



## **Universidad de León**

*Programa de Doctorado en Investigación Aplicada a las Ciencias Sanitarias por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, la Universidad de León y de Tras-os-Montes e Alto Douro de Portugal.*

### **TESIS DOCTORAL:**

### **VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LAS ALTERACIONES DEL GLICOCÁLIX ENDOTELIAL EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA**

Presentado por:

D. Abel García del Egado.

Dirigida por:

Dr. José Manuel Gonzalo Orden.

Dr. Ignacio Iglesias Gárriz.

León, 2.019



**D. José Manuel Gonzalo Orden**, Doctor por la Universidad de León y

**D. Ignacio Iglesias Gárriz**, Doctor por la Universidad de Navarra.

**INFORMAN:**

Que el trabajo realizado bajo nuestra dirección y supervisión por D. Abel García del Egido titulado "**Valoración de la influencia de las alteraciones del glicocáliz endotelial en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca congestiva**", reúne las condiciones de rigor y originalidad necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral y optar al grado de Doctor por la Universidad de León.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firman el presente informe en León, a 30 de Agosto de 2.019.



Fdo: Dr. José Manuel Gonzalo Orden



Dr. Ignacio Iglesias Gárriz



**A mi familia**



**Quiero expresar mi más sincero agradecimiento:**

A los directores de esta Tesis Doctoral, los Doctores Ignacio Iglesias Gárriz y José Manuel Gonzalo Orden, por todo el tiempo dedicado. Gracias por resolver todas y cada una de las dudas que han ido surgiendo.

A Eduardo y Octavio, por la ayuda técnica en el laboratorio.

A Trinidad Verduras, enfermera de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca, por toda la dedicación y el tiempo empleado.

A los doctores Ignacio, Miguel Ángel, Raquel y Ángel Luis de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca, que han colaborado en el reclutamiento de los pacientes.

A los pacientes que, de forma voluntaria, han dado su consentimiento para ser incluidos en el estudio y permitirnos avanzar en el conocimiento de la enfermedad.

A todos los que, de una u otra forma, han contribuido en la realización de este enorme trabajo.

Y, por supuesto, gracias a toda mi familia por el apoyo y la comprensión recibidos. Sin vosotros no habría sacado adelante esta Tesis. Prometo devolveros todo el tiempo que no hemos podido compartir durante estos últimos meses, especialmente a ti, Jimena.

MUCHAS GRACIAS A TODOS.



# Índice



|  |           |
|--|-----------|
| <b>0. ÍNDICE.....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>I. INTRODUCCIÓN GENERAL.....</b>  | <b>17</b> |
| <b>1. INSUFICIENCIA CARDIACA: DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA .....</b>           | <b>19</b> |
| <b>2. DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA .....</b>        | <b>20</b> |
| <b>3. CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....</b>                    | <b>22</b> |
| 3.1. INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA Y CRÓNICA.....                             | 22        |
| 3.2. EN FUNCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO<br>IZQUIERDO ..... | 23        |
| 3.3. EN FUNCIÓN DEL GASTO CARDIACO .....                                     | 24        |
| 3.4. INSUFICIENCIA CARDIACA ANTERÓGRADA Y RETRÓGRADA .....                   | 25        |
| 3.5. INSUFICIENCIA CARDIACA IZQUIERDA Y DERECHA .....                        | 25        |
| <b>4. FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....</b>                   | <b>26</b> |
| 4.1. EL EDEMA INTERSTICIAL.....  | 28        |
| 4.2. EL EDEMA INTRAMIOCÁRDICO .....  | 29        |
| 4.3. BIOMARCADORES .....   | 30        |
| 4.3.1. TNF- $\alpha$ .....   | 30        |
| 4.3.2. ST2 .....   | 32        |
| 4.3.3. PCR-hs.....   | 33        |
| 4.3.4. IL-6 .....  | 34        |
| 4.3.5. IL-1 $\beta$ .....  | 35        |
| <b>5. EL GLICOCÁLIX .....</b>  | <b>37</b> |
| <b>6. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA .....</b>                     | <b>41</b> |
| <b>7. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>                                    | <b>41</b> |
| <b>II. HIPÓTESIS.....</b>  | <b>43</b> |
| <b>III. OBJETIVOS.....</b>   | <b>47</b> |
| <b>1. OBJETIVOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO.....</b>                             | <b>49</b> |
| <b>2. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....</b>  | <b>49</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>IV. <u>CAPÍTULO 1: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UNA MUESTRA DE PACIENTES SEGUIDOS EN UNA UNIDAD DE INSUFICIENCIA CARDIACA. CARACTERÍSTICAS Y PRONÓSTICO</u></b> ..... | <b>51</b> |
| <b>1. ABSTRACT</b> .....  | <b>53</b> |
| <b>2. RESUMEN ESTRUCTURADO</b> .....  | <b>55</b> |
| <b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....  | <b>57</b> |
| <b>4. MÉTODOS</b> .....   | <b>59</b> |
| 4.1. PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....  | <b>59</b> |
| 4.2. PROCEDIMIENTOS.....  | <b>60</b> |
| 4.3. OBJETIVO DE EVALUACIÓN .....   | <b>63</b> |
| 4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....   | <b>63</b> |
| <b>5. RESULTADOS</b> .....  | <b>65</b> |
| 5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....   | <b>65</b> |
| 5.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR .....  | <b>65</b> |
| 5.3. ANTECEDENTES MÉDICO-QUIRÚRGICOS .....  | <b>67</b> |
| 5.4. EXPLORACIÓN FÍSICA .....   | <b>68</b> |
| 5.5. ELECTROCARDIOGRAMA .....   | <b>68</b> |
| 5.6. ECOCARDIOGRAMA.....  | <b>69</b> |
| 5.7. PARÁMETROS ANALÍTICOS.....   | <b>70</b> |
| 5.8. TRATAMIENTO .....  | <b>74</b> |
| 5.9. PRONÓSTICO .....   | <b>76</b> |
| <b>6. DISCUSIÓN</b> .....   | <b>81</b> |
| 6.1. LIMITACIONES .....   | <b>87</b> |
| <b>7. CONCLUSIONES</b> .....  | <b>89</b> |

## **V. CAPÍTULO 2: SYNDECAN-1: PODER DISCRIMINATIVO PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES ESTABLES Y RELACIÓN CON OTRAS VARIABLES .....91**

|  |            |
|--|------------|
| <b>1. ABSTRACT.....</b>  | <b>93</b>  |
| <b>2. RESUMEN ESTRUCTURADO.....</b>  | <b>95</b>  |
| <b>3. INTRODUCCIÓN .....</b>   | <b>97</b>  |
| <b>4. MÉTODOS.....</b>   | <b>99</b>  |
| 4.1. PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....                                       | 99         |
| 4.2. PROCEDIMIENTOS.....   | 100        |
| 4.3. OBJETIVO DE EVALUACIÓN .....  | 101        |
| 4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....  | 102        |
| <b>5. RESULTADOS .....</b>   | <b>103</b> |
| 5.1. RELACIÓN DEL SYNDECAN-1 CON FACTORES DE RIESGO<br>CARDIOVASCULAR .....    | 107        |
| 5.2. RELACIÓN DEL SYNDECAN-1 CON ANTECEDENTES PERSONALES<br>DEL PACIENTE ..... | 108        |
| 5.3. RELACIÓN DEL SYNDECAN-1 CON PARÁMETROS DEL<br>ELECTROCARDIOGRAMA .....    | 110        |
| 5.4. RELACIÓN DEL SYNDECAN-1 CON PARÁMETROS<br>ECOCARDIOGRÁFICOS .....         | 110        |
| 5.5. RELACIÓN DEL SYNDECAN-1 CON PARÁMETROS ANALÍTICOS.....                    | 113        |
| 5.6. RELACIÓN DEL SYNDECAN-1 CON EL TRATAMIENTO.....                           | 120        |
| <b>6. DISCUSIÓN .....</b>  | <b>122</b> |
| 6.1. LIMITACIONES .....  | 126        |
| <b>7. CONCLUSIONES .....</b>   | <b>127</b> |

## **VI. CAPÍTULO 3: SYNDECAN-1 Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA ESTABLE.....129**

|  |            |
|--|------------|
| <b>1. ABSTRACT.....</b>                  | <b>131</b> |
| <b>2. RESUMEN ESTRUCTURADO.....</b>      | <b>133</b> |
| <b>3. INTRODUCCIÓN .....</b>             | <b>135</b> |
| <b>4. MÉTODOS.....</b>                   | <b>137</b> |
| 4.1. PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 137        |
| 4.2. PROCEDIMIENTOS.....                 | 138        |
| 4.3. OBJETIVO DE EVALUACIÓN .....        | 138        |
| 4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....          | 138        |
| <b>5. RESULTADOS .....</b>               | <b>140</b> |
| 5.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....      | 143        |
| <b>6. DISCUSIÓN .....</b>                | <b>146</b> |
| <b>7. CONCLUSIONES .....</b>             | <b>152</b> |

## **VII. CAPÍTULO 4: SEGUIMIENTO CLÍNICO DE PACIENTES AMBULATORIOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA ESTABLE: ANÁLISIS DE EVENTOS RECURRENTES Y RELACIÓN CON EL SYNDECAN-1 .....153**

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| <b>1. ABSTRACT.....</b>             | <b>155</b> |
| <b>2. RESUMEN ESTRUCTURADO.....</b> | <b>157</b> |
| <b>3. INTRODUCCIÓN .....</b>        | <b>159</b> |
| <b>4. MÉTODOS.....</b>              | <b>161</b> |
| 4.1. PACIENTES.....                 | 161        |
| 4.2. SEGUIMIENTO .....              | 162        |
| 4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....     | 162        |
| <b>5. RESULTADOS .....</b>          | <b>164</b> |
| 5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.....   | 164        |
| 5.2. SEGUIMIENTO .....              | 166        |

|   |            |
|---|------------|
| 5.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA .....                | 169        |
| <b>6. DISCUSIÓN .....</b>                           | <b>172</b> |
| 6.1. LIMITACIONES .....                             | 175        |
| <b>7. CONCLUSIONES .....</b>                        | <b>176</b> |
| <b>VIII. DISCUSIÓN GENERAL.....</b>                 | <b>177</b> |
| <b>IX. CONCLUSIONES GENERALES .....</b>             | <b>185</b> |
| <b>X. RESUMEN / SUMMARY .....</b>                   | <b>189</b> |
| <b>XI. ABREVIACIONES .....</b>                      | <b>193</b> |
| <b>XII. ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>                  | <b>197</b> |
| <b>XIII. ÍNDICE DE TABLAS.....</b>                  | <b>203</b> |
| <b>XIV. BIBLIOGRAFÍA .....</b>                      | <b>207</b> |
| <b>ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO .....</b>      | <b>239</b> |
| <b>ANEXO 2: PUBLICACIONES.....</b>                  | <b>243</b> |
| 1. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA .....            | 245        |
| 2. JOURNAL OF MOLECULAR BIOMARKERS & DIAGNOSIS..... | 247        |



# **Introducción General**



## **1. INSUFICIENCIA CARDIACA: DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA**

La Insuficiencia Cardíaca (IC) se define como un conjunto de síntomas y signos (disnea, astenia, edema, elevación de la presión venosa yugular y crepitantes pulmonares) producidos por una anomalía estructural o funcional del corazón, que aumenta las presiones en el interior de las cavidades cardíacas y dificulta el suministro de oxígeno a los tejidos, en unas proporciones acordes a las necesidades de los mismos<sup>1</sup>.

Se estima una prevalencia global, en la población adulta, del 1-2%, que se incrementa conforme aumenta la edad (más de un 10% en pacientes de  $\geq 70$  años), con un predominio del sexo femenino a partir de los 75 años de edad<sup>2</sup>. En España, la IC constituye la causa más frecuente de ingreso hospitalario en pacientes mayores de 65 años (en torno a 74.000 hospitalizaciones anuales) y la tercera causa de mortalidad cardiovascular (cercana al 15% de los eventos), por detrás de la cardiopatía isquémica y del ictus<sup>3</sup>. La prevalencia total de la IC está aumentando, debido al envejecimiento progresivo de la población y a una mayor supervivencia de los pacientes que sufren eventos coronarios<sup>4,5</sup>.

Las causas más comunes del deterioro funcional son la cardiopatía isquémica (aguda o crónica) y la hipertensión arterial<sup>6</sup>. Otros factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la enfermedad son: Diabetes Mellitus (DM), dislipemias, arritmias (taquimiocardiopatía por fibrilación o flúter auricular), alteraciones estructurales cardíacas (valvulopatías, miocardiopatías, hipertrofia ventricular izquierda)<sup>7</sup>, patología respiratoria y enfermedad renal<sup>3</sup>.

## **2. DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

Según las Guías de Práctica Clínica actuales, para realizar el diagnóstico de IC son necesarios 3 elementos: síntomas típicos, signos y una alteración estructural objetivable mediante pruebas de imagen<sup>1</sup>.

Los síntomas y signos de la IC son claves para la detección precoz de la enfermedad<sup>8</sup>. Tanto la historia clínica completa como una exploración física exhaustiva son determinantes para alcanzar dicho diagnóstico<sup>9-12</sup>, aunque es necesario realizar pruebas adicionales para establecer la causa subyacente: Electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax (para detectar cardiomegalia, congestión pulmonar o derrame pleural y realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de disnea, como las infecciones respiratorias condensantes o las masas pulmonares)<sup>13</sup> y pruebas de laboratorio, incluyendo en ellas hemograma, iones, función renal, enzimas hepáticas y péptidos natriuréticos, como la fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-ProBNP), que es un biomarcador útil en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con IC crónica establecida<sup>14</sup>. El ecocardiograma es una técnica no invasiva imprescindible para confirmar el diagnóstico etiológico de la IC, que proporciona información sobre la presencia de cardiopatía estructural, anatomía cardíaca, Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) y función valvular<sup>15</sup>.

La valoración pronóstica de la IC es compleja por diferentes motivos: la existencia de múltiples etiologías, las diferentes comorbilidades asociadas y el curso y desenlace diferente que presenta la entidad en cada uno de los pacientes. Del total, el 50% fallece a los 4 años del diagnóstico y el 40% de los pacientes que ingresan por IC fallece o reingresa durante el primer año<sup>16</sup>. Por

tanto, la hospitalización por IC representa un marcador de progresión de la enfermedad y afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes. Además, supone una importante carga económica sobre el Sistema Sanitario<sup>17, 18</sup>.

Se han descrito una serie de marcadores pronósticos que permiten seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de padecer eventos adversos, tales como la frecuencia cardíaca elevada, FEVI, NT-ProBNP, troponinas y la edad<sup>19</sup>. Recientemente se están descubriendo nuevos biomarcadores plasmáticos con carácter pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca: citoquinas, galectina-3, proteína supresora tumoral tipo 2 (ST2), adrenomedulina, neprilisina y endotelina 1<sup>20-23</sup>.

El NT-ProBNP es un marcador de estrés de la pared del ventrículo izquierdo. Los niveles elevados de este biomarcador se han relacionado con una mayor tasa de resultados adversos. La reducción de su valor plasmático, durante el seguimiento clínico de los pacientes diagnosticados de IC, se asocia con una mejoría significativa del pronóstico<sup>24, 25</sup>.

Los péptidos natriuréticos actúan sobre el mensajero Guanosín Monofosfato cíclico (GMPc), confiriendo una potente propiedad natriurética y vasodilatadora<sup>26</sup>. Asimismo, inhiben la actividad del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, disminuyen el tono simpático y presentan efectos antifibróticos y antihipertroóficos<sup>27-29</sup>.

Las troponinas son unas proteínas globulares presentes en el músculo cardíaco que se liberan al torrente circulatorio en presencia de daño celular a nivel

miocárdico. Existen dos tipos de troponinas detectables en plasma: troponina T y troponina I. Actualmente se dispone de técnicas de alta sensibilidad, capaces de detectar pequeñas concentraciones sanguíneas (TnT-hs)<sup>30</sup>. La medición de troponinas está presente en todos los protocolos de atención al paciente con dolor torácico, para confirmar o descartar la presencia de un Infarto Agudo de Miocardio (IAM). No obstante, la presencia de TnT-hs detectable en pacientes con IC ha demostrado ser un excelente marcador pronóstico de eventos clínicos adversos<sup>30-34</sup>.

### **3. CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

A lo largo de la historia, la IC se ha clasificado en varios tipos, por motivos históricos, clínicos y didácticos. No obstante, estas divisiones son artificiales y no representan verdaderas diferencias fisiopatológicas, aunque sí nos ayudan a comprender mejor la entidad clínica.

#### **3.1. INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA Y CRÓNICA**

El término *IC aguda* se emplea para describir un inicio rápido de los síntomas y signos o un empeoramiento brusco de los mismos. Requiere atención médica inmediata y, en la mayoría de las ocasiones, conlleva una hospitalización urgente. Frecuentemente cursa con gran severidad y puede llegar a ocasionar un *edema agudo de pulmón* o un *shock cardiogénico*<sup>1, 35</sup>.

Una vez superada la fase clínica de descompensación, el paciente permanece estable, habitualmente con síntomas como la disnea de esfuerzo, permaneciendo las alteraciones cardíacas estructurales que motivaron la IC aguda o la reagudización previa. Esta fase recibe el nombre de IC crónica (o en

fase estable) y no está exenta de presentar una nueva descompensación, tras la exposición a un factor precipitante o desencadenante<sup>1</sup>.

### 3.2. EN FUNCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Tradicionalmente se ha clasificado la IC en función de la FEVI en “*IC con disfunción sistólica*” –también denominada “*IC con fracción de eyección reducida*”– (IC-FEr) e “*IC con fracción de eyección preservada*” (IC-FEp). Hasta el momento de la publicación de las Guías de Práctica Clínica actuales, no existía un consenso en cuanto al punto de corte exacto para diferenciar entre una y otra entidad. La mayoría de los estudios proponían como punto de inflexión una FEVI del 35-45%. Las Guías actuales resuelven este problema describiendo 3 categorías claramente diferenciadas: IC-FEr (definida como aquella con una FEVI <40%), IC con fracción de eyección en rango intermedio (IC-FEm; FEVI 40-49%) e IC-FEp (FEVI ≥50%). Para realizar el diagnóstico de IC-FEr basta con tener síntomas y signos compatibles, además de una prueba de imagen que demuestre el valor de la FEVI (ecocardiograma, resonancia magnética cardiaca o ventriculografía –angiográfica o isotópica–). Para las otras dos categorías, además de los síntomas, signos y la FEVI, es necesario disponer de otras evidencias, como la elevación de los péptidos natriuréticos y, al menos, un criterio adicional de alteración en la estructura cardiaca (hipertrofia del ventrículo izquierdo, dilatación de la aurícula izquierda o datos de disfunción diastólica)<sup>1</sup>.

La IC-FEp representa aproximadamente la mitad de los casos de IC y su prevalencia se ha incrementado durante los últimos años<sup>36</sup>. En comparación con la IC-FEr, los pacientes diagnosticados de IC-FEp presentan una edad superior, mayor predominio de mujeres, más tasa de hipertensión y fibrilación

auricular y menor proporción de enfermedad arterial coronaria<sup>37</sup>. Los mecanismos implicados en la génesis de la IC-FEp comprenden una función diastólica anormal (con el consiguiente incremento de las presiones de llenado ventricular), aumento de la rigidez vascular y, en ocasiones, una función sistólica anormal a pesar de presentar cifras de FEVI dentro del rango de normalidad<sup>38, 39</sup>. Recientemente se ha demostrado una alteración de la respuesta natriurética y renal a la expansión aguda del volumen en este grupo de pacientes<sup>40</sup>.

Entre las causas que desencadenan IC-FEr, destacan la cardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada (independientemente de la etiología), miocarditis y la fase final de los estados que cursan con sobrecarga de presión (como la cardiopatía hipertensiva o las valvulopatías muy evolucionadas)<sup>41</sup>.

### 3.3. EN FUNCIÓN DEL GASTO CARDIACO

Se denomina Gasto Cardíaco (GC) al volumen de sangre expulsado por el ventrículo durante un minuto. Se calcula multiplicando la Frecuencia Cardíaca (FC) por el volumen eyectado en cada latido. En condiciones normales, el valor promedio se sitúa en torno a 5 litros por minuto [70-75 latidos por minuto (lpm) x 70 mL] y está íntimamente relacionado con la precarga, postcarga y contractilidad miocárdica (la cual se rige según la Ley de Frank-Starling)<sup>42</sup>.

La mayoría de los pacientes con IC presentan un GC reducido (cifras muy inferiores a 5 L/min). No obstante, existen ciertas entidades que cursan con IC de gasto elevado, como el hipertiroidismo, la anemia, las fístulas arterio-venosas, la enfermedad de beriberi (déficit de Tiamina o Vitamina B1) y la

enfermedad de Paget, donde podemos encontrar signos y síntomas de IC con GC superior a 5 L/min<sup>43-45</sup>.

### 3.4. INSUFICIENCIA CARDIACA ANTERÓGRADA Y RETRÓGRADA

La teoría de la IC anterógrada fue postulada por Mackenzie en 1.913 y se caracteriza por la incapacidad de impulsar la cantidad de sangre necesaria al sistema arterial (reducción del GC). Los pacientes presentan síntomas derivados de la hipoperfusión tisular (como astenia por debilidad del músculo esquelético), retención de sodio por aumento de su reabsorción secundaria a insuficiencia renal prerrenal (que activa el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona) y, en casos graves, disminución del nivel de consciencia<sup>46</sup>.

La hipótesis de la IC retrógrada fue propuesta por Hope en 1.832 y hace referencia a las situaciones en las cuales el ventrículo no es capaz de impulsar la sangre suficiente, con el consiguiente aumento de las presiones y volúmenes por detrás de él. En este caso se produce congestión pulmonar (con disnea) y sistémica (edema en extremidades inferiores y hepatomegalia) por trasudación de fluidos al espacio intersticial. Aquí, la retención de sodio y agua se origina por aumento de las presiones capilar y venosa<sup>46, 47</sup>.

Generalmente aparecen ambos procesos de forma simultánea y en un grado variable, por lo que los pacientes suelen presentar signos y síntomas de IC tanto anterógrada como retrógrada<sup>47</sup>.

### 3.5. INSUFICIENCIA CARDIACA IZQUIERDA Y DERECHA

La IC izquierda se caracteriza por signos y síntomas derivados del fallo de bomba del ventrículo izquierdo. Cursa con disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea

paroxística nocturna, congestión pulmonar, derrame pleural, cianosis ligera por hipoperfusión cutánea y datos de bajo gasto anterógrado<sup>41, 46</sup>.

La IC derecha presenta signos y síntomas de congestión venosa sistémica producidos por el fallo del ventrículo derecho, como el aumento de la presión venosa yugular, hepatomegalia, edemas en miembros inferiores y ascitis<sup>46</sup>.

Frecuentemente confluyen ambos tipos de IC (izquierda y derecha), denominándose Insuficiencia Cardíaca Congestiva<sup>41</sup>.

#### **4. FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

Existen múltiples teorías que intentan explicar la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca: neuro-hormonal, inflamatoria, estrés oxidativo, mecánica, genética y biomolecular<sup>47-51</sup>.

Los mecanismos de compensación se inician antes de la aparición de síntomas clínicos. La activación del Sistema Nervioso Simpático (SNS) y de los factores neuro-hormonales implica un incremento en las concentraciones plasmáticas de renina, arginina-vasopresina y péptidos natriuréticos, que puede resultar beneficiosa para el paciente a corto plazo. Sin embargo, a largo plazo genera efectos deletéreos, contribuyendo a una disfunción progresiva de los miocardiocitos<sup>52</sup>. Por este motivo, el bloqueo del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona ha demostrado una mejoría en el pronóstico de los pacientes con IC<sup>53-55</sup>.

La activación neuro-hormonal favorece la liberación de catecolaminas al torrente circulatorio (adrenalina y noradrenalina), que ponen en funcionamiento diferentes vías metabólicas (mediadas por citoquinas proinflamatorias), generando hipertrofia y apoptosis de las células miocárdicas. Los miocardiocitos dañados liberan factores quimiotácticos que atraen a los fibroblastos, los cuales secretan colágeno y otras sustancias que acabarán produciendo fibrosis a nivel del músculo cardiaco. Por una parte, la pérdida de unidades contráctiles favorece el fallo de bomba (es decir, disfunción sistólica) y, por otra parte, la fibrosis miocárdica aumenta la rigidez de la pared, dificultando el llenado ventricular e incrementando las presiones a nivel intracavitario (disfunción diastólica). En pacientes con IC-FEr, el empleo de betabloqueantes se asocia a una reducción de la morbi-mortalidad y a un retraso en el desarrollo de la enfermedad, al inhibir la acción perjudicial de las catecolaminas sobre el músculo cardiaco<sup>47</sup>.

Otra hipótesis postulada en la fisiopatología de la IC es la teoría inflamatoria o del estrés oxidativo, según la cual variaciones en los niveles del óxido nítrico, junto con el aumento de la angiotensina, podrían favorecer la liberación de especies reactivas de oxígeno, como el anión superóxido, el hidroxilo o el peróxido de hidrógeno, que están involucrados en la aterosclerosis coronaria, en lesiones de isquemia-reperfusión y en el remodelado cardiaco<sup>47, 56</sup>.

La teoría mecánica expone que la sobrecarga de presión y volumen existente en el interior de las cavidades cardiacas favorece la hipertrofia ventricular y la distensión de la pared, con el consiguiente remodelado miocárdico. Según el razonamiento de la banda única de Torrent-Guasp, pequeñas alteraciones en la conformación tridimensional de la estructura cardiaca (en este caso, la

dilatación del ventrículo izquierdo) podrían contribuir a una pérdida de la función contráctil<sup>57,58</sup>.

Las teorías expuestas con anterioridad tratan de explicar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la IC. Habitualmente, la enfermedad se desarrolla en corazones que presentan una alteración estructural, frecuentemente relacionada con los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo... etc). Sin embargo, existe un grupo de pacientes con mayor susceptibilidad a desarrollar IC: aquellos portadores de una mutación genética cuya expresión produce una alteración estructural o funcional a nivel miocárdico. Tal es el caso de ciertas patologías, como la miocardiopatía hipertrófica, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho o ciertos tipos de miocardiopatía dilatada, entre otros. Estos pacientes están más predispuestos a desarrollar IC, independientemente de que exista, o no, una exposición a los factores de riesgo cardiovascular. Todo esto constituye la teoría genética y biomolecular<sup>59</sup>.

#### 4.1. EL EDEMA INTERSTICIAL

El edema consiste en un incremento clínicamente aparente en el volumen del líquido intersticial<sup>60</sup>. Clásicamente se ha definido el origen del edema intersticial como un desequilibrio de presiones que favorece la extravasación de líquido al exterior de los vasos sanguíneos, atendiendo a 4 elementos mediante una sencilla ecuación, denominada *segunda Ley de Starling*: (Presión hidrostática intravascular – Presión oncótica intravascular) + (Presión oncótica intersticial – Presión hidrostática intersticial)<sup>61</sup>. Hoy en día se sabe que el mecanismo involucrado en la génesis de los edemas es mucho más complejo.

No obstante, aún se desconocen múltiples estructuras implicadas en su formación.

Uno de los elementos clave que regulan la aparición del edema es el glicocálix, una estructura que recubre el endotelio y controla la permeabilidad a nivel microvascular<sup>62, 63</sup>.

#### 4.2. EL EDEMA INTRAMIOCÁRDICO

Al igual que el resto de tejidos del organismo, el miocardio también es susceptible de presentar edema. Esta situación clínica aparece en diversas patologías, como la insuficiencia cardiaca, la miocardiopatía por estrés (también denominada síndrome de Takotsubo) o las lesiones por isquemia-reperusión en la cardiopatía isquémica aguda. Entre los mecanismos involucrados en su formación se han descrito alteraciones en ciertos canales transmembrana (acuaporinas), disfunción en proteínas de enlace intercelular (conexinas), variaciones en las fuerzas osmóticas y disfunción endotelial. Se sabe que ciertos estímulos proinflamatorios, como la liberación de metaloproteinasas, podrían iniciar el proceso. No obstante, aún no se conocen todas las vías metabólicas implicadas<sup>64</sup>.

El edema miocárdico se puede cuantificar mediante secuencias de resonancia magnética<sup>65</sup>. Este edema podría ser reversible; sin embargo, el aumento de líquido a nivel miocárdico confiere una mayor rigidez a la pared y dificulta la difusión del oxígeno a los miocardiocitos, que pueden destruirse siendo sustituidos por tejido fibrótico. Por este motivo, el mantenimiento del edema miocárdico a largo plazo favorece la aparición tanto de una disfunción sistólica como diastólica del ventrículo izquierdo<sup>66</sup>.

### 4.3. BIOMARCADORES

Los biomarcadores son moléculas medibles de forma objetiva que aportan una información relevante en un proceso biológico. Unos resultan de utilidad para realizar el diagnóstico, otros para evaluar la respuesta a un tratamiento y otros informan acerca del pronóstico del paciente. Actualmente no existe un biomarcador único capaz de responder a todas las cuestiones de forma simultánea. Por ese motivo existe una búsqueda constante de nuevos biomarcadores, con la intención de mejorar la evaluación de los pacientes.

En el contexto de la IC, aparte de los biomarcadores clásicos, como son los péptidos natriuréticos y las troponinas (descritos en el apartado 2 de esta introducción), existen otras moléculas detectables en el plasma de los pacientes que están siendo objeto de atención durante los últimos años: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína supresora tumoral tipo 2 (ST2), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ ).

#### **4.3.1. TNF- $\alpha$**

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citoquina liberada por las células del sistema inmune (principalmente por los macrófagos), que interviene en la fase aguda de los procesos inflamatorios. Se trata de una hormona glucopeptídica formada por 185 aminoácidos cuyo gen está situado en el cromosoma 6, locus 6p21.3<sup>67</sup>.

La liberación de TNF- $\alpha$  al torrente circulatorio genera una serie de respuestas, entre las que destacan un aumento en la síntesis de Interleucina 1 (IL-1), hipertermia de origen central, estimulación de la proliferación celular,

deterioro de la función reguladora de los linfocitos T (favoreciendo la presencia de infecciones), apoptosis celular, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo lipídico y de la cascada de la coagulación, activación de la síntesis de Proteína C Reactiva (PCR) a nivel hepático, e inducción de caquexia (presente en el estadio final de la IC)<sup>68-70</sup>.

En el endotelio vascular, la presencia de niveles detectables de TNF- $\alpha$  en plasma se asocia con liberación de óxido nítrico, el cual genera vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (que podría estar relacionado con la génesis del edema intersticial), a través de los receptores de TNF denominados TNFRSF1A/TNFR1 y TNFRSF1B/TNFR2. Asimismo, aumenta la activación y la adhesión plaquetarias, favoreciendo la oclusión vascular (siendo éste el fenómeno que genera la necrosis tumoral, de donde procede su nombre)<sup>71, 72</sup>.

En pacientes obesos se ha demostrado una relación entre niveles elevados de TNF- $\alpha$  y la presencia de radicales libres de oxígeno (como el anión superóxido, el radical hidroxilo o el peróxido de hidrógeno), generando una situación de estrés oxidativo<sup>73</sup>.

Un estudio reciente ha evaluado los niveles de TNF- $\alpha$  en pacientes con IC-FEp e IC-FEr, demostrando niveles mayores del biomarcador en aquellos con IC-FEp, así como una relación entre las cifras de TNF- $\alpha$  y la edad, el filtrado glomerular, hipertensión, diabetes, hábito tabáquico, arteriopatía periférica y presencia de fibrilación auricular<sup>74</sup>. En dicho ensayo, el TNF- $\alpha$  se comportó como predictor de disfunción diastólica y de la severidad de los síntomas (únicamente en pacientes con IC-FEp).

Se ha demostrado una correlación entre los valores de TNF- $\alpha$  plasmático y un empeoramiento clínico de los pacientes con IC crónica<sup>75</sup>.

Se consideran normales valores inferiores a 2,53 pg/mL de TNF- $\alpha$ <sup>76</sup>.

#### **4.3.2. ST2**

La proteína supresora tumoral tipo 2 (ST2) es un biomarcador relacionado con el estrés miocárdico, el remodelado adverso y la fibrosis<sup>77, 78</sup>. Existe una isoforma unida a la membrana citoplasmática y otra soluble (cuya concentración se puede cuantificar en el plasma sanguíneo). La isoforma de membrana es un miembro de la familia de los receptores de Interleucina 1. La Interleucina 33 constituye su ligando natural. El complejo formado entre la IL-33 y la isoforma de membrana (IL33/ST2mb) protege frente a la hipertrofia y la fibrosis miocárdica<sup>79,80</sup>.

Los miocardiocitos y los fibroblastos producen ambas isoformas de la proteína ST2 (la de membrana y la soluble) como respuesta al incremento de las fuerzas tensionales en la pared cardiaca. Este mismo estrés miocárdico favorece la producción de IL-33, que se unirá al receptor, formando el complejo IL-33/ST2mb. Sin embargo, este mecanismo de defensa se ve alterado por la ST2 soluble, que funciona como una *“decoy protein”* o *“proteína señuelo”*, capaz de unirse a la IL-33 en el torrente circulatorio e impidiendo, por consiguiente, la formación del complejo IL-33/ST2mb. Por tanto, el exceso de ST2 soluble se asocia con un incremento de la fibrosis e hipertrofia cardiaca<sup>77</sup>.

Hasta la fecha, se han publicado estudios que correlacionan los niveles elevados de ST2 soluble con peor pronóstico tanto en pacientes con Infarto

Agudo de Miocardio (con y sin elevación del segmento ST), como en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable<sup>81</sup>, proponiendo como punto de corte 35 ng/mL (valor por encima del cual se triplica el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular)<sup>20</sup>. Además, los pacientes con mayores cifras de ST2 soluble presentaban un incremento en el riesgo de desarrollar IC aguda durante el seguimiento<sup>82</sup>.

La proteína ST2 se ha estudiado ampliamente como biomarcador en la fase aguda de la IC (o en descompensaciones de insuficiencia cardiaca crónica)<sup>83-88</sup>, habiendo demostrado un comportamiento pronóstico, con mayor mortalidad conforme aumentan sus niveles<sup>89</sup>. Actualmente existen pocas evidencias que avalen el empleo del ST2 como marcador pronóstico en pacientes con IC crónica<sup>90</sup>.

#### **4.3.3. PCR-hs**

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador proinflamatorio inespecífico sintetizado por el hígado. Forma parte de los reactantes de fase aguda, cuyos niveles plasmáticos aumentan en respuesta a procesos inflamatorios, y su función principal consiste en unirse a la fosfocolina (presente en algunos tipos de bacterias y en la membrana de células endógenas lesionadas), para activar el complemento a través de la vía clásica<sup>91</sup>.

Según estudios previos, la PCR de alta sensibilidad (PCR-hs) se comporta como predictor de eventos adversos cardiovasculares, en función de su resultado, presentando bajo riesgo si el nivel es inferior a 1 mg/L (1.000 pg/mL), moderado entre 1 y 3 mg/L y elevado si el valor supera los 3 mg/L<sup>92</sup>.

Los mecanismos inflamatorios resultan fundamentales en la progresión de la IC<sup>93</sup>. El nivel plasmático de PCR-hs guarda una relación directa con los parámetros hemodinámicos, el estrés oxidativo (con el potencial de crear radicales libres de oxígeno) y la severidad de los síntomas, en pacientes con IC secundaria a miocardiopatía dilatada<sup>94</sup>.

Los individuos con IC-FEr muestran unos niveles de PCR-hs similares a los pacientes con IC-FEp, siendo ambos significativamente superiores a los valores encontrados en pacientes sanos, incluso después de ajustar por diferentes parámetros. Se ha demostrado una correlación débil entre la Clase Funcional (CF) y los valores de PCR-hs, en pacientes con IC-FEp. En IC-FEr, la PCR-hs se comporta como predictor independiente de rehospitalización por IC<sup>95, 96</sup>.

#### **4.3.4. IL-6**

La Interleucina 6 (IL-6) es una glicoproteína cuya síntesis depende del cromosoma 7. Su producción está inducida por la Interleucina 1 (IL-1) y se incrementa en respuesta al TNF- $\alpha$ . Presenta actividad tanto antiinflamatoria como proinflamatoria<sup>97</sup>.

Las moléculas IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$ , se denominan “pirógenos endógenos”, por su potencial de inducir fiebre en ausencia de componentes bacterianos<sup>98</sup>.

La IL-6 constituye un mecanismo de defensa fundamental contra la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, debido a su efecto modulador sobre los linfocitos T helper 1 (linfocitos CD4)<sup>99</sup>.

Además de la regulación del sistema inmune, la IL-6 participa en fenómenos de inflamación crónica, disfunción de las células endoteliales y fibrogénesis<sup>100</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la IL-6 se comporta como mediador de varios procesos patológicos reumatológicos, por lo que se ha convertido en una diana terapéutica sobre la que se están desarrollando nuevos fármacos<sup>101</sup>.

La aterosclerosis es un proceso crónico inflamatorio. Los pacientes con enfermedad arterial coronaria presentan niveles superiores de IL-6, comparados con individuos sanos<sup>102</sup>. En pacientes con IC-FEr, estudios previos señalan una débil correlación entre mala Clase Funcional (CF), medida mediante el consumo pico de oxígeno, y niveles elevados de IL-6 y TNF- $\alpha$ , cuyos valores mostraban una reducción significativa tras administrar tratamiento betabloqueante (a la vez que mejoraba la CF de los pacientes)<sup>103</sup>.

En condiciones basales, se consideran normales valores de IL-6 inferiores a 4,45 pg/mL<sup>76</sup>.

La IL-6 ha demostrado ser un potente marcador pronóstico de eventos clínicos adversos en pacientes con IC crónica estable, mostrando una correlación superior a otros marcadores proinflamatorios, como la PCR-hs<sup>104</sup>.

#### **4.3.5. IL-1 $\beta$**

La Interleucina 1 es una citoquina secretada por macrófagos, monocitos y células dendríticas en respuesta al TNF- $\alpha$  y consta de dos ligandos: IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . El primero se localiza a nivel intracelular y está adherido a la membrana citoplasmática, mientras que la IL-1 $\beta$  se secreta al torrente circulatorio. Se produce en grandes cantidades en respuesta a múltiples patologías (como

infecciones, lesiones o situaciones de estrés), siendo un mediador clave en la respuesta proinflamatoria. Entre sus funciones principales, destacan la liberación de histamina por los mastocitos (con la consiguiente vasodilatación), el incremento en la síntesis de fibrinógeno y PCR, liberación de hormonas a nivel de la hipófisis, inhibición de la contractilidad de la musculatura lisa de las arterias y del músculo cardiaco, inducción y progresión (junto con TNF- $\alpha$ ) de la artritis reumatoide y, a nivel del sistema nervioso central, producción de sueño, anorexia y fiebre (pirógeno endógeno)<sup>98, 105-107</sup>.

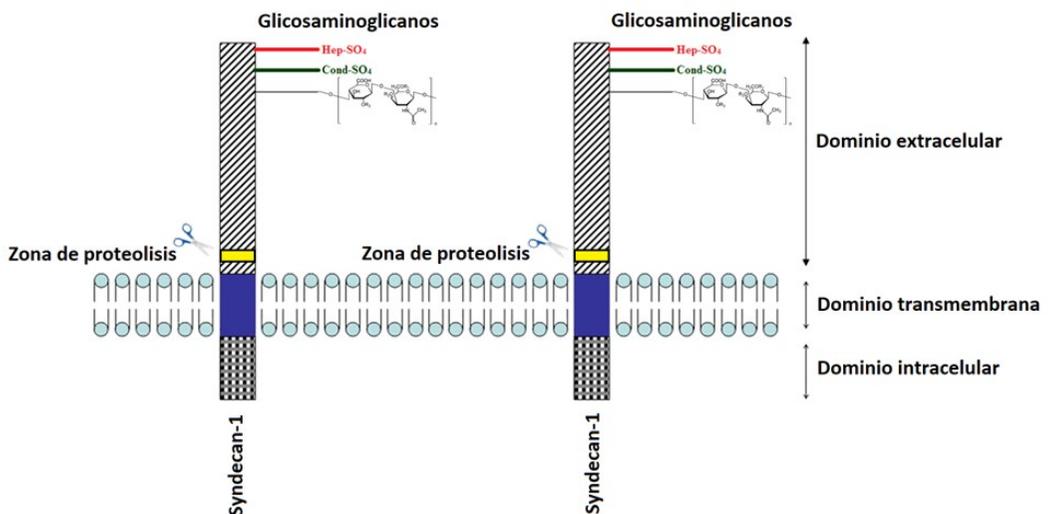
Actualmente se sabe que la IL-1 $\beta$  puede desempeñar un papel importante en la enfermedad aterotrombótica, provocando una desestabilización de la placa de ateroma. Tras un IAM, esta citoquina determina la respuesta inflamatoria y está implicada en el desarrollo del remodelado adverso del ventrículo, mediante el aumento de expresión de metaloproteinasas de la matriz. La IL-1 $\beta$  constituye un mediador esencial en la fisiopatología de la IC influyendo negativamente en la depresión de la contractilidad, favoreciendo la hipertrofia miocárdica e induciendo la apoptosis de los miocardiocitos<sup>108</sup>, motivo por el cual se está ensayando el tratamiento con inhibidores de IL-1 (Anakinra) como nueva familia terapéutica en pacientes con IC, con resultados discretos pero prometedores (no se ha demostrado una reducción en el remodelado adverso, pero sí en las reagudizaciones de IC)<sup>109-111</sup>.

## 5. EL GLICOCÁLIX

El glicocáliz endotelial es una fina capa extracelular compuesta por un material polimérico que se proyecta al exterior de la célula, generando una imagen similar a un “bosque en miniatura”. Está presente en diferentes estructuras: endotelio vascular (tapizando el interior del vaso), endocardio, vasos linfáticos, células epiteliales, plaquetas y gametos<sup>63</sup>.

El glicocáliz está formado por una malla de *proteoglicanos* (principalmente syndecanos y glicipicanos), que emergen desde el interior de la célula atravesando la membrana citoplasmática, y *glicosaminoglicanos* sulfatados unidos a los proteoglicanos (heparán sulfato, condroitín sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato y ácido hialurónico), que son polisacáridos formados por unidades repetitivas de disacáridos (Figura 0.1). Se han descrito 4 tipos de syndecanos. El constituyente principal del glicocáliz es el Syndecan-1.

**Figura 0.1.** Composición del glicocáliz endotelial.



Cond-SO<sub>4</sub>: Condroitín sulfato; Hep-SO<sub>4</sub>: Heparán sulfato.

