

Biomarcadores en la falla cardíaca

MSc. Dra. Ana M. Jerez Castro 

Jefa de Departamento de Docencia e Investigación, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.
Presidenta del Grupo Cubano de Falla Cardíaca.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 1 de marzo de 2019
Aceptado: 18 de abril de 2019

Conflictos de intereses

La autora declara que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

PN: péptidos natriuréticos
BNP: siglas en inglés de péptido natriurético cerebral
NT-proBNP: siglas en inglés de fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B

RESUMEN

La insuficiencia o falla cardíaca es una enfermedad cada día más prevalente y precisa de complementarios que no solo confirmen lo presumido clínicamente, sino que también sean útiles en la evaluación pronóstica de quienes la padecen. En ese contexto aparecen en las guías de insuficiencia cardíaca, a inicios del año 2000, los biomarcadores con utilidad práctica. Con indicaciones diagnósticas, pronósticas y evolutivas, en cada momento clínico de esta enfermedad, tanto en fase aguda como crónica, su utilización traza pautas y estrategias en el tratamiento adecuado de estos enfermos. En este artículo de revisión se hace un breve acercamiento al tema.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Biomarcadores cardíacos, Diagnóstico, Pronóstico

Biomarkers in heart failure

ABSTRACT


Heart failure is an increasingly prevalent disease, which requires additional blood tests that not only confirm what is clinically presumed, but also be useful in the prognostic evaluation of those who suffer from it. In this context, biomarkers with practical utility appeared in the heart failure guidelines, at the beginning of the year 2000. With diagnostic, prognostic and evolutionary indications in each clinical stage of this disease, both in acute and chronic stages, its use draws guidelines and strategies in the adequate treatment of these patients. In this review article, a brief approach to the subject is made.

Keywords: Heart failure, Cardiac biomarkers, Diagnosis, Prognosis

INTRODUCCIÓN

En el marco del XXX Congreso Centroamericano y del Caribe de Cardiología y IX Congreso Cubano de Cardiología, se efectuó el I Simposio Cubano de Falla Cardíaca. Sus organizadores fueron los miembros del Grupo Cubano de Falla Cardíaca constituido en junio de 2016, bajo la Presidencia de la Dra. MSc. Ana Margarita Jerez Castro, quien por más de 15 años ha desarrollado un trabajo en esta subespecialidad de la Cardiología, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los enfermos con insuficiencia o falla cardíaca.

Este primer encuentro, que contó con conferencistas cubanos –expertos en los diferentes elementos que conforman la fisiopatología de este gran

 AM Jerez Castro
Instituto de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular. Calle 17 N° 702,
Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
anamarjerez@infomed.sld.cu

síndrome y su abordaje multidisciplinario-, con sus respectivas charlas, mostraron la magnitud y complejidad del tema, debido a su multifactorialidad etiológica, así como a las comorbilidades que lo acompañan, que no pocas veces son subestimadas durante la conducta terapéutica habitual.

El evento estuvo estructurado en dos sesiones de trabajo, en un primer momento se dictaron conferencias con temas tan puntuales como el de los biomarcadores en la falla cardíaca, la complejidad de las arritmias en los pacientes con esta enfermedad, la cardiotoxicidad como expresión de la falla cardíaca en el enfermo oncológico y las bases genéticas en dichos escenarios; además, se presentó el proyecto: Modelo Cubano de Unidades Integrales de Falla Cardíaca. En un segundo momento, en sesión de tarde, otros fueron los temas abordados: las comorbilidades asociadas a la enfermedad (síndrome cardiorenal, anemia, déficit de hierro), las miocardiopatías, el tratamiento no farmacológico de la falla cardíaca, y terminó el evento con la presentación de la conferencia «Estrategias diagnósticas y terapéuticas de la falla cardíaca para la atención primaria de salud».

Nos honraron con su presencia como conferencistas las excelentes profesoras Dra. Margarita Dorantes Sánchez y Dr.Cs. Amalia Peix González; además, MSc. Dra. Hilda Roblejo Balbuena, MSc. Dra. Xiomara Castello Villalón, MSc. Dra. Yudmila Borges Moreno, Dr. Aníbal González Trujillo, Dra. Sheila Hechavarría Pouymiró, Dra. Grisel Guevara Mirabal y MSc. Dra. Ana Margarita Jerez Castro.

DEFINICIÓN

La falla cardíaca se define como un problema creciente y mayor de la salud pública, cuya aparición no es solo el resultado de sobrecarga o daño miocárdico, sino de una compleja interrelación entre mecanismos genéticos, inflamatorios, neurohormonales y cambios bioquímicos que activan los miocitos cardíacos, el intersticio o ambos; e incrementa el número de enzimas, hormonas, sustancias biológicas y otros marcadores, que generan estrés y mal funcionamiento miocárdico, y

lesión celular¹.

La insuficiencia cardíaca descompensada es un trastorno frecuente y heterogéneo que en ocasiones resulta difícil de diagnosticar y tratar. Su evaluación e identificación correcta en los pacientes con disnea (el síntoma cardinal de los afectados) pueden resultar difíciles, y cuando existen dudas acerca del diagnóstico, el riesgo es mayor. Además, este retraso diagnóstico se asocia a una mayor mortalidad. En consecuencia, la falla cardíaca no representa solo la morbilidad, sino que se asocia a unos gastos de asistencia médica considerables; por lo que son imprescindibles mejoras en la evaluación diagnóstica y el tratamiento, sobre todo ante la incidencia y prevalencia crecientes de esta afección en la comunidad².

Aunque el diagnóstico de la falla cardíaca es, y deberá ser siempre, basado en una historia clínica y una exploración física exhaustiva, se ha demostrado que las pruebas complementarias que respaldan el juicio clínico mejoran la exactitud del diagnóstico y facilitan el pronóstico y el tratamiento de los pacientes. Para que resulten útiles, estas pruebas complementarias deben ser de acceso rápido, fáciles de interpretar, adicionales a las variables clínicas y otras pruebas objetivas, y tener una relación costo-efectividad favorable. A este respecto, a lo largo de la última década han aparecido varios biomarcadores que facilitan el diagnóstico, la estratificación del riesgo y

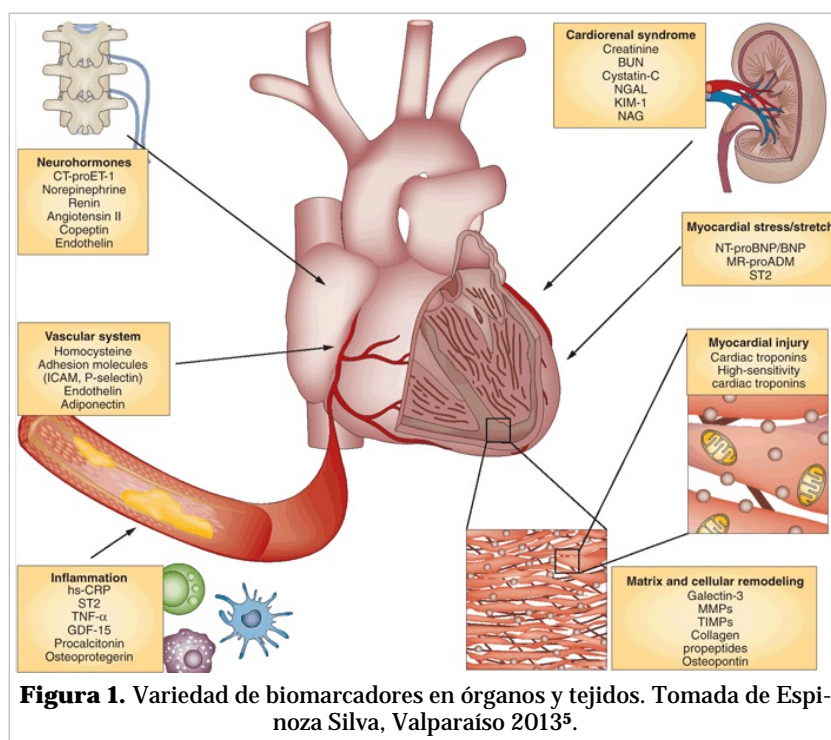


Figura 1. Variedad de biomarcadores en órganos y tejidos. Tomada de Espinoza Silva, Valparaíso 2013⁵.

el tratamiento de la insuficiencia cardíaca^{3,4}.

