



Universidad de Carabobo Sede Aragua
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina “Dr. Witremundo Torrealba”
Área de Estudios Avanzados de Postgrado
Especialidad en Medicina Interna
Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay.



**EVALUACIÓN DE TRES BIOMARCADORES COMO INDICADORES DE
SEVERIDAD, CAMBIOS ESTRUCTURALES Y TRASTORNOS DEL RITMO EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA.**

TUTOR CIENTÍFICO:

Dra. Paulina Feola

TUTOR METODOLÓGICO:

Dra. Luz Marina Navarrete

AUTOR:

Dr. Yorman R Flores M

Maracay, Noviembre de 2015.



Universidad de Carabobo Sede Aragua
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina “Dr. Witremundo Torrealba”
Área de Estudios Avanzados de Postgrado
Especialidad en Medicina Interna
Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay.



EVALUACIÓN DE TRES BIOMARCADORES COMO INDICADORES DE SEVERIDAD, CAMBIOS ESTRUCTURALES Y TRASTORNOS DEL RITMO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Trabajo de Grado presentado como requisito para optar al grado de Especialista en Medicina Interna

TUTOR CIENTÍFICO:

Dra. Paulina Feola

TUTOR METODOLÓGICO:

Dra. Luz Marina Navarrete Grau

AUTOR:

Dr. Yorman Rafael Flores Molina

Maracay, Noviembre de 2015.

EVALUACIÓN DE TRES BIOMARCADORES COMO INDICADORES DE SEVERIDAD, CAMBIOS ESTRUCTURALES Y TRASTORNOS DEL RITMO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Autor: Flores M, Yorman R. **Tutora Científica:** Feola, Paulina.

Tutora Metodológica: Navarrete G, Luz Marina.

RESUMEN:

El NTproBNP, Ca-125 y Fibrinógeno, se consideran marcadores biológicos que aportan información sobre las respuestas sistémicas inmunoneurohumorales desencadenadas por la Insuficiencia Cardíaca (IC), y su determinación en sangre marca la pauta en las directrices actuales para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta entidad. El objetivo general de la investigación, consiste en evaluar la relación entre los 3 Biomarcadores como indicadores de severidad, cambios estructurales y trastornos del ritmo en pacientes con IC. **Materiales y Métodos:** se realizó un estudio Clínico-Epidemiológico, de corte longitudinal prospectivo, descriptivo y correlacional que incluyó 25 pacientes con IC atendidos en el Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay, entre febrero y Agosto de 2015. **Resultados:** la edad media fue 66.92 ± 18.35 años y predominó el sexo masculino (60%). El valor promedio del NT-proBNP fue 1998.44 ± 1105.53 ng/l, presentando mayor elevación en el sexo femenino, se correlacionó con la edad, presión arterial, diámetro de cavidades, grosor parietal relativo (GPR) y necesidad de reingreso a los 30 días. La media de Ca-125 fue 88.86 ± 71.88 U/ml, y se relacionó con arritmias, frecuencia cardíaca, masa ventricular izquierda, dilatación de cavidades y readmisión durante el seguimiento clínico. El Fibrinógeno alcanzó 399.48 ± 171.47 mg/dl y se encontró asociación con el GPR y la disfunción sistólica ventricular izquierda. **Conclusión:** A pesar de que el NT-proBNP es el marcador más usado a nivel mundial, el Ca-125 mostró resultados prometedores, relacionándose significativamente con los factores pronósticos del síndrome, además de encontrarse ampliamente disponible y a un costo aceptable.

Palabras Clave: Insuficiencia Cardíaca, Marcadores Biológicos, Péptido Natriurético Cerebral, Antígeno Carbohidrato 125, Fibrinógeno.

EVALUATION OF THREE BIOMARKERS SUCH SEVERITY INDICATORS , STRUCTURAL CHANGES AND RHYTHM DISORDERS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE.

Author: Flores M, Yorman R. **Scientific Tutor:** Feola, Paulina.

Methodological Tutor: Navarrete G, Luz Marina.

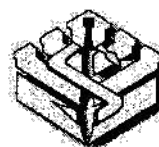
ABSTRACT:

NTproBNP , Ca -125 and fibrinogen are considered biomarkers that provide information on immunoneurohumorales systemic responses triggered by the Heart Failure (HF) and its determination in blood pacesetter in the current guidelines for the diagnosis, prognosis and treatment of this entity. The overall objective of the research is to evaluate the relationship between the 3 biomarkers as indicators of severity, structural changes and arrhythmias in patients with HF. **Materials and Methods:** A clinical and epidemiological study slitting prospective, descriptive and correlational that included 25 patients with heart failure treated at the Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay, between February and August 2015. **Results:** the mean age was 66.92 ± 18.35 years and a predominance of males (60%). The average value of NT-proBNP was 1998.44 ± 1105.53 ng/l, presenting higher elevation in females; it was correlated with age, blood pressure, cavities diameter, relative wall thickness (RWT) and need for readmission at 30 days. The average Ca-125 was 88.86 ± 71.88 U/ml, and was associated with arrhythmias, heart rate, left ventricular mass, dilated cavities and readmission during the clinical follow up. Fibrinogen reached 399.48 ± 171.47 mg/dl and association was found with the RWT and left ventricular systolic dysfunction. **Conclusions:** Although the NT-proBNP is the marker most widely used worldwide, the Ca-125 showed promising results, being related significantly with the prognostic factors of the syndrome, in addition to being widely available at an acceptable cost.

Keywords: Heart Failure, Biological markers, brain natriuretic peptide, carbohydrate antigen 125, Fibrinogen.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ASUNTOS ESTUDIANTILES
SEDE ARAGUA



ACTA DE DISCUSIÓN
TRABAJO DE ESPECIALIZACIÓN

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 29 literal "N" del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo de Especialización titulado:

"EVALUACIÓN DE TRES BIOMARCADORES COMO INDICADORES DE SEVERIDAD, CAMBIOS ESTRUCTURALES Y TRASTORNOS DEL RITMO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA"

Presentado para optar al grado de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** por el aspirante:

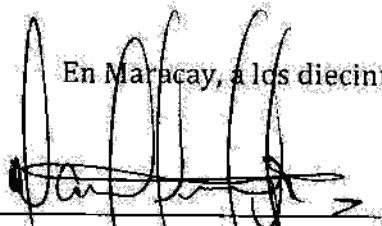
FLORES MOLINA, YORMAN RAFAEL
C.I. 18.164.293

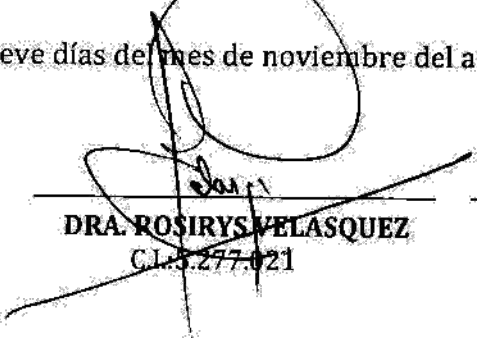
Tutor del Trabajo de Grado: PAULINA FEOLA, C.I.: 7.284.416

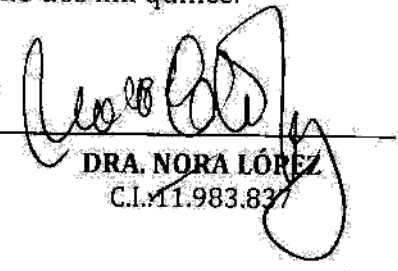
Habiendo examinado el Trabajo de Especialización presentado, decidimos que el mismo está

APROBADO

En Maracay, a los diecinueve días del mes de noviembre del año dos mil quince.

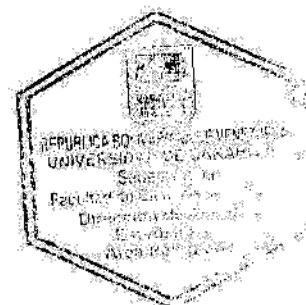

DRA. SOLLYMHAR PÉREZ
C.I.: 8.743.586


DRA. ROSIRYS VELASQUEZ
C.I.: 5.277.021


DRA. NORA LÓPEZ
C.I.: 11.983.837

Glenda

"Democracia y Autonomía, garantía de presente y futuro Universitario"
Final Av. Leonardo Ruiz Pineda - La Morita - Edo. Aragua
Telf. 0241-6004000 - 6005000 ext. 404140



INTRODUCCIÓN:

La insuficiencia cardíaca (IC), es un síndrome clínico complejo producto del deterioro estructural o funcional del músculo cardíaco¹, cuya alteración primaria es la incapacidad del corazón para suministrar oxígeno acorde con las necesidades de los tejidos metabolizantes, a pesar de mantener presiones normales de llenado o sólo a costa del incremento de ellas^{2,3}. La Sociedad Europea de Cardiología (SEC), propone una definición basada en criterios semiológicos, describiéndola como un síndrome en el que los pacientes presentan síntomas y signos típicos: disnea, edema de tobillos, presión venosa yugular elevada, estertores crepitantes y latido apical desplazado, como consecuencia de una anomalía estructural o funcional².

En Estados Unidos (USA), el riesgo de por vida para desarrollar IC es del 20% en mayores de 40 años¹. Se calcula una incidencia superior a 650.000 casos por año, incrementándose progresivamente con la edad⁴ y la prevalencia se estima en 5.1 millones de personas. La IC se presenta en el 1-2% de la población general en otros países desarrollados y supera el 10% en mayores de 70 años^{4,5}.

En Sudamérica, se registran anualmente más de 11 millones de casos de IC, de los cuales 23% fallecen antes de los 60 años de edad. En Argentina, la prevalencia oscila entre 1 y 1.5% de la población general, incrementándose 8 veces en mayores de 65 años (8-10%)³. Pese a que en Venezuela no existen estadísticas fidedignas sobre este tópico, en el reporte del Anuario de Morbilidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud en el 2011, se reportó que las enfermedades cardiovasculares ocuparon el primer lugar entre las causas de mortalidad general⁶.

La presentación clínica varía desde Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICC), definida como una condición progresiva con un amplio rango de severidad, caracterizada por la presencia de al menos 30 días de 2 o más de los siguientes criterios: disnea de esfuerzo, evidencia mediante estudios de imagen de cardiopatía estructural o la necesidad de tratamiento farmacológico por vía oral⁷, hasta el Síndrome de Insuficiencia Cardíaca Aguda (SICA), que se define como un cambio gradual o brusco de los síntomas que demanda una intervención terapéutica rápida para su estabilización, evidenciando al momento del ingreso

hospitalario disnea clase funcional III o IV según la New York Heart Association (NYHA), evidencia clínica de sobrecarga hidrosalina, definida por dos criterios mayores o uno mayor y dos menores de los criterios de Framingham modificados; o necesidad de tratamiento endovenoso con diuréticos, vasodilatadores y/o inotrópicos⁷.

A pesar de que el diagnóstico de IC es fundamentalmente clínico, debido al gran polimorfismo y escaso valor de algunas manifestaciones semiológicas, los términos empleados para describir la sintomatología pueden resultar confusos; por tal motivo universalmente se emplea la clasificación funcional de la NYHA tanto en la selección de la muestra de investigaciones científicas, como para el manejo clínico y decidir qué pacientes se benefician de tratamientos eficaces^{1,2}. Dadas las limitaciones que ofrece esta caracterización, en la actualidad la terminología utilizada para definir el síndrome se basa en determinar la fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI). Cuanto más intensa es la disfunción sistólica, más se aleja de la normalidad la FEVI y por lo general, mayores son los volúmenes diastólicos y sistólicos finales²; y a su vez cuanto más baja sea la FEVI, menor es el índice de supervivencia; de allí deriva su valor pronóstico^{1,2}.

