

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina



Programa de Medicina 3139

TESIS DOCTORAL:

BIOMARCADORES DE UTILIDAD CLÍNICA EN PACIENTES

CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA Y SÍNDROME

CARDIORRENAL

Presentada por:

Rafael de la Espriella Juan

Licenciado en Medicina y Cirugía

Especialista en Cardiología

Dirigida por:

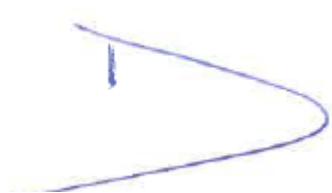
Profesor Dr. D. Julio Núñez Villota

Profesor Dr. Francisco Javier Chorro Gascó

Don Julio Núñez Villota Profesor titular de Medicina de la Universitat de València, y Don Francisco Javier Chorro Gascó, Catedrático de Medicina de la Universitat de València.

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral, titulada "Biomarcadores de Utilidad Clínica en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda y Síndrome Cardiorrenal", que presenta Don Rafael de la Espriella Juan para optar al Grado de Doctor por la Universitat de València, ha sido realizada bajo su dirección en el servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y que se encuentra finalizada y lista para su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente en Valencia, a 18 de Octubre de 2023



Fdo.: Dr. D. Julio Núñez Villota



Fdo.: Dr. D. Francisco Javier Chorro Gascó

Es un honor y un privilegio iniciar las páginas de esta tesis doctoral expresando mi más profundo y sincero agradecimiento a quienes han sido pilares fundamentales en este significativo viaje académico.

A mi madre, por su amor y por haberme formado como persona. Tu calidad humana y resiliencia son la fuente de mis valores y la base de mi carácter. Sin ti, nada de esto hubiese sido posible.

A Alba, por su amor, apoyo incondicional, y por aguantar mis largas horas delante del ordenador. Te quiero.

A mi hermana, por ser un pilar de apoyo y amor.

A Julio, la gratitud que siento es difícil de poner en palabras. Has sido el arquitecto de mi vida profesional, el mentor que no solo ha impartido conocimiento, sino que ha modelado mi forma de pensar e investigar. Cada logro profesional que he alcanzado lleva tu firma. Esta tesis es tan tuya como mía; un testimonio de tu generosidad intelectual y tu fe incondicional en mis capacidades.

A Javier, por su empatía y aliento, y por enseñarme el camino para poder concluir esta tesis doctoral.

A todos mis compañeros del servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia e INCLIVA por su excelencia profesional y colaboración. Cada uno de ustedes ha contribuido significativamente a mi crecimiento profesional.

ÍNDICE

<i>Facultad de Medicina y Odontología</i>	<i>1</i>
<i>TESIS DOCTORAL:</i>	<i>1</i>
ABREVIATURAS	9
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 La insuficiencia cardiaca: un problema de salud pública de primer orden.	12
1.2 Insuficiencia cardiaca aguda	13
1.2.1 Definición y epidemiología	13
1.2.2 Fisiopatología	15
1.3 Interacción cardiorrenal en la insuficiencia cardiaca aguda	23
1.4 Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda y sus potenciales utilidades/limitaciones en el contexto del síndrome cardiorrenal	31
2. OBJETIVOS	42
3. MATERIAL Y MÉTODOS	45
3.1 Protocolo y población de estudio	46

3.2 Biomarcadores	48
3.3 Variables incluidas	50
3.4 Consideraciones éticas	52
3.5 Definición de eventos	52
3.6 Análisis estadístico	55
4. RESULTADOS	60
4.1 TFGe al ingreso y pronóstico	61
Impacto pronóstico a largo plazo de la tasa de filtración glomerular estimada al ingreso en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda	61
4.2 Valor pronóstico diferencial de los niveles plasmáticos de NTproBNP y CA125 en pacientes con ICA en función del grado de afectación renal asociada	68
4.3 Predictores clínicos y ecocardiográficos relacionados con los niveles plasmáticos de CA125 y NTproBNP	81
4.4 Utilidad pronóstica del sodio urinario en pacientes con ICA y síndrome cardiorrenal	90

Trayectoria precoz del sodio urinario y pronóstico en pacientes con ICA y disfunción renal asociada	90
4.4.1 Características basales en función del sodio urinario al ingreso	92
4.4.2 Sodio urinario al ingreso y pronóstico	95
4.4.2.1 Mortalidad	95
4.4.2.1 Reingresos	97
4.4.3 Trayectoria del sodio urinario a las 24 horas y pronóstico	98
5. DISCUSIÓN GENERAL	108
6. CONCLUSIONES	136
7. ANEXO 1	140
8. ANEXO 2	150
9. ANEXO 3	159
10. ANEXO 4	171
11. ANEXO 5	180
12. BIBLIOGRAFÍA	189

ABREVIATURAS

AI	Aurícula izquierda
ARA II	Antagonista de los receptores de angiotensina II
BB	Betabloqueantes
BNP	Péptido natriurético tipo B
CA 125	Antígeno carbohidrato 125
CV	cardiovascular
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes Mellitus
FA	Fibrilación auricular
FC	Frecuencia cardiaca
FGe	Filtrado glomerular estimado
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HTA	Hipertensión arterial
HR	<i>Hazard Ratio</i> (razón de riesgos)
IC	Insuficiencia cardiaca
ICFEp	Insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada
ICFEr	Insuficiencia cardiaca con función sistólica reducida
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IRR	<i>Incidence rate ratios</i> (cociente de tasas de incidencia)
IT	Insuficiencia tricúspide
NaU	Sodio urinario
NTproBNP	Fragmento aminoterminal péptido natriurético tipo B
NYHA	Clase funcional de la New York Heart Association
PA	Presión arterial
sST2	ST2 soluble
TFG	Tasa de filtrado glomerular
VI	Ventrículo izquierdo

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La insuficiencia cardiaca: un problema de salud pública de primer orden.

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico heterogéneo con gran impacto epidemiológico y alta complejidad clínica, lo que lo convierte en uno de los mayores desafíos en términos de gestión sanitaria.

A nivel mundial se estima que la prevalencia de la IC oscila entre el 1-3% en la población adulta¹, y se prevé que aumente sustancialmente debido a la mejora en el proceso diagnóstico, tratamiento de las comorbilidades asociadas, y al desarrollo e implementación de estrategias terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas que prolongan la supervivencia tras el diagnóstico. Asimismo, su prevalencia aumenta de forma significativa con la edad, alcanzando en la población mayor de 65 años porcentajes cercanos al 12%, y en personas mayores de 80 años al 25%².

En España, la IC es un problema sanitario de primer orden, con una prevalencia en el año 2019 del 1.89% en individuos >18 años y una tasa de incidencia de 2.78 casos nuevos por cada 1000 sujetos/año³. Asimismo, la IC es responsable del 3-5% de todos los ingresos hospitalarios y supone la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, representando el 2.5% del coste sanitario⁴.

A pesar de la mejoría en el pronóstico de la IC como resultado del avance en intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, la mortalidad asociada a la IC sigue siendo muy elevada. En España, según los datos del Instituto Nacional de estadística en 2021, las enfermedades del sistema circulatorio fueron la causa más frecuente de mortalidad, y dentro de este grupo, la IC constituyó la tercera causa por detrás del infarto agudo de miocardio y la enfermedad cerebrovascular, con un incremento del 4.2% con respecto al año anterior. De hecho, se estima que la supervivencia tras el diagnóstico de IC a 1, 2, 5 y 10 años es del 87%, 73%, 57% y 35%, respectivamente⁵. A nivel local, en un estudio observacional prospectivo realizado en el Hospital Clínico de Valencia se evidenció una mortalidad del 50.6% y un 69.8% de reingresos tras el alta con diagnóstico principal de IC tras una mediana de seguimiento de 2.36 años⁶.

1.2 Insuficiencia cardíaca aguda

1.2.1 Definición y epidemiología

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es un síndrome clínico heterogéneo constituido por una constelación de síntomas (disnea, ortopnea, fatiga) y signos (elevación de la presión venosa yugular,

congestión pulmonar y sistémica) característicos de IC causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional que provoca una elevación de las presiones de llenado y/o una reducción del gasto cardíaco⁷.

Como entidad clínica, tiene grandes implicaciones no sólo en términos pronósticos, sino también sanitarios derivados de la infraestructura necesaria para atender a estos pacientes. De hecho, la ICA es una de las principales causas de hospitalización en individuos mayores de 65 años, con tasas de mortalidad intrahospitalaria que oscilan entre el 4-10% y una estancia media de 4-11 días⁸⁻¹⁰. Por otro lado, hasta uno de cada cuatro pacientes (24%) reingresa en un plazo de 30 días y uno de cada dos pacientes (50%) reingresa en un plazo de 6 meses^{11,12}. Si bien la sobrecarga de volumen es la principal causa de reingreso, una proporción sustancial de estos pacientes reingresan por una causa no relacionada con la IC, siendo las comorbilidades asociadas las que precipitan en gran medida la rehospitalización¹³.

A diferencia de la IC crónica, el tratamiento de la ICA prácticamente no se ha modificado en las últimas décadas, y pocas intervenciones terapéuticas reciben una recomendación clase I en las actuales guías de práctica clínica⁷. La complejidad de su fisiopatología, en la que interaccionan múltiples vías (inflamatoria, neurohumoral, inmune,

etc.) en múltiples órganos (corazón, riñón, endotelio, tracto gastrointestinal, hígado e intersticio) dificulta aún más su manejo y ensombrece el pronóstico.

1.2.2 Fisiopatología

La fisiopatología de la ICA es multifactorial y se ve afectada por la naturaleza de la enfermedad cardiaca estructural y funcional subyacente, el tono vascular arterial y venoso, el estado de activación neurohormonal, la inflamación y la influencia de las comorbilidades asociadas. Los factores precipitantes pueden afectar directamente a la función del ventrículo izquierdo (VI) o del ventrículo derecho (VD) (por ejemplo, isquemia miocárdica y arritmias) o pueden contribuir al desarrollo de la congestión (por ejemplo, infección, anemia, mala adherencia terapéutica). La disfunción del VI [disfunción diastólica en la IC con fracción de eyección conservada (ICFEp) o disfunción diastólica y sistólica en la IC con fracción de eyección reducida (ICFEr)] conduce al desarrollo de congestión pulmonar, que a su vez contribuye a la disfunción del VD y a la congestión sistémica. La congestión sistémica, con la resultante activación neurohormonal, disfunción endotelial, e inflamación afectan negativamente a la función cardiaca, generándose así círculo vicioso.

1.2.2.1 Congestión

La congestión es un componente central en la definición de ICA y la mayoría de las hospitalizaciones por ICA se deben a congestión, ya sea por sobrecarga de volumen, redistribución vascular, o por una combinación de ambos. No obstante, más allá de la visión tradicional que considera a la congestión como una consecuencia de las alteraciones fisiopatológicas presentes en la ICA, la perspectiva actual considera que la congestión está causalmente implicada en los cambios funcionales y estructurales adversos asociados a la IC en múltiples órganos y sistemas.

La congestión en la ICA se ha considerado tradicionalmente un concepto hemodinámico, definido como el aumento en las presiones de llenado intracardíacas¹⁴. Sin embargo, la congestión es un fenómeno heterogéneo en la que intervienen diversos mecanismos tales como los cambios en la capacitancia venosa sistémica y pulmonar, la función de barrera endotelial vascular, la activación neurohormonal, la interacción dinámica entre las presiones hidrostática y oncótica en los compartimentos capilar e intersticial, y la integridad y distensibilidad del sistema linfático¹⁵. Esta compleja interrelación es una de las principales razones que explican la gran variabilidad en la distribución y gravedad de la congestión/acumulación de líquido entre los pacientes con IC. Así pues,

desde una perspectiva conceptual, la congestión puede diferenciarse en fenotipos que, si bien no son mutuamente excluyentes, tienen una base fisiopatológica diferente.

El aumento de las presiones de llenado es una característica común a la mayoría de las descompensaciones de IC. En corazones normales y con una poscarga constante, la torsión del VI es un fenómeno dependiente de la precarga en el que el volumen de fin de diástole produce un aumento neto de la torsión sistólica máxima del VI y de la tasa de detorsión diastólica precoz subsiguiente. Esta interdependencia entre la torsión sistólica y la detorsión diastólica (succión viscoelástica) explica por qué los corazones sanos pueden acomodar un volumen de precarga mayor sin aumentar significativamente las presiones de llenado¹⁶. En la IC, sin embargo, existen diversas alteraciones de la torsión del VI y una reducción y retraso de la detorsión. En consecuencia, el corazón no puede acomodar adecuadamente el aumento en la precarga en reposo o durante el ejercicio, lo que conduce a una elevación de las presiones de llenado y de la presión capilar pulmonar¹⁶. Además, las presiones pulmonares también pueden estar elevadas debido a una mayor interdependencia ventricular en el contexto de un desacoplamiento ventrículo-arterial en reposo (es decir, IC derecha aislada) o durante el ejercicio. No obstante, los cambios en la

función venosa sistémica también desempeñan un papel crucial (y poco reconocido) en la regulación de la hemodinámica central¹⁷.

La mayor parte del volumen sanguíneo reside en la circulación venosa, y su distribución puede dividirse en volúmenes estresados y no estresados. El volumen no estresado (aproximadamente el 70% del volumen venoso) se refiere a la cantidad de sangre necesaria para llenar el espacio vascular a una presión transmural igual a cero^{11,18}. Representa una reserva de sangre acumulada en los sistemas venosos de alta capacitancia que pueden movilizarse hacia la circulación central cuando sea necesario. Por el contrario, el volumen estresado (aproximadamente el 30% del volumen venoso) describe el volumen adicional de sangre que aumenta la tensión de la pared, determinando el retorno venoso y la precarga cardíaca^{11,18}. Es importante destacar que el sistema nervioso autónomo regula estrechamente la distribución del volumen sanguíneo estresado y no estresado. En consecuencia, el aumento de la activación simpática- hallazgo frecuente en pacientes con ICA- puede producir un desplazamiento casi instantáneo del volumen sanguíneo almacenado en el sistema venoso de alta capacitancia hacia la circulación central, condicionando un aumento agudo de las presiones venosas centrales y la aparición de síntomas relacionados con la congestión¹⁹. En estos pacientes,

el mecanismo fisiopatológico obedece a la desregulación aguda del tono venoso en lugar de la expansión del volumen sanguíneo total.

El otro fenotipo habitualmente observado en pacientes con ICA se caracteriza por un incremento gradual en el volumen sanguíneo total como consecuencia del incremento en la reabsorción de sodio y agua en el túbulo renal²⁰. El resultado neto es un incremento progresivo y sostenido de las presiones venosas que alteran el equilibrio de las fuerzas de Starling entre el plasma y el intersticio, disfunción endotelial, y aumento en la permeabilidad capilar, lo que favorece la filtración de líquido desde el compartimiento vascular hacia el intersticial. No obstante, debido a la compleja red de glicosaminoglicanos (GAG) en el espacio intersticial (inicialmente impermeables al agua) y al aumento de la función linfática, el líquido inicialmente es eficazmente drenado y no se acumula en el intersticio. Sin embargo, una vez el drenaje linfático alcanza su capacidad máxima, la tasa de trasudación de líquido desde los capilares hacia el intersticio supera la capacidad linfática, y el líquido empieza a acumularse en el espacio intersticial²⁰.

Varios mecanismos pueden conducir a la desregulación linfática en pacientes con ICA. Entre ellos, la disminución del drenaje linfático debida al aumento en la presión venosa central (PVC), el deterioro de la integridad

y distensibilidad de los vasos linfáticos, la disfunción de las válvulas linfáticas, el deterioro de la linfodinámica renal y la linfangiogénesis desadaptativa contribuyen a la acumulación de líquido intersticial²⁰. Adicionalmente, es importante destacar que el intersticio comprende una red de GAG, colágeno y fibras de elastina que intentan mantener la estructura intersticial y actuar como amortiguador, ya que la mayoría de las moléculas de agua y cationes, como el sodio en el espacio intersticial, están unidos a estos GAG. Sin embargo, la saturación de los GAG a largo plazo y el aumento de la permeabilidad vascular en respuesta a la inflamación, alterarán la integridad de esta red y favorecerán congestión tisular²⁰.

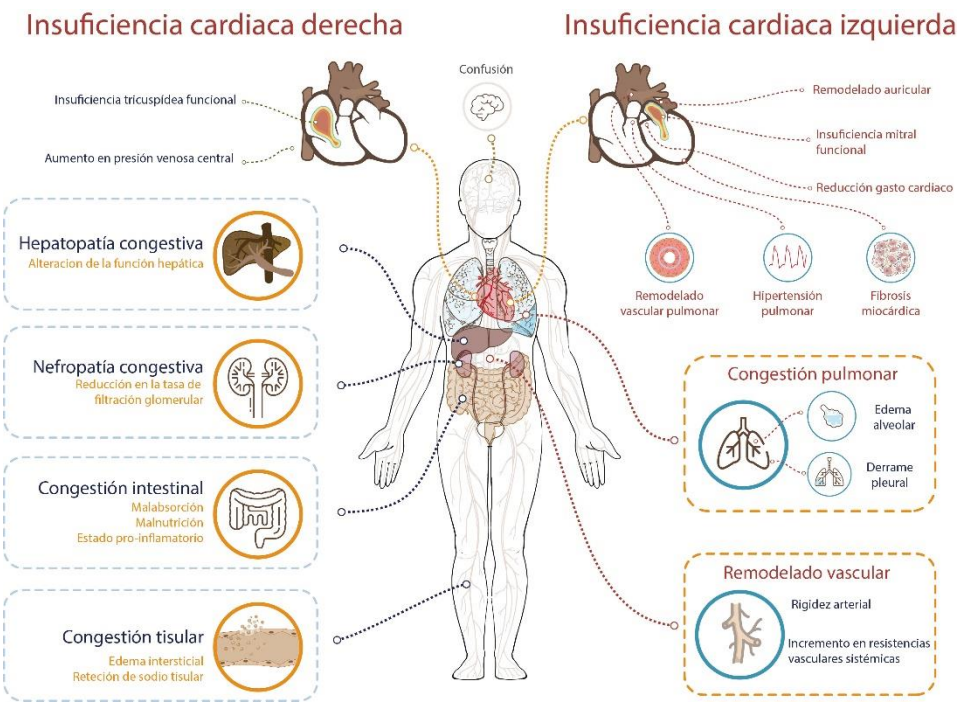
1.2.2.2 Impacto orgánico de la congestión en la insuficiencia cardíaca aguda: progresión desde la lesión hasta el fallo.

La congestión puede ocasionar lesiones en los órganos, desencadenar disfunción y, finalmente, conducir al fallo de los órganos diana, incluyendo corazón, pulmones, riñones, hígado, intestino, vasos sanguíneos y cerebro (Figura 1)¹⁹. La congestión pulmonar es el efecto resultante del incremento de las presiones de llenado en el lado izquierdo del corazón, lo cual puede desembocar en una remodelación cardiopulmonar, manifestada a través de la disfunción endotelial, fibrosis

y engrosamiento de la matriz extracelular, seguida de vasoconstricción pulmonar y, finalmente, hipertensión pulmonar¹⁹. La congestión de los órganos en la cavidad abdominal emerge como consecuencia de la disfunción del lado derecho del corazón y la subsecuente congestión venosa. La hepatopatía congestiva pasiva, debida al aumento de la presión venosa central, puede inicialmente dar lugar a colestasis¹⁹. No obstante, la congestión hepática crónica puede desembocar en fibrosis hepática y cirrosis. La congestión intestinal conduce a un incremento en la permeabilidad intestinal y a la translocación de endotoxinas, generando un estado proinflamatorio, hipoperfusión gastrointestinal, enteropatía con pérdida de proteínas y caquexia cardíaca¹⁹. Además, la afectación intestinal complica el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica al disminuir la absorción intestinal. Por ejemplo, cambios edematosos en la pared intestinal pueden modificar la tasa de absorción de ciertos medicamentos, como la furosemida. Adicionalmente, el entorno proinflamatorio, originado por la translocación bacteriana y de lipopolisacáridos a la circulación sistémica, puede alterar la expresión de diversas enzimas y transportadores implicados en el metabolismo de los medicamentos. La nefropatía congestiva, ocasionada por el aumento de la presión venosa central y la compresión extrarrenal (hipertensión intraabdominal), puede

provocar una reducción en el flujo sanguíneo renal inducida por la presión, hipoxia renal, aumento de la presión intersticial y, finalmente, fibrosis intersticial^{19,21}.

Figura 1. Afectación multiorgánica de la congestión en IC

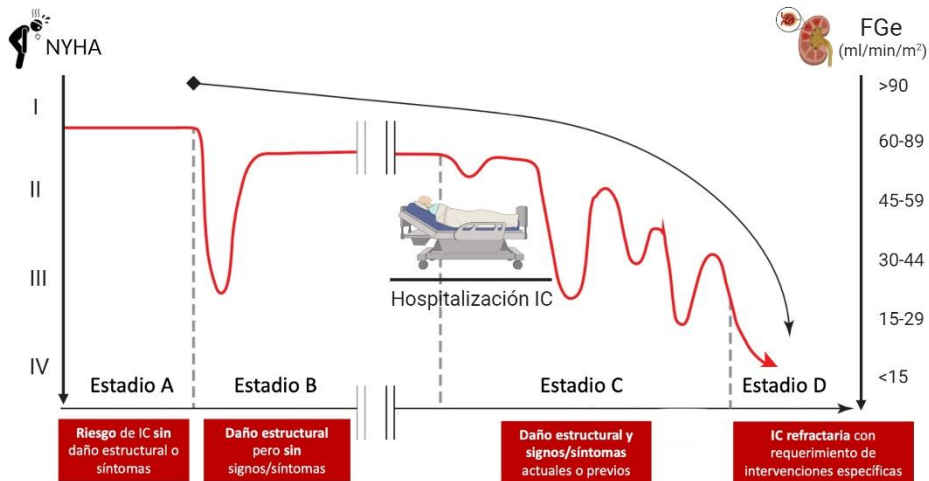


* Figura adaptada de la ref. 19.

1.3 Interacción cardiorrenal en la insuficiencia cardiaca aguda

El corazón y los riñones mantienen una relación estrecha y bidireccional, en la que el estado funcional o disfuncional de uno de estos órganos repercute de manera directa sobre el otro (Figura 2). El síndrome cardiorrenal (SCR) se define como la disfunción concomitante del corazón y los riñones, sin importar cuál de estos dos órganos haya experimentado la lesión inicial o su estado funcional anterior²². Este síndrome ha sido categorizado desde una perspectiva académica por el grupo de trabajo Acute Dialysis Quality Initiative, que sugiere una clasificación en cinco subtipos²². Dicha clasificación se fundamenta en dos criterios principales: a) identificar cuál órgano presenta la disfunción inicial (corazón o riñón) y b) determinar si la naturaleza de la disfunción es aguda o crónica. En el contexto de la ICA, el empeoramiento de la función renal se ha definido como síndrome cardiorrenal tipo 1. Si bien los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al SCR tipo 1 son complejos y multifactoriales, se ha postulado que la interrelación entre la activación neurohormonal, inflamación, congestión, y la respuesta hemodinámica a las intervenciones terapéuticas instauradas durante la descompensación de la IC, son en gran parte responsables de los cambios en la función renal.

Figura 2. Interacción cardiorenal y su papel en la progresión de la enfermedad



1.3.1 Fisiopatología del síndrome cardiorenal tipo 1

Más allá de su capacidad filtrante, los riñones desempeñan un papel crucial en la fisiopatología de la ICA al actuar como sensores y efectores neuroendocrinos y como reguladores de la homeostasis del agua y electrolitos. La tasa de filtración glomerular (TFG) depende del número de nefronas funcionales, las características de permeabilidad y superficie de la membrana basal glomerular, y las fuerzas de Starling que operan localmente dentro del glomérulo¹⁵. El gasto cardíaco (GC) influye de manera indirecta sobre estos factores, lo cual explica por qué la TFG puede mantenerse relativamente estable, incluso en situaciones de un GC

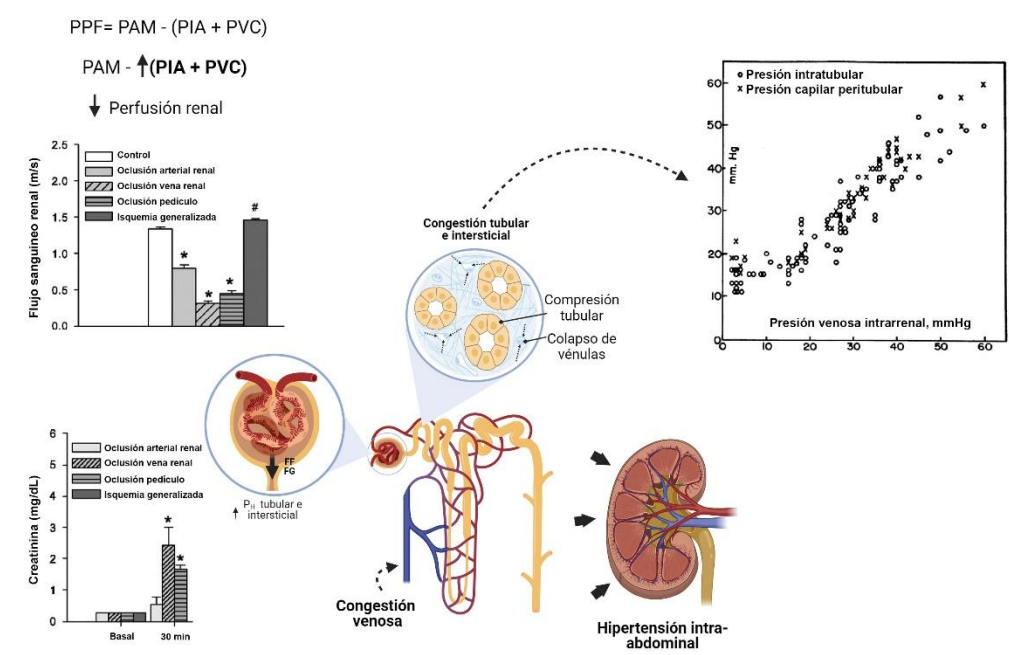
severamente reducido. Esto se debe a que los riñones están constantemente adaptando el flujo sanguíneo renal a través de la modulación de la resistencia vascular, un proceso conocido como autorregulación²³. Los receptores sensibles al estiramiento, localizados en las paredes de las arteriolas aferentes, ajustan el tono vascular pre-glomerular para mantener constante la presión intraglomerular dentro de un rango de presión arterial media que oscila entre 70 y 150 mm Hg¹⁷. Así mismo, la activación del sistema renina-angiotensina induce vasoconstricción de la arteriola eferente mediada por angiotensina II, lo que incrementa la resistencia vascular renal, aumento aún más la presión intraglomerular¹⁷. Esto explica por qué los episodios de hipotensión están más estrechamente relacionados con una disminución en la TFG que las reducciones en el GC.

A diferencia del GC, la presión venosa central (PVC) es uno de los tres factores hemodinámicos determinantes de la perfusión renal, junto con la presión arterial y la resistencia vascular renal (Figura 3). De hecho, en estudios experimentales realizados en animales y humanos se ha visto una relación curvilínea entre la CVP y la TFG: a medida que la CVP aumenta, la TFG primero aumenta ligeramente y luego cae bruscamente²⁴. Se presume que el aumento inicial de la TFG se debe a un aumento en la presión hidrostática glomerular debido a la elevada presión capilar

peritubular a nivel proximal, que resulta en un incremento de la presión de la arteriola eferente (Figura 4)²⁵. Este fenómeno es comparable con el mecanismo de autoregulación glomerular, donde la vasoconstricción de la arteriola eferente conduce a un aumento de la presión hidrostática intraglomerular y de la fracción de filtración. Un aumento en la presión venosa renal (por ejemplo, durante la hidratación) puede inicialmente conducir a un aumento de la TFG al inducir hiperfiltración, siempre que la presión tubular proximal permanezca por debajo de la presión de ultrafiltración neta glomerular (normalmente ~20 mmHg). Sin embargo, aumentos adicionales en la presión venosa renal finalmente se traducen en una reducción de la presión de perfusión renal, comprometiendo la TFG²⁴. Adicionalmente, dado que el sistema vascular post-glomerular y la red tubular son sistemas de baja presión, los incrementos en la presión intersticial renal inducen compresión u oclusión de vasos y túbulos (Figura 3). Los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático se activan, provocando la retención de sodio y agua, edema intersticial, disfunción endotelial, reducción de la disponibilidad de óxido nítrico, aumento de la producción de citocinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno, y reducción de la TFG. Además, se intensifica la respuesta inflamatoria y el consiguiente aumento de la rigidez arterial. El

aumento de la permeabilidad endotelial provoca extravasación de líquido hacia el intersticio y la absorción de endotoxinas pro-inflamatorias desde el intestino²⁶. Los niveles circulantes de lipopolisacáridos pueden amplificar la inflamación sistémica e inducir lesión renal aguda en este contexto.