La composición del glicocálix difiere en cada membrana y en cada individuo. Es decir, actúa a modo de “*huella dactilar*” y constituye un sello de identidad de la célula, permitiendo el reconocimiento de la misma por otros agentes<sup>63</sup>. Esta capa se extiende intraluminalmente en el vaso sanguíneo, ocupando un espesor de 0,5-3  $\mu\text{m}$ . No obstante, el glicocálix puede hidratarse y atrapar ciertas proteínas plasmáticas con carga iónica, lo cual incrementaría tanto su tamaño, como la presión oncótica intravascular<sup>112</sup>.

Los organismos procariotas (como las bacterias) también disponen de un glicocálix específico en su pared celular.

Hasta el momento se han descrito múltiples funciones asociadas al glicocálix, entre las que destacan las siguientes<sup>62, 112-115</sup>:

- Mantiene la homeostasis y la integridad del endotelio vascular.
- Protege la membrana citoplasmática frente a lesiones físicas y químicas.
- Facilita la migración celular a través del vaso en los procesos inflamatorios (denominado diapédesis).
- Evita la trombosis intravascular, impidiendo la adhesión plaquetaria al vaso sanguíneo.
- Facilita el reconocimiento selectivo de organismos patógenos (a través del glicocálix bacteriano), con la consiguiente activación del sistema inmune.
- Permite detectar células cancerosas (cuyo glicocálix resultará extraño), que serán reconocidas y destruidas por leucocitos.
- Interviene activamente en el proceso de fertilización, permitiendo el reconocimiento del óvulo por parte del espermatozoide.

- Guía a las células embrionarias hasta su destino final en el cuerpo humano.
- Interviene en las reacciones de rechazo tras un trasplante procedente de otro organismo.
- Reduce la fricción del flujo sanguíneo contra la pared del vaso.
- Se comporta como tampón de electrolitos, pudiendo aumentar o disminuir la concentración de sodio en su interior.
- Actúa como transductor mecánico transmitiendo señales al interior celular.

El glicocálix se desprende del endotelio con gran facilidad. Actualmente se han descrito múltiples procesos que facilitan la ruptura de esta capa, liberando a la circulación sanguínea el dominio extracelular de su principal componente (el Syndecan-1). A continuación se detallan los procesos que favorecen el desprendimiento del glicocálix<sup>116-118</sup>:

- Activación de las metaloproteinasas (enzimas proteolíticas involucradas en los procesos inflamatorios).
- Liberación de hialuronidasa (con la consiguiente pérdida de glicosaminoglicanos, como el ácido hialurónico).
- Elevación de los niveles plasmáticos del péptido natriurético auricular (ANP).
- Hipervolemia (que puede generar una agresión física directa sobre la capa de proteoglicanos, además de activar la formación de péptidos natriuréticos).
- Lesiones por isquemia-reperfusión, en el contexto de la cardiopatía isquémica aguda.

- Sepsis y procesos inflamatorios (mediante la liberación de citoquinas que activan múltiples vías metabólicas).
- Hiperglucemia, tanto aguda como crónica (por mecanismos aún no aclarados).

El desprendimiento del glicocálix endotelial, ya sea motivado por un proceso inflamatorio o por cualquier otra noxa (tanto física como química), facilita la disrupción del endotelio y la salida de leucocitos y agua a los tejidos, iniciando así la génesis del edema intersticial. Cualquier alteración de sus constituyentes, por pequeña que sea, es capaz de modificar drásticamente sus propiedades<sup>118</sup>.

El Syndecan-1 puede funcionar como correceptor de membrana. Esta molécula amplifica la señal de la angiotensina-II y modula la función del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), que está implicado directamente en la producción de colágeno mediante la activación de los fibroblastos<sup>119</sup>. A mayor concentración de Syndecan-1 en el glicocálix, mayor es la producción de colágeno en el miocardio. Por este motivo, el Syndecan-1 se ha etiquetado como marcador de fibrosis cardíaca<sup>120</sup>. Además, se atribuyen otras funciones al Syndecan-1: modula diversas citoquinas, quimiocinas e integrinas, regula los procesos inflamatorios, favorece la proliferación y migración de células cancerosas y facilita la adhesión de patógenos (virus y bacterias)<sup>121</sup>.

Actualmente se está investigando el Syndecan-1 como marcador pronóstico en múltiples patologías (cardíacas, inflamatorias, infecciosas, neoplásicas... etc.). Sin embargo, los resultados obtenidos son contradictorios. Mientras que unos autores han demostrado una relación entre niveles elevados de Syndecan-1 y peor pronóstico<sup>120, 122</sup>, otros comentan un efecto protector frente a la

disfunción y el remodelado cardíaco<sup>123</sup>. Además, los valores plasmáticos difieren enormemente entre unas publicaciones y otras y no suele haber un grupo control de pacientes sanos que permita conocer los niveles normales de este biomarcador<sup>120, 122-124</sup>.

## **6. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

El objetivo del tratamiento de la IC es la reducción de la morbimortalidad<sup>1, 21</sup>. Para muchos pacientes, en particular los más ancianos, la capacidad de llevar una vida independiente, libre de síntomas excesivamente limitantes y sin ingresos hospitalarios, es un objetivo que equivale al deseo de prolongar al máximo los años de vida.

La literatura señala que sólo un 20-60% de los pacientes con IC cumplen el tratamiento farmacológico y no farmacológico que se les ha prescrito<sup>125</sup>.

## **7. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Hasta la fecha, todas las teorías que intentan explicar la fisiopatología de la IC (neuro-hormonal, adrenérgica, mecánica... etc.) están centradas en demostrar la presencia de alteraciones estructurales o funcionales cardíacas como origen de la enfermedad. Sin embargo, es posible que existan otros condicionantes implicados en la génesis de la IC.

Gran parte de los mecanismos involucrados en el desprendimiento del glicocáliz aparecen en el contexto de la insuficiencia cardíaca (hipervolemia, elevación del ANP, liberación de citoquinas proinflamatorias... etc). Además, se sabe que el desprendimiento del glicocáliz está íntimamente ligado con la

génesis de los edemas. Por tanto, parece lógico pensar en la existencia de una asociación entre la insuficiencia cardiaca y el desprendimiento del glicocálix. De hecho, el desprendimiento del glicocálix podría ser el nexo de unión entre la teoría proinflamatoria y la génesis de los edemas, como manifestación clínica y mecanismo fisiopatológico de la IC.

En este sentido, se ha propuesto una nueva visión que intenta explicar la fisiopatología de la IC-FEp. Según esta teoría, la IC-FEp se podría iniciar con un proceso inflamatorio sistémico inducido por diferentes factores de riesgo, entre ellos la obesidad, hipertensión o diabetes mellitus. Este estado proinflamatorio, detectable por los niveles elevados de citoquinas inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 o TNF- $\alpha$ ), induce disfunción endotelial a nivel coronario (mediada por la elevada producción local de especies reactivas de oxígeno) y, en consecuencia, se altera la concentración del óxido nítrico, lo cual reduce la actividad de la proteína-kinasa G e induce el remodelado ventricular concéntrico con fibrosis, que finalmente lleva a la insuficiencia cardiaca<sup>126</sup>. Este nuevo paradigma enlaza con la hipótesis de nuestro trabajo (pues el desprendimiento del glicocálix también se produce por las citoquinas proinflamatorias) y abre nuevas líneas de investigación, en un intento de explicar la fisiopatología de la IC y justificar por qué la mayor parte de las terapias disponibles para la IC-FEr tienen nulo o poco efecto en pacientes con fracción de eyección conservada.

Estudios recientes han demostrado una relación entre los niveles plasmáticos del Syndecan-1 y el pronóstico de los pacientes con IC aguda<sup>120</sup>. Sin embargo, se desconoce la implicación del Syndecan-1 en las fases estables de la enfermedad.

# Hipótesis



El glicocálix endotelial podría estar involucrado en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, dado que se ha relacionado su desprendimiento con la génesis de los edemas, a través de una alteración en la permeabilidad vascular.

Los pacientes afectados de IC presentarán un estado proinflamatorio capaz de activar diferentes vías metabólicas que podrían desprender el glicocálix y producir un empeoramiento clínico. Por tanto, los pacientes con IC exhibirán mayores niveles plasmáticos de Syndecan-1 (principal componente del glicocálix), a consecuencia de su desprendimiento, respecto a controles sanos.

La concentración plasmática del Syndecan-1 podría comportarse como biomarcador capaz de predecir el pronóstico en pacientes con IC crónica estable, medido en términos de supervivencia y reingresos por reagudización de IC.



# Objetivos



## **OBJETIVOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO**

- 1- Averiguar si los valores plasmáticos de Syndecan-1 están elevados en pacientes con IC en fase estable, como marcador de alteración del glicocálix endotelial, valorando su capacidad discriminativa para el realizar el diagnóstico de IC.
- 2- Analizar el Syndecan-1 como marcador pronóstico de eventos adversos durante el seguimiento.
- 3- Valorar si existe una relación entre los niveles de Syndecan-1 y otros biomarcadores.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- 1- Determinar si el desprendimiento del glicocálix (cuantificado por los niveles plasmáticos del Syndecan-1) se asocia con peor estado clínico (clase funcional), con parámetros ecocardiográficos que informan sobre la morfología y función de los ventrículos o con el tratamiento farmacológico recibido por los pacientes.
- 2- Describir las características basales de los pacientes atendidos en una unidad especializada de IC y su pronóstico a medio plazo.
- 3- Evaluar qué parámetros se asocian con mayor riesgo de hospitalizaciones recurrentes y analizar si existe una relación entre los eventos repetidos de descompensación y un mayor riesgo de mortalidad, mediante un modelo de eventos recurrentes que tenga en cuenta el tiempo transcurrido entre ellos.

Para dar respuesta a estos objetivos se ha estructurado el trabajo en cuatro capítulos independientes, que se detallan a continuación.

- **Capítulo 1**: Análisis descriptivo de una muestra de pacientes seguidos en una unidad de insuficiencia cardiaca. Características y pronóstico.
  
- **Capítulo 2**: Syndecan-1: poder discriminativo para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes estables y relación con otras variables.
  
- **Capítulo 3**: Syndecan-1 y pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca estable.
  
- **Capítulo 4**: Seguimiento clínico de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica estable: análisis de eventos recurrentes y relación con el Syndecan-1.

## CAPÍTULO 1:

**Análisis descriptivo de una muestra de pacientes seguidos en una unidad de Insuficiencia Cardíaca. Características y pronóstico.**



## **ABSTRACT**

### **Background**

Heart Failure (HF) is a clinical entity with high prevalence in developed countries. Current Clinical Practice Guidelines recommend a multidisciplinary care using HF units.

### **Objectives**

We aimed to describe the baseline characteristics of the patients and the adverse events (hospitalization or mortality) suffered during follow-up. The secondary objective was the relationship between classical biomarkers (troponin and NT-ProBNP) and several echocardiographic and clinical parameters.

### **Methods**

We included 95 patients with stable HF (8 with preserved ejection fraction). Anamnesis, physical examination, electrocardiogram, echocardiogram and blood analysis were performed to determine the characteristics of the population. Comparison between continuous variables was performed with Student's t test for independent samples. Comparison between categorical variables was performed with the Chi-square test, without continuity correction. Linear regression analysis was checked using the least squares regression (Pearson correlation coefficient).

## **Results**

The mean age was  $70.1 \pm 11.4$  years (70.5% males). 64% were in Functional Class II (the others in III and IV). Most frequent cardiovascular risk factors were hypertension (66%), dyslipemia (57%) and diabetes mellitus (45%). Forty-eight percent of patients had 3 or more risk factors. Seventy-six percent had previously been admitted by HF. The prevalence of ischemic heart disease was 40%. The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was  $32 \pm 12\%$ . Both troponin and NT-ProBNP were significantly associated with atrial volume, LVEF and longitudinal strain. Eighteen percent of patients were admitted for IC decompensation during the first year of follow-up, being the most frequent cause of hospitalization. HF was also the most frequent cause of mortality in these patients.

## **Conclusions**

Stable patients attended in a specialized HF unit present a high number of cardiovascular risk factors. Worsening of the HF is the most frequent cause of hospitalization and mortality. Troponin and NT-ProBNP are related to echocardiographic parameters and are predictive of adverse events.

## RESUMEN ESTRUCTURADO:

### **Antecedentes**

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es una entidad clínica con elevada prevalencia en los países desarrollados. Las Guías de Práctica Clínica actuales recomiendan realizar una atención multidisciplinaria de estos pacientes mediante las unidades de IC.

### **Objetivos**

El objetivo principal del estudio fue describir las características basales de la muestra incluida y los eventos adversos (ingreso o mortalidad) presentados a lo largo del seguimiento. Como objetivo secundario se analizó la relación existente entre los biomarcadores clásicos (troponina y NT-ProBNP) y diversos parámetros ecocardiográficos y clínicos.

### **Métodos**

Se incluyeron 95 pacientes con IC estable (8 con fracción de eyección preservada). Se realizó anamnesis, exploración física, electrocardiograma, ecocardiograma y análisis de sangre para determinar las características de la población. La comparación entre las variables continuas se realizó con la prueba *t-Student* para muestras independientes. La comparación de las variables categóricas se realizó con la prueba de *Chi cuadrado*, sin corrección de continuidad. El análisis de regresión lineal se comprobó mediante la recta de mínimos cuadrados (*r* de Pearson).

## **Resultados**

La edad media fue de 70,1±11,4 años (70,5% varones). El 64% estaban en Clase Funcional (CF) II (el resto en CF III y IV). Los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes fueron la hipertensión (66%), dislipemia (57%) y la diabetes mellitus (45%). El 48% de los pacientes tenían 3 o más factores de riesgo. El 76% habían ingresado previamente por IC. La prevalencia de cardiopatía isquémica fue del 40%. La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo (FEVI) fue del 32±12%. Tanto la troponina como el NT-ProBNP se asociaron de forma significativa con el volumen auricular, la FEVI y el strain longitudinal. El 18% de los pacientes ingresaron por descompensación de IC durante el primer año de seguimiento, siendo ésta la causa más frecuente de hospitalización. Asimismo, la IC también constituyó la causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes.

## **Conclusiones**

Los pacientes estables atendidos en una unidad especializada de IC presentan un elevado número de factores de riesgo cardiovascular. La reagudización de la IC constituye la causa más frecuente de hospitalización y mortalidad. La troponina y el NT-ProBNP se relacionan con parámetros ecocardiográficos y se comportan como predictores de eventos adversos.

## INTRODUCCIÓN

Las Guías de Práctica Clínica actuales sobre el manejo de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) datan del año 2.016 y en ellas se recomienda el seguimiento de los pacientes con IC crónica en un servicio multidisciplinario<sup>1</sup>. En el año 2.007 existían 45 unidades de IC en España. De ellas, el 91% dependía directamente del servicio de cardiología (el resto, de medicina interna) y 12 se encontraban en centros con capacidad de realizar trasplante cardíaco<sup>127</sup>. Durante los años siguientes se produjo un discreto incremento en el número de unidades, llegando a ser 56 en 2.015, con una notable mejora de las mismas, al contar con enfermería especializada y una participación multidisciplinar (cardiología, medicina interna, rehabilitación, geriatría, psiquiatría y trabajo social)<sup>128</sup>.

El objetivo de estas unidades es reducir la tasa de ingresos y visitas a urgencias en los pacientes con IC crónica, mejorar la calidad de vida y, por supuesto, disminuir la mortalidad.

La Sociedad Española de Cardiología ha definido los estándares de calidad que deben cumplir las unidades de IC, dentro del marco del proyecto SEC-Excelente<sup>129</sup>. Múltiples publicaciones avalan los resultados de estas unidades, que logran reducir los ingresos por descompensación de la IC entre un 35 y un 90% y las visitas a urgencias por el mismo motivo hasta un 53,9%<sup>130-133</sup>.

Actualmente existen grandes diferencias entre unas unidades y otras, dependiendo del tipo de paciente atendido y de la organización interna de la misma (lógicamente, son más complejas aquellas vinculadas a unidades de trasplante cardíaco y no todas cuentan con múltiples especialidades implicadas

en la consulta). La Sociedad Española de Cardiología distingue 3 tipos de unidades: unidad **comunitaria** de IC (en hospitales comarcales de primer y segundo nivel), unidad **especializada** de IC (centrada en hospitales de tercer nivel que disponen de unidad de arritmias, hemodinámica... etc.) y unidad **avanzada** de IC (en centros con posibilidad de realizar trasplante cardiaco)<sup>129</sup>.

Habitualmente, los pacientes con IC atendidos en estas unidades presentan una mayor complejidad que los que acuden a consultas de cardiología general o medicina interna. Sin embargo, no todos los pacientes de la unidad se encuentran descompensados. De hecho, una carga importante de trabajo consiste en atender a aquellos que, dentro del proceso de IC, están en una situación estable.

El objetivo del presente estudio fue realizar un análisis descriptivo de la población estable atendida en nuestra unidad de IC (catalogada como unidad especializada, al ser un centro hospitalario de tercer nivel) y determinar el pronóstico de este grupo de pacientes, en cuanto a reingreso por IC o mortalidad a medio plazo.

## MÉTODOS

### Pacientes y diseño del estudio

Se incluyeron prospectivamente pacientes diagnosticados de IC estable, con más de 18 años de edad e independientemente del valor de la función ventricular, si cumplían los siguientes criterios: 1) Presentar disnea con el ejercicio (al menos grado funcional II de la NYHA), 2) ingreso hospitalario previo por insuficiencia cardiaca con niveles elevados de NT-proBNP ( $>400$  pg/mL) o disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI  $<40\%$ ) o FEVI  $\geq 40\%$  con al menos 2 de las siguientes anomalías: hipertrofia ventricular izquierda, dilatación auricular izquierda ( $>34$  mL/m<sup>2</sup>), cocientes de las velocidades E/E'  $>13$ , fibrilación auricular, velocidad de regurgitación tricúspide  $>3$  m/s y 3) al menos una determinación de NT-proBNP  $>125$  pg/mL estando el paciente clínicamente estable.

Los criterios de exclusión fueron: 1) afectación valvular aórtica moderada o severa o estenosis mitral, 2) enfermedad pulmonar moderada o severa, 3) concentración de hemoglobina inferior a 10 g/dL 4) insuficiencia renal crónica en estadio 4 o 5, 5) esperanza de vida estimada inferior a 1 año por comorbilidad asociada y 6) rechazo para firmar el consentimiento informado.

Se consideró estable a un paciente si cumplía todos los siguientes criterios: 1) no tener ingreso hospitalario por IC en los últimos 4 meses, 2) ausencia de modificaciones en la pauta de tratamiento diurético en el último mes, 3) no evidencia de cambio clínico reportado por el paciente.

El estudio fue aprobado por el comité de ética local y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a su inclusión en el mismo.

## **Procedimientos**

El día de la inclusión, los pacientes recibieron una evaluación clínica completa, incluyendo anamnesis (con antecedentes, estado actual y evaluación de la clase funcional según criterios de la Asociación de Cardiología de Nueva York - NYHA-), exploración física completa anotando la presencia de edema periférico, peso (Kg), talla (cm), índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) y cálculo de la superficie corporal según la fórmula de Dubois y Dubois ( $\text{m}^2$ ), un electrocardiograma (ECG) y un ecocardiograma transtorácico. El mismo día se extrajo una muestra de sangre, que se remitió al laboratorio del hospital para evaluar los parámetros sanguíneos habituales.

### *Electrocardiograma*

Se realizó un ECG con el dispositivo CardioSmart ST de GE Healthcare, analizando el ritmo (sinusal, fibrilación auricular -FA-, flúter auricular o estimulado), frecuencia cardíaca (latidos por minuto -lpm-), presencia de bloqueos de rama, anchura del QRS (ms) y datos de hipertrofia ventricular izquierda según criterios de Cornell (mm).

### *Ecocardiograma*

El ecocardiograma se realizó el día de la inclusión en el estudio, en la sección de imagen cardíaca adjunta a la unidad de IC, por un explorador experto en la realización de la prueba. Tras la adquisición de las imágenes, el análisis se realizó off-line con un software dedicado a estos fines (EchoPAC® Clinical Workstation Software).

El estudio de los volúmenes ventriculares telediastólico y telesistólico (mL) se realizó mediante el método de Simpson desde el plano apical de 4 y 2 cámaras,

con un software automatizado implementado en el paquete EchoPAC, disponible en la sección de imagen cardíaca del hospital. La función ventricular izquierda se analizó mediante el estudio de la dinámica longitudinal del ventrículo izquierdo, con el estudio del desplazamiento del anillo mitral medial y lateral (mm), con modo M, desde el plano apical de 4 cámaras y con estudio del strain longitudinal del ventrículo izquierdo con speckle tracking 2D desde el plano apical de 4 cámaras. Se anotó el valor medio de todos los segmentos obtenidos como una estimación de la dinámica longitudinal del ventrículo izquierdo.

El volumen auricular izquierdo (mL) se calculó en telesístole, en el plano apical de 4 cámaras, mediante el método área-longitud.

El grado de regurgitación mitral se cuantificó con el método PISA (área de la superficie de la hemiesfera de isovelocidad), calculando el volumen regurgitante (mL/latido) y estimando el grado de severidad como ligero si el volumen era inferior a 20 mL/latido, moderado entre 20 y 60 mL/latido y severo en caso de obtener >60 mL/latido.

Se empleó el Doppler pulsado para calcular la velocidad de la onda E de llenado ventricular izquierdo (cm/s) y la velocidad de la onda A (cm/s) (salvo que el paciente no estuviera en ritmo sinusal). Mediante Doppler pulsado tisular se cuantificó la velocidad E' diastólica del anillo mitral (cm/s) en el plano apical de 4 cámaras, tanto del anillo medial como del lateral, tomando como valor final la media de los dos.

La velocidad máxima de la regurgitación tricúspide se estimó desde el plano apical de 4 cámaras con Doppler continuo (cm/s).

La dinámica longitudinal del ventrículo derecho se analizó mediante Modo M y Doppler pulsado tisular, desde el plano apical de 4 cámaras, estimando la excursión en sístole del anillo tricuspídeo (TAPSE) (mm) y la velocidad de desplazamiento del anillo lateral de la válvula tricúspide (Sa) (cm/s), respectivamente.

#### *Analítica de sangre*

Se extrajo una analítica de sangre convencional con dos tubos (bioquímica y hemograma), que se remitieron al laboratorio del hospital para analizar la glucosa (mg/dL), creatinina (mg/dL), filtrado glomerular según la fórmula MDRD-4 ( $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ), colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) (mg/dL), lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) (mg/dL), Troponina T ultrasensible (TnT-hs) (ng/L), fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético de tipo B (NT-ProBNP) (pg/mL), hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%), hierro ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ ), ferritina (ng/mL), transferrina (mg/dL), saturación de la transferrina (%), hemoglobina (g/dL), leucocitos (unidades/ $\mu\text{L}$ ), neutrófilos (unidades/ $\mu\text{L}$  y porcentaje respecto al total de leucocitos), linfocitos (unidades/ $\mu\text{L}$  y porcentaje respecto al total de leucocitos).

#### *Seguimiento*

Se realizó un seguimiento clínico en la consulta de la unidad cada tres meses hasta la finalización del estudio, anotando los episodios de ingreso hospitalario, la mortalidad y sus causas.

### **Objetivo de evaluación**

El objetivo primario fue describir las características basales de la muestra incluida y los eventos adversos (ingreso o mortalidad) presentados a lo largo del seguimiento.

Como objetivos secundarios se analizaron las relaciones existentes entre los biomarcadores clásicos (TnT-hs y NT-ProBNP) y diversos parámetros ecocardiográficos y clínicos (eventos durante el seguimiento).

### **Análisis estadístico**

El ajuste de las variables continuas a una distribución normal se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables continuas se muestran como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RI). Las variables categóricas aparecen como números absolutos y porcentaje con respecto al total. La comparación entre las variables continuas se realizó con la prueba *t-Student* para muestras independientes, realizando previamente la prueba no paramétrica *F-Snedecor* para comprobar el supuesto de homogeneidad de las varianzas y aplicando el ajuste de Levene en los casos que no cumplieran dicho supuesto. En el caso de vulnerar el supuesto de normalidad, las variables cuantitativas se compararon mediante estadísticos no paramétricos (test de Mann-Whitney). La comparación de las variables categóricas se realizó con la prueba de *Chi cuadrado*, sin corrección de continuidad (prueba exacta de *Fisher*, en los casos que fue necesario). La relación entre variables cuantitativas se analizó con la gráfica de dispersión, buscando relaciones lineales y no lineales. El análisis de regresión lineal se realizó mediante el método de mínimos cuadrados (se calculó el valor de *r* de Pearson). El área bajo la curva característica de operación del receptor (AUC o curva ROC) se calculó mediante

el estadístico C. Se aplicó el índice de Youden para analizar el rendimiento de la curva e identificar el punto de corte óptimo, indicando la sensibilidad y especificidad obtenidas con dicho valor.

Los cálculos se realizaron con el paquete de datos estadísticos SPSS Statistics, Versión 18.0 (SPSS Ibérica, Madrid, España). En todos los casos, los intervalos de confianza aplicados fueron del 95%. Se aceptó como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 95 pacientes con diagnóstico de IC en fase estable. Ninguno de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión necesarios rechazó firmar el consentimiento informado.

### Descripción de la muestra

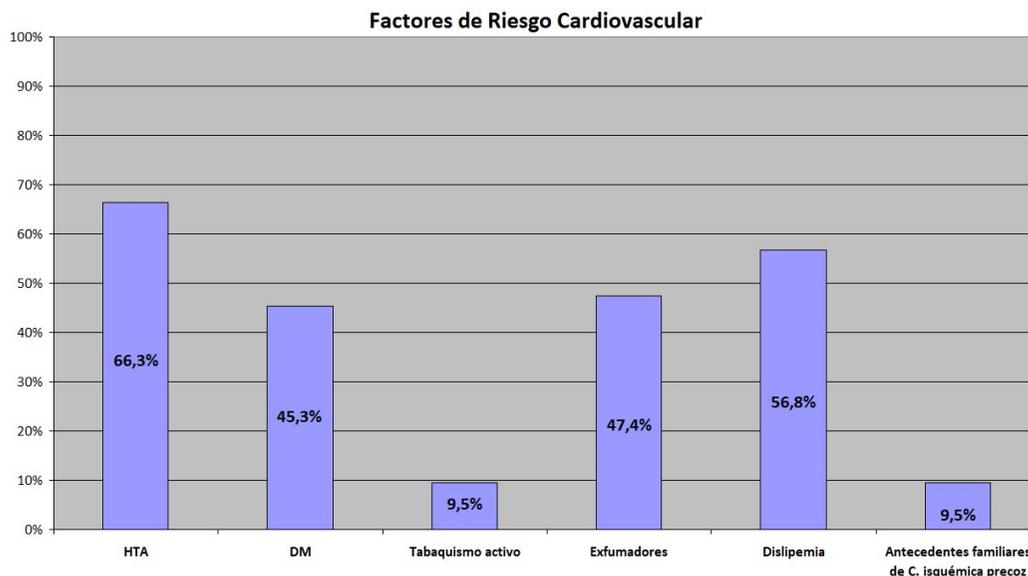
La edad media fue de 70,1±11,4 años, con una mediana de 71 años (rango intercuartílico -RI- 60-79 años). Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 38 años del más joven y los 89 del más anciano, siendo varones el 70,5% de ellos (n=67).

Sesenta y un pacientes (64,2%) se encontraban en Clase Funcional (CF) II, según la definición propuesta por la NYHA. Treinta y tres (34,7%) estaban en CF III y sólo un paciente (1,1%) permanecía en CF IV al momento de la inclusión en el estudio.

### Factores de riesgo cardiovascular

El 66,3% de los pacientes eran hipertensos (n=63); todos ellos recibían tratamiento específico para dicha entidad. La prevalencia de diabetes mellitus fue del 45,3% (n=43). A pesar de las recomendaciones realizadas en visitas previas, 9 pacientes presentaban un hábito tabáquico activo (9,5%), consumiendo entre 3 y 15 cigarrillos diarios. El 47,4% de los pacientes (n=45) eran exfumadores. Se documentó la presencia de dislipemia en el 56,8% de los individuos del estudio (n=54). Nueve pacientes (9,5%) tenían antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz.

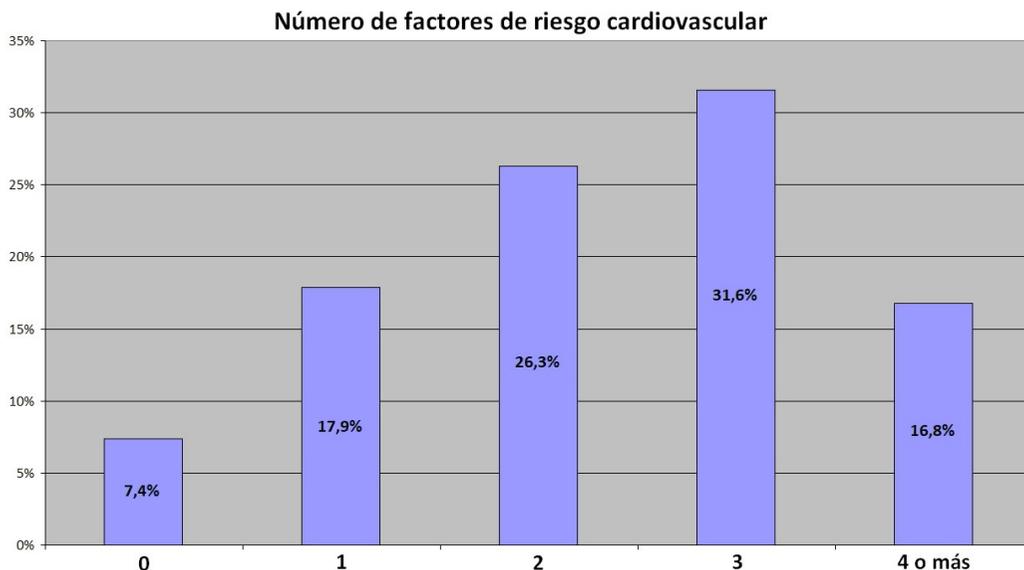
**Figura 1.1.** Distribución de los factores de riesgo cardiovascular.



C. isquémica: Cardiopatía isquémica; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión arterial.

Al analizar el conjunto de los factores de riesgo en cada uno de los pacientes, de forma individual (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo activo o previo, dislipemia y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz), observamos que la mayoría de los pacientes incluidos en la muestra presentaban al menos un factor de riesgo. De hecho, tal y como puede apreciarse en la Figura 1.2, el 48,4% (n=46) tenían 3 o más factores de riesgo en el momento de la inclusión. Únicamente el 7% de los individuos del estudio (n=7) estaban exentos de factores de riesgo.

**Figura 1.2.** Número de factores de riesgo cardiovascular en cada paciente de la muestra.



### **Antecedentes médico-quirúrgicos**

La mayoría de los pacientes incluidos (n=72, 75,8%) habían presentado al menos un ingreso previo por IC. De ellos, 37 (41,1%) habían ingresado durante los últimos 12 meses (ninguno de ellos durante los cuatro últimos, dado que se exigía la ausencia de ingreso hospitalario por descompensación de IC durante los 4 meses anteriores, como criterio necesario para demostrar estabilidad clínica en el momento de la inclusión).

El 40,0% de los pacientes (n=38) tenían cardiopatía isquémica crónica. De ellos, 14 habían recibido revascularización percutánea (36,8% del total de los isquémicos) y 15 se habían sometido a revascularización quirúrgica (39,5% de los isquémicos). Tan sólo 2 pacientes (2,1%) habían recibido una intervención quirúrgica previa sobre la válvula mitral.

Ocho pacientes (8,4%) habían padecido un ictus o accidente isquémico transitorio previo a la inclusión en el estudio y once pacientes (13,7%) mostraban arteriopatía periférica.

### **Exploración física**

El peso medio de los pacientes fue de  $78,9 \pm 14,9$  Kg, con una talla promedio de  $163,3 \pm 4,2$  cm. El índice de masa corporal fue de  $29,5 \pm 4,4$  Kg/m<sup>2</sup>. En cuanto a la superficie corporal, la media fue de  $1,85 \pm 0,18$  m<sup>2</sup>.

Tan solo 15 pacientes (15,8%) tenían edema periférico en el momento de la exploración.

### **Electrocardiograma**

Sesenta y cuatro pacientes (67,4%) estaban en ritmo sinusal. Dieciocho (18,9%) mostraban un ritmo ventricular estimulado (por marcapasos o dispositivo de resincronización cardíaca -TRC-). El resto (n=13, 13,7%) presentaban un electrocardiograma en fibrilación o flúter auricular. No obstante, el número de pacientes totales en fibrilación auricular fue superior, dado que varios pacientes con ritmo estimulado exhibían dicha arritmia como ritmo de base.

La frecuencia cardíaca fue de  $68 \pm 12$  lpm, con un rango comprendido entre 44 y 100 lpm.

Tras descartar aquellos con ritmo estimulado (n=77), la anchura promedio del QRS fue de  $112 \pm 33$  ms. En este grupo, veinticuatro pacientes (31,2%) tenían bloqueo de rama izquierda, la mayoría de ellos con grandes voltajes (amplitud media según criterios de Cornell de  $22,4 \pm 10,3$  mm).

## **Ecocardiograma**

La fracción de eyección media de toda la muestra fue del  $32\pm 12\%$ , con un strain longitudinal global muy reducido de  $-9,0\pm 4,3$  y un desplazamiento medio del anillo mitral de  $7,5\pm 2,6$  mm. Ocho pacientes (8,4%) presentaron fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada (definida como una fracción de eyección  $\geq 50\%$ ).

Los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo fueron  $175,5\pm 72,5$  mL y  $125,0\pm 67,6$  mL, con valores indexados de  $92,9\pm 35,2$  mL/m<sup>2</sup> y  $65,3\pm 33,0$  mL/m<sup>2</sup>, respectivamente. El volumen auricular medio fue de  $103,4\pm 40,4$  mL (indexado,  $56,7\pm 22,5$  mL/m<sup>2</sup>).

El valor medio de la onda E fue de  $77,2\pm 29,8$  cm/s. La onda A fue de  $71,0\pm 28,3$  cm/s. Respecto a la onda e', la media fue de  $4,7\pm 1,7$  cm/s. El valor promedio del cociente E/e' fue de  $17,9\pm 8,4$ . El tiempo de relajación isovolumétrica fue de  $128,4\pm 47,4$  ms.

Se detectó insuficiencia tricuspídea en 50 pacientes, con una velocidad máxima de  $278\pm 50$  cm/s.

En cuanto a la función del ventrículo derecho, el TAPSE medio fue de  $16,6\pm 4,6$  mm y la onda S (Doppler tisular del anillo lateral tricúspide)  $9,3\pm 2,5$  cm/s.

Veintiún pacientes (22%) tenían insuficiencia mitral moderada y 13 (14%) insuficiencia mitral severa en el momento de la inclusión.

### **Parámetros analíticos**

En lo referente al hemograma, la hemoglobina media fue de  $13,7 \pm 1,7$  g/dL. La cifra de leucocitos totales fue de  $7.367 \pm 1.717$  por  $\mu\text{L}$ . El recuento de neutrófilos fue de  $4.793 \pm 1.433$  por  $\mu\text{L}$ ,  $64,5 \pm 8,6\%$  del total de leucocitos. En cuanto a los linfocitos, el valor medio fue de  $1.734 \pm 620$  por  $\mu\text{L}$ ,  $23,9 \pm 7,6\%$  del total de glóbulos blancos, siendo el cociente neutrófilos/linfocitos de  $3,16 \pm 1,67$ .

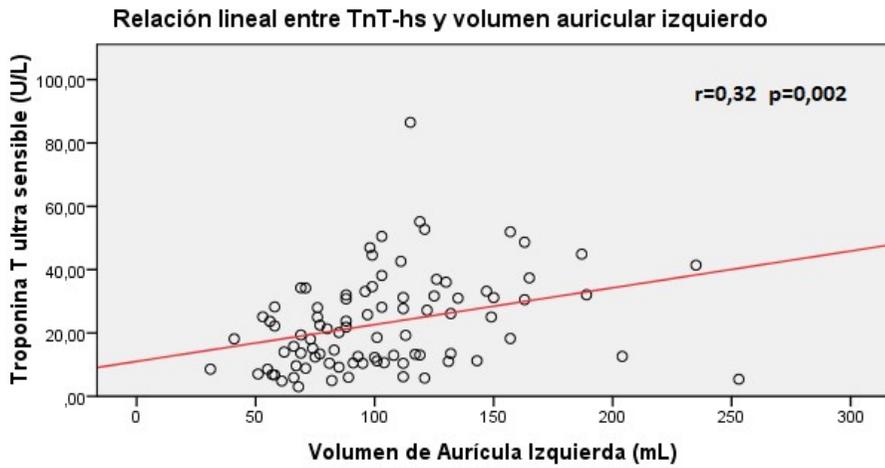
La glucosa basal media fue de  $124 \pm 42$  mg/dL. El valor de la HbA1c fue de  $6,6 \pm 1,2\%$ .

La creatinina media de la muestra fue de  $1,2 \pm 0,5$  mg/dL, con un filtrado glomerular de  $64 \pm 25$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>.

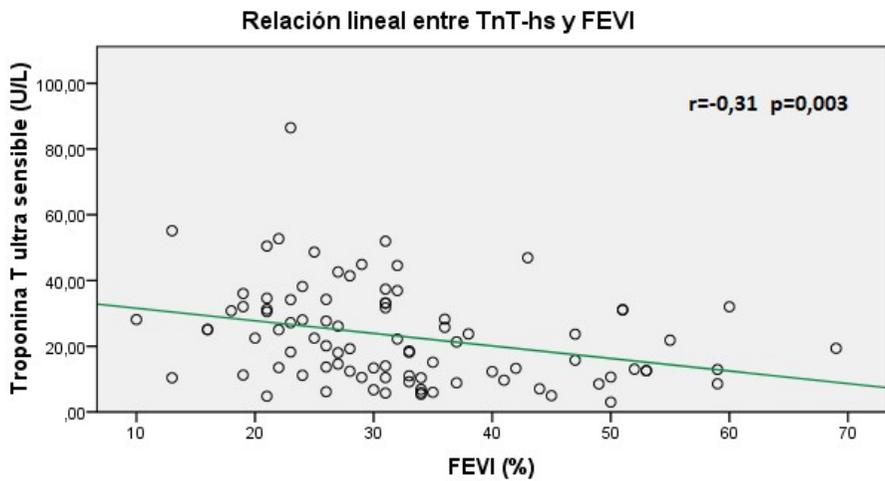
La TnT-hs mostró unos valores de  $23,2 \pm 14,8$  ng/L. El NT-ProBNP presentó una gran asimetría en la población estudiada, con una media de 2.184 pg/mL, mediana de 1.422 pg/mL y un rango intercuartílico de 511-2.443 pg/mL, alcanzando un valor de 16.554 pg/mL en el paciente con niveles plasmáticos más elevados.

Se apreció una relación discreta, pero significativa, entre los niveles de TnT-hs y ciertos parámetros ecocardiográficos, como el volumen auricular izquierdo ( $r=0,32$ ,  $p=0,002$ ), la FEVI ( $r=-0,31$ ,  $p=0,003$ ) y el strain longitudinal ( $r=-0,36$ ,  $p=0,001$ ). Figuras 1.3, 1.4 y 1.5, respectivamente.

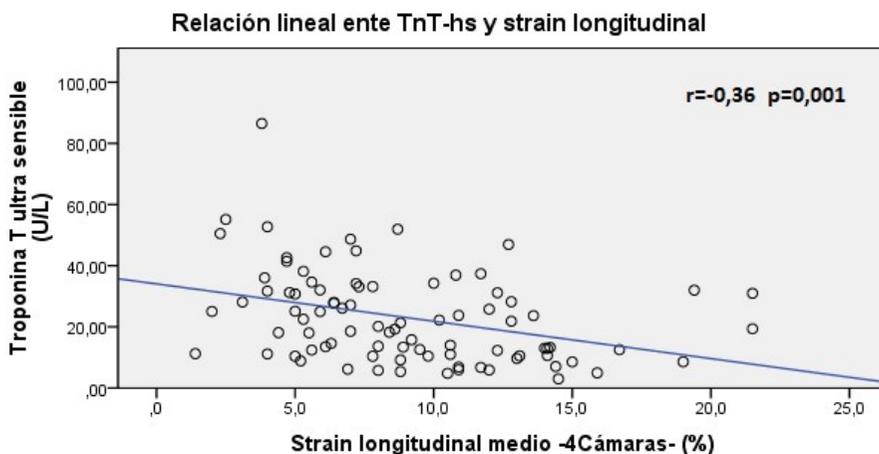
**Figura 1.3.** Relación lineal entre los niveles plasmáticos de TnT-hs y el volumen auricular izquierdo.



**Figura 1.4.** Relación lineal entre los niveles plasmáticos de TnT-hs y la FEVI.

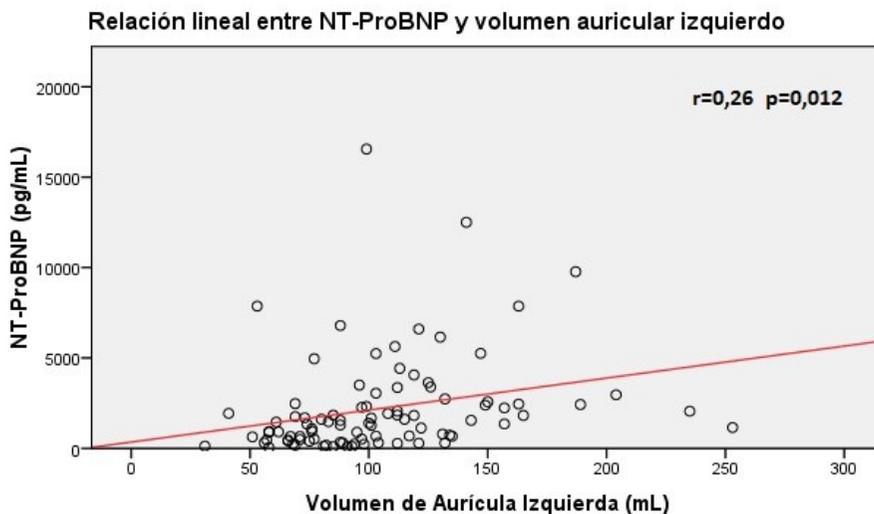


**Figura 1.5.** Relación lineal entre los niveles plasmáticos de TnT-hs y el strain longitudinal.

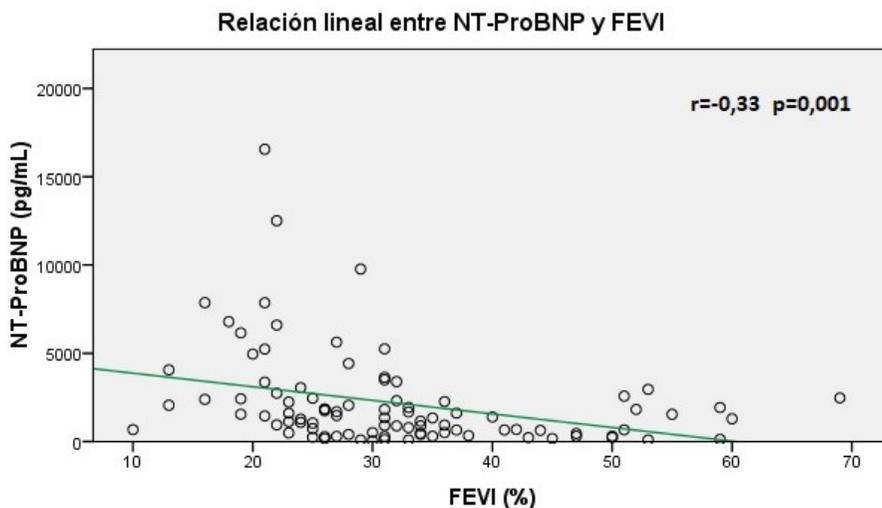


Al igual que lo observado con la TnT-hs, los niveles de NT-ProBNP también mostraron una relación discreta, aunque significativa, con el volumen auricular izquierdo ( $r=0,26$ ,  $p=0,012$ ), la FEVI ( $r=-0,33$ ,  $p=0,001$ ) y el strain longitudinal ( $r=-0,37$ ,  $p<0,001$ ). Figuras 1.6, 1.7 y 1.8, respectivamente.

