estadísticamente significativo.

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
						Inferior	Superior
<b>NYHA3</b>	0,343	0,151	5,191	<b>0,02</b>	1,410	1,049	1,894
<b>Edad</b>	0,027	0,007	15,722	<b>0,0001</b>	1,028	1,014	1,041
<b>Galectina-3</b>	0,002	0,003	0,470	0,4	0,998	0,992	1,004
<b>TnTus</b>	0,0001	0,0001	0,042	0,8	1,000	1,000	1,000
<b>GDF-15</b>	0,0001	0,0001	4,753	<b>0,02</b>	1,000	1,000	1,000
<b>NT-proBNP</b>	0,0001	0,0001	0,947	0,3	1,000	1,000	1,000

#### **4.4.5. OTROS MODELOS PREDICTIVOS**

Siguiendo las recomendaciones de estudios recientes (114) y utilizando otro enfoque estadístico (113), añadimos el NT-proBNP, un marcador reconocido en la literatura como predictor de pronóstico, a los predictores independientes de mortalidad global obtenidos en nuestra cohorte. A este modelo clínico añadimos también GDF-15, con el objetivo de valorar su capacidad de mejora en la estratificación de riesgo de muerte global. En nuestra cohorte, la suma de GDF-15 supuso un incremento del 3.4% en la capacidad de predicción de mortalidad global (IDI 0.034,  $p=0.004$ ) y una mejora en la clasificación del evento (mortalidad) del 54.8% (NRI 0.548,  $p=0.000005$ ).

Con los mismos predictores de mortalidad global, se analizó la información que aportaba la suma de Galectina-3 y hs-TnT, sin que la suma de estos biomarcadores supusiera una mejora significativa de la capacidad de predecir la mortalidad.

Asumiendo el mismo modelo previo que incluye el NT-proBNP, para valorar la estratificación del riesgo de muerte CV obtuvimos por regresión de COX un estadístico C de 0.722 ( $p=0.039$ ). Al añadir GDF-15, éste se queda en el límite de la significación (estadístico C 0.74,  $p=0.04$ ), obteniéndose un IDI de 0.01437, lo que representa un incremento del 1.4% la capacidad de predicción de mortalidad ( $p=0,01$ ), y un NRI de 0.21, 21% de capacidad de reclasificación ( $p=0.08$ ).

Se analizaron también los predictores independientes para un end-point combinado de muerte y reingreso, junto con NT-proBNP. Se analizó la información aportada al añadir GDF-15, suponiendo un incremento del 2.2% la capacidad de predicción del evento (IDI 0.021,  $p=0.003$ ) y una mejora en su clasificación (para el end-point combiando) del 32.8% (NRI 0.328,  $p=0.004$ ).

Utilizamos el mismo modelo también para reingreso en el seguimiento obteniendo por regresión logística un estadístico C de 0.668 ( $p=0.001$ ), al añadir GDF-15, el estadístico C es de 0.689 ( $p=0.002$ ), obteniéndose un IDI de 0.02 (2%), lo que representa un incremento del 2% la capacidad de predicción de reingreso en el seguimiento ( $p=0.004$ ), y un NRI de 0.387, 38.7% de capacidad de reclasificación ( $p=0.08$ ).

El Redinscore (109), un modelo validado en pacientes ambulatorios para predecir hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca a corto plazo (1 mes) y largo plazo (1 año) fue analizado en nuestra cohorte. Como variables en el score de reingreso al año se evaluaban signos de insuficiencia cardíaca izquierda (según Framingham), frecuencia cardíaca  $>70$  lpm, filtrado glomerular  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, NT-proBNP  $> 118$  pmol/L ( $> 1000$  ng/L), presencia de anemia, tamaño aurícula izquierda  $>26$  mm<sup>2</sup> y para el reingreso al mes signos de insuficiencia cardíaca izquierda (según Framingham), filtrado glomerular  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y NT-proBNP  $> 118$  pmol/L ( $> 1000$  ng/L).

Asumiendo este modelo de reingreso al año obtuvimos un estadístico C para la predicción de reingreso en nuestra población de 0.612 ( $p=0.0005$ ). Al añadir al modelo las concentraciones de GDF-15, el estadístico C para predecir el ingreso fue de 0.650 ( $p=0.0223$ ). El IDI fue de 0.022, lo que aumenta un 2.2% la capacidad de predecir el reingreso ( $p=0.0037$ ). El NRI, que representa la cuantificación de la mejora en la clasificación para los eventos (ingreso), descontando lo que empeora para los no eventos, fue del 0,44, lo que significa un 44% de mejora en la reclasificación ( $p=0.00004$ ).



## **5. DISCUSIÓN**



Nuestros resultados sugieren que GDF-15 discrimina mejor que NT-proBNP a los pacientes de mayor riesgo con ICFEp (FEVI  $\geq 50\%$ ) e ICFEmr (FEVI 40-49%). Así, GDF-15 surgió como un predictor independiente de mortalidad global y cardiovascular en pacientes con FEVI  $> 40\%$ .

### **5.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

En el ámbito ambulatorio, el diagnóstico y estratificación de los pacientes afectos de insuficiencia cardíaca crónica resulta fundamental para una mejora tanto del manejo como del pronóstico de estos pacientes. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es uno de los principales discriminadores comúnmente utilizados para su clasificación. Estudios previos utilizaron diferentes valores de fracción de eyección del VI para su selección (fracción reducida o preservada). La nueva clasificación de IC de la Sociedad Europea de Cardiología, recomendó en sus últimas guías clasificar a los pacientes con FEVI  $> 40\%$  en dos categorías: ICFEmr (FEVI 40-49%) e ICFEp (FEVI  $> 50\%$ ). Además de la FEVI, diferentes biomarcadores clínicos como la hipertensión, la diabetes mellitus, el tabaquismo o la hipercolesterolemia, se han utilizado para el diseño de modelos predictivos de evaluación de riesgos. Sin embargo, la información que de ellos se obtiene es hasta el momento insuficiente en términos de predicción de riesgo, tanto de mortalidad como de reingreso.

En la práctica clínica, también se han analizado marcadores biológicos, de los que los péptidos natriuréticos tipo B son la referencia y se incluyen en las guías como herramienta de diagnóstico para la insuficiencia cardíaca descompensada (5). Sin embargo, su utilidad para la evaluación pronóstica no es tan clara en ICFEp crónica como parece ser para la ICFEr. Los pacientes con ICFEp tienen niveles de NT-proBNP significativamente más bajos que aquellos con ICFEr, aunque se ha sugerido que un valor alto de NT-proBNP confiere el mismo peor pronóstico a los pacientes con ICFEp que los conferidos a los pacientes con ICFEr (115).