Figura 3. Efecto hemodinámico intrarrenal del aumento en la presión venosa renal

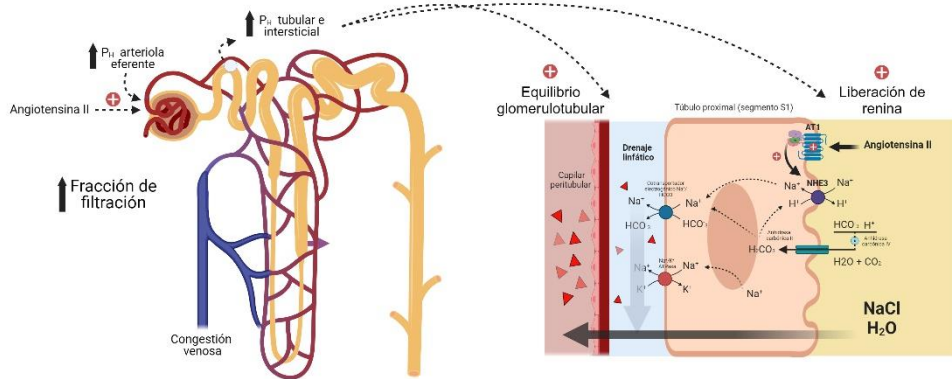


1.3.2 Impacto de la congestión renal en la reabsorción de sodio y agua

En condiciones fisiológicas, los cambios en la tasa de filtración glomerular se equilibran con cambios equivalentes en la reabsorción tubular (equilibrio glomerulotubular). Así pues, dependiendo de la fracción de filtración, los cambios en la presión hidrostática y oncótica en el intersticio renal y los capilares peritubulares determinarán la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal²⁷. Es importante destacar que el equilibrio glomerulotubular no está influenciado por la activación neurohumoral, sino por las fuerzas de Starling que operan en la microcirculación de la nefrona proximal¹⁵. La congestión venosa renal provoca un aumento en la presión hidrostática en la luz tubular, en el intersticio y a nivel de los capilares peritubulares, llevando a un efecto neutro. No obstante, el aumento en la presión hidrostática estimula el drenaje linfático en el intersticio renal (lo que se traduce en una reducción de la presión oncótica intersticial) mientras que los capilares peritubulares son prácticamente impermeables a las proteínas plasmáticas (la presión oncótica peritubular permanece alta). Por tanto, el gradiente de presión coloidosmótica resultante entre el intersticio y capilar peritubular favorece notablemente la reabsorción (Figura 4)¹⁵. Así mismo, el aumento en la reabsorción de sodio a nivel proximal reduce el flujo de sodio y cloro hacia la mácula densa que, junto a la reducción del

flujo sanguíneo renal, incrementa aún más la activación neurohormonal generando un círculo vicioso (Figura 4).

Figura 4. Impacto de la congestión renal en la reabsorción de sodio y agua



1.3.3 Impacto pronóstico diferencial de los cambios en la función renal en la insuficiencia cardiaca aguda

La ICA a menudo va acompañada de múltiples comorbilidades, las cuales afectan negativamente el pronóstico y pueden complicar el manejo. Entre ellas, la enfermedad renal crónica (ERC) es una de las comorbilidades más prevalentes, afectando hasta el 50% de los pacientes con ICA²⁸. El impacto pronóstico de cualquier reducción en la TFG se encuentra bien consolidado dentro del contexto de la IC²⁹. De hecho, un meta-análisis con más de un millón de pacientes con IC (aguda y crónica) demostró que la coexistencia

de ERC duplica el riesgo de mortalidad por todas las causas³⁰. Es relevante destacar que el deterioro en la TFG es un indicador pronóstico más robusto que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. No obstante, y a pesar de su contrastado significado pronóstico a nivel poblacional, la TFG es altamente dinámica durante los episodios de empeoramiento de la IC, mostrando gran heterogeneidad individual en su trayectoria durante el curso de una descompensación³¹. El hecho de que estos cambios ocurran más frecuentemente durante los primeros días de ingreso sugiere que son el resultado de alteraciones hemodinámicas ya presentes antes de la hospitalización³². Los cambios posteriores son habitualmente el resultado de las intervenciones terapéuticas instauradas durante el ingreso tales como el uso de diuréticos o del inicio/titulación de fármacos con efecto directo sobre la hemodinámica intrarrenal (tales como inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona), que no se asocian con un peor pronóstico³³. Por el contrario, los cambios en la función renal debido a condiciones concomitantes (es decir, infección, anemia, etc.) o el uso de agentes nefrotóxicos están asociados con un peor pronóstico³³. Además, los cambios en la TFG son un reflejo de la reserva renal subyacente. Como tal, la mejoría de la función renal puede representar la resolución del

empeoramiento inducido por la congestión venosa previa al ingreso y, por lo tanto, refleja un riñón vulnerable.

1.4 Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda y sus potenciales utilidades/limitaciones en el contexto del síndrome cardiorrenal

La enfermedad renal y la IC comparten signos y síntomas similares. Ambas pueden asociar disnea y signos congestivos como manifestación clínica de una descompensación y, por lo tanto, no es de extrañar que tantos nefrólogos como cardiólogos soliciten biomarcadores específicos de cada entidad dentro del mismo arsenal diagnóstico. Sin embargo, para que un biomarcador sea útil desde el punto de vista clínico debería cambiar en paralelo con el grado de compromiso orgánico y, además, debe correlacionarse con el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Finalmente, debe ser suficientemente sensible (un signo temprano de lesión orgánica) y específico (típico del daño orgánico) para permitir una intervención precoz.

Biomarcadores a estudio:

Los biomarcadores evaluados en esta tesis doctoral como eventuales marcadores pronósticos, de fenotipado y de respuesta al tratamiento en el paciente con ICA y síndrome cardiorrenal son:

- 1) NTproBNP
- 2) CA125
- 3) sST2
- 4) Sodio urinario

La asociación de cada uno de estos biomarcadores con el pronóstico, fenotipado, y respuesta al tratamiento ha sido analizada por separado en diferentes publicaciones científicas que se presentan en esta tesis doctoral, elaborada como compendio de publicaciones. Es importante destacar que, aunque los objetivos y resultados específicos de cada estudio son diferentes, todos ellos forman parte de la misma línea de investigación que tiene como objetivo común evaluar biomarcadores de utilidad clínica en el paciente con ICA y síndrome cardiorrenal. Por tanto, todos ellos comparten una estructura de diseño y una metodología comunes. A continuación, se profundizará en las características de cada uno de los biomarcadores evaluados, y en el siguiente apartado de la tesis doctoral se detallarán los

objetivos concretos con cada uno de ellos. Posteriormente, se presentan de forma conjunta los resultados obtenidos y la discusión general de los mismos. Como anexo de la presente tesis se adjuntan las 4 publicaciones científicas que conforman esta tesis doctoral.

1.4.1 Péptidos natriuréticos

A pesar del contrastado valor diagnóstico y pronóstico de los péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) en todo el espectro de la IC, existen algunas consideraciones que pueden limitar su utilidad en el contexto del SCR tipo 1. En primer lugar, los PNs se expresan principalmente en el corazón, mientras que la sobrecarga de volumen es un fenómeno sistémico¹⁹. Por lo tanto, los PNs pueden no representar de forma precisa el grado de congestión orgánica y tisular extracardiaca. En segundo lugar, una amplia gama de anomalías estructurales y funcionales cardíacas y no cardíacas inducen un incremento en el estrés transmural miocárdico, lo que se traduce en una regulación al alza en la síntesis de PNs sin estar necesariamente vinculados a la presencia de congestión³⁴. Este aspecto es de especial interés en pacientes con ERC quienes presentan alteraciones hemodinámicas producto de la rigidez y calcificación vascular. En tercer lugar, el estrés de la pared del ventrículo izquierdo es el disparador más

potente para la síntesis y liberación de PNs. Por lo tanto, pueden no captar de forma adecuada la contribución de la IC derecha y sus consecuencias (congestión sistémica y extravascular)³⁵. De hecho, la IC con fracción de eyección preservada y afectación derecha predominante constituye el fenotipo clínico más frecuentemente observado en pacientes con SCR³⁶. En cuarto lugar, además de la generación primaria a nivel miocárdico como respuesta a un aumento en las presiones intracardiacas, las concentraciones plasmáticas de los PNs están influenciadas por la edad, fibrilación auricular y la TFG. Por tanto, la utilidad de la cinética de los PNs en pacientes con niveles intrínsecamente más altos, como los ancianos y aquellos con enfermedad renal crónica avanzada, necesita ser evaluada en estudios longitudinales. En quinto lugar, los PNs muestran una alta variación biológica intraindividual, lo que dificulta la interpretación clínica de las mediciones seriadas³⁷. En sexto lugar, su utilidad en el seguimiento de la descongestión es aún menos clara en pacientes con un fenotipo de congestión sistémica y tisular, como aquellos con predominio de IC derecha^{19,35}.

1.4.2 Antígeno carbohidrato 125

El antígeno carbohidrato 125 (CA125), también conocido como mucina 16 (MUC16), es una glicoproteína compleja de alto peso molecular codificada por el gen MUC16 en humanos³⁸. La MUC16 se expresa normalmente en el peritoneo, la pleura, el pericardio, los epitelios oculares, y los tractos respiratorio y reproductivo femenino. A pesar de que gran parte de la evidencia disponible acerca de la utilidad de este biomarcador en la práctica clínica se basa en su papel en el seguimiento y estratificación del riesgo del cáncer de ovario, también se han observado niveles elevados de ésta glicoproteína en otros tipos de cáncer, así como condiciones no neoplásicas relacionadas con sobrecarga de volumen, como la IC³⁹. De hecho, se han identificado concentraciones elevadas de CA125 en casi dos tercios de los pacientes con ICA, cuyas concentraciones plasmáticas están fuertemente asociadas a parámetros de congestión, particularmente parámetros de congestión tisular y derrames serosos⁴⁰. A pesar de que no se conoce el desencadenante exacto responsable de la sobreexpresión en la superficie celular y posterior liberación de los fragmentos proteolíticos de esta glicoproteína en pacientes con ICA, se postula que los principales mecanismos responsables son la activación de las células mesoteliales en respuesta al incremento en la presión hidrostática, el estrés mecánico y los

estímulos inflamatorios³⁸. Su porción soluble finalmente llega a la circulación sanguínea, donde es detectada por anticuerpos disponibles comercialmente (OC125 y M11), convirtiéndose en un valioso biomarcador³⁹.

Algunas propiedades de este biomarcador son especialmente interesantes para el abordaje del paciente con SCR. En primer lugar, los cambios en los niveles de CA125 están fuertemente asociados con la gravedad de la congestión y los eventos clínicos, especialmente durante las primeras semanas después de una descompensación³⁸. Un estudio longitudinal que incluyó 946 pacientes consecutivos dados de alta por ICA mostró que la trayectoria a largo plazo delineada por las medidas repetidas del CA125 predijo la mortalidad a largo plazo (bajo riesgo cuando el biomarcador disminuyó y alto riesgo cuando persistió alto o aumentó durante el seguimiento)⁴¹. Segundo, los niveles circulantes de CA125 no se modifican sustancialmente por la edad, la función renal, o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Estas propiedades ventajosas sugieren una utilidad clínica en todo el espectro de pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos con disfunción renal concomitante, y para el seguimiento del curso de la enfermedad.

Con respecto a las implicaciones terapéuticas, dos pequeños ensayos clínicos aleatorizados respaldan el papel del CA125 para guiar la terapia diurética. En el estudio CHANCE-HF, se aleatorizó a 380 pacientes con una reciente descompensación de la IC a una estrategia estándar versus a una terapia guiada por los niveles de CA125⁴². En el grupo activo, la titulación ascendente/descendente de los diuréticos fue más frecuente, y se tradujo en una reducción significativa del resultado compuesto de muerte/hospitalizaciones por IC a 1 año, principalmente mediante la reducción de las hospitalizaciones por IC. Así mismo, el ensayo clínico IMPROVE-HF probó la utilidad del CA125 para guiar la terapia diurética en pacientes con ICA y disfunción renal concomitante. En este último estudio, la terapia diurética guiada por CA125 se tradujo en mejoría en los parámetros de función renal a corto plazo⁴³.

1.4.3 ST2 soluble

El ST2, también conocido como receptor tipo 1 similar a interleucina-1, es miembro de la superfamilia de receptores Toll-like/interleucina-1 y está codificado por el gen IL1RL1 situado en el cromosoma 2 en humanos⁴⁴. Mediante el empalme alternativo, se generan múltiples isoformas de ST2, incluyendo una forma transmembrana (ligando ST2 o ST2L) y una forma

circulante soluble (sST2). Su acción biológica es mediada por la interacción extracelular de ST2L con su ligando, la interleucina-33 (IL-33)⁴⁴. La señalización IL-33/ST2L ejerce efectos anti-hipertróficos y anti-fibróticos a través de la activación de diversas vías intracelulares. Sin embargo, la isoforma soluble (sST2) también se une ávidamente a IL-33, por lo que se considera un receptor “señuelo”, que disminuye la transducción neta de los efectos beneficiosos de IL-33 a través de ST2L⁴⁴. A pesar de que los niveles de sST2 suelen ser bajos en pacientes con IC estable, es habitual encontrar concentraciones plasmáticas elevadas de este biomarcador en pacientes con ICA.

Los mecanismos que explican la sobreexpresión de sST2 en la ICA parecen estar relacionados con la liberación periférica de citocinas proinflamatorias por células endoteliales vasculares activadas y tejido pulmonar en respuesta a la congestión e inflamación⁴⁵. De hecho, existe una correlación positiva entre sST2 y parámetros ecocardiográficos de IC derecha y de aumento en la presión venosa central medida de manera invasiva⁴⁶. Por lo tanto, el sST2 podría ser un biomarcador indicativo de congestión pulmonar y vascular en la IC⁴⁷. Además, la sobreexpresión de sST2 en el contexto de congestión/inflamación bloquea los efectos positivos de la interacción IL-33/ST2L a nivel cardíaco y vascular, lo que

representar uno de los mecanismos por los cuales la congestión promueve la progresión del daño orgánico en pacientes con ICA. Así mismo, uno de los aspectos más interesantes de este biomarcador es que sus concentraciones plasmáticas no parecen estar influenciadas por la función renal y su utilidad en términos pronósticos es independiente de otros marcadores de contrastado valor, tales como los PNs⁴⁸.

1.4.4 Sodio urinario

Como regulador principal del equilibrio de sodio y agua, el riñón juega un papel central en el control del volumen y osmolaridad del líquido extracelular. La excreción renal de sodio está altamente regulada a través de mecanismos neurohormonales, en respuesta a la ingesta exógena de sodio, y de las fluctuaciones del volumen del líquido extracelular. Bajo condiciones fisiológicas, la concentración de sodio urinario (NaU) proporciona una aproximación acerca del estado de volumen, con concentraciones más bajas como reflejo de la reabsorción de sodio en el túbulo renal en el contexto de un déficit de volumen. No obstante, en pacientes con IC, esta correlación se pierde como resultado de la desconexión entre el estado del volumen del líquido extracelular y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema

nervioso simpático, que, a su vez, estimulan la reabsorción de sodio y la expansión continua del volumen plasmático. En consecuencia, en el contexto de la ICA, la concentración de NaU es generalmente más baja y refleja mayor activación neurohormonal y gravedad de la descompensación. Por otro lado, dado que el objetivo de la terapia diurética es eliminar el exceso de sodio (y el agua que lo acompaña), la medición del contenido de sodio en la orina ha experimentado recientemente un renovado interés como indicador de la respuesta diurética⁴⁹. De hecho, las actuales guías de práctica clínica recomiendan la medición de la concentración de NaU en las primeras horas tras el inicio de la terapia diurética para identificar precozmente a pacientes en riesgo de resistencia a diuréticos con el fin de adoptar estrategias de forma temprana con el fin de maximizar la respuesta⁷. Este aspecto es especialmente relevante en pacientes con SCR, dado que representan el subgrupo de pacientes con mayor riesgo de resistencia a diuréticos por presentar basalmente cambios estructurales a nivel del túbulo renal que potencian la reabsorción de sodio. Adicionalmente, el estado pro-inflamatorio asociado a la ERC facilita una distribución anómala del sodio, que pasa de circular como catión libre (y por tanto, se filtra libremente en el glomérulo) a unirse a grandes redes de

glicosaminoglicanos en el intersticio diversos tejidos (como la piel, riñón, intestino, corazón, etc.), dificultando aún más su eliminación renal⁵⁰.

A modo de resumen, la implementación de biomarcadores que puedan cuantificarse de forma rápida, objetiva, reproducible, preferiblemente a bajo coste, y que ofrezcan información que facilite la estratificación del riesgo y manejo de la compleja interacción cardiorrenal continúa siendo una necesidad clínica creciente. A día de hoy no existe un único biomarcador que ofrezca tales atributos. Por tanto, posiblemente la implementación de una estrategia “multimarcador” que combine la información obtenida por biomarcadores establecidos y emergentes nos aproxime a una medicina de “precisión” en el abordaje de la enfermedad cardiorrenal.

2. OBJETIVOS

La presente tesis doctoral, elaborada como compendio de publicaciones, ha tenido como propósito evaluar biomarcadores de utilidad clínica en pacientes con ICA y síndrome cardiorrenal. Los biomarcadores seleccionados para estudio han sido, como se ha descrito en la introducción: A) NTproBNP; B) CA125; C) sST2, y D) sodio urinario.

Los objetivos principales de la tesis doctoral son:

- 1) Investigar la asociación entre la TFGe al ingreso de una hospitalización por ICA y el pronóstico a largo plazo en términos de mortalidad (mortalidad total y cardiovascular) y reingresos totales (por todas las causas, de causa cardiovascular y por IC).
- 2) Establecer el valor pronóstico diferencial de los niveles plasmáticos de NTproBNP y CA125 en pacientes con ICA en función del grado de afectación renal asociada
- 3) Evaluar los predictores clínicos y ecocardiográficos relacionados con los niveles plasmáticos de CA125 y NTproBNP en pacientes con ICA.

- 4) Evaluar la utilidad pronóstica del NaU al ingreso en pacientes con ICA y SCR
- 5) Evaluar si los cambios en el NaU a las 24 horas ($\Delta\text{NaU}_{24\text{h}}$) añade información pronóstica adicional sobre los valores basales
- 6) Evaluar la utilidad clínica de los niveles circulantes de ST2 como predictor de eficiencia diurética en pacientes con ICA y SCR.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Protocolo y población de estudio

Para los objetivos 1-2, analizamos 4812 pacientes ingresados por ICA de manera consecutiva desde el 1 de enero de 2008 hasta el 1 de octubre de 2019. Todos los pacientes con un diagnóstico final de ICA (ya sea de debut o IC crónica descompensada) como diagnóstico principal fueron elegibles. Después de excluir a 217 fallecimientos intrahospitalarios durante la hospitalización índice, la muestra final incluyó a 4595 pacientes.

Para el objetivo 3, analizamos 3333 pacientes ingresados por ICA de manera consecutiva desde enero de 2007 hasta diciembre de 2018. Se excluyeron del análisis a los pacientes con un diagnóstico final diferente a ICA (n=121), aquellos que fallecieron (n=112) o requirieron sustitución valvular durante la hospitalización índice (n=90), y aquellos sin evaluación de NT-proBNP o CA125 durante la hospitalización (n=60). La muestra final del estudio incluyó a 2949 pacientes.

La ICA se definió como un rápido inicio o empeoramiento de síntomas y signos característicos de IC, junto a la evidencia objetiva de una alteración estructural o funcional cardíaca (como cardiomegalia radiológica, presencia de tercer ruido o soplo cardíaco, alteraciones en el ecocardiograma o elevación de péptidos natriuréticos), de acuerdo con la definición de la Sociedad Europea de Cardiología.

A lo largo de la hospitalización índice se recogieron y evaluaron un amplio número de variables mediante cuestionarios de registro preestablecidos.

El manejo clínico de los pacientes durante la hospitalización fue individualizado y en todo momento corrió a cargo del facultativo responsable del mismo. El tratamiento con fármacos bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAI), antagonistas del receptor mineralcorticoideo (ARM), diuréticos, antitrombóticos y otras estrategias terapéuticas se realizó de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica vigentes a lo largo del registro. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta la última fecha en que se certificó su estado vital.

Para los objetivos 4-6, la población analizada deriva del ensayo clínico IMPROVE-HF (Tratamiento diurético guiado por CA125 frente al tratamiento convencional en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y disfunción renal) ClinicalTrials.gov (NCT02643147). Los resultados principales y la descripción detallada del diseño se han publicado previamente. Brevemente, el IMPROVE-HF fue un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, multicéntrico y abierto en el que se incluyeron un

total de 160 pacientes entre marzo de 2015 y diciembre de 2016 en 9 centros de España. En el estudio principal, se aleatorizaron 1:1 a los pacientes con ICA y disfunción renal al ingreso a: a) una dosis estándar de diuréticos de asa basada en la evaluación clínica habitual, o b) tratamiento guiado por la concentración plasmática de CA125⁴³.

Una vez confirmado el diagnóstico de ICA, se seleccionaba y se aleatorizaba a los pacientes en las primeras 24 h. Durante esta visita, se evaluaban las características clínicas y los biomarcadores. Las visitas de seguimiento programadas se realizaron a las 24 y las 72 h y a los 30 días de la aleatorización (visita final). En el grupo control, la estrategia diurética se basó en la evaluación clínica habitual. En el grupo activo, se recomendaron dosis de diuréticos más altas para los pacientes con CA125 > 35 U/ml. En contraposición, se recomendaron dosis más bajas con CA125 $\leq$ 35 U/ml.

3.2 Biomarcadores

Los biomarcadores se evaluaron conjuntamente dentro de las primeras 24 horas del ingreso por ICA.

La TFGe se calculó a partir de la creatinina sérica al ingreso utilizando la ecuación de la Colaboración de Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI).

Las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP y CA125 se midieron utilizando inmunoensayos sandwich electroquimioluminiscentes disponibles comercialmente (ensayo Roche Elecsys NT-proBNP y ensayo Roche Elecsys CA 125). Para el NT-proBNP, la precisión intra-ensayo (coeficiente de variación) es del 1.2%–1.5%, y la precisión inter-ensayo (coeficiente de variación) es del 4.4%–5.0%, con un rango analítico de 5–35,000 pg/mL⁵¹. Para CA125, la precisión intra-ensayo (coeficiente de variación) es del 1.4%–2.0%, y la precisión inter-ensayo (coeficiente de variación) es del 0.0%–0.9%, con un rango analítico de 0.6–5000 U/mL⁵².

El UNa⁺ se midió en el momento de aleatorizar a los pacientes y a las 24 h. La media de tiempo desde el ingreso hasta la aleatorización fue 6±3 h y la mediana [intervalo intercuartílico] de furosemida intravenosa recibida antes de la aleatorización fue de 40 [20-60] mg. Con base en estudios previos^{3,8,11}, el UNa⁺ al ingreso se dicotomizó en 50 mmol/l (≤ 50 frente a > 50 mmol/l).

El ST2 soluble se midió en el momento de la aleatorización del paciente. El tiempo promedio desde la admisión hasta la aleatorización fue

de 6 ± 3 horas. El ST2 se midió a partir de muestras de plasma utilizando un inmunoensayo monoclonal tipo sandwich de alta sensibilidad (ensayo Presage ST2, Critical Diagnostics, San Diego, CA). La precisión intra-ensayo (coeficiente de variación) es $<2,5\%$, con un coeficiente de variación total del 4% y un límite de detección de $1,31 \text{ ng/mL}$.

3.3 Variables incluidas

Datos epidemiológicos y de la historia clínica: edad, sexo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo, exataquismo, ingresos previos por IC, antecedentes de cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto agudo de miocardio, antecedentes y grado de valvulopatía grave o portador de prótesis valvular, portador de marcapasos, portador de desfibrilador automático implantable, tratamiento farmacológico previo [diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (iSRAA), ARM], clase funcional de la NYHA previa al ingreso en condiciones de estabilidad, presencia de derrame pleural o edemas periféricos al ingreso, índice de comorbilidad de Charlson al ingreso.

Signos vitales al ingreso: presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca al ingreso.

Datos electrocardiográficos: presencia y tipo de bloqueo de rama, fibrilación auricular, flutter auricular.

Datos bioquímicos: hemograma [hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), urea (mg/dl), creatinina sérica (mg/dl), TFG_e (mL/min/1,73 m²), NT-proBNP (pg/ml), troponina T ultrasensible (ng/ml), CA125 (U/ml), sST2 (ng/ml), sodio plasmático (mEq/l), potasio plasmático (mEq/l), sodio urinario (mmol/l).

Datos ecocardiográficos: Diámetro telediastólico de VI (mm), diámetro telesistólico de VI (mm), septo (mm), pared posterior (mm), FEVI (%), diámetro de aurícula izquierda (mm), presión arterial pulmonar sistólica estimada (PAPs) (mmHg), desplazamiento del anillo tricuspídeo (TAPSE) (mm), relación E/e', IT grado moderado/severo, insuficiencia mitral grado moderado/severo

Tratamiento farmacológico al alta: diuréticos, bloqueadores beta, iSRAA, ARM.

3.4 Consideraciones éticas

El estudio se desarrolló de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) aprobó el protocolo del ensayo clínico IMPROVE-HF, el formulario de consentimiento informado, la hoja de información del participante y todos los documentos pertinentes. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

3.5 Definición de eventos

Los objetivos primarios diseñados son específicos para cada variable a estudio en cada uno de los diferentes manuscritos.

Para la asociación entre TFGe y pronóstico, se registraron todas las causas de muerte, muerte de causa cardiovascular (CV) y la carga total de rehospitalizaciones (por todas las causas, causa CV, y por IC). La muerte de etiología CV incluyeron muerte súbita, muerte por IC y muerte atribuible a otras causas cardiovasculares (como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.). Las causas desconocidas de muerte fueron

aquellas que no pudieron clasificarse como CV o no CV debido a información limitada (la única información disponible era "exitus") y también se consideraron muertes CV⁵³. Solo se incluyeron reingresos no planificados. Los reingresos por IC se definieron como eventos que requerían al menos una estancia nocturna por signos y síntomas de IC y la administración de terapias intravenosas (diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos). Los reingresos de causa CV fueron aquellos ingresos debido a empeoramiento de IC, infarto agudo de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, arritmias cardíacas o enfermedad arterial periférica. En otro caso se consideró que la etiología era no CV, incluyendo causas oncológicas, gastrointestinales, renales, pulmonares, endocrinas, urológicas/ginecológicas y reumáticas. Los reingresos debido a insuficiencia renal aguda fueron considerados como no CV a no ser que se produjeran en un contexto clínico de agravamiento de la IC, en cuyo caso fueron considerados como relacionados con la IC.

Para establecer el valor pronóstico diferencial de los niveles plasmáticos de NTproBNP y CA125 en pacientes en función del grado de afectación renal asociada, se registraron todas las causas de muerte y la

muerte de causa cardiovascular (CV). Las muertes de etiología CV incluyeron muerte súbita, muerte por IC y muerte atribuible a otras causas cardiovasculares (como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.). Las causas desconocidas de muerte fueron aquellas que no pudieron clasificarse como CV o no CV debido a información limitada (la única información disponible era "el paciente falleció") y también se consideraron muertes CV.

Para la asociación entre NaU y pronóstico, se registraron todas las causas de muerte y la carga total de rehospitalizaciones (por todas las causas y por IC). Los reingresos por IC se definieron como eventos que requerían al menos una estancia nocturna por signos y síntomas de IC y la administración de terapias intravenosas (diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos).

Con respecto al sST2, el objetivo no fue evaluar su asociación con el pronóstico sino con la eficiencia diurética a 24 y 72 horas. La eficiencia diurética fue definida como el volumen urinario por miligramo de diurético de asa (expresado como mililitros de orina por cada 40 mg de furosemida).

3.6 *Análisis estadístico*

En este apartado se describen de forma genérica los aspectos metodológicos. No obstante, dado que los objetivos varían según la variable estudiada, los aspectos estadísticos particulares de cada uno de los estudios se discuten detalladamente en el apartado de métodos de cada uno de los manuscritos, presentados en el anexo.

Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ 1 desviación estándar, o como mediana [rango intercuartílico (RIC)] en ausencia de distribución Gaussiana. Las frecuencias de las variables categóricas se expresaron como porcentajes. En la comparación de medias y medianas entre dos grupos se utilizó el procedimiento de la t de Student o Wilcoxon rank-sum, respectivamente, mientras que para tres o más grupos, se utilizó el test de ANOVA o Kruskal-Wallis rank test.

Las tasas de mortalidad total y mortalidad CV se calcularon mediante el método Kaplan-Meier y función acumulativa de incidencia, respectivamente.

El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para evaluar la asociación independiente entre las variables evaluadas y la mortalidad total en los análisis multivariados. Para estimar el riesgo de muerte CV, empleamos un modelo de regresión de Fine y Gray, teniendo

en cuenta otras causas de muerte como eventos competitivos. Las estimaciones de riesgo para los análisis de Cox y de Fine y Gray se expresaron como razones de riesgo (HR) o razones de riesgo de subdistribución (SHR), respectivamente, junto con sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). El valor discriminativo de los modelos finales se realizó mediante el estadístico C de Harrell, mientras que la calibración se testó con el test de Gronnesby y Borgan. El supuesto de proporcionalidad del riesgo se evaluó mediante el análisis de los “residuos de Schoenfeld”.

Para análisis de eventos recurrentes se empleó una regresión binomial negativa bivariante para determinar la dirección y la fuerza de la asociación de las variables de exposición con las rehospitalizaciones totales y mortalidad total. Los coeficientes de este método se estiman teniendo en cuenta la correlación positiva entre el evento recurrente y la muerte como un evento terminal al vincular las 2 ecuaciones simultáneas (recuento de reingresos y muerte). Además, el tiempo de seguimiento de cada paciente se utilizó como variable de compensación en los modelos para tener en cuenta las diferencias en el seguimiento. Al final, cuando se utiliza esta metodología, se reduce el potencial de sesgo a causa de la muerte como censura informativa, un problema observado con frecuencia en los estudios

de ICA. Las estimaciones de riesgo de este método se presentan como razones de tasas de incidencia (RTI) e intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Por último, para evaluar los predictores de NTproBNP y CA125, así como para evaluar la asociación entre los niveles de sST2 y eficiencia diurética, se empleó una regresión lineal multivariante. La contribución de cada covariable a la predictibilidad del modelo se evaluó con el coeficiente de determinación (R^2).

Para los modelos de regresión multivariante, se seleccionaron las covariables basándonos en conocimientos médicos previos/plausibilidad biológica, independientemente de sus valores P. Se probó simultáneamente la suposición de linealidad para todas las variables continuas, y si era necesario, se transformó la variable con polinomios fraccionales.