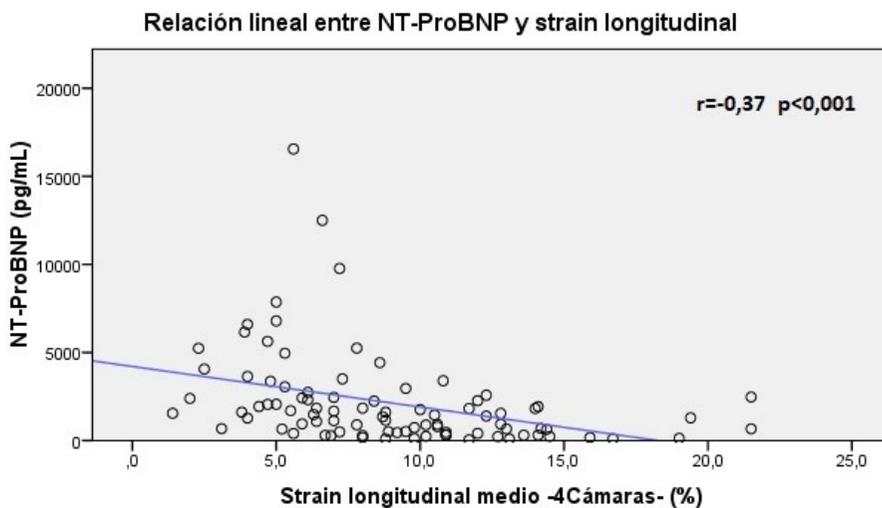
**Figura 1.6.** Relación lineal entre los niveles plasmáticos de NT-ProBNP y el volumen auricular izquierdo.



**Figura 1.7.** Relación lineal entre los niveles plasmáticos de NT-ProBNP y la FEVI.



**Figura 1.8.** Relación lineal entre los niveles plasmáticos de NT-ProBNP y el strain longitudinal.



En lo que respecta a los parámetros lipídicos, el colesterol total fue de  $163\pm 46$  mg/dL, los triglicéridos  $124\pm 51$  mg/dL, el HDL-c  $45\pm 14$  mg/dL y el LDL-c  $93\pm 39$  mg/dL.

Treinta y nueve pacientes (41,1%) presentaron un déficit de hierro absoluto (definido como cifras de Ferritina plasmática  $<100 \mu\text{g/L}$ ). Dos pacientes (2,1%) mostraron un déficit de hierro funcional (catalogado como aquellos que cursan con valores de ferritina plasmática comprendidos entre 100 y 300  $\mu\text{g/L}$  y un índice de saturación de la transferrina inferior al 20%).

### **Tratamiento**

Los pacientes incluidos se encontraban en fase estable, sin modificaciones en el tratamiento diurético durante el mes previo a su inclusión en el estudio y sin ingresos por descompensación de la IC durante los 4 meses anteriores.

El 95,8% (n=91) recibía tratamiento betabloqueante; la causa para no administrarlo en los cuatro pacientes restantes fue una broncopatía obstructiva severa. Se empleó ivabradina en 12 casos (12,6%), asociado al tratamiento betabloqueante en todos ellos.

El 89,5% (n=85) estaba tratado con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs) o con antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II (ARA-II). Los primeros se emplearon en 66 pacientes (69,5% de la muestra) y los segundos en 19 pacientes (20%).

Respecto a los antagonistas de los mineralocorticoides, se administraron en 68 pacientes (71,6%). Veinticinco pacientes (26,3%) recibieron espironolactona y cuarenta y tres (45,2%) eplerenona.

La mayoría de los pacientes se encontraba bajo tratamiento con diuréticos de asa en el momento de la inclusión (n=93, 97,9%).

Tan solo 10 pacientes (10,5%) recibieron tratamiento con antagonistas del calcio, siendo dihidropiridínicos en la mayoría de casos (n=9, 9,5%).

Cincuenta y seis pacientes (59%) tomaban fármacos hipolipemiantes, siendo estatinas en la mayor parte de ellos (n=54, 56,8%). Los dos pacientes restantes recibían ezetimiba.

El grupo farmacológico antidiabético más empleado fueron las biguanidas (n=25, 26,3%), seguido de la insulina (n=16, 16,8%) y, muy de lejos, por las sulfonilureas (n=3, 3,2% y las glitazonas (n=1, 1,1%). Ningún paciente se encontraba bajo tratamiento con inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2) ni con análogos del péptido similar al glucagón (GLP-1) en el momento de la inclusión.

En cuanto al resto de fármacos, cinco pacientes (5,3%) estaban tratados con nitratos, 18 con digoxina (19%), 4 (4,2%) con alfa-bloqueantes y 18 (19%) con antidepresivos. En relación con los antiarrítmicos, 6 pacientes (6,3%) tomaban amiodarona y ninguno dronedarona.

Respecto al tratamiento no farmacológico, en el momento de la inclusión en el estudio, 21 pacientes (22,1%) tenían implantados dispositivos. Doce (12,6%) portaban un desfibrilador automático implantable (DAI), nueve (9,5%) llevaban un DAI asociado a TRC y uno (1,1%) tenía un dispositivo de TRC sin desfibrilador.

## **Pronóstico**

La mediana de seguimiento fue de 544 días (18 meses), rango intercuartílico de 285-688 días (9-23 meses), con un rango comprendido entre 67 y 825 días (de 2 a 27 meses).

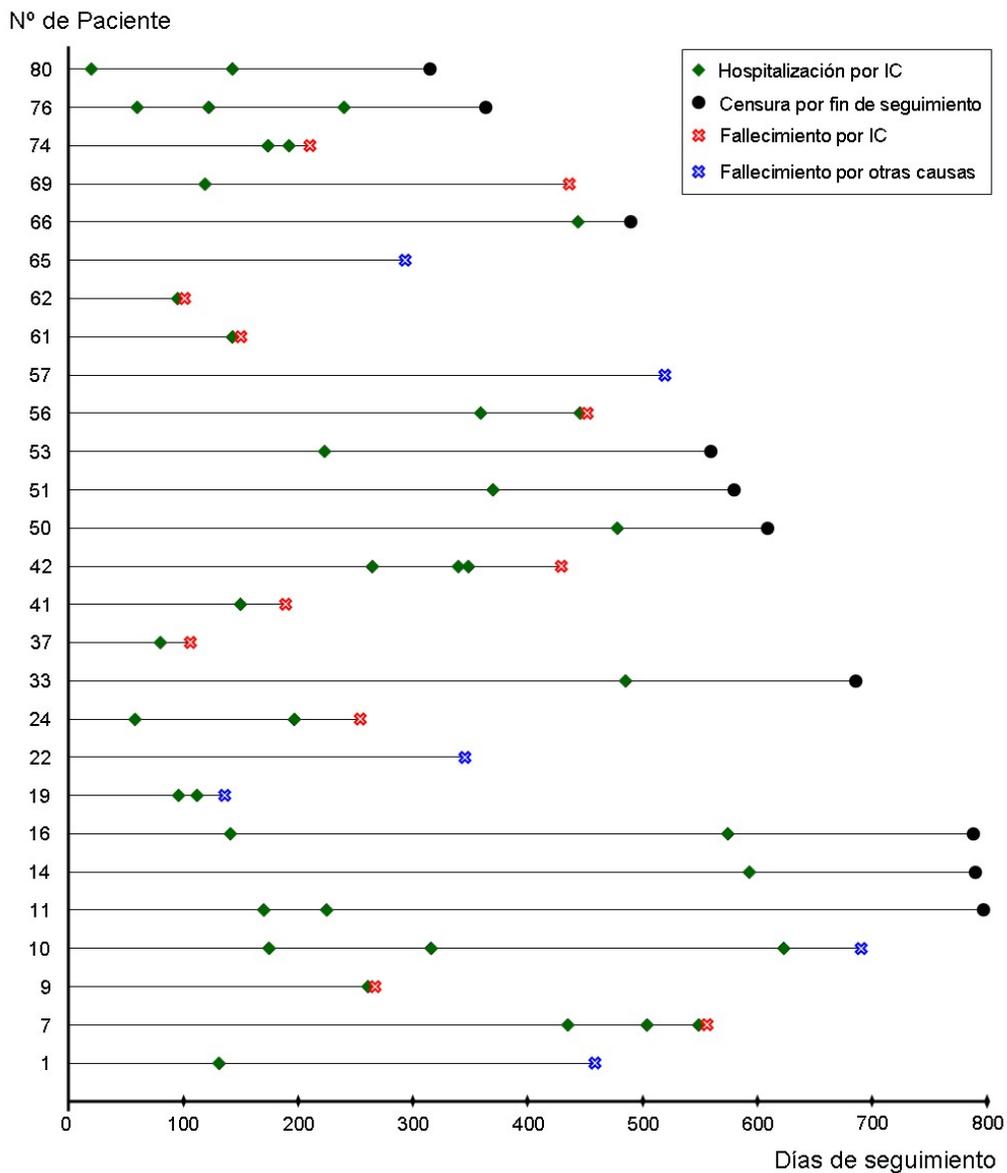
Se documentaron un total de 95 ingresos hospitalarios a lo largo del seguimiento. La causa más frecuente de hospitalización fue la reagudización de la IC, siendo el 41,1% del total de los eventos registrados (n=39). Estos 39 episodios de IC aguda se agruparon en 24 pacientes, que padecieron entre 1 y 3 eventos cada uno, con una media de 1,6 y una moda de 2 ingresos por paciente. En cuanto a los 56 ingresos por causas diferentes a la reagudización de IC, destacan, por orden de frecuencia, la patología aguda respiratoria (bronquitis, broncoespasmo, reagudización de EPOC y neumonía) con 13 casos (13,7% del total), seguido de los eventos cardiovasculares isquémicos (ictus y embolias periféricas) o hemorrágicos (digestivos e intracraneales), con un total de 10 casos (9,5%), siendo 6 isquémicos y 4 hemorrágicos. Otras causas menos frecuentes que motivaron ingreso hospitalario urgente fueron las neoplasias, traumatismos, colecistitis y reagudización de insuficiencia renal crónica.

Dentro de los 56 episodios de ingreso por causa diferente a reagudización de la IC se incluyen aquellos episodios de ingreso electivo (no urgente) para realizar determinados procedimientos quirúrgicos, como los ingresos programados para implante de DAI o TRC (n=8), recambio de generador de marcapasos, DAI o TRC implantado previamente, por agotamiento de la batería (n=2), realización de cateterismo (n=2), implante de MitraClip (n=2), cirugía electiva del aparato digestivo (hernia inguinal, n=1; colecistectomía, n=1) y cirugía electiva traumatológica (prótesis de rodilla, n=1).

Durante el seguimiento fallecieron el 17,9% de los pacientes incluidos (n=17). La causa más frecuente de mortalidad fue la progresión de la IC (64,7% del total, n=11). Todos los pacientes fallecidos por IC presentaron al menos un ingreso previo por reagudización de IC. La segunda causa de mortalidad, por orden de frecuencia, fue la patología neoplásica (n=3, 17,6%). Los otros 3 episodios de fallecimiento se debieron a ictus, shock séptico y hematoma subdural traumático.

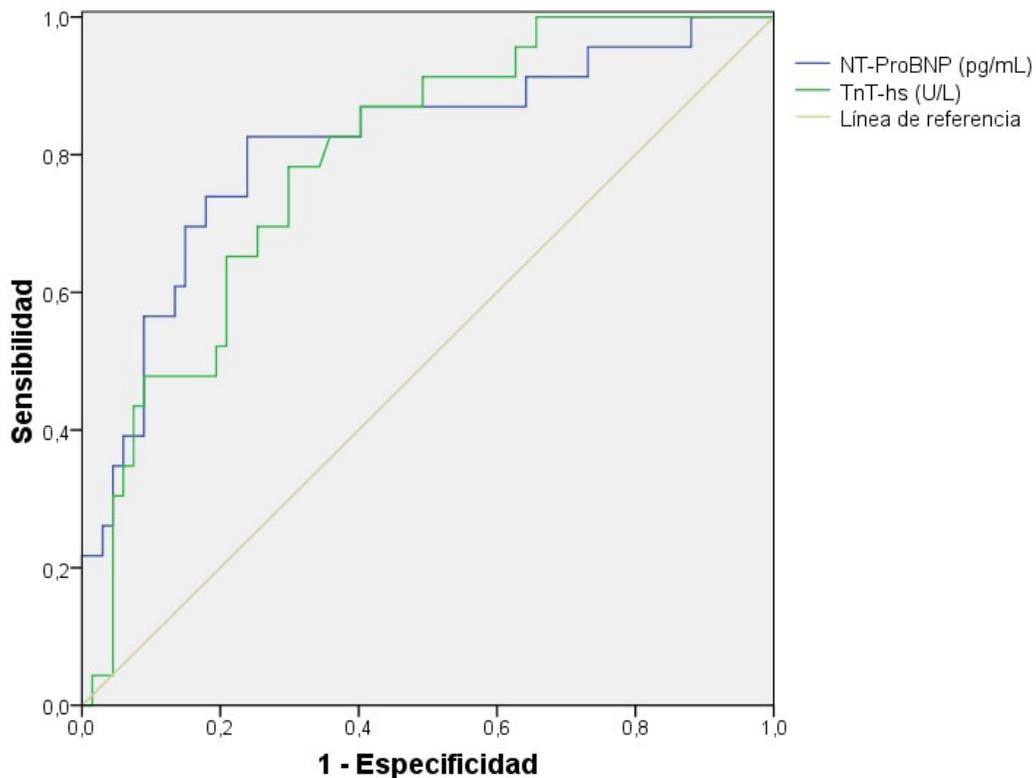
El compuesto ingreso por reagudización de IC o mortalidad por cualquier causa se presentó en 27 pacientes (28,4%), tal y como puede apreciarse en la figura 1.9. Durante el primer año de seguimiento, la tasa de ingreso por descompensación de la IC fue del 18% (IC 95% 11,1%-27,4%).

**Figura 1.9.** Representación gráfica de todos los eventos adversos (fallecimiento u hospitalización por IC) hasta el final del seguimiento, incluyendo los sucesos recurrentes.



Tanto la TnT-hs como el NT-ProBNP se comportaron como marcadores pronóstico en esta población. Los pacientes que reingresaron por descompensación de la IC durante el seguimiento tenían valores significativamente superiores de TnT-hs y NT-ProBNP en el momento de la inclusión (33,2 U/L vs 19,8 U/L,  $p < 0,001$  y 4.570 pg/dL vs 1.366 pg/dL,  $p = 0,001$ , respectivamente). Del mismo modo, los niveles plasmáticos de estos biomarcadores eran mayores en aquellos que fallecieron por IC (36,7 U/L vs 21,5 U/L,  $p = 0,002$  y 5.484 pg/dL vs 1.747 pg/dL,  $p = 0,006$ , respectivamente). De hecho, tener un valor de TnT-hs superior a la mediana de la muestra (21,31 U/L) se relacionó con mayor riesgo tanto de ingreso por IC ( $p < 0,001$ ) como de mortalidad por causa cardiovascular ( $p = 0,004$ ). Asimismo, niveles superiores al percentil 50 de NT-ProBNP (1.423 pg/dL) se asociaron con mayor tasa de ingreso por IC ( $p < 0,001$ ) y mortalidad por causa cardiovascular ( $p = 0,004$ ). El análisis del compuesto *“hospitalización por IC o mortalidad cardiovascular”* mediante las curvas ROC demuestra un AUC=0,80 (0,70-0,89),  $p < 0,001$  para la TnT-hs y un AUC=0,83 (0,72-0,93),  $p < 0,001$  para el NT-ProBNP. Se proponen como puntos de corte óptimos el valor 25,0 U/L para la TnT-hs (sensibilidad 78%, especificidad 71%) y 1.830 pg/dL para el NT-ProBNP (sensibilidad 83%, especificidad 77%).

**Figura 1.10.** Poder discriminativo de las variables NT-ProBNP y TnT-hs para el compuesto hospitalización por IC o mortalidad cardiovascular.



NT-ProBNP: Fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; TnT-hs: troponina T de alta sensibilidad.

## DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este trabajo son: 1) Los pacientes estables atendidos en una unidad de IC presentan un número elevado de factores de riesgo cardiovascular y un tratamiento farmacológico acorde con lo especificado en las Guías de Práctica Clínica vigentes en la actualidad, 2) la descompensación de la IC constituye la causa más frecuente de ingreso hospitalario en este grupo, con una tasa del 18% anual y 3) los biomarcadores clásicos (TnT-hs y NT-ProBNP) muestran una relación estadísticamente significativa con parámetros ecocardiográficos y clínicos, existiendo una fuerte asociación entre niveles plasmáticos elevados y el desarrollo de eventos adversos durante el seguimiento.

Dado que ningún paciente rechazó la firma del consentimiento informado y la inclusión en el estudio, se descarta la presencia de un sesgo de selección en los pacientes, más allá del que puedan motivar los propios criterios de inclusión y exclusión.

La mediana de supervivencia de los pacientes con IC ronda los 4 años tras el diagnóstico. Está descrito que, durante el primer año, un 40% de ellos presenta un reingreso por descompensación de la IC<sup>16</sup>. En nuestro estudio, la tasa de ingreso por agudización de IC durante los primeros 12 meses fue del 18%. Esta mejoría se justifica por haber seleccionado únicamente pacientes estables en el momento de la inclusión, así como por una serie de medidas relacionadas con la atención de los pacientes en una unidad especializada de IC, donde se realiza un abordaje multidisciplinar dedicando un mayor tiempo a cada uno y optimizando el tratamiento farmacológico, el cual alcanzó un porcentaje de empleo de betabloqueantes e inhibidores del sistema renina-angiotensina-

aldosterona superior a lo observado en consultas de cardiología general, tal y como se demuestra en diversas publicaciones previas<sup>132, 134</sup>. No obstante, a pesar de haber definido a esta población como “estable”, se debe tener en cuenta que un número no desdeñable de pacientes presentó una descompensación de su IC, precisando ingreso hospitalario. De hecho, la reagudización de la IC constituyó la causa más frecuente tanto de hospitalización como de mortalidad en la muestra estudiada.

Habitualmente solemos asociar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCRV) con el desarrollo de ciertas patologías concretas, como la cardiopatía isquémica y el ictus. Es por esto que, a primera vista, puede resultar sorprendente la elevada tasa de FRCV observada en la muestra de pacientes con IC. Sin embargo, las cifras son similares a las reportadas en registros tanto europeos como americanos<sup>135-137</sup>. Quizás sea llamativo encontrar un 45% de pacientes diabéticos, dado que la prevalencia descrita en registros españoles es del 34%<sup>138</sup>, pero ha de tenerse en cuenta el elevado índice de masa corporal de nuestros pacientes (casi un 50% de ellos con un índice superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>), que puede favorecer la aparición de resistencia insulínica. Recientemente se ha introducido el término “miocardiopatía diabética”, que constituye una causa cada vez más frecuente de IC y que está íntimamente relacionada con la hipergucemia, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina<sup>139</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis de esta miocardiopatía diabética incluyen alteraciones en diversas vías metabólicas que producen disfunción endotelial, lipotoxicidad, liberación de radicales libres de oxígeno, destrucción de fibras contráctiles y fibrosis miocárdica y son capaces de generar tanto una IC con fracción de eyección conservada como una IC con disfunción sistólica. Por tanto, resulta lógico descubrir una elevada tasa de

FRCV en la muestra de pacientes, puesto que existe una relación directa de los mismos con el desarrollo de una cardiopatía estructural capaz de desencadenar la IC.

Las excelentes cifras de hemoglobina y filtrado glomerular objetivadas en la muestra están condicionadas por los propios criterios de inclusión y exclusión del estudio, dado que se excluyeron del mismo aquellos pacientes con valores inferiores a 10 g/dL de hemoglobina o con insuficiencia renal en estadíos 4 o 5.

Generalmente, los niveles plasmáticos de TnT-hs suelen estar elevados en pacientes con IC crónica. Este incremento se ha relacionado con una reducción progresiva de miocardiocitos, que son remplazados por tejido fibrótico. Por este motivo se ha propuesto a la TnT-hs como biomarcador de fibrosis miocárdica<sup>140</sup>. La relación inversa que hemos observado entre los valores de TnT-hs y ciertos parámetros ecocardiográficos relacionados con la función sistólica, como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o el strain longitudinal, apoya esta teoría. Valores más elevados de TnT-hs indican la existencia de un mayor daño miocárdico y, por consiguiente, mayor disfunción sistólica. Por otra parte, la asociación positiva de esta molécula con el volumen auricular izquierdo sugiere una relación directa entre dicho biomarcador y la función diastólica. A nivel auricular, la elevación crónica de la presión intracavitaria favorece la dilatación y el remodelado miocárdico (con el consiguiente daño celular, destrucción de células contráctiles, liberación de TnT-hs al torrente circulatorio y fibrosis). Por todo esto, la TnT-hs no sólo resulta de utilidad para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio, sino que aporta una información relevante en pacientes con IC estable al estar relacionada tanto con la función sistólica como con la diastólica.

Del mismo modo, la asociación observada entre los niveles plasmáticos del NT-ProBNP y los parámetros ecocardiográficos aporta una información relevante. La síntesis de péptidos natriuréticos se incrementa conforme lo hace la presión ejercida sobre la pared miocárdica, produciendo un estiramiento de la misma tanto a nivel auricular como ventricular<sup>141</sup>. Esta apreciación nos hace pensar que la dilatación de la aurícula izquierda, hallazgo fácilmente reconocible en una exploración ecocardiográfica rutinaria, podría interpretarse como un marcador morfológico de precarga elevada.

En nuestro estudio, uno de los datos más llamativos respecto al tratamiento es la existencia de dos pacientes que no tomaban diuréticos de asa en el momento de la inclusión, lo cual puede resultar inesperado, dado que se excluyeron del mismo aquellos pacientes en Clase Funcional I de la NYHA. Sin embargo, este hecho tiene su explicación. Ambos pacientes presentaban una IC con fracción de eyección recuperada. Años antes de la inclusión tuvieron disfunción sistólica severa, con mejoría posterior de la misma, hasta llegar a valores de fracción de eyección >50%, tras recibir tratamiento farmacológico óptimo (con IECA, beta-bloqueantes, antialdosterónicos y diuréticos en un caso y ARA-II *–por intolerancia a los IECAs debido a la aparición de tos seca–*, beta-bloqueantes y diuréticos en el otro). Los dos mostraban tendencia a la hipotensión arterial y se encontraban en clase funcional II, sin datos congestivos. Es por esto que, en ambos casos, se priorizó el mantenimiento de la terapia anti Renina-Angiotensina-Aldosterona y beta-bloqueante, por encima del tratamiento diurético, con la intención de evitar el desarrollo, nuevamente, de disfunción sistólica, siguiendo las recomendaciones de algunos autores para el manejo de los pacientes con IC y fracción de eyección recuperada<sup>142, 143</sup>. De hecho, tal y como indicaban los criterios de exclusión, llevaban más de un mes

sin recibir tratamiento diurético. Además, ninguno de ellos presentó un ingreso por descompensación de IC o mortalidad durante el seguimiento.

La inclusión de los pacientes se realizó durante un período de tiempo previo a la comercialización del sacubitrilo/valsartán, un fármaco que ha demostrado una reducción de eventos en este tipo de pacientes estables, incluida la mortalidad<sup>144</sup>. Por este motivo, ningún paciente de la muestra estaba siendo tratado con dicha medicación.

Tal y como se ha comentado con anterioridad, el 45% de los pacientes de la muestra eran diabéticos. Ninguno de ellos recibía tratamiento con inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2) en el momento de la inclusión. Al igual que ocurrió con el sacubitrilo/valsartán, la fecha de inclusión de los pacientes fue anterior a la publicación de los grandes estudios<sup>145-147</sup>, en los que se demostró una reducción de la hospitalización por IC en pacientes diabéticos tratados con i-SGLT2. Dichos resultados han sido comprobados en estudios en vida real, confirmando así el beneficio clínico de este grupo terapéutico<sup>148, 149</sup>. Los estudios LEADER y SUSTAIN-6 demostraron una reducción del compuesto de eventos cardiovasculares adversos en pacientes diabéticos tratados con péptidos similares al glucagón tipo 1 (GLP-1). No obstante, a diferencia de lo ocurrido con los i-SGLT2, su empleo no se asoció con una reducción de la hospitalización por IC<sup>150, 151</sup>. Ninguno de nuestros pacientes recibía GLP-1 en el momento de la inclusión.

En el estudio ATHENA se apreció una reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y por arritmia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular tratados con dronedarona<sup>152</sup>. Sin embargo, tal y como demostró el estudio

ANDROMEDA, su empleo está contraindicado en pacientes con disfunción sistólica o mala clase funcional (III – IV / IV), en quienes genera un incremento de la mortalidad de forma significativa<sup>153</sup>. Debido a esta alerta, ningún paciente de la muestra recibía dicho tratamiento farmacológico.

Sin embargo, no siempre se realizan las cosas de forma correcta. Al analizar los datos de los cuatro pacientes que no recibieron terapia betabloqueante (todos ellos con contraindicación por broncopatía obstructiva severa), se apreció que 2 de ellos tenían una FEVI <35% y que ambos presentaban una frecuencia cardiaca (FC) basal >70 lpm (80 y 82 lpm, respectivamente). Ninguno de ellos estaba siendo tratado con ivabradina, en contra de las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Este hecho confirma la existencia de un margen de mejora en nuestra práctica clínica diaria y la necesidad de luchar activamente contra la inercia terapéutica, con vistas a optimizar, aún más, el tratamiento de los pacientes con IC. Del mismo modo, la presencia de un cierto porcentaje de pacientes con hábito tabáquico actual requiere de una atención integral del paciente, que no esté focalizada únicamente en la optimización de la terapia farmacológica.

Se observó un déficit de hierro en el 43,2% de los pacientes (absoluto en el 41,1% y funcional en el 2,1%). Estos valores son similares a lo descrito por Jankowska et al. en 2.010<sup>154</sup>, en cuyo análisis encontraron una tasa del 37±4%. Este elevado porcentaje recalca la importancia de buscar activamente y tratar dicha deficiencia, mediante la infusión de hierro intravenoso, ya que se ha demostrado una reducción significativa de eventos adversos con esta terapia<sup>155</sup>.

Tal y como se ha descrito en estudios previos<sup>156, 157</sup>, la TnT-hs y el NT-ProBNP se comportan como excelentes marcadores pronóstico, capaces de discriminar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos adversos durante el seguimiento. Sin embargo, ninguna molécula posee un valor predictivo positivo y negativo del 100%, lo cual nos anima a buscar nuevos biomarcadores que aporten datos de interés para el seguimiento de los pacientes.

Actualmente entendemos la IC como una entidad clínica en la que se aplican terapias de forma escalonada, empezando por la administración de fármacos y finalizando en el trasplante cardíaco o las asistencias ventriculares como terapia de destino. Entre medias se encuentran la terapia de resincronización cardíaca y el implante de otros dispositivos (DAI, MitraClip... etc). Llama la atención el escaso número de pacientes portadores de DAI (22%) y de TRC (11%) en el momento de la inclusión. No obstante, varios pacientes ingresaron durante el seguimiento clínico para proceder al implante de dichos dispositivos. Al término del estudio, el 30,5% de los pacientes (n=29) eran portadores de un DAI y/o TRC.

### **Limitaciones**

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. La primera está en relación con el hecho de haber seleccionado la muestra en una unidad especializada de IC, escogiendo únicamente aquellos pacientes que se encontraban en fase estable, por lo que los resultados obtenidos podrían no ser representativos de la totalidad de sujetos diagnosticados de IC. La segunda radica en los propios criterios inclusión y exclusión, de forma que el número de ingresos causados por broncopatías (que en nuestra serie abarcó al 13,7% de la muestra), podría estar infravalorado al haber descartado a aquellos con enfermedad pulmonar

moderada o severa. Tercero, tan sólo disponemos de datos acerca del tratamiento en el momento de la inclusión en el estudio. Por tanto, desconocemos si alguno de los pacientes recibió tratamiento con sacubitrilo/valsartán o con i-SGLT2 durante el seguimiento, lo cual podría haber influido en la tasa de eventos adversos (tanto en las hospitalizaciones por IC como en la mortalidad).

## CONCLUSIONES

- Los pacientes estables atendidos en una unidad especializada de IC presentan un elevado número de factores de riesgo cardiovascular, lo cual podría influir negativamente en el desarrollo de eventos adversos durante el seguimiento.
- La reagudización de la IC constituye la causa más frecuente de hospitalización en los pacientes con IC etiquetados como estables. En esta población, casi uno de cada cinco pacientes presenta un evento durante el primer año de seguimiento.
- Se demuestra la existencia de una relación débil, aunque significativa, entre los niveles plasmáticos de TnT-hs y NT-ProBNP y diversos parámetros obtenidos por ecocardiografía, como la FEVI, el strain longitudinal y el tamaño auricular izquierdo. Además, existe una fuerte asociación entre los valores elevados de dichos biomarcadores y el desarrollo de eventos adversos durante el seguimiento.
- El tratamiento empleado concuerda con las especificaciones de las Guías de Práctica Clínica vigentes. No obstante, existe un cierto margen de mejora tanto en la aplicación de terapias farmacológicas como no farmacológicas, que podría mejorar el pronóstico de los pacientes.



## CAPÍTULO 2:

**Syndecan-1: poder discriminativo para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes estables y relación con otras variables.**



## ABSTRACT

### Background

Syndecan-1 is a major component of the glycocalyx, a carbohydrate-rich layer lining the vascular endothelium. Endothelial glycocalyx contributes to the permeability of the vascular endothelium and could be a biomarker of clinical utility in patients with heart failure.

### Objectives

We sought to investigate the utility of blood levels of Syndecan-1 for the diagnosis of heart failure in stable patients and the relationship between Syndecan-1 and other clinical, electrocardiographic, echocardiographic and analytical parameters, including inflammatory cytokines.

### Methods

Ninety-five patients with stable heart failure (8 with preserved ejection fraction) and 24 matched controls were included. Blood concentrations of Syndecan-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP and ST2 were measured by ELISA. Discriminative power was analyzed with a receiver operator curve. Linear regression analysis was done with the least squares method (r-Pearson). Values were log<sub>2</sub> transformed when necessary to obtain a normal distribution.

### Results

Syndecan-1 showed a moderate discriminative power for the diagnosis of heart failure in stable patients, c-statistic 0.66 (0.54-0.78), p=0.01. Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) was linearly related to some inflammatory cytokines: IL-1 $\beta$  (r=0.47, p=0.009), IL-6 (r=0.44, p<0.001) and TNF- $\alpha$  (r=0.67, p=0.025). Patients were segregated

into two groups depending on levels above or below the median of  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ . There were no differences with other parameters except for the presence of higher admissions for heart failure throughout the year prior to inclusion in the group with elevated levels of Syndecan-1 (55.3% vs 25%,  $p=0.005$ ).

### **Conclusions**

Blood level of Syndecan-1 has moderate discriminative power for the diagnosis of heart failure. There is a significant linear relationship between Syndecan-1 and inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ ).

## RESUMEN ESTRUCTURADO:

### **Antecedentes**

El Syndecan-1 es el mayor componente del glicocálix, una capa rica en carbohidratos que tapiza el interior del endotelio vascular. El glicocálix endotelial contribuye a regular la permeabilidad del endotelio y podría comportarse como biomarcador de utilidad clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca.

### **Objetivos**

El objetivo del estudio fue investigar la utilidad de los niveles plasmáticos de Syndecan-1 para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca (IC) y su relación con otros parámetros clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y analíticos, incluyendo citoquinas inflamatorias.

### **Métodos**

Se seleccionaron 95 pacientes con IC estable (8 de ellos con fracción de eyección preservada) y 24 controles emparejados. Se midieron las concentraciones plasmáticas de Syndecan-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR-hs y ST2 mediante la técnica ELISA. El poder discriminativo para el diagnóstico se evaluó con la curva característica operativa del receptor. El análisis de regresión lineal se comprobó mediante la recta de mínimos cuadrados ( $r$  de Pearson). Se realizó una transformación logarítmica en base 2 de los biomarcadores para obtener una distribución normal.

## **Resultados**

El Syndecan-1 mostró un poder discriminativo moderado para identificar pacientes con IC estable, con un estadístico C de 0,66 (0,54-0,78),  $p=0,01$ . Se apreció una relación lineal significativa del Syndecan-1 con varias citoquinas inflamatorias: IL-1 $\beta$  ( $r=0,47$ ,  $p=0,009$ ), IL-6 ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ) y TNF- $\alpha$  ( $r=0,67$ ,  $p=0,025$ ). Los pacientes se clasificaron en dos grupos en función del valor de Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) superior o inferior a la mediana. No se encontraron diferencias en el resto de parámetros analizados, salvo la presencia de un mayor porcentaje de ingresos por IC durante el año previo a la inclusión, en el grupo con mayores niveles de Syndecan-1 (55,3% vs 25%,  $p=0,005$ ).

## **Conclusiones**

Los niveles plasmáticos de Syndecan-1 presentan un poder discriminativo moderado para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes estables. Existe una relación significativa entre Syndecan-1 y citoquinas inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ).

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una entidad clínica con elevada prevalencia en nuestro medio. Hasta la fecha se han descrito múltiples marcadores que permiten detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer eventos adversos durante el seguimiento. Es el caso de la frecuencia cardiaca, la fracción amino-terminal del pro péptido natriurético tipo B (NT-ProBNP), las troponinas y la edad<sup>19</sup>.

El glicocálix endotelial es una capa compuesta por glicosaminoglicanos y proteoglicanos que recubre el interior de los vasos sanguíneos y participa en múltiples funciones, tales como la protección de la membrana citoplasmática frente a lesiones físicas o químicas, el reconocimiento de sustancias patógenas, la adherencia celular, la hemostasia, la regulación de la permeabilidad endotelial y procesos de lesión por isquemia/reperfusión<sup>63</sup>. El principal componente del glicocálix es el Syndecan-1. Diversas noxas, como la hipervolemia o la activación de procesos inflamatorios, pueden generar un desprendimiento del glicocálix, con la consiguiente liberación de Syndecan-1 al plasma, que puede cuantificarse<sup>116, 117</sup>.

Durante los últimos años se están describiendo nuevos biomarcadores con carácter pronóstico, que aportan una información adicional en pacientes con insuficiencia cardiaca, como las citoquinas, galectina-3, proteína supresora tumoral tipo 2 soluble (ST2), adrenomedulina, neprilisina y endotelina<sup>20-23, 158</sup>. Estos biomarcadores participan en diferentes vías metabólicas, todas ellas involucradas en la fisiopatología de la IC. Por ejemplo, los péptidos natriuréticos se elevan como consecuencia del estrés mecánico de la pared auricular, consecuencia del incremento de las presiones intracavitarias a nivel

cardiaco<sup>159</sup>; la proteína ST2 soluble se comporta como marcador de los procesos de fibrosis<sup>78</sup>; algunas glicoproteínas solubles, como la Interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), Interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) pertenecen a la familia de citoquinas inflamatorias y su elevación estimula la génesis de radicales libres de oxígeno, la vasodilatación y la activación de metaloproteinasas<sup>71, 97, 160</sup>.

Hasta la fecha no se dispone de un marcador único capaz de cubrir todas las necesidades para evaluar el pronóstico y dirigir el tratamiento en pacientes con IC. Este hecho motiva la búsqueda de nuevos biomarcadores que puedan emplearse conjuntamente para optimizar la evaluación de los pacientes y la toma de decisiones en cuanto al manejo, que permita mejorar el pronóstico de los mismos<sup>161</sup>. En este sentido, el Syndecan-1 podría resultar útil en la evaluación de pacientes con IC crónica estable.

El objetivo del estudio fue investigar la capacidad discriminativa del Syndecan-1 para diagnosticar la IC, en pacientes estables, y analizar las relaciones existentes entre este biomarcador y otros parámetros clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y analíticos que se recogen habitualmente en pacientes con dicha patología.

## MÉTODOS

### Pacientes y diseño del estudio

Se incluyeron prospectivamente pacientes diagnosticados de IC estable, con más de 18 años de edad e independientemente del valor de la fracción de eyección, si cumplían los siguientes criterios: 1) Presentar disnea con el ejercicio (al menos grado funcional II de la NYHA), 2) ingreso hospitalario previo por insuficiencia cardiaca con niveles elevados de NT-proBNP ( $>400$  pg/mL) o disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI  $<40\%$ ) o FEVI  $\geq 40\%$  con al menos 2 de las siguientes anomalías: hipertrofia ventricular izquierda, dilatación auricular izquierda ( $>34$  mL/m<sup>2</sup>), cocientes de las velocidades E/E'  $>13$ , fibrilación auricular, velocidad de regurgitación tricúspide  $>3$  m/s y 3) al menos una determinación de NT-proBNP  $>125$  pg/mL estando el paciente clínicamente estable.

Los criterios de exclusión fueron: 1) afectación valvular aórtica moderada o severa o estenosis mitral, 2) enfermedad pulmonar moderada o severa, 3) concentración de hemoglobina inferior a 10 g/dL 4) insuficiencia renal crónica en estadio 4 o 5, 5) esperanza de vida estimada inferior a 1 año por comorbilidad asociada y 6) rechazo para firmar el consentimiento informado.

Se consideró estable a un paciente si cumplía todos los siguientes criterios: 1) no tener ingreso hospitalario por IC en los últimos 4 meses, 2) ausencia de modificaciones en la pauta de tratamiento diurético en el último mes, 3) no evidencia de cambio clínico reportado por el paciente.

Se incluyeron 24 controles sanos para obtener los niveles sanguíneos normales de Syndecan-1.

El estudio fue aprobado por el comité de ética local y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a su inclusión en el mismo.

### **Procedimientos**

El día de la inclusión, los pacientes recibieron una evaluación clínica completa, incluyendo un electrocardiograma y un ecocardiograma transtorácico. El mismo día se extrajo una muestra de sangre, que se remitió al laboratorio del hospital para evaluar los parámetros sanguíneos habituales, y dos tubos con EDTA (ácido etilen-diamino-tetraacético), que se centrifugaron durante tres minutos para obtener el plasma, el cual se congeló y se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta la realización del análisis por inmunoensayo enzimático (ELISA) del Syndecan-1 (también denominado CD138), interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) y proteína ST2, siguiendo las recomendaciones indicadas por los fabricantes de los kits.

### *Análisis mediante ELISA*

La técnica ELISA (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) es un método colorimétrico en el cual se cuantifica la molécula a estudio mediante un anticuerpo que está enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable (generalmente un cambio de color). El pocillo se recubre con un primer anticuerpo anti-antígeno. Posteriormente se lava el exceso de anticuerpo y se bloquea la muestra con albúmina sérica bovina. Tras realizar tres nuevos lavados, se inyecta el suero del paciente (que contiene el antígeno a estudio). Dicha molécula será reconocida por el primer anticuerpo y retenida en el pocillo. Después se aplica un segundo anticuerpo anti-antígeno marcado con una secuencia de biotina y se añaden la enzima HRP-estreptavidina y el

sustrato enzimático [TMB (3.3',5.5' Tetra-Metil-Bencidina) con  $H_2O_2$ ], procediéndose a incubar durante el tiempo determinado por la casa comercial. Durante ese período se produce una reacción de oxidación que genera una coloración en la muestra. Una vez transcurrido el tiempo necesario, la reacción enzimática se frena mediante una solución stop de ácido sulfúrico y se lee la densidad óptica con un dispositivo de espectrofotometría (ELISA Opsys MR™, DYNEX Technologies) a 450 nm. La concentración de la molécula a estudio es proporcional a la absorbancia del producto formado.

El Syndecan-1 se cuantificó mediante el kit Human CD138 / SYNDECAN-1 ELISA Set de Diaclone, BioNova científica S.L. Los niveles de ST2 soluble se analizaron mediante el kit Human ST2/IL-1 R4 DuoSet de R&D Systems. El valor de la PCR-hs se midió mediante el kit Human C-Reactive Protein / CRP DuoSet de R&D Systems. El TNF- $\alpha$  se cuantificó empleando el kit Human TNF- $\alpha$  ELISA Sets de Diaclone, BioNova científica S.L. La IL-1 $\beta$  se analizó mediante el kit Human IL-1 $\beta$  ELISA Set de Diaclone, BioNova científica S.L. Los valores de IL-6 se midieron mediante el kit Human IL-6 ELISA Set de Diaclone, BioNova científica S.L.

### **Objetivo de evaluación**

El objetivo del estudio fue investigar el poder discriminativo de los niveles plasmáticos de Syndecan-1 para realizar el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes estables y las relaciones existentes entre el Syndecan-1 y parámetros clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y analíticos, incluyendo diversas citoquinas inflamatorias.