Cómo definir los biomarcadores

Los biomarcadores son, como lo dice la palabra, marcadores biológicos que pueden incluir características demográficas, estudios de imagen cardíaca o, incluso, la determinación de un polimorfismo genético específico; sin embargo, este término se emplea para referirse a moléculas circulantes (**Figura 1**) que se determinan mediante análisis que quedan fuera de las pruebas rutinarias habituales³⁻⁵. Entre los utilizados en la insuficiencia cardíaca, los péptidos natriuréticos (PN) son los mejor estudiados y validados, y constituyen el patrón de referencia con el que se comparan todos los demás marcadores para esta enfermedad.

Los PN se incluyeron en el algoritmo diagnóstico del paciente con IC en las guías de práctica clínica del año 2001⁴ y en el año 2005 se citaron por primera vez valores de referencia para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca aguda (**Tabla**)^{6,7}.

Para el uso de los biomarcadores se deben cumplir tres criterios básicos⁸: 1) ser exactos, medibles, de manera asequible para el clínico, con un costo razonable, y evaluables en corto tiempo, 2) proveer información, pero no es prudente considerarlos como toda la disponible para ser valorada por el clínico, y 3) la interpretación de sus resultados y las consecuentes decisiones médicas deben ser inteligentes y equilibradas. A su vez, estos biomarcadores deben proveer información importante para satisfacer los siguientes criterios: definir la patogénesis de la falla cardíaca, identificar los grupos de mayor riesgo a padecerla, y ayudar a su diagnóstico,

a estratificar el riesgo, y a guiar la conducta terapéutica. Braunwald¹ los clasifica en siete categorías, seis donde incluye a los que están bien establecidos y una séptima para los nuevos (**Figura 2**).

Se puede resumir entonces que para que un biomarcador tenga interés de uso clínico debe reunir tres criterios:

1. Tener costo y tiempo de realización razonables.
2. Aportar información aún no disponible para la evaluación clínica.
3. Debe servir para tomar decisiones médicas.

En una encuesta de la Sociedad Española de Cardiología⁹ realizada en enero de 2015, donde se incluyeron 107 hospitales públicos, con una población atendida de más de 31 millones de habitantes, la determinación urgente de PN estaba disponible en el 65% de los servicios de urgencias, lo que representa solo el 66% de la población atendida por el conjunto de esos servicios.

Basado en consensos de expertos, se han establecido los siguientes puntos de corte para la exclusión de la insuficiencia cardíaca aguda a partir de los valores de PN: BNP ≤ 100 pg/ml, NTproBNP ≤ 300 pg/ml (**Tabla**) y ≤ 120 pmol/L para el MR-proANP (*Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*: propéptido natriurético atrial de la región media)⁷.

TIPOS DE PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

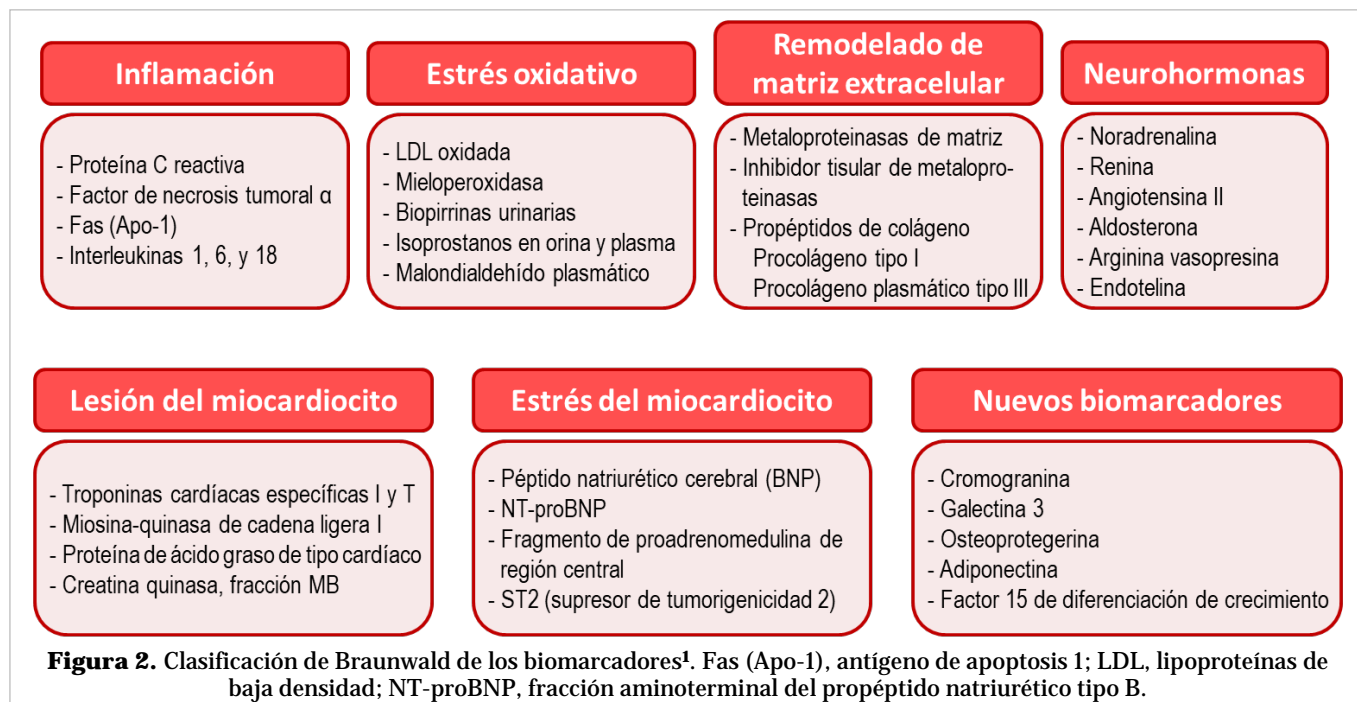
Existen tres tipos de PN^{7,10,11}:

- Tipo A, PN atrial (ANP, por sus siglas en inglés), que se produce en los miocardiocitos y tiene un

Tabla. Valores de péptidos natriuréticos, según escenario clínico y rango de edad.

| Contexto | NT-proBNP (pg/ml) | BNP (pg/ml) | Valor diagnóstico |
|--------------------|-------------------|-------------|--|
| Urgencias | < 300 | < 100 | Insuficiencia cardíaca muy improbable |
| < 50 años | 300 - 450 | 100 - 400 | No determinante. Debe predominar el criterio clínico de probabilidad, teniendo en cuenta otras situaciones |
| 50-70 años | 300 - 900 | | |
| > 75 años | 300 - 1800 | | |
| < 50 años | > 450 | > 400 | Insuficiencia cardíaca con elevada probabilidad |
| 50-70 años | > 900 | | |
| > 75 años | > 1800 | | |
| Ambulatorio | < 125 | < 35 | Insuficiencia cardíaca muy improbable |

BNP, péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*); NT- proBNP; fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*).



efecto sistémico.

- Tipo B, PN cerebral (BNP, por sus siglas en inglés), que también se produce en los miocardiocitos y tiene un efecto sistémico.
- Tipo C, que se produce fundamentalmente en las células endoteliales y actúa como un factor autocrino y paracrino.

Los efectos de estos PN están mediados por su unión a 3 tipos de receptores, dos funcionales y uno de aclaramiento^{10,11}. Los funcionales (*natriuretic peptide receptor* [NPR]) se han caracterizado como tipo A (NPR-A) y tipo B (NPR-B), y se expresan en el sistema cardiovascular y múltiples órganos (pulmón, riñón, piel y cerebro). La unión a estos receptores estimula la producción monofosfato de guanidina cíclico (GMPc).

El aclaramiento del BNP circulante se produce de forma activa por su unión al receptor tipo C (NPR-C) y por acción de la neprilisina. Esta, a su vez, es una endopeptidasa neutra de membrana que degrada la estructura de anillo existente en el BNP, proBNP y pre-proBNP, pero no en el NT-proBNP y provoca proteólisis de dichas moléculas. En condiciones de homeostasis predomina el aclaramiento mediante fijación al NPR-C; pero en situación de sobrecarga de volumen o presión (como ocurre en la insuficiencia cardíaca) predomina el aclaramiento por neprilisina^{11,12}.