El síndrome, se clasifica en tres grupos: IC con Fracción de Eyección Reducida (ICFER), conocida como disfunción sistólica e incluye a todos aquellos pacientes que cumplen criterios clínicos con $FE \leq 40\%$ ^{1,2}. IC con Fracción de Eyección Preservada (ICFEP): también descrita como disfunción diastólica, para su diagnóstico se requiere la presencia de signos y síntomas de IC, FEVI conservada o normal ($\geq 50\%$) y la evidencia de disfunción diastólica del VI¹. IC con Fracción de Eyección Limítrofe o Borderline, son pacientes con intervalos de FE entre 40 y 50%, que representan una zona gris y probablemente cursen con disfunción sistólica leve², son tratados en base a los factores de riesgo y comorbilidades, de forma similar a lo que ocurre con ICFER¹.

En respuesta a la caída en el gasto cardiaco, se activan los mecanismos fisiopatológicos inmunoneurohumorales, definidos por tres elementos básicos fundamentales: la reacción de defensa hemodinámica que mantiene la presión de perfusión en los órganos vitales por aumento de volumen sanguíneo circulante y vasoconstricción periférica⁸⁻¹⁰. La reacción inflamatoria, donde las citocinas (TNF-

α , IL-6 y 10, TGF- β) y especies reactivas del oxígeno participan en la génesis del estrés oxidativo, destrucción en la matriz colágena e inducción de la apoptosis, estimulando a los fibroblastos y produciendo fibrosis del miocardio¹⁰⁻¹². Y finalmente, La respuesta a la hipertrofia y remodelación en la geometría ventricular⁸⁻¹⁰.

Las respuestas sistémicas ocurren en etapas muy precoces y pudieran estar presentes en la población con factores de riesgo, pasando inadvertidos para el clínico¹³; pero su permanencia en el tiempo se asocia con la aparición de síntomas, deterioro de la calidad de vida, descompensación, hospitalización y muerte prematura^{1,2}. Existen indicadores que se elevan en estadios precoces del síndrome, permitiendo realizar ajustes en la terapéutica para retrasar la progresión del daño miocárdico, así surgieron los biomarcadores como variables biológicas que aportan información sobre enfermedades concretas, en este caso IC^{14,15}.

Los biomarcadores pueden consistir en características demográficas, imagen cardíaca o incluso la determinación de un polimorfismo genético específico. Sin embargo, se emplea el término para referirse a moléculas circulantes que se determinan mediante análisis que quedan fuera de las pruebas rutinarias usadas en el manejo habitual¹⁶.

Los Péptidos Natriuréticos (PN) son los principales marcadores de la actividad endocrina del miocardio¹⁰. El PN Cerebral (BNP) se sintetiza casi exclusivamente en el miocardio ventricular bajo la forma de proBNP y se libera a la circulación en respuesta a la dilatación ventricular y la sobrecarga de presión^{17,18}. La porción amino-terminal del proBNP (NT-proBNP), tiene una vida media más larga, es dependiente de la edad y se excreta por vía renal, mantiene una alta correlación entre los niveles de BNP y NT-proBNP ($r < 0,93$)¹⁷, tiene una sensibilidad del 92% y especificidad de 65 % en el diagnóstico de IC aguda y crónica, siendo un predictor independiente de mortalidad en estos pacientes¹.

Actualmente, a nivel mundial se está evaluando el rol del antígeno carbohidrato 125 (Ca-125) y su relación con los distintos parámetros clínicos y hemodinámicos implicados con la severidad en pacientes con IC y por ende, con el pronóstico a largo plazo. Este biomarcador, también conocido como MUC16, es

una glicoproteína de la superficie celular que pertenece a la familia de las mucinas. Se sintetiza en las células de las serosas en respuesta a la acumulación de fluidos y/o producción de citoquinas inflamatorias y tiene una vida media de siete días⁷.

Clásicamente, se detecta en muestras biológicas de pacientes con neoplasias malignas de Ovario (sensibilidad: 61%, especificidad: 70%, valor predictivo positivo: 46% y negativo: 93%), de ahí que su uso habitual casi se ha confinado como marcador tumoral¹⁹; sin embargo, se ha demostrado su elevación en otras entidades, revistiendo una sensibilidad del 60% y especificidad del 72% en IC²⁰⁻²².

Se han propuesto varias teorías para explicar su elevación en la IC: parece que el estado proinflamatorio persistente, actúa como inductor del estrés mesotelial, aumentando su producción²³⁻²⁵. La sobrecarga de fluidos incrementa la congestión y presión hidrostática, lo que probablemente induce a las células mesoteliales para producir Ca-125²⁶. Por otro lado, la congestión del lecho esplácnico, durante la descompensación de la IC, contribuye a la activación del eje neurohormonal que facilita su liberación. Por último, la translocación bacteriana o formación de endotoxinas durante el SICA y el deterioro de la función gastrointestinal por la congestión de la mucosa, inducen la hiperrespuesta productora de Ca-125 por el mesotelio²⁷.

Otro marcador de importancia creciente, que se ha vinculado con una mayor incidencia de IC por su papel como expresión del daño endotelial es el fibrinógeno, una glucoproteína de elevado peso molecular (340 KDa), sintetizada en el hígado, que tiene una vida media de 100 horas, cuyo nivel plasmático en la población se ubica entre 150 y 450 mg/dl^{28, 29}. Desempeña un papel importante dentro de la cadena de mecanismos hemostáticos, en la aterogénesis infiltra la pared arterial, siendo precursor de trombos intramurales que se recubren de endotelio, explicando el crecimiento a saltos de la placa de ateroma. Cuando sus niveles séricos superan los 300 mg/dl aumenta la viscosidad sanguínea y como factor hemorreológico, favorece el aumento de la incidencia de eventos aterotrombóticos²⁸.

Por todo lo expuesto, los biomarcadores son elementos poderosamente útiles que marcan la pauta en las directrices actuales para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica¹. En ese sentido, se trazó como objetivo general del estudio, evaluar la relación entre los Biomarcadores: NT-proBNP, Fibrinógeno y Ca-125 como indicadores de severidad, cambios estructurales y trastornos del ritmo en pacientes con Síndrome de IC.

Como objetivos específicos, se planteó caracterizar a la población en estudio con base en criterios clínico-epidemiológicos: edad, sexo y comorbilidades; categorizar a la muestra en función de la severidad de los síntomas según la clase funcional de la NYHA; determinar los niveles séricos de NT-proBNP, Fibrinógeno y Ca-125 en los pacientes seleccionados; describir los hallazgos estructurales y del ritmo cardíaco mediante ecocardiograma y monitorización continua de 24 horas respectivamente; analizar el comportamiento de los marcadores en relación a edad, sexo, frecuencia de rehospitalización y mortalidad; correlacionar los niveles séricos de los Biomarcadores con la Clasificación Funcional de la NYHA; Relacionar los biomarcadores con las alteraciones evidenciadas en el holter de ritmo y ecocardiograma de la muestra en estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio Clínico-Epidemiológico, de corte longitudinal prospectivo, descriptivo y correlacional, durante el periodo comprendido entre febrero y Agosto de 2015 en la Emergencia de Adultos, Unidad de Cuidados Coronarios, Consulta Externa, y salas de Hospitalización de Medicina Interna I y II, del Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay. El universo estuvo constituido por 852 pacientes atendidos por todas las causas, se extrajo una población de 306 sujetos con IC, integrada por 18 personas con diagnóstico de SICA y 288 portadores de ICC, se aplicó una técnica de muestreo no probabilístico de tipo opinático, obteniendo una muestra final de 25 sujetos.

El estudio constó de dos fases, en la primera se estudiaron los pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, ambos sexos, que ingresaron con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca aguda o crónica y que aceptaron participar en el estudio manifestándolo a través de la firma de un

consentimiento informado (ANEXO A). Se excluyeron aquellas personas menores a 18 años, en quienes se demostró o sospechó la presencia de otras causas de elevación de biomarcadores:

- Para el NT-proBNP, se descartaron aquellos que presentaban antecedentes de: Síndrome Coronario Agudo en los últimos 90 días, pericarditis, apnea obstructiva del sueño, patologías infecciosas, hipertensión pulmonar, quemaduras graves, uso de fármacos cardiotóxicos, cirugía cardíaca en el último año, niveles de creatinina sérica mayor a 1.3 mg/dl, bajo intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica¹.
- En el caso del Ca-125: se excluyeron los portadores de tumores de ovario y otras neoplasias Hemato-Oncológicas; entre las causas no malignas, se descartó embarazo, trauma peritoneal por cirugía abdominal, menstruación, enfermedades ginecológicas, derrame de serosas de causas extra-cardíacas, cirrosis hepática y tuberculosis²¹.
- Finalmente, para el Fibrinógeno, se prescindió de los portadores de dislipidemias, embarazo, infecciones agudas, uso de anticonceptivos orales, ejercicio intenso, consumo de alcohol > 60 g/día, terapia de reemplazo hormonal y hepatitis crónica³⁰.

Tras la evaluación diagnóstica previa de la existencia de IC justificada según los Criterios de Framingham⁷, se aplicó una encuesta (ANEXO B), cuya Parte I: Características Sociodemográficas y Antecedentes personales, recogió los datos de identificación (nombre y apellido, edad, cédula de identidad, dirección de habitación, teléfono de contacto); comorbilidades asociadas, tiempo de evolución, factores de riesgo y desencadenantes.

En la parte II: Valoración clínica, se interrogó sobre la presencia de disnea paroxística nocturna y de esfuerzo, palpitaciones, dolor precordial, adelgazamiento ≥ 4.5 kg de peso corporal luego de 5 días de tratamiento y necesidad de diuréticos, vasodilatadores y/o inotrópicos por vía parenteral; la exploración física incluyó determinación de signos vitales: tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM), frecuencia cardíaca (FC) y respiratoria (FR), variables antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal (IMC),

circunferencia de cintura (CC), distensión venosa yugular, estertores crepitantes, edema agudo de pulmón, derrame pleural, cardiomegalia, taquicardia, ritmo de galope, hepatomegalia congestiva, reflujo hepatoyugular y edema de miembros inferiores.

La Parte III: hallazgos electrocardiográficos, recogió las alteraciones en el Holter de ritmo; en la Parte IV, se recogieron los hallazgos ecocardiográficos. Los resultados de la determinación de los biomarcadores medidos: Ca-125, NT-proBNP y Fibrinógeno, se registró en la Parte V: analítica sanguínea.

Se evaluó el peso y la talla de cada paciente, mediante el empleo de una balanza de adulto marca Health and Meter[®], y se calculó el peso ideal (PI) empleando la fórmula de Devine³¹ para hombres y Robinson³² para mujeres, posteriormente se calculó el IMC real y el corregido por PI. Se midió la tensión arterial con el paciente en posición sedente, en el brazo izquierdo, con un esfigmomanómetro de mercurio con brazalete de adulto, marca Trimline[®], se registró como valor de referencia una media de dos tomas casuales separadas por un intervalo de cinco minutos en reposo. Para la valoración de la tensión arterial sistólica, se tomó en cuenta la fase I y para la diastólica, la fase V de los ruidos de Korotkoff, siguiendo los criterios del Séptimo Informe del Joint National Committee sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial³³.

Las pacientes de sexo femenino, se sometieron a valoración ginecológica para el descarte de patologías extracardíacas que pudieran elevar el Ca-125²¹. Finalmente, se clasificaron de acuerdo a la severidad de los síntomas según la NYHA¹⁻³ y se discriminaron de acuerdo al diagnóstico de Síndrome de Insuficiencia Cardíaca Aguda (SICA) n = 13 pacientes y Cardiopatía Crónica (ICC) n = 12 sujetos. Se extrajo una muestra de 9 cc de sangre periférica a través de venopunción en la región del pliegue del codo, trasladándose a un laboratorio clínico en centro privado en un tiempo no mayor de 2 horas entre la toma y el procesamiento de la muestra, utilizando tubos de ensayo tipo vacutainer:

1.- Los tubos de vidrio con tapa roja (sin anticoagulante), se emplearon para la determinación de Ca-125 mediante la técnica de micro ELISA a través del analizador STAR FAX[®] y el reactivo de la marca comercial DiaMetra SRL.