La compleja fisiopatología de la insuficiencia cardíaca justifica que un único biomarcador no pueda reflejar todas las características de este síndrome. Es por eso que una estrategia con más de un biomarcador que refleje diferentes vías fisiopatológicas puede proporcionar información pronóstica aditiva que nos ayude a seleccionar a los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con peor pronóstico, especialmente en el ámbito ambulatorio. Por ello en nuestro estudio incluimos además del NT-proBNP, GDF-15, Galectina-3 y TnTus, siendo nuestro objetivo evaluar si la información que aportaban añadía valor pronóstico de muerte y reingreso en las nuevas categorías de IC con FEVI>40%: ICFEp e ICFEr. Sin embargo, en nuestra cohorte no encontramos diferencias significativas en las concentraciones de los diferentes biomarcadores evaluados y de acuerdo a esto, analizamos a los pacientes con ICFEp e ICFEr como un grupo de pacientes único con insuficiencia cardíaca sin FEVI

reducida. De forma similar a estos hallazgos, un estudio reciente (116) concluye que los pacientes con ICFE<sub>mr</sub>, desde un punto de vista de biomarcadores (entre los que no se incluía GDF-15) parecen ser similares a ICFE<sub>p</sub>.

En los pacientes con FEVI>40% sigue existiendo controversia con respecto a la evaluación pronóstica, por lo que hay margen de mejora, y la incorporación de nuevos biomarcadores podría ayudar a la estratificación, y consecuentemente a mejorar el tratamiento de los pacientes con ICFE<sub>p</sub> e ICFE<sub>mr</sub>.

## **5.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Este estudio es un registro clínico retrospectivo de los pacientes valorados por primera vez en una Unidad de Insuficiencia Cardíaca de un hospital universitario. Se recogieron un total de 619 pacientes y se incluyeron en el estudio la cohorte formada por los pacientes con FEVI preservada e intermedia (n = 311). La ICFE<sub>p</sub>-<sub>mr</sub> tiene una alta prevalencia en la población general (9), aumentando con el envejecimiento y el número creciente de comorbilidades (por ejemplo, hipertensión, fibrilación auricular, diabetes) (12).

Se decidió focalizar el estudio en este subgrupo con FEVI>40% además de por tratarse de una patología con una alta prevalencia (50% de nuestros pacientes), por la ausencia de tratamientos específicos que hasta la actualidad, modifiquen su pronóstico.

De nuestra cohorte de pacientes con FEVI preservada e intermedia, destaca de entrada una caracterización concordante con los datos ya publicados previamente en la literatura (117). Una edad media mayor, un predominio del sexo femenino y, una mayor prevalencia de factores de riesgo asociados (118).

En el grupo de IC FEp-mr, el IMC medio fue mayor que el del grupo de IC FEr, pero sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, el perímetro abdominal medio si que fue significativamente mayor. En este aspecto, es interesante resaltar que un incremento del IMC y del perímetro abdominal se ha asociado con una mortalidad menor, desapareciendo esta protección al alcanzar valores más elevados (119).

La tasa de filtrado glomerular media fue peor en los pacientes con IC con IC FEp-mr respecto al grupo con IC FEr. Un estudio publicado en 2017 sugiere que aunque la enfermedad renal crónica es más frecuente en IC FEp, se asocia a una menor discriminación pronóstica en este subgrupo de pacientes (120). Las cifras de hemoglobina fueron también significativamente más bajas en los pacientes con IC FEp-mr, acompañadas además de un mayor porcentaje de pacientes con déficit de hierro, la presencia del cual se ha relacionado con un peor pronóstico cuando se agrega a los modelos de predicción con factores de riesgo ya establecidos (121,122).

Al valorar los datos ecocardiográficos se evidencian también diferencias estadísticamente significativas, entre las que destacan una mayor hipertrofia y dilatación de la AI en los pacientes con ICFEp-mr que es consistente con una mayor prevalencia de etiología hipertensiva y un mayor porcentaje de pacientes afectados de FA. También se evidencian diferencias significativas en parámetros de disfunción diastólica, con un TDM y un E/e' mayor en el grupo de ICFEp-mr. Destaca entre los pacientes con ICFEp-mr una mayor dilatación del VI y una menor hipertrofia con respecto a los pacientes con ICFEp.

Durante mucho tiempo se ha sugerido que los pacientes con ICFEp tienen mejor pronóstico que los pacientes con ICFEr, sin embargo estudios más recientes sugieren que tanto la mortalidad como las tasas de rehospitalización son similares en ambos grupos, e incluso se ha llegado a afirmar que la tasa de hospitalización por IC es independiente de la FEVI (102). Además, una vez hospitalizados, los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una peor supervivencia a largo plazo y una mayor tasa de reingresos por IC. Es decir, la IC como causa de muerte tiene una prevalencia similar en todos los grupos (102). En nuestro caso, la mortalidad tanto global como cardiovascular fue significativamente mayor en los pacientes con ICFEp-mr, respecto a los pacientes con ICFEr. La tasa de reingreso durante el seguimiento tanto urgencias como rehospitalizaciones también fue mayor en el grupo de ICFEp-mr frente a los pacientes con ICFEr. Probablemente, por tratarse de una población más

anciana, más comórbida y con una patología más avanzada. Además, como se ha mencionado previamente, estos pacientes no disponen de tratamientos que hayan demostrado una mejora en la supervivencia y el pronóstico. Los pacientes con ICFEr recibieron en una proporción significativamente superior, los tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica (IECAs,  $\beta$ Bloqueantes, Antagonistas de la Aldosterona) avalados por estudios que han demostrado mejoras en el pronóstico y supervivencia. Los pacientes con ICFE<sub>mr</sub> recibieron también en mayor proporción los tratamientos recomendados por las guías con respecto a aquellos con ICFE<sub>p</sub>, lo que sugiere que en parte puedan tratarse de pacientes con ICFE<sub>r</sub> previa, con un remodelado favorable.

Aunque la mortalidad, tanto global como cardiovascular, fue mayor en los pacientes con ICFE<sub>p</sub> respecto a los pacientes con ICFE<sub>mr</sub>, no hubo diferencias en el reingreso durante el seguimiento en ambos grupos.