Tipos de péptido natriurético Tipo B

En la circulación existen 3 formas mayoritarias de PN de tipo B: El NT-proBNP de 76 aminoácidos, biológicamente inactivo; el BNP de 32 aminoácidos, biológicamente activo; y la molécula precursora, pro-BNP, de 108 aminoácidos cuya actividad biológica es aproximadamente un 10% de la de BNP¹².

Estos PN de tipo B son producidos en aurículas y ventrículos. El ventrículo izquierdo es la principal fuente, pero la producción por parte de las aurículas es significativa. La vida media de BNP es de 21 min y la de NT-proBNP de aproximadamente 70 min. Por este motivo, la concentración de NT-proBNP es superior a la de BNP¹³.

MOMENTOS PARA CUANTIFICAR LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Cuatro son los momentos clave en la falla cardíaca donde tienen especial valor la cuantificación de los PN: para hacer el diagnóstico, para evaluar pronóstico, durante el seguimiento y tratamiento, y para la continuidad asistencial.

A. Al diagnóstico

Su medida, añadida al juicio clínico, mejora la precisión diagnóstica respecto al juicio clínico aislado,

particularmente en situaciones de incertidumbre. Su utilidad ha sido estudiada en pacientes donde la disnea es el síntoma principal de consulta, y viene principalmente determinada por el elevado valor predictivo negativo para excluir insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes sin un diagnóstico previo¹⁴.

En resumen un valor elevado de BNP > 400 pg/ml, independientemente de la edad, debe hacer considerar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca como probable (**Tabla**), con un valor predictivo positivo del 86%¹⁴.

En Urgencias: La medida de las concentraciones de PN tipo B debe realizarse en todos los pacientes que acuden por disnea, en quienes existe sospecha de insuficiencia cardíaca «de novo» (sin diagnóstico previo establecido)^{15,16}.

De forma ambulatoria: La medición de las concentraciones de PN debe ser accesible en las consultas ambulatorias a criterio médico en pacientes que presentan sospecha clínica de insuficiencia cardíaca «de novo». Se recomienda su solicitud en aquellos pacientes con duda diagnóstica, tras la valoración clínica inicial y que el resultado esté disponible, idealmente, antes de 48 horas de la obtención de la muestra. Este resultado debe servir para excluir la enfermedad, si es menor que los valores de referencia (NT-proBNP <125 pg/ml y BNP <35 pg/ml); pues las concentraciones inferiores tienen un valor predictivo negativo entre 96-99%. Es importante señalar que su solicitud inicial es preferible a la ecocardiografía (por accesibilidad y coste económico), especialmente si esta última tarda más de 7 días en realizarse; además, un valor superior a los de exclusión hace recomendable el inicio del tratamiento para la insuficiencia cardíaca, y la indicación del ecocardiograma para definir la presencia de cardiopatía^{3,4,6,17}.

B. Para evaluar pronóstico

Toda elevación de la concentración de PN debe interpretarse no solo como apoyo al diagnóstico, sino como «señal de alarma» que aporta información de riesgo a corto y medio plazos, de forma complementaria al criterio clínico. En cualquier escenario de la práctica clínica, a mayor concentración de PN mayor es el riesgo de complicaciones y peor la evolución; por eso su utilidad en la valoración del pronóstico se aplica principalmente a los pacientes con insuficiencia cardíaca, pero debe tenerse en cuenta

que la presencia de concentraciones elevadas en otras enfermedades, como marcador de estrés y daño cardíaco, también identifica un mayor riesgo cardiovascular.

La medición de PN como herramienta de evaluación de riesgo no debe realizarse de forma rutinaria, sino como un apoyo al criterio clínico, restringido a los pacientes en los que la información que proporcione condicione la toma de decisiones terapéuticas¹⁵.

En Urgencias: En pacientes hospitalizados o que acuden a los servicios de Urgencias, son aplicables los mismos criterios del apartado anterior; además, las siguientes situaciones pueden justificar el uso de PN cuando existan dudas sobre: a) la decisión de ingreso hospitalario, b) el grado de cuidados y la unidad de ingreso, y c) el uso o retirada de dispositivos o terapias de apoyo circulatorio.

Interpretación de resultados: Valores absolutos de NT-proBNP superiores a 5000 pg/ml se asocian a un mayor riesgo de complicaciones graves. «A mayor concentración de PN peor es el pronóstico». En presencia de concentraciones muy elevadas de PN, pero ausencia de signos de insuficiencia cardíaca, siempre debe considerarse la posibilidad de un estado de estrés cardiovascular grave, no atribuible a esta enfermedad, como puede ocurrir en caso de sepsis o tromboembolia pulmonar¹⁴⁻¹⁶.

De forma ambulatoria: En pacientes en consultas ambulatorias, las siguientes situaciones pueden justificar la medición de PN¹⁷:

- Insuficiencia cardíaca crónica con dudas acerca del criterio de derivación al especialista, Urgencias o ingreso hospitalario
- Los pacientes atendidos en las consultas especializadas de insuficiencia cardíaca avanzada para la toma de decisiones terapéuticas, especialmente referidas a la indicación de trasplante cardíaco y al implante de dispositivos.

Interpretación de resultados: Debe considerarse que valores de NT-proBNP por encima de 1000 pg/ml indican un mayor riesgo de muerte u hospitalización. El aumento de riesgo es lineal; a mayor concentración, mayor riesgo. Cualquier valor debe interpretarse en el contexto clínico, teniendo en consideración factores modificadores como la edad y las comorbilidades¹⁵⁻¹⁸.

C. Seguimiento y tratamiento

La utilidad de los PN se ha demostrado principalmente en pacientes <75 años con disfunción sistólica. Los estudios con este fin se han realizado en unidades especializadas en insuficiencia cardíaca, por lo que su uso solo debe contemplarse en dicho contexto y por personal entrenado. También pueden valorarse las mediciones repetidas de PN en circunstancias concretas, para la toma de decisiones dentro de protocolos específicos, y como apoyo al criterio clínico¹⁶.

En hospitalización: En pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca agudizada se establecen las siguientes recomendaciones:

- Para el uso seriado de los PN se requiere obtener un valor al ingreso (en las primeras 24 horas), pues sus cambios deben interpretarse en términos de reducción relativa respecto al valor inicial.
- La reducción de PN en términos relativos tiene mayor utilidad que en términos absolutos; una reducción del 30% representa el umbral que se ha asociado a una mejor evolución.
- Su medición como guía terapéutica, en tiempos intermedios entre el ingreso y el alta, no está justificada y debe restringirse a situaciones concretas, como el ajuste diurético para la resolución de la congestión.
- Su medición seriada no debe realizarse para elegir el momento del egreso hospitalario; pero pueden servir como apoyo al criterio clínico de alta, cuando se considera la evolución de sus concentraciones.

De forma ambulatoria: En el seguimiento de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca se recomienda la medición de PN dentro de unidades o consultas especializadas para:

- Confirmar descompensaciones, en aquellos casos en que exista una duda clínica razonable¹⁶.
- Optimizar el tratamiento médico. Los PN pueden ayudar a optimizar el tratamiento farmacológico, basado en el objetivo de conseguir un NT-proBNP inferior a 1000 pg/ml¹⁷.
- En consultas no especializadas, su uso se debe limitar a la confirmación de descompensaciones en pacientes en los que se dispone de un valor en situación clínica estable.

D. Continuidad asistencial

Los PN ofrecen información relevante para los dife-

rentes profesionales implicados en el cuidado del paciente con insuficiencia cardíaca, que puede ser variables durante su evolución¹⁸⁻²⁰. El carácter crónico y la complejidad de esta enfermedad implican la intervención de equipos multidisciplinarios, de ahí la importancia de contextualizar las concentraciones de PN de cada paciente en cada momento evolutivo. Por ello se recomienda que se reflejen en la historia clínica e informes médicos cuantos valores de PN se obtengan en cada momento de la evolución de la enfermedad, y que se incluyan en los informes de egreso todos los valores obtenidos durante la hospitalización¹⁸.

En las guías de tratamiento de insuficiencia cardíaca de la ACC/AHA de 2017 se muestra un gráfico sobre la secuencia de indicación de los biomarcadores en pacientes con falla cardíaca, que vale la pena consultar²¹.