Unipersonale[®] fabricado en Milano, Italia; tomándose como valores de referencia, aquellos menores a 35 U/ml.

2.- Los tubos de plástico impregnados con EDTA de tapa lila, se usaron en la cuantificación del NT-proBNP por el equipo RAMP Reader[®] mediante inmunocromatografía cuantitativa, empleando el reactivo Rapid Analyte Measurement Platform (RAMP)[®] fabricado en Vancouver, BC, Canadá por la casa comercial Response Biomedical Corporation[®], aceptándose dentro de la normalidad aquellos valores inferiores a 125 ng/l en menores de 75 años y hasta 450 ng/l, en personas mayores.

3.- Los tubos de plástico con tapa azul, impregnados con citrato trisódico, se usaron para la determinación cuantitativa del Fibrinógeno por el método de Clauss, mediante el cuagulómetro automatizado ACL 200[®], empleando el reactivo HemosIL[®] fabricado por Instrumentation Laboratory Company[®] en Bedford, MA Estados Unidos, cuyos valores de referencia oscilan entre 284 y 580 mg/dl.

Para efectos del estudio, en los pacientes del grupo SICA, se tomaron los siguientes puntos de corte de acuerdo a las directrices de la Sociedad Española de Cardiología y la evidencia científica disponible: Para el NT-proBNP, se aceptó como elevado aquellos valores por encima de 300 pg/ml², valores ≥ 35 U/ml para Ca-125³⁴ y ≥ 300 mg/dl para el fibrinógeno²⁸. En el caso del grupo ICC, se tomó como punto de corte valores por encima de 125 pg/ml para el NT-proBNP², 25 U/ml para Ca-125³⁵ y ≥ 300 mg/dl para el fibrinógeno²⁸.

Los pacientes seleccionados, se trasladaron al Centro Docente Cardiológico Bolivariano de Aragua, donde se realizó un ecocardiograma transtorácico empleando el equipo Sonoscape SSI 8000 pro con transductor sectorial de 3Mhz marca Meheco[®], se estimó la FEVI por el método de Simpson y el Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo (DTDVI), Pared Posterior en Diástole (PPD) y Septum Interventricular en Diástole (SIVD) mediante exploración bidimensional en modo M, se calculó la Masa Ventricular Izquierda, el Índice de masa Ventricular Izquierda corregido por superficie corporal y el grosor parietal relativo (GPR) empleando el calculador online MDMath³⁶ de la Sociedad Canadiense de Ecocardiografía y se colocó un holter de Ritmo modelo Excorde 3C S5102 de 1.2 Voltios marca Combiomed[®] para la monitorización continua

durante 24 horas, cuya ejecución y análisis de los resultados estuvo a cargo de un único cardiólogo experto.

La segunda fase, se llevó a cabo tras 30 días de seguimiento, se realizó una revaloración clínica, enfatizando en la determinación del peso, se recalculó el IMC, se cuantificaron los signos vitales: TAS, TAD, TAM, FC y FR, el examen físico se dirigió a identificar la evolución de los síntomas y signos de congestión hídrica: disnea, ingurgitación yugular, estertores crepitantes, hepatomegalia congestiva, variación de la circunferencia de cintura y edemas periféricos; finalmente, se reasignó una nueva CF según la NYHA¹⁻³ y se registró la necesidad de reingreso o el fallecimiento de los pacientes estudiados.

Los datos recolectados fueron insertados en el programa Microsoft Office Excel 2010, posteriormente se importaron en el software EPI INFO versión 3.5.4 donde se calcularon los intervalos de confianza (IC) al 95% para las variables cualitativas y las medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas. Se empleó el programa JMP de SAS 5.1 para evaluar la asociación entre las variables cualitativas aplicando la prueba del Chi cuadrado, mientras que en las comparaciones de las medias y el análisis de varianzas se usó la distribución F de Snedecor mediante el Test de ANOVA para determinar el valor de p, aceptando $\leq 0,05$ como estadísticamente significativo; se construyeron las figuras y se aplicó la prueba no paramétrica de Wilcoxon cuando el test de homogeneidad de las varianzas de Bartlett fue significativo. Se construyó una matriz de correlación utilizando el coeficiente de Pearson y se consideraron como asociaciones importantes aquellos valores mayores a 0,30.

RESULTADOS:

Se estudió una muestra de 25 pacientes, con edad media de 66.92 ± 18.35 años, 40% (IC al 95%: 21.1 - 61.3%) de sexo femenino y el 60% (IC al 95%: 38.7 - 78.9%) restante del sexo masculino. El Grupo SICA, estuvo integrado por 13 sujetos, mientras que 12 personas cumplían criterios de ICC. La tabla 1, recoge los valores de las características basales de muestra estudiada.

Tabla 1: Características Basales de la muestra en estudio.

Variables	Muestra (n = 25)	SICA (n = 13)	ICC (n = 12)	p
Sexo:				
- Femenino	40% (21.1 – 61.3%)	30.8% (9.1 – 61.4%)	50% (21.1 – 78.9%)	0,32
- Masculino	60% (38.7 – 78.9%)	69.2% (38.6 – 90.9%)	50% (21.1 – 78.9%)	
Edad (años)	66.92 ± 18.35	61.23 ± 17.25	73.08 ± 18.17	0,11
Comorbilidades:				
- Hipertensión Arterial	80% (59.3 – 93.2%)	76.9% (46.2 – 95%)	83.3% (51.6 – 97.9%)	0,68
- Diabetes Mellitus	16.7% (4.7 – 37.4%)	30.8% (9.1 – 61.4%)	-	
- IAM	36% (18 – 57.5%)	46.2% (19.2 – 74.9%)	25% (5.5 – 57.2%)	0,27
Antropometría				
- Peso (Kg)	77.21 ± 15.46	77.12 ± 16.28	77.31 ± 15.24	0,50
- Talla (m)	1.67 ± 0.07	1.67 ± 0.07	1.67 ± 0.08	0,64
- IMC (Kg/m ²)	27.55 ± 4.72	27.51 ± 5.11	27.59 ± 4.48	0,405
- Peso Ideal (Kg)	61.98 ± 7.32	62.44 ± 7.09	61.47 ± 7.84	0,59
- IMC Ideal (Kg/m ²)	21.99 ± 0.94	22.03 ± 0.99	21.94 ± 0.93	0,61
Examen Físico				
- TAS (mmHg)	128 ± 32.53	129.23 ± 32.36	126.67 ± 34.2	0,72
- TAD (mmHg)	81.6 ± 22.30	83.07 ± 20.16	80 ± 25.23	0,431
- TAM (mmHg)	97 ± 25.31	98.30 ± 23.79	95.58 ± 27.87	0,71
- FC (Lpm)	108.84 ± 28.19	116.46 ± 22.43	100.58 ± 32.28	0,167
- FR (Rpm)	25.52 ± 2.84	26 ± 2.52	25 ± 3.19	0,23
- CC (cc)	95.28 ± 16.83	99.54 ± 18.58	90.67 ± 14.03	0,19
Congestión Hidrica				
- Ingurgitación Yugular	88% (68.8 – 97.5%)	100%	75% (42.8 – 94.5%)	0,05
- Crepitantes	96% (79.6 – 99.9%)	100%	91.7% (61.6 – 99.8%)	0,28
- Hepatomegalia Congestiva	20% (6.8 – 40.7%)	30.8% (9.1 – 61.4%)	8.3% (0.2 – 38.5%)	0,16
- Edemas Periféricos	80% (59.3 – 93.2%)	100%	58.3% (27.7 – 84.8%)	0,009

Abreviaturas: SICA = Síndrome de Insuficiencia Cardíaca Aguda; ICC = Insuficiencia Cardíaca Crónica; IAM = Infarto Agudo de Miocardio de más de 90 días de evolución; IMC = Índice de Masa Corporal; TAS = Tensión Arterial Sistólica; TAD = Tensión Arterial Diastólica; TAM = Tensión Arterial Media; FC = Frecuencia Cardíaca; FR = Frecuencia Respiratoria; CC = Circunferencia de Cintura. Las variables cuantitativas son presentadas como la media ($\bar{X}$) ± Desviación Estándar y las cualitativas como el porcentaje de frecuencia absoluta (Intervalos Confianza al 95%).

Tras la evaluación clínica inicial, se observó que 46,2% (IC al 95%: 19.2 – 74.9%) de los sujetos con SICA, se encontraban en Clase Funcional III, mientras que 53.8% (IC al 95%: 25.1 – 80.8%) se consideraron como clase IV de la NYHA al momento del ingreso hospitalario, mientras que en los sujetos con ICC la mayoría de los pacientes se catalogaron en clase II: 66.7% (IC al 95%: 34.9 – 90.1%), como lo muestra la tabla 2.

El promedio del valor sérico del NT-proBNP fue de 2231.69 ± 1134.23 pg/ml en el grupo SICA y 1745.75 ± 1062.64 pg/ml en ICC, en este último el Ca-125 fue menor que los casos agudos, registrándose 60.49 ± 52.24 U/ml vs 115.04 ± 79.28 U/ml respectivamente (Tabla 3).

Tabla 2: Clasificación Funcional de la IC según la NYHA.

CF	Muestra (n = 25)	SICA (n = 13)	ICC (n = 12)	P
I	1 (4%: 0.1 - 20.4%)	-	1 (8.3%: 0.2 – 38.5%)	0,0007
II	8 (32%: 14.9 - 53.5%)	-	8 (66.7%: 34.9 – 90.1%)	
III	9 (36%: 18 – 57.5%)	6 (46,2%: 19.2 – 74.9%)	3 (25%: 5.5 – 57.2%)	
IV	7 (28%: 12.2 – 49.4%)	7 (53.8%: 25.1 – 80.8%)	-	

Abreviaturas: SICA = Síndrome de Insuficiencia Cardíaca Aguda; ICC = Insuficiencia Cardíaca Crónica; CF = Clase Funcional. Los datos son presentados como la Frecuencia Absoluta (Frecuencia Relativa: Intervalos Confianza al 95%).

Para el fibrinógeno, el valor medio en sangre fue de 334.42 ± 162.45 mg/dl en sujetos con cardiopatía crónica y 459.54 ± 162.7 mg/dl en IC aguda, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3: Niveles Séricos de los Biomarcadores evaluados en la muestra en estudio.

Biomarcadores	Muestra (n = 25)	SICA (n = 13)	ICC (n = 12)	p
NT-proBNP (ng/l)	1998.44 ± 1105.53	2231.69 ± 1134.23	1745.75 ± 1062.64	0,27
Ca-125 (U/ml)	88.86 ± 71.88	115.04 ± 79.28	60.49 ± 52.24	0,07
Fibrinógeno (mg/dl)	399.48 ± 171.47	459.54 ± 162.7	334.42 ± 162.45	0.07

Abreviaturas: SICA = Síndrome de Insuficiencia Cardíaca Aguda; ICC = Insuficiencia Cardíaca Crónica; NT-proBNP = Porción Amino-terminal del pro-Péptido Natriurético Cerebral; Ca-125 = Antígeno Carbohidrato 125. Los datos son presentados como la media ($\bar{X}$) $\pm$ Desviación Estándar.