## **Análisis estadístico**

El ajuste a una distribución normal de las variables continuas se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. En el caso de que una variable no siguiera una distribución normal, se realizó una transformación logarítmica en base 2, volviendo a comprobar la normalidad con la misma prueba. Las variables continuas se muestran como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RI). Las variables categóricas aparecen como números absolutos y porcentaje con respecto al total. La comparación entre las variables continuas se realizó con la prueba *t-Student* para muestras independientes, realizando previamente la prueba no paramétrica F de Snedecor para comprobar el supuesto de homogeneidad de las variables y aplicando el ajuste de Levene en los casos que no cumplieran dicho supuesto. La comparación de las variables categóricas se realizó con la prueba de *Chi cuadrado*, sin corrección de continuidad (prueba exacta de Fisher, en los casos precisos). La relación entre variables cuantitativas se analizó con la gráfica de dispersión, buscando relaciones lineales y no lineales. El análisis de regresión lineal se realizó con la recta de mínimos cuadrados (*r* de Pearson). El área bajo la curva característica de operación del receptor (AUC o curva ROC) se calculó mediante el estadístico C. Se consideró un poder discriminativo malo en caso de obtener un valor de AUC comprendido entre 0,50 y 0,60; moderado entre 0,61 y 0,75; bueno entre 0,76 y 0,90; muy bueno entre 0,90 y 0,96 y excelente  $\geq 0,97$ .

Los cálculos se realizaron con el paquete de datos estadísticos SPSS Statistics, Versión 18.0 (SPSS Ibérica, Madrid, España). En todos los casos, los intervalos de confianza aplicados fueron del 95%. Se aceptó como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En total se incluyeron 95 pacientes y 24 controles sanos. Ninguno de los pacientes que cumplía los criterios de inclusión para el estudio rechazó firmar el consentimiento informado.

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 2.1.

**Tabla 2.1.** Características basales de los pacientes.

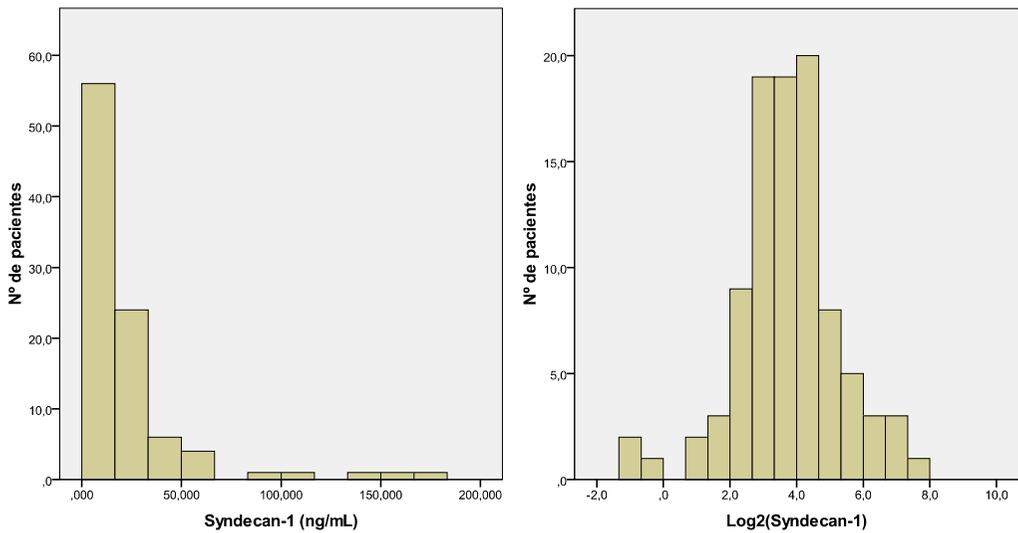
| <b>Factores de riesgo</b>           |         |
|-------------------------------------|---------|
| Edad (años)                         | 70±11   |
| Sexo (varones), n (%)               | 67 (71) |
| Hipertensión arterial, n (%)        | 63 (66) |
| Fumador actual, n (%)               | 9 (9)   |
| Diabetes mellitus, n (%)            | 43 (45) |
| <b>Historia previa</b>              |         |
| Etiología isquémica, n (%)          | 38 (40) |
| ICP previa, n (%)                   | 14 (16) |
| Revascularización quirúrgica, n (%) | 15 (17) |
| <b>Ritmo cardiaco</b>               |         |
| Ritmo sinusal, n (%)                | 64 (68) |
| <b>Clase Funcional (NYHA)</b>       |         |
| II                                  | 61 (64) |
| III                                 | 33 (35) |
| IV                                  | 1 (1)   |

| <b>Datos ecocardiográficos</b>                                  |         |
|---|---------|
| Volumen telediastólico (mL)                                     | 175±73  |
| Volumen telesistólico (mL)                                      | 125±68  |
| Fracción de eyección (%)  | 32±12   |
| Fracción de eyección >50%, n (%)                                | 8 (8)   |
| Regurgitación mitral ausente o ligera, n (%)                    | 59 (63) |
| Regurgitación mitral moderada, n (%)                            | 21 (23) |
| Regurgitación mitral severa, n (%)                              | 13 (14) |
| <b>Fármacos</b>   |         |
| β-bloqueantes, n (%)  | 91 (96) |
| Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, n (%) | 66 (69) |
| Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, n (%)     | 19 (20) |
| Espironolactona, n (%)  | 25 (26) |
| Eplerenona, n (%)   | 43 (45) |
| Diuréticos, n (%)   | 93 (98) |
| Estatinas, n (%)  | 54 (57) |
| <b>Dispositivos</b>   |         |
| Terapia de resincronización cardíaca, n (%)                     | 10 (11) |
| Desfibrilador automático implantable, n (%)                     | 21 (22) |

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo; NYHA: New York Heart Association.

La variable Syndecan-1 no cumplía criterios de distribución normal ( $p < 0,001$ ), por lo que se realizó una transformación logarítmica en base 2:  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  (figura 2.1). Tras comprobar que esta nueva variable sí se ajustaba a los criterios de normalidad ( $p = 0,200$ ), se empleó para realizar los cálculos oportunos.

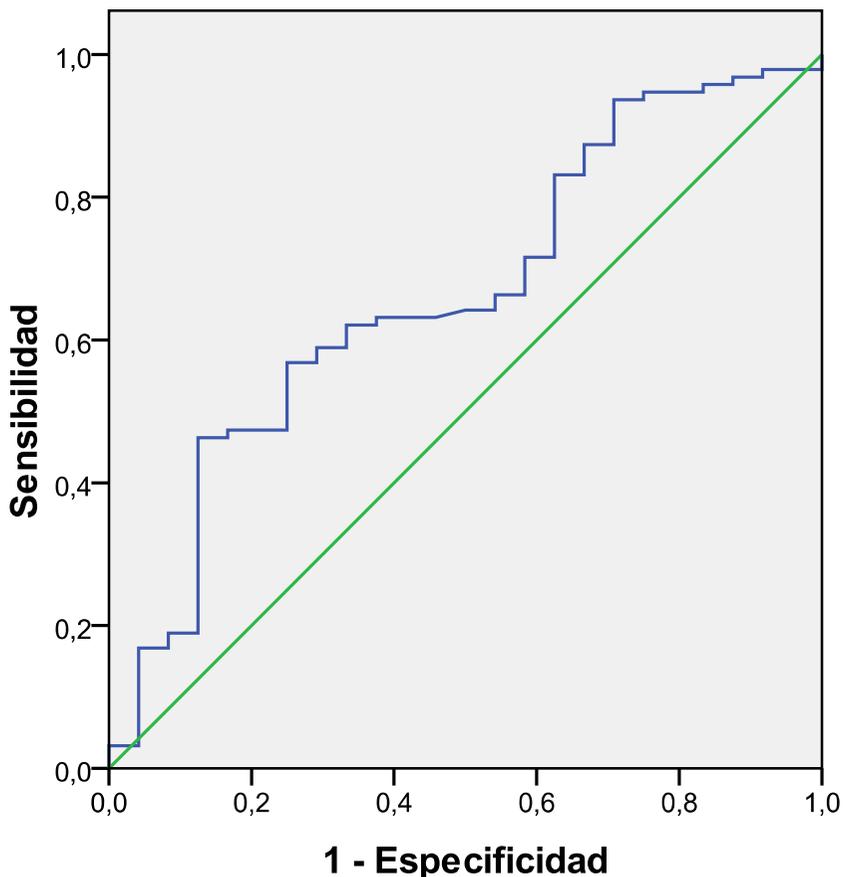
**Figura 2.1.** Histogramas con los valores observados de las variables Syndecan-1 y  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ .



En los sujetos libres de patología cardiovascular (grupo control) se procedió, igualmente, a la transformación logarítmica en base 2 de la variable Syndecan-1.

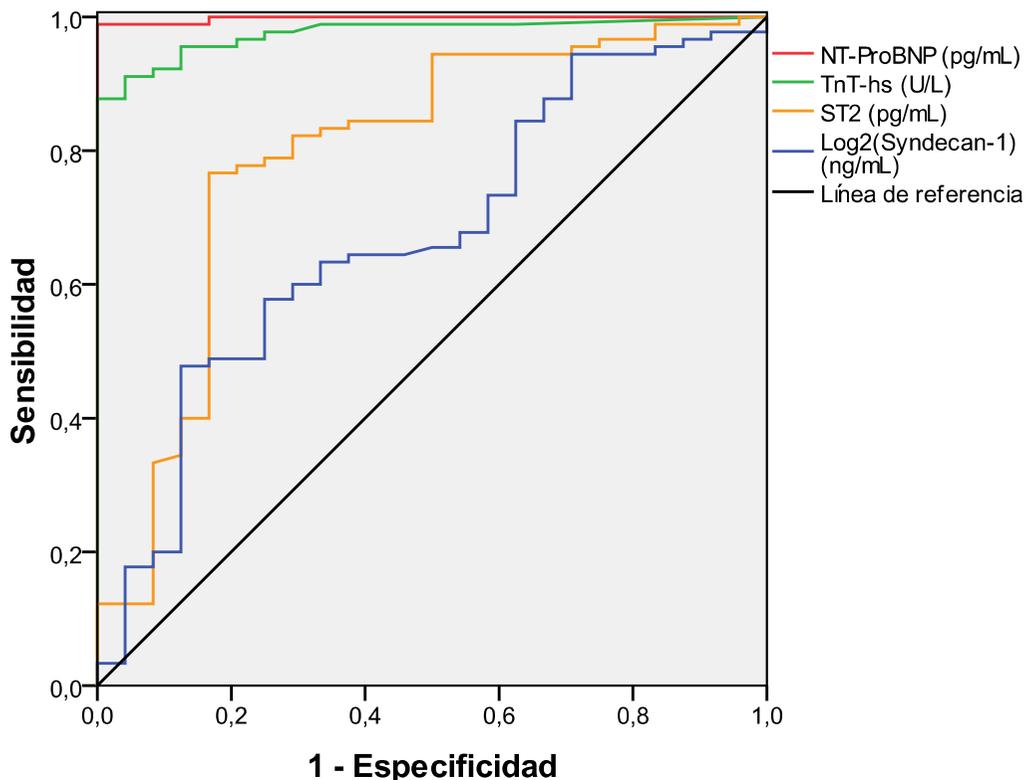
La variable  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  mostró un poder discriminativo moderado, pero estadísticamente significativo, para identificar pacientes con IC. El área bajo la curva ROC (AUC) fue de 0,66 (IC 95% 0,54-0,78),  $p=0,01$  (figura 2.2).

**Figura 2.2.** Poder discriminativo de la variable  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  para el diagnóstico de IC. AUC=0,67 (0,55-0,79).



Las variables ST2, troponina T de alta sensibilidad (TnT-hs) y fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-ProBNP) mostraron mayor poder discriminador que el Syndecan-1 para el diagnóstico de IC, siendo bueno en el caso del ST2 [AUC=0,79 (0,68-0,90),  $p < 0,001$ ] y excelente para TnT-hs [AUC=0,98 (0,95-1,00),  $p < 0,001$ ] y NT-ProBNP [AUC=0,998 (0,99-1,00),  $p < 0,001$ ], tal y como puede apreciarse en la figura 2.3.

**Figura 2.3.** Poder discriminativo para el diagnóstico de IC de las variables NT-ProBNP, TnT-hs, ST2 y Log<sub>2</sub>(Syndecan-1).



NT-ProBNP: Fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; ST2: Proteína supresora tumoral tipo 2; TnT-hs: Troponina T de alta sensibilidad.

### Relación del Syndecan-1 con factores de riesgo cardiovascular

No se apreció una correlación entre la edad y los valores de la variable Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) (correlación lineal  $r=0,07$ ;  $p=0,575$ ).

La muestra de pacientes con IC se dividió en dos grupos, según el valor de Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) fuera superior o inferior a la mediana (3,78 ng/mL). Los valores observados de Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) en cada grupo fueron  $2,5 \pm 1,1$  ng/mL y  $4,7 \pm 1,0$  ng/mL, en individuos con cifras  $\leq 3,78$  ng/mL y  $> 3,78$  ng/mL, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

La relación entre la variable dicotómica  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  y los diferentes factores de riesgo cardiovascular se muestra en la tabla 2.2. Tal y como se puede apreciar en ella, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de los factores de riesgo entre los dos grupos analizados.

**Tabla 2.2.** Relación entre  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  y factores de riesgo cardiovascular.

| Variable                     | $\text{Log}_2\text{Synd-1} \leq 3,78$ | $\text{Log}_2\text{Synd-1} > 3,78$ | p valor |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------|
| Hipertensión arterial, n (%) | 29 (60,4)                             | 34 (72,3)                          | 0,311   |
| Consumo de tabaco, n (%)     | 3 (6,3)                               | 6 (12,8)                           | 0,317   |
| Diabetes mellitus, n (%)     | 21 (43,8)                             | 22 (46,8)                          | 0,926   |
| Dislipemia, n (%)            | 26 (54,2)                             | 28 (59,6)                          | 0,745   |

### **Relación del Syndecan-1 con antecedentes personales del paciente**

Treinta y ocho pacientes (40%) habían presentado al menos un ingreso por IC durante el año previo a la inclusión en el estudio, siendo un único evento de hospitalización en la mayoría de ellos (94,7%, n=36).

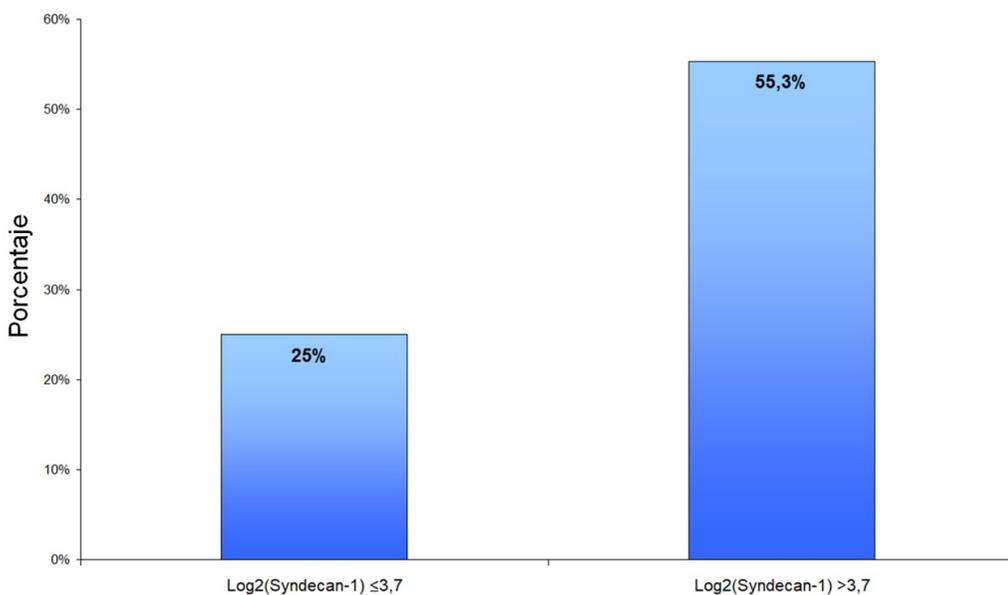
En la tabla 2.3 se muestran los hallazgos objetivados en relación con los antecedentes personales. A pesar de las evidentes diferencias entre grupos, sólo se alcanzó significación estadística en cuanto a la presencia, o no, de ingreso por IC durante el año previo a la inclusión en el estudio (tabla 2.3 y figura 2.4).

**Tabla 2.3.** Relación entre Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y antecedentes personales.

| Variable                               | Log <sub>2</sub> Synd-1<br>≤3,78 | Log <sub>2</sub> Synd-1<br>>3,78 | p valor      |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Enfermedad pulmonar obstructiva, n (%) | 4 (8,3)                          | 9 (19,1)                         | 0,217        |
| Arteriopatía periférica, n (%)         | 8 (16,7)                         | 3 (6,4)                          | 0,213        |
| Accidente cerebrovascular, n (%)       | 6 (12,5)                         | 2 (4,3)                          | 0,268        |
| Ingreso por IC en el último año, n (%) | 12 (25,0)                        | 26 (55,3)                        | <b>0,005</b> |
| Etiología isquémica de la IC, n (%)    | 21 (44,7)                        | 16 (34,8)                        | 0,445        |
| Grado funcional III o IV, n (%)        | 17 (35,4)                        | 17 (36,2)                        | 0,939        |

IC: Insuficiencia cardiaca.

**Figura 2.4.** Porcentaje de pacientes con ingreso por IC durante el año previo a la inclusión, en función del valor de Log<sub>2</sub>(Syndecan-1).



Se analizó el poder discriminativo de los niveles de Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) con la variable ingreso durante el año previo, apreciando un AUC de 0,66 (0,55-0,77), p=0,009, lo cual demuestra una capacidad de discriminación moderada.

### Relación del Syndecan-1 con parámetros del electrocardiograma

Las diversas variables del ECG analizadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas al distribuir a los pacientes en dos grupos, en función de la variable  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1}) \leq 3,78$  o  $>3,78$  ng/dL (tabla 2.4).

**Tabla 2.4.** Relación entre  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  y parámetros del ECG.

| Variable                            | $\text{Log}_2\text{Synd-1} \leq 3,78$ | $\text{Log}_2\text{Synd-1} >3,78$ | p valor |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Ritmo sinusal, n (%)                | 31 (66,0)                             | 33 (70,2)                         | 0,825   |
| Anchura del QRS*, ms ( $\pm$ DE)    | 116 (33)                              | 109 (33)                          | 0,338   |
| Voltaje de Cornell*, mm ( $\pm$ DE) | 23,1 (10,7)                           | 21,9 (10,0)                       | 0,631   |
| Bloqueo de rama izquierda*, n (%)   | 14 (38,9)                             | 10 (25,0)                         | 0,292   |

DE: Desviación estándar.

\* Se excluyen ritmos estimulados, n=77.

### Relación del Syndecan-1 con parámetros ecocardiográficos

A pesar de que los volúmenes son numéricamente superiores en el grupo con mayores niveles de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ , no se alcanzó significación estadística en ninguno de los parámetros. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las tres variables analizadas que guardan relación con la función ventricular izquierda –fracción de eyección, desplazamiento del anillo mitral y strain longitudinal– (tabla 2.5).

**Tabla 2.5.** Relación entre Log<sub>2</sub>(Syndecan-1), volúmenes y función sistólica del ventrículo izquierdo.

| Variable                               | Log <sub>2</sub> Synd-1<br>≤3,78 | Log <sub>2</sub> Synd-1<br>>3,78 | p valor |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| VTD, mL (±DE)                          | 170 (69)                         | 181 (76)                         | 0,458   |
| VTD indexado, mL/m <sup>2</sup> (±DE)  | 93 (38)                          | 93 (32)                          | 0,954   |
| VTS, mL (±DE)                          | 119 (60)                         | 131 (74)                         | 0,408   |
| VTS indexado, mL/m <sup>2</sup> (±DE)  | 65 (34)                          | 66 (32)                          | 0,914   |
| Fracción de eyección, % (±DE)          | 33 (11)                          | 32 (13)                          | 0,729   |
| Desplazamiento anillo mitral, mm (±DE) | 7,6 (2,1)                        | 7,4 (2,5)                        | 0,649   |
| Strain longitudinal, % (±DE)           | 9,1 (3,9)                        | 8,9 (4,8)                        | 0,813   |

DE: Desviación estándar; VTD: Volumen telediastólico; VTS: Volumen telesistólico.

De la misma manera, tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a los parámetros relacionados con la función diastólica del ventrículo izquierdo (tabla 2.6), a excepción de una fuerte tendencia a mostrar mayor presión telediastólica del ventrículo izquierdo (representada por el valor del cociente E/Ea) en los pacientes con niveles superiores de Log<sub>2</sub>(Syndecan-1).

**Tabla 2.6.** Relación entre Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y función diastólica.

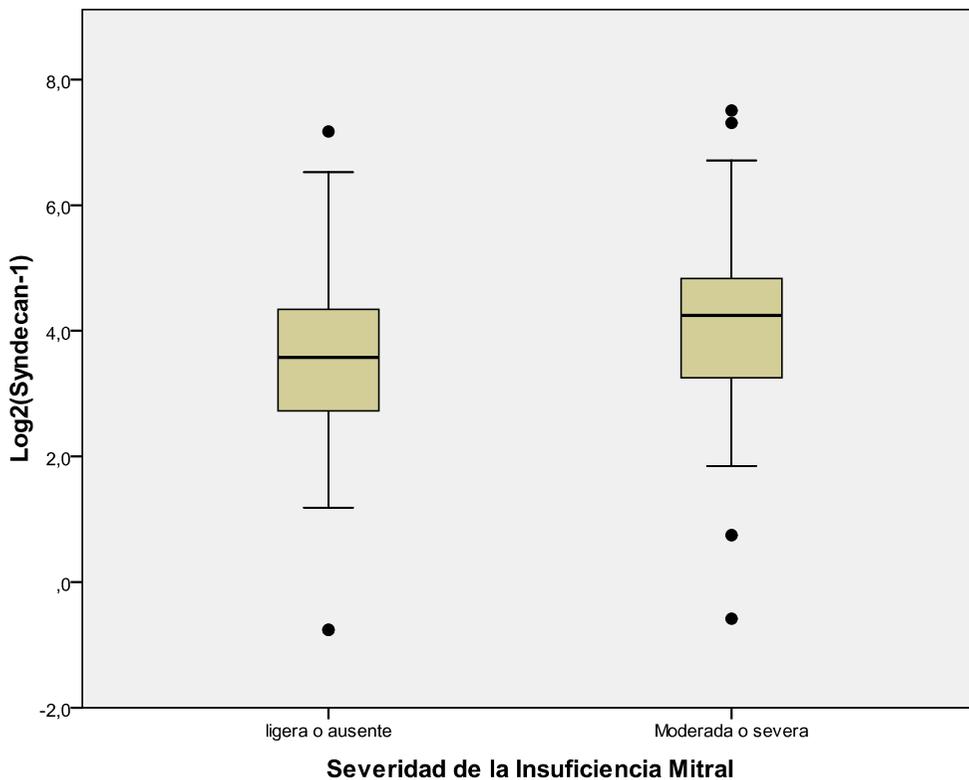
| Variable                                     | Log <sub>2</sub> Synd-1<br>≤3,78 | Log <sub>2</sub> Synd-1<br>>3,78 | p valor |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| Volumen AI, mL (±DE)                         | 98 (36)                          | 110 (44)                         | 0,147   |
| Volumen AI indexado, mL/m <sup>2</sup> (±DE) | 54,5 (22,4)                      | 58,9 (22,6)                      | 0,354   |
| Onda E, cm/s (±DE)                           | 75 (32)                          | 78 (27)                          | 0,588   |
| Onda A*, cm/s (±DE)                          | 73 (25)                          | 69 (32)                          | 0,593   |
| Cociente E/Ea, (±DE)                         | 16,2 (6,5)                       | 19,6 (9,7)                       | 0,061   |
| TRI, ms (±DE)                                | 138 (51)                         | 120 (43)                         | 0,102   |
| Velocidad regurgitación tricúspide**, cm/s   | 274 (44)                         | 283 (57)                         | 0,513   |

AI: Aurícula izquierda; DE: Desviación estándar; TRI: Tiempo de relajación isovolumétrica.

\* Sólo en pacientes en ritmo sinusal (n=61); \*\* n=50.

Los pacientes con regurgitación mitral moderada o severa (35,8%) presentaron una tendencia (no significativa) a niveles más elevados de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ , en comparación con aquellos que mostraban insuficiencia ligera o ausencia de regurgitación:  $4,1 \pm 1,6$  vs  $3,5 \pm 1,5$ ,  $p=0,097$  (figura 2.6).

**Figura 2.5.** Niveles plasmáticos de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  en función de la severidad de la insuficiencia mitral.



Al analizar la relación lineal entre el volumen auricular izquierdo y los valores de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  no se apreció una asociación significativa entre ambos ( $r=0,01$ ;  $p=0,273$ ).

Tampoco se encontraron diferencias en los parámetros que analizan la función ventricular derecha (tabla 2.7), tanto en el desplazamiento del anillo tricuspídeo (TAPSE) como en la velocidad de la onda Sa calculada mediante Doppler tisular, aunque ambos parámetros mostraron una fuerte tendencia a presentar una mayor movilidad del ventrículo derecho (es decir, una mejor función sistólica) en el grupo con valores más elevados de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ .

**Tabla 2.7.** Relación entre  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  y función del ventrículo derecho.

| Variable                  | $\text{Log}_2\text{Synd-1} \leq 3,78$ | $\text{Log}_2\text{Synd-1} > 3,78$ | p valor |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------|
| TAPSE, mm ( $\pm$ DE)     | 15,8 (4,3)                            | 17,4 (4,8)                         | 0,103   |
| Onda Sa, cm/s ( $\pm$ DE) | 8,8 (2,3)                             | 9,8 (2,5)                          | 0,055   |

DE: Desviación estándar; TAPSE: Desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo.

### Relación del Syndecan-1 con parámetros analíticos

Al evaluar la relación entre los parámetros del hemograma y los dos grupos de pacientes en función del nivel de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas, como se refleja en la tabla 2.8.

**Tabla 2.8.** Relación entre  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  y parámetros del hemograma.

| Variable                                       | $\text{Log}_2\text{Synd-1} \leq 3,78$ | $\text{Log}_2\text{Synd-1} > 3,78$ | p valor |
|--|---------------------------------------|------------------------------------|---------|
| Hemoglobina, g/dL ( $\pm$ DE)                  | 13,8 (1,7)                            | 13,5 (1,7)                         | 0,373   |
| Leucocitos, / $\text{mm}^3$ * 1000 ( $\pm$ DE) | 7,2 (1,6)                             | 7,6 (1,8)                          | 0,277   |
| Cociente N/L, ( $\pm$ DE)                      | 3,0 (1,3)                             | 3,3 (2,0)                          | 0,378   |

DE: Desviación estándar; N/L: Cociente neutrófilos / linfocitos.

Los parámetros ferrocinéticos tampoco mostraron diferencias significativas en función del valor de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  (tabla 2.9).

**Tabla 2.9.** Relación entre Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y ferrocinética.

| Variable                            | Log <sub>2</sub> Synd-1 ≤3,78 | Log <sub>2</sub> Synd-1 >3,78 | p valor |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| Hierro, µg/dL (±DE)                 | 83,2 (38,2)                   | 81,2 (33,4)                   | 0,795   |
| Ferritina, ng/dL (±DE)              | 189,2 (200,4)                 | 188,5 (187,4)                 | 0,986   |
| Transferrina, mg/dL (±DE)           | 257,4 (39,2)                  | 262,1 (46,8)                  | 0,597   |
| Saturación de transferrina, % (±DE) | 33,7 (17,2)                   | 32,5 (15,1)                   | 0,736   |

DE: Desviación estándar.

Los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) fueron numéricamente superiores en el grupo con mayor nivel plasmático de Syndecan-1: 6,7±1,2% vs 6,4±1,1%, sin alcanzar significación estadística (p=0,382).

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de colesterol y sus fracciones, entre los dos grupos (tabla 2.10).

**Tabla 2.10.** Relación entre Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y perfil lipídico.

| Variable                      | Log <sub>2</sub> Synd-1 ≤3,78 | Log <sub>2</sub> Synd-1 >3,78 | p valor |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| Colesterol total, mg/dL (±DE) | 156,8 (41,0)                  | 169,8 (51,2)                  | 0,184   |
| LDLc, mg/dL (±DE)             | 86,2 (32,6)                   | 99,9 (43,4)                   | 0,095   |
| HDLc, mg/dL (±DE)             | 45,5 (13,8)                   | 45,0 (14,3)                   | 0,578   |
| Triglicéridos, mg/dL (±DE)    | 124,6 (50,2)                  | 124,4 (52,3)                  | 0,983   |

DE: Desviación estándar; HDLc: Lipoproteínas de alta densidad; LDLc: Lipoproteínas de baja densidad.

Tampoco hubo diferencias significativas en los parámetros de función renal analizados, como puede observarse en la tabla 2.11.

**Tabla 2.11.** Relación entre Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y función renal.

| Variable                | Log <sub>2</sub> Synd-1 ≤3,78 | Log <sub>2</sub> Synd-1 >3,78 | p valor |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| Creatinina, mg/dL (±DE) | 1,1 (0,4)                     | 1,2 (0,5)                     | 0,258   |
| GFR, mL/min (±DE)       | 66 (27)                       | 62 (24)                       | 0,360   |

DE: Desviación estándar; GFR: Tasa de filtrado glomerular.

Los valores de las citoquinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6 y TNF-α) no seguían una distribución normal, por lo que se realizó su transformación logarítmica en base 2. Dicha transformación sí cumplía criterios de normalidad. La tabla 2.12 muestra la relación entre ellas y la variable dicotómica Log<sub>2</sub>(Syndecan-1).

**Tabla 2.12.** Relación entre Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y citoquinas proinflamatorias.

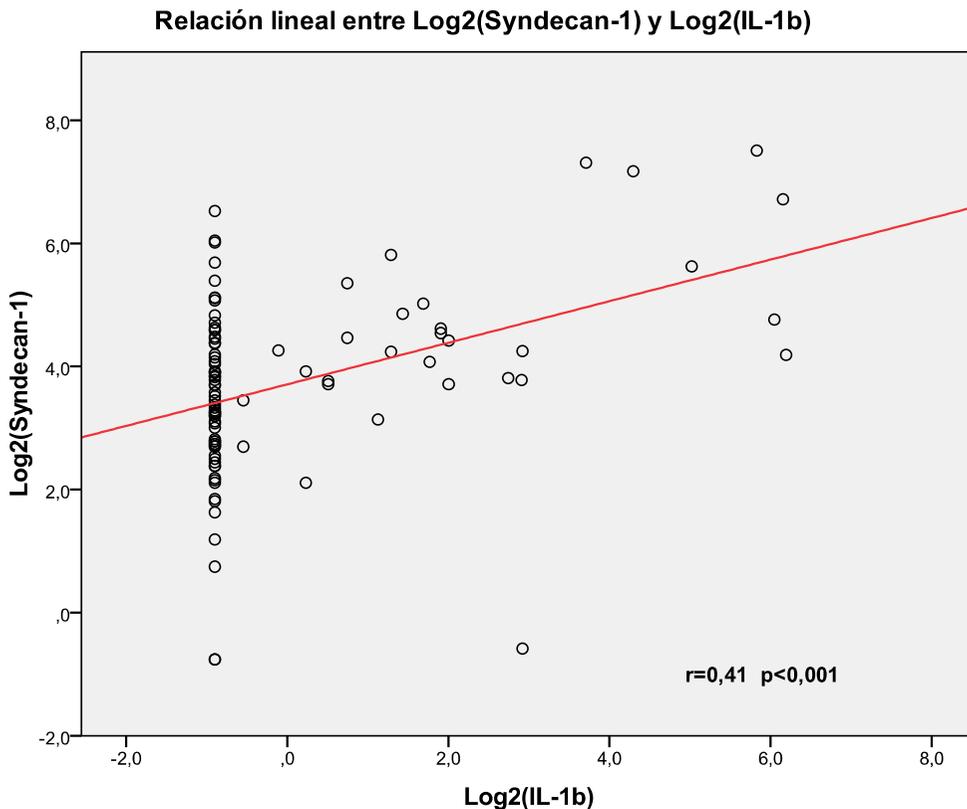
| Variable                               | Log <sub>2</sub> Synd-1 ≤3,78 | Log <sub>2</sub> Synd-1 >3,78 | p valor          |
|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------|
| Log <sub>2</sub> (IL-1β), pg/dL (±DE)  | -0,5 (0,9)                    | 0,7 (2,3)                     | <b>0,001</b>     |
| Log <sub>2</sub> (IL-6), pg/dL (±DE)   | -3,2 (2,1)                    | -1,7 (2,0)                    | <b>&lt;0,001</b> |
| Log <sub>2</sub> (TNF-α), pg/dL (±DE)  | -2,3 (1,2)                    | -0,5 (4,0)                    | <b>0,005</b>     |
| Log <sub>2</sub> (PCR-hs), ng/dL (±DE) | 10,9 (1,6)                    | 11,3 (1,7)                    | 0,248            |

DE: Desviación estándar; IL-1β: Interleucina 1 beta; IL-6: Interleucina 6; PCR-hs: Proteína C reactiva de alta sensibilidad; TNF-α: Factor de necrosis tumoral tipo alfa.

Para profundizar en la asociación existente entre las variables, se realizó un estudio de la relación lineal entre Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y cada una de las tres que resultaron significativas.

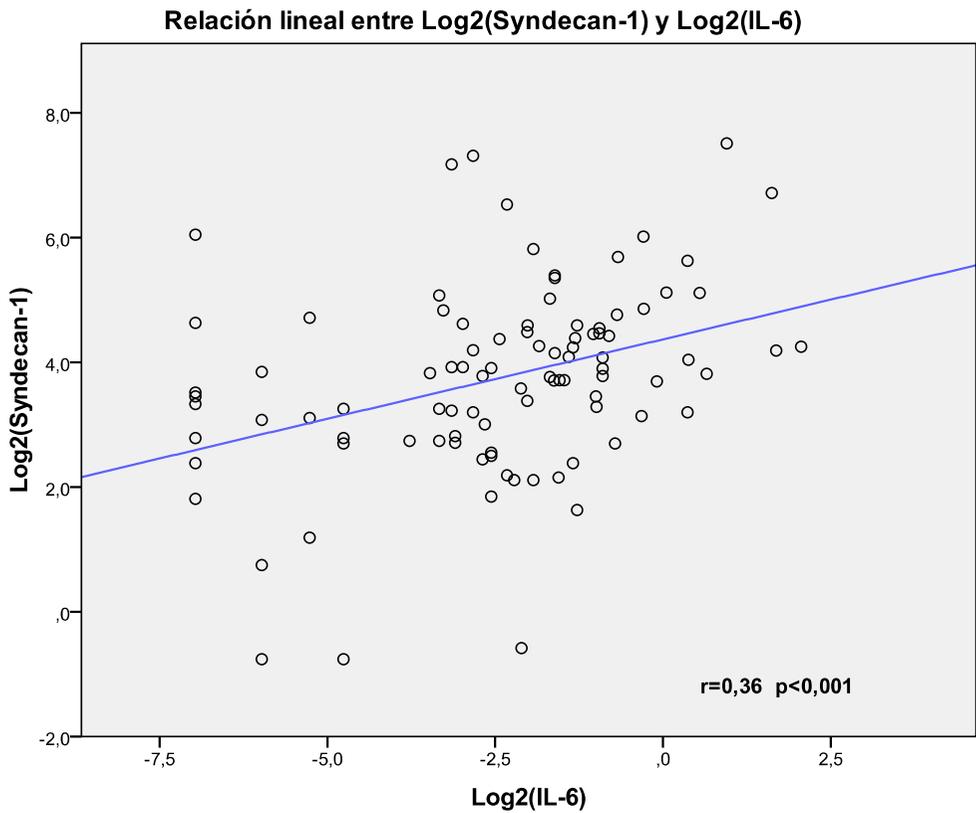
Tal y como puede apreciarse en la figura 2.6, un grupo numeroso de pacientes (n=65) presentó niveles muy bajos o indetectables de IL-1β, los cuales mostraban unos valores de Syndecan-1 muy variables. No obstante, se apreció una relación estadísticamente significativa con un valor de  $r^2=0,166$ ,  $r=0,41$ , con un error estándar de la estimación (SEE) de 1,69,  $p<0,001$ .

**Figura 2.6.** Relación lineal entre las transformaciones logarítmicas en base 2 de Syndecan-1 e IL-1 $\beta$ .



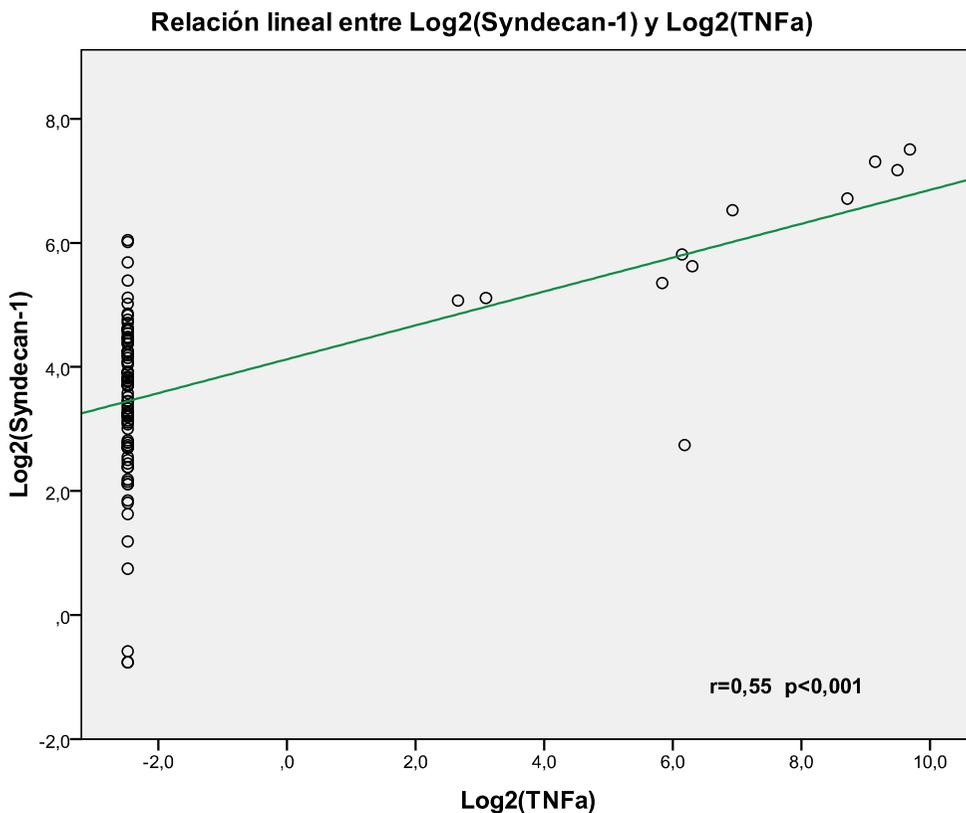
Del mismo modo a lo expuesto con la IL-1 $\beta$ , se objetivó una relación estadísticamente significativa entre las variables Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y Log<sub>2</sub>(IL-6). En este caso, el número de pacientes con niveles muy bajos o indetectables de citoquina fue inferior (n=8). El valor de  $r^2$  fue de 0,132, con  $r=0,36$  (SEE=2,04),  $p<0,001$ . La gráfica se puede apreciar en la figura 2.7.

**Figura 2.7.** Relación lineal entre las transformaciones logarítmicas en base 2 de Syndecan-1 e IL-6.



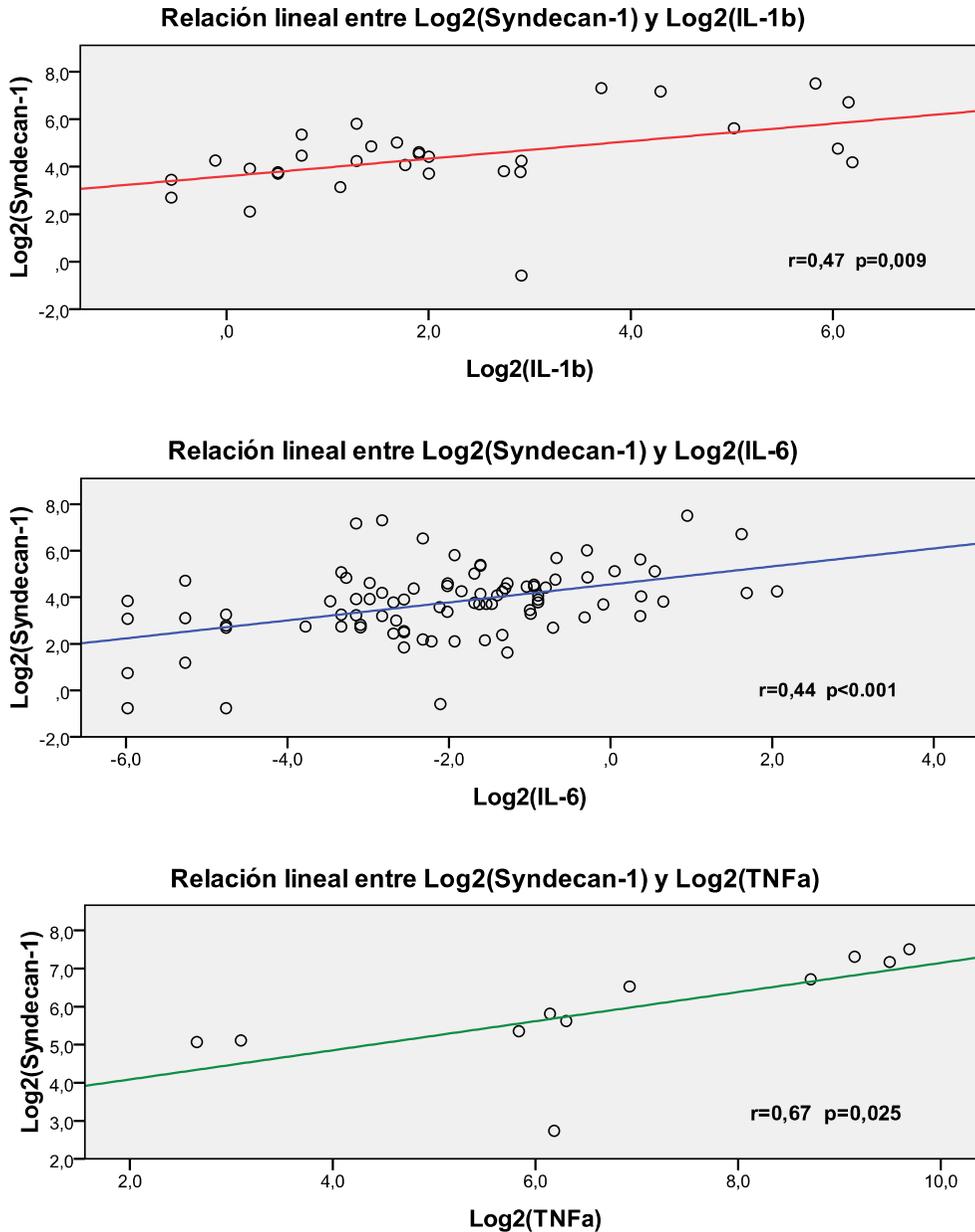
Respecto al TNF- $\alpha$ , la mayor parte de los pacientes mostró niveles muy bajos o indetectables (n=84), a pesar de lo cual se mantuvo una correlación significativa con las cifras de Log<sub>2</sub>(Syndecan-1), logrando una  $r^2$  de 0,301,  $r=0,55$  (SEE=2,58),  $p<0.001$ , tal y como puede apreciarse en la figura 2.8.