OTROS BIOMARCADORES

Troponinas de alta sensibilidad

Las troponinas cardíacas son proteínas contráctiles del miocardiocito que se liberan a la circulación cuando existe daño celular¹⁹, aunque también se elevan en situaciones distintas a la enfermedad coronaria, e indican daño miocárdico. Entre ellas, están: procesos inflamatorios locales (miocarditis) y sistémicos (sepsis), tóxicos (antraciclinas), traumáticos (contusión cardíaca), exceso adrenérgico (accidentes cerebrovasculares, Tako-Tsubo) e insuficiencia renal avanzada. Además, un amplio grupo de situaciones con una discordancia entre demanda y aporte energético, sin que exista enfermedad coronaria inestable o significativa^{7,19}.

La presencia de troponinas circulantes, incluso a baja concentración, debe ser interpretada como una clara señal de alarma que informa de un mayor riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca, como plantean Mallick y Januzzi⁷ (**Figura 3**).

ST2 soluble

Son las siglas de supresor de tumorigenicidad. ST2 es miembro de la familia de receptores de interleucina-1 (IL-1). Es una proteína que está regulada al alza en los estados de tensión mecánica de los miocitos cardíacos y se ha demostrado que desempeña un papel importante en la hipertrofia y la fibrosis miocárdicas²². Esta proteína la liberan también las células endoteliales y puede intervenir en el desarrollo de aterosclerosis e hipertensión arterial²².

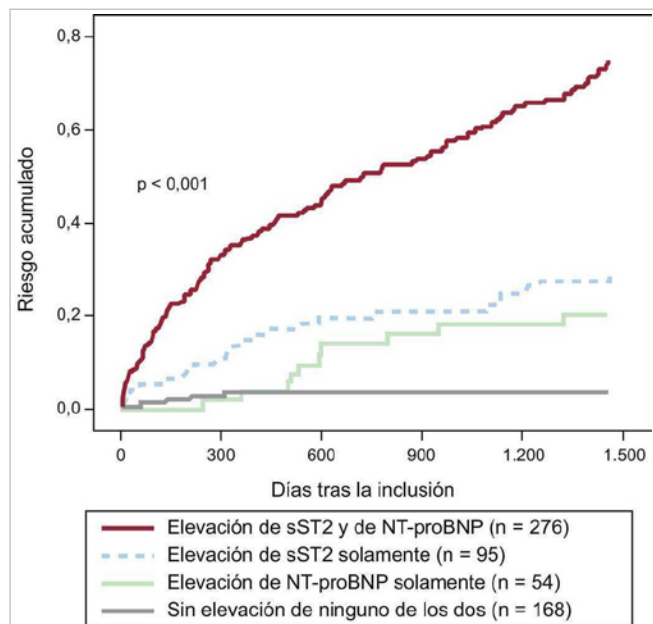


Figura 3. Riesgo de muerte tras un ingreso por insuficiencia cardíaca aguda descompensada en función de la elevación de la ST2 soluble (> 35 ng/ml) y la fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (> 1000 pg/ml) durante 4 años de seguimiento en el estudio PRIDE. NT-proBNP, fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B; sST2: ST2 soluble. Tomada de Mallick y Januzzi⁷ (Rev Esp Cardiol. 2015;68:514-25), con permiso de Elsevier.

Según Mallick y Januzzi⁷, y Pascual-Figal *et al*²⁰, el estudio PRIDE mostró la importancia de los PN con relación al diagnóstico de insuficiencia cardíaca, y las concentraciones de ST2 soluble mostraron una intensa asociación con la gravedad de los síntomas y fueron casi lineales respecto a la mortalidad a corto y largo plazos. Lo cierto es que mientras mayor sea el número de biomarcadores que se elevan en pacientes con insuficiencia cardíaca, mayor es la mortalidad⁷.

Galectina-3

Es un péptido soluble que secretan los macrófagos durante la fagocitosis, que secretan colágeno, y es un importante mediador en la fase inicial del proceso que conduce a la fibrosis cardíaca y en otras localizaciones; además, se ha demostrado que está elevada en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, por lo que representa un biomarcador pronóstico para eventos adversos futuros como muerte y rehospitalización²³. Lo que coincide con lo planteado por Mallick y Januzzi⁷, que en el primer estudio de determinación de galectina-3 en la insuficiencia

cardíaca aguda descompensada, el PRIDE, se incluyeron 559 pacientes, y se encontró que la concentración más alta de galectina-3 fue un potente predictor independiente de mortalidad a 60 días y rehospitalización por insuficiencia cardíaca.

Región media de proadrenomedulina (MR-proADM)

Aislada por primera vez de las células de feocromocitoma humano, la adrenomedulina es una hormona peptídica con efectos natriuréticos, vasodilatadores e hipotensores, mediados por monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), óxido nítrico y sistemas de prostaglandina renal²⁴. Se expresa en muchos sistemas de órganos y tejidos, incluidos los tejidos cardiovascular, renal, pulmonar, cerebrovascular, gastrointestinal y endocrino^{7,24}. Según Mallick y Januzzi⁷, en el estudio PRIDE, la MR-proADM tuvo valor independiente pronóstico de muerte, con una reclasificación del riesgo a 1 (HR 2,70; $p < 0,001$) y 4 años (HR 1,51; $p = 0,03$).

Biomarcadores renales

La disfunción renal en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada es bastante frecuente y se manifiesta, en un alto porcentaje, como una lesión renal aguda que resulta en un empeoramiento de la función renal en hasta el 25% de los pacientes, con elevación manifiesta de la urea y la creatinina plasmáticas y una reducción de la tasa de filtración glomerular; por lo que se asocia con un riesgo considerablemente mayor de evolución desfavorable y aparición de eventos adversos²⁵.

Más recientemente se han evaluado nuevos biomarcadores de estimación de la función renal, como la cistatina C o la proteína traza beta (BTP, por sus siglas en inglés), para determinar su capacidad de predicción en la mortalidad en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada^{7,25,26}. Ambos superan a la creatinina sérica al ser más sensibles en la detección de alteraciones en las formas más leves de disfunción renal, por lo que aportan una evaluación más precisa del riesgo^{7,25}.

También se han evaluado otros nuevos biomarcadores^{7,25-28} para identificar la lesión renal en este mismo contexto y se han obtenido buenos resultados con la lipocalina asociada a la gelatinasa neutrofílica (NGAL), la N-acetil-beta-D-glucosaminidasa y la molécula de lesión renal-1. Aparte de su utilidad para el pronóstico en ese contexto, conocer el riesgo de lesión renal aguda podría ser útil para evitar la exposición a sustancias nefrotóxicas, como el con-

traste intravenoso o ciertos fármacos nefrotóxicos²⁴⁻²⁶.

EPÍLOGO

Es importante acotar que la utilidad de los biomarcadores en los pacientes con falla cardíaca está muy bien establecida, desde el diagnóstico, transitando por las diferentes etapas de la enfermedad, hasta la estimación pronóstica, lo que nos ofrece una curva cronológica que permite evaluar la evolución del paciente y la efectividad de las estrategias terapéutica empleadas, todo lo cual contribuye al mejor pronóstico en estos enfermos. En nuestro país, por su disponibilidad real, estarían indicados en el primer contacto médico y para evaluar la respuesta terapéutica, sobre todo en aquellos casos cuya causa no está bien definida; y en pacientes jóvenes, en quienes una positiva respuesta terapéutica redundaría en un mejor pronóstico y un cambio favorable de la clase funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2148-59.
2. Rayner-Hartley E, Virani S, Toma M. Update on the management of acute heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(2):225-31.
3. Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardíaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(6):635-9.
4. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22(17):1527-60.
5. Espinoza Silva C. Biomarcadores en la insuficiencia cardíaca crónica. Estado del arte [Internet]. En: Espinoza Silva C. *Salud Cardiovascular para todos*. Valparaíso: Wordpress; 2013 [citado 20 Feb 2019]. Disponible en: <https://christianespinoza.wordpress.com/2013/10/20/biomarcadores-en-la-insuficiencia-cardiaca-cronica-estado-del-arte/>
6. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, *et al*. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(4):384-416.
7. Mallick A, Januzzi JL. Biomarcadores en la insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(6):514-25.
8. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949-52.
9. Pascual Figal DA, Delgado Jiménez JF, Manito Lorite N, Lambert Rodríguez JL, González-Juanatey JR. Resultados preliminares de una encuesta sobre manejo de la insuficiencia cardíaca aguda en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(Supl 1):994 [Resumen].
10. D'Alessandro R, Masarone D, Buono A, Gravino R, Rea A, Salerno G, *et al*. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist. *Future Cardiol*. 2013;9(4):519-34.
11. Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Analytic considerations. *Am J Cardiol*. 2008;101(3A):9-15.
12. 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.
13. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, *et al*. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2001-6.
14. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, *et al*. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. Version 2. *BMJ [Internet]*. 2015 [citado 25 Feb 2019];350:h910. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4353288>
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, *et al*. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: 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 Jul 14;37(27):2129-200.
16. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, Higgins JP,