Entre los hallazgos del Holter de Ritmo reflejados en la tabla 4, destacó la persistencia de taquicardia durante el monitoreo de 24 horas, con un promedio de FC máxima registrada de 127.85 ± 38.15 lpm en el grupo SICA y 120.25 ± 36.57 lpm en ICC; pese a que la mayoría cursó con ritmo sinusal, la Fibrilación Auricular fue la arritmia más frecuente, presentándose en el 24% (IC al 95%: 9.4 – 45.1%) de la muestra estudiada.

En la evaluación ecocardiográfica, se encontró un valor medio de FEVI de $27.62 \pm 11.89\%$ en SICA y $39.08 \pm 18.21\%$ en ICC, siendo más frecuente la ICFER y la HVI excéntrica en ambos grupos (Tabla 5). En relación a las Valvulopatías, en la IC aguda el 69.2 % (IC al 95%: 38.6 – 90.9 %) presentó insuficiencia mitral, seguido de 38.5% (IC al 95%: 13.9 – 68.4 %) de insuficiencia aórtica, 30.8% (IC al 95%: 9.1 – 61.4 %) y 15.4% (IC al 95%: 1.9 – 45.4 %) de casos con insuficiencia tricuspídea y pulmonar respectivamente.

Tabla 4: Hallazgos en el Holter del Ritmo Cardíaco de la muestra estudiada.

Variables	Muestra (n = 25)	SICA (n = 13)	ICC (n = 12)	p
Ritmo Cardíaco				
- Sinusal.	48% (27.8 - 68.7%)	30.8% (9.1 - 61.4%)	66.7% (34.9 - 90.1%)	0,038
- Fibrilación Auricular.	24% (9.4 - 45.1%)	23.1% (5 - 53.8%)	25% (5.5 - 57.2%)	
- Flutter Auricular.	16% (4.5 - 36.1%)	23.1% (5 - 53.8%)	8.3% (0.2 - 38.5%)	
- Taquicardia Sinusal	12% (2.5 - 31.2%)	23.1% (5 - 53.8%)	-	
Frecuencia Cardíaca				
- Máxima (lpm)	124.2 ± 36.81	127.85 ± 38.15	120.25 ± 36.57	0.46
- Mínima (lpm)	66.52 ± 20.14	63.23 ± 18.31	70.08 ± 22.18	0.51
- Promedio (lpm)	93.68 ± 27.55	93.23 ± 26.31	94.17 ± 30.02	0,20
Trastornos de Conducción				
- Auriculoventricular.	4% (0.1 - 20.4%)	-	8.3% (0.2 - 38.5%)	0,15
- Intraventricular	40% (21.1 - 61.3%)	53.8% (25.1 - 0.8%)	25% (5.5 - 57.2%)	
Extrasístoles:				
- Supraventriculares	64% (42.5 - 82%)	53.8% (25.1 - 0.8%)	75% (42.8 - 94.5%)	0,27
- Ventriculares	80% (59.3 - 93.2%)	76.9% (46.2 - 95%)	83.3% (51.6 - 97.9%)	0,69

Abreviaturas: SICA = Síndrome de Insuficiencia Cardíaca Aguda; ICC = Insuficiencia Cardíaca Crónica. Las variables cuantitativas son presentadas como la media ($\bar{X}$) ± Desviación Estándar y las cualitativas como el porcentaje de frecuencia absoluta (Intervalos Confianza al 95%).

En la población con ICC, el 100% de los pacientes presentaban insuficiencia mitral, la regurgitación tricuspídea y pulmonar se evidenció en 50% (IC al 95%: 21.1 - 78.9%) y 8.3% (IC al 95%: 0.2 - 38.5%) de los casos respectivamente; la válvula aórtica insuficiente se observó en el 83.3% (IC al 95%: 51.6 - 97.9%) de los sujetos y la estenosis alcanzó 8.3% (IC al 95%: 0.2 - 38.5).

Tabla 5: Evaluación Ecocardiográfica de la muestra en estudio.

Parámetros Medidos	Muestra (n = 25)	SICA (n = 13)	ICC (n = 12)	p
- DTDVI (mm)	64 ± 9.34	66.34 ± 11.15	61.47 ± 6.41	0,201
- SIVD (mm)	11.28 ± 2.22	11.43 ± 2.31	11.14 ± 2.22	0,754
- PPD (mm)	10.43 ± 1.96	10.54 ± 2.34	10.31 ± 1.55	0,765
- Masa del VI (g)	314.32 ± 93.47	339.62 ± 103.17	286.92 ± 76.64	0,168
- Índice de Masa del VI (g/m ²)	184.16 ± 48.03	196.92 ± 51.61	170.33 ± 41.55	0,17
- Grosor Parietal Relativo (mm)	0.34 ± 0.09	0.33 ± 0.11	0.34 ± 0.06	0,22
- Diámetro de AI (mm)	51.18 ± 11.58	52.88 ± 15.49	49.33 ± 4.87	0,44
- Área de AI (mm ²)	30.71 ± 10.39	33.56 ± 13.33	27.63 ± 4.67	0,19
- FEVI (%)	33.12 ± 16.02	27.62 ± 11.89	39.08 ± 18.21	0,09
- TAPSE (mm)	24.12 ± 15.39	30.92 ± 19.07	16.75 ± 2.45	0,12
Geometría Ventricular Izquierda				
- Normal	4% (0.1 - 20.4%)	7.7% (0.2 - 36%)	-	0,62
- Hipertrofia Concéntrica	16% (4.5 - 36.1%)	15.4% (1.9 - 45.4%)	16.7% (2.1 - 48.4%)	
- Hipertrofia Excéntrica	80% (59.3 - 93.2%)	76.9% (46.2 - 95%)	83.3% (51.6 - 7.9%)	
Fracción de Eyección				
- Preservada	20% (6.8 - 40.7%)	7.7% (0.2 - 36%)	33.3% (9.9 - 65.1%)	0,16
- Borderline	12% (2.5 - 3.12%)	7.7% (0.2 - 36%)	16.7% (2.1 - 48.4%)	
- Reducida	68% (46.5 - 85.1%)	84.6% (54.6 - 98.1%)	50% (21.1 - 78.9%)	

Abreviaturas: SICA = Síndrome de Insuficiencia Cardíaca Aguda; ICC = Insuficiencia Cardíaca Crónica; DTDVI = Volumen Diastólico Final del Ventriculo Izquierdo; SIVD = Septum Interventricular en Diástole; PPD = Pared Posterior del Ventriculo Izquierdo en Diástole; VI = Ventriculo Izquierdo; AI = Aurícula Izquierda; FEVI = Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo; TAPSE = Desplazamiento Sistólico del Anillo Tricúspide. Las variables cuantitativas son presentadas como la media ($\bar{X}$) ± Desviación Estándar y las cualitativas como el porcentaje de frecuencia absoluta (Intervalos Confianza al 95%).

Tras el seguimiento clínico durante 30 días, 3 pacientes fallecieron por causas cardiovasculares: Shock cardiogénico, muerte súbita y síndrome coronario agudo, por lo que sólo 22 sujetos llegaron al final del estudio, de los cuales 14 ameritaron rehospitalización por exacerbación de los signos clínicos de IC. Asimismo, se registró un 7.7% (IC al 95%: 0.2 - 36 %) de mortalidad y 61.5% (IC al 95%: 31.6 – 86.1 %) de rehospitalización en SICA, mientras que en ICC, la mortalidad aumentó a 16.7% (IC al 95%: 2.1 – 48.4%) con una tasa de reingreso hospitalario del 50% (IC al 95%: 21.1 – 78.9%). De los sujetos que sobrevivieron, la mayoría fueron reclasificados siguiendo la Case Funcional de la NYHA, como se muestra en la tabla 6, evidenciando un incremento en la frecuencia absoluta de pacientes con CF IV en SICA y I en ICC con respecto al ingreso.

Tabla 6: Clasificación Funcional de los pacientes con IC según la NYHA tras 30 días de seguimiento.

CF2	Muestra (n = 22)	SICA (n = 12)	ICC (n = 10)	p
I	5 (22.7%: 7.8 – 45.4%)	-	5 (50%: 18.7 - 81.3%)	0,0017
II	5 (22.7%: 7.8 – 45.4%)	4 (33.33%: 9.9 - 65.1%)	1 (10%: 0.3 - 44.51%)	
III	3 (13.6%: 2.9 – 34.9%)	-	3 (30%: 6,7 - 65,2%)	
IV	9 (40.9%: 20.7 – 73.6%)	8 (66.67%: 34.9 - 90.1%)	1 (10%: 0.3 - 44.51%)	

Abreviaturas: IC = Insuficiencia Cardíaca; SICA = Síndrome de Insuficiencia Cardíaca Aguda; ICC = Insuficiencia Cardíaca Crónica; CF2 = Clase Funcional a los 30 días de seguimiento. Los datos son presentados como la Frecuencia Absoluta (Frecuencia Relativa: Intervalos Confianza al 95%).

El test de ANOVA demostró que el NT-proBNP arrojó diferencias entre su elevación en plasma y la distribución por sexo de la muestra estudiada, alcanzando valores superiores en pacientes femeninas con una diferencia entre las medias de 909,43 ng/l con respecto al sexo masculino como se muestra en la figura 1, con una $p = 0,02$.

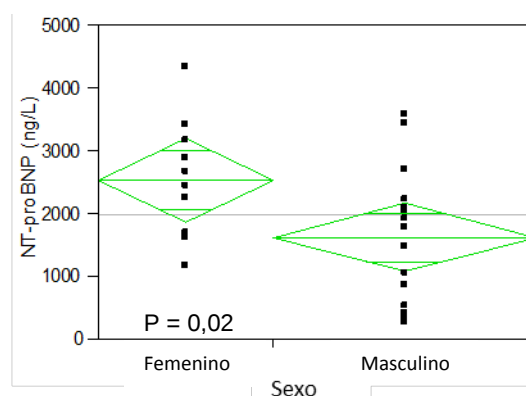


Figura 1: Distribución por sexo de los niveles séricos de NT-proBNP en la población en estudio.

La matriz de correlación, demostró que los niveles séricos del NT-proBNP eran directamente proporcionales a la edad ($r = 0,55$), TAS ($r = 0,52$), TAD

($r = 0,58$) y TAM ($r = 0,56$) con una $p = 0,05$, tanto en SICA como en ICC. Por otro lado, al analizar la asociación entre el biomarcador, la Clase Funcional y las alteraciones en el ritmo cardíaco, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

De los hallazgos ecocardiográficos, se observó una relación directa entre el NT-proBNP ($r = 0,56$), PPD ($r = 0,41$) y GPR ($r = 0,43$), siendo inversamente proporcional a la FEVI ($r = -0,31$); por su parte en el grupo ICC, se encontró una correlación positiva entre el biomarcador, el SIVD ($r = 0,44$), el área de la aurícula izquierda ($r = 0,37$) y el Índice de masa del VI ($r = 0,35$), alcanzando una $p = 0,05$.

Se encontró que los niveles séricos del Biomarcador fueron significativamente más elevados en los pacientes que ameritaron reingreso hospitalario durante el seguimiento clínico a los 30 días con significancia estadística considerable ($p = 0,04$) en el grupo ICC, como lo ilustra la figura 2. No se observó relación con el fallecimiento en la muestra estudiada.

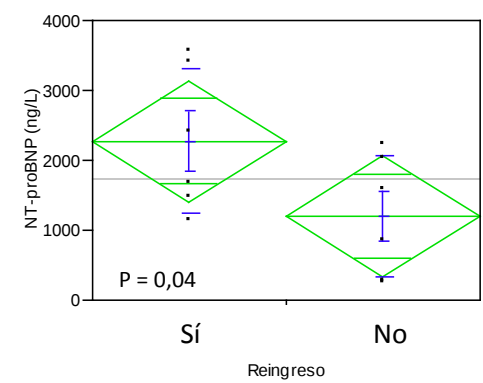


Figura 2: Comportamiento de los niveles séricos del NT-proBNP en los pacientes que ameritaron reingreso a los 30 días en el grupo ICC.