Estos hallazgos subrayan la importancia de conseguir una mejor caracterización de los pacientes con IC más allá de la FEVI, y es en este punto donde los biomarcadores adquieren importancia, ya que podrían contribuir a una mejor estratificación del riesgo de estos pacientes.

### **5.3. MODELOS CLÍNICOS Y BIOMARCADORES**

Estudios recientes han sugerido que un modelo de varios biomarcadores puede proporcionar una mayor información pronóstica en pacientes con insuficiencia cardíaca (123). Aunque este estudio analiza el beneficio de una estrategia multimarcador en el manejo de pacientes con ICFEp-mr en el ámbito ambulatorio, sólo un biomarcador, el GDF-15, fue identificado como predictor de mortalidad.

En la cohorte ICFEp-mr los valores medios de los biomarcadores de estudio fueron más elevados con respecto a los valores medios publicados en la literatura (5,124), lo que presupone una población más enferma. No hubo diferencias significativas para ningunos de los biomarcadores evaluados entre el grupo de ICFEp en comparación con ICFEp-mr. Sin embargo si que se obtuvieron valores significativamente más elevados para NT-proBNP y GDF-15 entre los pacientes que sufrieron un evento (muerte o reingreso por IC) frente a los que no.

Mediante un análisis de regresión múltiple se indentificaron como factores independientes de mortalidad la edad, el tamaño de la aurícula izquierda, las cifras de presión arterial sistólica y la clase funcional avanzada, ya identificados como predictores en otros estudios (54,125). Al añadir los biomarcadores de nuestro estudio al modelo clínico, sólo GDF-15 surgió como predictor independiente de mortalidad. Se añadió además al modelo clínico el NT-proBNP de

forma aislada, sin que añadiese información pronóstica, al igual que tampoco lo había hecho en el análisis conjunto con el resto de biomarcadores. La razón por la que no encontramos significación pronóstica con el NT-proBNP podría depender del hecho de que factores como la edad avanzada y la capacidad funcional son variables estrechamente correlacionadas con las concentraciones de NT-proBNP y, en consecuencia, el biomarcador puede perder significación estadística para predecir eventos. Al tratarse además de una población con FEVI>40%, cabe pensar que la potencia de GDF-15 eclipsa la información que pueda aportar NT-proBNP en este tipo de población.

Realizando el mismo análisis para mortalidad cardiovascular se obtuvieron como predictores independientes la edad, el filtrado glomerular, el tamaño de la aurícula izquierda y el índice de masa corporal (IMC). Igualmente al añadir los diferentes biomarcadores al modelo sólo GDF-15 resultó estadísticamente significativo. Al igual que para la predicción de mortalidad global, este resultado traduce el poder predictivo de GDF-15 en estos pacientes, el cual discrimina mejor que el resto de biomarcadores, incluido NT-proBNP. Esto es importante, ya que estamos analizando poblaciones ambulatorias de pacientes con IC y FEVI intermedia o preservada, donde la significación de NT-proBNP es menor.

Al valorar los predictores independientes de reingreso y consultas a urgencias durante el seguimiento, los parámetros clínicos obtenidos

fueron la presencia de diabetes mellitus, clase funcional avanzada, presión arterial sistólica y edad, sin embargo para nuestro modelo de predicción de reingreso, la suma de los biomarcadores de estudio no aportó información estadísticamente significativa. Además, analizamos en nuestra cohorte un modelo para reingreso ya publicado y validado, el Redin-SCORE, (109) que evaluaba tanto parámetros clínicos, ecocardiográficos, así como NT-proBNP. La suma de GDF-15 a este modelo si aumentó de forma estadísticamente significativa la capacidad de predicción de reingreso. De todas formas, el estudio del Redin-SCORE se realizó en una cohorte de pacientes predominantemente con FEVlr.

Asumiendo un endpoint combinado de muerte y reingreso, los parámetros clínicos clase funcional avanzada y edad se identificaron como parámetros independientes de predicción de nuestro endpoint combinado. De nuevo GDF-15 resultó ser el único biomarcador que añadía información estadísticamente significativa a nuestro modelo clínico de predicción de muerte y reingreso en seguimiento/Ucias.

En relación a la tasa de reingreso, es llamativo que durante el seguimiento el porcentaje de consultas a urgencias fue más elevado en el grupo de ICFEp-mr, en comparación con el grupo de ICFEr. Lo mismo sucede con el reingreso en el seguimiento que fue también mayor en los pacientes con ICFEp-ICFEmr. La mayor tasa de reingreso, podría explicar la mayor mortalidad de los pacientes con ICFEp-mr. Es probable que las características de nuestra población,

más añosa y comórbida justifiquen también la mayor mortalidad. Además, otro factor que puede contribuir a esta diferencia puede ser el mejor tratamiento de la cohorte de FEVlr, ya que como se ha mencionado previamente existen múltiples fármacos que mejoran la supervivencia de estos pacientes. Hasta el momento no existe un tratamiento específico para los pacientes con ICFEp-mr, a los cuales acabamos tratando con los mismos fármacos, pero sin la evidencia existente en el grupo de ICFEr.

En la literatura existen otros estudios en los que el pronóstico de la ICFEp no es mejor que en la ICFEr. Un trabajo publicado en JACC en 2017 concluye que la mediana de supervivencia a los 5 años de los pacientes hospitalizados por IC es similar, independientemente del valor de la FEVI, con un riesgo elevado de ingreso por causa cardiovascular e insuficiencia cardíaca (102).

Se ha demostrado que la modificación de algunos factores de riesgo de mortalidad conocidos puede disminuir el riesgo de hospitalizaciones por IC y muerte, como podría ser la mejora de la función renal y el control de la congestión, entre otros (126). Actualmente, los cambios en la concentración de biomarcadores no han demostrado ser de utilidad para prevenir reingresos. Los últimos datos sugieren que la terapia guiada por péptidos mejora la titulación de los fármacos del tratamiento de la IC (127), sin embargo no acaba de confirmarse que una estrategia de terapia guiada por NT-proBNP sea más efectiva que una estrategia convencional para mejorar los

resultados de los pacientes en términos de hospitalización o mortalidad (128).