**Figura 2.8.** Relación lineal entre las transformaciones logarítmicas en base 2 de Syndecan-1 y TNF- $\alpha$ .



Para valorar mejor la relación aparente entre la variable Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y la transformación logarítmica en base 2 de las tres citoquinas inflamatorias descritas (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ) se realizó un nuevo análisis excluyendo aquellos pacientes con valores muy bajos o indetectables de los marcadores, logrando una mejoría importante en los parámetros de la recta de regresión (figura 2.9). La relación entre Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y Log<sub>2</sub>(IL-1 $\beta$ ), tras descartar los valores indetectables, presentó una  $r^2$  de 0,217,  $r=0,47$  (SEE=1,82),  $p=0,009$ . En cuanto a la variable Log<sub>2</sub>(IL-6), la  $r^2$  fue de 0,185,  $r=0,44$  (SEE=1,60),  $p<0,001$ . En lo que respecta a Log<sub>2</sub>(TNF- $\alpha$ ), la  $r^2$  fue de 0,446,  $r=0,67$  (SEE=1,88),  $p=0,025$ .

**Figura 2.9.** Relaciones lineales entre las transformaciones logarítmicas en base 2 de Syndecan-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , excluyendo pacientes con valores indetectables.



No se apreció una relación lineal entre los valores de Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y los de ST2 ( $p=0,776$ ), PCR-hs ( $p=0,886$ ), TnT-hs ( $p=0,176$ ) y NT-ProBNP ( $p=0,289$ ).

## Relación del Syndecan-1 con el tratamiento

Las diferencias en el tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico se recogen en la tabla 2.13.

**Tabla 2.13.** Relación entre Log<sub>2</sub>(Syndecan-1) y tratamiento.

| Tratamiento                              | Log <sub>2</sub> Synd-1<br>≤3,78 | Log <sub>2</sub> Synd-1<br>>3,78 | p valor      |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------|
| β-bloqueantes, n (%)                     | 46 (95,8)                        | 45 (95,7)                        | 1,000        |
| Ivabradina, n (%)                        | 8 (16,7)                         | 4 (8,5)                          | 0,375        |
| Antagonistas del calcio, n (%)           | 6 (12,5)                         | 4 (8,5)                          | 0,740        |
| Nitratos, n (%)                          | 2 (4,2)                          | 6 (6,4)                          | 0,677        |
| Digoxina, n (%)                          | 11 (22,9)                        | 7 (14,9)                         | 0,462        |
| IECA, n (%)                              | 30 (62,5)                        | 36 (76,6)                        | 0,205        |
| ARA-II, n (%)                            | 11 (22,9)                        | 8 (17,0)                         | 0,644        |
| Espironolactona, n (%)                   | 9 (18,8)                         | 16 (34)                          | 0,144        |
| Eplerenona, n (%)                        | 27 (56,3)                        | 16 (34)                          | <b>0,049</b> |
| α-bloqueantes, n (%)                     | 0 (0)                            | 4 (8,5)                          | 0,056        |
| Amiodarona, n (%)                        | 2 (4,2)                          | 4 (8,5)                          | 0,435        |
| Dronedarona*                             | -                                | -                                | -            |
| Antiagregantes, n (%)                    | 15 (31,2)                        | 12 (25,5)                        | 0,696        |
| Anticoagulantes, n (%)                   | 21 (43,8)                        | 25 (53,2)                        | 0,474        |
| Anticoagulantes de acción directa, n (%) | 9 (18,8)                         | 4 (8,5)                          | 0,249        |
| Diuréticos, n (%)                        | 46 (95,8)                        | 47 (100)                         | 0,495        |
| Hipolipemiantes, n (%)                   | 28 (58,3)                        | 28 (59,6)                        | 1,000        |
| Antidiabéticos orales, n (%)             | 17 (35,4)                        | 14 (29,8)                        | 0,714        |
| Insulina, n (%)                          | 8 (16,7)                         | 8 (17)                           | 1,000        |
| Antidepresivos, n (%)                    | 10 (20,8)                        | 8 (17)                           | 0,832        |
| Terapia de resincronización, n (%)       | 6 (12,5)                         | 4 (8,5)                          | 0,740        |
| Desfibrilador implantable, n (%)         | 12 (25)                          | 9 (19,1)                         | 0,660        |

ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I.

\* Ningún paciente recibía tratamiento con Dronedarona en el momento de la inclusión.

Los pacientes con niveles de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  inferiores a la mediana recibieron tratamiento con eplerenona en mayor porcentaje que aquellos con niveles más elevados del marcador ( $p=0,049$ ). No obstante, con la espironolactona ocurrió lo contrario ( $p=0,056$ ). Dado que ambos fármacos presentan un mecanismo de acción similar y pertenecen a la misma familia, se evaluaron en conjunto como bloqueantes de los receptores de aldosterona, sin hallar diferencias entre ambos grupos: 36 (75%) vs 32 (68,1%), para  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1}) \leq 3,78$  y  $>3,78$ , respectivamente,  $p=0,603$ .

La dronedarona está contraindicada en pacientes con Insuficiencia Cardíaca con disfunción sistólica o mala clase funcional. Por ese motivo, ninguno de los pacientes incluidos en el estudio se encontraba bajo dicho tratamiento.

## DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del estudio son: 1) la determinación plasmática de los niveles de Syndecan-1 presenta un poder discriminativo moderado para el diagnóstico de IC, pero estadísticamente significativo, en pacientes que se encuentran en fase estable. Este valor es inferior al de otros biomarcadores habitualmente usados en la práctica clínica, 2) en estos pacientes existe una relación lineal entre los niveles de Syndecan-1 y los valores de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), 3) no se encontró una asociación significativa entre los niveles plasmáticos de Syndecan-1 y otros parámetros analizados, como los factores de riesgo cardiovascular clásicos, los antecedentes personales (excepto el ingreso previo reciente por insuficiencia cardiaca), las variables obtenidas del electrocardiograma, la morfología y función de los dos ventrículos, diversos datos analíticos habitualmente alterados en pacientes con insuficiencia cardiaca (como la TnT-hs y el NT-ProBNP) o el tratamiento farmacológico administrado.

La capacidad discriminativa de un test diagnóstico, expresada por el valor del estadístico C, determina la utilidad de la prueba para diferenciar pacientes con y sin la enfermedad<sup>162, 163</sup>. En nuestro estudio obtuvimos un valor de AUC=0,67 que, a pesar de ser significativo, indica un poder discriminativo moderado del Syndecan-1 para clasificar a los pacientes con y sin IC, en fase estable. Actualmente empleamos biomarcadores y escalas con poder discriminador bajo o moderado en la práctica clínica real. Así, por ejemplo, en la evaluación del riesgo embólico en pacientes con fibrilación auricular, los sistemas de puntuación habitualmente utilizados (escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) tienen una escasa capacidad discriminativa (estadísticos C con valores 0,586 y 0,602, respectivamente<sup>164</sup>). Hay que tener en cuenta que el estadístico C nos

proporciona una estimación indirecta de la sensibilidad y especificidad de la prueba en conjunto, pero que no constituye el único parámetro necesario para estimar la utilidad de la prueba diagnóstica. Frecuentemente empleamos modelos diagnósticos y pronósticos formados por múltiples variables. En este sentido, la adición de un nuevo biomarcador podría calibrar o reclasificar los datos señalados por otros ítems, mejorando así la capacidad discriminativa de la escala. Este hecho motiva la búsqueda continua de nuevos biomarcadores en el ámbito de la insuficiencia cardiaca, tanto para realizar el diagnóstico de esta entidad como para evaluar el pronóstico de los pacientes.

La correlación entre el Syndecan-1 y las citoquinas proinflamatorias ya ha sido analizada en un estudio previo, en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. En ese contexto no se halló una asociación significativa entre ellas<sup>120</sup>. Nuestro trabajo es el primero en evaluar esa relación durante la fase estable de la IC, encontrando una asociación de tipo lineal entre dichas variables. Esta aparente discrepancia sugiere la presencia de fluctuaciones en los niveles de los biomarcadores entre las fases aguda y crónica de la IC. En este sentido, ya se ha probado la existencia de una variación fisiológica en los niveles de citoquinas proinflamatorias, concretamente de IL-6 y TNF- $\alpha$ , en pacientes con IC<sup>165</sup>. Respecto al Syndecan-1, se ha descrito una variación significativa en los niveles de este biomarcador entre la fase aguda y crónica de ciertas cardiopatías<sup>166</sup>, pero hasta la fecha no se dispone de estudios que lo evalúen en el contexto de la IC. En cualquier caso, parece lógico pensar que existe una relación directa entre los niveles de Syndecan-1 y las citoquinas proinflamatorias, ya que estas últimas estimulan la actividad de ciertas enzimas proteolíticas, denominadas metaloproteinasas<sup>167, 168</sup>, las cuales, además de participar en funciones de angiogénesis, reparación tisular y procesos metastáticos, producen

desprendimiento del glicocálix, con la consiguiente liberación de Syndecan-1 al torrente circulatorio<sup>169</sup>.

Tal y como se aprecia en las gráficas de dispersión (Figuras 2.6, 2.7 y 2.8), existe un número importante de pacientes con valores indetectables de citoquinas proinflamatorias, que no debe ser interpretado como una ausencia total de dicho biomarcador en sangre; simplemente, los niveles plasmáticos alcanzan una concentración inferior a la necesaria para ser detectada por el test diagnóstico. En estos casos, frecuentemente se asigna el valor “cero” o el límite inferior detectable por la prueba, reduciendo así la precisión del test, puesto que el dato real será una cifra comprendida entre ambos límites y cuya magnitud se desconoce. Esta interpretación artificial podría condicionar una menor precisión a la hora de estimar la asociación entre dichas variables y el Syndecan-1. Por este motivo, realizamos un nuevo análisis de regresión lineal teniendo en cuenta únicamente aquellos pacientes con niveles detectables de citoquinas proinflamatorias, los cuales se ajustan con mayor exactitud a la recta de regresión, apreciando una mayor relación entre ambas variables (Figura 2.9).

La ausencia de relación entre los niveles de Syndecan-1 y otros parámetros en pacientes con IC merece especial atención. Si bien la relación entre inflamación sistémica y lesión del glicocálix parece clara, el hecho de que no exista relación con otros biomarcadores es indicativo de que el Syndecan-1 podría aportar una información complementaria de gran utilidad para la evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

Los pacientes con niveles superiores de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  presentaron más ingresos por reagudización de IC durante los 12 meses previos a la inclusión en el estudio. Este dato arroja una información interesante, en consonancia con lo expuesto anteriormente. Los hallazgos de nuestro análisis nos permiten generar la hipótesis de que, al igual que en otras patologías cardíacas<sup>166</sup>, los niveles plasmáticos de Syndecan-1 podrían ser mayores en la fase aguda, es decir, en un ingreso por descompensación de la IC, respecto a las cifras observadas durante el período estable. Los resultados de nuestro estudio sugieren que, en el momento de la extracción sanguínea, aquellos sujetos con ingreso reciente podrían no haber alcanzado aún los valores basales de Syndecan-1, propios de la fase estable, justificando así las diferencias observadas. Dicha hipótesis se podría evaluar en estudios futuros, realizando analíticas en el ingreso por descompensación y durante los meses posteriores, para determinar el tiempo necesario hasta la normalización de los niveles de Syndecan-1 tras la fase aguda, dato que aún se desconoce.

En nuestro trabajo, la relación observada entre el cociente  $E/E'$  y la variable dicotómica  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  roza la significación estadística, mostrando una fuerte tendencia a mayor cociente  $E/E'$  y, por consiguiente, mayor presión telediastólica en el ventrículo izquierdo, en pacientes con niveles superiores de Syndecan-1. Se ha demostrado que el péptido natriurético auricular (ANP), liberado por la aurícula izquierda ante un estiramiento de las paredes de la cavidad, puede inducir un desprendimiento del glicocálix y esto puede estar relacionado con el incremento de la permeabilidad capilar característica de la insuficiencia cardíaca<sup>170, 171</sup>. Esta relación entre el ANP y el Syndecan-1 no puede analizarse en el presente trabajo, al haberse determinado únicamente las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP. Tampoco se puede asegurar

que se trate de un artefacto estadístico obtenido al realizar múltiples comparaciones dos a dos. Si esta relación es real o espuria se determinará mediante la realización de estudios diseñados con tal fin.

### **Limitaciones**

Como limitaciones del estudio, hay que señalar la escasa representación en el mismo de pacientes con fracción de eyección conservada, motivado por la selección de pacientes desde una Unidad de Insuficiencia Cardíaca, donde se citan con mayor frecuencia aquellos pacientes con disfunción sistólica que podrían ser candidatos a terapias avanzadas, tales como la resincronización o el trasplante cardíaco.

Un tamaño muestral mayor permitiría decantar aquellos resultados con tendencia a la significación y verificar la existencia, o no, de asociaciones entre diversas variables y los niveles plasmáticos de Syndecan-1, al mismo tiempo que serviría para analizar mejor la relación entre el Syndecan-1 y las citoquinas proinflamatorias, debido a que la indetectabilidad de éstas en varios pacientes condiciona una reducción en el tamaño muestral y, por consiguiente, disminuye la precisión a la hora de estimar la asociación entre dichas variables.

## CONCLUSIONES

- En pacientes con IC crónica estable, la determinación plasmática de los niveles de Syndecan-1 presenta un poder discriminativo moderado para el diagnóstico de IC, con significación estadística.
- Existe una relación lineal significativa entre los niveles de Syndecan-1 y los valores de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), especialmente en aquellos casos que presentan valores detectables de las mismas.
- Sin embargo, los niveles plasmáticos de Syndecan-1 en este grupo de pacientes no se encuentran asociados a los factores de riesgo cardiovascular clásicos, a los antecedentes personales (a excepción del ingreso previo reciente por descompensación de IC), a las variables del electrocardiograma, a la morfología y función de ambos ventrículos, a parámetros analíticos habitualmente alterados en pacientes con IC (como la TnT-hs y el NT-ProBNP) ni al tratamiento farmacológico recibido.



## CAPÍTULO 3:

# **Syndecan-1 y pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca estable.**



## ABSTRACT

### Background

Syndecan-1 is a major component of the glycocalyx, a carbohydrate-rich layer lining the vascular endothelium. Endothelial glycocalyx contributes to the permeability of the vascular endothelium and could be a biomarker of clinical utility in patients with heart failure.

### Objectives

We sought to investigate the utility of blood levels of Syndecan-1 in the prognostic assessment of stable heart failure patients.

### Methods

Ninety-five patients with stable heart failure (8 with preserved ejection fraction) and 24 matched controls were included. Blood concentrations of Syndecan-1 were measured by ELISA. The end-point of the study was the combined of cardiovascular mortality and rehospitalization for heart failure. Syndecan-1 values were  $\log_2$  transformed to obtain a normal distribution.

### Results

The patient group had higher levels of the biomarker:  $3.74 \pm 1.53$  ng/mL vs  $2.84 \pm 1.7$  ng/mL,  $p=0.01$ .  $\log_2(\text{Syndecan-1})$  did not change in patients according to their functional class ( $p=0.543$ ). After a follow-up of 544 days (interquartile range 285-688 days), we did not find differences in the end-point ( $p=0.857$ ) by segregating patients into two groups (those with  $\log_2(\text{Syndecan-1})$  above and below the median value). However, in a multivariate Cox proportional risk

model, blood concentrations of  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  had a lower risk of mortality and rehospitalization: HR=0.64 (0.45-0.92), p=0.015.

### **Conclusions**

Higher blood levels of Syndecan-1 are independently associated with a lower probability of death and hospitalization for heart failure in the mid-term follow-up.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### Antecedentes

El Syndecan-1 es el principal componente del glicocálix, una capa rica en carbohidratos que tapiza el interior del endotelio vascular. El glicocálix endotelial contribuye a regular la permeabilidad del endotelio y podría comportarse como biomarcador de utilidad clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca.

### Objetivos

El objetivo del estudio fue investigar la utilidad de los niveles plasmáticos de Syndecan-1 como marcador pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca estable.

### Métodos

Se incluyeron 95 pacientes con insuficiencia cardiaca estable (8 de ellos con fracción de eyección preservada) y 24 controles emparejados. La concentración de Syndecan-1 en sangre se midió mediante la técnica ELISA. El objetivo primario de evaluación fue el compuesto mortalidad por causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca. Se realizó una transformación logarítmica en base 2 de los valores de Syndecan-1 para obtener una distribución normal.

### Resultados

Los pacientes mostraron niveles superiores del biomarcador, comparado con los controles:  $3,74 \pm 1,53$  ng/dL vs  $2,84 \pm 1,70$  ng/dL,  $p=0,01$ . Los valores de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  no se modificaron en función de la clase funcional del

paciente ( $p=0,543$ ). Tras una mediana de seguimiento de 544 días (rango intercuartílico 285-688 días), no encontramos diferencias significativas en cuanto al objetivo primario de evaluación clasificando a los pacientes en dos grupos, en función del valor de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  superior o inferior a la mediana. Sin embargo, en el modelo de riesgo proporcional multivariante de Cox, los pacientes con niveles superiores de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  tuvieron menor riesgo de mortalidad y reingreso por insuficiencia cardíaca: HR=0,64 (IC 95% 0,45-0,92),  $p=0,015$ .

### **Conclusiones**

En pacientes con insuficiencia cardíaca estable, los niveles plasmáticos elevados de Syndecan-1 se asocian, de forma independiente, con menor probabilidad de mortalidad por causa cardiovascular o rehospitalización por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento, a medio plazo.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad con alta prevalencia en nuestro medio que presume de elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. La evaluación correcta de estos pacientes es de suma importancia para reducir la mortalidad, las hospitalizaciones y los costes asociados a la enfermedad. Sin embargo, la información disponible muestra que la valoración clínica de la IC es inexacta, particularmente en algunos subgrupos de pacientes, como las mujeres, los pacientes obesos y los ancianos<sup>172, 173</sup>. Por este motivo se necesitan nuevas herramientas que mejoren la evaluación de esta entidad clínica.

Los biomarcadores cardiacos circulantes pueden constituir una valiosa herramienta tanto para el diagnóstico como para el pronóstico de la IC. Estas moléculas se pueden dividir en tres grupos: mediadores neurohormonales, marcadores de remodelado tras la lesión de miocitos (incluyendo componentes de la matriz extracelular, principalmente proteoglicanos) e indicadores de inflamación sistémica<sup>174, 175</sup>. El glicocáliz es una capa rica en carbohidratos que recubre el endotelio vascular. El glicocáliz endotelial es un determinante importante de la permeabilidad vascular que se encarga de traducir las fuerzas mecánicas en señales bioquímicas al interior de las células endoteliales y, por tanto, podría comportarse como un biomarcador consistente en la IC. Por ejemplo, se ha descrito su papel en la regulación del edema intersticial, un rasgo característico de la IC<sup>176</sup>. El espesor y la composición química del glicocáliz están en equilibrio con la sangre que fluye por el vaso. Tanto las fuerzas de cizallamiento como diversas enzimas proteolíticas (las metaloproteinasas) pueden romper el glicocáliz liberando al torrente circulatorio los componentes del mismo<sup>160</sup>. Los proteoglicanos (Syndecan-1 a -

4) son los principales constituyentes del dominio extracelular del glicocálix endotelial. Estudios previos han demostrado que el Syndecan-1 es la molécula principal del glicocálix y que se desprende al torrente vascular ante diversas noxas que alteran el glicocálix, permitiendo su cuantificación en el plasma sanguíneo<sup>177</sup>. La información que proporciona esta molécula en pacientes con IC es incierta. Un estudio informó que el Syndecan-1 está asociado con el pronóstico y con biomarcadores de fibrosis y remodelado en pacientes diagnosticados de IC con fracción de eyección preservada<sup>120</sup>. Curiosamente, se ha sugerido un posible efecto protector del desprendimiento de Syndecan-1 en pacientes estables<sup>120</sup>.

Por estas razones, generamos la hipótesis de que el Syndecan-1 podría ser un biomarcador útil para evaluar el pronóstico (muerte e ingreso por insuficiencia cardíaca) en pacientes con IC estable.

## MÉTODOS

### Pacientes y diseño del estudio

Se incluyeron prospectivamente pacientes diagnosticados de IC estable, con más de 18 años de edad e independientemente del valor de la función ventricular, si cumplían los siguientes criterios: 1) Presentar disnea con el ejercicio (al menos grado funcional II de la NYHA), 2) ingreso hospitalario previo por insuficiencia cardiaca con niveles elevados de NT-proBNP ( $>400$  pg/mL) o disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI  $<40\%$ ) o FEVI  $\geq 40\%$  con al menos 2 de las siguientes anomalías: hipertrofia ventricular izquierda, dilatación auricular izquierda ( $>34$  mL/m<sup>2</sup>), cocientes de las velocidades E/E'  $>13$ , fibrilación auricular, velocidad de regurgitación tricúspide  $>3$  m/s y 3) al menos una determinación de NT-proBNP  $>125$  pg/mL estando el paciente clínicamente estable.

Los criterios de exclusión fueron: 1) afectación valvular aórtica moderada o severa o estenosis mitral, 2) enfermedad pulmonar moderada o severa, 3) concentración de hemoglobina inferior a 10 g/dL 4) insuficiencia renal crónica en estadio 4 o 5, 5) esperanza de vida estimada inferior a 1 año por comorbilidad asociada y 6) rechazo para firmar el consentimiento informado.

Se consideró estable a un paciente si cumplía todos los siguientes criterios: 1) no tener ingreso hospitalario por IC en los últimos 4 meses, 2) ausencia de modificaciones en la pauta de tratamiento diurético en el último mes, 3) no evidencia de cambio clínico reportado por el paciente.

Se incluyeron 24 controles sanos para obtener los niveles sanguíneos normales de Syndecan-1.

El estudio fue aprobado por el comité de ética local y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a su inclusión en el mismo.

### **Procedimientos**

El día de la inclusión, los pacientes recibieron una evaluación clínica completa, realizándose un electrocardiograma y un ecocardiograma transtorácico.

El mismo día de la inclusión se extrajo una muestra de sangre, que se centrifugó para obtener el plasma, el cual se congeló y se almacenó a -80°C hasta que se realizó el análisis del Syndecan-1 por inmunoensayo enzimático (ELISA), siguiendo las recomendaciones indicadas por el fabricante del kit (Diaclone Bionova Scientific).

### **Objetivo de evaluación**

Los pacientes fueron seguidos en la Unidad de IC, de forma ambulatoria, cada 3 meses. El objetivo de evaluación del estudio fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento: hospitalización por IC o mortalidad por causa cardiovascular.

### **Análisis estadístico**

El ajuste a una distribución normal de las variables continuas se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. En el caso de que una variable no siguiera una distribución normal, se realizó una transformación logarítmica en base 2, volviendo a comprobar la normalidad con la misma prueba. Las variables continuas se muestran como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RI). Las variables categóricas aparecen como números absolutos y porcentaje con respecto al total. La comparación entre las variables continuas se realizó con la prueba *t-Student*. La comparación de las variables categóricas

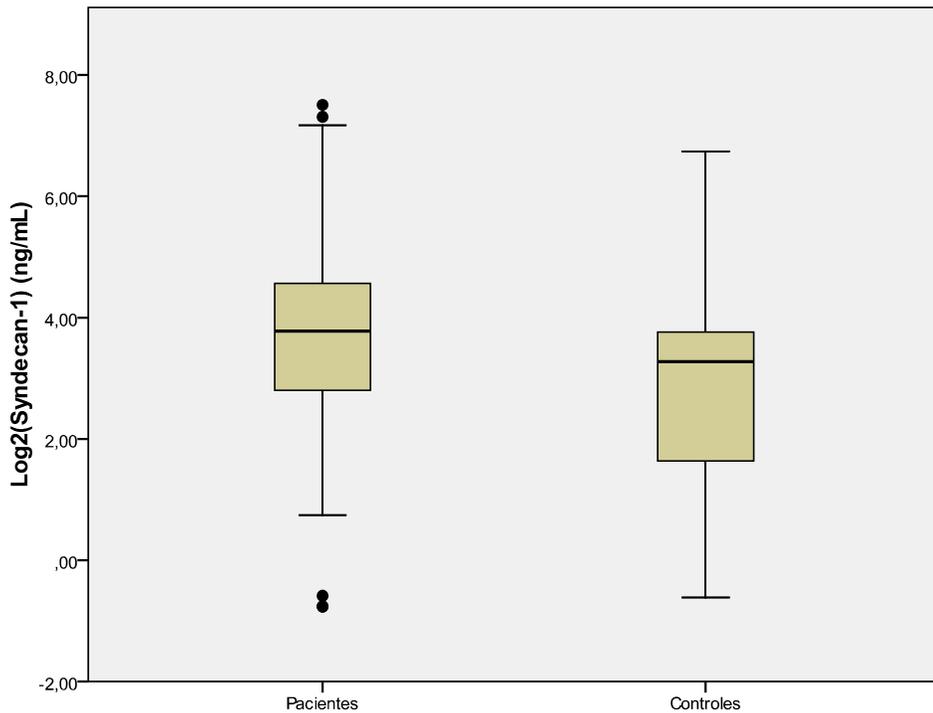
se realizó con la prueba de *Chi cuadrado*, sin corrección de continuidad. El área bajo la curva característica de operación del receptor (AUC o curva ROC) se calculó mediante el estadístico C. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier para trazar las curvas de supervivencia y la comparación entre ellas se calculó mediante la prueba log-rank. Se utilizó un modelo multivariado de riesgo proporcional de Cox para evaluar la influencia de los niveles sanguíneos de Syndecan-1 en los resultados de los pacientes. Las covariables incluidas fueron: filtrado glomerular (según la fórmula MDRD), edad, diabetes, etiología isquémica, clase funcional, ritmo sinusal, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (como variable continua), NT-ProBNP y TnT-hs. Las variables se podrían excluir del modelo en caso de detectar colinearidad o ausencia de modificación en la asociación entre Syndecan-1 y el resultado.

Se empleó el software estadístico R, de acceso libre, y el paquete de datos estadísticos SPSS Statistics, Versión 18.0 (SPSS Ibérica, Madrid, España) para realizar los cálculos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron 95 pacientes con IC y 24 controles sanos. En los pacientes, la media de Syndecan-1 plasmático fue de 22,9 ng/mL (mediana 13,7; RI 6,9-24,1 ng/mL). Los controles mostraron una media de 10,7 ng/mL (mediana 9,7; RI 3,2-13,2 ng/mL). Los pacientes presentaron niveles más elevados de Syndecan-1 que los controles (calculado mediante la transformación logarítmica en base 2, dado que no se ajustaban a una distribución normal):  $3,74 \pm 1,53$  ng/mL vs  $2,84 \pm 1,70$  ng/mL,  $p=0,01$ . Sin embargo, se aprecia un cierto solapamiento entre ambos brazos (figura 3.1). En el grupo de pacientes, la mediana de la distribución fue de 3,78 ng/mL con un RI 2,78-4,59 ng/mL; en los controles, 3,27 ng/mL (RI 1,59-3,79 ng/mL).

**Figura 3.1.** Niveles plasmáticos de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ : diferencias entre pacientes y controles.



Las características basales de los pacientes con IC se muestran en la tabla 3.1.

**Tabla 3.1.** Características basales de los pacientes.

| <b>Factores de riesgo</b>                    |         |
|--|---------|
| Edad (años)                                  | 70±11   |
| Sexo (varones), n (%)                        | 67 (71) |
| Hipertensión arterial, n (%)                 | 63 (66) |
| Fumador actual, n (%)                        | 9 (9)   |
| Diabetes mellitus, n (%)                     | 43 (45) |
| <b>Historia previa</b>                       |         |
| Etiología isquémica, n (%)                   | 38 (40) |
| ICP previa, n (%)                            | 14 (16) |
| Revascularización quirúrgica, n (%)          | 15 (17) |
| <b>Ritmo cardiaco</b>                        |         |
| Ritmo sinusal, n (%)                         | 64 (68) |
| <b>Clase Funcional (NYHA)</b>                |         |
| II   | 61 (64) |
| III  | 33 (35) |
| IV   | 1 (1)   |
| <b>Datos ecocardiográficos</b>               |         |
| Volumen telediastólico (mL)                  | 175±73  |
| Volumen telesistólico (mL)                   | 125±68  |
| Fracción de eyección (%)                     | 32±12   |
| Fracción de eyección >50%, n (%)             | 8 (8)   |
| Regurgitación mitral ausente o ligera, n (%) | 59 (63) |
| Regurgitación mitral moderada, n (%)         | 21 (23) |
| Regurgitación mitral severa, n (%)           | 13 (14) |

| <b>Fármacos</b>   |         |
|---|---------|
| β-bloqueantes, n (%)  | 91 (96) |
| Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, n (%) | 66 (69) |
| Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, n (%)     | 19 (20) |
| Espironolactona, n (%)  | 25 (26) |
| Eplerenona, n (%)   | 43 (45) |
| Diuréticos, n (%)   | 93 (98) |
| Estatinas, n (%)  | 54 (57) |
| <b>Dispositivos</b>   |         |
| Terapia de resincronización cardiaca, n (%)                     | 10 (11) |
| Desfibrilador automático implantable, n (%)                     | 21 (22) |

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo; NYHA: New York Heart Association.

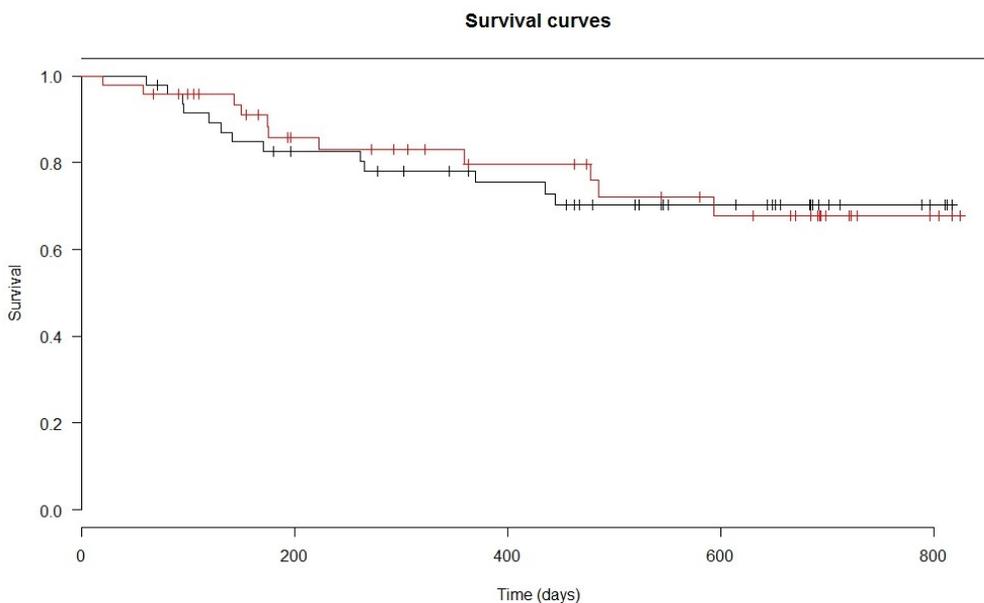
Treinta y ocho pacientes (40%) habían presentado un ingreso por IC durante el año previo a la inclusión en el estudio, siendo un episodio único en la mayoría de los casos (94,7%). La mayor parte de los pacientes tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50% (n=87, 92%) y solamente 8 mostraban fracción de eyección preservada. La fracción de eyección media de todo el grupo fue 32±12%. La mayoría de los pacientes se encontraban en clase funcional (CF) II de la NYHA (n=61, 64%), 33 (35%) estaban en CF III y solamente un paciente mostraba síntomas compatibles con CF IV. Atendiendo a esta clasificación, los pacientes se asignaron a dos grupos: “*buen estado funcional*” (correspondiente a CF II, n=61, 64%) y “*mal estado funcional*” (CF III y IV, n=34, 36%). No se encontraron diferencias significativas en los valores de Log<sub>2</sub>(Syndecán-1) entre los pacientes con buen o mal estado funcional (3,68±1,72 ng/mL vs 3,85±1,12 ng/mL, respectivamente, p=0,543). El área bajo la curva ROC fue de 0,52 (0,41-0,64), lo que demuestra un nulo poder

discriminador de la variable  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  para clasificar a los pacientes según su CF ( $p=0,733$ ).

### **Análisis de supervivencia.**

La mediana de seguimiento fue de 544 días (rango intercuartílico 285-688 días). Durante ese período, 24 pacientes (25,2%) fallecieron por causas cardiovasculares o fueron hospitalizados por IC. Los pacientes se segregaron en dos grupos, en función de que presentaran valores por debajo o por encima de la mediana de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ : 3,78 ng/dL. No se apreciaron diferencias significativas en las curvas tiempo-evento entre ambos grupos ( $p=0,857$ ) (figura 3.2).

**Figura 3.2.** Curvas de supervivencia.



\* Línea negra:  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  inferior a la media; Línea roja:  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  superior a la media.

El modelo de regresión univariado de Cox, sin ajuste para otras covariables, identificó la edad, el filtrado glomerular (medido según la fórmula MDRD), la diabetes mellitus, la troponina y el NT-ProBNP como factores asociados al compuesto mortalidad por causa cardiovascular o ingreso por descompensación de la IC (Tabla 3.2). En este modelo, la variable  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  no se asoció al objetivo de evaluación.

**Tabla 3.2.** Modelo de regresión de Cox univariado.

| Factor                            | Hazard ratio | IC 95%    | p valor          |
|-----------------------------------|--------------|-----------|------------------|
| $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ | 0,99         | 0,77-1,27 | 0,953            |
| Edad                              | 1,06         | 1,01-1,10 | <b>0,005</b>     |
| Filtrado glomerular               | 0,97         | 0,95-0,99 | <b>0,003</b>     |
| Diabetes mellitus                 | 3,70         | 1,53-8,94 | <b>0,002</b>     |
| Etiología isquémica               | 1,68         | 0,72-3,88 | 0,230            |
| Clase funcional                   | 0,99         | 0,42-2,32 | 0,982            |
| Ritmo sinusal                     | 0,60         | 0,26-1,38 | 0,238            |
| FEVI                              | 1,00         | 0,97-1,04 | 0,939            |
| $\text{Log}_2(\text{NT-ProBNP})$  | 1,93         | 1,47-2,52 | <b>&lt;0,001</b> |
| $\text{Log}_2(\text{TnT-hs})$     | 2,78         | 1,68-4,63 | <b>&lt;0,001</b> |

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; NT-ProBNP: Fracción amino-terminal del pro-peptido natriurético tipo B; TnT-hs: Troponina T de alta sensibilidad.

En el modelo de regresión de Cox multivariado preespecificado (Tabla 3.3) se eliminaron la clase funcional, el filtrado glomerular, el ritmo sinusal y los niveles sanguíneos de NT-ProBNP debido a la colinearidad o a la ausencia de modificación de los resultados. El modelo final ajustado (tabla 3.2) mostró un  $\text{Log}_2$  de la función de verosimilitud de 31,45 ( $p < 0,001$ ). En este análisis, el valor del  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  se comportó como predictor independiente del objetivo de valoración (mortalidad por causa cardiovascular o ingreso por IC), con un Hazard ratio (HR) de 0,64 (IC 95% 0,45-0,92),  $p = 0,015$ .

**Tabla 3.3.** Modelo de regresión proporcional de Cox multivariado.

| <b>Factor</b>                 | <b>Hazard ratio</b> | <b>IC 95%</b> | <b>p valor</b>   |
|-------------------------------|---------------------|---------------|------------------|
| Log <sub>2</sub> (Syndecan-1) | 0,64                | 0,45-0,92     | <b>0,015</b>     |
| Edad                          | 1,04                | 0,99-1,10     | 0,134            |
| Diabetes mellitus             | 8,04                | 2,57-25,17    | <b>&lt;0,001</b> |
| Etiología isquémica           | 0,58                | 0,22-1,52     | 0,271            |
| FEVI                          | 0,95                | 0,91-0,99     | <b>0,042</b>     |
| Log <sub>2</sub> (TnT-hs)     | 1,04                | 1,00-1,08     | <b>0,037</b>     |

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; TnT-hs: Troponina T de alta sensibilidad.

## DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del estudio son: 1) las concentraciones plasmáticas de Syndecan-1 presentan valores más elevados en pacientes con IC respecto a controles sanos y 2) los niveles elevados de Syndecan-1 se asocian, de forma independiente, a menor riesgo de hospitalización por IC o mortalidad por causa cardiovascular en el seguimiento a medio plazo. Estos resultados se aplican a pacientes con IC estable, con una amplia gama de fracción de eyección, principalmente en CF II y III.

La información disponible sobre el Syndecan-1 como biomarcador en pacientes con IC es escasa. El Syndecan-1 se comporta como marcador de fibrosis y remodelado cardíaco<sup>120</sup> y sus niveles plasmáticos se han asociado con los resultados de pacientes con infarto de miocardio<sup>178</sup>, particularmente en aquellos que presentan shock cardiogénico<sup>178, 179</sup>, donde se demuestra una correlación entre niveles elevados del biomarcador y peor pronóstico.

En pacientes con IC aguda, Neves et al.<sup>122</sup> informaron una asociación positiva entre los niveles de Syndecan-1, el desarrollo de síndrome cardio-renal tipo 1 y la tasa de mortalidad a 6 meses. Por su parte, Tromp et al.<sup>120</sup> reportaron un alto riesgo de mortalidad y rehospitalización por IC, especialmente en aquellos con fracción de eyección preservada. Los autores plantean la hipótesis de que el Syndecan-1 es un marcador de daño endotelial y que la ruptura del glicocáliz conduce a un estado hemodinámico más comprometido que, a su vez, se relaciona con mal pronóstico. En nuestro estudio, y al contrario de los datos reportados, encontramos una relación inversa y altamente significativa entre las concentraciones de Syndecan-1 en sangre y los resultados (mortalidad por causa cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca). Sin embargo,

nuestros resultados no deben interpretarse como contradictorios respecto a lo publicado con anterioridad, debido a que el análisis se ha realizado en otro contexto diferente (en este caso, pacientes clínicamente estables). Tal y como han demostrado recientemente Nguyen et al<sup>166</sup>, los valores plasmáticos de Syndecan-1 difieren entre la fase aguda y la crónica de una patología cardíaca, por lo que la implicación pronóstica del biomarcador podría ser diferente en cada una de las fases. En situaciones agudas se produce un mayor desprendimiento del glicocálix endotelial, mostrando niveles plasmáticos de Syndecan-1 superiores a los que presentan los mismos pacientes en fase estable.

En ciertas patologías transitorias, como la miocardiopatía por estrés (también denominada síndrome de Takotsubo), la comparativa de los niveles de Syndecan-1 entre pacientes y controles arroja un interesante resultado. Durante la fase aguda se aprecia una diferencia significativa entre ambos, siendo superiores los valores plasmáticos de los pacientes. Sin embargo, tras la resolución completa del cuadro, la concentración del biomarcador decrece y las diferencias con los controles pierden significación estadística<sup>166</sup>. Los autores del estudio justifican la disfunción sistólica transitoria por la presencia de edema tisular en el miocardio, el cual se originaría como consecuencia del propio desprendimiento del glicocálix endotelial. Al contrario de lo expuesto en la miocardiopatía por estrés, en la IC no existe un estado clínico de resolución completa. Los pacientes que se encuentran en fase estable muestran unos niveles de citoquinas proinflamatorias superiores a los observados en sujetos sanos<sup>180-184</sup>. Estos marcadores activan las metaloproteinasas que, además de degradar el colágeno extracelular, desprenden el glicocálix endotelial incrementando los niveles de Syndecan-1 circulante en la sangre<sup>160, 185, 186</sup>.

Todo esto justifica los resultados obtenidos en nuestra muestra, donde se aprecian diferencias significativas entre los valores de Syndecan-1 en pacientes estables y en controles.

Existe, por lo tanto, una paradoja que es de difícil resolución atendiendo únicamente a los resultados de este estudio: los niveles de Syndecan-1 están elevados en pacientes con IC y, en contra de lo esperado, niveles más altos identifican pacientes con mejor evolución clínica en fase estable. No puede descartarse, de forma similar a lo que ocurre con el biomarcador ST2, que el Syndecan-1 pudiera comportarse como una "*decoy protein*", es decir, una proteína que se libera en insuficiencia cardiaca para "proteger" de la acción de otras moléculas que sí pueden estar asociadas directamente al pronóstico. De esta forma, en la fase estable, niveles superiores de Syndecan-1 liberado al plasma permitirían una mayor protección frente a la acción de otras noxas, mientras que, en la fase aguda, la concentración plasmática de Syndecan-1 estaría más elevada como respuesta a una intensa agresión producida por otras vías metabólicas. Así, el Syndecan-1 se comportaría como marcador asociado a otros procesos que, a su vez, también condicionan el pronóstico del paciente.

Una revisión de la literatura muestra que el Syndecan-1, a través de sus cadenas de heparán sulfato, es capaz de presentar una serie de funciones autocrinas y paracrinas interactuando con una amplia variedad de moléculas, tales como los factores de crecimiento, citoquinas, proteinasas, receptores de adhesión celular y componentes de la matriz extracelular<sup>121, 187</sup>.

Estudios previos han analizado las funciones del Syndecan-1 en diferentes contextos clínicos, una vez desprendido del glicocálix endotelial, observando un efecto protector en patologías inflamatorias a través de diversos procesos: impide la adhesión leucocitaria al endotelio activado, inhibe la expresión y la actividad de factores inflamatorios, favorece la migración de leucocitos a los territorios donde existe daño tisular y modula el efecto de las citoquinas plasmáticas (secuestrándolas y eliminándolas del torrente circulatorio). Por el contrario, el Syndecan-1 resulta potencialmente nocivo en patologías tanto infecciosas como neoplásicas. En relación a las primeras, inhibe los mecanismos de defensa del huésped y favorece el acoplamiento y la entrada de patógenos en las células. Respecto a la patología tumoral, mejora la función del factor de crecimiento, inhibe la apoptosis de las células cancerígenas y promueve la angiogénesis, facilitando así la migración celular y la formación de metástasis. Por tanto, el Syndecan-1 presenta un efecto beneficioso en patologías inflamatorias (entre las cuales se encuentra la insuficiencia cardiaca) y perjudicial en contextos infecciosos y neoplásicos. En base a estos datos, Teng y colaboradores afirman que el estudio del Syndecan-1 resulta de vital importancia para identificar nuevas dianas terapéuticas en este tipo de enfermedades<sup>121</sup>.