El Ca-125, no presentó asociación estadística con la edad, sexo ni la clase funcional al momento de la evaluación inicial; sin embargo la figura 3 muestra las relaciones encontradas entre esta glicoproteína y las alteraciones del ritmo cardíaco evidenciadas en SICA ($p = 0,04$). Por otro lado, también se correlacionó con la FC máxima ($r = 0,31$), mínima ($r = 0,38$) y promedio ($r = 0,46$) con una $p = 0,05$ en este grupo, contrario a lo ocurrido en los pacientes con ICC, donde sólo se asoció con la presencia de extrasístoles ventriculares ($p = 0,04$ y $r = 0,33$).

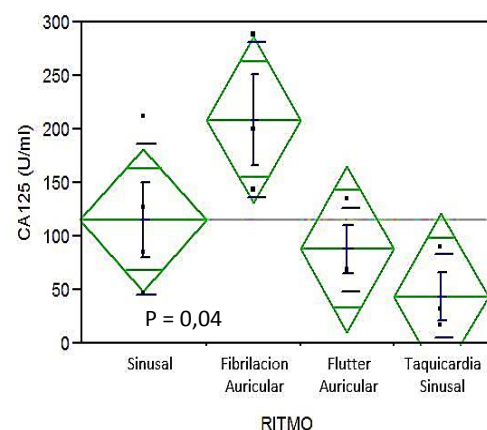


Figura 3: Asociación entre los niveles séricos del Ca-125 y las alteraciones del ritmo cardíaco evidenciadas en el Holter de Ritmo del grupo SICA.

Tras la exploración ecocardiográfica, se comprobó su relación lineal con la masa ($r = 0,42$) y el índice de masa del VI ($r = 0,37$), diámetro ($r = 0,32$) y área de

la aurícula izquierda ($r = 0,45$) en la muestra estudiada, y de manera selectiva, para SICA se demostró que el DTDVI es directamente proporcional a los niveles plasmáticos del biomarcador ($r = 0,44$), con $p = 0.05$ similar a lo observado con el GPR ($r = 0,37$) en ICC; no registrándose en esta cohorte, correspondencia con derrame de serosas.

Como se muestra en la Figura 4, se encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles en suero del Ca-125 en pacientes con ICC que ameritaron reingreso al hospital durante el seguimiento clínico ($p = 0,03$), de igual manera este biomarcador mostró una pobre correspondencia con el fallecimiento ($p = 0,27$). Por el contrario, se registró relación entre la molécula y los signos de sobrecarga hídrica en la revaloración a los 30 días: incremento de peso ($p = 0,02$, $r = 0,66$), estertores crepitantes ($p = 0,04$, $r = 0,44$) Frecuencia Cardíaca ($r = 0,43$) y respiratoria ($r = 0,37$), circunferencia de cintura por ascitis ($r = 0,59$) e ingurgitación yugular ($r = 0,41$) con $p = 0,05$.

Finalmente, el análisis de varianzas demostró que el Fibrinógeno arrojó resultados no significativos ($p = 0,07$) entre su elevación en plasma y la distribución por sexo en los sujetos con SICA, alcanzando valores superiores en pacientes femeninas con una diferencia entre las medias de 141,50 mg/dl con respecto al sexo masculino como se muestra en la figura 5.

En la matriz de correlación asoció con la TAS ($r = 0,39$), TAD ($r = 0,46$) y TAM ($r = 0,43$) en pacientes con ICC ($p = 0,05$), pero no con la edad, Clase Funcional según la NYHA ni con las alteraciones del Holter de ritmo en ninguno de los grupos. Tras la evaluación por ecocardiograma, sus niveles en plasma

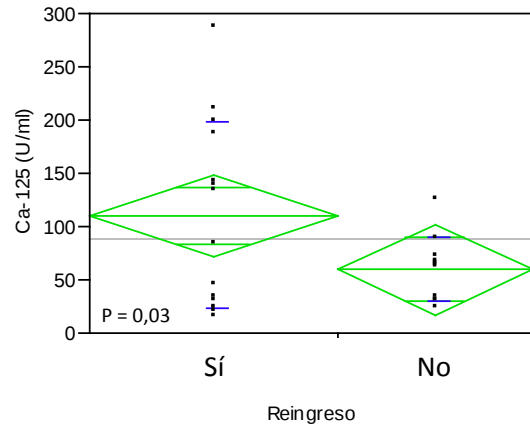


Figura 4: Comportamiento de los niveles séricos del Ca-125 en los pacientes que ameritaron reingreso a los 30 días en el grupo ICC.

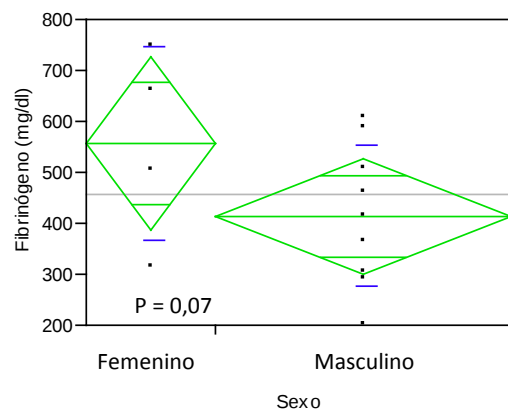


Figura 5: Distribución por sexo de los niveles séricos de fibrinógeno en pacientes con SICA.

fueron directamente proporcionales al grosor parietal relativo ($r = 0,37$) y se evidenció relación inversa con la FEVI ($r = -0,36$) con $p = 0,05$. No hubo asociación con la frecuencia de rehospitalización ni fallecimiento de los pacientes en la muestra estudiada.

DISCUSIÓN:

A pesar de que el diagnóstico de la IC depende fundamentalmente de las manifestaciones clínicas, en ocasiones se trata de un síndrome sistémico complejo, en el que no existe una relación consistente con la gravedad de la disfunción ventricular izquierda³⁷, es por ello que los biomarcadores han cobrado especial importancia a nivel mundial, generando cada vez mayor cantidad de estudios para esclarecer su utilidad en el marco de este síndrome, basado en los avances en el conocimiento de su fisiopatología.

En algunas revisiones, se han definido los criterios para valorar la aplicabilidad de estas moléculas en IC: El primero y más importante, es que la determinación debe facilitar el manejo clínico y mejorar el pronóstico de los pacientes de una o más de las siguientes formas: comparados con las pruebas existentes hasta el momento, los nuevos marcadores pueden mejorar la certeza diagnóstica^{14,15}; las concentraciones del marcador pueden correlacionarse con el riesgo de aparición o agravamiento de la IC, siendo ideal que esto conlleve una respuesta con un tratamiento específico; y la monitorización a través de determinaciones seriadas debe mejorar los resultados obtenidos en las variables de valoración, es decir, reducción de la descompensación aguda, de la mortalidad o mejora de la calidad de vida¹⁶.

En segundo lugar, el marcador debe aportar una información de la que no se pueda disponer de otro modo, mejorando la estratificación del riesgo respecto a lo alcanzado con las pruebas ya existentes^{14,16}. Por último, en términos prácticos, técnicos y comerciales, los métodos de análisis deben ser exactos, reproducibles y estar bien fundamentados, el producto analizado en el suero o el plasma debe ser lo suficientemente estable para evitar una degradación excesiva tras la obtención de la muestra y la prueba analítica utilizada debe estar disponible y tener un costo aceptable^{15,16}.

De los elementos neurohumorales activados, el NT-proBNP ha sido incluido como parte de las directrices para el abordaje de los pacientes con IC: en casos donde la ecocardiografía esté poco disponible, una opción alternativa de diagnóstico es medir la concentración en sangre de este marcador considerando que sus valores séricos aumenta con la edad², tal como se observó en la presente investigación, donde demostró una correlación lineal, positiva y estadísticamente significativa con esta variable. Con respecto al sexo hay mayor controversia, pues hay estudios en los que no parece influir en el NT-proBNP³⁸, mientras que otros muestran que las mujeres tienen concentraciones más elevadas³⁹, como en la población estudiada, donde se encontró una diferencia de 909,43 ng/l entre ambos sexos, siendo mayor en pacientes femeninas.

En esta muestra, la media de NT-proBNP fue de 2231.69 ng/l en SICA y 1745.75 ng/l en ICC, superando los valores de referencia establecidos por La Sociedad Española de Cardiología², los cuales se basan en los resultados del estudio PRIDE, que tuvo un diseño prospectivo e incluyó a 1256 pacientes con disnea provenientes de USA, España, Nueva Zelanda y Países Bajos, permitiendo su estandarización y reportando un valor predictivo negativo del 98% para el diagnóstico de IC, cuando no se alcanzaban los valores anteriormente referidos, con una sensibilidad del 92% y especificidad del 84%⁴⁰.

Maiorana y cols, estudiaron la asociación entre el NT-proBNP, Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus), la clasificación funcional según la NYHA y diámetros del VI (DTDVI y SIVD), encontrando un incremento en sus niveles plasmáticos directamente proporcional a la disfunción ventricular izquierda y la severidad de la IC con $p < 0,01$ ⁴¹; en contraste a lo observado en la presente investigación, donde a pesar de que no se asoció con la CF al momento del ingreso, tras la evaluación por ecocardiografía, se demostró que el Pared Posterior en Diástole y Grosor Parietal Relativo eran directamente proporcionales a sus niveles en plasma, presentando una relación inversa con la FEVI, y al analizar por separado el grupo ICC se encontró una correlación positiva entre el biomarcador y el SIVD, el diámetro y área de la aurícula izquierda, alcanzando una $p = 0,05$; coincidiendo con los hallazgos de Lakomkin SV y cols⁴² de manera que puede usarse como un marcador eficiente de severidad en pacientes con el síndrome.

A lo largo de la historia se ha demostrado que la presencia de alteraciones del ritmo cardíaco (Taquicardia, fibrilación auricular, ectopias ventriculares, entre otras), constituye un factor de riesgo modificable en términos de morbilidad y mortalidad en IC, en ese sentido Dukes JW y cols, encontraron que los pacientes que presentan contracciones ectópicas prematuras, tienen 3 veces más probabilidad de reducir la FEVI en 5 años de seguimiento, incrementando así la mortalidad⁴³.

Seegers J y cols encontraron que el Nt-proBNP se eleva en sangre con un área bajo la curva ROC de 0,76 para la detección de Taquicardia y Fibrilación Auricular⁴⁴, mientras que en el estudio de Lewicka E, se demostró que un valor de NT-proBNP por encima de 700pg/ml es un predictor independiente de recurrencia de FA⁴⁵; en discordancia con el presente estudio, donde a pesar de que no hubo relación entre el biomarcador y las alteraciones del Holter de ritmo, la mayoría de los pacientes presentaban FC por encima de 120 Lpm, siendo la FA la arritmia prevalente y registrándose hasta 64% de ectopias supraventriculares y 80% de extrasístoles ventriculares en esta población, en la que predominó la FE reducida, sugiriendo que la prescripción de fármacos vinculados con el control del ritmo y la FC debe ser optimizada.

La presencia de HVI incrementa entre 5 y 10 veces el riesgo cardiovascular en los pacientes con IC (equiparable al aumento observado con el antecedente de Síndrome Coronario Agudo), la masa ventricular izquierda se considera actualmente como una herramienta sensible y práctica en la detección de HVI incluso por encima de los criterios electrocardiográficos clásicos⁴⁶.