Con respecto al cálculo del tamaño de la muestra, para los objetivos 1-3 no se realizó un cálculo del tamaño de la muestra específico al tratarse de un registro observacional en el que numerosas hipótesis han sido evaluadas. En su lugar, se aseguró la inclusión de un número suficiente de paciente, con un número suficiente de episodios adversos para que cada uno de los trabajos se garantizase la realización de un ajuste multivariante robusto que incluyese: A) las principales variables de reconocido valor

pronóstico en ICA; y B) variables potencialmente confusoras. En este sentido, para cada objetivo se respetó la regla de 10-20 episodios adversos por cada covariable incluida en el modelo multivariante final, como se recomienda ampliamente en la literatura.

Para los objetivos 4-6, al tratarse de un análisis post-hoc del ensayo clínico IMPROVE-HF, el cálculo del tamaño de la muestra fue el estimado para el análisis principal. En el ensayo clínico IMPROVE-HF, el tamaño muestral estimado para la mejora de la función renal fue de 77 pacientes en cada grupo (total de 154 pacientes), y de 39 pacientes por grupo para empeoramiento de la función renal (total de 78 pacientes). Asumiendo una pérdida del 5-10% de los pacientes (retiro del consentimiento, pérdida en el seguimiento a los 30 días y fallecimientos tempranos), se aumentó el tamaño de la muestra en un 10%, dejando la muestra final en 170 pacientes. El tamaño del efecto de interés (o tamaño mínimo significativo) y la probabilidad de los resultados (mejora y empeoramiento de la función renal) en el grupo 1 se obtuvieron de un estudio piloto realizado en nuestro departamento.

Se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis un valor de la $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico STATA en sus versiones 14.1 y 15.1 (StataCorp,

College Station, TX, USA), y R (versión 3.5.2; R Foundation for Statistical Computing, Austria).

4. RESULTADOS

4.1 TFGe al ingreso y pronóstico

Impacto pronóstico a largo plazo de la tasa de filtración glomerular estimada al ingreso en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda

de la Espriella R, Navarro J, Mollar A, D'Marco L, Palau P, Miñana G, Llácer P, Santas E, Heredia R, González M, Górriz JL, Codina P, Díez J, Bayés-Genís A, Núñez J. Long-Term Prognostic Impact of Estimated Glomerular Filtration Rate on Admission in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *Cardiorenal Med.* 2022;12(4):179-188. doi: 10.1159/000526105. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36282062. **FI 3.8, Q1 Urology & Nephrology**

La muestra final incluida en el estudio fue de 4595 pacientes. La edad media de la cohorte total fue de 74 ± 11.2 años, el 46.7% eran mujeres, y el 54.3% tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $>50\%$. La media de BUN, creatinina y TFGe fue de 32.3 ± 14.9 mg/dL, 1.3 ± 0.7 mg/dL y 58.3 ± 22.9 mL·min⁻¹·1.73 m⁻², respectivamente.

4.1.1 Características basales de acuerdo a las categorías de filtrado glomerular

Los pacientes fueron estratificados según las categorías de FGe en cuatro estratos clínicos: $<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (categorías G4 y G5); $30\text{--}44 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (categoría G3b); $45\text{--}59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (categoría G3a) y $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (categorías G1 y G2).

La distribución de la muestra entre las categorías de FGe fue: 2149 (45.7%) en las categorías G1 y G2, 1080 (23.5%) en la categoría G3a, 882 (19.2%) en la categoría G3b, y 534 (11.6%) en las categorías G4 y G5. Como se muestra en la Tabla 1, los pacientes con categorías de FGe G4 y G5 tenían un peor perfil de riesgo basal. La mayoría eran mujeres, con una mayor prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial. Además, el 56% tenía una FEVI conservada ($>50\%$), presentaba una peor clase funcional de la NYHA, mostraba valores más altos de NTproBNP y niveles más bajos de hemoglobina. Del mismo modo, era menos probable que estos pacientes fueran tratados con iSRAA y MRA.

Tabla 1. Características basales de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular

Resultados

Variable	G1 y G2 (N=2099)	G3a (N=1080)	G3b (N=882)	G4 and G5 (N=534)	p-valor
Características demográficas y antecedentes médicos					
Edad, años	70.1 (12.3)	76.4 (9.2)	77.9 (8.5)	77.9 (8.5)	<0.001
Sexo masculino, n (%)	1174 (55.9)	583 (54.0)	433 (49.1)	258 (48.3)	<0.001
IC de debut, n (%)	1581 (75.3)	708 (65.6)	537 (60.9)	322 (60.3)	<0.001
NYHA III-IV, n (%)	264 (12.6)	169 (15.6)	192 (21.8)	142 (26.6)	<0.001
DM, n (%)	841 (40.1)	480 (44.4)	407 (46.1)	281 (52.6)	<0.001
Hipertensión arterial, n (%)	1516 (72.2)	901 (83.4)	748 (84.8)	478 (89.5)	<0.001
Cardiopatía isquémica, n (%)	583 (27.9)	399 (37.1)	329 (37.3)	218 (41.0)	<0.001
Índice de Charlson*	1.0 (0.0, 2.0)	2.0 (1.0, 3.0)	3.0 (1.0, 4.0)	4.0 (3.0, 5.0)	<0.001
Signos vitales, electrocardiograma y ecocardiograma					
FC, lpm	99.6 (27.3)	96.8 (28.5)	91.5 (27.6)	88.6 (25.4)	<0.001
TAS, mmHg	145.7 (29.9)	143.9 (32.0)	141.9 (31.7)	141.3 (31.1)	<0.001
TAD, mmHg	83.2 (18.5)	79.7 (19.4)	76.5 (18.4)	74.1 (16.6)	<0.001
Fibrilación auricular, n (%)	952 (45.4)	522 (48.3)	399 (45.2)	239 (44.8)	0.354
FEVI, %*	49.1 (15.6)	50.0 (14.7)	50.8 (15.0)	50.8 (14.8)	0.011
Fenotipo de IC					
ICFEr, n (%)	718 (34.2)	328 (30.4)	252 (28.6)	140 (26.2)	0.002
ICFEIr, n (%)	277 (13.2)	156 (14.4)	132 (15.0)	95 (17.8)	
ICFEp, n (%)	1104 (52.6)	596 (55.2)	498 (56.5)	299 (56.0)	
Análítica sanguínea					
Creatinina, mg/dl	0.9 (0.2)	1.2 (0.2)	1.5 (0.3)	2.5 (1.0)	<0.001
BUN, mg/dl	24.9 (9.3)	31.6 (10.3)	38.4 (13.6)	52.9 (18.6)	<0.001
Sodio sérico, mEq/l	138.4 (4.3)	138.6 (4.4)	138.6 (4.5)	138.1 (4.6)	0.038
Potasio sérico, mEq/l	4.2 (0.5)	4.3 (0.5)	4.5 (0.7)	4.6 (0.7)	<0.001
Hemoglobina, g/dl	12.9 (1.9)	12.5 (1.9)	12.1 (2.0)	11.4 (1.8)	<0.001
CA125, U/ml*	49.0 (21.4, 115.0)	50.5 (21.8, 115.0)	48.8 (22.4, 104.0)	50.6 (25.0, 102.0)	0.818
NT-proBNP, pg/ml*	2514.0 (1368.0, 4713.6)	3580.6 (2117.2, 6649.4)	4888.9 (2625.0, 8830.0)	8337.0 (4702.2, 15779.7)	<0.001
Tratamiento al alta					
iSRAA, n (%)	1547 (73.7)	774 (71.7)	549 (62.2)	254 (47.6)	<0.001
Beta-bloqueantes, n (%)	1505 (72.3)	761 (70.7)	582 (66.4)	359 (68.4)	0.011
ARM, n (%)	975 (46.5)	469 (43.4)	340 (38.5)	143 (26.8)	<0.001
Diureticos, n (%)	1982 (95.2)	1042 (96.8)	863 (98.3)	506 (95.5)	<0.001
Dosis de diuréticos, mg	60.0 (40.0, 80.0)	80.0 (40.0, 80.0)	80.0 (40.0, 80.0)	80.0 (40.0, 120.0)	<0.001

G1 y G2: $\text{FGe} \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$; G3a: $\text{FGe} 45\text{-}59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$; G3b: $\text{FGe} 30\text{-}44 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$; G4 y G5: $\text{FGe} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$

Datos presentados como porcentajes (%), media (desviación estándar) o medianas (RIC)*

ARM: antagonistas del receptor mineralcorticoide; CA125: antígeno carbohidrato 125; DM: diabetes mellitus; FC: frecuencia cardiaca; FGe: tasa de filtrado glomerular estimado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; IC: insuficiencia cardiaca; ICFeR: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; ICFeI: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; ICFeP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; lpm: latidos por minuto; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: pro-péptido natriurético aminoterminal; TAS: tensión arterial sistólica; TAS: tensión arterial sistólica

4.1.2 Rehospitalizaciones de acuerdo a las categorías de filtrado glomerular

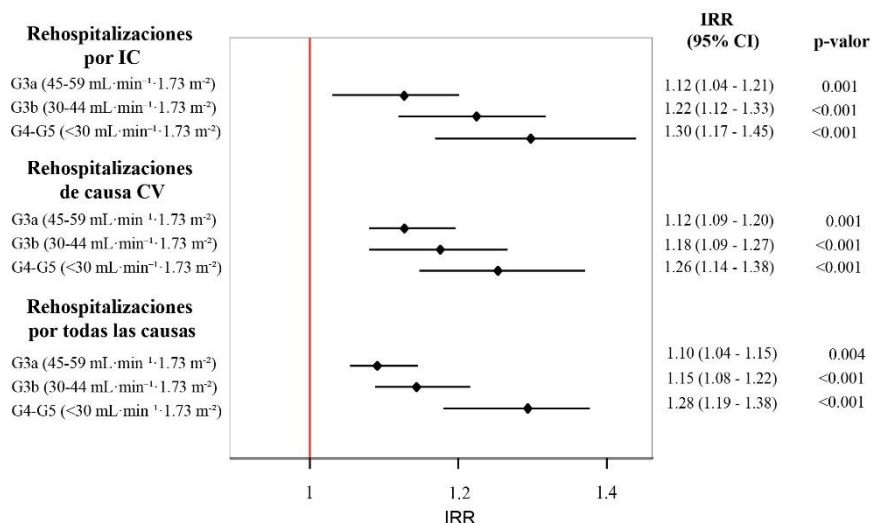
Tras una mediana de seguimiento de 2.20 años (RIC 0.74 – 4.71), registramos un total de 9281, 5387 y 4139 reingresos por todas las causas, de causa CV y por IC en 3145, 2346 y 1880 pacientes, respectivamente. Observamos un aumento escalonado en el riesgo de hospitalizaciones recurrentes al pasar de categorías de FGe más altas a más bajas (Tabla 2). Tras el ajuste multivariante (modelo ajustado por: edad, sexo, ingreso previo por IC, DM, FC, TAS, FEVI, hemoglobina, NTproBNP, CA125, tratamiento al alta), y controlando por la muerte como evento competitivo, se confirma que cuanto menor es la categoría FGe, mayor es el riesgo de

reingresos totales por todas las causas, de causa CV y por IC (Figura 5). Específicamente, en comparación con pacientes con categorías de FGe G1 y G2, aquellos con categorías G4 y G5 mostraron un riesgo significativamente mayor de reingresos totales por todas las causas, de causa CV y por IC de hasta el 28%, 26% y 30%, respectivamente.

Tabla 2. Tasas de reingreso por todas las causas y por causa específica según las categorías de tasa de filtración glomerular estimada

Rehospitalizaciones por todas las causas	
G1-G2 (FGe $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	67.5 x 100 personas-año
G3a (FGe 45-59 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	94.5 x 100 personas-año
G3b (FGe 30-44 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	113 x 100 personas-año
G4-5 (FGe $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	147 x 100 personas-año
Rehospitalizaciones de causa cardiovascular	
G1-G2 (FGe $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	38.8 x 100 personas-año
G3a (FGe 45-59 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	58,2 x 100 personas-año
G3b (FGe 30-44 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	71,5 x 100 personas-año
G4-5 (FGe $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	92,5 x 100 personas-año
Rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca	
G1-G2 (FGe $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	29.4 x 100 personas-año
G3a (FGe 45-59 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	47.1 x 100 personas-año
G3b (FGe 30-44 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	60.4 x 100 personas-año
G4-5 (FGe $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	78.7 x 100 personas-año

Figura 5. Estimación ajustada del riesgo de reingresos recurrentes según las categorías de GFe. IRR: Ratio de Tasa de Incidencia.



4.1.3 Mortalidad de acuerdo a las categorías de filtrado glomerular

Tras una mediana de seguimiento de 2.20 años (RIC 0.74 – 4.71), se registraron 2257 (15,2 por 100 persona-años) y 1611 (10,9 por 100 persona-años) muertes por todas las causas y muertes de causa CV en aquellos pacientes dados de alta vivos de la hospitalización índice (n=4595), respectivamente. Las gráficas de Kaplan-Meier y la función de incidencia acumulada mostraron un mayor riesgo en las categorías de FGe G4 y G5 (Figura 6). Tras el ajuste multivariante (modelo ajustado por: edad, sexo, ingreso previo por IC, DM, FC, TAS, FEVI, hemoglobina, NTproBNP, CA125, tratamiento al alta y total de hospitalizaciones), se

confirma que el subgrupo de pacientes con categorías de FGe G4 y G5 presenta mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (HR=1.15, IC 95%:1.02-1.30, $p=0.020$) y de causa CV (HR=1.20, IC 95%:1.04-1.39, $p=0.013$) (Figura 7) en comparación con aquellos en las categorías G1 y G2. Los pacientes con categorías de FGe G3b o G3a no mostraron un aumento ajustado del riesgo de mortalidad por todas las causas (HR=0.98, IC 95%:0.89-1.08, y HR=1.00, IC 95%:0.91-1.10, respectivamente) ni mortalidad CV (HR=1.02, IC 95%:0.90-1.15, y HR=1.02, IC 95%:0.90-0.17), respectivamente (Figura 7).

Figura 6. a. Estimaciones de Kaplan-Meier para la mortalidad por todas las causas según las categorías de FGe. b. Gráfico de incidencia acumulada para la mortalidad cardiovascular según las categorías de FGe.

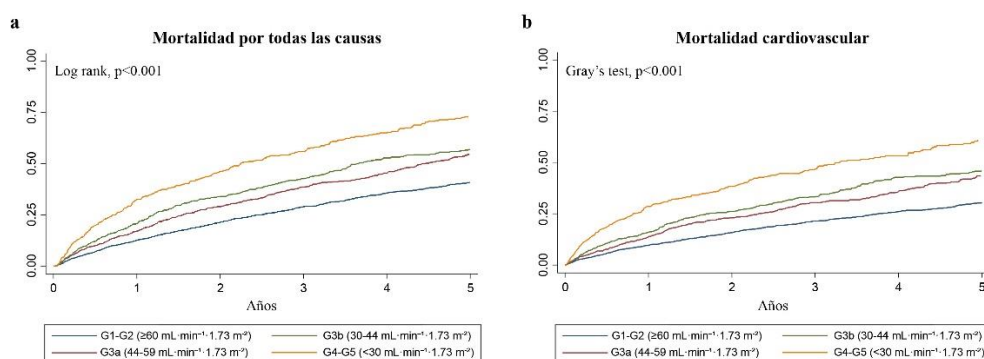
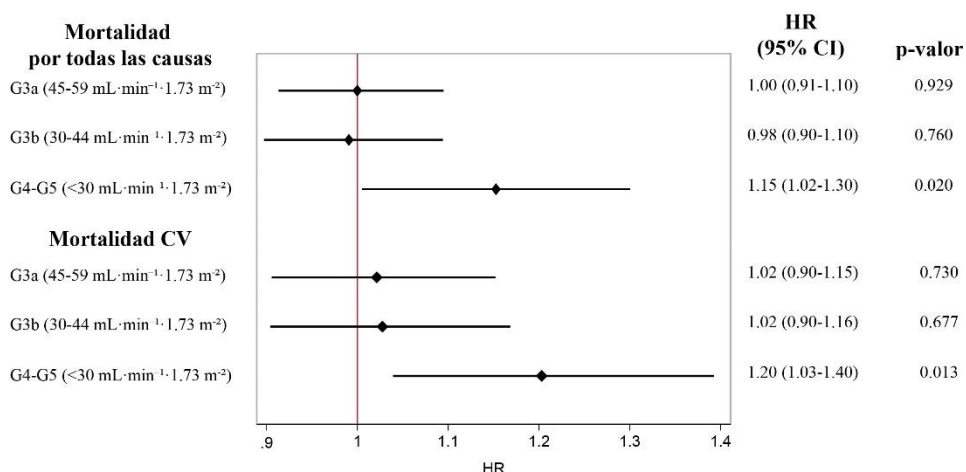


Figura 7. Estimación ajustada del riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad CV según las categorías de FGe



4.2 Valor pronóstico diferencial de los niveles plasmáticos de NTproBNP y CA125 en pacientes con ICA en función del grado de afectación renal asociada

Valor Pronóstico de NT-proBNP y CA125 según las categorías de FGe en insuficiencia cardíaca aguda.

de la Espriella R, Bayés-Genís A, Llàcer P, Palau P, Miñana G, Santas E, Pellicer M, González M, Górriz JL, Bodi V, Sanchis J, Núñez J. Prognostic value of NT-proBNP and CA125 across glomerular filtration rate categories in acute heart failure. Eur J Intern Med. 2022 Jan;95:67-73. doi:

10.1016/j.ejim.2021.08.024. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34507853. **FI 8, Q1**

Medicine, general & internal.

La muestra final incluida en el estudio fue de 4595 pacientes. La edad media de la cohorte total fue de 74 ± 11.2 años, el 46.7% eran mujeres, y el 54.3% tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $>50\%$. La media de BUN, creatinina y TFG_e fue de 32.3 ± 14.9 mg/dL, 1.3 ± 0.7 mg/dL y 58.3 ± 22.9 mL·min⁻¹·1.73 m⁻², respectivamente. La mediana (RIC) de NTproBNP y CA125 fueron 3550 pg/mL (1880–7000) and 49.3 U/mL (22–110), respectivamente.

4.2.1 Características basales de acuerdo a las categorías de filtrado glomerular

La Tabla 3 muestra las características basales según las categorías de FGe. Un total de 556 pacientes (12.1%) presentó un FGe <30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻². Es relevante mencionar que, en esta categoría, la mediana (RIC) de FGe fue de 23.3 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (18.7–26.9). En términos generales, un FGe más bajo se asoció a un perfil de riesgo más elevado. Adicionalmente, los pacientes con peor función renal tuvieron una menor tendencia a recibir iSRAA y ARM al alta. Así mismo, se identificó una correlación negativa

entre los niveles de NT-proBNP y el FGe ($r = -0.413$, $P < 0.001$). Estos niveles fluctuaron desde una mediana de 2519 pg/mL (RIC 1374.2–4629.9) en pacientes con un FGe $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ hasta 8139 pg/mL (RIC 4466.6–15797.4) en aquellos con disfunción renal grave (FGe $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) ($P < 0.001$) (Figura 8). Por el contrario, los valores de CA125 no mostraron una correlación con el FGe ($r = -0.007$, $P = 0.585$) (Figura 9).

Tabla 3. Características basales de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular

Variable	≥ 60 ml/min/1.73m ² (N=1729)	45-59 ml/min/1.73m ² (N=1286)	30-44 ml/min/1.73m ² (N=1024)	< 30 ml/min/1.73m ² (N=556)	P- valor
Edad, años	69.9 (12.4)	75.0 (10.0)	77.5 (8.9)	77.7 (8.7)	< 0.001
Hombres, n (%)	1010 (58.4)	681 (52.9)	490 (47.8)	267 (48.0)	< 0.001
Debut IC, n (%)	1278 (73.9)	878 (68.3)	648 (63.3)	344 (61.9)	< 0.001
NYHA III-IV, n (%)	220 (12.7)	195 (15.1)	209 (20.4)	143 (25.7)	< 0.001
DM, n (%)	697 (40.3)	560 (43.5)	468 (45.7)	284 (51.1)	< 0.001
HTA, n (%)	1224 (70.8)	1046 (81.3)	877 (85.6)	496 (89.2)	< 0.001
CI, n (%)	474 (27.4)	456 (35.5)	374 (36.5)	228 (41.0)	< 0.001
FA, n (%)	814 (47.1)	607 (47.2)	467 (45.6)	224 (40.3%)	0.030
ERC, n (%)	55 (2.6)	209 (18.6)	457 (48.4)	476 (80.1)	< 0.001
Índice de Charlson*	5 (3-5)	5 (4-6)	6 (5-7)	6 (5-7)	< 0.001
FC, lpm	99.8 (18.2)	98.2 (19.5)	91.4 (19.1)	88.4 (16.9)	< 0.001
TAS, mmHg	143.2 (29.0)	145.0 (32.5)	144.2 (31.9)	143.7 (31.7)	0.777
TAD, mmHg	82.3 (18.2)	80.9 (19.5)	78.0 (19.1)	74.7 (16.9)	< 0.001
Creatinina, mg/dl	0.9 (0.2)	1.1 (0.2)	1.5 (0.3)	2.4 (1.1)	< 0.001
BUN, mg/dl	22.9 (7.3)	30.1 (9.0)	39.1 (12.5)	53.6 (19.2)	< 0.001
Sodio sérico, mEq/l	138.3 (4.4)	138.5 (4.4)	138.6 (4.2)	138.1 (4.5)	0.057
Hemoglobina, g/dl	12.9 (1.9)	12.6 (1.9)	12.0 (1.8)	11.4 (1.8)	< 0.001

Resultados

CA125, U/ml*	50.3 (21.6-115.0)	49.4 (22.0-117.0)	47.3 (22.0-103.0)	49.1 (23.0-98.4)	0.546
NT-proBNP, pg/ml*	2518.7 (1374.2-4629.9)	3416.0 (1976.0-6361.7)	4378.0 (2475.6-8239.3)	8139.0 (4466.6-15797.4)	<0.001
FEVI, %*	50.0 (36.0-62.0)	51.0 (37.0-62.0)	53.0 (38.0-64.0)	52.0 (40.0-62.0)	0.006
Fenotipo de IC					
ICFEr, n (%)	599 (34.6)	403 (31.3)	291 (28.4)	145 (26.1)	<0.001
ICFEIr, n (%)	227 (13.1)	187 (14.5)	140 (13.7)	106 (19.1)	
ICFEp, n (%)	903 (52.2)	696 (54.1)	593 (57.9)	305 (54.9)	
iSRAA, n (%)	1290 (74.6)	912 (70.9)	670 (65.4)	252 (45.3)	<0.001
Beta-bloqueantes, n (%)	1218 (71.0)	919 (71.7)	686 (67.6)	384 (69.9)	0.150
ARM, n (%)	840 (48.6)	538 (41.8)	403 (39.4)	146 (26.3)	<0.001
Diuréticos, n (%)	1635 (95.3)	1236 (96.4)	995 (97.7)	527 (95.3)	<0.001
Dosis de diuréticos, mg	60 (40-80)	80 (40-80)	80 (40-80)	80 (40-120)	<0.001

Datos presentados como porcentajes (%), media (desviación estándar) o medianas (RIC)*

ARM: antagonistas del receptor mienralcorticoide; CA125: antígeno carbohidrato 125; DM: diabetes mellitus; FC: frecuencia cardiaca; FGe: tasa de filtrado glomerular estimado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; IC: insuficiencia cardiaca; ICFEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; ICFEIr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; ICFEp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; lpm: latidos por minuto; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: pro-péptido natriurético aminoterminal; TAD: tensión arterial sistólica; TAS: tensión arterial sistólica

Figura 8. Correlación entre las concentraciones séricas de NT-proBNP (transformadas logarítmicamente) y la TFGe

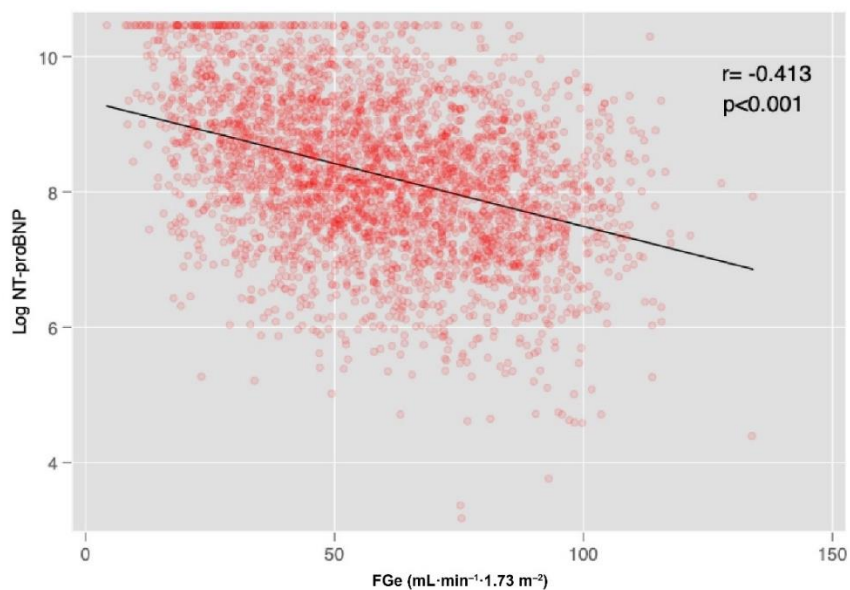
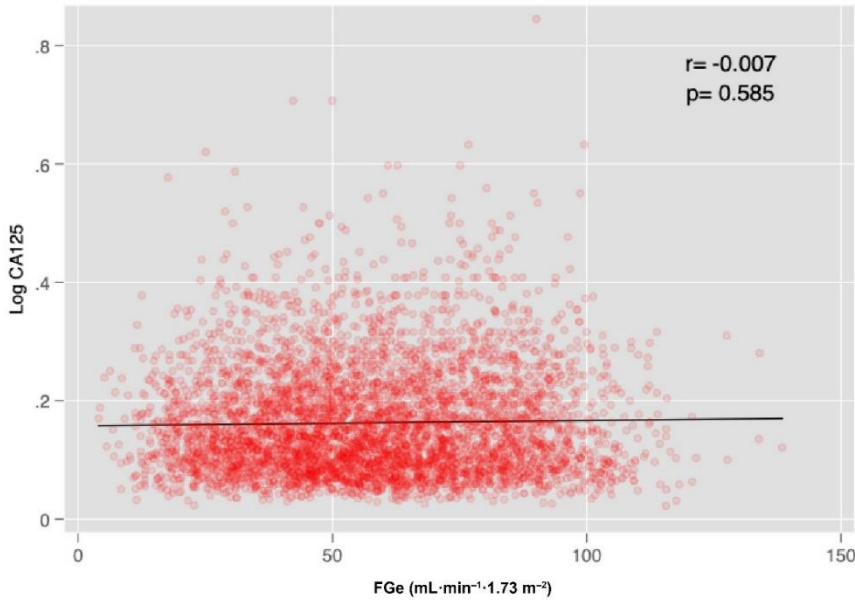


Figura 9. Correlación entre las concentraciones séricas de CA125 (transformadas logarítmicamente) y la TFGe



4.2.2 NTproBNP y CA125 como marcadores pronósticos

A 1 año de seguimiento, 748 de los 4812 pacientes (16.3%) habían fallecido tras el alta. De todas las muertes, 575 fueron de origen cardiovascular (12.5%). Se observó un aumento escalonado en la tasa de mortalidad desde los cuartiles más bajos hasta los más altos de NT-proBNP (mortalidad por todas las causas: 9.4, 14.1, 24.1 y 38.5 por cada 100 personas-año, Q1-Q4, respectivamente, $P < 0.001$; mortalidad CV: 6.7, 10.4, 17.9 y 31.6 por cada 100 personas-año, Q1-Q4, respectivamente, $P < 0.001$). De manera similar, la tasa bruta de mortalidad total y de causa CV aumentó al pasar de los cuartiles más bajos a los más altos de CA125 (mortalidad por todas las causas: 13.5, 19.4, 23.9 y 24.9 por cada 100 personas-año desde Q1 hasta

Q4, respectivamente, $P < 0.001$; mortalidad CV: 10.1, 13.6, 18.0 y 21.4 por cada 100 personas-año desde Q1 hasta Q4, respectivamente, $P < 0.001$). Los gráficos de Kaplan-Meier y la incidencia acumulada mostraron una separación progresiva de las curvas y diferencias notables desde los primeros meses de seguimiento para ambos biomarcadores (Figura 10). Tras el ajuste multivariado, tanto NT-proBNP como CA125 (modelados como efectos principales) siguieron asociados de manera independiente con un mayor riesgo de muerte (Figura 11).