- Rogers CA, Dayer M, *et al.* B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Syst Rev.* 2018;7(1):112. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0776-8>
17. Bajraktari G, Pugliese NR, D'Agostino A, Rosa GM, Ibrahim P, Perçuku L, *et al.* Echo- and B-Type Natriuretic Peptide-Guided Follow-Up versus Symptom-Guided Follow-Up: Comparison of the Outcome in Ambulatory Heart Failure Patients. *Cardiol Res Pract [Internet].* 2018 [citado 26 Feb 2019];2018:3139861. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6186350/pdf/CRP2018-3139861.pdf>
 18. Abuzaanona A, Lanfear D. Pharmacogenomics of the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(6):536-42.
 19. Fudim M, Ambrosy AP, Sun JL, Anstrom KJ, Bart BA, Butler J, *et al.* High-Sensitivity troponin I in hospitalized and ambulatory patients with heart failure with preserved ejection fraction: Insights from the Heart Failure Clinical Research Network. *J Am Heart Assoc [Internet].* 2018 [citado 26 Feb 2019];7(24):e010364. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.010364>
 20. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, *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):718-25.
 21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-61.
 22. McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):41-8.
 23. Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):75-92.
 24. Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(10):1433-5.
 25. De Berardinis B, Gaggin HK, Magrini L, Belcher A, Zancla B, Femia A, *et al.* Comparison between admission natriuretic peptides, NGAL and sST2 testing for the prediction of worsening renal function in patients with acutely decompensated heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(4):613-21.
 26. Ozmen C, Deniz A, Deveci OS, Cagliyan CE, Celik AI, Yildiz I, *et al.* Association among tenascin-C and NT-proBNP levels and arrhythmia prevalence in heart failure. *Clin Invest Med.* 2017;40(6):E219-27.
 27. Jungbauer CG, Uecer E, Stadler S, Birner C, Buchner S, Maier LS, *et al.* N-acetyl-β-D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(6):490-8.
 28. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(9):909-23.

Biomarkers in heart failure

Ana M. Jerez Castro[✉], MD, MSc

Head of the Department of Teaching and Research, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Havana, Cuba.
President of the Cuban Heart Failure Group.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: March 1, 2019
Accepted: April 18, 2019

Competing interests

The authors declare no competing interests

Abbreviations

BNP: brain natriuretic peptide
NP: natriuretic peptides
NT-proBNP: N-terminal prohormone of BNP

ABSTRACT

Heart failure is an increasingly prevalent disease, which requires additional blood tests that not only confirm what is clinically presumed, but also be useful in the prognostic evaluation of those who suffer from it. In this context, biomarkers with practical utility appeared in the heart failure guidelines, at the beginning of the year 2000. With diagnostic, prognostic and evolutionary indications in each clinical stage of this disease, both in acute and chronic stages, its use draws guidelines and strategies in the adequate treatment of these patients. In this review article, a brief approach to the subject is made.

Keywords: Heart failure, Cardiac biomarkers, Diagnosis, Prognosis

Biomarcadores en la falla cardíaca

RESUMEN

La insuficiencia o falla cardíaca es una enfermedad cada día más prevalente y precisa de complementarios que no solo confirmen lo presumido clínicamente, sino que también sean útiles en la evaluación pronóstica de quienes la padecen. En ese contexto aparecen en las guías de insuficiencia cardíaca, a inicios del año 2000, los biomarcadores con utilidad práctica. Con indicaciones diagnósticas, pronósticas y evolutivas, en cada momento clínico de esta enfermedad, tanto en fase aguda como crónica, su utilización traza pautas y estrategias en el tratamiento adecuado de estos enfermos. En este artículo de revisión se hace un breve acercamiento al tema.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Biomarcadores cardíacos, Diagnóstico, Pronóstico

INTRODUCTION

During the 30th Central American and Caribbean Congress of Cardiology and the 9th Cuban Congress of Cardiology, the First Cuban Symposium of Heart Failure was held. Its promoters were the members of the Cuban Group of Heart Failure created in June 2016, under the leadership of Ana Margarita Jerez Castro, MD, who for more than 15 years have been developing a commendable work in this cardiology subspecialty: the diagnosis, treatment and monitoring of patients with heart failure.

This first meeting was attended by Cuban speakers –well-known experts in the different elements that make up the physiopathology of this major syndrome and its multidisciplinary approach– who, through their talks,

✉ AM Jerez Castro
Instituto de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular. Calle 17 N° 702,
Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.
E-mail address:
anamarjerez@infomed.sld.cu

highlighted its multiple etiological factors, as well as the accompanying comorbidities, those that are so often overlooked throughout regular therapeutic practice.

The event was arranged in two working sessions; Initially, the lectures addressed key issues such as biomarkers in heart failure, the complexity of arrhythmias in patients with this disease, cardiotoxicity as an expression of heart failure in cancer patients and the genetic basis in such scenarios; In addition, the project: *Modelo Cubano de Unidades Integrales de Falla Cardíaca* (Cuban Reference of Integral Units of Heart Failure) was presented. In a second moment that took place in the afternoon, the topics discussed were related to: comorbidities associated with the disease (cardiorenal syndrome, anemia, iron deficiency), cardiomyopathies and non-pharmacological treatment of heart failure. The lecture "Diagnostic and Therapeutic Strategies for Heart Failure in Primary Health Care" brought the event to a close.

We were honored by the presence as speakers of the excellent teachers Margarita Dorantes Sánchez, MD, and Amalia Peix González, PhD; Besides, Hilda Roblejo Balbuena, MD, MSc; Xiomara Castello Villalón, MD, MSc; Yudmila Borges Moreno, MD, MSc; Aníbal González Trujillo, MD, Sheila Hechavarría Pouymiró, MD, Grisel Guevara Mirabal, MD, and Ana Margarita Jerez Castro, MD, MSc.

DEFINITION

Heart failure is deemed to be a critical and ever-increasing public health problem, which appears not only as a result of myocardial overload or damage but also of a complex interplay between genetic, inflammatory, neurohormonal mechanisms and biochemical changes that activate cardiac myocytes, the interstitium or both; and increase the number of enzymes, hormones, biological substances and other markers, which generate stress, myocardial malfunction and cellular injury¹.

Decompensated heart failure is a widespread and heterogeneous disorder. Sometimes both diagnosis and treatment are challenging. Its precise assessment and identifica-

tion in patients with dyspnea (the most common symptom for sufferers) can be difficult, and the risk is even greater when there is doubt about the diagnosis. Moreover, this diagnostic delay is associated with higher mortality. Consequently, heart failure does not only represent morbidity, but is associated with large health care costs. This is why improvements in diagnostic evaluation and treatment are essential, especially in view of the increasing incidence and prevalence of this condition within the community².

Although the diagnosis of heart failure is, and should always be, based on a thorough medical history and physical examination, complementary tests that support clinical judgment have been shown to improve the accuracy of the diagnosis and facilitate the prognosis and treatment of patients. These complementary tests must be quickly accessible, easy to interpret, additional to the clinical variables and other objective tests, as well as being cost effective so that they are truly useful. In this regard, over the last decade several biomarkers have emerged that facilitate the diagnosis, risk stratification and treatment of heart failure^{3,4}.