Min-Soo Ahn y cols, encontraron asociación entre el NT-proBNP, disfunción diastólica e índice de masa del VI, concordando además con los resultados de los estudios Fourth Copenhagen City Heart, Dallas y Framingham Heart⁴⁶; de modo similar en la muestra evaluada, se observó la existencia de una relación directamente proporcional entre el NT-proBNP, el GPR y el índice de masa del VI con una p estadísticamente significativa, demostrando una mayor prevalencia (68%) de pacientes no solo con ICFER sino también con HVI excéntrica (80% de los casos), por lo que se hace necesario enfatizar en la prevención primaria y secundaria, estratificación del riesgo cardiovascular y estrategias terapéuticas destinadas a retrasar la progresión del remodelado cardíaco.

A pesar de que sólo se hizo una medición del biomarcador en la evaluación inicial, este estudio arrojó que el 56% de los pacientes ameritaron rehospitalización durante el seguimiento clínico de 30 días, además encontró que los niveles séricos del NTproBNP eran significativamente más elevados en los pacientes que reingresaron, este comportamiento se asemeja a lo encontrado en el estudio STOP-HF, donde se consideraron los niveles séricos elevados del marcador para optimizar terapia farmacológica en conjunto con los servicios especializados de cardiología, lo que redujo las tasas combinadas de disfunción ventricular izquierda, disfunción diastólica e IC descompensada en comparación con los individuos que recibieron atención médica habitual⁴⁷, de manera que esta molécula puede resultar útil en la identificación de aquellos pacientes que requieren intervenciones terapéuticas más estrictas para reducir la morbimortalidad a los 30 días.

Sin embargo, sobre este enfoque se debe opinar con cautela, en un meta-análisis publicado recientemente, se demostró que si bien la terapia guiada por el péptido resultó en una menor mortalidad [Hazard Ratio (HR): 0,78; p = 0,03] y redujo la tasa de reingreso por IC (HR: 0,80; p = 0,02) en pacientes con ICFER, este efecto no se observó en pacientes con ICPEP, de manera que los beneficios parecieran estar restringidos para pacientes con FEVI < 40% y son influenciados por factores como la edad y comorbilidades⁴⁸, lo cual pudiera extrapolarse a la muestra en estudio, en vista de la alta prevalencia registrada de disfunción ventricular izquierda.

La inconsistencia en la evidencia científica evaluada en numerosas revisiones sistemáticas hace necesaria la realización de más estudios para apoyar esta conducta⁴⁹, por tal motivo actualmente no se recomienda en las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología ni de la American Heart Association (AHA)⁵⁰; se espera que los resultados del estudio PRIMA II, un ensayo clínico aleatorizado para estudiar el impacto de la orientación para el manejo del SICA por un objetivo pre-definido de NT-proBNP en la reducción de la readmisión y mortalidad, puedan aclarar el panorama⁵¹.

Desde que Nagele y cols, informaron sobre la relevancia clínica de realizar mediciones de varios marcadores tumorales con un enfoque especial en el

CA-125, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica antes y después de un trasplante cardíaco⁵², se ha incrementado el número de estudios que intentan explorar la posibilidad de usar el marcador Ca-125 en el abordaje de pacientes con este síndrome con resultados prometedores.

En la presente investigación, el valor promedio de la glicoproteína fue de 115.04 U/ml en SICA y 60,49 U/ml en ICC, el cual supera los puntos de corte empleados en otros estudios en pacientes con IC Aguda⁵³ y crónica³⁴. La evidencia actual, sugiere que los niveles séricos del marcador, parecieran estar 7 veces más elevados en pacientes con SICA, 2.5 veces en ICC, y casi 1.5 veces mayor en pacientes femeninas con ICFEP^{20,54,55}, sin embargo, en esta cohorte, a pesar de que se observó diferencia entre las medias en ambos grupos, no se encontró relación con la distribución de los sujetos por edad ni sexo.

Kouris NT y cols, demostraron que la cuantificación en plasma del Ca-125 se relaciona con la clase funcional de la IC según la NYHA, y que pacientes con signos clínicos de sobrecarga hidrosalina (congestión pulmonar y edema de tobillos) tenían concentraciones más altas de Ca-125 que los sujetos sin congestión²¹. De igual forma, Karaca y cols, encontraron que esta molécula se correlaciona con estadios avanzados de la NYHA³⁵, sin embargo, en la muestra en estudio, no se observó esta asociación.

En la figura 3 se mostró el comportamiento del biomarcador en torno a los hallazgos evidenciados en el Holter de Ritmo, reflejando un marcado incremento en los pacientes con Fibrilación Auricular, este fenómeno coincide con lo reportado por Yucel H y cols, quienes encontraron que los niveles séricos del Ca-125 eran significativamente mayores en los pacientes que desarrollaron FA en comparación con aquellos que se mantenían en ritmo sinusal, describiendo un umbral óptimo para el desarrollo de la arritmia de 68,49U/ml⁵⁶, el cual es comparativamente menor al promedio de 88,86 U/ml alcanzado por la muestra en el presente estudio.

Además el análisis multivariante de esa investigación identificó como factores de riesgo adicionales para el desarrollo de la arritmia: el incremento en el diámetro de la aurícula izquierda, la dilatación del ventrículo derecho, insuficiencia mitral y tricuspídea⁵⁶, hallazgos comunes en los pacientes que participaron en

esta investigación, donde la regurgitación mitral y tricuspídea figuran como las valvulopatías más prevalentes tanto en SICA como en ICC, por lo que la determinación de esta molécula y su interpretación en conjunto con los hallazgos ecocardiográficos es una herramienta útil en la identificación de aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar trastornos del ritmo, estrechando así la vigilancia clínica para prevenir complicaciones.

Durak-Nalbantic A y cols, reportaron una estrecha asociación entre el Ca-125 y la mayor ocurrencia de Fibrilación auricular, sin embargo no hubo relación con el diámetro de la aurícula izquierda, la presencia de insuficiencia mitral, ni con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo⁵⁷, contrario a los hallazgos de Karaca y cols, quienes correlacionaron los niveles plasmáticos de la glicoproteína con el DTDVI elevado, la reducción de la FEVI, el incremento de la relación E/Em, presión arterial pulmonar y regurgitación mitral severa con un valor de p estadísticamente significativo³⁵.

Esta investigación, mostró la relación existente entre la determinación de los niveles plasmáticos de la molécula con la masa y el índice de masa del VI, el diámetro y área de la aurícula izquierda en la muestra estudiada, y de manera selectiva, para el grupo SICA se demostró que el DTDVI es directamente proporcional a los niveles plasmáticos del biomarcador, similar a lo observado con el GPR en sujetos con ICC, con $p = 0.05$, demostrando su utilidad como complemento en la estratificación de los pacientes con el síndrome.

Huang F y cols, demostraron la asociación entre la elevación del Ca-125 en plasma y la presencia de derrame de serosas en pacientes con ICC⁵⁸, similar a lo reportado por Durak-Nalbantic A y cols, quienes encontraron valores significativamente mayores del biomarcador en sujetos con IC descompensada y que cumplían dicha condición; esto contrasta con la muestra estudiada, donde no hubo correlación estadísticamente significativa con la presencia de derrame pleural o pericárdico, apoyando la hipótesis de que la extensión mecánica de las células mesoteliales probablemente no sea el único factor predominante en la génesis de este fenómeno.

Este trabajo mostró como el incremento de los valores del Ca-125 se relacionó con el empeoramiento de los signos de sobrecarga hídrica durante el

seguimiento clínico, lo que se tradujo en una mayor ocurrencia de reingresos hospitalarios por descompensación de la IC pero no con la mortalidad; analizando este comportamiento en conjunto con la elevación del NT-proBNP registrada en el 100% de los pacientes evaluados, se observa concordancia con lo reportado por Folga A y cols, cuyos resultados arrojaron que la elevación simultánea de ambas moléculas por encima de sus medianas, se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares desfavorables, sugiriendo que pueden ser considerados como un factor de riesgo independiente de morbilidad⁵⁹.

En vista de que la mayor parte de la evidencia actual se construyó a partir de estudios con pacientes con enfermedad avanzada, Vizzardi y cols probaron si este biomarcador servía en el pronóstico de personas con IC y síntomas leves o moderados, encontrando que los pacientes con niveles elevados de la molécula tenían una peor supervivencia y mayor riesgo de ingresar nuevamente por eventos cardiovasculares⁶⁰.

Por último, sabiendo que el Ca-125 tiene utilidad comprobada como biomarcador de sobrecarga hidrosalina, un análisis interesante sería evaluar su rol para guiar la terapia diurética en sujetos con IC, ya que la elevación en conjunto con el NT-proBNP realmente no refleja el estado hemodinámico basal de los pacientes⁵⁷, puesto que este último puede estar elevado por el daño estructural que acarrea la IC y su interpretación de manera aislada para decidir hasta qué punto se debe mantener el diurético en un paciente con hipervolemia no siempre es factible: el NT-proBNP, disminuye rápidamente cuando las presiones de llenado caen después de la terapia agresiva⁶¹, lo cual no necesariamente coincide con la mejoría clínica, aumentando el riesgo de dosis subterapéuticas o de empeoramiento de la función renal por hipovolemia.

Partiendo de este punto, las mediciones seriadas del Ca-125 podrían ser útiles, ya que la persistencia de sus elevaciones en el tiempo a pesar de una diuresis efectiva, podría indicar la necesidad de mantener la terapia con diuréticos y en sentido contrario, su disminución en el suero de pacientes sin signos de sobrecarga hidrosalina, pudiera reflejar el estado de euvolemia y de manera indirecta el NT-proBNP basal sobre el cual se puedan tomar decisiones a futuro⁵⁷,

sin embargo, se necesitan estudios que avalen esta teoría para poder recomendarla.

La disfunción endotelial así como la inflamación local y sistémica forman parte del sustrato fisiopatológico de la aterosclerosis coronaria, desde el inicio, progresión, hasta su máxima expresión clínica: la enfermedad cardiovascular. Dentro de este fenómeno, el fibrinógeno interviene como un reactante de fase aguda con activa participación en la función endotelial, trombosis e inflamación y ha demostrado ser una variable independiente de riesgo cardiovascular³⁰.

Al analizar la relación existente entre esta molécula y su distribución por sexo en los sujetos que integraron el presente estudio, se encontró que los niveles del marcador eran mayores en pacientes femeninas, con una diferencia de 141,50mg/dl con respecto a los hombres, con una $p = 0,07$ quizás influenciada por el tamaño muestral; sobre este aspecto, la evidencia científica es controversial, aunque algunos datos sugieren que independientemente de la edad, embarazo y uso de anticonceptivos orales, el Fibrinógeno se encuentra más elevado en el sexo femenino³⁰.

En un estudio realizado en el Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”, se analizaron los resultados de 413 individuos aparentemente sanos y 157 pacientes con cardiopatía isquémica comprobada por coronariografía, se midieron los valores promedio del fibrinógeno plasmático y se encontró que en ambos grupos las mujeres registraron niveles significativamente mayores⁶², por lo que pudiera extrapolarse este fenómeno a la población venezolana. De forma paralela, el estudio PRIME, realizado en 10,500 individuos (50-59 años) demostró una relación estrecha entre niveles elevados del marcador con la edad, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, tabaquismo, diabetes mellitus, colesterolemia, menor consumo de alcohol, nivel de educación y ejercicio⁶³, sin embargo esta asociación no se observó en el presente estudio.

Pese a que esta investigación tampoco mostró diferencias significativas entre el fibrinógeno, la edad, clase funcional, necesidad de rehospitalización, fallecimiento y trastornos del ritmo, lo que pudiera cuestionar su utilidad como marcador de severidad, si registró mayor elevación en los niveles plasmáticos de sujetos con SICA (459,54 mg/dl Vs 334,42 mg/dl en ICC) con $p = 0.07$, que a

pesar de no alcanzar la significancia estadística esperada, concuerda con los resultados de Sánchez I y cols, quienes encontraron esta misma asociación tras analizar el rol de los marcadores de inflamación y disfunción endotelial en pacientes con IC aguda y crónica⁶⁴.