Figura 10. Estimaciones de Kaplan-Meier y gráficos de incidencia acumulada para la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular según los cuartiles de NT-proBNP

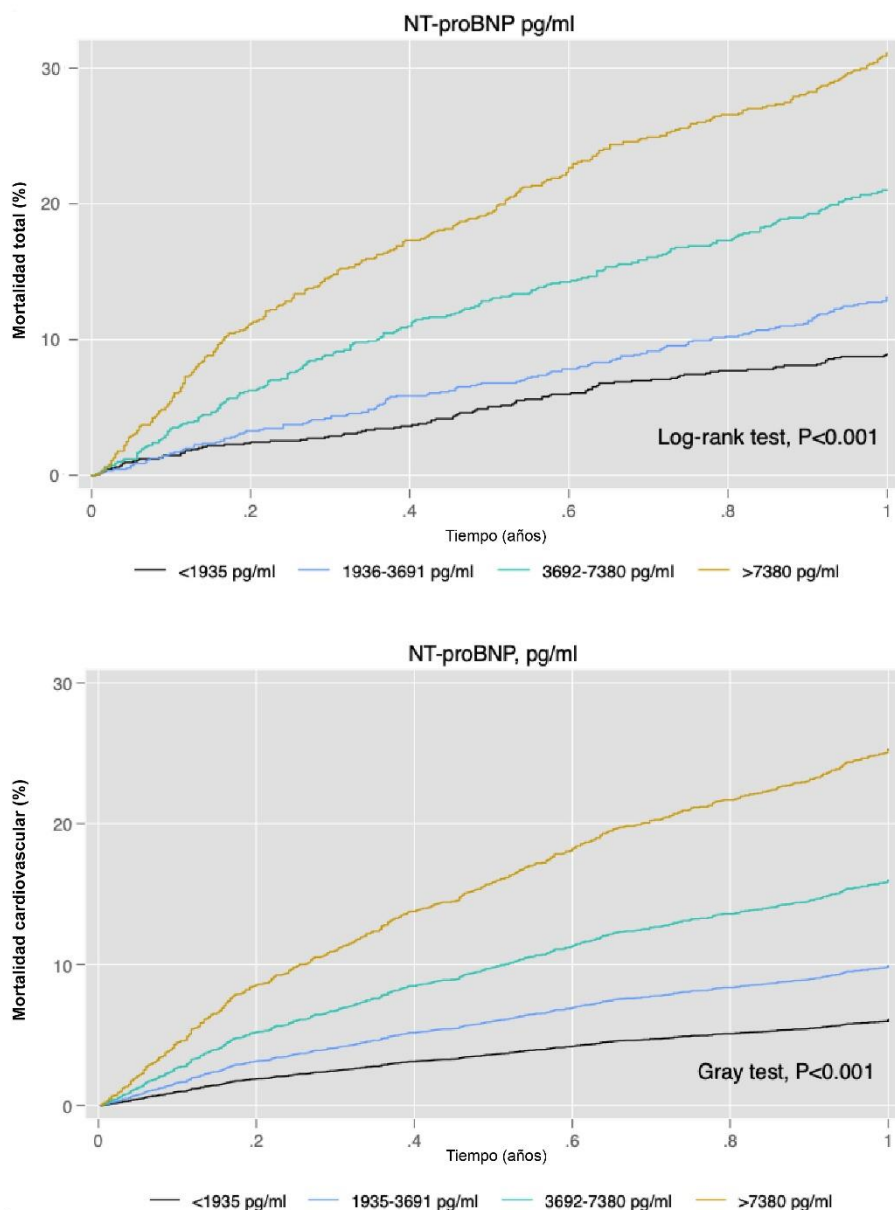


Figura 11. Estimaciones de Kaplan-Meier y gráficos de incidencia acumulada para la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular según los cuartiles de CA125

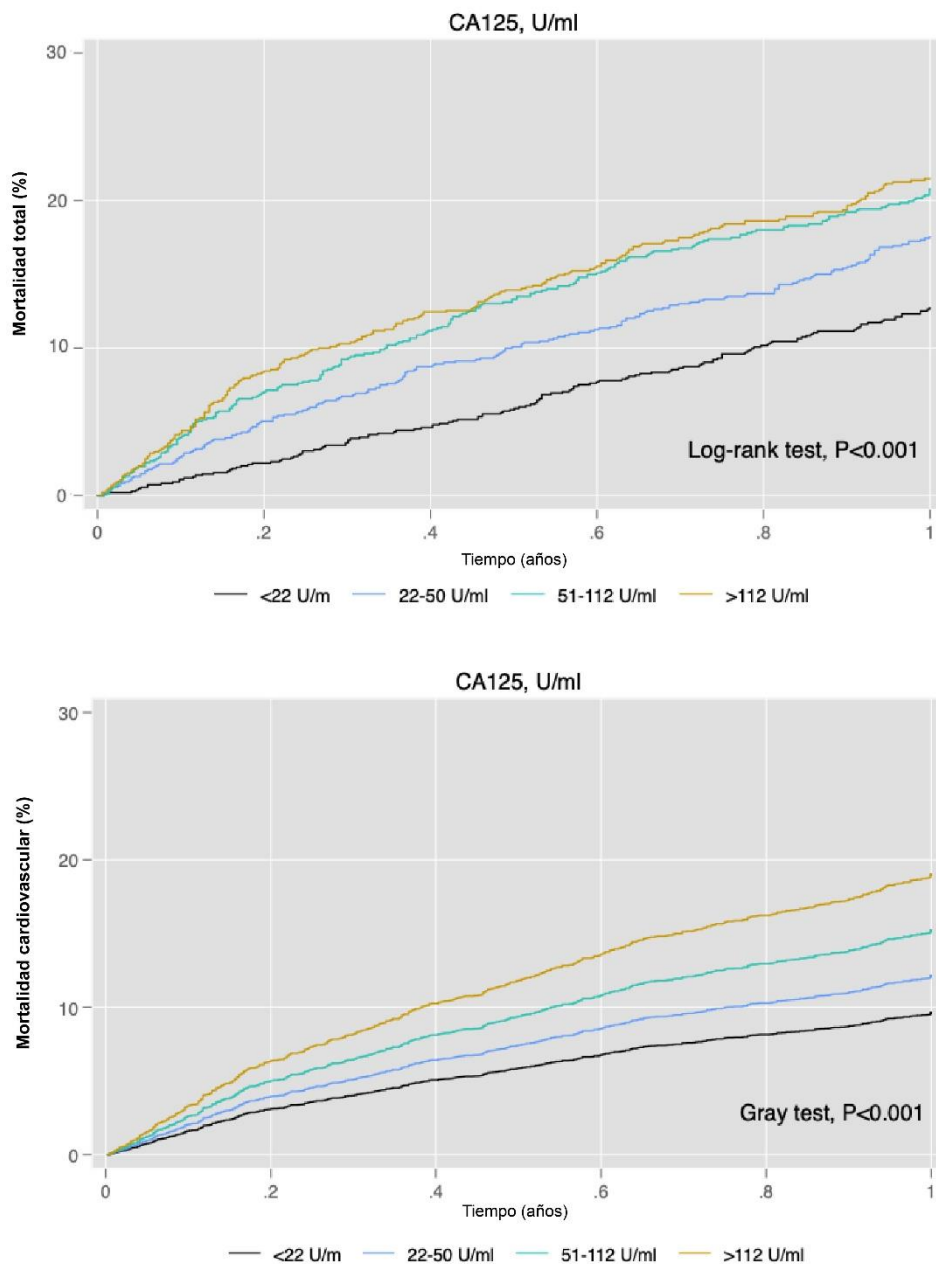


Figura 12. Efecto pronóstico de NT-proBNP para mortalidad por todas las causas

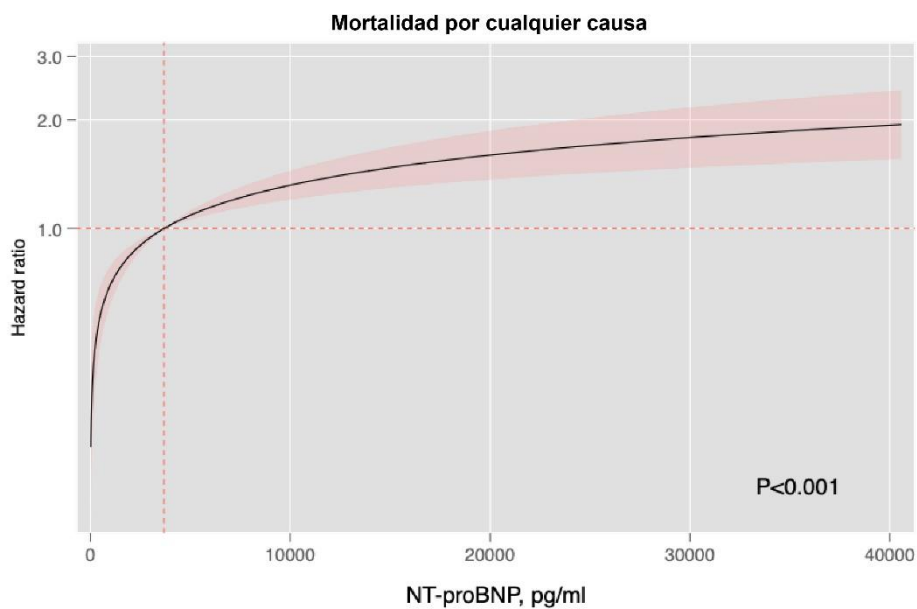
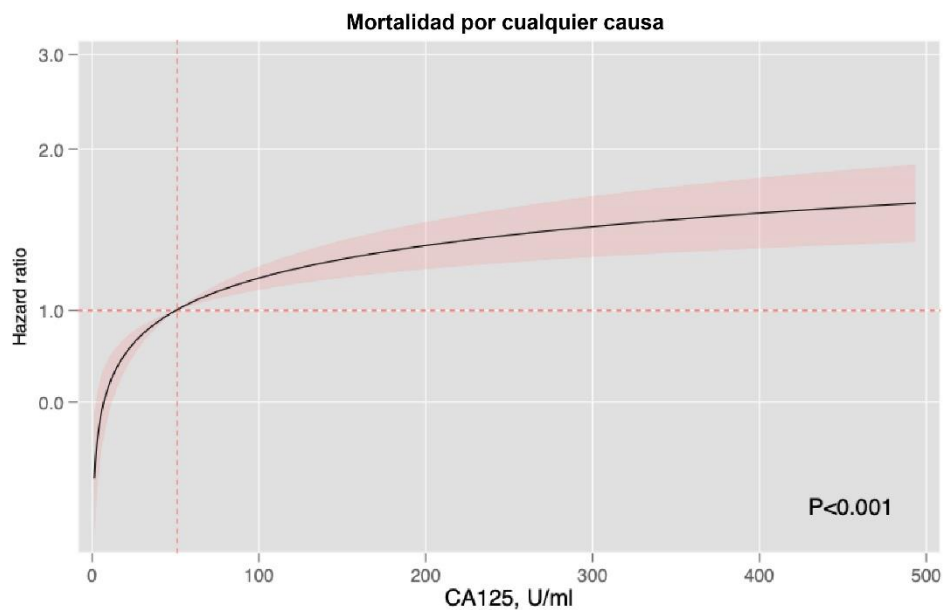


Figura 13. Efecto pronóstico de CA125 para mortalidad por todas las causas



4.2.3 Efecto pronóstico de NT-proBNP según las categorías de FGe

Cuando se evaluó el NT-proBNP dentro de cada categoría de FGe, su efecto pronóstico varió según la gravedad del deterioro de la función renal. En modelos completamente ajustados, la asociación entre NT-proBNP y el riesgo de muerte fue mayor en pacientes con FGe más altos (valor de P para la interacción=0.002). El NT-proBNP estuvo asociado positiva y linealmente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con un $FGe \geq 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (Figura 14). Por el contrario, su efecto pronóstico disminuyó en pacientes con un FGe más bajo, y la asociación ya no fue estadísticamente significativa en pacientes con un $FGe < 44 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (Figura 14). Para la muerte de causa CV, este efecto diferencial se mantuvo similar (valor de P para la interacción=0.011). El NT-proBNP estuvo significativamente asociado con un mayor riesgo de muerte CV cuando el FGe fue $\geq 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, marginalmente asociado en aquellos con FGe de $30\text{--}44 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, pero no estuvo asociado con el riesgo de muerte CV en pacientes con $FGe < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (Figura 15).

Figura 14. Efecto pronóstico del NTproBNP para la mortalidad por todas las causas de acuerdo a las categorías de FGe

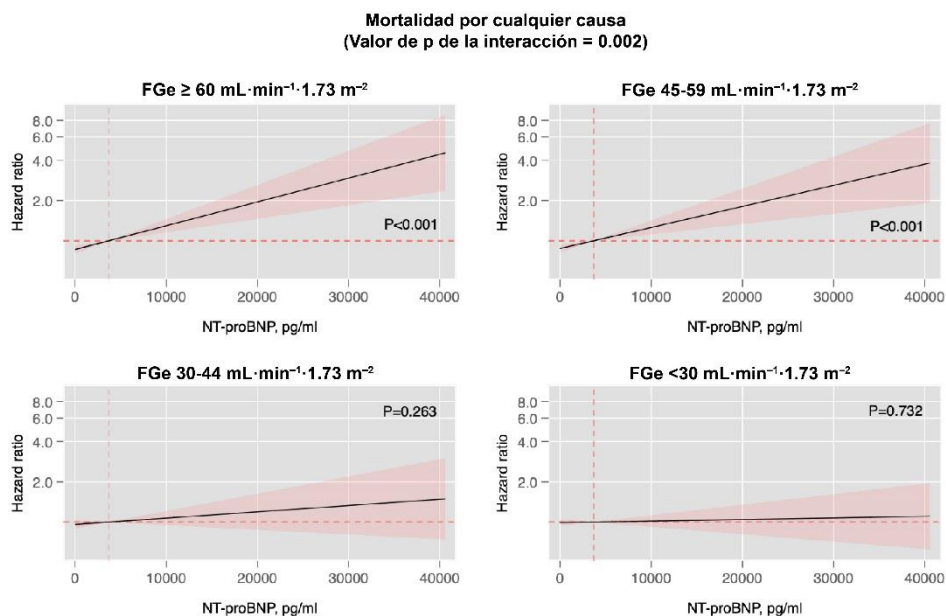
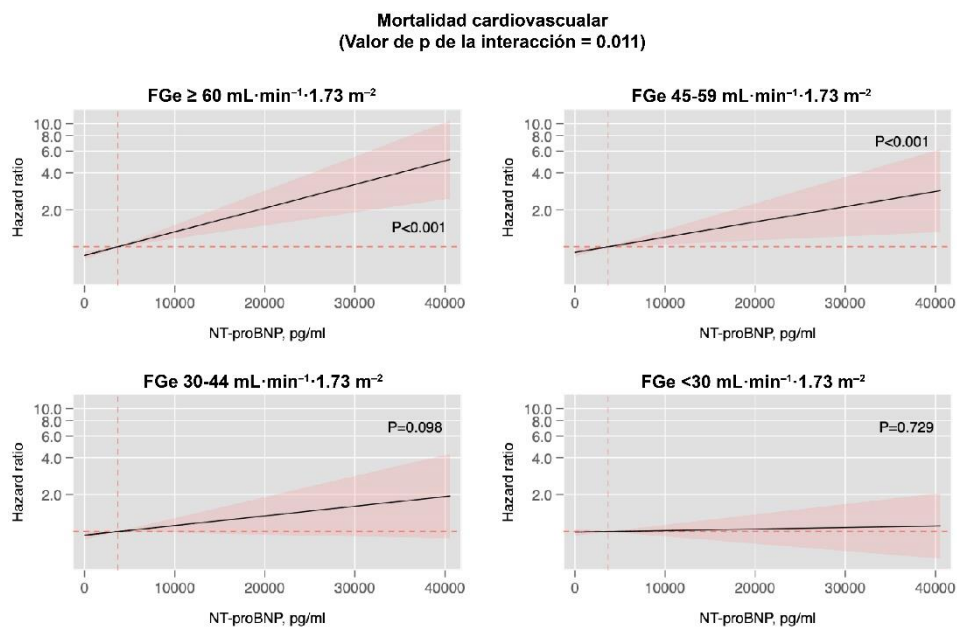


Figura 15. Efecto pronóstico del NTproBNP para la mortalidad de causa cardiovascular de acuerdo a las categorías de FGe



4.2.4 Efecto pronóstico de CA125 según las categorías de FGe

Cuando se evaluó CA125 dentro de cada categoría de FGe, su efecto pronóstico no estuvo influenciado por la función renal. Específicamente, el CA125 mostró una asociación positiva y no lineal con el riesgo de muerte por todas las causas y de causa cardiovascular, siendo esta asociación estadísticamente significativa en todas las categorías de FGe. Además, la magnitud de la asociación no se vio sustancialmente afectada por la gravedad del deterioro del FGe, como se muestra en las Figuras 16 y 17.

Figura 16. Efecto pronóstico del CA125 para la mortalidad por todas las causas de acuerdo a las categorías de FGe

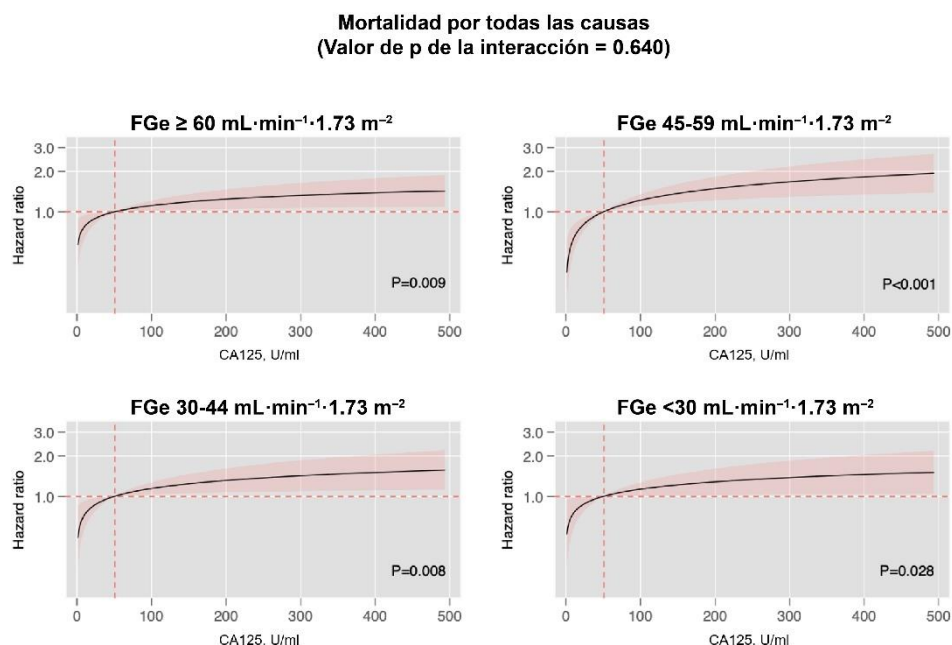
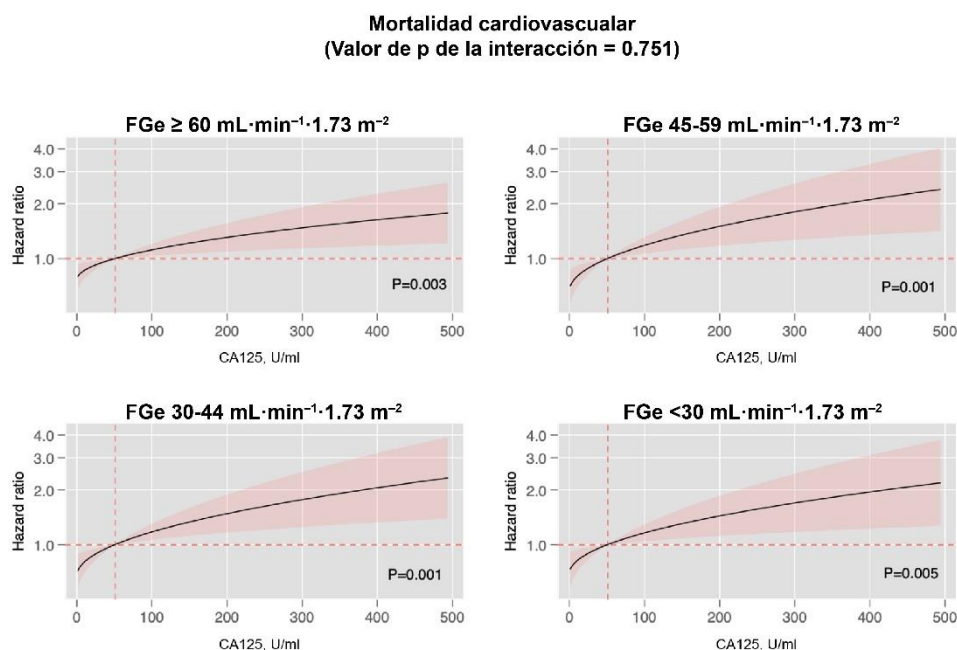


Figura 17. Efecto pronóstico del CA125 para la mortalidad de causa cardiovascular de acuerdo a las categorías de FGe



4.3 Predictores clínicos y ecocardiográficos relacionados con los niveles plasmáticos de CA125 y NTproBNP

Factores asociados con las concentraciones plasmáticas de CA125 y NTproBNP en insuficiencia cardíaca aguda

Miñana G*, de la Espriella R*, Mollar A, Santas E, Núñez E, Valero E, Bodí V, Chorro FJ, Fernández-Cisnal A, Martí-Cervera J, Sanchis J, Bayés-Genís A, Núñez J. Factors associated with plasma antigen carbohydrate 125

and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in acute heart failure. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020 Aug;9(5):437-447. doi: 10.1177/2048872620908033. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129669. **FI**

4.1, Q2 cardiac and cardiovascular systems.

* Miñana G y de la Espriella R son ambos primeros autores.

La muestra final incluida en el estudio fue de 2949 pacientes. La edad media de la población fue de 73.9 ± 11.1 años, 1443 (48.9%) pacientes eran mujeres, y 1358 (46.0%) habían sido hospitalizados previamente por ICA. En cuanto a las categorías de FEVI, 1521 (51.6%), 894 (30.3%) y 534 (18.1%) pacientes tenían ICFEp, ICFElr, e ICFEr, respectivamente. La media (DE) de la TFGe fue de $61 \pm 26 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. La mediana (RIC) de NT-proBNP y CA125 fue 4840 (2111–9204) pg/ml y 58 (26–129) U/ml, respectivamente.

4.3.1 Características basales de acuerdo a las categorías de filtrado glomerular

Las características clínicas de la población según los cuartiles de NT-proBNP y CA125 se resumen en las tablas 4 y 5. En general, los cuartiles superiores de NT-proBNP identificaron a pacientes con un peor perfil de

riesgo. Brevemente, este grupo de pacientes era de mayor edad y presentaba enfermedad cardíaca isquémica con más frecuencia, insuficiencia cardíaca más avanzada y menor FGe (Tabla 4). Para CA125, los pacientes pertenecientes a los cuartiles superiores eran más jóvenes, eran hombres con más frecuencia y tenían una prevalencia más alta de enfermedad cardíaca valvular, signos de congestión y también evidencia de insuficiencia cardíaca más avanzada (Tabla 5).

Tabla 4. Características basales de acuerdo a los cuartiles de NTproBNP

Variables	Q1≤2111 pg/ml (n=738)	Q2 2118– 4840 pg/ml (n=737)	Q3 4840.1– 9204.3 pg/ml (n=737)	Q4≥9227 pg/ml (n=737)	p-valor
Características demográficas y antecedentes médicos					
Edad, años	70±12	73±11	74±11	79±8.5	<0.001
Sexo masculino, n (%)	364 (49.3)	371 (50.3)	385 (52.2)	386 (52.4)	0.179
Hipertensión arterial, n (%)	583 (79.0)	577 (78.3)	575 (78.0)	591 (80.2)	0.623
DM, n (%)	336 (45.5)	357 (48.4)	309 (41.9)	303 (41.1)	0.016
Cardiopatía isquémica, n (%)	206 (27.9)	243 (33.0)	274 (37.2)	333 (45.2)	<0.001
Enfermedad valvular, n (%)	221 (29.9)	207 (28.1)	240 (32.6)	260 (35.3)	0.007
Ingreso previo por IC, n (%)	301 (40.8)	329 (44.6)	351 (47.6)	377 (51.1)	<0.001
NYHA III-IV, n (%)	84 (11.4)	102 (13.8)	128 (17.4)	187 (25.4)	<0.001
Exploración física y signos vitales					
FC, lpm	98±29	100±30	100±28	97±27	0.873
TAS, mmHg	153±33	149±33	144±32	136±31	<0.001
Derrame pleural, n (%)	291 (33.4)	328 (44.5)	392 (53.2)	418 (56.7)	<0.001
Edema periférico, n (%)	406 (55.0)	460 (62.4)	458 (62.1)	490 (66.5)	<0.001
Congestión pulmonar, n (%)	444 (60.2)	457 (62.0)	460 (62.4)	448 (60.8)	0.776
Electrocardiograma					

Resultados

BRIHH, n (%)	185 (25.1)	226 (30.7)	248 (33.6)	289 (39.2)	<0.001
FA, n (%)	315 (42.7)	340 (46.1)	340 (46.1)	327 (44.4)	0.536
Ecocardiograma					
FEVI, %	53±14	51±15	48±15	44±14	<0.001
DTDVI, mm	54±9	55±9	56±9	57±10	<0.001
DTSVI, mm	37±11	38±11	40±11	42±11	<0.001
Septo basal, mm	11.7±2.7	11.6±2.7	11.5±2.5	11.7±2.9	0.474
Pared posterior, mm	11.2±2.1	11.2±2.1	11.1±1.9	11.2±2.1	0.965
AI, mm	44±8	43±8	44±8	44±8	0.007
E/e'	17.2±9.7	17.4±8.9	20.2±11.0	20.2±9.2	<0.001
PAPS, mmHg	43±15	44±14	49±16	48±14	<0.001
TAPSE, mmc	19.6±3.9	18.8±3.9	17.9±4.4	17.4±4.2	<0.001
IT III-IV, n (%)	50 (6.8)	58 (7.9)	81 (11.0)	109 (14.8)	<0.001
IM III-IV, n (%)	107 (14.5)	114 (15.5)	145 (19.7)	197 (26.7)	<0.001
Laboratorio					
Hb, g/dl	12.8±2.1	12.6±1.8	12.5 ±1.9	11.9±1.8	<0.001
Sodio sérico, mEq/l	139±4	139±4	138±5	138±5	<0.001
Potasio sérico, mEq/l	4.2±0.5	4.3±0.5	4.4±0.5	4.5±0.5	<0.001
Urea, mEq/l	47±20	53±24	62±30	82±39	<0.001
FGe, ml/min/1.73 m ²	73±29	66±24	59±23	45±21	<0.001
NT-proBNP, pg/ml	1162 (704–1632)	3294 (2681–4014)	6708 (5633–7847)	13443 (11124–18730)	<0.001
CA125, U/ml	41.0 (19.0–95.8)	51.0 (24.0–127.8)	65 (30.5–139.6)	76.0 (38.2–148.8)	<0.001
hsTnT, ng/l	30.9 (20.4–46.2)	35.5 (25.9–53.1)	45.5 (32.5–66.3)	72.3 (48.0–106.9)	<0.001

Datos presentados como porcentajes (%), media (desviación estándar) o medianas (RIC)*

Ai: aurícula izquierda; BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda; CA125: antígeno carbohidrato 125; DM: diabetes mellitus; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardíaca; FGe: tasa de filtrado glomerular estimado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; hsTnT: troponina T ultrasensible; IT: insuficiencia tricuspídea;

NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: pro-péptido natriurético aminoterminal; TAD: tensión arterial sistólica; TAS: tensión arterial sistólica

Tabla 5. Características basales de acuerdo a los cuartiles de CA125

Variables	Q1≤26 U/ml (n=737)	Q2 26–58.1 U/ml (n=737)	Q3 58.1–129 U/ml (n=738)	Q4≥129 U/ml (n=737)	p-valor
Características demográficas y antecedentes médicos					
Edad, años	74±10	75±11	74±11	72±12	<0.001
Sexo masculino, n (%)	340 (46.1)	366 (49.7)	383 (51.9)	417 (56.6)	0.001
Hipertensión arterial, n (%)	621 (84.6)	593 80.5	588 79.7	524 71.1	<0.001
DM, n (%)	328 44.5	321 43.5	340 46.1	316 42.9	0.633
Cardiopatía isquémica, n (%)	261 35.4	278 37.7	277 37.5	240 32.6	0.136
Enfermedad valvular, n (%)	198 26.9	232 31.5	259 35.1	239 32.4	0.007
Ingreso previo por IC, n (%)	313 42.5	344 46.7	343 46.5	358 48.6	0.118
NYHA III-IV, n (%)	99 13.4	121 16.4	125 16.9	156 21.2	0.001
Exploración física y signos vitales					
FC, lpm	98±29	99±29	100±28	99±29	0.602
TAS, mmHg	153±36	147±32	144±32	139±30	<0.001
Derrame pleural, n (%)	178 24.1	302 41.0	426 57.7	523 71.0	<0.001
Edema periférico, n (%)	337 45.7	434 58.9	492 66.7	551 74.8	<0.001
Electrocardiograma					
BRIHH, n (%)	258 35.0	230 31.2	223 30.22	237 32.2	0.229
FA, n (%)	286 38.8	329 44.6	345 46.7	362 49.1	0.001
Ecocardiograma					
FEVI, %	52±14	50±15	48±15	46±16	<0.001
DTDVI, mm	55±9	55±10	55±9	56±9	<0.001
DTSVI, mm	38±11	39±11	40±11	41±11	<0.001
Septo basal, mm	12.0±2.7	11.6±2.5	11.6±2.6	11.2±2.8	<0.001
Pared posterior, mm	11.5±2.0	11.2±2.0	11.2±2.1	10.9±2.1	<0.001
AI, mm	43±8	43±8	44±8	45±8	<0.001
E/e'	16.1±8.4	19.0±9.3	19.8±12.0	19.2±8.8	<0.001
PAPS, mmHg	43±14	46±14	46±15	49±17	<0.001

Resultados

TAPSE, mmc	20.0±3.9	18.7±4.2	18.0±4.0	17.3±4.1	<0.001
IT III-IV, n (%)	31 (4.2)	57 (7.7)	77 (10.4)	133 (18.0)	<0.001
IM III-IV, n (%)	88 (11.9)	140 (19.0)	172 (23.3)	163 (22.1)	<0.001
Laboratorio					
Hb, g/dl	12.8±1.9	12.3±2.0	12.2±1.8	12.5±1.9	0.046
Sodio sérico, mEq/l	139±4	139±5	138 ±4	137±5	<0.001
Potasio sérico, mEq/l	4.3±0.5	4.3±0.5	4.3±0.5	4.3±0.5	<0.001
Urea, mEq/l	57±29	62±30	62±33	63±35	0.011
FGe, ml/min/1.73 m2	62±25	58±25	61±30	62±26	0.997
NT-proBNP, pg/ml	3176 (1367–6659)	4998 (2229–9452)	5614 (2399–10326)	5759 (2832–10508)	<0.001
CA125, U/ml	16.4 (12.0–21.0)	39.7 (32.0–47.8)	87.2 (72.0–105.0)	211.0 (161.0–297.0)	<0.001
hsTnT, ng/l	38.7 (26.9–63.7)	46.0 (29.5–74.1)	45.8 (29.4–75.0)	42.2 (28.0–66.3)	0.154

Datos presentados como porcentajes (%), media (desviación estándar) o medianas (RIC)*

AI: aurícula izquierda; BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda; CA125: antígeno carbohidrato 125; DM: diabetes mellitus; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardiaca; FGe: tasa de filtrado glomerular estimado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; hsTnT: troponina T ultrasensible; IT: insuficiencia tricuspídea; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: pro-péptido natriurético aminoterminal; TAD: tensión arterial sistólica; TAS: tensión arterial sistólica

4.3.2 Factores asociados con los niveles plasmáticos de NTproBNP

Las principales variables asociadas con los niveles plasmáticos de NT-proBNP fueron, en orden de importancia, el FGe ($R^2=43.7\%$), FEVI ($R^2=15.1\%$), edad ($R^2=12.4\%$) y troponina T de alta sensibilidad (TnTus) ($R^2=10.9\%$), explicando el 82.1% de la variabilidad del modelo (Figura

18). Se encontró una asociación positiva para FGe, edad y TnTus, y negativa para la FEVI (Figura 19). Cabe destacar que los parámetros de IC derecha y de congestión clínica estuvieron marginalmente o no asociados con NT-proBNP (Figura 18).