El NT-proBNP es reconocido como un importante biomarcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca, pero, más allá de los péptidos natriuréticos, el uso de otros biomarcadores para la evaluación del riesgo aún está siendo debatido. Los resultados de este estudio sugieren que el poder de discriminación de GDF-15 sería mejor que NT-proBNP en pacientes con IC FEp-mr para identificar los pacientes con alto riesgo. Existen otros trabajos en la literatura con resultados similares (129,130), en estos estudios cuando se agregan varios biomarcadores, que incluyen NT-proBNP y GDF-15, a variables clínicas, también se identifica GDF-15 como un predictor pronóstico independiente. Sin embargo, la mayoría de ellos incluyen predominantemente pacientes con IC FEr (112,130) y en otros, pacientes con IC FEp pero con un número mas bajo de pacientes estudiados (129). Además, a diferencia de nuestro trabajo, en estos estudios los pacientes fueron seleccionados según la clase funcional (III a IV) sin proporcionar información sobre la fracción de eyección de los pacientes (131). En otros, en función de algunos parámetros clínicos, como pacientes con obesidad mórbida, en los que la correlación de la concentración de GDF-15 con la disfunción diastólica resulta mejor que con las concentraciones de NT-proBNP (132).

Siguiendo las recomendaciones de estudios recientes (114) y utilizando un enfoque estadístico diferente (113), añadimos la concentración de NT-proBNP a los predictores independientes de mortalidad global obtenidos en nuestra cohorte. A este modelo clínico añadimos las concentraciones de GDF-15, con el objetivo de valorar su capacidad de mejora en la estratificación de riesgo para mortalidad global. En nuestra cohorte, la suma de GDF-15 supuso un incremento en la capacidad de predicción de mortalidad así como una mejora en la clasificación del riesgo de muerte.

Se analizaron también los predictores independientes para un end-point combinado de muerte y reingreso en seguimiento/Ucias, incluyendo la concentración de NT-proBNP, y a esto se añadió la concentración de GDF-15, lo que se asoció a un incremento de la capacidad de predicción y clasificación del evento combinado.

Para analizar la aplicabilidad clínica del GDF-15, calculamos un *score* en el que incluimos el valor de GDF-15 junto a los predictores clínicos identificados. La puntuación obtenida nos permitió identificar dos grupos de pacientes, uno con mayor riesgo de mortalidad global y cardiovascular y otro de bajo riesgo. Otros trabajos han desarrollado *scores* similares con el objetivo de mejorar la estratificación de los pacientes con IC. Destacan desde el Seattle Heart Failure Model (133), en el que todavía no se incluían los biomarcadores, hasta la Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (134). Éste incluye 11 variables clínicas (entre las que se encuentran la FEVI, tanto reducida

como preservada), además de 3 biomarcadores: NT-proBNP (marcador de estiramiento miocárdico), hsTnT (marcador de lesión de los miocitos) y ST2 soluble de alta sensibilidad (marcador de fibrosis miocárdica y remodelado). No obstante, este *score* a diferencia de nuestro estudio, no analizó el valor de GDF-15.

#### **5.4. IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL ESTUDIO**

En base a estos resultados, la concentración de GDF-15 puede añadir valor pronóstico a la información clínica, y se podría considerar como un nuevo biomarcador que mejora la evaluación pronóstica de los pacientes con ICFEp e ICFEmr.

El GDF-15 se secreta desde el miocardio en respuesta a diversos estímulos como la isquemia, el estrés de la pared o la sobrecarga de presión (135). También es secretado por fibroblastos en respuesta a estímulos de estrés (136). Por ello, aunque los mecanismos aún son inciertos, tanto los cardiomiocitos como los fibroblastos cardíacos podrían ser la fuente de GDF-15 en pacientes con insuficiencia cardíaca. Dado que la hipertrofia cardíaca y la fibrosis intersticial son características patológicas comunes de la ICFEp y la ICFEmr, no es de extrañar el valor pronóstico de GDF-15 encontrado en estos pacientes. Además, GDF-15 también es un marcador de inflamación y síndrome metabólico, que es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI preservada. La asociación de comorbilidades metabólicas como la obesidad y la diabetes puede inducir también inflamación microvascular coronaria. Estos cambios

metabólicos pueden aumentar la rigidez de los cardiomiocitos debido a la disponibilidad limitada de óxido nítrico e inducir fibrosis debido a la infiltración del miocardio por macrófagos activados. Los estudios experimentales también han demostrado que ratones knockout para GDF-15 muestran una hipertrofia cardíaca exacerbada en respuesta a la sobrecarga de presión, lo que sugiere que GDF-15 tiene propiedades antihipertensivas (135). Sin embargo, no se ha encontrado una correlación significativa entre el nivel sérico de GDF-15 y el índice de masa del ventrículo izquierdo (137).

La concentración de GDF-15 puede considerarse como un nuevo biomarcador para la estratificación del paciente con ICFEp e ICFEmr. Su información sumada a la aportada por las variables clínicas puede ayudar, como se ha validado en nuestra cohorte, a la aparición de nuevos *scores* que nos permitan la identificación de pacientes de mayor riesgo.

Es importante también tener en cuenta la técnica de medición utilizada para la determinación de los diferentes biomarcadores. El método utilizado en nuestro estudio es totalmente automático, lo que mejora las imprecisiones inherentes a la prueba. De hecho, el método se desarrolla en una plataforma de inmunoensayo disponible en muchos laboratorios clínicos, lo cual podría facilitar la transferibilidad de los resultados entre diferentes estudios. En muchos de los estudios realizados previamente se utilizaron diferentes métodos para la medición de GDF-15, entre ellos técnicas radioinmunométricas

(132) o enzyme-linked immunosorbent assays (138), los cuales no están estandarizados de manera similar y de su propio diseño podrían derivarse mediciones imprecisas que podrían alterar los resultados finales.

## **5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las principales limitaciones del estudio es el número de pacientes incluidos. Sin embargo, es uno de los estudios más grandes que utilizan la concentración de GDF-15 para la evaluación del pronóstico de pacientes con IC.

Otra de las limitaciones del estudio es su propio diseño. Al tratarse de un estudio retrospectivo y transversal tan sólo disponemos de la primera determinación de los biomarcadores, de todas formas se trata de una determinación realizada en pacientes ambulatorios, a priori estables en su clase funcional. Además, especialmente en el caso de GDF-15 sus determinaciones, si bien de forma seriada podrían añadir información pronóstica, ya confieren información pronóstica *per se* en una sólo determinación, como demuestran los resultados de este estudio.