Sobre la base de la alta prevalencia de Fibrilación Auricular (FA) en los pacientes con IC, en el Gutenberg Health Study, se estudió una población de 5000 sujetos, se determinaron los niveles séricos de 10 biomarcadores, incluyendo el NT-proBNP y el fibrinógeno como expresión de inflamación y disfunción endotelial, y se analizó su relación con el desarrollo ulterior de esta arritmia, encontrando un odds ratio [OR] 2,89 (IC al 99,5% de 2,14-3,90; $p < 0,0001$) para el péptido natriurético y 1.44 para el fibrinógeno (IC al 99.5%: 1,19-1,75; $p < 0,0001$)⁶⁵, denotando que pueden ser usados para mejorar la estratificación de riesgo de estos pacientes; aun cuando no se observó este comportamiento en la muestra estudiada, el análisis en conjunto con otros hallazgos clínicos y paraclínicos, debe tomarse en consideración para el abordaje terapéutico de cada individuo.

En un meta-análisis de estudios observacionales publicado recientemente, se evaluó la asociación existente entre los marcadores hemostáticos y FA, reportando que el incremento en plasma del fibrinógeno, se relaciona significativamente con esta entidad, con una diferencia de medias estandarizada de 1,82 (IC al 95%:1.38-2.26); a pesar de que hubo heterogenicidad en los resultados de los estudios, si se toma en cuenta el papel predictivo de estos marcadores hemostáticos para eventos tromboembólicos, vale la pena intentar su inclusión en los modelos de predicción para la identificación de alto riesgo o verdaderos sujetos de bajo riesgo⁶⁶.

Finalmente, Aispuru GR y cols evaluaron el papel del Fibrinógeno y las características del ventrículo izquierdo como predictores a corto plazo de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados por SICA, reportando que niveles del marcador elevado en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda severa ($FEVI < 30\%$), se asocian con un riesgo significativamente alto⁶⁷, como en este estudio donde predominó la ICFER y la mayor causa de fallecimiento se relacionó con enfermedad arterial coronaria. De igual manera, Velagelati RS y

cols, estudiaron 2119 participantes del Framingham Offspring Study, que fueron sometidos a mediciones de biomarcadores de inflamación (proteína C reactiva), la hemostasia (fibrinógeno y activador del plasminógeno inhibidor-1) la activación neurohormonal, (NT-proBNP), y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la ecocardiografía en un examen de rutina, demostraron mediante regresión logística politómica, que existía una correlación significativa entre estas moléculas y la geometría ventricular izquierda $p < 0,01^{68}$, similar a lo reportado en la presente investigación donde se encontró asociación directa con el grosor parietal relativo dentro de los parámetros ecocardiográficos evaluados.

Conclusión:

Los avances en el conocimiento sobre la fisiopatología de la IC, han permitido identificar moléculas cuya determinación en sangre ofrece información sobre los eventos cruciales en la progresión del síndrome. Si bien es cierto que no existe un biomarcador ideal, la interpretación en conjunto con los hallazgos clínicos y ecocardiográficos, aunado a la introducción del NT-proBNP, Ca-125 y Fibrinógeno, puede contrarrestar las limitaciones de cada marcador por separado, lo que permite mejorar la certeza diagnóstica e identificar pacientes con alto riesgo de descompensación, reduciendo las tasas de morbilidad y mortalidad. A pesar de que el NT-proBNP se considera actualmente el principal indicador de activación del complejo mecanismo inmunoneurohumoral en IC, el Ca-125 mostró resultados prometedores, se encuentra ampliamente disponible mediante técnicas de medición estandarizadas, presentando una excelente correlación estadísticamente significativa con los factores pronósticos del síndrome y añade información a las herramientas diagnósticas conocidas a un costo aceptable, revistiendo potenciales implicaciones terapéuticas. Por su parte el fibrinógeno, pudiera emplearse dentro del screening para la identificación de sujetos con alto riesgo de desarrollar eventos trombóticos. Finalmente, a pesar de toda la información disponible, los avances tecnológicos y sofisticados métodos diagnósticos con los que se cuentan hasta el momento, son insuficientes para el monitoreo clínico. La IC continúa siendo una entidad altamente prevalente y devastadora a nivel mundial, por lo que la piedra angular para la correcta interpretación de los biomarcadores como parte del arsenal diagnóstico y pronóstico, continua siendo un juicio clínico acertado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128 (16): 240-327.
2. McMurray, J et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(10):938.e1- e59.
3. Barisani, J et al. Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. *Rev Arg Cardiol*. 2010; 78(2):166-181.
4. Go AS, Mozaffarian D., Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127: e6-245.
5. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–1146.
6. Anuario de Morbilidad 2011 del Ministerio del Poder Popular Para la Salud.
7. Coronel, M et al. Nuevos biomarcadores en los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda y crónica: Rol de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos y el antígeno carbohidrato 125. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2011; 40 (4): 410-414.
8. Kehat I, Molkentin J.D. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. *Circulation*. 2010; 122: 2727–2735.
9. González A, Ravassa s, Beaumont J et al. New Targets to Treat the Structural Remodeling of the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58 (18):1833-43.
10. Seixas-Cambão M, Leite-Moreira A. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Crónica: Artigo de Revisão. *Rev Port Cardiol*. 2009; 28 (4):439:471.
11. Dobaczewski M, Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis NG. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48: 504–11.
12. Stefanon I., y cols. Remodeling in the ischemic heart: the stepwise progression for heart. *Braz J Med Biol Res* [serial on the Internet]. 2011, Sep [citado: 06 nov 2014];44(9):890-898. Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo>.

php?script=sci_arttext&pid=S0100-000900010&lng=en. Epub Aug 05, 2011
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2011007500096>.

13. Castillo, E; Gómez, R. BNP en pacientes con insuficiencia cardíaca o con factores de riesgo para su desarrollo. *Rev Insuf Cardíaca* 2008; (3) 1: 21-27.

14. Richards AM. What we may expect from biomarkers in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2009; 5: 463-70.

15. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2148-59.

16. Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63 (6): 635-9.

17. Spinarova L, Vitovec J. Neurohumoral changes in chronic heart failure. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007, 151(2): 201–207.

18. Gluba A, Bielecka A, Mikhailidis D, et al. An update on biomarkers of heart failure in hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 2012, 30:1681–1689.

19. Bafna S, Kaur S, Batra SK: Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells. *Oncogene.* 2010; 29: 2893–2904.

20. Hung et al. Beyond malignancy: the role of carbohydrate antigen 125 in heart failure. *Biomarker Research* 2013, 1:25.

21. Kouris N.T. et al. The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. *The European Journal of Heart Failure.* 2005; 7: 199–203.

22. Yilmaz MB, Nikolaou M, Cohen SA: Tumour biomarkers in heart failure: is there a role for CA-125? *Eur J Heart Fail.* 2011; 13:579–583.

23. Topatan B, Basaran A. CA-125 and heart failure: déjà vu or “still to be seen”. *Int J Cardiol.* 2010; 145 (3): 626–9.

24. Miñana G, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Llàcer A. CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2010; 145 (3): 547–8.

25. Nunez J, Sanchis J, Bodi V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J.* 2010; 31: 1752–63.

- 26.** Colombo PC, Jorde UP. The active role of venous congestion in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63: 5–8.
- 27.** Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD: The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J.* 2005; 26: 2368–2374.
- 28.** Paterno, C. Los enigmas del fibrinógeno (y la enfermedad coronaria). *Rev Fed Arg Cardiol.* 2000; 29: 515-517.
- 29.** Yan et al. Fibrinogen and Left Ventricular Myocardial Systolic Function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am Heart J.* 2010; 160(3): 479–486.
- 30.** Canseco L. Fibrinógeno ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular?. *Arch. Cardiol. Mex.* 2006; 76 (4): 158-172.
- 31.** Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1974; 8: 650–655.
- 32.** Robinson JD, Lupkiewicz, SM, Palenik, L, et al.: Determination of ideal body weight for drug dosage calculations: *Am J Hosp Pharm* 1983; 40: 1016-9.
- 33.** Chobanian AV y cols. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289(19):2560-72.
- 34.** D'Aloia y cols. Serum Levels of Carbohydrate Antigen 125 in patients with Chronic Heart Failure. *JACC.* 2003; 41 (10): 1805-11.
- 35.** Karaca y cols. Serum Carbohydrate Antigen 125 Levels in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Useful Biomarker for Prognosis and Functional Mitral Regurgitation. *Congest Heart Fail.* 2012; 18:144–150.
- 36.** Chi-Ming y cols. MDMath Calculator to estimate LV Mass and LV Mass Index. The Canadian Society of Echocardiography: Medsquares Inc. [citado 18 de Septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardiomath/index.php?eqnHD=echo&eqnDisp=lvmlvmi>.
- 37.** Chiara M. y cols. The potential value of integrated natriuretic peptide and echo-guided heart failure management. *Cardiovasc ultrasound.* 2014; 12: 27.
- 38.** Januzzi J, y cols. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J.* 2006; 27: 330-7.

- 39.** Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das Sr, Mc Guire DK, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 109-16.
- 40.** Januzzi LJ, y cols. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 95:948–954.
- 41.** Maiorana C, et al. Niveles plasmáticos de NTproBNP, PCR Ultrasensible y su relación con diámetros de cavidades del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Revista Latinoamericana de Hipertensión.* 2012; 7 (1): 7-12.
- 42.** Lakomkin SV. Biomarkers in Heart Failure: Apelin Level Is Not Associated With Presence and Severity of the Disease. *Kardiologija.* 2015; 55 (2): 37-41.
- 43.** Dukes JW y cols. Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66 (2): 101-9.
- 44.** Seegers J. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation. *Open Heart.* 2015; 2(1): 1-66.
- 45.** Lewicka E y cols. Plasma biomarkers as predictors of recurrence of atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125 (6): 424-33.
- 46.** Ahn MS y cols. Addition of N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Levels to Electrocardiography Criteria for Detection of Left Ventricular Hypertrophy: The ARIRANG Study. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(4): 407–413.
- 47.** Ledwidge M y cols. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013; 310 (1): 66 – 74.
- 48.** Brunner-La Rocca HP y cols. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. *Eur J Heart Fail.* 2015 Sep 30. doi: 10.1002/ejhf.401.
- 49.** Balion C, y cols. B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014; 19 (4): 553-65.
- 50.** Scali MC y cols. The potencial value of integrated natriuretic peptide and echo-guided heart failure management. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014; 12:27.
- 51.** Stienen S y cols. Rationale and design of PRIMA II: A multicenter randomized clinical trial to study the impact of in-hospital guidance for acute decompensated heart failure treatment by a predefined NT-proBNP target on the reduction of readmission and mortality rates. *Am Heart J.* 2014; 168 (1) 30-6.

52. Nägele H, y cols. CA-125 and its relation to cardiac function. *A Heart J.* 1999; 137:1044–1049.

53. Núñez J, y cols. Differential mortality association of loop diuretic dosage according to blood urea nitrogen and carbohydrate antigen 125 following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14 (9): 974-84.

54. Yilmaz MB, Zorlu A, Tandogan I: Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: a retrospective analysis. *Int J Cardiol* 2011, 149:80–82.

55. Turgut O, Tandogan I, Yilmaz MB, Gul I, Gurlek A: CA125 levels among patients with advanced heart failure: an emerging independent predictor for survival. *Int J Cardiol* 2010; 145:71.

56. Yucel H. Cancer antigen 125 levels and increased risk of new-onset atrial fibrillation. *Herz.* 2015: 40 (2):119-24.

57. Durak-Nalbantic A, y cols. Serum Level of Tumor Marker Carbohydrate Antigen-CA125 in Heart Failure. *Arch Med.* 2013; 67 (4): 241- 4.