Figura 18. Variables asociadas con los niveles plasmáticos de NTproBNP

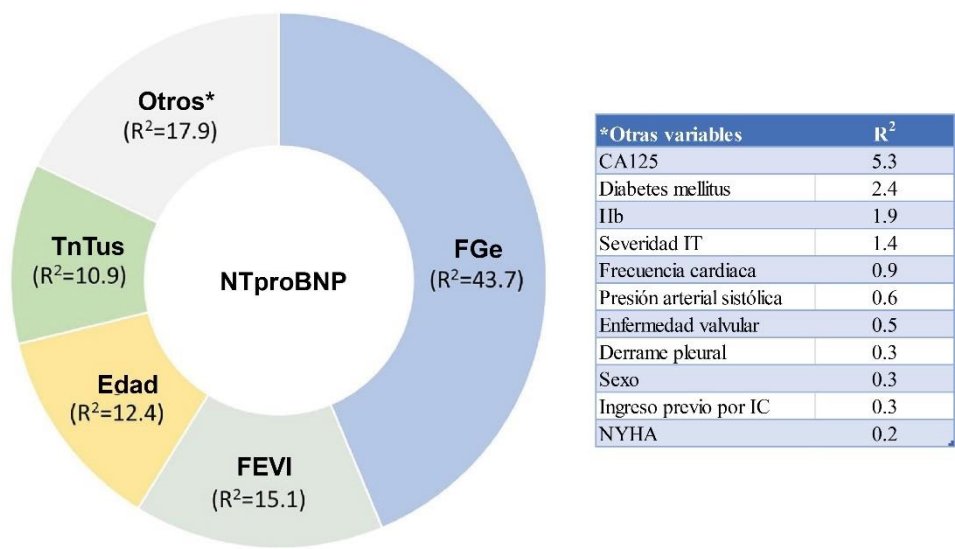
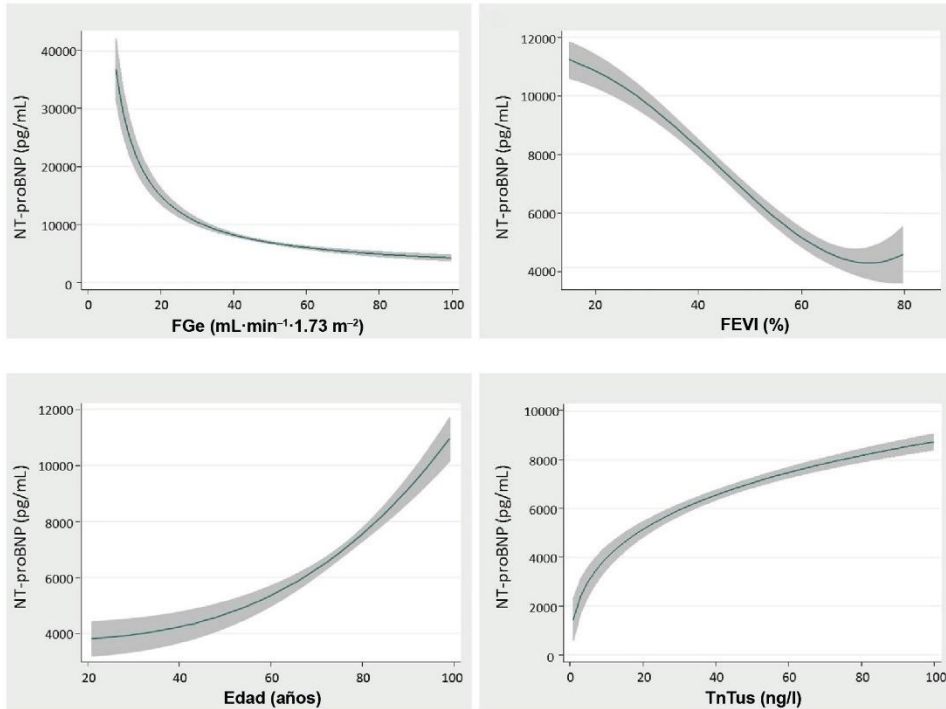


Figura 19. Forma funcional de las principales variables asociadas con los niveles plasmáticos de NTproBNP



4.3.3 Factores asociados con los niveles plasmáticos de CA125

Las principales variables asociadas con los niveles plasmáticos de CA125 fueron, en orden de importancia, la presencia de derrame pleural ($R^2=36.8\%$), severidad de la IT ($R^2=25.1\%$), edad ($R^2=11.9\%$), NTproBNP ($R^2=6.5\%$) y la presencia de edema periférico ($R^2=4.3\%$), explicando el 84.6% de la variabilidad del modelo (Figura 20). En la Figura 21 se ilustra la dirección y magnitud de la asociación de cada una de las variables con los niveles de CA125.

Figura 20. Variables asociadas con los niveles plasmáticos de CA125

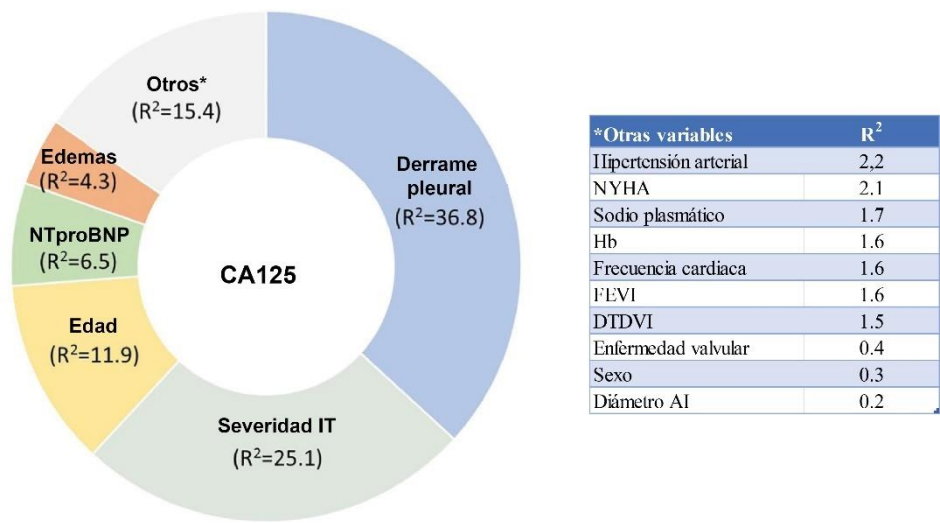
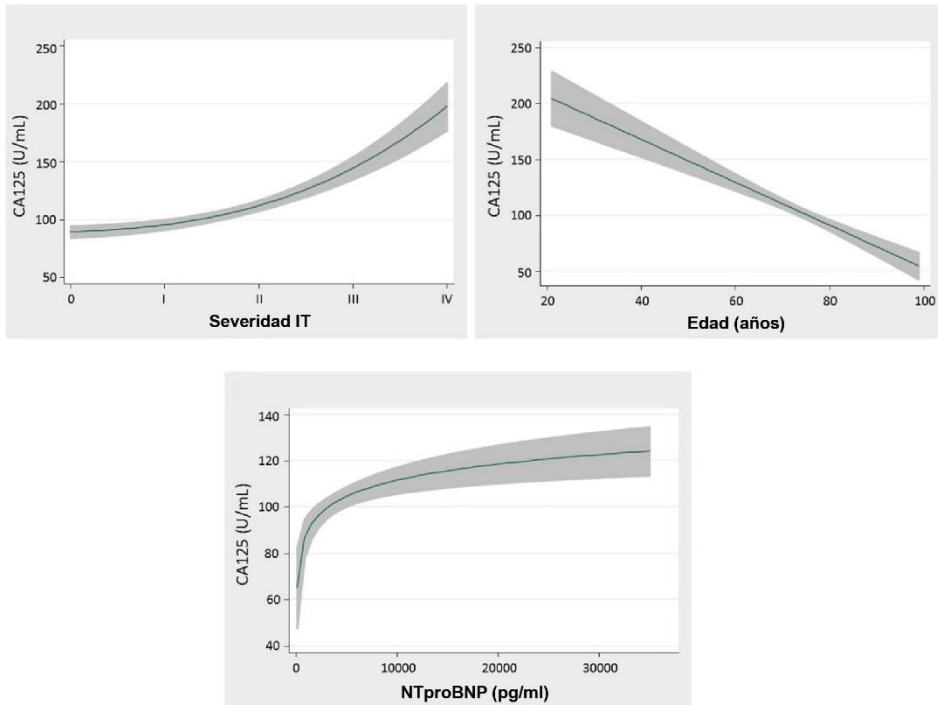


Figura 21. Forma funcional de las principales variables asociadas con los niveles plasmáticos de CA125



4.4 Utilidad pronóstica del sodio urinario en pacientes con ICA y síndrome cardiorrenal

Trayectoria precoz del sodio urinario y pronóstico en pacientes con ICA y disfunción renal asociada

de la Espriella R, Núñez E, Llàcer P, García-Blas S, Ventura S, Núñez JM, Sánchez R, Fácila L, Vaquer JM, Bodí V, Santas E, Miñana G, Mollar A, Núñez G, Chorro FJ, Górriz JL, Sanchis J, Bayés-Genis A, Núñez J.

Early urinary sodium trajectory and risk of adverse outcomes in acute heart failure and renal dysfunction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Jul;74(7):616-623. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.06.004. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32624444. **FI 5.9, Q1 cardiac and cardiovascular systems.**

Este estudio es un análisis post-hoc de un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, multicéntrico y abierto (IMPROVE-HF). En el estudio principal, se aleatorizó 1:1 a los pacientes con ICA y disfunción renal al ingreso a: a) una dosis estándar de diuréticos de asa basada en la evaluación clínica habitual, o b) tratamiento guiado por la concentración plasmática CA125. Los resultados principales del IMPROVE-HF y la descripción detallada del diseño han sido publicados previamente^{43,54}.

La muestra final incluida en el estudio fue de 160 pacientes. La media de edad de la población fue 78 ± 8 años, el 66.9% eran varones y el 46.9% tenía una FEVI <50%. La mediana (RIC) de NTproBNP y CA125 fue 7765 pg/ml (3507-15404) y 58 U/ml (22-113), respectivamente. La media de BUN y creatinina en sangre y de la TFGe fue 47.3 ± 16.6 mg/dl, 1.98 ± 0.52 mg/dl y 34 ± 8.5 mL·min⁻¹·1.73 m⁻². Todos los pacientes

presentaban disfunción renal ($\text{TFGe} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) y el 31.3% de la población tenía una $\text{TFGe} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ al ingreso. Un total de 106 pacientes (66.3%) presentaban ERC conocida ($\text{TFGe} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) según la creatinina sérica obtenida en la última consulta ambulatoria antes del ingreso y evaluada durante una fase estable de la enfermedad. Todos los pacientes recibieron furosemida intravenosa al ingreso y la mediana (RIC) de dosis fue de 40 mg (20-60). La dosis acumulada a las 24 y las 72 h de la aleatorización fue 190 (120-320) y 410 mg (250-640), respectivamente.

4.4.1 Características basales en función del sodio urinario al ingreso

La mediana (RIC) de NaU en el momento de la aleatorización fue de 90 mmol/l (65-111). Un total de 23 pacientes (14.4%) tenían concentraciones basales de NaU ≤ 50 mmol/l. Los pacientes con NaU ≤ 50 mmol/l eran más jóvenes, con peor clase funcional de la NYHA y presentaban niveles de CA125 más elevados. No obstante, no hubo diferencias significativas en los niveles de NTproBNP o los signos clínicos de congestión en comparación con aquellos con NaU > 50 mmol/l (Tabla 6). Adicionalmente, los 2 grupos estaban equilibrados respecto al tratamiento diurético previo (tabla 6). El tratamiento diurético administrado durante la hospitalización según la concentración de NaU al ingreso se detalla en la Tabla 7. La

diuresis acumulada durante las primeras 24 y 72 h de ingreso fue similar en ambos grupos (tabla). No obstante, el tiempo hasta la interrupción de la furosemda intravenosa fue mayor en los pacientes con un $\text{NaU} \leq 50 \text{ mmol/l}$ (tabla 7).

Tabla 6. Características basales según el sodio urinario al ingreso

Variables	Total (n=160)	UNa ⁺ ≤ 50 (n=23)	UNa ⁺ > 50 (n=137)	p-valor
Datos sociodemográficos y antecedentes médicos				
Edad (años)	78±8	74±10	78±7	0,018
Hombres, n (%)	107 (66,9)	17 (73,9)	90 (65,7)	0,438
Hipertensión, n (%)	144 (90,0)	17 (73,9)	127 (92,7)	0,005
DM, n (%)	90 (56,3)	14 (60,9)	76 (55,5)	0,629
Debut IC, n (%)	57 (35,6)	9 (39,1)	48 (35,0)	0,704
CI, n (%)	49 (30,6)	7 (30,4)	42 (30,7)	0,983
FA, n (%)	86 (53,8)	8 (34,8)	78 (56,9)	0,049
ERC*, n (%)	106 (66,3)	13 (56,5)	93 (67,9)	0,286
Presentación clínica				
NYHA, n (%)				0,010
II	3 (1,9)	0	3 (2,2)	0,107
III	85 (53,1)	6 (26,1)	79 (57,7)	
IV	72 (45,0)	17 (73,9)	55 (40,1)	
Edemas, n (%)				
No	33 (20,6)	3 (13,0)	30 (21,9)	
Grado 1	31 (19,4)	3 (13,0)	28 (20,4)	0,205
Grado 2	43 (26,9)	4 (17,4)	39 (28,5)	
Grado 3	41 (25,6)	9 (39,1)	32 (23,4)	
Grado 4	12 (7,5)	4 (17,4)	8 (5,8)	
Ingurgitación yugular, n (%)	71 (44,4)	13 (56,5)	58 (42,3)	
Estertores, n (%)	112 (70,0)	18 (78,3)	94 (68,6)	0,350
Constantes vitales				

Resultados

FC ,lpm	75±18	77±17	75±18	0,706
TAS, mmHg	127±23	117±20	129±23	0,025
TAD, mmHg	67±13	70±12	67±13	0,204
Electrocardiografía y ecocardiografía				
BRIHH	25 (15,6)	4 (17,4)	21 (15,3)	0,801
FEVI (%)		47±14	49±15	0,391
Categorías de FEVI				0,122
≤ 40%	60 (37,5)	12 (52,2)	48 (35,0)	
41-49%	15 (9,4)	0	15 (10,9)	
≥ 50%	85 (53,1)	11 (47,8)	74 (54,0)	
Laboratorio				
Hemoglobina, g/dl	11,7±1,9	12,2±2,0	11,6±1,9	0,224
Hematocrito, %	36,6±5,4	37,9±5,5	36,3±5,4	0,210
Sodio sérico, mEq/l	139±4	136±4	139±4	0,000
Potasio sérico, mg/dl	4,5±0,6	4,6±0,8	4,4±0,6	0,273
BUN, mg/dl	47,3±16,6	46,8±14,8	47,4±16,9	0,877
Creatinina, mg/dl	1,98±0,52	2,14±0,61	1,95±0,49	0,093
TFGe	34,0±8,5	32,7±10,0	34,2±8,3	0,443
CA125, U/ml	58 [22-113]	99 [59-151]	51 [22-94]	0,027
NT-proBNP, pg/ml	7.765 [3.507-15.404]	8.122 [2.383-26.494]	7.620 [3.704-12.550]	0,623
TnTus, ng/l	48 [32-78]	59 [36-90]	47 [32-76]	0,233
Tratamiento basal				
Diuréticos de asa, n (%)	145 (90,6)	21 (91,3)	124 (90,5)	0,904
DEF (mg/día)	80 [60-120]	80 [40-120]	80 [60-120]	0,185
Tiazidas, n (%)	38 (23,8)	6 (26,1)	32 (23,4)	0,776
Betabloqueantes, n (%)	116 (72,5)	16 (69,6)	100 (73,0)	0,733
IECA/ARA-II, n (%)	77 (48,1)	12 (52,2)	65 (47,4)	0,674
ARM, n (%)	64 (40)	8 (34,8)	56 (40,9)	0,581

Datos presentados como porcentajes (%), media (desviación estándar) o medianas (RIC)*

ARM: antagonistas del receptor mienralcorticoide; BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda;

CA125: antígeno carbohidrato 125; DEF: dosis equivalente de furosemda; DM: diabetes mellitus;

FC: frecuencia cardiaca; FGe: tasa de filtrado glomerular estimado; FEVI: fracción de eyección del

ventrículo izquierdo; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; IC: insuficiencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: pro-péptido natriurético aminoterminal; TAD: tensión arterial sistólica; TAS: tensión arterial sistólica; TnTus: troponina T ultrasensible

Tabla 7. Dosis de diuréticos de asa y diuresis acumulada según el sodio urinario al ingreso

Variables	Total (n=160)	UNa ⁺ ≤ 50 (n=23)	UNa ⁺ > 50 (n=137)	p- valor
Dosis de diuréticos de asa				
Dosis acumulada en 24 h (mg/24 h)	80 [60-160]	160 [80-250]	80 [60-160]	0,054
Dosis acumulada en 72 h (mg/24 h)	380 [243-640]	500 [250-1.040]	360 [240-610]	0,140
Respuesta al tratamiento diurético				
Diuresis en las primeras 24 h (ml)	3.000 [2.000-3.775]	2.500 [1.700-3.535]	3.000 [2.000-3.800]	0,422
Diuresis entre la 24 y las 72 h (ml)	3.653 [2.850-4.479]	4.000 [2.650-5.500]	3.600 [2.850-4.411]	0,377
Diuresis en las primeras 72 h (ml)	6.500 [5.200-8.075]	6.350 [5.150-8.300]	6.500 [5.200-8.050]	0,986
Tiempo hasta el inicio de la furosemida oral (días)	4 (4-7)	7 (4-9)	4 (4-6)	0,006

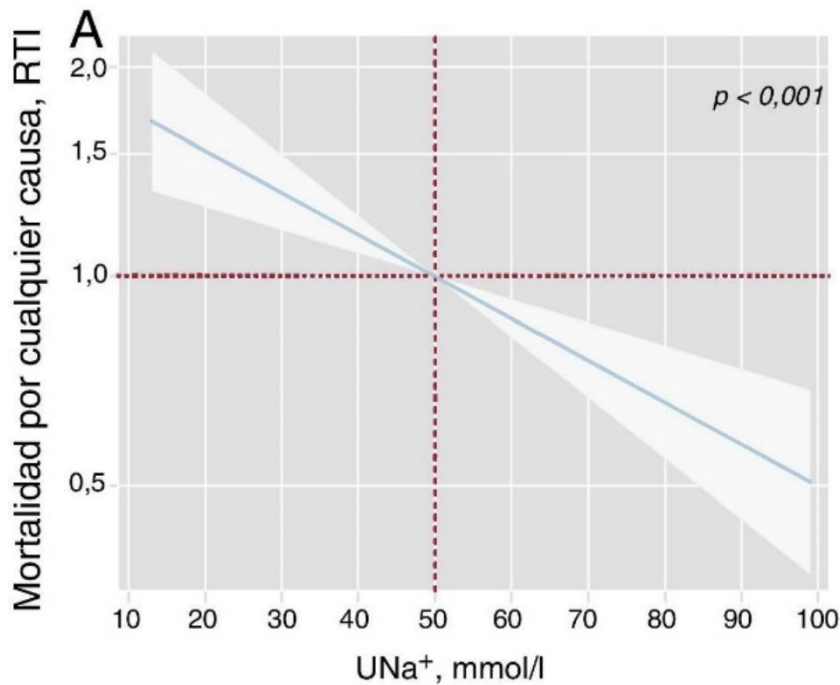
4.4.2 Sodio urinario al ingreso y pronóstico

4.4.2.1 Mortalidad

Tras una mediana de seguimiento de 1.73 años (0.48-2.35), se registraron 83 muertes por cualquier causa (51.9%): 51 (61.45%) correspondieron a muertes relacionadas con IC; 8 (9.64%), a otras causas cardiovasculares y 24 (28.92%), a muertes no cardiovasculares. La concentración de NaU

basal se asoció de manera significativa, inversa y lineal con mayor riesgo de muerte (Figura 22). De hecho, por cada incremento en la concentración de NaU de 20 mmol/l, hubo una disminución del 25% en la incidencia de muerte [razón de tasa de incidencia (RTI) 0.75; IC 95% 0.65-0.87, $p < 0.001$]. En un análisis de sensibilidad, el NaU basal también se asoció de manera inversa e independiente con mayor riesgo de muerte relacionada con IC [razón de riesgo de subdistribución (RRS) 0.49; IC 95% 0.29-0.83, $p = 0.008$).

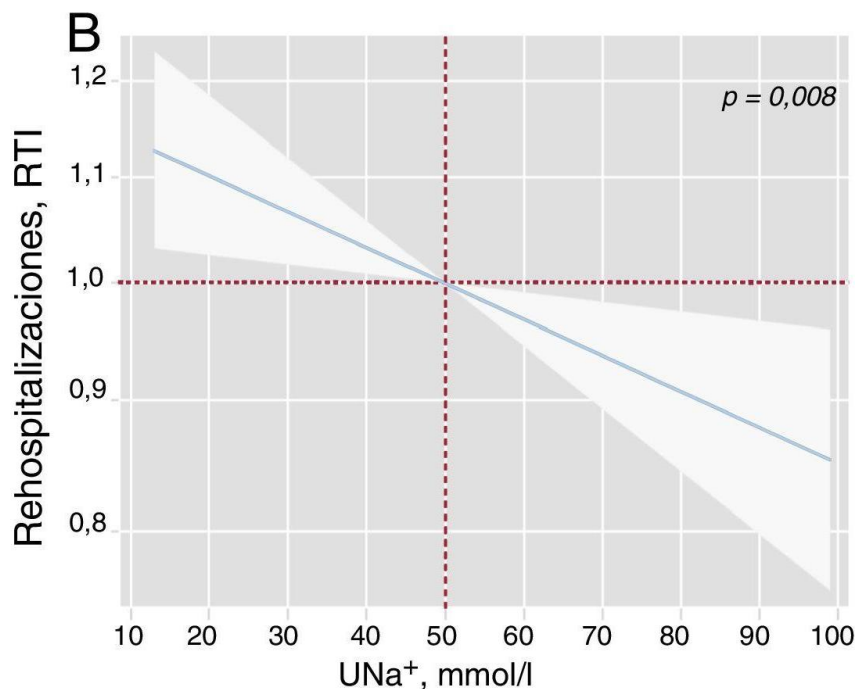
Figura 22. Sodio urinario basal y muerte por cualquier causa



4.4.2.1 Reingresos

Durante el seguimiento, se registraron 263 reingresos por cualquier causa en 110 pacientes, así como 160 reingresos por IC en 81 pacientes. La distribución de reingresos por cualquier causa por paciente fue de 1, 2, 3 y > 3 en 45, 24, 18 y 23 pacientes, respectivamente. Respecto a los reingresos por insuficiencia cardíaca, la distribución por paciente fue 1, 2, 3 y > 3 en 40, 24, 6 y 11 pacientes, respectivamente. Como se muestra en la Figura 23, el NaU basal se asoció de manera independiente e inversa con el riesgo de reingresos por cualquier causa. Por cada aumento de 20 mmol/l, se observó una disminución asociada del 8% en los reingresos recurrentes por cualquier causa (RTI 0.92; IC 95% 0.88-0.96, $p<0.001$) y por IC (RTI 0.92; IC 95% 0.88-0.99, $p=0.023$).

Figura 23. Sodio urinario basal y reingresos totales



4.4.3 Trayectoria del sodio urinario a las 24 horas y pronóstico

La concentración de NaU a las 24 horas disminuyó frente al basal, con una mediana de cambio de $-5,5$ $[-25$ a $12,6]$ mmol/l. En 98 pacientes (61,3%) el NaU a las 24 horas disminuyó o se mantuvo sin cambios. Este subgrupo de pacientes tuvo una tendencia a tasas de mortalidad más altas (3,9 frente a 2,6 por cada 10 personas-año; $p=0,094$), pero no a mayor tasa de reingresos por cualquier causa (17,9 frente a 14,0 por cada 10 personas-año; $p=0,279$).

Al modelar el efecto del cambio en la concentración de NaU a las 24 horas con respecto al basal y el riesgo de mortalidad y reingresos, se encontró

una importante interacción con los valores basales de NaU. Los cambios en el NaU a las 24 horas se asociaron de manera inversa con la mortalidad por cualquier causa solo en el grupo con NaU basal ≤ 50 mmol/l. Por el contrario, no se encontró efecto alguno en el grupo con NaU basal >50 mmol/l (Figura 24). Se encontró el mismo efecto diferencial para el riesgo de reingresos totales (Figura 25).

Figura 24. Efecto diferencial del cambio en la concentración de NaU a las 24 horas para mortalidad por cualquier causa según los valores basales de NaU.

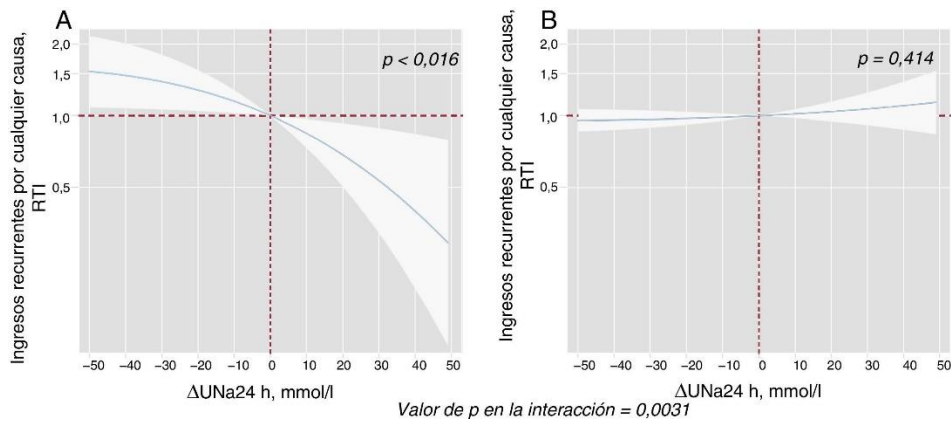
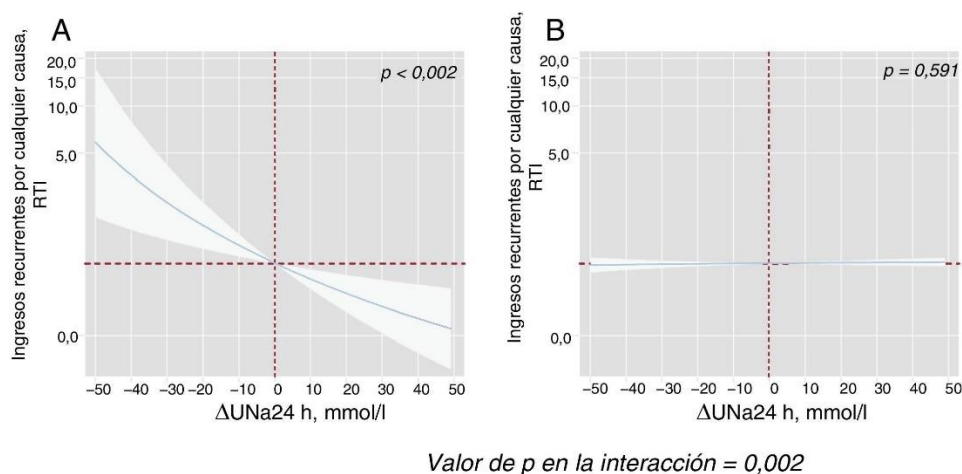


Figura 25. Efecto diferencial del cambio en la concentración de NaU a las 24 horas para reingresos totales según los valores basales de NaU.