Más allá del propio Syndecan-1, el glicocálix endotelial influye en la regulación de múltiples funciones biológicas: reduce la permeabilidad vascular (evitando la extravasación de líquido), reduce la interacción de las plaquetas y leucocitos, actúa como tampón de sodio y se comporta como transductor mecánico<sup>62, 113-115</sup>. El estrés oxidativo, las lesiones por isquemia-reperfusión, la inflamación e, incluso, los péptidos natriuréticos, pueden dañar potencialmente al glicocálix y favorecer su desprendimiento<sup>63, 188, 189</sup>, dando lugar a una disfunción endotelial

difusa y a la génesis de edema tisular. El sodio se puede unir a los glicosaminoglicanos, un componente principal del intersticio ligado a los proteoglicanos<sup>190-192</sup>, creando un microambiente hipertónico y promoviendo la linfangiogénesis. La disfunción de esta red de glicosaminoglicanos podría alterar el intersticio favoreciendo la aparición de edema tisular<sup>176</sup>. La formación del edema está relacionada con la disfunción orgánica (incluso a nivel miocárdico) y la génesis de fibrosis tisular<sup>64, 166, 193</sup>. Este proceso puede contribuir a la descompensación de la IC y a la progresión de la misma. El Syndecan-1 determinado en plasma es un biomarcador de la integridad del glicocálix endotelial, al demostrarse una relación entre los valores determinados en plasma y la cantidad existente en el endotelio. Sin embargo, la relación con el glicocálix tisular, participante en la regulación de las concentraciones de sodio intersticial y, por lo tanto, con el edema, no está tan clara. De esta manera no podemos afirmar que alteraciones del intersticio puedan ser detectadas con la determinación plasmática de Syndecan-1 o que la determinación del Syndecan-1 plasmático sea, en situación aguda, un marcador de desprendimiento del glicocálix y, en situación crónica, un marcador de alteraciones estructurales en otros territorios como el intersticio tisular. Por tanto, el avance en el estudio de los mecanismos asociados al edema en la insuficiencia cardíaca parecen claves para esclarecer la participación del edema en la fisiopatología de esta entidad. El modelo clásico de presiones intravasculares e intersticiales para explicar el edema parece claramente insuficiente en el contexto clínico que estamos analizando y, sin duda, el glicocálix es una macroestructura clave en la definición de estos procesos fisiopatológicos.

La clasificación de los pacientes en dos grupos, en función de valores superiores o inferiores a la mediana de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ , no apreció diferencias significativas en el end-point evaluado. Sin embargo, tras ajustar por otras covariables, el modelo de riesgo proporcional multivariante de Cox sí mostró diferencias, indicando mejor pronóstico en aquellos pacientes con niveles superiores de Syndecan-1. Esto se debe a que el modelo de Cox incorpora los valores de  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  como variable continua (y no dicotómica), además de tener en cuenta el tiempo hasta el evento y el ajuste realizado por otras covariables. Todo ello permite evaluar el pronóstico de una forma más representativa de la realidad y, por tanto, más eficiente. Asimismo, este modelo estadístico identificó como marcadores independientes asociados a peor pronóstico la presencia de diabetes mellitus, la FEVI reducida (evaluada como variable cuantitativa) y niveles elevados de TnT-hs.

La CF, atendiendo a la clasificación de la NYHA, constituye un marcador pronóstico en pacientes con IC<sup>32</sup>. Al igual que no existe una correlación directa entre CF y fracción de eyección<sup>194</sup>, en nuestro estudio tampoco se apreció analogía entre los niveles de Syndecan-1 y la CF de los pacientes. No obstante, tanto la CF como el Syndecan-1 informan acerca del pronóstico. Por consiguiente, ambas variables resultan de gran interés, a pesar de no estar relacionadas entre sí.

El comportamiento de los niveles plasmáticos de Syndecan-1 como factor protector en pacientes con IC estable aporta una información adicional a la que expresan otros marcadores pronóstico de esta entidad clínica, tales como la FEVI, edad, TnT-hs, clase funcional y los péptidos natriuréticos<sup>195-199</sup>, justificando así la utilidad de este biomarcador.

## CONCLUSIONES

- En pacientes con IC estable, las concentraciones sanguíneas de Syndecan-1 muestran valores significativamente superiores a los encontrados en controles sanos, sin patología cardiovascular.
- Los niveles más altos de Syndecan-1 se asocian, de forma independiente, con una menor probabilidad de muerte por causa cardiovascular y hospitalización por IC en el seguimiento a medio plazo, en pacientes con IC en fase estable. La explicación fisiopatológica de esta observación parece compleja y reconduce la investigación hacia procesos relacionados no sólo con el glicocáliz endotelial, sino con el mecanismo productor del edema intersticial en la insuficiencia cardíaca.

## CAPÍTULO 4:

**Seguimiento clínico de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica estable: análisis de eventos recurrentes y relación con el Syndecan-1.**



## ABSTRACT

### Introduction and objectives

A high number of patients with congestive heart failure (HF) experience recurrent clinical events during follow-up. In these patients, the outcomes are usually evaluated as the time to the first event, either death or hospitalization for HF. We aimed to find out the variables associated with hospitalization for HF and overall mortality and determine whether recurrent hospitalizations for HF may be related to mortality in ambulatory patients with stable HF. In addition, we evaluated the relationship between plasma levels of Syndecan-1 and recurrent events.

### Methods

Ninety-five ambulatory patients with stable HF in functional class II-IV were prospectively included. The primary end-point was the composite of total mortality and a new admission due to HF. A statistical joint frailty model was applied to assess the variables associated with each of the components of the end-point and the relationship between them.

### Results

Median follow-up was 544 days (interquartile range 285-688 days). Twenty-seven patients (28%) experienced the primary outcome: Twenty-four patients (25%) had at least one admission for HF during the follow-up (eleven, 46% of them, two or more times) and seventeen (18%) died. In the time to first event analysis (Cox proportional regression model), diabetes, age, reduced ejection fraction and  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  were associated with the primary end-point ( $p=0.008$ ,  $p=0.015$ ,  $p=0.007$  and  $p=0.048$ , respectively). Plasma levels of

Syndecan-1 were not associated with recurrent events ( $p=0.915$ ). Recurrent hospitalizations for HF were significantly related to death ( $p<0.001$ ).

### **Conclusions**

Diabetes, age, ejection fraction and Syndecan-1 were associated with mortality and hospitalization for HF when time to first event was analyzed. Syndecan-1 does not predict recurrent hospitalizations for HF. There is a strong association between recurrent hospitalization for HF and mortality in a joint model of recurrent and terminal events.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### Introducción y objetivos

Un porcentaje elevado de pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) presenta eventos adversos recurrentes durante el seguimiento. Habitualmente, el pronóstico se evalúa analizando el tiempo hasta el primer evento (muerte o ingreso por IC). Nos propusimos investigar las variables asociadas al ingreso por IC y mortalidad total y averiguar si existe una asociación entre los eventos recurrentes (rehospitalización) y el terminal (fallecimiento), en pacientes con IC estable ambulatoria. Por otra parte, evaluamos la relación entre los niveles plasmáticos del Syndecan-1 y el riesgo de padecer eventos recurrentes.

### Métodos

Se incluyeron 95 pacientes con IC estable en grado funcional II-IV. El objetivo del análisis fue el combinado muerte y hospitalización por IC. Las variables asociadas al suceso final (mortalidad) y al recurrente (rehospitalización) se analizaron mediante un modelo conjunto de fragilidad para eventos recurrentes (joint frailty model).

### Resultados

La mediana de seguimiento fue de 544 días (rango intercuartílico 285-688 días). Veintisiete pacientes (28%) presentaron el compuesto de estudio: veinticuatro (25%) ingresaron por IC al menos una vez, once (46% de ellos) dos o más veces, y diecisiete (18%) fallecieron. En el análisis de tiempo hasta el primer evento, la presencia de diabetes, la edad, la fracción de eyección reducida y el  $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$  se asociaron al compuesto analizado ( $p=0,008$ ,  $p=0,015$ ,  $p=0,007$  y  $p=0,048$ , respectivamente). No se apreció una relación entre los

niveles plasmáticos del Syndecan-1 y los eventos recurrentes ( $p=0,915$ ). Sin embargo, se encontró una asociación significativa entre los eventos recurrentes y la mortalidad ( $p<0,001$ ).

### **Conclusiones**

La diabetes, la edad, la fracción de eyección y el Syndecan-1 se asocian a ingreso por IC o muerte al analizar el tiempo hasta el primer evento. Los valores del Syndecan-1 no predicen la aparición de ingresos recurrentes por IC. Las hospitalizaciones múltiples por descompensación de la IC se relacionan con mayor mortalidad, en un modelo conjunto que analiza eventos recurrentes y fallecimientos.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances terapéuticos farmacológicos y no farmacológicos, las tasas de morbilidad y mortalidad por insuficiencia cardiaca (IC) continúan siendo muy elevadas. Actualmente, la mortalidad por IC a los 4 años del diagnóstico se estima en torno al 50%, estando frecuentemente precedida de ingresos hospitalarios por descompensación clínica<sup>3</sup>. Estas elevadas tasas de mortalidad y de hospitalización son independientes de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), siendo similar el pronóstico en pacientes con IC con FEVI preservada y reducida<sup>200</sup>. Como consecuencia de los eventos adversos, el gasto sanitario es elevado<sup>201</sup>; en este sentido, se consideran muy deseables todas las intervenciones terapéuticas encaminadas a reducir la hospitalización y la mortalidad. Para que estas medidas sean eficaces, es necesario saber qué factores corregibles están asociados a los eventos relacionados con el deterioro clínico de la IC y la mortalidad.

Es conocido que los eventos adversos en pacientes con IC tienden a agruparse a lo largo del tiempo, que están correlacionados entre sí y que hay pacientes que sufren episodios repetidos de deterioro durante el seguimiento<sup>202</sup>. Habitualmente, el análisis de los eventos en pacientes con IC se realiza desde la inclusión del paciente hasta el primer evento adverso, despreciando toda la información adicional que proporcionan los eventos recurrentes de hospitalización y el evento terminal, que es el fallecimiento.

El objetivo principal de este estudio fue analizar las variables asociadas a la muerte e ingreso por IC (como variable combinada) y evaluar la relación existente entre los eventos recurrentes (rehospitalización por IC) y el evento terminal (mortalidad por cualquier causa).

Como objetivo secundario se analizó la existencia de una asociación entre los niveles plasmáticos del Syndecan-1 y la variable combinada (mortalidad por cualquier causa o ingreso por IC), así como la relación entre el Syndecan-1 y los eventos adversos recurrentes (múltiples hospitalizaciones por descompensación de la IC).

## MÉTODOS

### Pacientes

En el estudio se incluyeron pacientes de forma prospectiva con más de 18 años de edad, diagnosticados de IC estable, independientemente del valor de la función ventricular, si cumplían los siguientes criterios: 1) Presentar disnea con el ejercicio (al menos grado funcional II de la NYHA), 2) ingreso hospitalario previo por insuficiencia cardiaca con niveles elevados de NT-proBNP ( $>400$  pg/mL) o disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI  $<40\%$ ) o FEVI  $\geq 40\%$  con al menos 2 de las siguientes anomalías: hipertrofia ventricular izquierda, dilatación auricular izquierda ( $>34$  mL/m<sup>2</sup>), cocientes de las velocidades E/E'  $>13$ , fibrilación auricular, velocidad de regurgitación tricúspide  $>3$  m/s y 3) al menos una determinación de NT-proBNP  $>125$  pg/mL estando el paciente clínicamente estable. Los criterios de exclusión fueron: 1) afectación valvular aórtica moderada o severa o estenosis mitral, 2) enfermedad pulmonar moderada o severa, 3) concentración de hemoglobina inferior a 10 g/dL 4) insuficiencia renal crónica en estadio 4 o 5, 5) esperanza de vida estimada inferior a 1 año por comorbilidad asociada, 6) rechazo para firmar el consentimiento informado.

Se consideró estable a un paciente si cumplía todos los siguientes criterios: 1) no tener ingreso hospitalario por IC en los últimos 4 meses, 2) ausencia de modificaciones en la pauta de tratamiento diurético en el último mes, 3) no evidencia de cambio clínico reportado por el paciente.

## **Seguimiento**

Los pacientes realizaron revisiones periódicas en la consulta de la unidad de IC cada 3 meses hasta el final del estudio, analizando como objetivo primario la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por descompensación de IC.

El trabajo recibió la aprobación del comité de ética local. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio previo a la inclusión en el mismo.

## **Análisis estadístico**

El ajuste de las variables continuas a una distribución normal se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. En el caso de que una variable no siguiera una distribución normal, se realizó una transformación logarítmica en base 2, volviendo a comprobar la normalidad con la misma prueba. Las variables categóricas aparecen como número de casos y porcentaje respecto al total. Las variables continuas se muestran como la media y la desviación estándar, salvo que no siguieran una distribución normal, en cuyo caso se indica la mediana y el rango intercuartílico.

## *Análisis de supervivencia*

El análisis de supervivencia se realizó mediante la representación de la curva de Kaplan-Meier y el análisis uni y multivariante de riesgos proporcionales de Cox, con la variable dependiente muerte por cualquier causa e ingreso por IC congestiva. La selección de las covariables asociadas al evento y las variables de confusión se realizó siguiendo el método “purposeful selection” propuesto por Hosmer<sup>203</sup>.

### *Análisis de eventos recurrentes*

En el caso de la IC, la correlación entre eventos repetidos puede provenir de 2 fuentes: la heterogeneidad individual (hay pacientes con mayor probabilidad de presentar eventos que otros) y la del propio evento (padecer un evento puede hacer más o menos probable el desarrollo de otro similar). Para tener en cuenta este hecho, se proponen modelos estadísticos que modifican el modelo de supervivencia de Cox<sup>204</sup> y que tienen en cuenta la presencia de un evento terminal, que también es informativo. Los modelos conjuntos de fragilidad (joint frailty models) introducen una variable aleatoria al modelo que evalúa la dependencia entre los eventos y permite ajustar conjuntamente dos funciones de riesgo; una asociada a los eventos recurrentes (rehospitalización) y otra al terminal (en este caso, muerte)<sup>205</sup>. Este modelo proporciona, además del valor de *hazard ratio* para cada covariable, la variancia de la “fragilidad” ( $\theta$ ), que valora la heterogeneidad entre sujetos, y un coeficiente ( $\alpha$ ) que evalúa si los eventos recurrentes se asocian con el evento terminal. El criterio de validación cruzada de probabilidad (likelihood cross-validation criterion, LCV) indica el ajuste del modelo. Los valores más bajos muestran un mejor ajuste. Las variables a incluir en el modelo fueron seleccionadas atendiendo a su influencia en el end-point combinado, a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para el análisis de los datos se utilizó el paquete básico del programa R y para el análisis de los eventos recurrentes la librería *frailtypack*.

## RESULTADOS

### Características basales

Se incluyeron un total de 95 pacientes con diagnóstico de IC en fase estable. Las características basales de los pacientes se exponen en la tabla 4.1. En la muestra existe un elevado porcentaje de pacientes diabéticos y solamente 8 pacientes presentaban una FEVI conservada en el momento de la inclusión. Los pacientes recibieron un tratamiento farmacológico óptimo, con una elevada tasa de prescripción de  $\beta$ -bloqueantes, bloqueadores de la enzima convertidora de la angiotensina (o antagonistas de los receptores de la angiotensina II) y bloqueantes de los receptores de la aldosterona. Asimismo, la mayor parte de ellos tomaban diuréticos, acorde con el estado funcional en el que se encontraban.

**Tabla 4.1.** Características basales de los pacientes.

| <b>Factores de riesgo</b>           |         |
|-------------------------------------|---------|
| Edad (años)                         | 70±11   |
| Sexo (varones), n (%)               | 67 (71) |
| Hipertensión arterial, n (%)        | 63 (66) |
| Fumador actual, n (%)               | 9 (9)   |
| Diabetes mellitus, n (%)            | 43 (45) |
| <b>Historia previa</b>              |         |
| Etiología isquémica, n (%)          | 38 (40) |
| ICP previa, n (%)                   | 14 (16) |
| Revascularización quirúrgica, n (%) | 15 (17) |

| <b>Ritmo cardiaco</b>   |         |
|---|---------|
| Ritmo sinusal, n (%)  | 64 (68) |
| <b>Clase Funcional (NYHA)</b>                                   |         |
| II  | 61 (64) |
| III   | 33 (35) |
| IV  | 1 (1)   |
| <b>Datos ecocardiográficos</b>                                  |         |
| Volumen telediastólico (mL)                                     | 175±73  |
| Volumen telesistólico (mL)                                      | 125±68  |
| Fracción de eyección (%)  | 32±12   |
| Fracción de eyección >50%, n (%)                                | 8 (8)   |
| Regurgitación mitral ausente o ligera, n (%)                    | 59 (63) |
| Regurgitación mitral moderada, n (%)                            | 21 (23) |
| Regurgitación mitral severa, n (%)                              | 13 (14) |
| <b>Fármacos</b>   |         |
| β-bloqueantes, n (%)  | 91 (96) |
| Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, n (%) | 66 (69) |
| Antagonistas de los receptores de la angiotensina II, n (%)     | 19 (20) |
| Espironolactona, n (%)  | 25 (26) |
| Eplerenona, n (%)   | 43 (45) |
| Diuréticos, n (%)   | 93 (98) |
| Estatinas, n (%)  | 54 (57) |
| <b>Dispositivos</b>   |         |
| Terapia de resincronización cardiaca, n (%)                     | 10 (11) |
| Desfibrilador automático implantable, n (%)                     | 21 (22) |

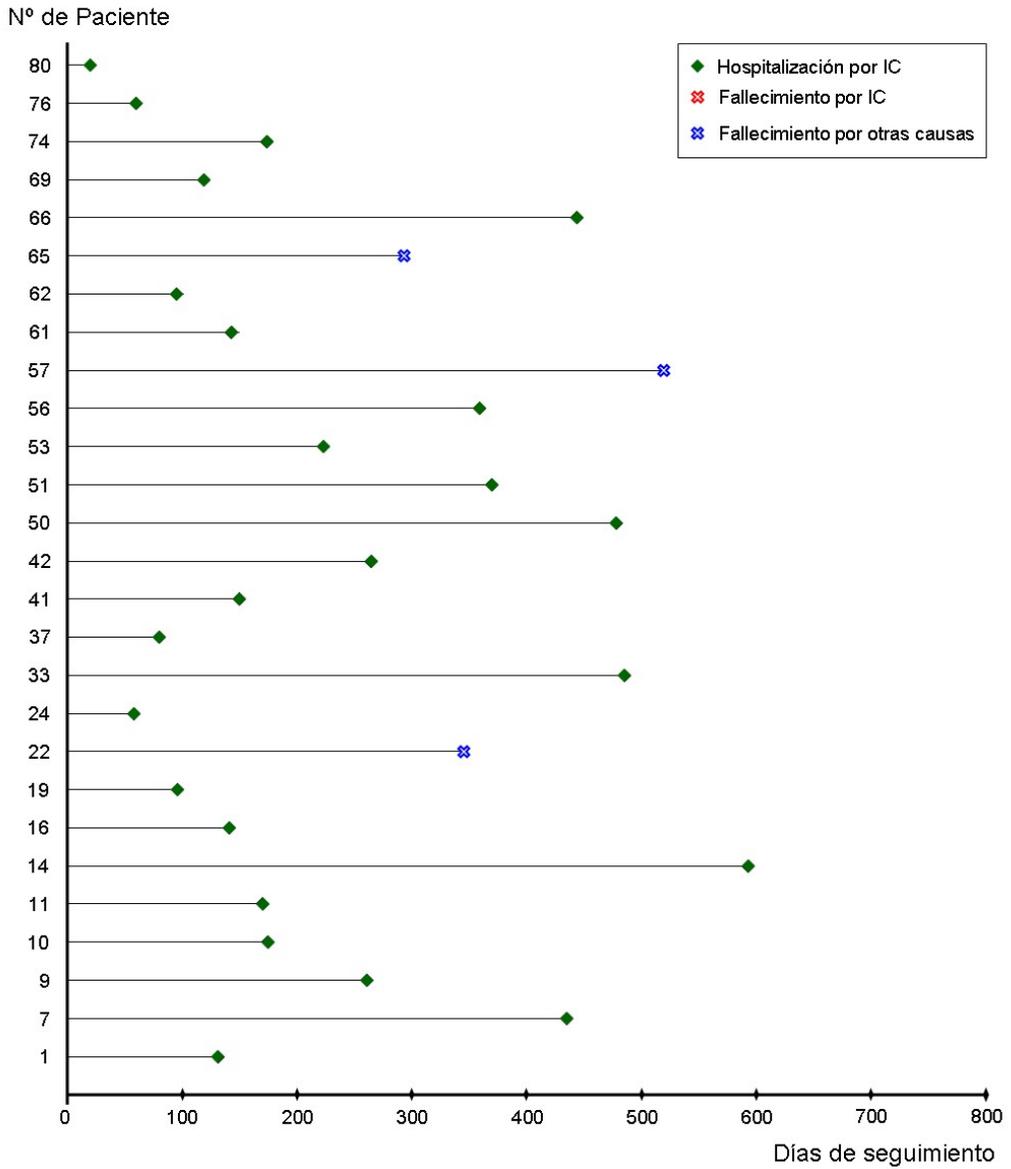
ICP: Intervencionismo coronario percutáneo; NYHA: New York Heart Association.

## Seguimiento

La mediana de seguimiento fue de 544 días (rango intercuartílico 285-688 días). Durante el mismo, veintisiete pacientes (28,4%) padecieron el objetivo de análisis primario (mortalidad por cualquier causa o ingreso por IC), de los cuales veinticuatro (25,3% del total de la muestra) tuvieron al menos un ingreso por IC. De ellos, once (46% de los pacientes con hospitalizaciones por IC) presentaron dos o más episodios de reingreso. Diecisiete pacientes (17,9%) fallecieron durante el seguimiento. De los fallecidos, la mayor parte (82,4%) presentaron al menos un ingreso previo por IC. La causa más frecuente de muerte fue la progresión de la IC, lo cual ocurrió en once pacientes (64,7% del total de fallecimientos), todos ellos con al menos un ingreso previo por reagudización de IC desde la inclusión en el estudio. Tres pacientes (17,6%) murieron por neoplasias y otros tres (17,6%) por otras causas (ictus, shock séptico y hematoma intracraneal traumático). En total, el número de ingresos por IC fue de 39, con una moda de 2 episodios por paciente.

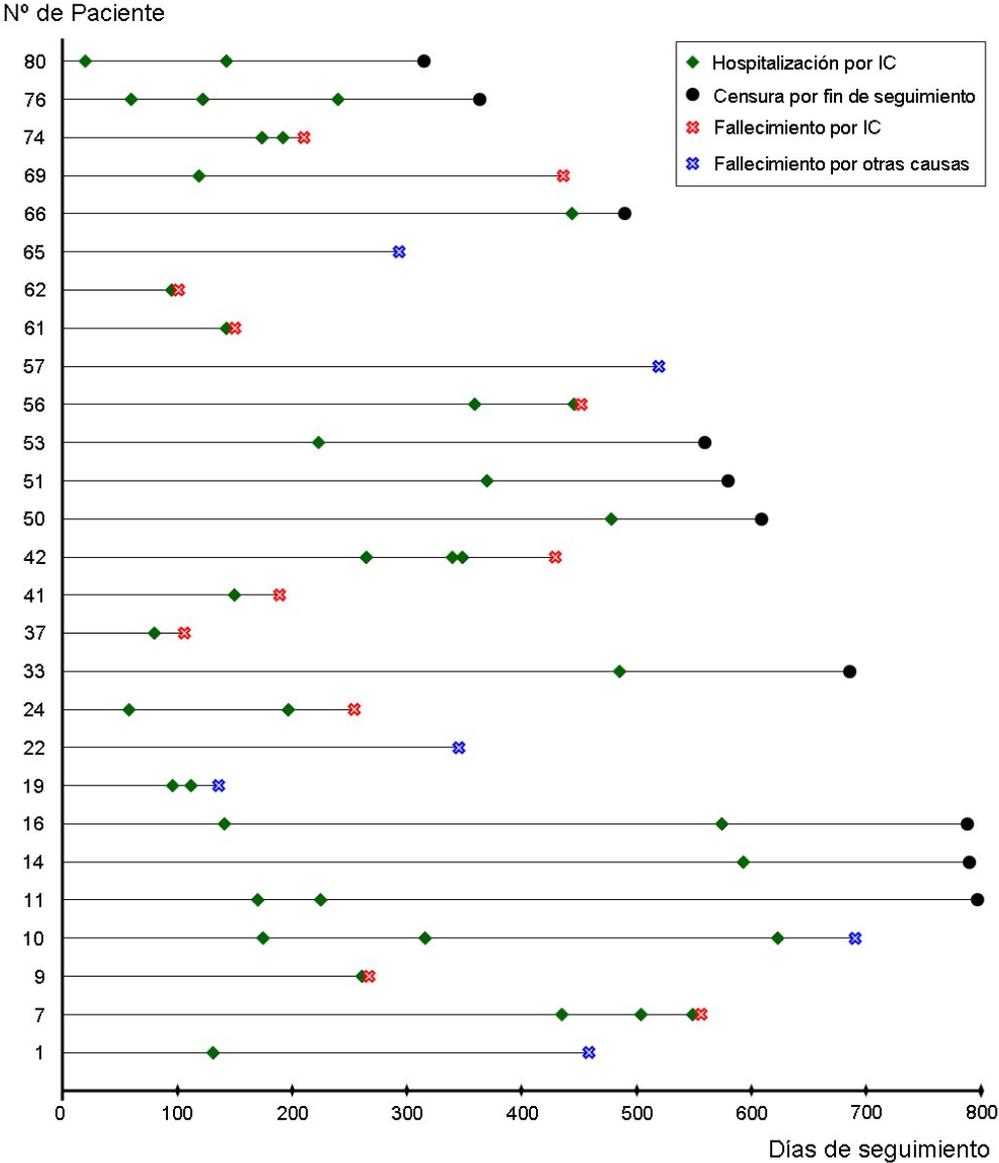
La figura 4.1 muestra una representación del tiempo hasta el primer evento (análisis estadístico clásico), despreciando la información de los eventos recurrentes. En esta gráfica no aparece ningún episodio de fallecimiento por IC, debido a que todos ellos estaban precedidos de al menos un ingreso por descompensación de IC. En la figura 4.2 se muestran todos los sucesos de reingreso o mortalidad padecidos por los pacientes durante el seguimiento.

**Figura 4.1.** Tiempo desde la inclusión hasta el primer evento (fallecimiento u hospitalización por IC).



\* Se representan únicamente los 27 pacientes con eventos adversos durante el seguimiento.

**Figura 4.2.** Representación gráfica de todos los eventos adversos (fallecimiento u hospitalización por IC) incluyendo los sucesos recurrentes.

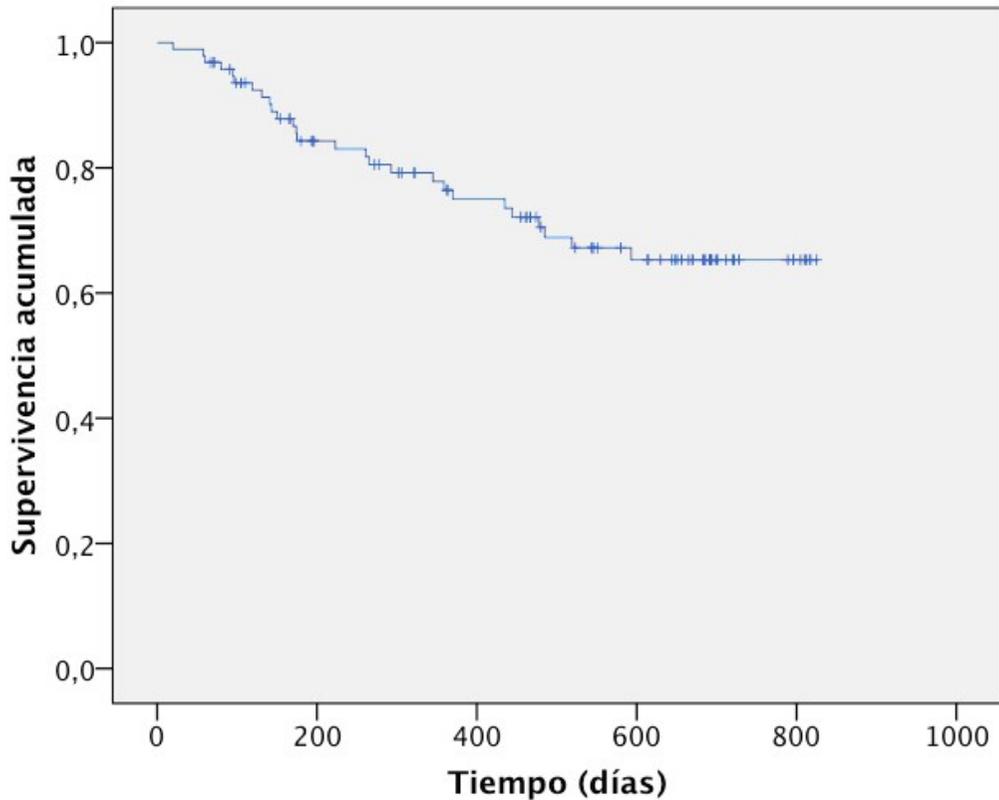


\* Se muestran únicamente los 27 pacientes con eventos adversos durante el estudio.

### Análisis de supervivencia

La curva de supervivencia se representa en la figura 4.3.

**Figura 4.3.** Análisis de supervivencia (Gráfica de Kaplan-Meier). Representación del tiempo hasta el primer evento.



El modelo de riesgos proporcionales de Cox identificó las variables edad, diabetes mellitus (DM), FEVI reducida y  $\text{Log}_2(\text{Syndecán-1})$  como asociadas al objetivo de análisis primario (muerte por cualquier causa o reingreso por IC), tal y como puede apreciarse en la tabla 4.2.

**Tabla 4.2.** Modelo de riesgos proporcionales de Cox. Variables asociadas al objetivo de análisis primario (mortalidad o reingreso por IC).

| <b>Factor</b>                 | <b>Hazard ratio</b> | <b>IC 95%</b> | <b>p valor</b> |
|-------------------------------|---------------------|---------------|----------------|
| Edad                          | 1,07                | 1,01-1,12     | <b>0,015</b>   |
| Sexo                          | 1,94                | 0,71-5,29     | 0,198          |
| Diabetes mellitus             | 3,95                | 1,42-10,96    | <b>0,008</b>   |
| Hb                            | 0,79                | 0,58-1,06     | 0,113          |
| FEVI                          | 0,94                | 0,90-0,98     | <b>0,007</b>   |
| Log <sub>2</sub> (Syndecan-1) | 0,71                | 0,50-0,99     | <b>0,048</b>   |

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: Hemoglobina; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

El modelo conjunto de análisis de eventos recurrentes con evento terminal informativo, muerte, se muestra en la tabla 4.3. Las covariables fueron seleccionadas tras el análisis por separado de ingreso y mortalidad en el modelo de regresión de Cox, encontrando las mismas variables asociadas para los dos eventos. El valor de LCV para este modelo conjunto fue de 2,88 y el valor de  $\alpha$  fue de 0,005 ( $p < 0,001$ ), lo que muestra una fuerte asociación entre el evento recurrente (rehospitalización por IC) y el terminal (mortalidad).

**Tabla 4.3.** Modelo conjunto de fragilidad para eventos recurrentes con evento terminal muerte.

| <b>Factor</b>                 | <b>Eventos recurrentes (Reingresos)</b> |                | <b>Muerte</b>      |                |
|-------------------------------|---|----------------|--------------------|----------------|
|                               | <b>HR (IC 95%)</b>                      | <b>p valor</b> | <b>HR (IC 95%)</b> | <b>p valor</b> |
| Edad                          | 1,05 (0,99-1,12)                        | 0,077          | 0,97 (0,94-1,00)   | <b>0,025</b>   |
| Diabetes mellitus             | 2,97 (0,93-9,43)                        | 0,065          | 0,74 (0,22-2,45)   | 0,620          |
| FEVI                          | 0,97 (0,93-1,01)                        | 0,172          | 1,00 (0,95-1,05)   | 0,901          |
| Log <sub>2</sub> (Syndecan-1) | 1,02 (0,73-1,42)                        | 0,915          | 0,89 (0,67-1,18)   | 0,410          |

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: Hazard ratio; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

Tal y como se aprecia en la tabla 4.3, el modelo conjunto de análisis de eventos recurrentes no evidenció una asociación entre la variable  $\text{Log}_2(\text{Syndecán-1})$  y los ingresos múltiples por descompensación de la IC ( $p=0,915$ ).

## DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este trabajo son: en pacientes ambulatorios con IC crónica estable, 1) existe una asociación de las variables edad, DM, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y  $\text{Log}_2(\text{Sindecán-1})$  con la variable combinada de seguimiento “muerte o ingreso por IC”, cuando se analiza el tiempo hasta el primer evento, 2) los niveles plasmáticos de  $\text{Sindecán-1}$  no predicen el padecimiento de múltiples hospitalizaciones recurrentes por descompensación de la IC y 3) al analizar conjuntamente los eventos recurrentes de hospitalización, se demuestra una importante asociación entre rehospitalización por IC y mortalidad.

Las características basales de nuestros pacientes no difieren de lo publicado en registros de IC americanos (como el ADHERE o el OPTIMIZE-HF)<sup>9, 10</sup>, europeos (ESC-HF Pilot, EHFS I y II)<sup>11-13</sup> o internacionales (ALARM-HF)<sup>14</sup>, donde se aprecian tasas de diabetes de hasta el 45% y edades medias comprendidas en torno a los 70-73 años.

Habitualmente, el estudio de la evolución clínica de pacientes con IC se realiza mediante el análisis del tiempo hasta el primer evento clínico del paciente. El objetivo habitual de análisis suele ser el combinado de muerte (por cualquier causa o cardiovascular) e ingreso por IC. Sin embargo, este tipo de abordaje presenta importantes limitaciones. En primer lugar, las variables incluidas en el compuesto (mortalidad o ingreso) son muy diferentes entre sí en cuanto a la severidad de los acontecimientos. En segundo lugar, no tiene en cuenta que los eventos analizados pueden aparecer repetidos en un mismo paciente (como se aprecia en la figura 4.2). Además, unos pacientes son más susceptibles de presentar eventos que otros, lo que se traduce en una heterogeneidad entre

los individuos incluidos en el estudio. Esto quiere decir que no todos los pacientes tienen en mismo riesgo de padecer eventos. Los eventos tienden a agruparse en subgrupos de pacientes que es necesario identificar, hecho que complica notablemente el análisis matemático. En tercer lugar, la presencia de un evento puede hacer más o menos probable que aparezca otro posterior (en el caso de la IC, los ingresos por descompensación se asocian repetidamente en varios individuos); existe, por lo tanto, una correlación intrasujeto de eventos repetidos. En cuarto lugar, el evento terminal (en este caso, mortalidad) proporciona una información relevante: los pacientes que fallecen no pueden volver a experimentar un evento recurrente. Y en quinto lugar, los eventos recurrentes (hospitalización por insuficiencia cardiaca) y el terminal (muerte) pueden estar asociados. Para superar todas estas limitaciones, se han propuesto múltiples modelos de análisis de eventos recurrentes<sup>15</sup>. El *modelo de fragilidad conjunta* es una modificación del modelo de regresión de Cox que permite el análisis conjunto de los eventos recurrentes y el terminal, creando una variable asignada a cada individuo que evalúa su "fragilidad" o susceptibilidad a tener eventos repetidos en el seguimiento. Este tipo de análisis proporciona una información más completa sobre los factores que influyen en la evolución clínica de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

En este trabajo, la edad del paciente, la presencia de DM, la FEVI reducida y los niveles plasmáticos del Syndecan-1 se asociaron a hospitalización por IC y/o mortalidad al evaluar el tiempo hasta el primer evento. El Syndecan-1 se comportó como factor protector frente al compuesto mortalidad total o ingreso por IC (HR=0,71). Sin embargo, no mostró una relación con el padecimiento de hospitalizaciones repetitivas durante el seguimiento. En el

análisis de eventos recurrentes se demostró una importante influencia de los episodios de rehospitalización sobre la mortalidad total. Las variables previamente descritas pierden significación estadística, probablemente por el limitado tamaño muestral, aunque este hecho hay que analizarlo con cautela, ya que existe una evidente tendencia a un incremento en la tasa de reingreso a medida que aumenta la edad o en los pacientes con diabetes mellitus ( $p < 0,1$ ).

La literatura ofrece interesantes resultados cuando se aplica el análisis de los eventos recurrentes al estudio de la evolución de pacientes con IC. Así, Rogers et al<sup>206</sup> demuestran un efecto beneficioso de candesartán en la probabilidad de reingreso en pacientes con IC y fracción de eyección preservada. Santas et al<sup>200</sup>, en una amplia muestra de pacientes (>2.000) demuestran que la "carga de reingresos" es similar durante el seguimiento en pacientes dados de alta, independientemente de que la fracción de eyección esté conservada o reducida. En ambos trabajos se optó por un análisis de eventos recurrentes basado en el conteo de los sucesos asumiendo una distribución de probabilidad binomial negativa. Este método no tiene en cuenta el tiempo transcurrido hasta el evento, motivo por el cual no toda la información obtenida es utilizada en el análisis y, por ello, no es totalmente eficiente. El método escogido en nuestro trabajo, modelo conjunto de fragilidad (*joint frailty model*), incorpora una variable que induce dependencia entre los tiempos de recurrencia, describiendo el exceso de riesgo o fragilidad en cada uno de los individuos. Es, por tanto, un abordaje más eficiente para el estudio de los eventos recurrentes, sin tener que considerar el evento terminal como un evento recurrente más.

## **Limitaciones**

Un tamaño muestral mayor probablemente hubiera permitido extraer conclusiones más definitivas a partir de los resultados obtenidos en el modelo conjunto que analiza los eventos recurrentes. Sin embargo, la elevada tasa de eventos en los pacientes con IC, nos permite presentar los resultados como base para un estudio de mayor escala en el que se puedan analizar los factores asociados al pronóstico utilizando una metodología de análisis que incluya eventos recurrentes y eventos finales.

El número de pacientes incluidos con fracción de eyección preservada es reducido. Este sesgo de selección es consecuencia de la inclusión de pacientes desde una unidad de IC donde se atiende, fundamentalmente, a aquellos con disfunción sistólica que pueden ser candidatos a terapias no farmacológicas durante el seguimiento. La similar tasa de eventos en pacientes con y sin deterioro de la fracción de eyección nos motivó a no excluir aquellos con fracción de eyección preservada. El bajo número de pacientes impide también un análisis consistente por subgrupos.

Los resultados de este estudio no son directamente extrapolables a toda la población con IC. Corresponden a un grupo de pacientes con un riguroso ajuste del tratamiento en base a la evidencia científica actual que no es representativo de la totalidad de pacientes con IC. Además, se estima que un 50% de los pacientes con IC tienen fracción de eyección preservada, grupo que está infrarrepresentado en este trabajo.

## CONCLUSIONES

- En pacientes con IC crónica estable, la edad, la diabetes y la FEVI reducida se relacionan con mayor riesgo de eventos adversos durante el seguimiento (ingreso por reagudización de IC o mortalidad total). En esta población, los niveles plasmáticos de Syndecan-1 se comportaron como factor protector frente al compuesto de eventos adversos.
- Los niveles plasmáticos del Syndecan-1 no predicen la aparición de múltiples hospitalizaciones recurrentes. Sin embargo, el evento recurrente *“reingreso por descompensación de la IC”* se asocia, de forma significativa, con mayor mortalidad. El análisis de eventos recurrentes mediante un modelo conjunto de fragilidad permite evaluar la dependencia entre los sucesos, teniendo en cuenta el tiempo y el carácter recurrente o terminal de los mismos, por lo que resulta una aproximación más racional al estudio pronóstico en pacientes con IC.
- Se necesitan estudios prospectivos con gran tamaño muestral para determinar si una intervención terapéutica más agresiva en pacientes de edad avanzada, diabéticos, con FEVI reducida o niveles bajos de Syndecan-1 es capaz de disminuir la tasa de reingreso por descompensación y, con ello, la mortalidad en pacientes con IC crónica estable.

## **Discusión general**



Nuestro trabajo apoya la hipótesis sugerida por otros autores respecto al posible efecto protector que ejerce el Syndecan-1 en pacientes estables, una vez desprendido del glicocálix endotelial<sup>120, 123</sup>. A diferencia de lo publicado en la fase aguda de la IC, donde valores elevados del Syndecan-1 se asociaron con peor pronóstico, en nuestro análisis observamos una relación estadísticamente significativa entre los niveles más altos del biomarcador y un menor número de eventos adversos (hospitalizaciones por IC o mortalidad) en pacientes estables.

Actualmente no existen estudios que comparen directamente los niveles plasmáticos del Syndecan-1 en pacientes con IC aguda frente a aquellos con IC en fase estable. Sin embargo, los artículos disponibles en pacientes agudos demuestran unos valores superiores a los encontrados en nuestra investigación. Neves y colaboradores reportaron un valor medio del Syndecan-1 de  $133,7 \pm 95,0$  ng/mL en IC aguda, frente a los 22,9 ng/mL (mediana de 13,7; RI 6,9-24,1 ng/mL) de nuestro estudio<sup>122</sup>. Los niveles de péptidos natriuréticos podrían favorecer estas diferencias. Actualmente se sabe que valores elevados de ANP favorecen el desprendimiento del glicocálix, liberando el Syndecan-1 al torrente circulatorio<sup>116</sup>. En fase aguda, la concentración de estos péptidos natriuréticos es superior a la encontrada en pacientes estables. Además, la situación de hipoxemia y/o bajo gasto cardiaco presente en una descompensación aguda genera una respuesta de estrés en el organismo que libera catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), aumentando las citoquinas proinflamatorias circulantes que, a su vez, activan a las metaloproteinasas y desprenden más cantidad del glicocálix. Todo esto podría justificar, al menos en parte, las diferencias en la concentración del Syndecan-1 entre las fases aguda y estable de la IC. En cualquier caso, no se puede excluir la posibilidad de

que existan más mecanismos implicados, dado que aún no se conocen todas las vías metabólicas involucradas en la degradación del glicocáliz.