Defining Biomarkers

As their name implies, biomarkers are biological markers that may include demographic characteris-

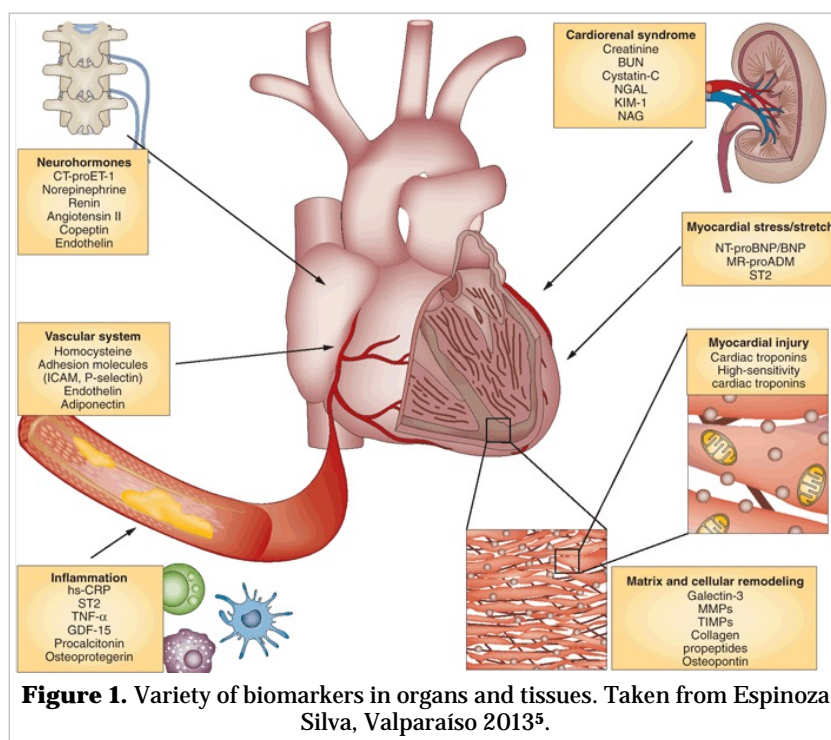


Figure 1. Variety of biomarkers in organs and tissues. Taken from Espinoza Silva, Valparaíso 2013⁵.

tics, cardiac imaging studies, or even the identification of a specific genetic polymorphism. However, this term is applied to circulating molecules (**Figure 1**) which are determined by analyses that do not belong to the usual routine tests³⁻⁵. Natriuretic peptides (NP) are the most well studied and validated among the biomarkers used for heart failure. They are the benchmark against which all other markers of heart failure are compared.

NPs were incorporated into the diagnostic algorithm of the CI patient in the 2001 clinical practice guidelines⁴ and in 2005 reference values for the diagnosis of acute heart failure were quoted for the first time (**Table**)^{6,7}.

Three basic criteria must be met for the use of biomarkers⁸: 1) they should be accurate, measurable, affordable to the practitioner, reasonable in cost, and measurable in the short term, 2) they should provide information, although it is not advisable to consider this as the only information available for the practitioner to assess and 3) the interpretation of its results and the subsequent medical decisions must be intelligent and well-balanced. In turn, these biomarkers must provide important information to meet the following criteria: to define the pathogenesis of heart failure, identify the groups most at risk for it, and help diagnose it, stratify the risk, and guide therapeutic behavior. Braunwald¹ classifies them into seven categories, six where he includes those who are well established and a seventh for new ones (**Figure 2**).

Up to this point we can summarize that a biomarker must meet three criteria to be of clinical use:

1. Have a reasonable cost and completion time.
2. Provide information not yet available for clinical evaluation.
3. Must be useful in making medical decisions.

In a survey by the *Sociedad Española de Cardiología* (Spanish Society of Cardiology)⁹ conducted in January 2015, which included 107 public hospitals, with a population of more than 31 million inhabitants, NP determination was available in 65% of emergency departments, accounting for only 66% of the population receiving this group of services.

Based on expert consensus, the following cut-off points have been established to rule out acute heart failure according to NP values: BNP ≤ 100 pg/ml, NTproBNP ≤ 300 pg/ml (**Table**) and ≤ 120 pmol/L for MR-proANP (Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide)⁷.

TYPES OF NATRIURETIC PEPTIDES

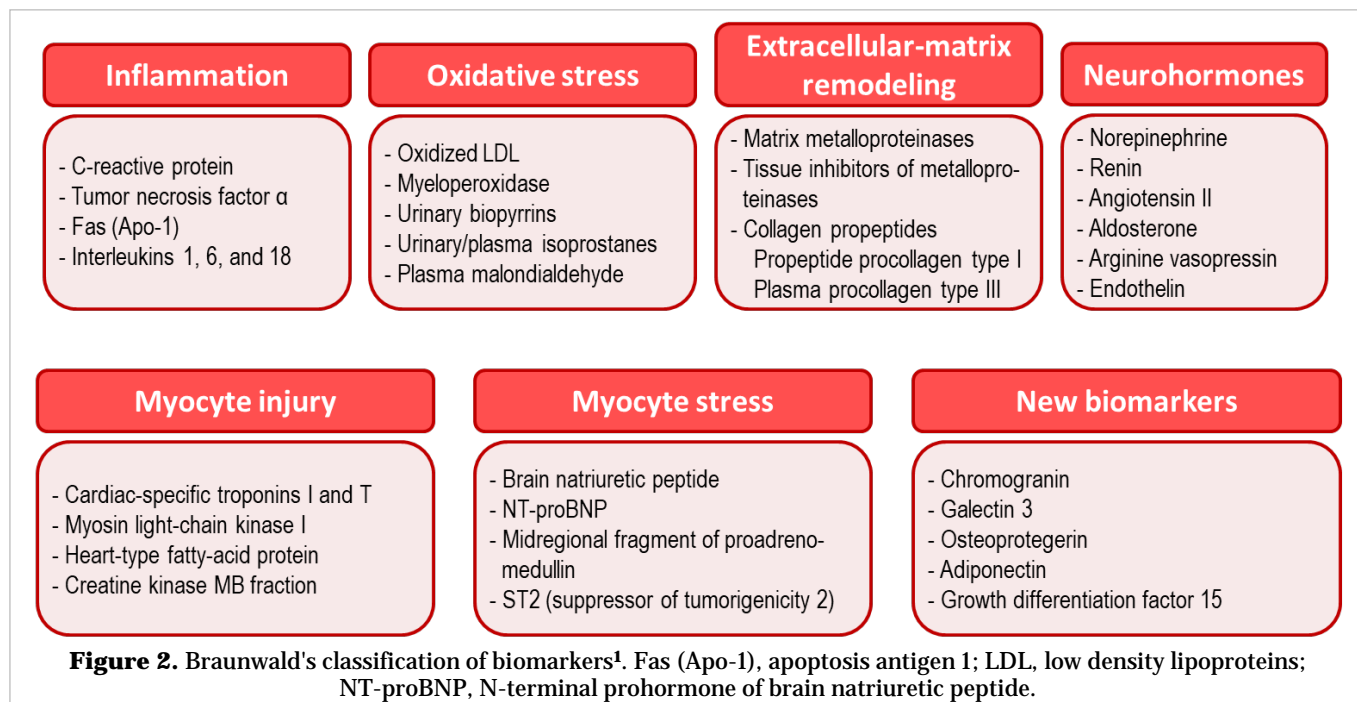
There are three types of NP^{7,10,11}:

- A-type (atrial) natriuretic peptide (ANP), which occurs in the myocardium and has a systemic effect.
- B-type (brain) natriuretic peptide (BNP), which also occurs in the myocardium and has a systemic effect.
- C-type: natriuretic peptide (CNP), which occurs primarily in endothelial cells and acts as an autocrine and paracrine factor.

Table. Natriuretic peptide values, according to clinical scenario and age range.

| Context | NT-proBNP (pg/ml) | BNP (pg/ml) | Diagnostic value |
|-------------------|-------------------|-------------|---|
| Emergency | < 300 | < 100 | Very unlikely heart failure |
| < 50 years | 300 - 450 | 100 - 400 | Non-determinant. The clinical criterion of probability should prevail, taking into account other situations |
| 50-70 years | 300 - 900 | | |
| > 75 years | 300 - 1800 | | |
| < 50 years | > 450 | > 400 | Heart failure with high probability |
| 50-70 years | > 900 | | |
| > 75 years | > 1800 | | |
| Outpatient | < 125 | < 35 | Very unlikely heart failure |

BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide.



The effects of these NPs are mediated by their binding to 3 types of receptors, two functional and one of clearance^{10,11}. The functional ones (natriuretic peptide receptor [NPR]) have been characterized as A-type (NPR-A) and B-type (NPR-B), and are expressed in the cardiovascular system and multiple organs (lung, kidney, skin and brain). Binding to these receptors stimulates the production of cyclic guanine monophosphate (cGMP).