4.5 Niveles circulantes de ST2 como predictor de eficiencia diurética en pacientes con ICA y síndrome cardiorrenal

ST2 soluble y eficiencia diurética en pacientes con ICA y disfunción renal asociada

de la Espriella R, Bayés-Genis A, Revuelta-LÓPEZ E, Miñana G, Santas E, Llàcer P, García-Blas S, Fernández-Cisnal A, Bonanad C, Ventura S, Sánchez R, Bodí V, Cordero A, Fácila L, Mollar A, Sanchis J, Núñez J; IMPROVE-HF Investigators. Soluble ST2 and Diuretic Efficiency in Acute Heart Failure and Concomitant Renal Dysfunction. J Card Fail. 2021

Apr;27(4):427-434. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.10.002. Epub 2020 Oct 8.

PMID: 33038531. **FI 6.0, Q1 cardiac and cardiovascular systems.**

Este estudio es otro análisis post-hoc del ensayo clínico IMPROVE-HF, cuya descripción y características basales del total de la población ha sido detallado en el punto 4.4.

La eficiencia diurética se definió como el volumen de orina por miligramo de diurético de asa administrado (expresado en mililitros por cada 40 mg de furosemida).

4.5.1 Características basales según los cuartiles de sST2

La mediana (RIC) de sST2 fue 72 ng/mL (47–117). Las características basales según los cuartiles de sST2 se muestran en la Tabla. En general, se encontraron valores más altos de sST2 en hombres y en aquellos con datos de mayor gravedad (menor FEVI y TAS, valores más altos de NT-proBNP y CA125, y menor NaU basal). No hubo diferencias en los signos clínicos de congestión, función renal o tratamiento médico, incluido el uso de diuréticos antes de la descompensación; sin embargo, aquellos en el cuartil

más alto de sST2 requirieron una mayor dosis de furosemda intravenosa durante las primeras 72 horas de ingreso.

Tabla 7. Características basales de acuerdo a los cuartiles de sST2

Variables	Q1 sST2 (7.9–46.9 ng/mL)	Q2 sST2 (46.9– 72.1 ng/mL)	Q3 sST2 (72.1– 117.1 ng/mL)	Q4 sST2 (117.1– 464.1 ng/mL)	p- valor
Datos sociodemográficos y antecedentes médicos					
Edad (años)	80.4 ± 7.3	75.6 ± 7.9	77.5 ± 8.4	78.0 ± 7.1	.352
Varones, n (%)	22 (55.0)	26 (65.0)	28 (70.0)	31 (77.5)	.030
Hipertensión, n (%)	39 (97.5)	34 (85.0)	35 (87.5)	36 (90.0)	.347
DM, n (%)	18 (45.0)	20 (50.0)	23 (57.5)	29 (72.5)	.011
CI, n (%)	10 (25.0)	12 (30.0)	10 (25.0)	17 (42.5)	.146
FA, n (%)	19 (47.5)	21 (52.5)	25 (62.5)	21 (52.5)	.480
Debut IC, n (%)	12 (30.0)	14 (35.0)	19 (47.5)	12 (30.0)	.713
ERC, n (%)	22 (55.0)	29 (72.5)	30 (75.0)	28 (70.0)	.151
Presentación clínica					
NYHA, n (%)					.819
II	6 (15.0)	6 (15.0)	8 (20.0)	7 (17.5)	
III–IV	34 (85.0)	34 (85.0)	32 (80.0)	33 (82.5)	
Escala de congestión	3 (2–4)	3 (2–4)	3.5 (3–4)	3 (2–4.5)	.139
FC, lpm	76 ± 19	70 ± 12	76 ± 18	80 ± 20	.199
TAS, mm Hg	131 ± 24	130 ± 25	126 ± 22	121 ± 21	.08
TAD, mm Hg	64 ± 12	67 ± 12	69 ± 17	67 ± 12	.489
Electrocardiografía y ecocardiografía					
BRIHH, n (%)	2 (5.0)	8 (20.0)	6 (15.0)	9 (22.5)	.065
FEVI, %	50 ± 13	50 ± 14	45 ± 14	43 ± 15	.005
Laboratorio					
Hemoglobina, g/dl	12.1 ± 2.0	11.4 ± 2.0	11.8 ± 2.1	11.6 ± 1.9	.451
Sodio sérico, mEq/l	141 ± 4	138 ± 5	138 ± 5	138 ± 4	.003
BUN, mg/dL	45.1 ± 15.6	44.6 ± 15.0	48.5 ± 16.7	51.3 ± 18.7	.061
Creatinina, mg/dl	1.91 ± 0.47	1.95 ± 0.49	2.03 ± 0.61	2.00 ± 0.48	.251

Resultados

TFGe, ml/min/1,73 m ²	33.4 ± 7.3	34.8 ± 9.7	33.5 ± 8.9	34.2 ± 8.2	.916
CA125, U/ml	29 (17–77) 4414	40 (19–94) 5586	68 (39–128) 9424	67 (37–178) 12,370	<.001
NT-proBNP, pg/ml	(2725–7755) 93 (74–114)	(2822–12,009) 91 (60–115)	(3139–16,019) 90 (71–114)	(7765–24,690) 86 (51–95)	<.001
NaU, mmol/L					.037
Medicamentos recibidos antes de la descompensación					
Diuréticos de asa, n (%)	36 (90.0)	35 (87.5)	37 (95.5)	37 (92.5)	.545
Dosis de diuréticos de asa, mg/d	80 (40–100)	80 (40–120)	80 (70–120)	80 (63–120)	.261
Tiazidas, n (%)	11 (27.5)	14 (35.0)	9 (22.5)	15 (37.5)	.592
Betabloqueantes, n (%)	33 (82.5)	25 (62.5)	26 (65.0)	32 (80.0)	.875
IECA/ARAI, n (%)	16 (40.0)	20 (50.0)	21 (52.5)	20 (50.0)	.359
ARM, n (%)	14 (35.0)	18 (45.0)	13 (35.5)	11 (27.5)	.301
Tratamiento diurético durante el ingreso					
Dosis de furosemida a las 24h, mg	80 (60–160) 290	80 (60–150) 340 (240–490)	120 (60–225) 480 (280–965)	120 (70–245) 500 (320–830)	.005 .001
Dosis de furosemida a las 72h, mg	(240–540)				

Datos presentados como porcentajes (%), media (desviación estándar) o medianas (RIC)*

ARM: antagonistas del receptor mienralcorticoide; BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda;

CA125: antígeno carbohidrato 125; DEF: dosis equivalente de furosemida; DM: diabetes mellitus;

FC: frecuencia cardiaca; FGe: tasa de filtrado glomerular estimado; FEVI: fracción de eyección del

ventrículo izquierdo; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; IC:

insuficiencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; NYHA: New York Heart Association; NaU: sodio

urinario; NT-proBNP: pro-péptido natriurético aminoterminal; TAD: tensión arterial sistólica; TAS:

tensión arterial sistólica; TnTus: troponina T ultrasensible

4.5.2 Marcadores de eficiencia diurética

La mediana (RIC) de dosis de furosemida y la eficiencia diurética (ED) en las primeras 24 horas fueron 80 mg (60–160 mg) y 747 mL (490–1167 mL), respectivamente. Las principales variables asociadas con la ED en las primeras 24 horas fueron, en orden de importancia, los niveles plasmáticos de CA125 ($R^2=30.0\%$), NaU ($R^2=25.0\%$), FC ($R^2=18.0\%$), sST2 ($R^2=7.3\%$) y la escala clínica de congestión ($R^2=5.6\%$). El sST2 se asoció de manera negativa y no lineal con la ED (Figura 26). Valores de sST2 ≥ 50 ng/mL identificaron a pacientes con peor ED, mientras que valores < 50 ng/mL se asociaron a una excelente respuesta al tratamiento diurético (Figura 27).

Figura 26. sST2 y eficiencia diurética en las primeras 24 horas

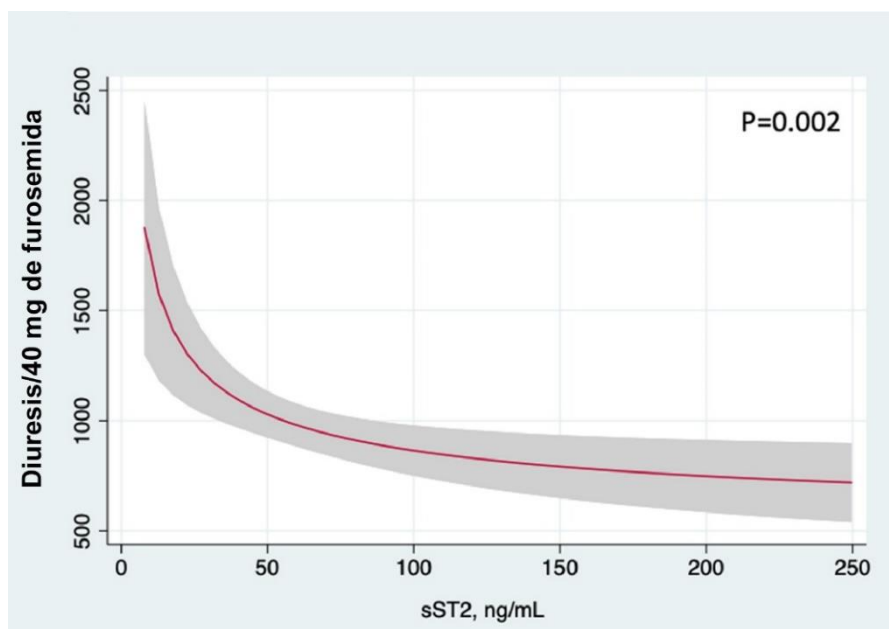
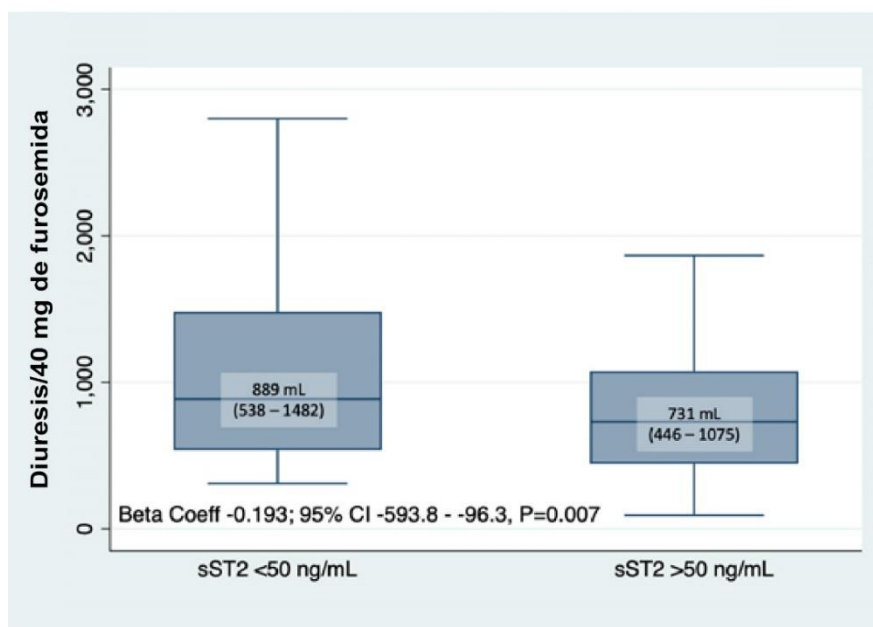


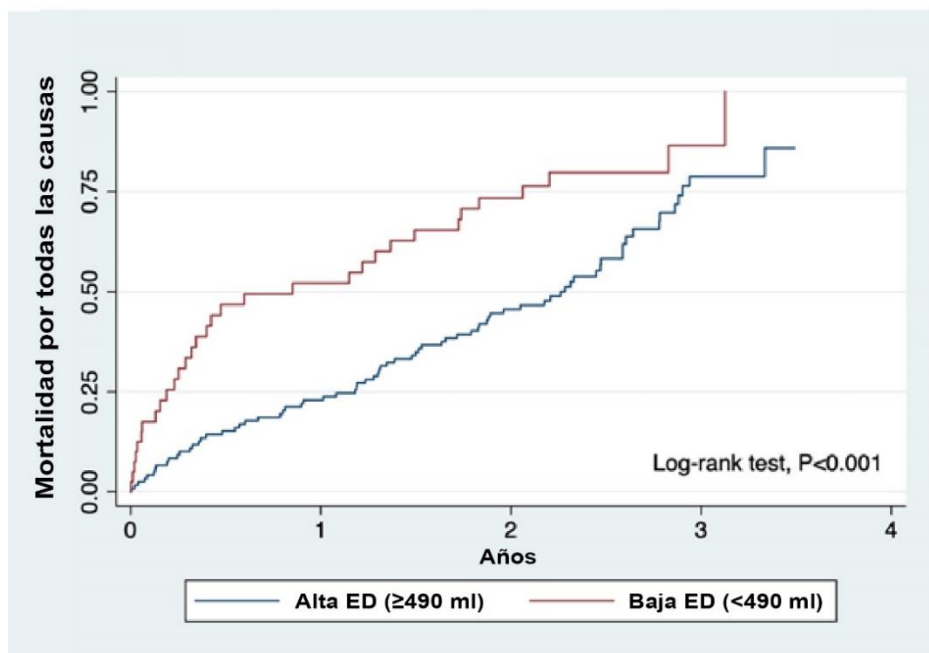
Figura 27. sST2 dicotomizado en 50 ng/mL y eficiencia diurética en las primeras 24 horas



4.5.3 Eficiencia diurética y mortalidad

Tras una mediana (RIC) de seguimiento de 1.73 años (0.48–2.35 años), se registraron 106 muertes por todas las causas (66.3%). La gráfica de Kaplan-Meier muestra cómo las trayectorias de supervivencia se separan precozmente entre los pacientes con ED baja versus alta, con diferencias que continúan aumentando a lo largo de todo el seguimiento (Figura 28). Tras el ajuste multivariante, y en comparación con los 3 cuartiles superiores, el cuartil más bajo de ED en las primeras 24 horas permaneció independientemente asociado con el riesgo de muerte por todas las causas (HR 2.11; IC 95% 1.32–3.36, $P=0.002$).

Figura 28. Tasa acumulada de eventos (mortalidad por todas las causas) según la eficiencia diurética a las 24 horas (mayor o menor de la mediana)



5. DISCUSIÓN GENERAL

5.1 Impacto pronóstico de la disfunción renal en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda

La disfunción renal es una de las comorbilidades más prevalentes en los pacientes con IC. De hecho, alrededor del 40-50% de los pacientes con hospitalizados por ICA desarrollan algún grado de empeoramiento y/o mejoría de la función renal durante la hospitalización³¹. Dada la alta prevalencia de ambas condiciones y sus particularidades fisiopatológicas, su coexistencia supone un verdadero reto desde el punto de vista clínico puesto que una condición parece acelerar la presentación y progresión de la otra. Además, los pacientes con ERC avanzada han sido clásicamente excluidos de los ensayos clínicos en IC y, como consecuencia, carecemos de evidencia sólida que respalde el uso de las terapias que han demostrado beneficio pronóstico en personas sin ERC⁷. La dificultad en la correcta interpretación de las fluctuaciones en la función renal constituye además un obstáculo a la hora de conseguir una adecuada descongestión del paciente con IC descompensada, o en la optimización del tratamiento médico con impacto pronóstico en la IC.

Partiendo de esta relación bidireccional, durante años se han realizado esfuerzos cada vez mayores para intentar integrar ambas

entidades dentro de un espectro clínico común conocido como SCR definido como el proceso patológico que aparece a partir de la afectación de un órgano y provoca la afectación del otro, pudiendo originarse desde una situación aguda o crónica²⁹.

Además de su elevada prevalencia, el paciente cardiorrenal supone un reto clínico de dimensiones alarmantes. En primer lugar, los mecanismos fisiopatológicos que juegan un papel relevante en esta relación son heterogéneos, bidireccionales y no del todo conocidos. Por ejemplo, no es hasta hace unos pocos años, en los que se ha reconocido a la nefropatía congestiva como una entidad clínica relevante en IC²¹. Segundo, el pronóstico del paciente cardiorrenal es ominoso, con cifras de morbimortalidad que se llegan a duplicar en estadios más avanzados de disfunción renal⁵⁵. Tercero, el manejo clínico de estos pacientes se sigue basando en gran medida por actos empíricos. La mayoría de estos pacientes han sido sistemáticamente excluidos de los grandes ensayos clínicos⁷. Así, la evidencia que respalda el uso de estrategias terapéuticas validadas en IC se desvanece a la hora de manejar a nuestro paciente cardiorrenal. Este anterior hecho, sumado a que en la práctica clínica diaria siguen estando muy presentes viejos y erróneos postulados fisiopatológicos, nos llevan a

descubrir que en muchos casos la estrategia terapéutica más socorrida sea el inquietante “abstencionismo terapéutico”.

En la presente tesis doctoral, elaborada mediante una colección de artículos científicos publicados, se ha profundizado en el impacto pronóstico de la disfunción renal en una amplia cohorte contemporánea de pacientes hospitalizados por ICA. En este primer bloque, hemos identificamos tres hallazgos principales: 1) aproximadamente el 12% de los pacientes hospitalizados por ICA presentan disfunción renal avanzada al ingreso, definida como un FGe $<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (categorías de FGe G4 y G5). 2) Las categorías de FGe G4 y G5 estuvieron significativamente e independientemente asociadas con una mayor mortalidad a largo plazo. 3) A pesar de este mayor riesgo de muerte, los pacientes con FGe más bajo (especialmente $<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) también tuvieron un mayor riesgo de reingresos totales (primer reingreso y recurrentes) por todas las causas, de causa cardiovascular y por IC.

Probablemente hay múltiples mecanismos interdependientes que pueden explicar esta mayor carga de morbilidad y mortalidad. En primer lugar, los pacientes con las categorías de FGe más bajas mostraron datos

clínicos y bioquímicos de una enfermedad más avanzada, lo que puede explicar el riesgo observado. Segundo, el manejo de la congestión en pacientes con ICA y disfunción renal avanzada es a menudo complejo debido a la mayor prevalencia de resistencia diurética y la interpretación errónea de los cambios en la creatinina durante la descongestión⁵⁶. Por ejemplo, un aumento moderado en la creatinina plasmática durante el tratamiento diurético en un paciente con enfermedad renal avanzada y congestión a menudo lleva a los médicos a reducir la dosis de diuréticos. Esta actitud terapéutica habitualmente se basa en la errónea suposición de que una descongestión más intensiva podría acelerar la progresión del daño renal^{57,58}. Como resultado de este enfoque "nefroprotector", los pacientes con FGe más bajo tienden a ser dados de alta con congestión residual, lo cual es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de eventos adversos en el seguimiento⁵⁹. Tercero, en la cohorte incluida en este estudio, el uso de terapias modificadoras de la enfermedad fue notablemente menor entre aquellos con FGe $<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. Aunque la trayectoria a menudo fluctuante y algo incierta de la función renal después del alta puede explicar parcialmente las bajas tasas de prescripción debido al potencial riesgo de efectos secundarios, la falta de evidencia sólida de beneficio de estos tratamientos en sujetos con

enfermedad renal avanzada es una barrera significativa para su uso en la práctica clínica diaria⁶⁰. Además, la percepción del médico de una esperanza de vida limitada y síndromes geriátricos competitivos comúnmente presentes en esta población de pacientes también puede potenciar la infrautilización de terapias con evidencia de beneficio pronóstico. Cuarto, los cardiólogos clínicos y los especialistas en IC a menudo pasan por alto factores de riesgo específicos de la enfermedad renal, tales como el déficit de hierro, la anemia de origen renal, alteraciones del metabolismo óseo-mineral y trastornos del equilibrio ácido-base, que intervienen de forma directa o indirecta en la progresión de la enfermedad cardiorrenal⁶¹.

En general, existe una paradoja de riesgo-tratamiento en el manejo de pacientes con ICA y enfermedad renal avanzada, de modo que los pacientes con la mayor carga de morbilidad y mortalidad son tratados con menos terapias modificadoras de la enfermedad⁶². Por lo tanto, los pacientes con síndrome cardiorrenal representan uno de los subgrupos que más podrían beneficiarse de programas específicos cardiorrenales destinados a personalizar la atención con la finalidad de mejorar los resultados⁶³. En este contexto, los biomarcadores emergen como

herramientas cruciales. No obstante, la selección y aplicación adecuada de los biomarcadores disponibles, así como sus combinaciones dentro de un panel multimarcador, siguen siendo un proceso complejo que debe interpretarse dentro de diferentes situaciones clínicas. Así pues, para que un biomarcador sea clínicamente útil, debe poseer varias características clave: 1) alta precisión; 2) debe reflejar una vía fisiopatológica involucrada en el proceso de la enfermedad; 3) los métodos empleados para su medición deben ser sólidos y reproducibles; 4) tener un tiempo de respuesta rápido para facilitar la toma de decisiones clínicas oportunas; 5) ser económicamente viable; y 6) complementar el juicio clínico.

De esta forma, en esta tesis doctoral hemos seleccionado biomarcadores disponibles y ampliamente reconocidos en el ámbito de la IC y hemos analizado su utilidad clínica en el contexto del síndrome cardiorrenal (específicamente, síndrome cardiorrenal tipo 1). En los siguientes apartados de la discusión y en los artículos que componen esta tesis doctoral se discuten los posibles mecanismos fisiopatológicos que subyacen a estos resultados, y se posiciona la evidencia obtenida en el contexto del conocimiento actual sobre el tema.

5.2 NTproBNP y CA125 en pacientes con síndrome cardiorenal tipo

1

Los péptidos natriuréticos [PN; péptido natriurético tipo B (BNP), NTproBNP, propéptido natriurético auricular (MRproANP)] son, con diferencia, los biomarcadores más estudiados y ampliamente utilizados en todo el espectro de la IC, y las guías actuales de práctica clínica recomiendan su medición para mejorar el proceso diagnóstico y pronóstico. No obstante, existen ciertas condiciones clínicas, como la enfermedad renal, en la que se suelen observar concentraciones plasmáticas más elevadas de estos péptidos⁶⁴. Aunque los mecanismos parecen ser multifactoriales, la influencia del aclaramiento renal en las concentraciones plasmáticas de los PN ha suscitado cierta controversia respecto a su utilidad clínica en pacientes con enfermedad renal avanzada⁶⁵. El CA125, por su parte, emerge como un biomarcador con una evidencia sólida que respalda su utilidad clínica en pacientes con ICA. De hecho, en casi dos tercios de estos pacientes se han detectado concentraciones elevadas de CA125, las cuales se correlacionan fuertemente con la severidad de la congestión (especialmente con indicadores de congestión tisular y efusiones serosas) y con el pronóstico. No obstante, a diferencia de los PN, las concentraciones plasmáticas de CA125 no se ven significativamente

influenciadas por la función renal. Estas características confieren al CA125 potencial interés como biomarcador en pacientes con síndrome cardiorrenal^{38,43}.

Con el propósito de determinar la utilidad clínica de ambos biomarcadores en pacientes con ICA y disfunción renal asociada, en esta tesis doctoral hemos evaluado específicamente: 1) las variables de interés clínico asociadas a NTproBNP y CA125, y 2) el impacto pronóstico de ambos biomarcadores según el FGe en una amplia cohorte contemporánea de pacientes hospitalizados por ICA.

5.2.1 Variables de interés clínico asociadas a NTproBNP

Los PN se liberan en respuesta al estiramiento de los cardiomiocitos secundario a un incremento en el estrés parietal, lo que, a su vez, desencadena una rápida transcripción del gen precursor de PN. Después de este procesamiento inicial, en cuestión de minutos tras su síntesis, tanto el BNP como el NT-proBNP son liberados al torrente sanguíneo.

La ley de Laplace rige el estrés de la pared y establece que, para una presión intracavitaria dada, el estrés de la pared es directamente proporcional al tamaño o radio de la cavidad e inversamente proporcional

al grosor de la pared. En este sentido, los PN podrían ser menos precisos a la hora de capturar la severidad de la congestión en pacientes con ICFEp (tamaño de la cavidad ventricular típicamente más pequeño con aumento del grosor parietal) y en aquellos con afectación derecha predominante (menor masa ventricular). Estas características biomecánicas han sido indirectamente corroboradas en la presente tesis doctoral al encontrar una asociación negativa entre los niveles de NTproBNP y la FEVI (concentraciones plasmáticas de NTproBNP más bajas en pacientes con FEVI más alta). De hecho, la FEVI fue la segunda variable en orden de importancia en explicar la variabilidad de NTproBNP.

Del mismo modo, es esencial enfatizar que las concentraciones plasmáticas de NTproBNP son el resultado neto de la secreción hacia el torrente sanguíneo y su posterior eliminación del mismo. Los mecanismos que intervienen en la eliminación de NTproBNP incluyen la absorción por receptores de eliminación, la escisión enzimática por endopeptidasas y, especialmente, el aclaramiento renal, responsable de aproximadamente el 55-65% de la eliminación de NTproBNP del plasma^{64,65}. Nuestros hallazgos reafirman la relevancia de la función renal y la edad como factores asociados con los niveles plasmáticos de NTproBNP. Observamos una asociación negativa entre FGe y NTproBNP y una asociación positiva

entre la edad y NTproBNP. Esto implica que a mayor edad y menor FGe, encontraremos concentraciones plasmáticas mayores de NT-proBNP. De hecho, el FGe y la edad explicaron hasta el 55% de la variabilidad de NT-proBNP en nuestro modelo de regresión. Por ende, es imperativo considerar estas dos variables al analizar las concentraciones plasmáticas de PN.

5.2.2 Variables de interés clínico asociadas a CA125

Los mecanismos implicados en regulación al alza del CA125 en la ICA son diferentes de aquellos que regulan el NTproBNP. En el contexto de congestión e inflamación, las células mesoteliales activadas en las superficies serosas estimulan la síntesis y liberación de la porción soluble de CA125, siendo ésta última identificada a través de anticuerpos específicos en el torrente sanguíneo³⁸. A diferencia de los PN, los valores de CA125 no están influenciados por la FEVI y están altamente correlacionados con parámetros de IC derecha. En nuestra cohorte, indicadores clínicos de congestión, como el derrame pleural y el edema periférico, explicaron cerca del 40% de la variabilidad del CA125. Por otra parte, la severidad de la regurgitación tricuspídea surge como el segundo predictor independiente más relevante del CA125. Es bien sabido que la

regurgitación tricuspídea es un marcador subrogado de IC derecha, asociado comúnmente con individuos que presentan hipertensión pulmonar, dilatación y disfunción del ventrículo derecho, y congestión sistémica⁶⁶⁻⁶⁸. Tomados en conjunto, estos hallazgos respaldan la potencial utilidad del CA125 como biomarcador de congestión e IC derecha. A diferencia del NTproBNP, las concentraciones plasmáticas de CA125 no se vieron influenciadas por el FGe. Esto último ha sido corroborado y se ilustra en la sección de resultados de la presente tesis doctoral, al encontrar una nula correlación entre los niveles de CA125 y el FGe.

5.2.3 NTproBNP, CA125 y pronóstico en pacientes con síndrome cardiorrenal tipo 1

Tras contextualizar los hallazgos relativos a los predictores de interés clínico asociados con los niveles de CA125 y NTproBNP, en este apartado de la discusión se profundizará en los resultados obtenidos de evaluar el significado pronóstico de ambos biomarcadores de acuerdo a las categorías de FGe.

En este contexto, se han identificado tres hallazgos principales: 1) niveles elevados de NTproBNP y CA125 al ingreso identifican a pacientes con mayor riesgo de muerte dentro del primer año posterior al alta. 2) el

NTproBNP mostró variaciones en su capacidad predictiva dependiendo de las categorías de FGe. Concretamente, mostró una mejor precisión pronóstica en pacientes con un FGe más alto, mientras que su capacidad predictiva disminuyó progresivamente en el subconjunto de pacientes con un FGe $<45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. 3) La asociación entre CA125 y supervivencia se mantuvo consistente en todas las categorías de FGe, incluyendo aquellos con FGe severamente reducido ($<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$).

Probablemente existan múltiples mecanismos interdependientes que expliquen la asociación más débil entre el NTproBNP y la supervivencia en las categorías más bajas de FGe. En primer lugar, valores muy altos de NTproBNP en pacientes con disfunción renal avanzada podrían identificar una población con mayor riesgo de complicaciones renales que podrían ejercer un papel crucial en la disminución de la capacidad predictiva de los PN. Segundo, como se observó en esta cohorte, los pacientes con enfermedad renal avanzada tienen menos probabilidad de recibir terapias con evidencia de beneficio pronóstico y que influyen sobre las concentraciones plasmáticas de NTproBNP (por ejemplo, iSRAA, ARM) principalmente debido al riesgo de eventos adversos y a la escasa evidencia de beneficio en pacientes con enfermedad renal avanzada^{55,69}.

Tercero, la proporción de pacientes con ICFEr fue menor en las categorías más bajas de FGe. Aunque el efecto pronóstico del NTproBNP es consistente en todas las categorías de FEVI⁷⁰, tal y como se ha comentado en el apartado anterior, el estímulo principal para la liberación de los PN es el estrés transmural. Por lo tanto, una hipótesis plausible es que el NTproBNP podría no capturar completamente la contribución de la IC derecha y sus consecuencias en el pronóstico (por ejemplo, congestión sistémica y tisular, incluida la nefropatía congestiva). Cuarto, los pacientes con enfermedad renal pueden tener concentraciones más altas de PN debido a la mayor producción cardíaca en respuesta a mecanismos contrarreguladores bidireccionales entre el corazón y riñón, pero también como resultado de un aclaramiento renal disminuido⁷¹. Aunque la evidencia actual sugiere que la eliminación renal de NTproBNP se mantiene hasta que el FGe está moderadamente reducido⁶⁵, en la presente tesis doctoral hemos observado una correlación negativa fuerte entre los niveles de NTproBNP y el FGe, siendo ésta especialmente evidente en el extremo más bajo del FGe ($<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$). Por tanto, es posible que las concentraciones plasmáticas de NTproBNP en pacientes con enfermedad renal avanzada pierdan especificidad para reflejar el incremento en el estrés parietal y, por tanto, su capacidad predictiva en

términos pronósticos se vea comprometida a medida que se reduce el aclaramiento renal de estos péptidos.