58. Huang F. Elevation of carbohydrate antigen 125 in chronic heart failure may be caused by mechanical extension of mesothelial cells from serous cavity effusion. *Clin Biochem.* 2013;46 (16-17):1694-700.

59. Folga A y cols. Valor predictivo simultánea de NT-proBNP y CA-125 en pacientes con diagnóstico reciente de avanzada insuficiencia cardiaca: resultados preliminares. *Arch. Med Sci.* 2012; 8 (4): 637-43.

60. Vizzardi E y cols. Long-term prognostic value of CA-125 serum levels in mild to moderate heart failure patients. *J Card Fail.* 2012;18(1):68-73.

61. Maisel AS, Daniels LB. Breathing Not Properly 10 Years Later. What We Have Learned and What We Still Need to Learn. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 277-282.

62. Mijares ME, y cols. Fibrinógeno y otros parámetros hemostáticos en la enfermedad coronaria isquémica. *Infor Med* 2000; 2: 613-628.

63. Scarabin PY, y cols: Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction—the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Thromb Haemost* 1998; 80:749-756.

64. Sánchez I, y cols. Inflamación y disfunción endotelial en la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Insuf Card* 2012; 7 (1):10-15.

- 65.** Schnabel RB y cols. Multiple biomarkers and atrial fibrillation in the general population. PLoS One. 2014; 9 (11):e112486.
- 66.** Na Wu y cols. Association of Hemostatic Markers with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Meta-Regression. PLoS One. 2015; 10 (4): e0124716.
- 67.** Aispuru GR y cols. Thrombotic biomarkers and left ventricle characteristics as short-term predictors of thrombotic events in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. Eur J Intern Med. 2012; 23 (6): 545-51.
- 68.** Velagaleti RS, y cols. Relaciones de biomarcadores que representan vías biológicas distintas a izquierda geometría ventricular. Circulation. 2008; 118:2252 - 2258.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO SEDE ARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA "DR. WITREMUNDO TORREALBA"
AREA DE ESTUDIOS AVANZADOS DE POSTGRADO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
SERVICIO AUTONOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY



ANEXO A: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL TRABAJO: Biomarcadores de estrés miocárdico en Insuficiencia Cardíaca.

AUTOR: Dr. Yorman R. Flores M.

TUTORES: Dra. Paulina Feola y Dra. Luz Marina Navarrete.

LUGAR DONDE SE LLEVARÁ A CABO EL ESTUDIO: Hospital central de Maracay. Sala de hospitalización del servicio de Medicina Interna. Final de la avenida sucre. Estado Aragua

NÚMEROS DE TELÉFONOS ASOCIADOS AL ESTUDIO: 0412-866.03.24.

Este formulario de consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pregunte al investigador o a cualquier personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no comprenda claramente. Usted puede llevarse a casa una copia de este formulario para pensar sobre su participación en el estudio o para discutirlo con su familia o amigos antes de tomar su decisión.

INTRODUCCIÓN

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que decida participar, por favor lea este formulario cuidadosamente y haga todas las preguntas que tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y beneficios.

PROPOSITO DEL ESTUDIO

La insuficiencia cardíaca es una alteración de la estructura y/o función del corazón, que lo hace insuficiente para satisfacer las exigencias metabólicas de oxígeno del organismo; representa una de las principales causas de hospitalización, morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En vista de presentar ciertas limitaciones en el diagnóstico, tratamiento y estratificación pronóstica, en la actualidad se emplean múltiples Biomarcadores, los cuales son sustancias biológicas que aportan información sobre las anomalías bioquímicas y neurohormonales del trastorno; de ellos, en el presente estudio se determinarán los niveles en sangre del Péptido Natriurético Cerebral (BNP), Antígeno Carbohidrato-125 (Ca-125) y Fibrinógeno, para facilitar el abordaje clínico, mejorar la certeza diagnóstica y predecir el riesgo de aparición o agravamiento de insuficiencia cardíaca con la finalidad de ajustar el tratamiento, mejorando la calidad de vida y la supervivencia.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Caracterizar a la población en estudio con base en criterios clínico-epidemiológicos: edad, sexo y comorbilidades.
- Categorizar a la muestra en función de la severidad de los síntomas según la clase funcional de la NYHA.
- Determinar los niveles séricos de NT-proBNP, Fibrinógeno y Ca-125 en los pacientes seleccionados.
- Describir los hallazgos estructurales y del ritmo cardíaco mediante ecocardiograma y monitorización continua de 24 horas respectivamente.
- Analizar el comportamiento de los marcadores en relación a edad, sexo, frecuencia de rehospitalización y mortalidad.
- Correlacionar los niveles séricos de los Biomarcadores con la Clasificación Funcional de la NYHA.
- Relacionar los biomarcadores con las alteraciones evidenciadas en el holter de ritmo y ecocardiograma de la muestra en estudio.

MECANISMOS DE OBTENCIÓN DE DATOS

Para este estudio se realizará un ecocardiograma y se tomara una muestra de 9 cc de su sangre periférica en el brazo, en una sola oportunidad; ambos estudios serán procesados y cancelados totalmente por el investigador. Además se revisará su historia clínica y resultados de laboratorio. Sus datos serán protegidos con total confidencialidad, y estarán a disposición solo de los investigadores. Se incluyen pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca que se encuentren en el área de hospitalización del servicio de medicina interna del Hospital Central de Maracay; en el caso de las pacientes de sexo femenino, se solicitará la valoración por el servicio de Ginecología para descartar enfermedades concurrentes de origen ginecológico que pudieran elevar los biomarcadores.

USOS DE DATOS PARA LA INVESTIGACION

Los datos recolectados serán utilizados para alcanzar los objetivos de la investigación, además para mejorar decisiones terapéuticas acerca de la patología la cual se está investigando.

RIESGOS Y DESVENTAJAS

La extracción de sangre de su vena puede causar dolor, moretones, y en raras ocasiones infección, por lo que serán tomadas por personal entrenado, en un lugar adecuado, tomando como prioridad las normas de asepsia y antisepsia.

BENEFICIOS

La información de este estudio de investigación podría conducir a mejorar la certeza diagnóstica y realizar ajustes en su tratamiento que permitan prevenir complicaciones y disminuir su tiempo de estancia en el Hospital.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Si elige participar en este estudio, el investigador obtendrá información sobre usted y su salud, podría obtenerse de la revisión de su expediente médico actual y a través resultados de laboratorios, placas y exámenes físicos. Los resultados de esta investigación pueden ser publicados en revistas científicas o presentados en reuniones médicas, pero su identidad no será divulgada.

Esta autorización estará vigente hasta el final del estudio, a menos que usted la cancele antes. Usted puede cancelar esta autorización en cualquier momento enviando una notificación por escrito al Investigador Principal a la siguiente dirección: Dr. Yorman R. Flores M, Servicio de medicina interna del Hospital central de Maracay. La autorización para el uso y acceso a información protegida de salud para propósitos de investigación es totalmente voluntaria. Sin embargo, si usted no firma este documento usted no podrá participar en este estudio. Si en el futuro usted cancela esta autorización, no podrá continuar participando en este estudio.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIOS

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no participar o retirarse en cualquier momento. Su decisión no resultará en ninguna penalidad o pérdida de beneficios para los cuales tenga derecho. De ser necesario, su participación en este estudio puede ser detenida en cualquier momento por el investigador o por el patrocinador sin su consentimiento.

CONSENTIMIENTO

He leído la información provista en este formulario de consentimiento, o se me ha leído de manera adecuada. Todas mis preguntas sobre el estudio y mi participación en este han sido atendidas. Libremente consiento a participar en este estudio de investigación. Autorizo el uso de mi información de salud a los investigadores, para cumplir con los objetivos de la investigación antes mencionadas en este consentimiento para los propósitos descritos anteriormente. Al firmar esta hoja de consentimiento, no he renunciado a ninguno de mis derechos legales.

Firma del Participante



UNIVERSIDAD DE CARABOBO SEDE ARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA "DR. WITREMUNDO TORREALBA"
AREA DE ESTUDIOS AVANZADOS DE POSTGRADO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
SERVICIO AUTONOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY



ANEXO B: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

TÍTULO DEL TRABAJO: Biomarcadores de estrés miocárdico en Insuficiencia Cardíaca.

AUTOR: Dr. Yorman R. Flores M.

TUTORES: Dra. Paulina Feola y Dra. Luz Marina Navarrete.

PARTE I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES PERSONALES.

Nombre y Apellido: _____

Edad: _____ **Cédula de Identidad:** _____ **Sexo:** _____

Dirección de Habitación: _____

Teléfono de contacto: _____

Patología	Años de Evolución	Tratamiento	Especifique Fármaco
Hipertensión Arterial sistémica			
Diabetes Mellitus Tipo:			
Infarto Agudo al Miocardio			
Insuficiencia Cardíaca			
Cardiopatías Estructurales:			
Enfermedad Renal Crónica			
Patologías Ginecológicas:			
Patologías de Ovario:			
Patologías Oncológicas:			
Otra: (especifique)			

Observaciones: _____

PARTE II: VALORACION CLÍNICA:

II.A CRITERIOS DE FRAMINGHAM PARA EL DIAGNOSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA				
Mayores		Menores		Mayor o Menor
Disnea Paroxística Nocturna		Edema de Miembros Inferiores		Adelgazamiento ≥ 4.5 Kg de peso corporal luego de 5 días de tratamiento.
Distensión Venosa Yugular		Tos Nocturna		
Crepitantes		Disnea de Esfuerzo		
Cardiomegalia		Hepatomegalia		
Edema Agudo de Pulmón		Derrame Pleural		
Galope por s3		Taquicardia ≥ 120 LPM		
PVY > 16 cmH ₂ O				
Reflujo Hepatoyugular positivo				

II.B CLASIFICACIÓN FUNCIONAL: NEW YORK HEART ASSOCIATION (GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS Y ACTIVIDAD FÍSICA)

I: Sin limitación para la actividad física.		II: actividad física normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones		III: actividad física menor que lo normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.		IV: Incapacidad para mantener actividad física sin molestias. Puede haber Síntomas en reposo	
--	--	---	--	--	--	---	--

PARTE III. HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRÁFICAS

Ritmo:		
FC Máxima:	FC mínima:	FC promedio:
Trastornos de la Conducción:		
Extrasístoles:		
Otra (Especifique):		

PARTE IV: REPORTE DE ECOCARDIOGRAMA.

Ventrículo Izquierdo		Válvula Mitral.		Aorta y Válvula Aórtica		Ventrículo Derecho		Valv. Pulmonar	
DTD	mm	Grad. Med	mmHg	Ao diam.	mm	DTD	mm	Vmax	m/s
DTS	Mm	Área	cm ²	Vmax	m/seg	Válvula Tricúspide		Grad. Max	mmHg
SIVD	Mm	Onda E	m/s	Gmax	mmHg	Insuficiencia		Grad. Med	mmHg
PPD	Mm	Onda A	m/s	Gmed	mmHg	PSAP	mmHg	Insuficiencia	
FEVI	%	E/A		Area	cm ²	Grad. Med	mmHg		
MASA	g/m2	Insuficiencia		Insuficiencia					
Aurícula Derecha					Aurícula Izquierda				
Diámetro			mm		Diámetro			mm	
Ventrículo Izquierdo									
Aurícula Izquierda:				Aurícula Derecha:					
Ventrículo Derecho						TAPSE		mm	
Válvula Mitral:									
Válvula Aórtica:									
Válvula Pulmonar:									
Válvula Tricuspídea:									
Pericardio		Grasa Pericárdica:							
Trombos Intracavitarios		Arritmias:							

Conclusiones: _____

PARTE V: ANALÍTICA SANGUÍNEA

NT-proBNP (ng/l)	
Ca-125 (U/ml)	
Fibrinógeno (mg/dl)	