The circulating BNP is actively cleared by its binding to the C-type receptor (NPR-C) and by the action of neprilysin. This, in turn, is a neutral membrane endopeptidase that degrades the BNP ring structure, proBNP and preBNP, but not in NT-proBNP and causes proteolysis of these molecules. In homeostasis conditions, clearance by NPR-C binding predominates; but in conditions of volume or pressure overload (as in heart failure) neprilysin clearance predominates^{11,12}.

B-Type natriuretic peptide groups

There are 3 major forms of B-type NP in circulation: the 76-amino acid NT-proBNP, which is biologically inactive; the 32-amino acid BNP, which is biologically active; and the precursor molecule, proBNP, which has 108 amino acids and biological activity that is about 10% of that of BNP¹².

These B-type NPs are produced in the atria and ventricles. The left ventricle is the main source, but

production by the atria is significant. The half-life of BNP is 21 min and that of NT-proBNP is approximately 70 min. For this reason, the concentration of NT-proBNP is higher than that of BNP¹³.

TIMES TO QUANTIFY NATRIURETIC PEPTIDES

There are four key moments in heart failure where the quantification of NPs is of particular value: to make the diagnosis, to evaluate prognosis, during follow-up and treatment, and for on-going care.

A. During diagnosis

Its measurement, added to clinical judgment, improves diagnostic accuracy over isolated clinical judgment, particularly in contexts of uncertainty. Its usefulness has been studied in patients where dyspnea is the main symptom at the medical appointment, and is primarily determined by the high negative predictive value for excluding heart failure, especially in patients with no prior diagnosis¹⁴.

In short, a high value of BNP > 400 pg/ml, regardless of age, should lead to a probable diagnosis of heart failure (**Table**), with a positive predictive value of 86%¹⁴.

AT the Emergency Room: Measurement of NP type B concentrations should be performed in all

patients attending for dyspnea, in whom there is suspicion of “de novo” heart failure (no previous diagnosis established)^{15,16}.

On outpatient basis: Measurement of NP concentrations should be accessible in outpatient clinics at the discretion of the physician in patients with clinically suspected “de novo” heart failure. It is recommended for patients with diagnostic doubt, after the initial clinical assessment. Ideally, the result should be available within 48 hours after the sample is obtained.

The result helps rule out the disease, if it is lower than the reference values (NT-proBNP<125 pg/ml and BNP<35 pg/ml); as lower concentrations have a negative predictive value between 96-99%. It is important to note that the initial request is preferable to echocardiography (due to accessibility and economic cost), especially if the latter takes more than 7 days to be performed; furthermore, a value higher than the exclusion values makes starting treatment for heart failure and the indication of the echocardiogram to define the presence of cardiopathy recommendable^{3,4,6,17}.

B. To evaluate prognosis

Any increase in NP concentration should be interpreted not only as diagnostic support, but also as an alarm signal that provides short and medium-term risk information, complementary to clinical judgement. In any clinical practice scenario, the higher the concentration of NP, the higher the risk of complications and the worse the prognosis; therefore, its usefulness in assessing the prognosis applies mainly to patients with heart failure, but it should be acknowledged that the presence of high concentrations in other diseases, as a marker of stress and heart damage, also indicates an increased cardiovascular risk.

The measurement of NP as a risk assessment tool should not be performed routinely, but as an aid to clinical judgement, restricted to patients where the information it provides constrains therapeutic decision making¹⁵.

At the Emergency Room: In hospitalized patients or patients attending the emergency department, the same criteria as in the previous section are applicable; Furthermore, the following situations may justify the use of NP when there is doubt about: a) deciding whether to admit the patient b) the degree of care and the specific admission unit, and c) the use or

withdrawal of circulatory support devices or therapies.

Results interpretation: Absolute values of NT-proBNP above 5000 pg/ml are associated with a higher risk of serious complications. “The higher the NP concentration, the worse the prognosis”. In the presence of extremely high concentrations of NP, but no signs of heart failure, the possibility of a serious cardiovascular stress condition, not attributable to this disease, should always be considered, as may occur in the case of sepsis or pulmonary thromboembolism^{14,16}.

On outpatient basis: For patients in outpatient clinics, the following situations may justify the measurement of NP¹⁷:

- Chronic heart failure where the criteria for referral to a specialist, emergency room or hospital admission is in question.
- Patients assisted in advanced heart failure specialist consultations for therapeutic decisions, especially regarding the indication for heart transplantation and device implantation.

Results interpretation: It should be considered that NT-proBNP values above 1000 pg/ml suggest a higher risk of death or hospitalization. The increase in risk is linear; the higher the concentration, the higher the risk. Any value should be interpreted in the clinical context, taking into account modifying factors such as age and comorbidities¹⁵⁻¹⁸.

C. Follow-up and treatment

The usefulness of NPs has mainly been demonstrated in patients<75 years with systolic dysfunction. Studies to this effect have been conducted in specialized heart failure units, and their use should therefore only be considered in such a context and by trained personnel. Repetitive measurements of NP can also be assessed in specific circumstances, for decision making within specific protocols, and in support of clinical judgement¹⁶.

At admission: In patients admitted for acute heart failure, the following recommendations are provided:

- For serial use of NPs, a value must be obtained on admission (within the first 24 hours), as changes in NPs must be interpreted in terms of relative reduction from the initial value.
- The reduction of NPs in relative terms is more

useful than in absolute terms; a 30% reduction represents the threshold that has been associated with a better outcome.

- Its measurement as a therapeutic guide, in periods between admission and discharge, is not justified and should be restricted to specific situations such as diuretic adjustment for congestion resolution.
- Its serial measurement should not be used to choose the time of hospital discharge; but it may help to support the clinical criteria for discharge, when considering the course of its concentrations.

On outpatient basis: In the follow-up of outpatients with heart failure, NP measurement is recommended within specialist units or consultations to:

- Confirm decompensations, in cases where there is reasonable clinical uncertainty¹⁶.
- Optimize medical treatment. NPs can help to optimize medical treatment, based on the goal of achieving an NT-proBNP of less than 1000 pg/ml¹⁷.
- In non-specialist practices, their use should be limited to the confirmation of decompensations in patients where a value is available in a clinically stable situation.

D. On-going care

NPs provide relevant information for the different professionals engaged in the care of heart failure patients, which may be variable during their course¹⁸⁻²⁰. The chronic nature and complexity of this disease imply the intervention of multidisciplinary teams, so it is important to contextualize the NP concentrations of each patient at each stage of their assessment. Hence the recommendation to record in the clinical history and medical reports all NP values obtained at any time during the course of the disease, and to include in discharge reports all values obtained throughout the hospitalization¹⁸.

The ACC/AHA 2017 heart failure treatment guidelines show a graph on the sequence of indication of biomarkers in heart failure patients, which is worth checking²¹.

OTHER BIOMARKERS

Highly sensitive troponins

Cardiac troponins are contractile proteins in the myocyte that are released into the circulation when there is cell damage¹⁹, although they can also be

elevated in situations other than coronary disease, and indicate myocardial damage. These include: local (myocarditis) and systemic (sepsis) inflammatory processes, toxic (anthracyclines), traumatic (heart contusion), excess adrenergic (strokes, Tako-Tsubo) and advanced renal failure. In addition, a large group of situations with mismatched energy demand and supply, without unstable or significant coronary disease^{7,19}.

The presence of circulating troponins, even at low concentrations, should be interpreted as a clear alarm signal reporting an increased risk of death in heart failure patients, as stated by Mallick and Januzzi⁷ (**Figure 3**).

Soluble ST2

It stands for tumorigenicity suppressor. ST2 is a member of the interleukin-1 (IL-1) receptor family. It is a protein that is upwardly regulated in the mechanical stress states of cardiac myocytes and has been shown to play an important role in myocardial hypertrophy and fibrosis²². This protein is also released by endothelial cells and may be involved in the development of atherosclerosis and high blood pressure²².

According to Mallick and Januzzi⁷, and Pascual-Figal *et al*²⁰, the PRIDE study showed the importance of NPs in relation to the diagnosis of heart failure, and concentrations of soluble ST2 showed a strong association with symptom severity and were almost linear with respect to short- and long-term mortality. Indeed, as shown in Figure 4, the higher the number of elevated biomarkers in heart failure patients, the higher the mortality⁷.