A diferencia del NTproBNP, las concentraciones elevadas de CA125 podrían estar capturando la contribución de la IC derecha y las consecuencias de la congestión tisular. De hecho, en publicaciones previas de nuestro grupo se ha demostrado que el CA125 es un biomarcador útil para planificar la duración de la hospitalización. Pacientes con niveles más altos de CA125 pueden beneficiarse de hospitalizaciones más prolongadas y una transición más lenta de diuréticos intravenosos a orales⁷². Este aspecto es especialmente relevante en el subconjunto de pacientes con FGe severamente reducido, en quienes los médicos a menudo prescriben dosis insuficientes de diuréticos o interrumpen prematuramente la terapia diurética debido a preocupaciones sobre el potencial desarrollo de eventos adversos y empeoramiento de la función renal⁴². No obstante, en este escenario clínico particular, se ha demostrado que el CA125 es útil para guiar la intensidad de la terapia diurética⁴³. En el ensayo clínico IMRPOVE-HF, el grupo guiado por los niveles de CA125 recibió una dosis de furosemida más alta cuando los niveles de CA125 eran >35 U/mL en comparación con el grupo aleatorizado a tratamiento convencional (no guiado por este biomarcador) (660 mg vs. 320 mg de furosemida

intravenosa durante 72 h). Dicho enfoque se tradujo en un mayor volumen de diuresis, una mejora temprana en los parámetros clínicos y de función renal a las 72 h, y una tendencia hacia un menor riesgo de eventos adversos clínicos a los 30 días⁴³.

Al igual que ocurre con los PN, existen ciertos aspectos biológicos inherentes al CA125 que potencialmente podrían influir en la interpretación de este biomarcador. El CA125 es una glicoproteína de muy alto peso molecular (aproximadamente 22000 aminoácidos) que requiere cierto tiempo desde que se produce el estímulo para su síntesis hasta que finalmente puede ser detectada en el torrente sanguíneo (efecto retardado)³⁸. Así pues, es posible obtener valores normales en pacientes con un inicio abrupto de los síntomas (por ejemplo, situación de edema agudo de pulmón). Además, durante los días siguientes a una descompensación, los niveles de CA125 pueden permanecer estables o incluso aumentar, lo que hace que las mediciones seriadas durante los primeros días (<7 días desde la primera determinación) no sean útiles para capturar información sobre la respuesta aguda a la terapia (vida media larga)⁷³.

Así, aunque tanto NTproBNP como CA125 son biomarcadores muy útiles para la toma de decisiones clínicas en pacientes con síndrome

cardiorrenal tipo 1, las limitaciones/debilidades descritas sugieren la necesidad de explorar otros biomarcadores adicionales.

5.3 Otros biomarcadores de interés clínico en pacientes con síndrome cardiorrenal tipo 1

5.3.1 Impacto pronóstico de la concentración de sodio urinario en pacientes con síndrome cardiorrenal tipo 1.

Varios estudios observacionales y subanálisis de ensayos clínicos respaldan la asociación entre una natriuresis inadecuada tras la administración de diuréticos de asa y una respuesta diurética subóptima, incrementando el riesgo de mortalidad global y rehospitalización por IC⁷⁴⁻⁷⁷. Además, se ha establecido que una excreción urinaria elevada de sodio y un balance neto negativo de sodio se relacionan con mejores desenlaces clínicos, contrariamente a un balance neto negativo de líquidos⁷⁵.

Conforme se detalla en la sección de resultados, los hallazgos obtenidos en la presente tesis doctoral refuerzan la importancia pronóstica de una evaluación temprana del NaU para predecir el riesgo de muerte por todas las causas en pacientes con síndrome cardiorrenal tipo 1. Además, este es el primer estudio en revelar una asociación entre concentraciones

bajas de NaU y una mayor carga de rehospitalizaciones totales. Como novedad, se añade el valor pronóstico del NaU a las 24 horas de la primera determinación en función del valor basal. De forma interesante, los cambios en el NaU a las 24 horas aportan información pronóstica adicional únicamente en el subgrupo de pacientes con una concentración baja de NaU al ingreso (NaU absoluto ≤ 50 mmol/l). En su conjunto, estos hallazgos sugieren que una única determinación de NaU al ingreso puede ser suficiente para identificar a los pacientes con mayor riesgo de eventos adversos en el seguimiento. La monitorización seriada de NaU durante la hospitalización podría proporcionar datos pronósticos complementarios, especialmente en pacientes que presentan valores bajos de NaU al ingreso.

La evaluación seriada del NaU durante una hospitalización por ICA es útil para monitorizar la respuesta y guiar la intensidad del tratamiento diurético. De hecho, las actuales guías de práctica clínica recomiendan una evaluación temprana y seriada del NaU en pacientes ingresados por ICA como parte de un algoritmo escalonado⁷. Según ese documento, un NaU $<50-70$ mmol/l 2 h después de la dosis inicial de diuréticos del asa debería alertar a los clínicos sobre la posible resistencia a la terapia diurética y motivar la intensificación del régimen terapéutico⁷. Aunque esta “prueba de esfuerzo tubular” es conceptualmente atractiva y se traduce en mayor

natriuresis y diuresis durante las primeras 24-48 horas de estancia hospitalaria, aún no hay evidencia robusta que respalde su impacto en la descongestión y la reducción de eventos clínicos a corto plazo⁷⁸.

Adicionalmente, la dinámica longitudinal del NaU debe interpretarse considerando varios factores. En primer lugar, una vez que se ha reducido la sobrecarga de volumen extracelular, la concentración urinaria de sodio disminuye de forma progresiva (la natriuresis disminuye para permitir que la excreción de sodio vuelva a ser igual a la ingesta - fenómeno de frenado-). Aunque este fenómeno es frecuentemente desadaptativo en pacientes con ICA (retención de sodio en el contexto de una congestión persistente), puede ser difícil determinar si la disminución del NaU observada indica resistencia al tratamiento diurético o, por el contrario, representa una respuesta fisiológica a la contracción del volumen extracelular. Por otro lado, la implementación sistemática de una evaluación seriada de las concentraciones de NaU puede resultar difícil implementar en la práctica clínica diaria. Por el contrario, tal y como se ha detallado en la sección de resultados de la presente tesis doctoral, su evaluación puntual al ingreso sigue siendo informativa y relevante desde el punto de vista pronóstico, y permite identificar a aquellos pacientes en quienes una evaluación repetida durante las primeras horas puede ofrecer

información pronóstica relevante. Por el contrario, en aquellos con NaU >50 mmol/l, los cambios precoces no ofrecen información adicional para definir mejor el riesgo del paciente.

5.3.2 ST2 soluble y eficiencia diurética en pacientes con síndrome cardiorrenal tipo 1.

El objetivo principal en la mayoría de pacientes ingresados por ICA se centra en alcanzar la euvolemia, utilizando principalmente diuréticos. No obstante, y teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de la sobrecarga de volumen en términos de su presentación y distribución, el ajuste de dosis y la monitorización de la terapia diurética continúan siendo un problema clínico no resuelto. Éste último aspecto es especialmente relevante en la población con disfunción renal concomitante, en quienes habitualmente se prescriben dosis insuficientes de diuréticos por temor al desarrollo de eventos adversos y empeoramiento de la función renal.

En la práctica diaria, el control de la descongestión se basa mayormente en los cambios clínicos (signos/síntomas de congestión), peso y volumen de diuresis. Sin embargo, estos parámetros en general son poco precisos y tardan en estar disponibles. En este sentido, y teniendo en cuenta el mecanismo de acción de los diuréticos, la evaluación de la natriuresis

mediante el NaU es actualmente el método bioquímico de elección para monitorizar y guiar la terapia diurética. No obstante, tal como se ha discutido en el apartado anterior, el NaU presenta una serie de limitaciones logísticas que limitan su implementación en la práctica clínica diaria. En este sentido, y desde un punto de vista conceptual, disponer de un biomarcador en el momento de la admisión del paciente que identifique a individuos en riesgo de resistencia diurética puede ser clínicamente relevante y plausible desde el punto de vista logístico.

En pacientes con ICA, se ha observado un aumento en los niveles circulantes de sST2, lo cual se asocia con un mayor riesgo de resultados clínicos adversos⁴⁴. La evidencia disponible hasta la fecha sugiere que los niveles de sST2 están fuertemente influenciados por las contribuciones dinámicas de los pulmones y las células endoteliales vasculares activadas, en respuesta a señales hemodinámicas e inflamatorias^{47,79}. En este contexto, y considerando el papel preponderante de la congestión venosa sistémica, la inflamación y la activación neurohormonal en la retención de sodio y agua, surge la hipótesis de que el sST2 podría ser un marcador potencial de resistencia diurética, uniendo los dominios de la hemodinámica, la inflamación y la respuesta neurohormonal en un marcador medible y accesible.

Conforme se detalla en la sección de resultados, en la presente tesis doctoral se ha identificado que una determinación única y temprana de sST2 es útil como predictor independiente de eficiencia diurética durante las primeras 72 horas de estancia hospitalaria. La relación entre los niveles de sST2 y la eficiencia diurética fue negativa y no lineal, mostrando una menor eficiencia diurética en pacientes con valores más altos de sST2. A la luz de nuestros resultados, proponemos que valores más bajos de sST2 podrían tener una mayor precisión para prever una respuesta diurética adecuada.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este estudio es pionero en respaldar la asociación entre sST2 y la respuesta diurética en pacientes con ICA y disfunción renal concomitante. Estos hallazgos sugieren que el sST2 podría ser un biomarcador útil de congestión venosa sistémica y podrían tener implicaciones prácticas significativas para guiar la optimización de la terapia descongestiva en pacientes con ICA, especialmente en presencia de disfunción renal. En segundo lugar, nuestro estudio reafirma el impacto pronóstico negativo a largo plazo de una baja eficiencia diurética. Tercero, observamos que la eficiencia diurética varió sustancialmente entre los pacientes y no se pudo predecir con precisión por un único marcador. La incorporación de parámetros clínicos, marcadores

subrogados de congestión y métricas de la respuesta natriurética mejoraron sustancialmente la predicción de la eficiencia diurética.

5.4 Perspectivas futuras

Los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral nos han permitido profundizar en el impacto pronóstico del síndrome cardiorrenal tipo 1 y en las debilidades y fortalezas de distintos biomarcadores actualmente disponibles relacionados con el pronóstico y monitorización de estos pacientes.

En el futuro, esta línea de investigación debería continuar en 4 aspectos fundamentales:

1) Búsqueda de nuevos biomarcadores y validación de resultados previos.

En la constante evolución de la medicina cardiovascular, la identificación y validación de nuevos biomarcadores ocupa un espacio central, siendo fundamental para mejorar la estratificación del riesgo, el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con IC. Se anticipa un enriquecimiento en la investigación orientada a descubrir marcadores más sensibles y específicos, que puedan ofrecer una interpretación más detallada de la fisiopatología subyacente y la progresión de la enfermedad.

Además, la integración de tecnologías avanzadas, como la bioinformática y la genómica, podría catalizar la identificación de biomarcadores genéticos y proteómicos emergentes. Estos avances se traducirían en un enfoque más personalizado del tratamiento, dirigido por perfiles de biomarcadores específicos que reflejan la heterogeneidad de la IC.

La validación de los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral es esencial para confirmar la aplicabilidad clínica, la precisión y la consistencia de los biomarcadores aquí evaluados. En este proceso, los ensayos clínicos multicéntricos y estudios longitudinales jugarán un papel crucial, contribuyendo a una evaluación robusta y replicable en diferentes poblaciones y contextos clínicos.

2) Desarrollo de puntuaciones de riesgo mediante una estrategia multimarcador

La estratificación del riesgo en pacientes con ICA y disfunción renal concomitante puede ser significativamente optimizada mediante el desarrollo de puntuaciones de riesgo basadas en una estrategia multimarcador. Esta aproximación permitiría una evaluación holística y personalizada, considerando la complejidad y la heterogeneidad de la enfermedad. La integración de varios biomarcadores en modelos predictivos podría proporcionar una precisión diagnóstica y pronóstica

superior, permitiendo identificar subgrupos de pacientes con características y necesidades clínicas específicas. Además, estas puntuaciones multimarcador podrían facilitar decisiones clínicas desde la identificación temprana de pacientes en riesgo hasta la optimización de intervenciones terapéuticas. La evolución en este campo estará marcada por la innovación metodológica y tecnológica, y la adaptación a las nuevas evidencias emergentes.

3) Incorporación de técnicas de imagen más allá de la ecocardiografía

La ecografía destaca como una herramienta esencial en la evaluación y monitorización de la IC, ofreciendo información en tiempo real sobre la dinámica cardíaca y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. En este marco, la innovación y la adaptabilidad son cruciales, con técnicas emergentes como la ecografía venosa (VExUS) y la ecografía pulmonar consolidándose como puentes hacia un entendimiento más profundo y una intervención más precisa.

4) Desarrollo de modelos organizativos y de gestión que favorezcan un enfoque multidisciplinar e integrador

La optimización del tratamiento en pacientes cardiorrenales se ha convertido en un foco primordial, dada la complejidad inherente y la

interconexión de los sistemas involucrados. Una de las prioridades cruciales radica en el desarrollo e implementación de vías clínicas específicas, estructuradas y coherentes para guiar el manejo clínico eficaz.

La identificación de pacientes en mayor riesgo de eventos adversos a través de biomarcadores es una pieza clave, pero la transición de esta información a intervenciones terapéuticas específicas, efectivas y oportunistas es donde se puede lograr un impacto significativo. Aquí, las vías clínicas específicas, que son protocolos sistemáticos y basados en evidencia, desempeñan un papel esencial.

La personalización del tratamiento, basada en las características individuales del paciente, los biomarcadores y los resultados de la ecografía, es fundamental. Las vías clínicas específicas permiten una adaptación precisa del tratamiento, desde la selección de medicamentos hasta la dosificación y el monitoreo. Esto no solo mejora la efectividad clínica, sino que también minimiza los riesgos asociados con las intervenciones terapéuticas.

En este paradigma, la colaboración multidisciplinar se convierte en un pilar. La integración de cardiólogos, nefrólogos, enfermeros especializados, y otros profesionales de la salud es esencial para una visión holística y un manejo efectivo del paciente cardiorrenal. Este enfoque

integrado, respaldado por vías clínicas claras y protocolos basados en la evidencia, tiene el potencial de transformar el panorama del tratamiento cardiorrenal, marcando el camino hacia resultados mejorados, una mayor calidad de vida para los pacientes y una atención más eficiente y efectiva.

5.4 Limitaciones

La presente tesis doctoral, elaborada como compendio de publicaciones, tiene como limitaciones comunes a todos los estudios realizados los siguientes aspectos principales: En primer lugar, es un registro observacional, en el que pueden incurrir circunstancias específicas o diversos sesgos inherentes a las particularidades de los pacientes con ICA incluidos en nuestro centro. En segundo lugar, solo incluimos pacientes con ICA, por lo que nuestras conclusiones no se aplican a pacientes con IC crónica estable. En tercer lugar, la adjudicación de la causa específica de muerte se realizó principalmente mediante la revisión del historial del paciente, lo que puede introducir algún error en las estimaciones de riesgo competitivo. En cuarto lugar, solo una minoría de pacientes tuvo mediciones repetidas de los biomarcadores evaluados durante el ingreso, por lo que no podemos analizar el efecto de la descongestión en la interacción entre los cambios dinámicos entre el FGe y los resultados. En

quinto lugar, usamos solo el FGe como un marcador de la función renal, lo que podría limitar la precisión de los resultados. Por último, los tamaños de la muestra difieren entre los distintos estudios realizados. Las limitaciones específicas de cada estudio se detallan en el apartado de limitaciones de cada uno de los manuscritos publicados.

6. CONCLUSIONES

Los artículos científicos que conforman esta tesis doctoral, desarrollando una línea de investigación en biomarcadores relacionados con el pronóstico en pacientes con ICA y disfunción renal concomitante, han mostrado las limitaciones y fortalezas de diversos biomarcadores disponibles en la práctica clínica y como se puede potenciar la utilidad de cada uno de ellos.

La mayoría de estos biomarcadores son de fácil obtención y forman parte de la monitorización convencional realizada habitualmente en práctica diaria al paciente con ICA y disfunción renal concomitante.

Las principales conclusiones de esta tesis doctoral se resumen en los siguientes puntos:

- 1) La presencia de enfermedad renal crónica avanzada (definida como $\text{FGe} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) es frecuente en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda (ICA) y se asocia con una mayor carga de mortalidad y morbilidad a largo plazo.
- 2) Aunque se han descrito múltiples biomarcadores útiles para evaluar el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, muchos de ellos no están disponibles en la práctica

clínica. El uso combinado de NTproBNP y CA125 está justificado, ya que ambos están ampliamente disponibles y consistentemente se ha demostrado su asociación con el pronóstico. Además, nuestros hallazgos indican que los principales factores asociados con ambos biomarcadores difieren, lo que impide una superposición considerable en su predicción clínica. En este sentido, el NTproBNP es un biomarcador que refleja predominante la gravedad de la IC izquierda. Por el contrario, el CA125 es especialmente útil en pacientes con ICA de predominio derecho, particularmente en aquellos con una FEVI preservada y congestión sistémica

- 3) En pacientes con ICA y disfunción renal asociada, el CA125 supera al NTproBNP en la predicción de eventos clínicos adversos. En este contexto particular, nuestros datos respaldan la inclusión de CA125 como un biomarcador de utilidad clínica para la estratificación del riesgo.
- 4) En pacientes con ICA y disfunción renal, una determinación única y precoz de NaU identifica a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa y reingresos. Los cambios en el NaU a las 24 horas aportan

información pronóstica sobre los valores de basales cuando el NaU inicial es bajo (≤ 50 mmol/l).

- 5) En pacientes con ICA y disfunción renal, los niveles circulantes de sST2 estuvieron asociados de manera independiente y negativa con una pobre respuesta diurética, tanto a las 24 como a las 72 horas. Un enfoque multiparamétrico que incluya parámetros clínicos, biomarcadores de congestión venosa y sistémica (CA125, sST2) y métricas de respuesta natriurética (NaU) representan la mejor estrategia para predecir la eficiencia diurética.

Futuros estudios tendrán que confirmar nuestros hallazgos y contribuir a mejorar la comprensión de la fisiopatología que subyace a los mismos. A su vez, futuros estudios deberán valorar las posibles implicaciones terapéuticas que se derivan de estos resultados, para guiar o contribuir al tratamiento de los pacientes con ICA y disfunción renal asociada.

7. ANEXO 1

Long-Term Prognostic Impact of Estimated Glomerular Filtration Rate on Admission in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure

Rafael de la Espriella^a Jorge Navarro^b Anna Mollar^a Luis D'Marco^c
Patricia Palau^{a,b} Gema Miñana^{a,b} Pau Llácer^d Enrique Santas^a
Raquel Heredia^a Miguel González^{b,c} José Luis Górriz^{b,c} Pau Codina^{e,f}
Javier Díez^{g,h} Antoni Bayés-Genís^{e,f,h} Julio Núñez^{a,b,h}

^aCardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ^bDepartment of Medicine, Universitat de Valencia, Valencia, Spain; ^cNephrology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de Valencia, Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain; ^dInternal Medicine Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ^eCardiology Department and Heart Failure Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ^fDepartment of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; ^gProgram of Cardiovascular Diseases, Center of Applied Medical Research, University of Navarra, Pamplona, Spain; ^hCentro de investigación biomédica en red (CIBER) Cardiovascular, Madrid, Spain

Keywords

Acute heart failure · Glomerular filtration rate · Mortality · Prognosis · Readmissions

Abstract

Introduction: Although small-sample size studies have shown that basal alterations of estimated glomerular filtration rate (eGFR) are related to short- and mid-term higher mortality in acute heart failure (AHF), there is scarce information on the influence of an altered eGFR on long-term mortality and readmissions. Therefore, this multicenter study sought to investigate the relationship between eGFR on admission for AHF and both long-term mortality and readmissions in a large sample of patients. **Methods:** We retrospectively evaluated 4,595 patients consecutively discharged after admission for AHF at three tertiary-care hospitals from

January 1, 2008, to January 1, 2020. To investigate the effect of eGFR on admission with long-term morbimortality, we stratified the patients according to four eGFR categories: <30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (G4 and G5 patients, $n = 534$), $30–44$ mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (G3b patients, $n = 882$), $45–59$ mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (G3a patients, $n = 1,080$), and ≥ 60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (G1 and G2 patients, $n = 2,099$). eGFR was calculated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation within the first 24 h following admission. **Results:** At a median follow-up of 2.20 years, multivariate analyses revealed that compared to G1 and G2 patients, G4 and G5 patients exhibited a higher risk of all-cause (HR = 1.15, 95% CI: 0.01–1.30, $p = 0.020$) and cardiovascular (CV) (HR = 1.20, 95% CI: 1.04–1.39, $p = 0.013$) mortality. Similarly, multivariate analyses also showed that the lower the eGFR, the higher the risk of readmissions. In fact, compared to G1 and G2 patients, G4 and G5 patients displayed signifi-

Karger@karger.com
www.karger.com/crm

© 2022 The Author(s).
Published by S. Karger AG, Basel

Karger
OPEN ACCESS

This is an Open Access article licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>), applicable to the online version of the article only. Usage and distribution for commercial purposes requires written permission.

Correspondence to:
Julio Núñez, yulnunez@gmail.com

Downloaded from <http://www.karger.com/Article-pdf/124/1/179/000526105.pdf> by guest on 12 October 2023

cantly increased incident rate ratios of total all-cause (28%), CV (26%), and HF-related (30%) readmissions. **Conclusion:** Data from this large study provide evidence that an eGFR below $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ on admission could be an independent predictor for long-term mortality and readmissions in patients with AHF.

© 2022 The Author(s).
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Acute heart failure (AHF) is often accompanied by multiple comorbidities, which adversely affect outcomes and may complicate management [1]. Among them, chronic kidney disease (CKD) is one of the most relevant comorbidities, affecting up to 50% of AHF patients with either a preserved or reduced ejection fraction [2, 3]. In addition to impaired baseline kidney function, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is highly dynamic during worsening heart failure (HF) episodes, with substantial individual heterogeneity in eGFR trajectories during hospitalization [4]. Nonetheless, such heterogeneity in eGFR does not appear to provide additional prognostic information to baseline eGFR [4]. Furthermore, there is scarce information on the influence of reduced eGFR on admission and long-term prognosis in patients with AHF, with few small retrospective studies focused on short-term mortality [5]. Thus, this multicenter study sought to investigate the relationship between eGFR on admission for AHF and both long-term mortality and readmissions in a large sample of patients.

Methods

We retrospectively evaluated a consecutive cohort of 4,812 patients admitted with AHF at three tertiary-care hospitals in Valencia, Spain, from January 1, 2009, to January 1, 2020. All patients with a final diagnosis of AHF (either new-onset or decompensated chronic HF) as the principal diagnosis were eligible. After the exclusion of 217 in-hospital deaths during the index admission, the final study sample included 4,595 patients. Data were collected on patient demographics, medical history, vital signs, and physical examination at presentation, laboratory tests, 12-lead electrocardiogram, echocardiographic parameters, and treatments at discharge, using pre-established registry questionnaires. This study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the local institutional review committees.

Biomarkers were assessed together within the first 24 h after admission and analyzed in the local laboratory at each center. eGFR was calculated based on the creatinine levels using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation [6].

Patients who died during index admission were excluded from this analysis. For the remaining cohort, patient follow-up continued until death through January 1, 2020. After discharge, a multidisciplinary HF team followed patients in close collaboration with primary care physicians. Based on the first evaluation and treatment upon discharge, therapeutic strategies and monitoring were individualized according to clinical guidelines.

After discharge, all-cause deaths, cardiovascular (CV) deaths, and the total burden of rehospitalizations (all-cause, CV-, and HF-related admissions) were registered. Deaths of CV etiology included sudden death, HF death, and deaths attributable to other cardiovascular causes (such as myocardial infarction, stroke, etc.) [7]. Unknown causes of death were those that could not be classified as CV or non-CV due to limited information (the only available information was "patient died") and were also considered CV deaths [7]. Only unplanned readmissions were included. HF-related readmissions were those in which worsening HF or AHF was the primary diagnosis at discharge. CV related were those admissions due to worsening HF, acute myocardial infarction, unstable angina, stroke or transient ischemic attack, cardiac arrhythmias, or peripheral artery disease. Information regarding patients' survival status was ascertained at each hospitalization, during office visits, or through a review of electronic medical records. The person in charge of endpoint adjudications was blinded to the exposure variable and patients' clinical data.

Patients were stratified according to eGFR categories into four clinical strata: $<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (G4 and G5 categories); $30\text{--}44 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (G3b category); $45\text{--}59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (G3a category); and $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (G1 and G2 categories) [8]. Continuous variables are presented as mean ($\pm$ standard deviation) or median (interquartile range), as appropriate. Categorical variables are expressed as percentages. Comparisons across eGFR categories were performed by χ^2 test for categorical variables. For continuous variables, one-way analysis of variance and Kruskal-Wallis test were used for those variables with a parametric and nonparametric distribution, respectively.

The association of variables with time to all-cause mortality (AC mortality) was assessed using multivariate Cox proportional-hazard regression models. For estimating the multivariate risk of CV death, we used a Fine and Gray regression model by accounting for other causes of death as competing events. Risk estimates for the Cox and the Fine and Gray analyses were expressed as hazard or sub-distribution hazard ratios, respectively, with their 95% confidence intervals (95% CIs). A descriptive analysis of recurrent events was performed by counting the number of hospitalizations during follow-up. Crude incidence rates (expressed as the number of readmissions per 100 person-years) were calculated for every readmission endpoint. For recurrent events, we used bivariate negative binomial regression models that simultaneously model the number of readmissions (as counts) and mortality (as a terminal event). Regression estimates for both outcomes are mutually adjusted utilizing shared frailty (accounting for the positive correlation between the two outcomes) [9]. Estimates of risk were expressed as incidence rate ratios. For the multivariate regression models, candidate covariates were chosen based on prior medical knowledge/biological plausibility independent of their p value. The linearity assumption for all continuous variables was simultaneously tested, and the variable transformed, if appropriate, with fractional polynomials. Then, reduced and parsimonious models were derived by using backward stepwise selection. Discriminative

Downloaded from <https://www.karger.com/Article-pdf/524179/370403/000526105.pdf> by guest on 12 October 2023

Table 1. Baseline characteristics across eGFR categories

Variable	G1 and G2 (eGFR ≥60 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²) N = 2,099	G3a (eGFR 45–59 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²) N = 1,080	G3b (eGFR 30–44 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²) N = 882	G4 and G5 (eGFR <30 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²) N = 534	p value
Demographics and medical history					
Age, years	70.1 (12.3)	76.4 (9.2)	77.9 (8.5)	77.9 (8.5)	<0.001
Male	1,174 (55.9)	583 (54.0)	433 (49.1)	258 (48.3)	<0.001
First HF admission	1,581 (75.3)	708 (65.6)	537 (60.9)	322 (60.3)	<0.001
NYHA III–IV	264 (12.6)	169 (15.6)	192 (21.8)	142 (26.6)	<0.001
DM	841 (40.1)	480 (44.4)	407 (46.1)	281 (52.6)	<0.001
Hypertension	1,516 (72.2)	901 (83.4)	748 (84.8)	478 (89.5)	<0.001
Ischemic heart disease	583 (27.9)	399 (37.1)	329 (37.3)	218 (41.0)	<0.001
Charlson's index*	1.0 (0.0, 2.0)	2.0 (1.0, 3.0)	3.0 (1.0, 4.0)	4.0 (3.0, 5.0)	<0.001
Vital signs; electrocardiogram, echocardiogram					
Heart rate, bpm	99.6 (27.3)	96.8 (28.5)	91.5 (27.6)	88.6 (25.4)	<0.001
SBP, mm Hg	145.7 (29.9)	143.9 (32.0)	141.9 (31.7)	141.3 (31.1)	<0.001
DBP, mm Hg	83.2 (18.5)	79.7 (19.4)	76.5 (18.4)	74.1 (16.6)	<0.001
Atrial fibrillation	952 (45.4)	522 (48.3)	399 (45.2)	239 (44.8)	0.354
LVEF*	49.1 (15.6)	50.0 (14.7)	50.8 (15.0)	50.8 (14.8)	0.011
HF phenotype					
HFref	718 (34.2)	328 (30.4)	252 (28.6)	140 (26.2)	0.002
HFmEF	277 (13.2)	156 (14.4)	132 (15.0)	95 (17.8)	
HFpEF	1,104 (52.6)	596 (55.2)	498 (56.5)	299 (56.0)	
Blood tests					
Creatinine, mg/dL	0.9 (0.2)	1.2 (0.2)	1.5 (0.3)	2.5 (1.0)	<0.001
BUN, mg/dL	24.9 (9.3)	31.6 (10.3)	38.4 (13.6)	52.9 (18.6)	<0.001
Serum sodium, mEq/L	138.4 (4.3)	138.6 (4.4)	138.6 (4.5)	138.1 (4.6)	0.038
Serum potassium, mEq/L	4.2 (0.5)	4.3 (0.5)	4.5 (0.7)	4.6 (0.7)	<0.001
Hemoglobin, g/dL	12.9 (1.9)	12.5 (1.9)	12.1 (2.0)	11.4 (1.8)	<0.001
CA125* U/mL	490 (21.4, 115.0)	505 (21.8, 115.0)	48.8 (22.4, 104.0)	50.6 (25.0, 102.0)	0.818
NT-proBNP*, pg/mL	2,514.0 (1,368.0, 4,713.6)	3,580.6 (2,117.2, 6,649.4)	4,888.9 (2,625.0, 8,830.0)	8,337.0 (4,702.2, 15,779.7)	<0.001
Treatment at discharge					
RASI	1,547 (73.7)	774 (71.7)	549 (62.2)	254 (47.6)	<0.001
Beta-blockers	1,505 (72.3)	761 (70.7)	582 (66.4)	359 (68.4)	0.011
MRA	975 (46.5)	469 (43.4)	340 (38.5)	143 (26.8)	<0.001
Diuretics	1,582 (75.2)	1,042 (96.8)	863 (98.3)	506 (95.3)	<0.001
FED, mg	600 (400, 800)	800 (400, 800)	800 (400, 800)	800 (400, 1200)	<0.001

Data given as n (%), mean (SD), or median (IQR)*. eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; NYHA, New York Heart Association; DM, diabetes mellitus; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BUN, blood urea nitrogen; CA125, carbohydrate antigen 125; NT-proBNP, amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; HFref, heart failure with reduced ejection fraction; HFmEF, heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; RASI, renin-angiotensin system inhibitors; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; FED, furosemide-equivalent doses.