La reagudización de la IC, por tanto, conlleva una elevación significativa de los niveles plasmáticos del Syndecan-1<sup>122</sup>. Actualmente se desconoce el tiempo necesario para estabilizar sus valores, después de una descompensación. Tal y como hemos observado, la cifra basal resultó significativamente superior a la de los controles sanos, sin insuficiencia cardíaca, probablemente por la existencia de un cierto efecto proinflamatorio mantenido. En nuestro estudio, los pacientes con ingreso previo por IC durante el último año mostraron unos niveles de Syndecan-1 superiores a los de aquellos sin ingresos durante dicho período. Dado que no se incluyeron pacientes hospitalizados durante los últimos 4 meses, se sugiere que el tiempo necesario para estabilizar la concentración plasmática de Syndecan-1 podría ser superior a ese espacio de tiempo.

Nuestro estudio se ha centrado en demostrar la utilidad del Syndecan-1 como biomarcador pronóstico en pacientes con IC estable. Sin embargo, es posible que la ecuación sea mucho más compleja de lo explicado. El hecho de que en la fase aguda se comporte como factor de riesgo y en la crónica como factor protector, plantea la hipótesis de que, más allá de los valores plasmáticos del Syndecan-1, lo que realmente condicione el pronóstico pueda ser el balance entre los niveles de Syndecan-1 y las citoquinas proinflamatorias (u otros agentes lesivos). Tal y como se ha comentado, una de las funciones del Syndecan-1 es actuar como “proteína señuelo”, capaz de unirse a otros agentes potencialmente dañinos anulando su acción<sup>121</sup>. Por tanto, más allá de la concentración plasmática, lo que podría condicionar el verdadero pronóstico

del paciente sería el equilibrio entre los factores protectores (por ejemplo, el nivel plasmático del Syndecan-1) y los agentes perjudiciales. En este sentido, se necesitarían modelos de evaluación más complejos para conocer el verdadero riesgo del paciente.

La ausencia de relación entre los valores del Syndecan-1 y otras variables asociadas al pronóstico del paciente (edad, diabetes mellitus, FEVI, TnT-hs, NT-ProBNP... etc.) sugiere que sus niveles plasmáticos aportan una información adicional a la obtenida con otros marcadores, que podría emplearse para reclasificar el riesgo de los pacientes.

El modelo multivariado de Cox demuestra una relación significativa entre el Syndecan-1 (evaluado mediante la función logarítmica en base 2) y los compuestos *“ingreso por IC o mortalidad por causa cardiovascular”* (HR=0,64; p=0,015) e *“ingreso por IC o mortalidad por cualquier causa”* (HR=0,71; p=0,048). Ambos resultados resultan significativos; sin embargo, el primer análisis muestra un valor más favorable y el segundo roza la significación estadística. La justificación de esta diferencia entre ellos es sencilla. Se apreciaron un total de 17 fallecimientos (11 por progresión de IC, 3 por neoplasias, 1 por shock séptico, 1 por ictus y 1 por traumatismo). Tal y como se explica en la discusión del capítulo 3, el Syndecan-1 se comporta como factor protector en patologías inflamatorias y presenta un efecto nocivo en enfermedades infecciosas y neoplásicas<sup>121</sup>. El compuesto *“hospitalización por IC o mortalidad cardiovascular”*, incluye 11 fallecimientos por progresión de IC. Sin embargo, al evaluar el compuesto con *“mortalidad total”*, a esos 11 eventos de mortalidad por IC se le suman otros 6, entre los cuales hay 3 episodios de neoplasias y 1 de infección, donde el Syndecan-1 presenta un claro efecto

perjudicial. Este hecho puede alterar los resultados, a pesar de lo cual mantiene significación estadística ( $p=0,048$ ), probablemente debido al mayor peso numérico de la mortalidad por IC respecto al resto de causas. El Syndecan-1 se midió meses antes de los eventos; sin embargo, no se puede descartar que ya estuvieran activos los procesos neoplásicos en ese momento.

Recientemente se han realizado estudios con agentes terapéuticos dirigidos contra las citoquinas proinflamatorias. Anakinra, un inhibidor de la IL-1 $\beta$ , no ha resultado eficaz como tratamiento de la IC-FEr<sup>207</sup> y actualmente se está evaluando en IC-FEp. Una posible explicación al porqué de este fracaso podría subyacer en el hecho de que, a pesar de la existencia de un estado proinflamatorio en pacientes con IC, no todos muestran valores detectables de IL-1 $\beta$ , tal y como hemos observado en nuestro trabajo. Por tanto, inhibir una molécula cuya expresión resulta casi inexistente en algunos sujetos, podría carecer de repercusión en el pronóstico. Por este motivo, proponemos una nueva diana terapéutica: las metaloproteinasas, que modulan el desprendimiento del glicocálix y, por consiguiente, la génesis del edema y de la fibrosis cardiaca, implicados en la disfunción sistólica y diastólica. La regulación de este sistema podría ser de utilidad en pacientes con IC. Sin embargo, desconocemos qué otros efectos sistémicos producen las metaloproteinasas y qué consecuencias podría tener su activación o inhibición.

El anticuerpo monoclonal canakinumab, también dirigido frente a la IL-1 $\beta$ , demostró una reducción de los eventos cardiovasculares mayores en el estudio CANTOS (en pacientes con cardiopatía isquémica y PCR-hs elevada, fuera del contexto de la IC), sin modificar otros factores de riesgo, como el colesterol, gracias a su potencial efecto anti-inflamatorio. Además, también redujo la

incidencia del cáncer de pulmón por mecanismos aún no aclarados<sup>208</sup>. Dado que el glicocálix endotelial está íntimamente ligado a los procesos inflamatorios, el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas relacionadas con su desprendimiento podría ser útil más allá de la propia insuficiencia cardiaca.

La ausencia de un biomarcador “perfecto”, con un 100% de sensibilidad y especificidad para clasificar a los pacientes o estratificar su riesgo nos lleva a la búsqueda constante de nuevas moléculas que facilitan la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Todo este conocimiento también sirve para generar nuevas dianas terapéuticas con vistas a mejorar el pronóstico. Sin embargo, la mejora de la calidad y cantidad de vida de los pacientes no está ligada únicamente al desarrollo de nuevas terapias. Tal y como se ha demostrado con la instauración de unidades de IC, la adecuación del tratamiento a lo especificado en las guías reduce significativamente los eventos adversos<sup>130, 132</sup>. En este sentido, en nuestro estudio hemos detectado la existencia de puntos de mejora en cuanto a la optimización del tratamiento (tanto farmacológico como no farmacológico), como la insistencia en el cese del hábito tabáquico o el empleo de terapias que han demostrado un beneficio clínico en ciertos perfiles de pacientes, en los que aún no se están aplicando.

Finalmente, basado en los hallazgos observados en nuestra investigación, se proponen las siguientes hipótesis de trabajo para estudios futuros:

- Los niveles plasmáticos del Syndecan-1 podrían tardar más de 4 meses en estabilizarse, una vez alcanzado el pico máximo en las descompensaciones. Para averiguarlo se podrían cuantificar los valores mensual o quincenalmente, tras una hospitalización por IC aguda.

- Se desconoce si los niveles de Syndecan-1 fluctúan o permanecen constantes a lo largo del seguimiento, en pacientes con IC en fase estable. Se propone la realización de mediciones consecutivas que permitan analizar no sólo la existencia de variaciones en las concentraciones plasmáticas sino la relación entre una mayor fluctuación de las mismas y un peor pronóstico.
- En nuestro trabajo, las mediciones basales del Syndecan-1 se realizaron en pacientes que no recibían tratamiento con sacubitrilo/valsartán ni con i-SGLT2. Ambas terapias han demostrado una reducción en la mortalidad por causa cardiovascular y sus efectos podrían estar ligados al desprendimiento del glicocálix (al producir una variación en la concentración de péptidos natriuréticos, el primero<sup>209</sup>, y una reducción del edema miocárdico, el segundo<sup>210</sup>). Se desconoce si estos fármacos pueden modificar la concentración plasmática de Syndecan-1. Para averiguarlo se podría realizar una comparativa entre pacientes emparejados con y sin exposición a dichos fármacos.
- Evaluar el Syndecan-1 como marcador pronóstico en otras enfermedades diferentes a la IC, como la endocarditis infecciosa o diversas patologías vasculares (trombosis venosas y arteriales, claudicación intermitente o arteriopatías periféricas) en las que puede haber una agresión sobre el glicocálix endotelial.
- Diseñar un modelo complejo para evaluar el pronóstico del paciente empleando una ecuación que contenga la concentración plasmática del Syndecan-1 y otras moléculas implicadas en la cascada inflamatoria.

# **Conclusiones generales**



**Primera:** En pacientes con IC estable, los niveles plasmáticos de Syndecan-1 son significativamente superiores a los encontrados en controles sanos, sin patología cardiovascular. Este biomarcador presenta un poder discriminativo moderado y estadísticamente significativo para realizar el diagnóstico de IC.

**Segunda:** El Syndecan-1 se comporta como marcador pronóstico de eventos adversos, a medio plazo, en pacientes con IC en fase estable. En esta población, valores más elevados se asocian, de forma independiente, con menor riesgo de hospitalización por IC o mortalidad (tanto global como por causa cardiovascular). No obstante, la explicación fisiopatológica de esta observación resulta compleja y reconduce la investigación hacia procesos relacionados no sólo con el glicocálix endotelial, sino con el mecanismo productor del edema intersticial en la insuficiencia cardiaca.

**Tercera:** se demuestra la existencia de una relación lineal significativa entre los niveles plasmáticos de Syndecan-1 y los valores de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), especialmente en aquellos casos que presentan valores detectables de las mismas. Por tanto, la medición de los niveles plasmáticos del Syndecan-1 permite conocer, de forma indirecta, el estado proinflamatorio del organismo. Por el contrario, no se apreció una relación significativa entre la concentración del Syndecan-1 y los niveles de TnT-hs, NT-ProBNP, PCR-hs y ST2.

**Cuarta:** El desprendimiento del glicocálix, valorado mediante los niveles plasmáticos de Syndecan-1, no se asocia con una peor clase funcional ni se ve influido por los factores de riesgo cardiovascular clásicos o los antecedentes personales del paciente (a excepción del ingreso reciente por descompensación

de la IC). La concentración de Syndecan-1 no está relacionada con las variables ecocardiográficas que informan acerca de la morfología y función de ambos ventrículos ni con el tratamiento farmacológico recibido. En cambio, se demuestra una relación lineal débil, aunque estadísticamente significativa, entre parámetros ecocardiográficos (FEVI, strain longitudinal y tamaño auricular izquierdo) y los niveles plasmáticos de TnT-hs y NT-ProBNP.

**Quinta:** Los pacientes estables atendidos en una unidad especializada de IC muestran un elevado número de factores de riesgo cardiovascular, que podrían influir negativamente en el desarrollo de eventos adversos. La descompensación de la IC constituye la causa más frecuente tanto de hospitalización como de mortalidad en este grupo. El tratamiento empleado concuerda con las especificaciones de las Guías de Práctica Clínica vigentes. No obstante, existe un cierto margen de mejora tanto en la aplicación de terapias farmacológicas como no farmacológicas, que podría mejorar el pronóstico de los pacientes.

**Sexta:** En pacientes con IC crónica estable, la edad, la diabetes mellitus y la FEVI reducida se relacionan con mayor riesgo de ingreso por reagudización de IC o mortalidad. Los niveles plasmáticos del Syndecan-1 no predicen la aparición de eventos adversos recurrentes. Sin embargo, las hospitalizaciones reiteradas por descompensación de la IC están fuertemente asociadas a un incremento del riesgo de mortalidad. El análisis estadístico tradicional del tiempo hasta el primer evento, omite una información relevante relacionada con el pronóstico, como es la presencia de múltiples eventos recurrentes (en este caso, el reingreso por reagudización de la IC).

## **Resumen / Summary**



## RESUMEN

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es una entidad clínica con elevada prevalencia en los países desarrollados. El Syndecan-1 es el mayor componente del glicocálix, una capa rica en carbohidratos que tapiza el interior del endotelio vascular. El glicocálix endotelial contribuye a regular la permeabilidad del endotelio y podría comportarse como biomarcador de utilidad clínica en pacientes con IC.

El objetivo principal del estudio fue investigar la capacidad diagnóstica y pronóstica del Syndecan-1 en pacientes con IC estable, evaluando su relación con parámetros clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y analíticos.

Se incluyeron 95 pacientes con IC estable (8 con fracción de eyección preservada; edad media  $70,1 \pm 11,4$  años; 70,5% varones). El Syndecan-1 mostró un poder discriminativo moderado para identificar pacientes con IC estable [AUC=0,66 (0,54-0,78),  $p=0,01$ ]. Se apreció una relación lineal significativa del Syndecan-1 con varias citoquinas inflamatorias: IL-1 $\beta$  ( $p=0,009$ ), IL-6 ( $p<0,001$ ) y TNF- $\alpha$  ( $p=0,025$ ). Los pacientes con niveles superiores de Syndecan-1 tuvieron menor riesgo tanto de ingreso por IC o mortalidad cardiovascular como de ingreso por IC o mortalidad global [HR=0,64 (IC 95% 0,45-0,92),  $p=0,015$  y HR=0,71 (IC 95% 0,50-0,99),  $p=0,048$ , respectivamente]. Se encontró una asociación significativa entre los eventos recurrentes y la mortalidad ( $p<0,001$ ).

Como conclusión, los niveles plasmáticos de Syndecan-1 presentaron un poder discriminativo moderado para el diagnóstico de IC en pacientes estables. Se apreció una relación significativa entre el Syndecan-1 y citoquinas inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ). Los niveles plasmáticos elevados de Syndecan-1 se asociaron con menor probabilidad de hospitalización por IC o mortalidad. Los ingresos recurrentes por IC se relacionaron con mayor mortalidad.

## SUMMARY

Heart Failure (HF) is a clinical entity with high prevalence in developed countries. Syndecan-1 is a major component of the glycocalyx, a carbohydrate-rich layer lining the vascular endothelium. Endothelial glycocalyx contributes to the permeability of the vascular endothelium and could be a biomarker of clinical utility in patients with HF.

The aim of the study was to evaluate the Syndecan-1 as a diagnostic and prognostic marker in patients with stable HF, and its relationship with other clinical, electrocardiographic, echocardiographic and analytical parameters.

Ninety-five patients with stable HF were included (8 with preserved ejection fraction; mean age  $70.1 \pm 11.4$  years; 70.5% males). Syndecan-1 showed a moderate discriminative power for the diagnosis of HF in stable patients [AUC=0.66 (0.54-0.78),  $p=0.01$ ]. Syndecan-1 was linearly related to inflammatory cytokines: IL-1 $\beta$  ( $p=0.009$ ), IL-6 ( $p<0.001$ ) and TNF- $\alpha$  ( $p=0.025$ ). Patients with higher levels of Syndecan-1 had lower risk of both HF admissions or cardiovascular mortality and HF admissions or global mortality [HR=0.64 (95% CI 0.45-0.92),  $p=0.015$  and HR=0.71 (95% CI 0.50-0.99),  $p=0.048$ , respectively]. Recurrent events were highly associated with mortality ( $p<0.001$ ).

In conclusion, plasma levels of Syndecan-1 showed a moderate discriminatory power for the diagnosis of HF in stable patients. There was a significant relationship between Syndecan-1 and inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ ). Elevated plasma levels of Syndecan-1 were associated with a lower risk of HF admission or mortality. Recurrent hospitalizations for HF were associated with higher mortality.

# Abreviaciones



|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>ARA-II:</b>                  | Antagonistas de los receptores de angiotensina II.                   |
| <b>C. isquémica:</b>            | Cardiopatía isquémica.   |
| <b>CF:</b>                      | Clase funcional.   |
| <b>DAI:</b>                     | Desfibrilador automático implantable.                                |
| <b>DE:</b>                      | Desviación estándar.   |
| <b>DM:</b>                      | Diabetes mellitus.   |
| <b>ECG:</b>                     | Electrocardiograma.  |
| <b>ELISA:</b>                   | Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.                         |
| <b>FC:</b>                      | Frecuencia cardiaca.   |
| <b>FEVI:</b>                    | Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.                       |
| <b>GC:</b>                      | Gasto cardiaco.  |
| <b>GFR:</b>                     | Tasa de filtrado glomerular.   |
| <b>GLP-1:</b>                   | Péptido similar al glucagón tipo 1.                                  |
| <b>GMPc:</b>                    | Guanosín monofosfato cíclico.  |
| <b>HbA1c:</b>                   | Hemoglobina glicosilada.   |
| <b>HDLc:</b>                    | Lipoproteínas de alta densidad.                                      |
| <b>HR:</b>                      | Hazard ratio.  |
| <b>IAM:</b>                     | Infarto agudo de miocardio.  |
| <b>IC:</b>                      | Insuficiencia cardiaca.  |
| <b>IC-FEm:</b>                  | Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango intermedio. |
| <b>IC-FEp:</b>                  | Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.          |
| <b>IC-FEr:</b>                  | Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.            |
| <b>IC 95%:</b>                  | Intervalo de confianza del 95%.                                      |
| <b>IECA:</b>                    | Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I.         |
| <b>IL-1<math>\alpha</math>:</b> | Interleucina 1 alfa.   |
| <b>IL-1<math>\beta</math>:</b>  | Interleucina 1 beta.   |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>IL-6:</b>                    | Interleucina 6.  |
| <b>IL-33:</b>                   | Interleucina 33.   |
| <b>IL-33/ST2mb:</b>             | Complejo Interleucina 33 – receptor ST2 de membrana.         |
| <b>i-SGLT2:</b>                 | Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2.       |
| <b>LDLc:</b>                    | Lipoproteínas de baja densidad.                              |
| <b>Lpm:</b>                     | Latidos por minuto.  |
| <b>NT-ProBNP:</b>               | Fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B. |
| <b>NYHA:</b>                    | Asociación de cardiología de Nueva York.                     |
| <b>PCR-hs:</b>                  | Proteína C reactiva de alta sensibilidad.                    |
| <b>RI:</b>                      | Rango intercuartílico.                                       |
| <b>SEE:</b>                     | Error estándar de la estimación.                             |
| <b>SNS:</b>                     | Sistema nervioso simpático.                                  |
| <b>ST2:</b>                     | Proteína supresora tumoral tipo 2.                           |
| <b>TNF-<math>\alpha</math>:</b> | Factor de necrosis tumoral alfa.                             |
| <b>TnT-hs:</b>                  | Troponina T de alta sensibilidad.                            |
| <b>TRC:</b>                     | Terapia de resincronización cardiaca.                        |

# Índice de figuras



|   |            |
|---|------------|
| <b>Figura 0.1.</b> Composición del glicocálix endotelial .....  | <b>37</b>  |
| <b>Figura 1.1.</b> Distribución de los factores de riesgo cardiovascular .....  | <b>66</b>  |
| <b>Figura 1.2.</b> Número de factores de riesgo cardiovascular en cada paciente de la muestra .....   | <b>67</b>  |
| <b>Figura 1.3.</b> Relación lineal entre los niveles plasmáticos de TnT-hs y el volumen auricular izquierdo .....   | <b>71</b>  |
| <b>Figura 1.4.</b> Relación lineal entre los niveles plasmáticos de TnT-hs y la FEVI .....  | <b>71</b>  |
| <b>Figura 1.5.</b> Relación lineal entre los niveles plasmáticos de TnT-hs y el strain longitudinal .....   | <b>72</b>  |
| <b>Figura 1.6.</b> Relación lineal entre los niveles plasmáticos de NT-ProBNP y el volumen auricular izquierdo .....  | <b>72</b>  |
| <b>Figura 1.7.</b> Relación lineal entre los niveles plasmáticos de NT-ProBNP y la FEVI .....   | <b>73</b>  |
| <b>Figura 1.8.</b> Relación lineal entre los niveles plasmáticos de NT-ProBNP y el strain longitudinal .....  | <b>73</b>  |
| <b>Figura 1.9.</b> Representación gráfica de todos los eventos adversos (fallecimiento u hospitalización por IC) hasta el final del seguimiento, incluyendo los sucesos recurrentes ..... | <b>78</b>  |
| <b>Figura 1.10.</b> Poder discriminativo de las variables NT-ProBNP y TnT-hs para el compuesto hospitalización por IC o mortalidad cardiovascular .....                                   | <b>80</b>  |
| <b>Figura 2.1.</b> Histogramas con los valores observados de las variables Syndecan-1 y $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ .....   | <b>105</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>Figura 2.2.</b> Poder discriminativo de la variable $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ para el diagnóstico de IC. $\text{AUC}=0,67$ (0,55-0,79) .....   | <b>106</b> |
| <b>Figura 2.3.</b> Poder discriminativo para el diagnóstico de IC de las variables NT-ProBNP, TnT-hs, ST2 y $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ .....   | <b>107</b> |
| <b>Figura 2.4.</b> Porcentaje de pacientes con ingreso por IC durante el año previo a la inclusión, en función del valor de $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ ..  | <b>109</b> |
| <b>Figura 2.5.</b> Niveles plasmáticos de $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ en función de la severidad de la insuficiencia mitral.....  | <b>112</b> |
| <b>Figura 2.6.</b> Relación lineal entre las transformaciones logarítmicas en base 2 de $\text{Syndecan-1}$ e $\text{IL-1}\beta$ .....  | <b>116</b> |
| <b>Figura 2.7.</b> Relación lineal entre las transformaciones logarítmicas en base 2 de $\text{Syndecan-1}$ e $\text{IL-6}$ .....   | <b>117</b> |
| <b>Figura 2.8.</b> Relación lineal entre las transformaciones logarítmicas en base 2 de $\text{Syndecan-1}$ y $\text{TNF-}\alpha$ .....   | <b>118</b> |
| <b>Figura 2.9.</b> Relaciones lineales entre las transformaciones logarítmicas en base 2 de $\text{Syndecan-1}$ , $\text{IL-1}\beta$ , $\text{IL-6}$ y $\text{TNF-}\alpha$ , excluyendo pacientes con valores indetectables ..... | <b>119</b> |
| <b>Figura 3.1.</b> Niveles plasmáticos de $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ : diferencias entre pacientes y controles .....   | <b>140</b> |
| <b>Figura 3.2.</b> Curvas de supervivencia.....   | <b>143</b> |
| <b>Figura 4.1.</b> Tiempo desde la inclusión hasta el primer evento (fallecimiento u hospitalización por IC).....   | <b>167</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>Figura 4.2.</b> Representación gráfica de todos los eventos adversos<br>(fallecimiento u hospitalización por IC) incluyendo los sucesos<br>recurrentes ..... | <b>168</b> |
| <b>Figura 4.3.</b> Análisis de supervivencia (Gráfica de Kaplan-Meier).<br>Representación del tiempo hasta el primer evento .....                               | <b>169</b> |



# Índice de tablas



|                    |  |            |
|--------------------|--|------------|
| <b>Tabla 2.1.</b>  | Características basales de los pacientes.....  | <b>103</b> |
| <b>Tabla 2.2.</b>  | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ y factores de riesgo cardiovascular .....                                       | <b>108</b> |
| <b>Tabla 2.3.</b>  | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ y antecedentes personales.....  | <b>109</b> |
| <b>Tabla 2.4.</b>  | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ y parámetros del ECG.....   | <b>110</b> |
| <b>Tabla 2.5.</b>  | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ , volúmenes y función sistólica del ventrículo izquierdo .....                  | <b>111</b> |
| <b>Tabla 2.6.</b>  | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ y función diastólica.....   | <b>111</b> |
| <b>Tabla 2.7.</b>  | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ y función del ventrículo derecho .....  | <b>113</b> |
| <b>Tabla 2.8.</b>  | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ y parámetros del hemograma..  | <b>113</b> |
| <b>Tabla 2.9.</b>  | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ y ferrocínética .....   | <b>114</b> |
| <b>Tabla 2.10.</b> | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ y perfil lipídico.....  | <b>114</b> |
| <b>Tabla 2.11.</b> | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ y función renal .....   | <b>115</b> |
| <b>Tabla 2.12.</b> | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ y citoquinas proinflamatorias ..  | <b>115</b> |
| <b>Tabla 2.13.</b> | Relación entre $\text{Log}_2(\text{Syndecan-1})$ y tratamiento .....   | <b>120</b> |
| <b>Tabla 3.1.</b>  | Características basales de los pacientes.....  | <b>141</b> |
| <b>Tabla 3.2.</b>  | Modelo de regresión proporcional de Cox univariado.....  | <b>144</b> |
| <b>Tabla 3.3.</b>  | Modelo de regresión proporcional de Cox multivariado .....   | <b>145</b> |
| <b>Tabla 4.1.</b>  | Características basales de los pacientes.....  | <b>164</b> |
| <b>Tabla 4.2.</b>  | Modelo de riesgos proporcionales de Cox. Variables asociadas al objetivo de análisis primario (mortalidad o reingreso por IC) .. | <b>170</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Tabla 4.3.</b> Modelo conjunto de fragilidad para eventos recurrentes con evento terminal muerte..... | <b>170</b> |
|--|------------|

# **Bibliografía**

the same time, the fact that the two countries have similar political systems and similar political culture may have contributed to the similar results.

It is interesting to note that the results of the present study are similar to those of the study by Wong and Chan (2001) on the political participation of Hong Kong citizens.

There are some limitations to the present study. First, the sample size is small. Second, the data are self-reported and may be subject to bias.

There are some implications of the present study. First, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Second, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Third, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Fourth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Fifth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Sixth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Seventh, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Eighth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Ninth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Tenth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Eleventh, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Twelfth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Thirteenth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Fourteenth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Fifteenth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Sixteenth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Seventeenth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Eighteenth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Nineteenth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

Twentieth, the results suggest that the political participation of Hong Kong citizens is similar to that of the citizens of the United States.

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27):2129-2200.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93(9):1137-1146.
3. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardiaca en España. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6:4C-9C.
4. Murdoch DR, Love MP, Robb SD et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998; 19(12):1829-1835.
5. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999; 159(1):29-34.
6. Fox KF, Cowie MR, Wood DA et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22(3):228-236.
7. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of

Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29(2):270-276.

8. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(5):1245-1255.
9. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(8):574-581.
10. Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG, Hammermeister KE, Sethi GK. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1992; 327(7):458-462.
11. Ishmail AA, Wing S, Ferguson J, Hutchinson TA, Magder S, Flegel KM. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 1987; 91(6):870-873.
12. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988; 1(8590):873-875.
13. Shamsam F, Mitchell J. Essentials of the diagnosis of heart failure. *Am Fam Physician* 2000; 61(5):1319-1328.

14. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(3):161-167.
15. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE 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* 2007; 28(20):2539-2550.
16. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(11):1143-1153.
17. Hoekstra T, Lesman-Leegte I, van Veldhuisen DJ, Sanderman R, Jaarsma T. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(9):1013-1018.
18. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012; 126(1):65-75.

19. Shaaya G, Al-Khazaali A, Arora R. Heart Rate As a Biomarker in Heart Failure: Role of Heart Rate Lowering Agents. *Am J Ther* 2015.
20. Ky B, French B, McCloskey K et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4(2):180-187.
21. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14):1787-1847.
22. Self WH, Storrow AB, Hartmann O et al. Plasma bioactive adrenomedullin as a prognostic biomarker in acute heart failure. *Am J Emerg Med* 2016; 34(2):257-262.
23. Seronde MF, Mebazaa A. Nephilysin: Biotarget and Biomarker in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2015; 3(8):645-646.
24. Masson S, Latini R, Anand IS et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(12):997-1003.
25. Komajda M, Carson PE, Hetzel S et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail* 2011; 4(1):27-35.

26. Potter LR, bbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006; 27(1):47-72.
27. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339(5):321-328.
28. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grigsby CL. Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. *Hypertension* 2007; 49(3):419-426.
29. Pandey KN. Emerging Roles of Natriuretic Peptides and their Receptors in Pathophysiology of Hypertension and Cardiovascular Regulation. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2(4):210-226.
30. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012; 125(12):1205-1213.
31. Guisado Espartero ME, Salamanca-Bautista P, ramburu-Bodas O et al. Troponin T in acute heart failure: clinical implications and prognosis in the Spanish National Registry on Heart Failure. *Eur J Intern Med* 2014; 25(8):739-744.
32. Ahmed N, Azad K, Rahman MM et al. Role of cardiac troponin I in staging and prognosis of congestive heart failure subjects. *Mymensingh Med J* 2007; 16(1):12-16.

33. Perna ER, Macin SM, Parras JI et al. Cardiac troponin T levels are associated with poor short- and long-term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Am Heart J* 2002; 143(5):814-820.
34. Jungbauer CG, Riedlinger J, Buchner S et al. High-sensitive troponin T in chronic heart failure correlates with severity of symptoms, left ventricular dysfunction and prognosis independently from N-terminal pro-b-type natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(11):1899-1906.
35. Teerlink JR, Braunwald E. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. *Tratado de Cardiología*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009 p. 583-610.
36. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32(6):670-679.
37. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25(14):1214-1220.
38. Tartiere-Kesri L, Tartiere JM, Logeart D, Beauvais F, Cohen SA. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(5):455-461.
39. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals

- complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1):36-46.
40. McKie PM, Schirger JA, Costello-Boerrigter LC et al. Impaired natriuretic and renal endocrine response to acute volume expansion in pre-clinical systolic and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(20):2095-2103.
  41. Pozuelo A, del Valle FJ. Insuficiencia Cardíaca Crónica. *Cardiología; cuadernos de Fisiopatología*. 1ª ed. Madrid: Editorial Ergon; 2009 p. 3-24.
  42. Flanigan M, Gaskell SM. A review of cardiac anatomy and physiology. *Home Healthc Nurse* 2004; 22(1):45-51.
  43. McCulloch B. High-Output Heart Failure Caused by Thyrotoxicosis and Beriberi. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2015; 27(4):499-510.
  44. Wasse H, Singapuri MS. High-output heart failure: how to define it, when to treat it, and how to treat it. *Semin Nephrol* 2012; 32(6):551-557.
  45. Trindade VD, Pianta RM, Heck AA, Goldani MA. High-output heart failure resulting from a traumatic arteriovenous fistula. *J Vasc Surg* 2015; 61(5):1329.
  46. Maicas Bellido C, Alcalá López J, Hernández Simón J, Rodríguez Padial L. Insuficiencia Cardíaca. *Medicine* 2001; 8(37):1933-1938.

47. Rey Blas JR, Castellanos Martínez E, Cantón Rubio T, Rodríguez Padial L. Fisiopatología de la insuficiencia ventricular izquierda y derecha. *Medicine* 2001; 8(37):1939-1945.
48. Johnson FL. Pathophysiology and etiology of heart failure. *Cardiol Clin* 2014; 32(1):9-19, vii.
49. Kovacs A, Papp Z, Nagy L. Causes and pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2014; 10(3):389-398.
50. Knudson JD, Cabrera AG. The Pathophysiology of Heart Failure. *Curr Cardiol Rev* 2015.
51. Tannenbaum S, Sayer GT. Advances in the pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol* 2015; 30(3):250-258.
52. Xu B, Li H. Brain mechanisms of sympathetic activation in heart failure: Roles of the reninangiotensin system, nitric oxide and proinflammatory cytokines (Review). *Mol Med Rep* 2015; 12(6):7823-7829.
53. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316(23):1429-1435.
54. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1667-1675.
55. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure.

- Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709-717.
56. Giraldo A. Role of oxidative and nitrosative stress in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling. *Acta Médica Colombiana* 2010; 35(2):82-95.
  57. Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(2):389-392.
  58. Burton AC. The importance of the shape and size of the heart. *Am Heart J* 1957; 54(6):801-810.
  59. Roberts R. Molecular genetics of cardiomyopathies. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(3):292-302.
  60. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Capítulo 36. Edema. Ed McGraw Hill 2016;150-154.
  61. Stemmer R. Second law of Starling and edema of the lower extremities. *Phlebologie* 1966; 19(4):267-276.
  62. Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol* 2012; 226(4):562-574.
  63. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, Oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454(3):345-359.

64. Garcia-Dorado D, Andrés-Villarreal M, Ruiz-Meana M, Inserte J, Barba I. Myocardial edema: a translational view. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52(5):931-939.
65. Giri S, Chung YC, Merchant A et al. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009; 11:56.
66. Laine GA, Allen SJ. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circ Res* 1991; 68(6):1713-1721.
67. Udalova IA, Kuprash DV, Turetskaya RL, Nedospasov SA. An STS in the human TNF locus located at 6p21.3. *Nucleic Acids Res* 1991; 19(17):4784.
68. Hivert MF, Sullivan LM, Shrader P et al. The association of tumor necrosis factor alpha receptor 2 and tumor necrosis factor alpha with insulin resistance and the influence of adipose tissue biomarkers in humans. *Metabolism* 2010; 59(4):540-546.
69. Liu Y, Pelekanakis K, Woolkalis MJ. Thrombin and tumor necrosis factor alpha synergistically stimulate tissue factor expression in human endothelial cells: regulation through c-Fos and c-Jun. *J Biol Chem* 2004; 279(34):36142-36147.
70. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14(5):447-455.

71. Chanthaphavong RS, Loughran PA, Lee TY, Scott MJ, Billiar TR. A role for cGMP in inducible nitric-oxide synthase (iNOS)-induced tumor necrosis factor (TNF) alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17) activation, translocation, and TNF receptor 1 (TNFR1) shedding in hepatocytes. *J Biol Chem* 2012; 287(43):35887-35898.
72. Nygard M, Lundkvist GB, Hill RH, Kristensson K. Rapid nitric oxide-dependent effects of tumor necrosis factor-alpha on suprachiasmatic nuclei neuronal activity. *Neuroreport* 2009; 20(2):213-217.
73. Viridis A, Duranti E, Rossi C et al. Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *Eur Heart J* 2015; 36(13):784-794.
74. Putko BN, Wang Z, Lo J et al. Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: evidence for a divergence in pathophysiology. *PLoS One* 2014; 9(6):e99495.
75. Savic-Radojevic A, Radovanovic S, Pekmezovic T et al. The role of serum VCAM-1 and TNF-alpha as predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *J Clin Lab Anal* 2013; 27(2):105-112.
76. Todd J, Simpson P, Estis J, Torres V, Wub AH. Reference range and short- and long-term biological variation of interleukin (IL)-6, IL-17A and tissue necrosis factor-alpha using high sensitivity assays. *Cytokine* 2013; 64(3):660-665.

77. Milks MW, Nambi V. Cardiac Injury, Maladaptation, and Heart Failure Incidence. *Biomarkers in Cardiovascular Disease*. Elsevier; 2019 p. 81-96.
78. Gao Q, Li Y, Li M. The potential role of IL-33/ST2 signaling in fibrotic diseases. *J Leukoc Biol* 2015; 98(1):15-22.
79. Willems S, Hoefler I, Pasterkamp G. The role of the Interleukin 1 receptor-like 1 (ST2) and Interleukin-33 pathway in cardiovascular disease and cardiovascular risk assessment. *Minerva Med* 2012; 103(6):513-524.
80. Zarpelon AC, Cunha TM, ves-Filho JC et al. IL-33/ST2 signalling contributes to carrageenin-induced innate inflammation and inflammatory pain: role of cytokines, endothelin-1 and prostaglandin E2. *Br J Pharmacol* 2013; 169(1):90-101.
81. Richards AM, Di SS, Mueller T. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases. *Am J Cardiol* 2015; 115(7 Suppl):48B-58B.
82. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem* 2012; 58(1):257-266.
83. Tang WH, Wu Y, Grodin JL et al. Prognostic Value of Baseline and Changes in Circulating Soluble ST2 Levels and the Effects of Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2015.
84. Kim S. Effectiveness of the st2 for prognosis in heart failure: systematic reviews. *Value Health* 2015; 18(7):A827.

85. Mebazaa A, Di SS, Maisel AS, Bayes-Genis A. ST2 and multimarker testing in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 115(7 Suppl):38B-43B.
86. Maisel AS, Richards AM, Pascual-Figal D, Mueller C. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 115(7 Suppl):32B-37B.
87. Kim MS, Jeong TD, Han SB, Min WK, Kim JJ. Role of Soluble ST2 as a Prognostic Marker in Patients with Acute Heart Failure and Renal Insufficiency. *J Korean Med Sci* 2015; 30(5):569-575.
88. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(7):718-725.
89. Lupon J, Sanders-van WS, Januzzi JL et al. Prediction of survival and magnitude of reverse remodeling using the ST2-R2 score in heart failure: A multicenter study. *Int J Cardiol* 2015; 204:242-247.
90. Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 115(7 Suppl):64B-69B.
91. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999; 7(2):169-177.

92. Pai JK, Pischon T, Ma J et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351(25):2599-2610.
93. Huynh K, Van TB, Chow SL. Predicting therapeutic response in patients with heart failure: the story of C-reactive protein. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13(2):153-161.
94. Wojciechowska C, Romuk E, Tomasik A et al. Oxidative stress markers and C-reactive protein are related to severity of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *Mediators Inflamm* 2014; 2014:147040.
95. Michowitz Y, Arbel Y, Wexler D et al. Predictive value of high sensitivity CRP in patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125(3):347-351.
96. Canada JM, Fronk DT, Cei LF et al. Usefulness of C-Reactive Protein Plasma Levels to Predict Exercise Intolerance in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2016; 117(1):116-120.
97. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118(2):503-508.
98. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 1999; 179 Suppl 2:S294-S304.
99. Romero-Adrian TB, Leal-Montiel J, Fernández-Gerardo, Valecillo A. Role of cytokines and other factors involved in the *Mycobacterium tuberculosis* infection. *World Journal of Immunology* 2015; 5(1):16-50.

100. Barnes TC, Anderson ME, Moots RJ. The many faces of interleukin-6: the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol* 2011; 2011:721608.
101. Puchner A, Bluml S. IL-6 blockade in chronic inflammatory diseases. *Wien Med Wochenschr* 2015; 165(1-2):14-22.
102. Yaseen F, Jaleel A, Aftab J, Zuberi A, Alam E. Circulating levels of resistin, IL-6 and lipid profile in elderly patients with ischemic heart disease with and without diabetes. *Biomark Med* 2012; 6(1):97-102.
103. Nessler J, Nessler B, Kitlinski M, Gackowski A, Piwowarska W, Stepniewski M. Concentration of BNP, endothelin 1, pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-6) and exercise capacity in patients with heart failure treated with carvedilol. *Kardiol Pol* 2008; 66(2):144-151.
104. Jug B, Salobir BG, Vene N, Sebestjen M, Sabovic M, Keber I. Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive protein in patients with chronic stable heart failure. *Heart Vessels* 2009; 24(4):271-276.
105. Burger D, Dayer JM. Cytokines, acute-phase proteins, and hormones: IL-1 and TNF-alpha production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966:464-473.
106. Buchan G, Barrett K, Turner M, Chantry D, Maini RN, Feldmann M. Interleukin-1 and tumour necrosis factor mRNA expression in rheumatoid arthritis: prolonged production of IL-1 alpha. *Clin Exp Immunol* 1988; 73(3):449-455.

107. Laye S, Gheusi G, Cremona S et al. Endogenous brain IL-1 mediates LPS-induced anorexia and hypothalamic cytokine expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279(1):R93-R98.
108. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz )* 2009; 57(3):165-176.
109. Canada JM, Van Tassell BW, Christopher S et al. Clinical predictors of response to anakinra in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 173(3):537-539.
110. Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol* 2014; 113(2):321-327.
111. Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai G et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol* 2013; 111(10):1394-1400.
112. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; 9:121-167.
113. Reitsma S, Oude Egbrink MG, Heijnen VV et al. Endothelial glycocalyx thickness and platelet-vessel wall interactions during atherogenesis. *Thromb Haemost* 2011; 106(5):939-946.

114. Korte S, Wiesinger A, Straeter AS, Peters W, Oberleithner H, Kusche-Vihrog K. Firewall function of the endothelial glycocalyx in the regulation of sodium homeostasis. *Pflugers Arch* 2012; 463(2):269-278.
115. Florian JA, Kosky JR, Ainslie K, Pang Z, Dull RO, Tarbell JM. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. *Circ Res* 2003; 93(10):e136-e142.
116. Chappell D, Bruegger D, Potzel J et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care* 2014; 18(5):538.
117. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(5):H1672-H1680.
118. Carrillo ER, Zepeda MAD, Flores ROI, Díaz Girón GA, González Martínez IM, Araiza GD. Glicocálix. Una estructura a considerar en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2016; 30(2):130-136.
119. Schellings MW, Vanhoutte D, van Almen GC et al. Syndecan-1 amplifies angiotensin II-induced cardiac fibrosis. *Hypertension* 2010; 55(2):249-256.
120. Tromp J, van der PA, Klip IT et al. Fibrosis marker syndecan-1 and outcome in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014; 7(3):457-462.
121. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol* 2012; 31(1):3-16.

122. Neves FM, Meneses GC, Sousa NE et al. Syndecan-1 in Acute Decompensated Heart Failure--Association With Renal Function and Mortality. *Circ J* 2015; 79(7):1511-1519.
123. Vanhoutte D, Schellings MW, Gotte M et al. Increased expression of syndecan-1 protects against cardiac dilatation and dysfunction after myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115(4):475-482.
124. Puskarich MA, Cornelius DC, Tharp J, Nandi U, Jones AE. Plasma syndecan-1 levels identify a cohort of patients with severe sepsis at high risk for intubation after large-volume intravenous fluid resuscitation. *J Crit Care* 2016; 36:125-129.
125. van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail* 2005; 7(1):5-17.
126. Paulus WJ, Tschope 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):263-271.
127. Zamora E, Lupon J. Unidades de insuficiencia cardiaca en España: situación actual. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(8):874-877.
128. Castro-Beiras A, Anguita-Sanchez M, Comín J, Vázquez-Rodríguez JM, Frutos T, Muñoz J. Organización de la atención a la insuficiencia cardiaca en España: unidades existentes y características. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(7):633-635.

129. Anguita Sanchez M, Lambert Rodríguez M, Bover Freire R et al. Tipología y estándares de calidad de las unidades de insuficiencia cardiaca: consenso científico de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69(10):940-950.
130. Cerqueiro JM, Gonzalez-Franco A, Montero-Perez-Barquero M et al. Reduction in hospitalisations and emergency department visits for frail patients with heart failure: Results of the UMIPIC healthcare programme. *Rev Clin Esp* 2016; 216(1):8-14.
131. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(3):471-480.
132. Lupon J, Parajon T, Urrutia A et al. Reduction in heart failure hospitalization rate during the first year of follow-up at a multidisciplinary unit. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(4):374-380.
133. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1):83-89.
134. Ansari M, Shlipak MG, Heidenreich PA et al. Improving guideline adherence: a randomized trial evaluating strategies to increase beta-blocker use in heart failure. *Circulation* 2003; 107(22):2799-2804.
135. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010; 12(10):1076-1084.

136. Cleland JG, Swedberg K, Cohen-Solal A et al. The Euro Heart Failure Survey of the EUROHEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(2):123-132.
137. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(5):347-356.
138. Comin-Colet J, Verdu-Rotellar JM, Vela E et al. Efficacy of an integrated hospital-primary care program for heart failure: a population-based analysis of 56,742 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67(4):283-293.
139. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia* 2018; 61(1):21-28.
140. Takashio S, Yamamuro M, Uemura T et al. Correlation between extent of myocardial fibrosis assessed by cardiac magnetic resonance and cardiac troponin T release in patients with nonischemic heart failure. *Am J Cardiol* 2014; 113(10):1697-1704.

141. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130(2):57-77.
142. Basuray A, French B, Ky B et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation* 2014; 129(23):2380-2387.
143. Basuray A, Fang JC. Management of Patients With Recovered Systolic Function. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58(4):434-443.
144. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11):993-1004.
145. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644-657.
146. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-2128.
147. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347-357.
148. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15:37.
149. Persson F, Nystrom T, Jorgensen ME et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in

people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2017.

150. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):311-322.
151. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834-1844.
152. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(7):668-678.
153. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(25):2678-2687.
154. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31(15):1872-1880.
155. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36(11):657-668.

156. Alehagen U, Dahlstrom U, Rehfeld JF, Goetze JP. Prognostic assessment of elderly patients with symptoms of heart failure by combining high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements. *Clin Chem* 2010; 56(11):1718-1724.
157. Rorth R, Jhund PS, Kristensen SL et al. The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(1):40-49.
158. Iqbal N, Wentworth B, Choudhary R et al. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2012; 2(2):147-164.
159. Guglin M, Hourani R, Pitta S. Factors determining extreme brain natriuretic peptide elevation. *Congest Heart Fail* 2007; 13(3):136-141.
160. Fitzgerald ML, Wang Z, Park PW, Murphy G, Bernfield M. Shedding of syndecan-1 and -4 ectodomains is regulated by multiple signaling pathways and mediated by a TIMP-3-sensitive metalloproteinase. *J Cell Biol* 2000; 148(4):811-824.
161. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G et al. Predictive value of biomarkers in patients with heart failure. *Curr Med Chem* 2012; 19(16):2534-2547.
162. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation* 2007; 115(5):654-657.

163. Nettleman MD. Receiver operator characteristic (ROC) curves. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9(8):374-377.
164. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2):263-272.
165. Dibbs Z, Thornby J, White BG, Mann DL. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptors in patients with heart failure: implications for clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7):1935-1942.
166. Nguyen TH, Liu S, Ong GJ, Stafford I, Frenneaux MP, Horowitz JD. Glycocalyx shedding is markedly increased during the acute phase of Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017; 243:296-299.
167. Leone AK, Chun JA, Koehler CL, Caranto J, King JM. Effect of proinflammatory cytokines, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma on epithelial barrier function and matrix metalloproteinase-9 in Madin Darby canine kidney cells. *Cell Physiol Biochem* 2007; 19(1-4):99-112.
168. Shellman YG, Makela M, Norris DA. Induction of secreted matrix metalloproteinase-9 activity in human melanoma cells by extracellular matrix proteins and cytokines. *Melanoma Res* 2006; 16(3):207-211.
169. Endo K, Takino T, Miyamori H et al. Cleavage of syndecan-1 by membrane type matrix metalloproteinase-1 stimulates cell migration. *J Biol Chem* 2003; 278(42):40764-40770.

170. Bruegger D, Jacob M, Rehm M et al. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(5):H1993-H1999.
171. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D et al. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol* 2011; 106(6):1111-1121.
172. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991; 12(3):315-321.
173. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* 1993; 86(1):17-23.
174. Kantor PF, Rusconi P, Lipshultz S, Mital S, Wilkinson JD, Burch M. Current applications and Future Needs for Biomarkers in Pediatric Cardiomyopathy and Heart Failure: Summary From The Second International Conference On Pediatric Cardiomyopathy. *Prog Pediatr Cardiol* 2011; 32(1):11-14.
175. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(20):2148-2159.
176. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(4):378-388.

177. Alexopoulou AN, Multhaupt HA, Couchman JR. Syndecans in wound healing, inflammation and vascular biology. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(3):505-528.
178. Ostrowski SR, Pedersen SH, Jensen JS, Mogelvang R, Johansson PI. Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. *Crit Care* 2013; 17(1):R32.
179. Jung C, Fuernau G, Muench P et al. Impairment of the endothelial glycocalyx in cardiogenic shock and its prognostic relevance. *Shock* 2015; 43(5):450-455.
180. Conraads V. Pro-inflammatory cytokines and their receptors in chronic heart failure: do they really matter? *Acta Cardiol* 2006; 61(2):161-168.
181. Birner CM, Ulucan C, Fredersdorf S et al. Head-to-head comparison of BNP and IL-6 as markers of clinical and experimental heart failure: Superiority of BNP. *Cytokine* 2007; 40(2):89-97.
182. Gabriel AS, Martinsson A, Wretling B, Ahnve S. IL-6 levels in acute and post myocardial infarction: their relation to CRP levels, infarction size, left ventricular systolic function, and heart failure. *Eur J Intern Med* 2004; 15(8):523-528.
183. Tziakas D, Chalikias G, Parissis JT et al. Prolonged activation of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and its soluble receptors in chronic heart failure patients both in the compensated and decompensated state. Interplay between their levels and metalloproteinase-3. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15(3):231-239.

184. Liu M, Chen J, Huang D, Ke J, Wu W. A meta-analysis of proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Heart Asia* 2014; 6(1):130-136.
185. Manon-Jensen T, Multhaupt HA, Couchman JR. Mapping of matrix metalloproteinase cleavage sites on syndecan-1 and syndecan-4 ectodomains. *FEBS J* 2013; 280(10):2320-2331.
186. Pruessmeyer J, Martin C, Hess FM et al. A disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17) mediates inflammation-induced shedding of syndecan-1 and -4 by lung epithelial cells. *J Biol Chem* 2010; 285(1):555-564.
187. Bartlett AH, Hayashida K, Park PW. Molecular and cellular mechanisms of syndecans in tissue injury and inflammation. *Mol Cells* 2007; 24(2):153-166.
188. Kurzelewski M, Czarnowska E, Beresewicz A. Superoxide- and nitric oxide-derived species mediate endothelial dysfunction, endothelial glycocalyx disruption, and enhanced neutrophil adhesion in the post-ischemic guinea-pig heart. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56(2):163-178.
189. Jacob M, Saller T, Chappell D, Rehm M, Welsch U, Becker BF. Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. *Basic Res Cardiol* 2013; 108(3):347.
190. Titze J, Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(4):385-392.

191. Wiig H, Swartz MA. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev* 2012; 92(3):1005-1060.
192. Szabo G, Magyar Z. Electrolyte concentrations in subcutaneous tissue fluid and lymph. *Lymphology* 1982; 15(4):174-177.
193. Dongaonkar RM, Stewart RH, Geissler HJ, Laine GA. Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function. *Cardiovasc Res* 2010; 87(2):331-339.
194. Alhusseiny A.H., Al-Nimer M.S.M., Latif I.I., Ibrahim A.K. Heart Failure: Discrepancy Between NYHA Functional Classification, Serum NT-pro Brain Natriuretic Peptide and Ejection Fraction. *Eur J Gen Med* 2013; 10(1):26-31.
195. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* 2006; 151(2):444-450.
196. Eyuboglu M. Prognostic factors in the heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2017; 235:187.
197. Pandey A, Golwala H, Sheng S et al. Factors Associated With and Prognostic Implications of Cardiac Troponin Elevation in Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Program. *JAMA Cardiol* 2017; 2(2):136-145.

198. Bosseau C, Galli E, Donal E. Prognostic value of BNP in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Heart* 2015; 101(23):1855-1856.
199. Frankenstein L, Clark AL, Goode K et al. The prognostic value of individual NT-proBNP values in chronic heart failure does not change with advancing age. *Heart* 2009; 95(10):825-829.
200. Santas E, Valero E, Mollar A et al. Carga de hospitalizaciones recurrentes tras una hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda: insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada frente a reducida. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70(4):239-246.
201. Delgado JF, Oliva J, Llano M et al. Costes sanitarios y no sanitarios de personas que padecen insuficiencia cardiaca crónica sintomática en España. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67:643-650.
202. Chamberlain AM, Dunlay SM, Gerber Y et al. Burden and Timing of Hospitalizations in Heart Failure: A Community Study. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(2):184-192.
203. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med* 2008; 3:17.
204. Box-Steffensmeier JM, De BS. Repeated events survival models: the conditional frailty model. *Stat Med* 2006; 25(20):3518-3533.
205. Rondeau V, Mathoulin-Pelissier S, Jacqmin-Gadda H, Brouste V, Soubeyran P. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events. *Biostatistics* 2007; 8(4):708-721.

206. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(1):33-40.
207. Van Tassell BW, Canada J, Carbone S et al. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results From REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circ Heart Fail* 2017; 10(11).
208. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12):1119-1131.
209. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(11):1264-1272.
210. Verma S, Mazer CD, Yan AT et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2019 (*in press*).

# **Anexo I: Consentimiento informado**



D/Dña .....  
mayor de edad, con DNI .....  
vecino de .....  
calle .....  
..... N° .....  
teléfono .....



**TÍTULO DEL ESTUDIO:**

VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LAS ALTERACIONES DEL GLICOCÁLIX ENDO-  
TELIAL EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.

**MANIFIESTO:**

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He recibido suficiente información y he podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que me puedo retirar del estudio cuando lo desee, sin tener que justificarme.

**CONSENTO:**

A los facultativos del estudio a que me realicen las pruebas oportunas: electrocardiograma, analítica de sangre convencional (conservando plasma sin células ni material genético para realizar las mediciones pertinentes), ecocardiografía, examen oftalmológico con angiografía fluoresceínica y/o resonancia magnética cardíaca... etc.

Por incapacidad o renuncia a la toma de decisión:

|  |
|--|
| Nombre de la persona que autoriza (tutor legal o familiar) ..... |
| .....  |
| DNI ..... en calidad de .....                                    |

Firmo 2 ejemplares en León, a ..... de ..... de .....

Firma del paciente (o persona autorizada):

Firma del Facultativo:

---

**APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:**

Yo, \_\_\_\_\_ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha \_\_\_\_\_

Firma:

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

---

### **Título del estudio:**

VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LAS ALTERACIONES DEL GLICOCÁLIX ENDOTELIAL EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.

### **Investigador principal:**

Dr. Ignacio Iglesias Gárriz.

### **Colaboradores:**

Dr. Octavio Rivero Lezcano, Dr. Miguel Ángel Rodríguez García, D. Abel García del Egido, Dña. Trinidad Verduras, Dña. Raquel Rodríguez, D. Ángel Luis Martínez, Dña Elena Pérez y Dña. Laura López.

### **Objetivo del estudio:**

La insuficiencia cardiaca congestiva es una patología que cursa con deterioro de la función de bomba del corazón y acúmulo de líquido en el organismo (edemas). El glicocáliz es una estructura unida a la membrana extracelular, compuesta por diferentes moléculas, que presenta diferentes funciones (entre otras, regular la permeabilidad vascular y la génesis de los edemas). El objetivo del estudio es analizar la composición del glicocáliz (moléculas, grosor... etc) en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva para averiguar si existen alteraciones cuantitativas o cualitativas, respecto a individuos sanos, que justifiquen los signos y síntomas presentes en esta entidad.

### **Realización del estudio:**

Si decide participar, le realizaremos diversas pruebas que nos permitan evaluar los datos necesarios: entrevista clínica con exploración física, electrocardiograma, ecocardiograma, analítica de sangre convencional (conservando 2 ml de plasma –sin células ni material genético– para realizar mediciones de diversos biomarcadores y componentes del glicocáliz), angiografía fluoresceínica a nivel de la retina y, en algunos casos, resonancia magnética cardiaca.

### **Participación voluntaria:**

Su participación en el estudio es voluntaria. No le supondrá coste alguno y su decisión de colaborar o no con nosotros no influirá en el tratamiento que reciba. Ni usted ni los colaboradores recibirán compensación económica por su participación en el estudio. Su información personal no podrá ser identificada en ninguna de las publicaciones que resulten de estos estudios. Usted se podrá retirar del estudio en cualquier momento que lo desee, sin tener que justificarse y sus muestras serán destruidas inmediatamente. Los resultados que obtengamos, si bien no le beneficiarán a usted directamente, pueden ser importantes para entender su enfermedad, poder prevenirla y atender mejor a quien la padezca en el futuro.

### **Confidencialidad**

Los datos personales que se recojan sobre usted, incluidos aquellos que se soliciten adicionalmente al hospital conforme a la necesidad de investigación que nos ocupa y siempre bajo su autorización, serán confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1.999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación sanitaria y relativa a la investigación biomédica vigente, tratándose los mismos únicamente de acuerdo con los objetivos descritos en el presente comunicado y garantizando los derechos que confiere de acceso, cancelación, rectificación y oposición. Nadie, excepto los miembros del estudio y el Comité Ético de la Investigación Clínica, tendrá acceso a su información. Asimismo, se le informa de que los resultados obtenidos de los diferentes estudios llevados a cabo con los datos, pueden ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones. Sin embargo, nunca será facilitada su identidad o datos que le identifiquen o puedan llegar a identificarle, manteniéndose en todo momento su confidencialidad.

## **Anexo 2: Publicaciones**



# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

## 6034-400 - TROPONINA ULTRASENSIBLE Y DISFUNCIÓN DIASTÓLICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA ESTABLE

Abel García del Egido, J. Ignacio Iglesias Gárriz, Miguel Ángel Rodríguez García, Octavio Miguel Rivero Lezcano, Eduardo López Fidalgo, Ángel Luis Martínez González, Raquel Rodríguez Díez y Felipe Fernández Vázquez del Complejo Asistencial Universitario, León.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Los niveles plasmáticos de troponina ultrasensible (Tn-hs) se encuentran elevados, frecuentemente, en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (IC). Este incremento se ha relacionado con la reducción progresiva de miocardiocitos y su reemplazo por tejido fibrótico, motivo por el cual se ha propuesto a la Tn-hs como biomarcador de fibrosis miocárdica. El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre los niveles plasmáticos de Tn-hs y variables ecocardiográficas relacionadas con la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PtdVI).

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con IC estable, extraídos de una Unidad de Insuficiencia Cardiaca. La función diastólica se evaluó mediante ecocardiografía transtorácica 2D: velocidad de la onda E, tiempo de relajación isovolumétrica, cociente E/Ea y volumen de la aurícula izquierda. El ecocardiograma se realizó inmediatamente después de obtener una muestra sanguínea con Tn-hs.

**Resultados:** Se incluyeron 52 pacientes. La edad media fue de  $70 \pm 11$  años, 61,5% varones. La etiología de la IC fue isquémica en el 34,6%. El 92,3% (n = 48) presentaban una fracción de eyección (FEVI) < 50%. Se apreció fibrilación auricular en el 36,5%. La clase funcional era I/IV en el 7,7%, II/IV en el 55,8% y III en el 36,5%. Los valores de Tn-hs no se correlacionaron de forma lineal con el cociente E/Ea ( $r = 0,231$ ,  $p = 0,115$ ), con la velocidad de la onda E ( $r = 0,244$ ,  $p = 0,087$ ), ni con el tiempo de relajación isovolumétrico. Sin embargo, se apreció una relación lineal moderada entre el volumen de la aurícula izquierda y Tn-hs ( $r = 0,622$ ,  $p < 0,0001$ ). Asimismo, se registró una correlación débil entre la FEVI y Tn-hs ( $r = -0,247$ ,  $p = 0,08$ ), el *strain* longitudinal ( $r = -0,322$ ,  $p = 0,022$ ) y el desplazamiento del anillo mitral ( $r = -0,314$ ,  $p = 0,030$ ). Se clasificó a los pacientes en 2 grupos en función del cociente E/Ea (marcador de PtdVI): > 11 en fibrilación auricular y > 13 en el resto, apreciando niveles superiores de Tn-hs (aunque sin alcanzar significación estadística) en el grupo con mayor presión: 21,8 ng/L (rango Intercuartílico -IQ- 12,3 ng/L-32,0 ng/L) frente a 12,9 ng/L (RI 6,6 ng/L-27,7 ng/L),  $p = 0,113$ .

**Conclusiones:** Los valores plasmáticos de Tn-hs están débilmente asociados con la función sistólica del ventrículo izquierdo y moderadamente correlacionados con el volumen de la aurícula izquierda (marcador de elevación crónica de PtdVI) en pacientes con IC estable.





Research Article

## Syndecan-1 and Outcome of Ambulatory Patients with Stable Heart Failure

Abel Garcia Del Egido<sup>1\*</sup>, Ignacio Iglesias-Garriz<sup>1</sup>, Miguel Angel Rodriguez-Garcia<sup>1</sup>, Felipe Fernandez-Vazquez<sup>1</sup> and Jose Manuel Gonzalo-Orden<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Department, University Hospital of Leon, Leon, Spain  
<sup>2</sup>Institute of Biomedicine-IBIOMED, University of Leon, Leon, Spain

### Abstract

**Background:** Syndecan-1 is a major component of the glycocalyx, a carbohydrate-rich layer lining the vascular endothelium. Endothelial glycocalyx contributes to the permeability of the vascular endothelium and could be a biomarker of clinical utility in patients with heart failure. We sought to investigate the utility of blood levels of syndecan-1 in the prognostic assessment of stable heart failure patients.

**Methods:** Ninety-five patients with stable heart failure (8 with preserved ejection fraction) and 24 matched controls were included. Blood concentrations of syndecan-1 were measured by ELISA. The end-point of the study was the combined of cardiovascular death and rehospitalization for heart failure. Syndecan-1 values were  $\log_2$  transformed to obtain a normal distribution.

**Results:** The patient group had higher levels of the biomarker: 3.74 (DE 1.53) ng/mL vs. 2.84 (DE 1.7) ng/mL,  $p=0.01$ .  $\log_2$ (syndecan-1) did not change in patients according to their functional class ( $p=0.543$ ).  $\log_2$ (syndecan-1) was linearly related to some inflammatory cytokines: IL-1 $\beta$  ( $r=0.47$ ,  $p=0.009$ ) and IL-6 ( $r=0.44$ ,  $p<0.001$ ). After a follow-up of 544 days (interquartile range 285-688 days), we did not find differences in the end-point ( $p=0.857$ ) by segregating patients into two groups (those with  $\log_2$ (syndecan-1) above and below the median value). However, in a multivariate Cox proportional risk model, blood concentrations of  $\log_2$ (syndecan-1) had a lower risk of mortality and rehospitalization: HR=0.64 (0.45-0.92),  $p=0.015$ .

**Conclusion:** Higher blood levels of syndecan-1 are independently associated with a lower probability of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in the mid-term follow-up.

**Keywords:** Diagnosis; Glycocalyx; Heart failure; Prognosis; Syndecan-1

**Abbreviations:** Hs-CRP: High-sensitivity C-Reactive Protein; HsTn: High-sensitivity Troponin; HR: Hazard Ratio; IL-1 $\beta$ : Interleukin 1 $\beta$ ; IL-6: Interleukin 6; NT-proBNP: N-terminal prohormone Brain Natriuretic Peptide

### Introduction

Heart failure is a prevalent disease that portends a high mortality and morbidity rate. The correct evaluation of these patients is of paramount importance in order to reduce mortality, hospitalizations, and costs associated with the disease. However, the available information shows that clinical assessment of heart failure is inaccurate, particularly in some subsets of patients, such as women, obese patients, and the elderly [1,2] and, as such, new tools are needed to enhance the appraisal of these patients.

Circulating cardiac biomarkers in patients with heart failure can be a valuable diagnostic and prognostic tool for the clinician. These can be divided into three groups: neurohormonal mediators, markers of myocyte injury-remodeling (including extracellular matrix components, mainly proteoglycans), and indicators of systemic inflammation [3,4]. Glycocalyx is a carbohydrate-rich layer lining the vascular endothelium. Endothelial glycocalyx is an important determinant of vascular permeability and could be responsible of the translation of biomechanical forces into biochemical signals to the endothelial cells and, as such, could be a consistent biomarker in heart failure. For example, its role in the regulation of interstitial edema, a hallmark feature of heart failure, has been described [5]. The thickness and chemical composition of the glycocalyx is in equilibrium with the flowing blood, and enzymatic or shear forces can shed it from the endothelium. Proteoglycans (syndecan-1 to 4) are the most important

components of the endothelial glycocalyx, and the ecto-domain of syndecan-1, the major syndecan component of epithelial cells, has been shown to shed into the vascular system and is measurable in plasma [6]. The information provided by this molecule in patients with heart failure is uncertain. One study reported that syndecan-1 is associated with fibrotic and remodeling biomarkers and with outcomes in the subset of patients with heart failure and preserved ejection fraction, but not with inflammatory markers [7]. Interestingly, a possible protective effect of syndecan-1 shedding in stable patients has been suggested [7].

For these reasons, we hypothesized that syndecan-1 could be a useful biomarker to evaluate the outcomes in patients with stable heart failure.

### Methodology

#### Patients and study design

The trial was conducted as a prospective cohort study. Patients of at

\*Corresponding author: Abel Garcia Del Egido, Servicio De Cardiología, Cardiology Department, University Hospital of Leon, C/Altos de Nava s/n, 24071, Leon, Spain, Tel: +34 646 53 80 59; E-mail: [abelgarciaelegido@hotmail.com](mailto:abelgarciaelegido@hotmail.com)

Received September 03, 2018; Accepted September 29, 2018; Published October 04, 2018

Citation: Egido AGD, Iglesias-Garriz I, Rodriguez-Garcia MA, Fernandez-Vazquez F, Gonzalo-Orden JM (2018) Syndecan-1 and Outcome of Ambulatory Patients with Stable Heart Failure. J Mol Biomark Diagn 9: 401. doi: 10.4172/2155-9929.1000401

Copyright: © 2018 Egido AGD, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

least 18 years of age were diagnosed with heart failure, irrespective of their left ventricular ejection fraction, if they met the following criteria:

- 1) Dyspnea on effort (at least class II of the New York Heart Association),
- 2) Previous hospitalization for heart failure with high levels of NT-proBNP (>400 pg/mL), or echocardiographic left ventricular ejection fraction <40% or echocardiographic left ventricular ejection fraction  $\geq$  40% with at least two of the following abnormalities: Left ventricular hypertrophy, left atrium enlargement (>34 mL/m<sup>2</sup>), Doppler assessment with E/e' ratio >13 (e': mean tissue Doppler diastolic velocity of the lateral and medial mitral annulus), atrial fibrillation, velocity of the tricuspid regurgitation >3 m/s, and
- 3) at least 1 determination of NT-proBNP >125 pg/mL with the patient in a stable clinical condition.

Exclusion criteria were:

- 1) Moderate or severe aortic valvulopathy or mitral stenosis.
- 2) Moderate or severe lung disease.
- 3) Anemia with hemoglobin concentration below 10 g/dL.
- 4) Chronic renal disease, stages 4 or 5.
- 5) Life expectancy of less than 1 year related to associated comorbidities.
- 6) Refusal to sign the informed consent.

We deemed a patient to be in a stable clinical condition if he/she met all the following criteria:

- 1) No admission for heart failure for at least 4 months before inclusion in the study.
- 2) No change in diuretic medications at least 1 month before the inclusion.
- 3) No progression of symptoms reported from the patient.

Twenty-four healthy controls were included to obtain the normal range blood levels of syndecan-1.

The study complies with the local ethics committee, and all the included patients provided written informed consent.

## Procedures

On the day of the inclusion, patients received a thorough clinical evaluation, including an electrocardiogram and transthoracic echocardiogram to evaluate ejection fraction (Simpson's rule) and left ventricular diastolic function. The severity of mitral regurgitation was evaluated by an echocardiographer with a high level of expertise in the evaluation of valvular abnormalities and categorized into three groups: mild or absent, moderate, and severe. Left atrium volume was measured from the four-chamber apical view by means of the area-length method.

A blood sample was drawn on the first day of inclusion to measure the blood levels of these biomarkers: high-sensitivity troponin T (hsTn), NT-proBNP, ST2, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and syndecan-1. With the exception of hsTn and NT-proBNP, the obtained plasma was frozen at -80°C and stored until analysis was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (kits provided by Diaclone BioNova Scientific, Madrid, Spain and Duoset R&D systems, Minneapolis, USA), according to the manufacturer's recommendations.

## End-point

Patients were followed up in the outpatient clinic every 3 months. The end-point of the study was time to the first-event, either cardiovascular mortality or hospitalization for heart failure.

## Statistical analysis

The normal distribution of the continuous variables was assessed with the Shapiro-Wilks test. In the event that a variable did not follow a normal distribution, a log<sub>2</sub> transformation was performed, re-checking the normality with the same test. Continuous variables are shown as mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range. Categorical variables are shown as absolute numbers and percentages with respect to the total. Comparison between continuous variables was done with the Student's t-test, and comparison of categorical variables was done with the chi-squared test without continuity correction. Linear regression analysis was done with the least squares method (r-Pearson). A Kaplan-Meier analysis was applied to plot the survival curves, and the comparison between them was done with the log-rank test. A multivariate Cox proportional risk model was used to evaluate the influence of blood levels of syndecan-1 in the outcomes of the patients. The covariates included were prespecified: age, diabetes, ischemic etiology, functional class, sinus rhythm, left ventricular ejection fraction (as continuous), NT-proBNP, and hsTn. In the event that collinearity was detected or the covariate did not modify the association between syndecan-1 and the outcome, a variable of the model could be excluded if no significant modification of -2log likelihood occurred. The R-statistical software was used to manage the data, and a p-value <0.05 was considered statistically significant.

## Results

Ninety-five patients with heart failure and 24 matched healthy controls were included. Patients had higher levels of syndecan-1 (log transformed) than controls: 3.74 (SD 1.53) ng/mL vs. 2.84 (SD 1.7) ng/mL,  $p=0.01$ .

The baseline characteristics of patients with heart failure are shown in Table 1. Thirty-eight patients (40%) had experienced admission for heart failure in the year before inclusion in the study, with most of them (94.7%) only having experienced one episode of hospitalization. Most of the included patients had a left ventricular ejection fraction below 50% ( $n=87$ , 92%), and eight had a preserved ejection fraction. The mean ejection fraction of the whole group was 32% (SD 12). The majority of patients were in NYHA functional class II ( $n=61$ , 64%), 33 were in functional class III, and 1 was in functional class IV. As such, we allocated 61 patients (64.2%) into a group labeled "good functional status" (class II) and 34 patients (35.8%) into a group labeled "poor functional status" (class III and IV). We did not find significant differences in blood levels of log<sub>2</sub> (syndecan-1) between patients with good and poor functional status: 3.68 (DE 1.72) ng/mL vs. 3.85 (DE 1.12) ng/mL,  $p=0.543$ .

## Relationship with other biomarkers

We did not find a significant linear relationship between log<sub>2</sub> (syndecan-1) and hs-CRP ( $p=0.886$ ), ST2 ( $p=0.776$ ), hsTn ( $p=0.176$ ) or NT-proBNP ( $p=0.289$ ). In the group of patients with measurable blood levels of IL-1 $\beta$ , a modest, although significant, linear relationship was found ( $n=30$ ;  $r=0.47$ ,  $p=0.009$ ). This relationship was also significant with the blood levels of IL-6 ( $n=87$ ;  $r=0.44$ ,  $p<0.001$ ) (Figure 1).

## Survival analysis

The median follow-up was 544 days (interquartile range 285-688

days). During this period, 24 patients (25.2%) died or were hospitalized due to heart failure. Patients were segregated into two groups, those with a value of log<sub>e</sub> (syndecan-1) below and above the median (3.78 ng/mL). We did not find significant differences in the time-event curves between both groups (p=0.857, Figure 2).

In the prespecified Cox regression model, functional status, sinus rhythm, and blood levels of NT-proBNP were finally removed due to collinearity or absence of confounding effect. The final model (Table 2) had a -2log likelihood of 31.45 (p<0.001). Log<sub>e</sub> (syndecan-1) was significantly associated with the end-point with HR= 0.64 (0.45-0.92), p=0.015.

### Discussion

The main findings of the study are: 1) blood concentrations of syndecan-1 are linearly correlated with some markers of systemic inflammation, such as IL-1 $\beta$  and IL-6, and 2) high levels of syndecan-1 are independently associated with a lower risk of death and hospitalization for heart failure in the mid-term follow-up. These results apply to stable heart failure patients with a broad range of left ventricular ejection fraction, mainly in functional classes II and III.

The information on syndecan-1 as a biomarker in patients with heart failure is scarce. Recently, Tromp et al. [7] reported the results from a study of 567 patients, 19% of them with preserved ejection fraction. They found an association between syndecan-1 and some remodeling biomarkers, but, contrary to our results, not with inflammatory markers. However, this does not invalidate our findings. All of our patients were in a stable condition, and the fact that the

patients recruited by Tromp et al. were included just before discharge after an acute heart failure admission could have influenced the results since, as the authors stated, a complete recovery at the time of sampling cannot be granted. Moreover, shedding of the glycocalyx is related to the activation of metalloproteinases [8] which in turn are activated by some inflammatory cytokines. As such, a positive relationship between syndecan-1 and inflammatory biomarkers is plausible.

Blood levels of syndecan-1 have been associated with the outcomes of patients with acute myocardial infarction [9], especially in patients with cardiogenic shock [9,10]: Patients with higher levels of syndecan-1 had worse prognosis. In patients with heart failure, Neves et al. [11] reported a positive association between syndecan-1 and cardio-renal syndrome type I and the 6-month mortality rate, and Tromp et al. [7] reported a high risk of mortality and rehospitalization for heart failure, especially if the ejection fraction is preserved. The authors hypothesize that syndecan-1 is a marker of endothelial damage and disruption and, as such, leads to a more compromised hemodynamic state, which, in turn, is related to prognosis. In our study, and contrary to the reported data, we found an inverse and highly significant relationship between syndecan-1 blood concentrations and outcomes (mortality and hospitalization for heart failure). Although blood concentrations of syndecan-1 can be related to the shedding of endothelial glycocalyx in acute situations, a protective effect in chronic states cannot be discarded. Lower levels of syndecan-1 are associated with less myocardial fibrosis and the ecto-domain of this proteoglycan retains binding properties reducing the bioavailability of syndecan-1 receptor ligands. As such, our findings should not be interpreted as a contradiction of the previous reports.

Endothelial glycocalyx has multiple biological functions. Among them, it reduces vascular permeability, prevents interaction of platelets and leukocytes, acts as a sodium buffer and is also a mechano-transducer [12-15]. Oxidative stress, ischemia and reperfusion, inflammation, and even natriuretic peptides can potentially damage and shed the glycocalyx [16-18], leading to a diffuse endothelial dysfunction and tissue edema. Sodium can bind to glycosaminoglycans, a main component of the interstitium linked to the proteoglycans [19-21], creating a hypertonic microenvironment and promoting lymphangiogenesis. If this interstitial glycosaminoglycan network becomes dysfunctional, the compliance of the interstitium may be diminished and tissue edema can ensue [5]. Edema is related to organ dysfunction (even in the myocardium) and tissue fibrosis [22,23]. This process can contribute to heart failure decompensation and to the progression of chronic heart failure.

Some other glycocalyx shedding makers have been proposed. Syndecan-4 has been studied in patients with heart failure [24,25]. Although a moderate value to discriminate patients who are rehospitalized for heart failure has been reported, the results not have been replicated by other investigators.

This study had some limitations. First, the sample size was small and therefore a subgroup analysis was not realized. Second, patient

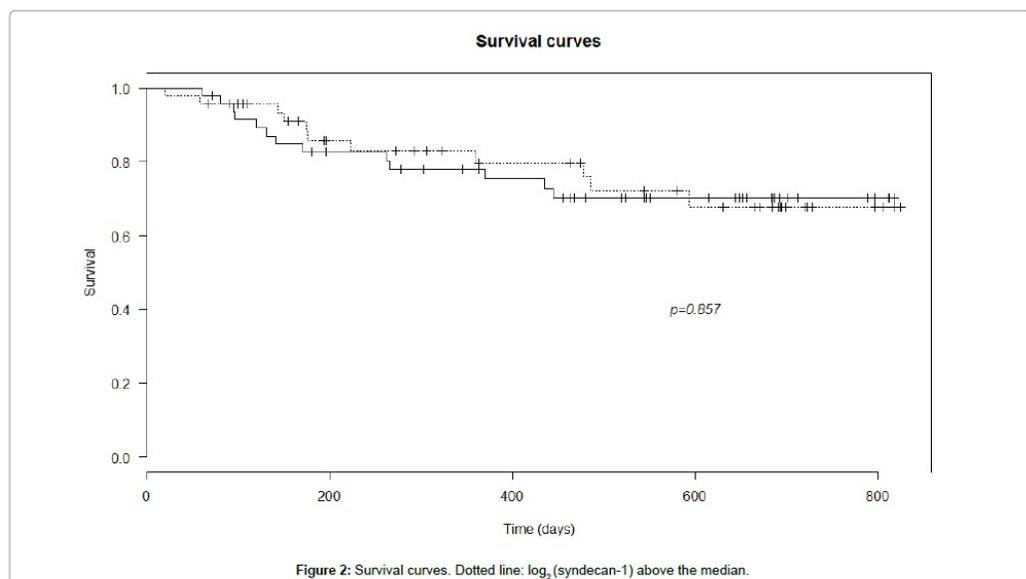
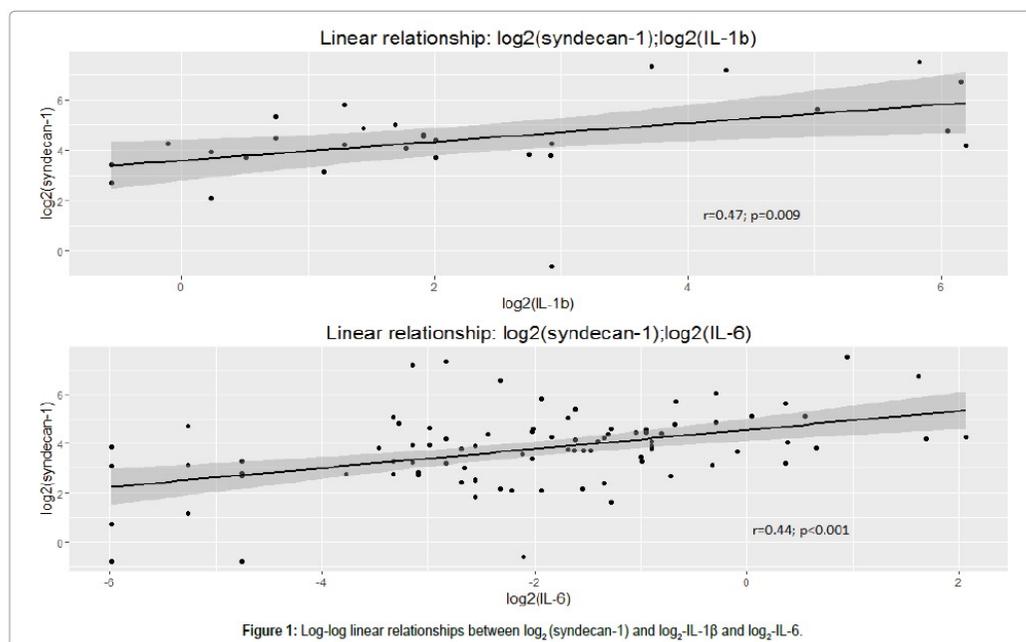
| Risk factors                                    | Values       |
|---|--------------|
| Age (years)                                     | 70 $\pm$ 11  |
| Gender (males), n (%)                           | 67 (71)      |
| Arterial hypertension, n (%)                    | 63 (66)      |
| Current smoker, n (%)                           | 9 (9)        |
| Diabetes mellitus, n (%)                        | 43 (45)      |
| <b>Previous history</b>                         |              |
| Ischemic etiology, n (%)                        | 37 (40)      |
| Previous PCI, n (%)                             | 14 (16)      |
| Previous CABG, n (%)                            | 15 (17)      |
| <b>Heart rhythm</b>                             |              |
| Sinus rhythm                                    | 64 (68)      |
| <b>Echocardiographic data</b>                   |              |
| End-diastolic volume (mL)                       | 175 $\pm$ 73 |
| End-systolic volume (mL)                        | 125 $\pm$ 68 |
| Ejection fraction (%)                           | 32 $\pm$ 12  |
| Ejection fraction >50%, n (%)                   | 8 (8)        |
| Absent or mild mitral regurgitation, n (%)      | 59 (63)      |
| Moderate mitral regurgitation, n (%)            | 21 (23)      |
| Severe mitral regurgitation, n (%)              | 13 (14)      |
| <b>Medications</b>                              |              |
| $\beta$ -blockers, n (%)                        | 91 (96)      |
| Angiotensin converting enzyme inhibitors, n (%) | 66 (69)      |
| Antagonists of angiotensin II receptors, n (%)  | 19 (20)      |
| Spironolactone, n (%)                           | 25 (26)      |
| Eplerenone, n (%)                               | 43 (45)      |
| Diuretics, n (%)                                | 93 (98)      |
| Statins, n (%)                                  | 54 (57)      |
| <b>Devices</b>                                  |              |
| Cardiac resynchronization therapy, n (%)        | 10 (11)      |
| Implantable cardioverter defibrillator, n (%)   | 21 (22)      |

Table 1: Baseline characteristics of heart failure patients.

| Factor                       | Hazard ratio | CI 95%     | p      |
|------------------------------|--------------|------------|--------|
| Log <sub>e</sub> -syndecan-1 | 0.64         | 0.45-0.92  | 0.015  |
| Age                          | 1.04         | 0.99-1.10  | 0.134  |
| Diabetes                     | 8.04         | 2.57-25.17 | <0.001 |
| Ischemic etiology            | 0.58         | 0.22-1.52  | 0.271  |
| Ejection fraction            | 0.95         | 0.91-0.99  | 0.042  |
| Hs-Troponin T                | 1.04         | 1.00-1.08  | 0.037  |

Note: CI: Confidence Interval. Non-significant variables are retained as modifiers.

Table 2: Cox proportional regression model.



enrollment was performed from a heart failure unit where most of the patients evaluated were potential candidates for advanced therapies, such as cardiac resynchronization, transplantation or ventricular assists, and that is the reason for patients with preserved ejection fraction were underrepresented in our study. And third, the results of this investigation are referenced to patients with a rigorous adjustment of the treatment, based on current scientific evidence, and may not be representative for the entire population with heart failure.

## Conclusion

In conclusion, in patients with stable heart failure, blood concentrations of syndecan-1 are correlated to pro-inflammatory cytokines. Higher levels of syndecan-1 are independently associated with a lower probability of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in the mid-term follow-up.

## Acknowledgments

The authors acknowledge the invaluable assistance received from Ms. Trinidad Verduras de la Varga, nurse of heart failure unit, thanks to which it has been possible to carry out the present study.

## Author Declaration

All the authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation. This work has not received grants from any public or private entity. There are no conflicts of interest.

## References

- Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K (1991) Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 12: 315-321.
- Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, et al. (1993) Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* 86: 17-23.
- Kantor PF, Rusconi P, Lipshultz S, Mital S, Wilkinson JD, et al. (2011) Current applications and future needs for biomarkers in pediatric cardiomyopathy and heart failure: Summary from the second international conference on pediatric cardiomyopathy. *Prog Pediatr Cardiol* 32: 11-14.
- Braunwald E (2008) Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 358: 2148-2159.
- Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, et al. (2015) The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 65: 378-388.
- Alexopoulou AN, Mulhaupt HAB, Couchman JR (2007) Syndecans in wound healing, inflammation and vascular biology. *Int J Biochem Cell Biol* 39: 505-528.
- Tromp J, Van Der Pol A, Klip IT, De Boer RA, Jaarsma T, et al. (2014) Fibrosis marker syndecan-1 and outcome in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 7: 457-462.
- Endo K, Takino T, Miyamori H, Kinsen H, Yoshizaki T, et al. (2003) Cleavage of syndecan-1 by membrane type matrix metalloproteinase-1 stimulates cell migration. *J Biol Chem* 278: 40764-40770.
- Ostrowski SR, Pedersen SH, Jensen JS, Mogelvang R, Johansson PI (2013) Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. *Crit Care* 17: R32.
- Jung C, Fuernau G, Muench P, Desch S, Eitel I, et al. (2015) Impairment of the endothelial glycocalyx in cardiogenic shock and its prognostic relevance. *Shock* 43: 450-455.
- Neves FM, Meneses GC, Sousa NE, Menezes RR, Parahyba MC, et al. (2015) Syndecan-1 in acute decompensated heart failure-association with renal function and mortality. *Circ J* 79: 1511-1519.
- Salmon AH, Satchell SC (2012) Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: Albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol* 226: 562-574.
- Reitsma S1, Oude Egbrink MG, Heijnen VV, Megens RT, Engels W, et al. (2011) Endothelial glycocalyx thickness and platelet-vessel wall interactions during atherogenesis. *Thromb Haemost* 106: 939-946.
- Korte S, Wiesinger A, Straeter AS, Peters W, Oberleithner H, et al. (2012) Firewall function of the endothelial glycocalyx in the regulation of sodium homeostasis. *Pflügers Arch* 463: 269-278.
- Florian JA, Kosky JR, Ainslie K, Pang Z, Dull RO, et al. (2003) Heparan sulfate proteoglycan is a mechano-sensor on endothelial cells. *Circ Res* 93: e136-42.
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, Van Zandvoort MAMJ, Oude Egbrink MGA (2007) The endothelial glycocalyx: Composition, functions, and visualization. *Pflügers Arch* 454: 345-359.
- Kurzelewski M, Czarnowska E, Beresewicz A (2005) Superoxide- and nitric oxide-derived species mediate endothelial dysfunction, endothelial glycocalyx disruption, and enhanced neutrophil adhesion in the post-ischemic guinea-pig heart. *J Physiol Pharmacol* 56: 163-178.
- Jacob M, Saller T, Chappell D, Rehm M, Welsch U, et al. (2013) Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. *Basic Res Cardiol* 108: 347.
- Titze J, Machnik A (2010) Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19: 385-392.
- Wiig H, Swartz MA (2012) Interstitial fluid and lymph formation and transport: Physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev* 92: 1005-1060.
- Szabo G, Magyar Z (1982) Electrolyte concentrations in subcutaneous tissue fluid and lymph. *Lymphology* 15: 174-177.
- Dongaonkar RM, Stewart RH, Geissler HJ, Laine GA (2010) Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function. *Cardiovasc Res* 87: 331-339.
- Garcia-Dorado D, Andres-Villarreal M, Ruiz-Meana M, Inerte J, Barba I (2012) Myocardial edema: A translational view. *J Mol Cell Cardiol* 52: 931-939.
- Takahashi R, Negishi K, Watanabe A, Arai M, Naganuma F, et al. (2011) Serum syndecan-4 is a novel biomarker for patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 57: 325-332.
- Bielecka-Dabrowa A, Von Haehling S, Aronow WS, Ahmed MI, Rysz J, et al. (2013) Heart failure biomarkers in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 168: 2404-2410.