# 6. CONCLUSIONES



En base a los objetivos específicos de esta investigación, las conclusiones obtenidas son las siguientes:

1. La mortalidad y tasa de reingresos de los pacientes con ICFEp e ICFEmr es elevada, confirmando el mal pronóstico de los pacientes con IC.
2. Las concentraciones elevadas de GDF-15 aportan información pronóstica relevante sobre las variables clínicas identificadas como predictoras de mortalidad global y CV.
3. El uso de las concentraciones de GDF-15 puede contribuir a mejorar la estratificación del riesgo de mortalidad global y CV de los pacientes con ICFEp-ICFEmr.
4. El score surgido de la suma de variables clínicas y las concentraciones de GDF-15 permite estratificar a los pacientes en relación al riesgo de mortalidad global y cardiovascular.
5. La información que aporta la concentración de GDF-15 en pacientes con ICFEp e ICFEmr es superior a la del NT-proBNP.
6. Otros biomarcadores como la hsTnT y Galactina-3 no aportan información pronóstica en los pacientes con ICFEp e ICFEmr.



## **7. LÍNEAS DE FUTURO**



En base a los resultados de este estudio, el uso de las concentraciones de GDF-15 podría suponer una mejora en la estratificación de pacientes con ICFEp e ICFEmr, en los cuales siguen existiendo lagunas en el manejo, que ensombrecen su pronóstico.

Siguiendo con el actual estudio, resultaría fundamental la valoración de una cohorte prospectiva de pacientes con ICFEp e ICFEmr con diferentes determinaciones de biomarcadores a lo largo del seguimiento que nos proporcionarara información ayudándonos a entender mejor el comportamiento de este subgrupo de pacientes.



## 8. BIBLIOGRAFÍA



1. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and Systolic Heart Failure Are Distinct Phenotypes Within the Heart Failure Spectrum. *Circulation* [Internet]. 2011 May 10 [cited 2017 Dec 11];123(18):2006–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555723>
2. Borlaug BA. Defining HFpEF: where do we draw the line? *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2017 Dec 11];37(5):463–5. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv561>
3. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Oct [cited 2017 Dec 11];28(20):2539–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428822>
4. Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. NIH Public Access; 2009 Jul 28 [cited 2017 Dec 11];54(5):410–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628115>
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF,

- Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Dec 18];18(8):891–975. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejhf.592>
6. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2012 Aug [cited 2017 Dec 11];14(8):803–69. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1093/eurjhf/hfs105>
  7. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 Oct 1 [cited 2017 Dec 11];16(10):1049–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejhf.159>
  8. Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Heart failure with mid-range ejection fraction: A transition phenotype? *European Journal of Heart Failure*. 2017;
  9. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2017 Dec 11];93(9):1137–46. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2003.025270>
  10. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* [Internet]. 2006 Nov 8 [cited 2017 Dec

- 11];296(18):2209–16. Available from:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.296.18.2209>
11. Andrea R, Falces C, Sanchis L, Sitges M, Heras M, Brugada J. Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o reducida mediante una consulta de alta resolución. Atención Primaria [Internet]. 2013 Apr [cited 2017 Dec 11];45(4):184–92. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159793>
12. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med [Internet]. 2006 Jul 20 [cited 2017 Dec 11];355(3):251–9. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa052256>
13. Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, et al. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Dec 11];18(1):103–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26635076>
14. Bhatia RS, Tu J V, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med [Internet]. 2006 Jul 20 [cited 2017 Dec 11];355(3):260–9. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa051530>

15. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Dec 2 [cited 2017 Dec 11];64(21):2281–93. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714061944>
16. Lekavich CL, Barksdale DJ, Neelon V, Wu J-R. Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF): an integrated and strategic review. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2015;20(6):643–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10741-015-9506-7>
17. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2000 Jul [cited 2017 Dec 11];15(4):264–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11139090>
18. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O’Loughlin C, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic Heart Failure: Evidence of Increased Myocardial Collagen Turnover Linked to Diastolic Dysfunction. *Circulation* [Internet]. 2007 Feb 20 [cited 2017 Dec 11];115(7):888–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17283265>
19. González A, López B, Querejeta R, Zubillaga E, Echeverría T, Díez J. Filling Pressures and Collagen Metabolism in Hypertensive Patients With Heart Failure and Normal Ejection Fraction. [cited 2017 Dec 11]; Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/hypertensionaha/55/6/141>

8.full.pdf

20. Farrero M, Blanco I, Batlle M, Santiago E, Cardona M, Vidal B, et al. Pulmonary Hypertension Is Related to Peripheral Endothelial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2017 Dec 11];7(5):791–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25047042>
21. Zhou S, Feely J, Spiers JP, Mahmud A. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism contributes to blood pressure and arterial stiffness in essential hypertension. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2007 Nov 21 [cited 2018 Oct 15];21(11):861–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/1002244>
22. Imizcoz MÁ. Insuficiencia cardíaca. Definición, fisiopatología y cambios estructurales. *Cirugía Cardiovasc* [Internet]. Elsevier; 2008 Jan [cited 2017 Dec 11];15(1):15–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134009608702201>
23. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–71.
24. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *JACC Hear Fail* [Internet]. Elsevier; 2018 Jan

- 1 [cited 2018 Jul 23];6(1):1–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177917305334?via%3Dihub>
25. Michalska-Kasiczak M, Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S, Anker SD, Rysz J, Banach M. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview. *Arch Med Sci [Internet]*. 2018 Jun [cited 2018 Jul 23];14(4):890–909. Available from: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/aoms.2018.76279>
26. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin [Internet]*. 2014 Jul [cited 2017 Dec 11];10(3):407–18. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551713614000324>
27. D’Elia E, Vaduganathan M, Gori M, Gavazzi A, Butler J, Senni M. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use. *Eur J Heart Fail [Internet]*. 2015 Dec [cited 2017 Dec 11];17(12):1231–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26493383>
28. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J [Internet]*. 2011 Mar 2 [cited 2017 Dec 11];32(6):670–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21138935>

29. Periasamy M, Janssen PML. Molecular basis of diastolic dysfunction. *Heart Fail Clin* [Internet]. NIH Public Access; 2008 Jan [cited 2018 Jul 26];4(1):13–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313621>
30. López Salazar B, Ravassa Albéniz S, Arias Guedón T, González Miqueo A, Querejeta R, Díez Martínez J. Alteraciones del metabolismo del colágeno fibrilar en la cardiopatía hipertensiva. Situación actual y perspectivas. Vol. 59, *Revista Espanola de Cardiologia*. 2006. p. 1047–57.
31. Batlle M, Pérez-Villa F, García-Pras E, Lázaro A, Orús J, Roqué M, et al. Down-Regulation of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Expression in the Myocardium of Congestive Heart Failure Patients. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2344–6.
32. Morishita T, Uzui H, Mitsuke Y, Amaya N, Kaseno K, Ishida K, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Hear Fail* [Internet]. 2017 Aug [cited 2018 Jan 22];4(3):321–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ehf2.12137>
33. Borbély A, Van Der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;111(6):774–81.
34. Sutendra G, Michelakis ED. Pulmonary arterial hypertension: Challenges in translational research and a vision for change. Vol. 5, *Science Translational Medicine*. 2013.

35. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical Characteristics of Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2017 Dec 11];4(3):257–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411741>
36. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1993 Oct [cited 2017 Dec 11];22(4 Suppl A):6A–13A. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8376698>
37. Anguita Sánchez M, Ojeda Pineda S. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Española Cardiol* [Internet]. Elsevier; 2004 Jun 1 [cited 2017 Dec 11];57(6):570–5. Available from: [http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.fulltext?pidet=1306292](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pidet=1306292)
38. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* [Internet]. 2001 Aug 14 [cited 2017 Dec 11];104(7):779–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502702>
39. Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira A. Insuficiência cardíaca

- com fração de ejeção preservada: combater equívocos para uma nova abordagem. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*; 2011 Jun [cited 2018 Jul 13];96(6):504–14. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2011000600012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000600012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
40. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2004 Jul [cited 2018 Jul 13];17(7):788–802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220909>
41. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365–73.
42. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* [Internet]. 2013;128(10):1085–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23908348>
43. Nathan M, Chia Ying L, Pierre C, David B, João L. Assessment

- of Myocardial Fibrosis with Cardiac Magnetic Resonance. 2011 [cited 2018 Jul 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081658/pdf/nihms271356.pdf>
44. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac fibrosis: The fibroblast awakens. Vol. 118, *Circulation Research*. 2016. p. 1021–40.
45. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2001 Mar [cited 2017 Dec 11];69(3):89–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240971>
46. Chow et al. *Circulation* [Internet]. 2017 [cited 2017 Dec 11];135:0–0. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/early/2017/04/26/CIR.000000000000490.full.pdf>
47. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* [Internet]. 2011 Aug 20 [cited 2017 Dec 18];378(9792):704–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856484>
48. van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem* [Internet]. *Clinical Chemistry*; 2012 Jan 1 [cited 2017 Dec 11];58(1):127–38. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086968>
49. Hoff J, Wehner W, Nambi V. Troponin in Cardiovascular Disease Prevention: Updates and Future Direction. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2017 Dec 11];18(3):12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26879078>
50. Navarro-López F. Miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas e implicaciones clínicas. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2004;57(Supl.1):22–32. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/miocardiopatia-hipertrofica-bases-geneticas-e/articulo/13067418/>
51. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000 Sep [cited 2017 Dec 11];36(3):959–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10987628>
52. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Oct 2 [cited 2017 Dec 11];33(20):2551–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922414>
53. Pascual-Figal DA, Casas T, Ordonez-LLanos J, Manzano-Fernández S, Bonaque JC, Boronat M, et al. Highly sensitive

- troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J* [Internet]. 2012 Jun [cited 2017 Dec 11];163(6):1002–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709753>
54. de Antonio M, Lupon J, Galan A, Vila J, Urrutia A, Bayes-Genis A. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *Am Heart J* [Internet]. 2012 May [cited 2017 Dec 11];163(5):821–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22607860>
55. Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Sep 28 [cited 2017 Dec 18];56(14):1071–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109710026410>
56. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* [Internet]. 2001 Apr 24 [cited 2017 Dec 11];103(16):2035–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319190>
57. Sundström J, Ingelsson E, Berglund L, Zethelius B, Lind L, Venge P, et al. Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* [Internet]. 2009

- Apr 9 [cited 2017 Dec 11];30(7):773–81. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp047>
58. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clínica Española* [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Dec 11];216(6):313–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27039260>
59. Meijers WC, van der Velde AR, de Boer RA. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Netherlands Heart J* [Internet]. 2016 Apr 4 [cited 2017 Dec 11];24(4):252–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26942916>
60. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A, et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 Dec 11];15(8):859–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23568644>
61. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ V, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* [Internet]. 2015 Mar 4 [cited 2017 Dec 11];350:h910. Available

- from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740799>
62. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2017 Dec 11];95(8):948–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820160>
63. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AHB, Duc P, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003 Jun 4 [cited 2017 Dec 11];41(11):2010–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798574>
64. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Dec 11];10(9):824–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760965>
65. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, 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* [Internet]. 2006 Jun 22 [cited 2017 Dec 11];52(8):1528–38. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16777915>
66. Hartmann F, Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, et al. Prognostic Impact of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Severe Chronic Congestive Heart Failure: A Substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial. *Circulation* [Internet]. 2004 Sep 20 [cited 2017 Dec 11];110(13):1780–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381643>
67. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-Type Natriuretic Peptide–Guided Heart Failure Therapy. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 Mar 22 [cited 2017 Dec 11];170(6):507. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308637>
68. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *Circulation* [Internet]. 2007 Sep 11 [cited 2017 Dec 11];116(11):1242–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698733>
69. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Apr 10 [cited 2017 Dec 11];370(15):1383–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716680>
70. Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, van Pol P, Kortz

- RAM, et al. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation* [Internet]. 2018 Apr 17 [cited 2018 Jul 20];137(16):1671–83. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882>
71. Liu H-T, Wang H-C, Tao L, Li C-X, Li F, Zhang Y-Y, et al. Stress-induced growth-differentiation factor 15 plays an intriguing role in cardiovascular diseases. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2013 Apr [cited 2017 Dec 11];126(7):1350–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23557570>
72. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1997 Oct 14 [cited 2017 Dec 11];94(21):11514–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326641>
73. Wiklund FE, Bennet AM, Magnusson PKE, Eriksson UK, Lindmark F, Wu L, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging Cell* [Internet]. 2010 Dec [cited 2017 Dec 11];9(6):1057–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854422>

74. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The Transforming Growth Factor-Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart From Ischemia/Reperfusion Injury. *Circ Res* [Internet]. 2006 Feb 17 [cited 2017 Dec 11];98(3):351–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397141>
75. Wollert KC, Kempf T. Growth Differentiation Factor 15 in Heart Failure: An Update. *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2012 Dec 9 [cited 2017 Dec 11];9(4):337–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22961192>
76. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* [Internet]. 2006 Feb 17 [cited 2017 Dec 18];98(3):351–60. Available from: <http://circres.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.RES.0000202805.73038.48>
77. Fluschnik N, Ojeda F, Zeller T, Jørgensen T, Kuulasmaa K, Becher PM, et al. Predictive value of long-term changes of growth differentiation factor-15 over a 27-year-period for heart failure and death due to coronary heart disease. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2018 [cited 2018 Sep 10];13(5):e0197497. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29771963>
78. Chan MMY, Santhanakrishnan R, Chong JPC, Chen Z, Tai

- BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Dec 11];18(1):81–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejhf.431>
79. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, et al. Prognostic Value of Growth-Differentiation Factor-15 in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation* [Internet]. 2007 Feb 5 [cited 2017 Dec 11];115(8):962–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17283261>
80. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2009 Sep [cited 2017 Dec 11];11(9):811–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648160>
81. Srivatsan V, George M, Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: where do we stand? *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. SAGE PublicationsSage UK: London, England; 2015 Sep 29 [cited 2017 Dec 11];22(9):1096–110. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2047487314552797>
82. de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2013 Oct [cited 2017 Dec 11];15(10):1095–101. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650131>
83. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2006 Mar 28 [cited 2017 Dec 11];103(13):5060–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549783>
  84. de Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* [Internet]. 2011 Feb 28 [cited 2017 Dec 11];43(1):60–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189092>
  85. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Oct 2 [cited 2017 Dec 11];60(14):1249–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939561>
  86. Gopal DM, Kommineni M, Ayalon N, Koelbl C, Ayalon R, Biolo A, et al. Relationship of Plasma Galectin-3 to Renal Function in Patients With Heart Failure: Effects of Clinical Status, Pathophysiology of Heart Failure, and Presence or Absence of Heart Failure. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2012 Oct 25 [cited 2017 Dec 11];1(5):e000760–e000760. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23316284>
  87. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, et al. Galectin-3 in Ambulatory Patients With Heart Failure:

- Results From the HF-ACTION Study. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2017 Dec 11];5(1):72–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22016505>
88. Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of Treatment on Exercise Tolerance, Cardiac Function, and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Apr 19 [cited 2017 Dec 11];57(16):1676–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492765>
89. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Dec 10 [cited 2017 Dec 11];373(24):2314–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26549714>
90. Group TDI. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 1997 Feb 20 [cited 2017 Dec 11];336(8):525–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199702203360801>
91. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* [Internet]. 2003 Sep 6 [cited 2017 Dec 11];362(9386):777–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678871>

92. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2017 Dec 11];26(3):215–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642700>
93. Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray J, Komajda M, Zile M, et al. The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) Trial: Rationale and Design. *J Card Fail* [Internet]. 2005 Oct [cited 2017 Dec 11];11(8):576–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230259>
94. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP investigators. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 1999 Aug [cited 2017 Dec 11];1(3):211–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10935667>
95. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise Training in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Randomized, Controlled, Single-Blind Trial. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2017 Dec 11];3(6):659–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20852060>
96. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Fröhling S, Wachter R,

- Stahrenberg R, et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Oct 18 [cited 2017 Dec 11];58(17):1780–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996391>
97. Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, et al. Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2013 May [cited 2017 Dec 11];15(5):543–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1093/eurjhf/hfs197>
98. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* [Internet]. 1993 Jul [cited 2017 Dec 11];88(1):107–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8319323>
99. Burkhoff D. Mortality in heart failure with preserved ejection fraction: an unacceptably high rate. Vol. 33, *European heart journal*. 2012. p. 1718–20.
100. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 11 [cited 2018 Jul 20];371(11):993–1004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176015>

101. Castro Beiras A, Caballero EB. Concepto y pronóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal. *Rev Española Cardiol* [Internet]. Elsevier; 2006 Jul 21 [cited 2017 Dec 11];6(Supl.F):9–14. Available from: [http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista\\_cardio.fulltext?pid=13091621](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pid=13091621)
102. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Nov [cited 2017 Dec 11];70(20):2476–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141781>
103. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1995 Dec [cited 2017 Dec 11];26(7):1565–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7594087>
104. Brogan WC, Hillis LD, Flores ED, Lange RA. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* [Internet]. Elsevier; 1992 Jun 1 [cited 2017 Dec 11];92(6):627–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934392907816>
105. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of Disease Pathogenesis and Risk Factors to Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction:

- Insights From the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* [Internet]. 2009 Jun 23 [cited 2017 Dec 11];119(24):3070–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506115>
106. Lim HS, Beadle R, Frenneaux M. Death and Dying in Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Am J Cardiol* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2017 Dec 11];104(9):1311–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840583>
107. Anguita M, Castillo JC, Ruiz M, Castillo F, Jiménez-Navarro M, Crespo M, et al. Differences in Outcome of Heart Failure With Preserved or Depressed Systolic Function in Patients Older Than 70 Years Who Receive Beta Blockers. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Dec 11];65(1):22–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585711005238>
108. 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* [Internet]. 2006 Mar 21 [cited 2018 Jul 27];113(11):1424–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16534009>
109. Álvarez-García J, Ferrero-Gregori A, Puig T, Vázquez R, Delgado J, Pascual-Figal D, et al. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCORE. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2015 Aug [cited 2017 Dec 11];17(8):818–27.

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26011392>
110. Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J. Multiple biomarker strategies for risk stratification in heart failure. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015 Mar 30 [cited 2018 Jul 27];443:120–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25451945>
  111. Lupón J, de Antonio M, Galán A, Vila J, Zamora E, Urrutia A, et al. Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2013 Mar [cited 2018 Jul 27];88(3):234–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619612010920>
  112. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S, 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 Hear Fail* [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Feb 28];2(1):65–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622120>
  113. Pencina MJ, D'Agostino RB. OverallC as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd.; 2004 Jul 15 [cited 2017 Dec 11];23(13):2109–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.1802>
  114. Ahmad T, Fiuzat M, Pencina MJ, Geller NL, Zannad F, Cleland

- JGF, et al. Charting a roadmap for heart failure biomarker studies. *JACC: Heart Failure*. 2014.
115. Zhang L, Liebelt JJ, Madan N, Shan J, Taub CC. Comparison of Predictors of Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction in a Multiracial Cohort of Preclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Am J Cardiol [Internet]*. 2017 Jun 1 [cited 2018 Feb 28];119(11):1815–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28450040>
116. Moliner P, Lupón J, Barallat J, de Antonio M, Domingo M, Núñez J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol [Internet]*. 2018 Jan 31 [cited 2018 Feb 28]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29415801>
117. Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: Mechanisms, clinical features, and therapies. Vol. 115, *Circulation Research*. 2014. p. 79–96.
118. Franssen FME. Overweight and Obesity Are Risk Factors for COPD Misdiagnosis and Overtreatment. *Chest*. 2014;146(6):1426–8.
119. Puig T, Ferrero-Gregori A, Roig E, Vazquez R, Gonzalez-Juanatey JR, Pascual-Figal D, et al. Valor pronóstico del índice de masa corporal y el perímetro de cintura en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (Registro Español REDINSCOR). *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):101–6.

120. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1606–14.
121. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165(4).
122. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol* [Internet]. 2017 Jul 21 [cited 2018 Feb 5];1–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00015385.2017.1351239>
123. Jackson CE, Haig C, Welsh P, Dalzell JR, Tsorlalis IK, McConnachie A, et al. The incremental prognostic and clinical value of multiple novel biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Jun 4];18(12):1491–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114189>
124. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G, et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem* [Internet].

- 2007 Feb 7 [cited 2018 Aug 31];53(2):284–91. Available from:  
<http://www.clinchem.org/cgi/doi/10.1373/clinchem.2006.076828>
125. Zhang L, Liebelt JJ, Madan N, Shan J, Taub CC. Comparison of Predictors of Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction in a Multiracial Cohort of Preclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Am J Cardiol*. 2017;
126. Damman K, Voors AA, Hillege HL, Navis G, Lechat P, van Veldhuisen DJ, et al. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2010 Sep [cited 2017 Dec 11];12(9):974–82. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685688>
127. Luchner A, von Haehling S, Holubarsch C, Keller T, Knebel F, Zugck C, et al. Einsatzgebiete und praktischer Nutzen der kardialen Marker BNP und NT-proBNP. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift* [Internet]. 2017 Mar 10 [cited 2017 Dec 11];142(05):346–55. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282683>
128. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide–Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA* [Internet]. 2017 Aug 22 [cited 2017 Dec 11];318(8):713. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829876>
129. Hage C, Michaëlsson E, Linde C, Donal E, Daubert J-C, Gan L-M, et al. Inflammatory Biomarkers Predict Heart Failure Severity and Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *CLINICAL PERSPECTIVE. Circ Cardiovasc Genet* [Internet]. 2017 Feb 18 [cited 2018 Feb 28];10(1):e001633. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28100627>
130. Chan MMY, Santhanakrishnan R, Chong JPC, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Jan [cited 2018 Feb 28];18(1):81–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497848>
131. Lok DJ, Klip IJT, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, Badings E, van Wijngaarden J, et al. Incremental Prognostic Power of Novel Biomarkers (Growth-Differentiation Factor-15, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Galectin-3, and High-Sensitivity Troponin-T) in Patients With Advanced Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013 Sep 15 [cited 2018 Feb 28];112(6):831–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820571>
132. Baessler A, Strack C, Rousseva E, Wagner F, Bruxmeier J, Schmiedel M, et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity. *Eur J Heart Fail* [Internet].

- 2012 Nov [cited 2018 Feb 28];14(11):1240–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843563>
133. 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 Mar;113(11):1424–33.
134. Lupón J, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Zamora E, et al. Development of a novel heart failure risk tool: the barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). Abbate A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan 15 [cited 2018 Sep 27];9(1):e85466. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0085466>
135. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res* [Internet]. 2006 Feb 17 [cited 2018 Jun 4];98(3):342–50. Available from: <http://circres.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0>
136. Akiyama M, Okano K, Fukada Y, Okano T. Macrophage inhibitory cytokine MIC-1 is upregulated by short-wavelength light in cultured normal human dermal fibroblasts. *FEBS Lett* [Internet]. 2009 Mar 4 [cited 2018 Jun 4];583(5):933–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19302795>

137. Gawor M, Śpiewak M, Kubik A, Wróbel A, Lutyńska A, Marczak M, et al. Circulating biomarkers of hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by cardiac magnetic resonance. *Biomarkers* [Internet]. 2018 May 23 [cited 2018 Jun 4];1–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1354750X.2018.1474261>
138. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Takashio S, Yamamoto E, Kusaka H, et al. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2014;



# 9. AGRADECIMIENTOS



Esta tesis ha sido posible gracias a la ayuda de muchas personas, espero no dejarme a nadie.

A mis padres, por su ejemplo, por alentarme siempre a superarme, por su confianza y amor incondicional. A mis abuelos, ojalá desde algún lugar me podáis estar viendo y os sintáis orgullosos.

A mi hermana, por ser desde siempre un espejo en el que reflejarme, por sus consejos, y por animarme en todo momento a seguir adelante.

Als meus directors de tesi, la Dra. Eulàlia Roig i el Dr. Joan Cinca per donar-me l'oportunitat de realitzar aquest projecte, que m'ha fet créixer no només como a metge, sino també com a persona. A la Dra. Roig, li vull agrair a més el seu entusiasme i dedicació per a la insuficiencia cardíaca i el trasplantament, així com la seva confiança i dedicació en aquest projecte.

Al Hospital de Sant Pau, y sobretudo al Servicio de Cardiología por darme la oportunidad de formarme como cardióloga. A la Unidad de Insuficiencia Cardíaca, porque sin ellos este trabajo no hubiera sido posible, en especial quiero recordar a Mariana, Maite, Carmen y M<sup>ra</sup> José.

Al Dr. Jordi Ordóñez, por su conocimiento en biomarcadores, y su entusiasmo por el trabajo bien hecho. A Álvaro García y Margarida Grau, por su colaboración en el análisis de los biomarcadores.

### Agradecimientos

---

A ROCHE Diagnostics, por los reactivos aportados de forma desinteresada en este proyecto.

A Andreu, por su infinita paciencia conmigo y por la estadística creativa que le ha dado "*significación*" a este trabajo.

A mis compañeros y amigos del HGC, en especial a mis "jefas" (Marta y María) y a mis compañeros de batalla (Guillem, Laura, Marco,...) por entender mis "locuras con la tesis" y darme siempre su apoyo.

A mis amigos, por acompañarme en este proyecto, para lo bueno y para lo malo, especialmente en la recta final que parecía no llegar.

Para los que siempre están ahí.