Galectin-3

It is a soluble peptide that is secreted by macrophages during phagocytosis, which secrete collagen, and is an important mediator in the initial phase of the process that leads to fibrosis in the heart and in other locations; furthermore, it has been shown to be elevated in patients with acute heart failure, thus representing a prognostic biomarker for future adverse events such as death and readmission²³. This coincides with the findings of Mallick and Januzzi⁷, who in the first study of galectin-3 determination in acute decompensated heart failure, PRIDE, included 559 patients, and found that the highest concentration of galectin-3 was a strong independent predictor of mortality at 60 days and readmission due to heart failure.

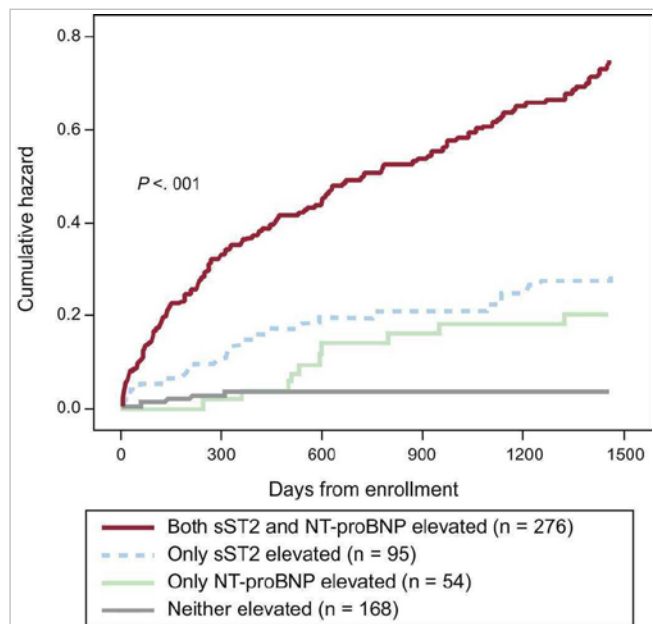


Figure 3. Risk of death after admission for acute decompensated heart failure as a function of soluble ST2 elevation (>35 ng/ml) and N-terminal prohormone of brain natriuretic propeptide (>1000 pg/ml) during 4 years of follow-up in the PRIDE study. NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; sST2: soluble ST2. Taken from Mallick and Januzzi⁷ (Rev Esp Cardiol. 2015; 68:514-25), with permission from Elsevier.

Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM)

Isolated for the first time from human pheochromocytoma cells, adrenomedullin is a peptide hormone with natriuretic, vasodilatory and hypotensive effects, mediated by cyclic adenosine monophosphate (cAMP), nitric oxide and renal prostaglandin systems²⁴. It is expressed in many organ and tissue systems, including cardiovascular, renal, pulmonary, cerebrovascular, gastrointestinal and endocrine tissues^{7,24}. According to Mallick and Januzzi⁷, in the PRIDE study, MR-proADM had independent prognostic value for death, with a risk reclassification to 1 (HR 2.70; $p < 0.001$) and 4 years (HR 1.51; $p = 0.03$).

Renal Biomarkers

Kidney dysfunction in patients with acute decompensated heart failure is fairly common and most often presents as acute kidney injury resulting in worsening of kidney function in up to 25% of patients, with significant elevation of plasma urea and creatinine and a reduction in glomerular filtration rate; it is therefore associated with a significantly

increased risk of adverse events²⁵.

More recently, new biomarkers for estimating renal function have been assessed, such as cystatin C or beta trace protein BTP, to determine their ability to predict mortality in acute decompensated heart failure^{7,25,26}. Both outperform serum creatinine by being more sensitive in detecting alterations in milder forms of renal dysfunction, thus providing a more accurate assessment of risk^{7,25}.

Other new biomarkers^{7,25-28} have also been evaluated to identify renal injury in this same context and good results have been attained with neutrophilic gelatinase-associated lipocalin (NGAL), N-Acetyl-Beta-D-glucosaminidase and renal injury molecule-1. Apart from its usefulness for prognosis in this context, knowing the risk of acute renal injury could be useful to avoid exposure to nephrotoxic substances, such as intravenous contrast or certain nephrotoxic drugs²⁴⁻²⁶.

EPÍLOGO

It is important to stress that the usefulness of biomarkers in heart failure patients is very well established, from diagnosis, through the different stages of the disease, to prognostic estimation, which offers us a chronological curve that allows us to evaluate the patient's course and the effectiveness of the therapeutic strategies applied, all of which contributes to the best prognosis in these patients. In our country, given their availability, they would be indicated in the first medical appointment to evaluate the therapeutic response, especially in those cases where the cause is not yet well defined; and in young patients, in whom a positive therapeutic response would result in a better prognosis and a favorable change in the functional class.

REFERENCES

1. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2148-59.
2. Rayner-Hartley E, Virani S, Toma M. Update on the management of acute heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(2):225-31.
3. Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(6):635-9.
4. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Di-

- agnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22(17):1527-60.
5. Espinoza Silva C. Biomarcadores en la insuficiencia cardíaca crónica. Estado del arte [Internet]. En: Espinoza Silva C. Salud Cardiovascular para todos. Valparaíso: Wordpress; 2013 [cited 20 Feb 2019]. Available at: <https://christianspinoza.wordpress.com/2013/10/20/biomarcadores-en-la-insuficiencia-cardiaca-cronica-estado-del-arte/>
 6. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, *et al*. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(4):384-416.
 7. Mallick A, Januzzi JL. Biomarcadores en la insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(6):514-25.
 8. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949-52.
 9. Pascual Figal DA, Delgado Jiménez JF, Manito Lorite N, Lambert Rodríguez JL, González-Juanatey JR. Resultados preliminares de una encuesta sobre manejo de la insuficiencia cardíaca aguda en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(Supl 1):994 [Resumen].
 10. D'Alessandro R, Masarone D, Buono A, Gravino R, Rea A, Salerno G, *et al*. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist. *Future Cardiol*. 2013;9(4):519-34.
 11. Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Analytic considerations. *Am J Cardiol*. 2008;101(3A):9-15.
 12. 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.
 13. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, *et al*. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2001-6.
 14. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, *et al*. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. Version 2. *BMJ [Internet]*. 2015 [cited 25 Feb 2019];350: h910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4353288>
 15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, *et al*. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: 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):2129-200.
 16. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, Higgins JP, Rogers CA, Dayer M, *et al*. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Syst Rev*. 2018 [cited 25 Feb 2019];7(1):112. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0776-8>
 17. Bajraktari G, Pugliese NR, D'Agostino A, Rosa GM, Ibrahim P, Perçuku L, *et al*. Echo- and B-Type Natriuretic Peptide-Guided Follow-Up versus Symptom-Guided Follow-Up: Comparison of the Outcome in Ambulatory Heart Failure Patients. *Cardiol Res Pract [Internet]*. 2018 [cited 26 Feb 2019];2018:3139861. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6186350/pdf/CRP2018-3139861.pdf>
 18. Abuzaanona A, Lanfear D. Pharmacogenomics of the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(6):536-42.
 19. Fudim M, Ambrosy AP, Sun JL, Anstrom KJ, Bart BA, Butler J, *et al*. High-Sensitivity troponin I in hospitalized and ambulatory patients with heart failure with preserved ejection fraction: Insights from the Heart Failure Clinical Research Network. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2018 [cited 26 Feb 2019];7(24):e010364. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.010364>
 20. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, *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):718-25.
 21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey

- DE, Colvin MM, *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-61.
22. McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):41-8.
23. Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):75-92.
24. Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1433-5.
25. De Berardinis B, Gaggin HK, Magrini L, Belcher A, Zanca B, Femia A, *et al.* Comparison between admission natriuretic peptides, NGAL and sST2 testing for the prediction of worsening renal function in patients with acutely decompensated heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(4):613-21.
26. Ozmen C, Deniz A, Deveci OS, Cagliyan CE, Celik AI, Yildiz I, *et al.* Association among tenascin-C and NT-proBNP levels and arrhythmia prevalence in heart failure. *Clin Invest Med*. 2017;40(6):E219-27.
27. Jungbauer CG, Uecer E, Stadler S, Birner C, Buchner S, Maier LS, *et al.* N-acetyl- β -D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(6):490-8.
28. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(9):909-23.