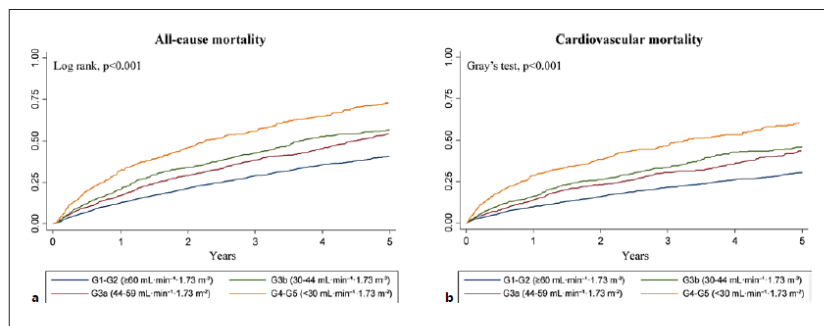


Fig. 1. a Kaplan-Meier estimates and cumulative incidence plots for AC mortality according to estimated glomerular filtration rate (eGFR) categories (as defined in the text). **b** Kaplan-Meier estimates and cumulative incidence plots for cardiovascular mortality according to eGFR categories (as defined in the text).

abilities of the multivariate models were evaluated with Harrell's c-statistics. The final multivariate model for AC mortality included the following covariates: age, gender, prior HF admission, type 2 diabetes, heart rate, systolic blood pressure, left ventricular ejection fraction (LVEF), hemoglobin, amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), antigen carbohydrate 125, and treatment at discharge (furosemide-equivalent doses, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, and renin-angiotensin system inhibitors). The same set of covariates was used to estimate the multivariate risk of CV death, number of hospitalizations for all causes, CV-related causes, and HF-related causes.

We set a two-sided p value of <0.05 as the threshold for statistical significance. Stata 15.1 (Stata Statistical Software, Release 15 [2017]; StataCorp LP, College Station, TX, USA) was used for this analysis.

Results

The total cohort's mean age was 74 ± 11.2 years, 46.7% were female, and 54.3% had HFpEF. The mean of blood urea nitrogen, creatinine, and eGFR was 32.3 ± 14.9 mg/dL, 1.3 ± 0.7 mg/dL, and 58.3 ± 22.9 mL·min⁻¹·1.73 m⁻², respectively.

The distribution of the sample across eGFR categories was 2,149 (45.7%) G1 and G2 categories, 1,080 (23.5%) G3a category, 882 (19.2%) G3b category, and 534 (11.6%) G4 and G5 categories. As shown in Table 1, patients with eGFR categories G4 and G5 had a worse baseline risk profile. The majority of these patients were women, with a higher prevalence of T2DM and hypertension. Further-

more, 56% had preserved LVEF, presented worst New York Heart Association (NYHA) functional class, showed higher NT-proBNP values, and lower Hb levels. Likewise, these patients were less likely to be treated with renin-angiotensin system inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonist.

At a median follow-up of 2.20 years (p25:0.74–p75:4.71), 2,257 (15.2 per 100 person-years) and 1,611 (10.9 per 100 person-years) all-cause and CV deaths were registered in those discharged alive from the hospitalization index ($n = 4,595$), respectively. Kaplan-Meier and cumulative incidence function plots showed higher risk in eGFR categories G4 and G5 (Fig. 1a, b). Compared to those with eGFR categories G1 and G2, multivariate analyses showed that, after adjusting for established prognosticators and total rehospitalizations, the subset of patients with eGFR categories G4 and G5 remained associated with the higher risk of all-cause (hazard ratio [HR] = 1.15, 95% CI: 1.02–1.30, $p = 0.020$) and CV mortality (HR = 1.20, 95% CI: 1.04–1.39, $p = 0.013$) (Fig. 2). Patients with eGFR categories G3b and G3a did not show an adjusted increase of risk of all-cause (HR = 0.98, 95% CI: 0.89–1.08, and HR = 1.00, 95% CI: 0.91–1.10, respectively) and CV mortality (HR = 1.02, 95% CI: 0.90–1.15, and HR = 1.02, 95% CI: 0.90–1.17), respectively (Fig. 2).

We registered 9,281, 5,387, and 4,139 total all-cause, CV-related, and HF-related readmissions in 3,145, 2,346, and 1,880 patients during the follow-up, respectively. There was a stepwise increase in the risk of recurrent total

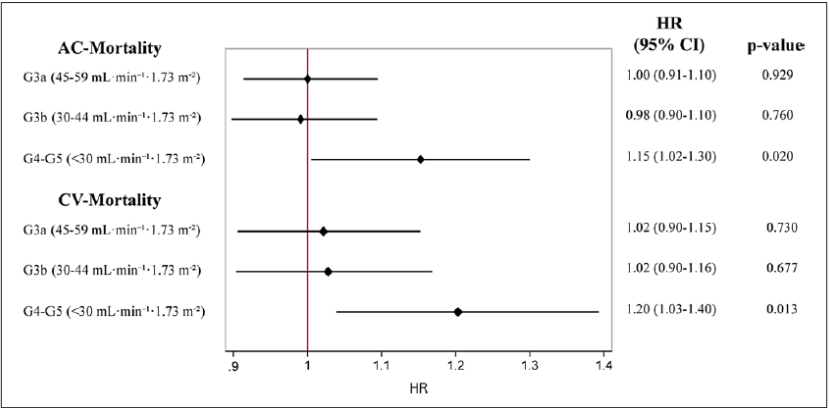


Fig. 2. Adjusted estimate risk of AC mortality and CV mortality across estimated glomerular filtration rate (eGFR) categories (as defined in the text). AC mortality, all-cause mortality; CV mortality, cardiovascular-related mortality; HR, hazard ratio.

all-cause, CV-related, and HF-related hospitalizations when moving from lower to higher GFR categories (Table 2). Multivariate analyses adjusting for established CV risk factors and controlling for death as a competing event confirmed that the higher the eGFR category, the higher the risk of total all-cause, CV-related, and HF-related readmissions (Fig. 3). Specifically, compared to patients with eGFR categories G1 and G2, those with eGFR categories G4 and G5 displayed a significantly increased risk up to 28%, 26%, and 30% of total all-cause, CV-related, and HF-related readmissions, respectively.

Discussion

In this large contemporary cohort of patients hospitalized for AHF, we identify three major findings: (1) Approximately 12% of patients had eGFR categories G4 and G5 at admission. (2) Patients with eGFR categories G4 and G5 were significantly and independently associated with higher long-term mortality. (3) Despite this increased risk of death, patients with lower eGFR categories on admission (particularly G4 and G5) also had an increased risk of total all-cause, CV-related, and HF-related readmissions.

Table 2. Rates of all-cause and the specific cause of readmission across eGFR categories

All-cause readmissions	
G1-G2 (eGFR ≥60 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	67.5 × 100 person-year
G3a (eGFR 45–59 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	94.5 × 100 person-year
G3b (eGFR 30–44 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	113 × 100 person-year
G4-5 (eGFR <30 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	147 × 100 person-year
CV readmissions	
G1-G2 (eGFR ≥60 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	38.8 × 100 person-year
G3a (eGFR 45–59 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	58.2 × person-year
G3b (eGFR 30–44 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	71.5 × person-year
G4-5 (eGFR <30 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	92.5 × person-year
HF readmissions	
G1-G2 (eGFR ≥60 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	29.4 × 100 person-year
G3a (eGFR 45–59 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	47.1 × 100 person-year
G3b (eGFR 30–44 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	60.4 × 100 person-year
G4-5 (eGFR <30 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	78.7 × 100 person-year

eGFR, estimated glomerular filtration rate.

HF and CKD frequently coexist as a consequence of overlapping pathophysiology (i.e., CRS) [10, 11] or as a result of shared cardiometabolic risk factors that drive both disease states in parallel [12, 13]. In the current study, eGFR categories G4 and G5 at admission were pre-

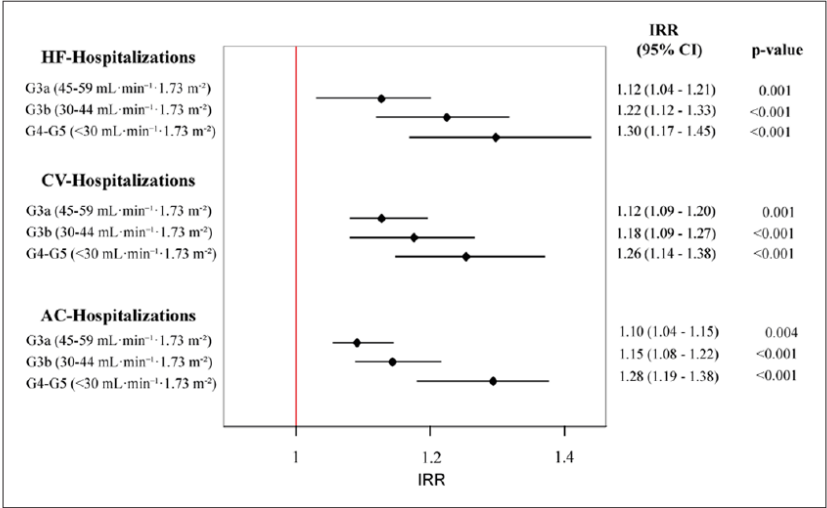


Fig. 3. Adjusted estimate risk of recurrent admissions across estimated glomerular filtration rate (eGFR) categories (as defined in the text). AC hospitalizations, total all-cause readmissions; CV readmissions, cardiovascular-related readmissions; HF readmissions, heart failure-related readmissions; IRR, incidence rate ratio.

dominantly observed in patients with a worst NYHA functional class and higher NT-proBNP values. Although these findings cannot reveal the exact pathophysiological mechanisms behind them, we speculate that some of the connection is related to the inability of the more diseased kidneys to handle the myriad of hemodynamic and non-hemodynamic stressors commonly present in AHF, together with the negative impact of increased left- and right-sided filling pressures on intrarenal hemodynamics. Moreover, patients with eGFR categories G4 and G5 at admission were predominantly female exhibiting a high prevalence of traditional CV risk factors (including T2DM and hypertension) and preserved LVEF. This patient population commonly have a higher prevalence of oxidative stress [14], inflammation [15], and endothelial dysfunction [16], which are well-known risk factors for kidney disease progression [17, 18]. When taken together, our results are consistent with the emerging "cardiorenal phenotype", characterized by CKD, congestion, and preserved LVEF [19].

Some studies have demonstrated that eGFR on admission independently predicts future adverse events in patients hospitalized for AHF [20–22]. Nonetheless, most of the evidence in this field has evaluated the risk using time-to-first-event methods, with AC mortality as the main terminal event [23]. However, patients with AHF and impaired eGFR commonly represent a highly comorbid population with an increased risk of recurrent admissions and in whom non-CV deaths account for a substantial proportion of deaths [24]. In these scenarios, recent initiatives advocate for a more comprehensive approach evaluating disease-specific causes of death and accounting for all hospitalizations during follow-up to provide a more "realistic" picture of the disease burden [25]. To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the total morbimortality risk profile of eGFR categories on admission in patients hospitalized for AHF through recurrent events methodology.

Consistent with previous data [23], we also found an increased risk of all-cause and CV-related mortality among

patients with AHF and impaired eGFR. Interestingly, and despite this increased risk of death, patients with AHF and eGFR categories G4 and G5 also showed a higher burden of total all cause (28%), CV related (26%), and HF related (30%) compared to patients with eGFR categories G1 and G2.

There are likely multiple and interdependent mechanisms that may explain this increased morbimortality risk burden. First, patients with the lower eGFR categories showed clinical and biochemical data of a more advanced disease, which may explain the observed increased risk. Second, the management of fluid overload in patients with AHF and eGFR categories G4 and G5 is often challenging because of the higher prevalence of diuretic resistance [26] and the common misinterpretation of creatinine changes during decongestion [5]. For instance, a moderate increase in plasma creatinine during decongestive therapy in a patient with severely impaired eGFR often prompts physicians to reduce diuretic doses, based on the false assumption that further decongestion might accelerate kidney disease or damage [27,28]. As a result of this “nephroprotective approach,” patients with eGFR categories G4 and G5 are prone to be discharged with residual congestion, which is a well-known risk factor for adverse outcomes [29]. Third, in the present cohort, the use of disease-modifying therapies was markedly lower among those with eGFR categories G4 and G5. Even though the often fluctuating and somewhat uncertain trajectory of kidney function after discharge may partially explain the low prescription rates due to concerns for side effects, the lack of solid evidence of benefit from randomized clinical trials in subjects with eGFR categories G4 and G5 is a significant barrier to its use [30]. Furthermore, the perception of limited life expectancy and competing geriatric syndromes commonly present in this patient population may also drive the underutilization of life-saving therapies. Fourth, clinical cardiologists and HF specialists often ignore additional kidney-specific risk factors, such as iron deficiency, disturbances of calcium-phosphate metabolism, and acid-base disorders, which are well-known drivers of CV and kidney disease progression [31–33].

Overall, there is a risk-treatment paradox in the management of patients with AHF and advanced CKD or kidney failure, such that patients with the highest morbimortality burden are treated with lesser disease-modifying medical therapies [34]. Therefore, patients with eGFR categories G4 and G5 suffering from an episode of AHF represent one of the most important subgroups that could benefit from cardiorenal-specific programs aimed to personalize care and reduce readmission and mortality risk burden [35].

Limitations

Our study has several limitations that need to be highlighted: (1) The present study is observational in nature and, consequently, exposed to different types of bias and residual confounding; (2) we included only patients with AHF, so our conclusions do not apply to patients with stable CHF; (3) the adjudication of the specific cause of death and readmissions was mainly done using the patient’s chart review of electronic medical records, which may introduce some error in the competing risk estimates; (4) we used only the eGFR as a marker of kidney function, which could limit the study’s precision; (5) eGFR at discharge was not available in a substantial proportion of study participants. Accordingly, we could not formally evaluate the differential prognostic value of eGFR categories between the two time-points; and (6) although the results were obtained from a large population at three different tertiary hospitals, further studies are necessary to quantify the morbimortality burden attributable to impaired kidney function in other healthcare scenarios.

Conclusions

In summary, eGFR categories G4 and G5 (representing advanced CKD and kidney failure, respectively) are frequent at admission in patients hospitalized for AHF and are associated with higher long-term mortality and morbidity burdens.

Acknowledgments

The authors thank nurses of the three hospitals.

Statement of Ethics

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Ethical Committee (approval number: 283) and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All subjects have given their written informed consent.

Conflict of Interest Statement

Rafael de la Espriella, Pau Llàcer, and Julio Núñez received board speaker fees and travel expenses from Novartis, Rovi, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, NovoNordisk, Boehringer Ingelheim, and Lilly. Antoni Bayés-Genis reports honoraria for lectures and/or consulting from Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Critical Diagnostics, Novartis, Roche Diagnostics, and Vifor. Patricia Palau received board membership fees, speaker fees, and

consulting fees from Boehringer Ingelheim, Menarini, and Novartis. Gema Miñana received speaker fees and travel expenses from Abbott. Enrique Santas received board speaker fees and travel expenses from Novartis, Rovi, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, NovoNordisk, and Boehringer Ingelheim. Jose Luis Gorritz received board membership fees, speaker fees, and consulting fees from AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Janssen, Mundipharma, Menarini, and Novonordisk. Javier Díez received board membership fees, speaker fees, and consulting fees from AstraZeneca, Bayer, and Vifor. All other authors declare no competing interests.

Funding Sources

This work was supported by Project P13/01519 in collaboration with "Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos" (SCReN) (PT13/0002/0031); co-funded by "Fondos FEDER"; unrestricted grants from "Proyectos de Investigación de Insuficiencia Cardiaca de la Sección de Insuficiencia Cardiaca 2015" and "Beca Mutual Médica 2014"; PIE15/00013; and CIBER CV 16/11/00420 and 16/11/00403. The funder has no role in the study design, data collection, analysis and modeling, interpretation of the results, and in writing the manuscript.

Author Contributions

Rafael de la Espriella, Jorge Navarro, and Julio Núñez: conception and design of the study. Julio Núñez and Rafael de la Espriella: analysis and interpretation of data and drafting the article. Anna Mollar, Luis D'Marco, Patricia Palau, Gema Miñana, Pau Llácer, Enrique Santas, Raquel Heredia, and Miguel González: acquisition of data. Antoni Bayés-Genís, José Luis Gorritz, Pau Codina, and Javier Díez: revising the article critically for important intellectual content. All authors: final approval of the version to be submitted.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

References

- Tedeschi A, Agostoni P, Pezzuto B, Corra' U, Scutrinio D, La Gioia R, et al. Role of comorbidities in heart failure prognosis part 2: chronic kidney disease, elevated serum uric acid. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(Suppl 2):35–45.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13(6):422–30.
- Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2281–93.
- Beldhuis IE, Streng KW, van der Meer P, Ter Maaten JM, O'Connor CM, Metra M, et al. Trajectories of changes in renal function in patients with acute heart failure. *J Card Fail.* 2019;25(11):866–74.
- Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):584–603.
- Levy AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.
- Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Witvliet SD, Dunn B, et al. Standardized data collection for cardiovascular trials initiative (SCTI). 2017 cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(9):1021–34.
- Lewy AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Cheung M, Jadoul M, et al. Nomenclature for kidney function and disease: executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Eur Heart J.* 2020;41(48):4592–8.
- Xu X, Hardin JW. Regression models for bivariate count outcomes. *Stata J.* 2016;16(2):301–15.
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentini KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(16):e840–78.
- Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Cardiorenal syndrome in acute heart failure: revisiting paradigms. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(5):426–35.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527–39.
- Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):382–90.
- Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, Dahlström U, Brügts JJ, Linsens GCM, et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):973–82.
- Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L, Hage C, Svedlund S, Saraste A, et al. Proteomic evaluation of the comorbidity-inflammation paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: results from the PROMIS-HrPEF study. *Circulation.* 2020;142(21):2029–44.
- Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):588–98.
- Packer M, Lam CSP, Lund LH, Maurer MS, Borlaug BA. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1551–67.
- Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2021;398(10302):786–802.
- Shah SJ. Precision medicine for heart failure with preserved ejection fraction: an overview. *J Cardiovasc Transl Res.* 2017;10(3):233–44.
- Brandimarte F, Vaduganathan M, Mureddu GF, Cacciatore G, Sabbah HN, Fonarow GC, et al. Prognostic implications of renal dysfunction in patients hospitalized with heart failure: data from the last decade of clinical investigations. *Heart Fail Rev.* 2013;18(2):167–76.
- Metra M, Voors AA. The puzzle of kidney dysfunction in heart failure: an introduction. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):129–31.

- 22 Kajimoto K, Sato N, Takano T; ATTEND investigators. eGFR and outcomes in patients with acute decompensated heart failure with or without elevated BUN. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(3):405–12.
- 23 Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455–69.
- 24 Glamouzis G, Kalogeropoulos AP, Butler J, Karayannis G, Georgiopoulos VV, Skoularigis J, et al. Epidemiology and importance of renal dysfunction in heart failure patients. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):411–20.
- 25 Anker SD, McMurray JJV. Time to move on from “time-to-first”: should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J*. 2012;33(22):2764–5.
- 26 Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure. *Hypertension*. 2020;76(4):1045–54.
- 27 McCallum W, Tighiouart H, Testani JM, Griffin M, Konstam MA, Udelson JE, et al. Acute kidney function declines in the context of decongestion in acute decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2020;8(7):537–47.
- 28 Wettersten N, Horiuchi Y, van Veldhuisen DJ, Ix JH, Mueller C, Filippatos G, et al. Decongestion discriminates risk for one-year mortality in patients with improving renal function in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7):1122–30.
- 29 Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015; 8(4):741–8.
- 30 House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304–17.
- 31 Langote A, Ahearn M, Zimmerman D. Dialysate calcium concentration, mineral metabolism disorders, and cardiovascular disease: deciding the hemodialysis bath. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(2):348–58.
- 32 Cubbon RM, Thomas CH, Drozd M, Gierula J, Jamil HA, Byrom R, et al. Calcium, phosphate and calcium phosphate product are markers of outcome in patients with chronic heart failure. *J Nephrol*. 2015;28(2):209–15.
- 33 Goldsmith DJA, Cunningham J. Mineral metabolism and vitamin D in chronic kidney disease: more questions than answers. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(6):341–6.
- 34 Patel RB, Fonarow GC, Greene SJ, Zhang S, Alhanti B, DeVore AD, et al. Kidney function and outcomes in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(4): 330–43.
- 35 Banerjee D, Wang AYM. Personalizing heart failure management in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transpl*. 2021:gfab026.

Downloaded from <http://ahajournals.org/article-pdf/12/4/17/30370/000526105.pdf> by guest on 12 October 2023

8. ANEXO 2



Original article

Prognostic value of NT-proBNP and CA125 across glomerular filtration rate categories in acute heart failure

Rafael de la Espriella^{a,1}, Antoni Bayés-Genís^{b,c,*}, Pau Llàcer^d, Patricia Palau^a, Gema Miñana^a, Enrique Santos^a, Mauricio Pellicer^a, Miguel González^e, José Luis Górriz^e, Vicent Bodí^{a,b}, Juan Sanchis^{a,b}, Julio Núñez^{a,b,*}

^a Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain

^b CIBER Cardiovascular, Madrid, Spain

^c Cardiology Department and Heart Failure Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

^d Internal Medicine Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^e Nephrology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de Valencia, Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

CA125
NT-proBNP
Acute heart failure
Cardiorespiratory syndrome

ABSTRACT

Background: This study aimed to evaluate whether glomerular filtration rate (eGFR) during admission modifies the predictive value of plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in patients hospitalized for acute heart failure (AHF).

Methods: We retrospectively evaluated 4595 patients consecutively discharged after admission for AHF at three tertiary-care hospitals from January 2008 through October 2019. To investigate the effect of kidney function on the association of NT-proBNP and CA125 with 1-year mortality (all-cause and cardiovascular mortality), we stratified patients according to four eGFR categories: $<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $30\text{--}44 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $44\text{--}59 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, and $\geq 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. Biomarkers were assessed within the first 24 hours following admission.

Results: At 1-year follow-up, 740 of 4595 (16.3%) patients died after discharge (of all deaths, 575 [12.5%] were cardiovascular). After multivariate adjustment, both NT-proBNP and CA125 remained independently associated with a higher risk of death when modeled as main effects ($P < 0.001$). However, we found a differential prognostic effect of NT-proBNP across eGFR categories for both endpoints (all-cause mortality, P -value for interaction = 0.002; CV mortality, P -value for interaction = 0.001). Whereas NT-proBNP was positively and linearly associated with mortality in the subset of patients with normal or mildly reduced eGFR, its predictive ability progressively decreased at the lower extreme of eGFR ($<45 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$). In contrast, the association between CA125 and survival remained consistent across all eGFR categories (all-cause mortality, P -value for interaction = 0.559; CV mortality, P -value for interaction = 0.355).

Conclusions: In patients with AHF and severely reduced eGFR, CA125 outperforms NT-proBNP in predicting 1-year mortality.

1. Introduction

Heart and kidney function are heavily intertwined, and once both

organs are affected, the patient's prognosis worsens dramatically [1–3]. Natriuretic peptides (NP) (brain natriuretic peptide [BNP] and amino-terminal pro-BNP [NT-proBNP]) are established diagnostic and

Abbreviations: AHF, Acute Heart Failure; CA125, Carbohydrate Antigen 125; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate; HF, Heart Failure; NT-proBNP, amino-terminal pro-brain Natriuretic Peptide.

* Corresponding author at: Carretera de Canyet, s/n, 00916 Badalona, Barcelona, Spain

** Co-corresponding author at: Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Department of Medicine, Universitat de Valencia, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, Spain.

E-mail address: juenavi@uv.es (J. Núñez).

¹ Both authors contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.024>

Received 16 June 2021; Received in revised form 17 August 2021; Accepted 27 August 2021

Available online 8 September 2021

0953-6205/© 2021 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

prognostic biomarkers in the whole spectrum of heart failure (HF) syndromes [4]. However, patients with kidney disease typically have higher NP concentrations [5,6]. Even though the mechanisms seem multifactorial, the possible reliance of NP on renal clearance has motivated some discussion about their clinical utility in patients with severely reduced glomerular filtration rate (eGFR) [7,8]. Recently, plasma levels of carbohydrate antigen 125 (CA125) have emerged as a valuable surrogate for congestion and a prognostic marker in AHF [9,10]. Prior studies also suggest that their values are not significantly influenced by kidney function status [11]. In fact, CA125 has recently been shown to be a valuable marker for guiding the intensity of diuretic therapy in patients with AHF and kidney dysfunction at presentation [12].

Here we aimed to evaluate whether eGFR modifies the prognostic value of NT-proBNP and CA125 in predicting mortality risk in patients admitted for AHF.

2. Methods

2.1. Study design and population

We analyzed 4812 patients consecutively discharged after admission for AHF at three tertiary-care hospitals in Valencia, Spain, from January 1, 2008, through October 1, 2019. All patients with a final diagnosis of AHF (either new-onset or decompensated chronic HF) as the principal diagnosis were eligible. After the exclusion of 217 in-hospital deaths during the index admission, the final study sample included 4595 patients. Data were collected on patient demographics, medical history, vital signs, and physical examination at presentation, laboratory tests, 12-lead electrocardiogram, echocardiographic parameters, and treatments at discharge, using pre-established registry questionnaires. This study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the local institutional review committees.

2.2. Laboratory analysis

Biomarkers were assessed together within the first 24 hours after admission and analyzed in the local laboratory at each center. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated based on the creatinine level using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation [13]. Plasma concentrations of NT-proBNP and CA125 were measured using the commercially available electrochemiluminescent sandwich immunoassays (Roche Elecsys NT-proBNP assay and Roche Elecsys CA 125 assay). For NT-proBNP, the intra-assay precision (coefficient of variation) is 1.2%–1.5%, and the inter-assay precision (coefficient of variation) is 4.4%–5.0%, with an analytical range of 5–35,000 pg/mL [14]. For CA125, the intra-assay precision (coefficient of variation) is 1.4%–2.0%, and the inter-assay precision (coefficient of variation) is 0.0%–0.9%, with an analytical range of 0.6–5000 U/mL [15].

2.3. Post-discharge follow-up

Patients who died during index admission were excluded from this analysis. For the remaining cohort, patient follow-up continued until death through 1 year. All patients were followed up at an outpatient heart failure clinic, which included an HF nurse and an HF-specialized physician. Based on the first evaluation and treatment upon discharge, therapeutic strategies and monitoring were individualized according to clinical guidelines.

2.4. Survival outcome

All-cause mortality was selected as the primary outcome of interest. As a secondary endpoint, cardiovascular (CV) death was also evaluated. Deaths of CV etiology included sudden death, HF death, and deaths

attributable to other cardiovascular causes (such as myocardial infarction, stroke, etc.). Unknown causes of death ($n=138$) were also considered CV deaths [16]. Information regarding patients' survival status was ascertained at each hospitalization, during office visits, or through a review of electronic medical records. The person in charge of endpoint adjudications was blinded to the exposure variable and patients' clinical data.

2.5. Statistical analysis

To investigate the effect of kidney function on the association of NT-proBNP and CA125 with survival, we stratified patients according to eGFR into four clinical strata: $<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $30\text{--}44 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, $44\text{--}59 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, and $\geq 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ [17]. Continuous variables are presented as mean ($\pm$ standard deviation [SD]) or median (interquartile range [IQR]), as appropriate. Categorical variables are expressed as percentages. Comparisons across eGFR categories were performed using the χ^2 test for categorical variables. For continuous variables, one-way analysis of variance (ANOVA) and the Kruskal-Wallis test were used for those variables with parametric and non-parametric distributions, respectively.

The association of variables with time to all-cause mortality was assessed using multivariate Cox proportional-hazards regression models. For estimating the multivariate risk of CV death, we used a Fine and Gray regression model by accounting for other causes of death as competing events. Risk estimates for the Cox and the Fine and Gray analyses were expressed as hazard or subdistribution hazard ratios (HR), respectively, with their 95% confidence intervals (95% CIs). For the multivariate regression models, candidate covariates were chosen based on prior medical knowledge/biological plausibility independent of their P -values. The linearity assumption for all continuous variables was simultaneously tested, and the variable transformed, if appropriate, with fractional polynomials. Then, reduced and parsimonious models were derived by using backward stepwise selection. The discriminative abilities of the multivariate models were evaluated using Harrell's C-statistics. The final multivariate model for all-cause mortality included the following covariates: age, gender, Charlson comorbidity index (CCI), prior HF-admission, the interaction of atrial fibrillation with heart rate, systolic blood pressure, left ventricular ejection fraction (LVEF), hemoglobin, and treatment at discharge (furosemide-equivalent doses, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists [MRA], and renin-angiotensin system inhibitors [RAS]). The Harrell's C-statistic of the model, including the interaction eGFR-categories $\times$ NT-proBNP as the exposure, was 0.720. The model including the interaction eGFR-categories $\times$ CA125 yielded a Harrell's C-statistic of 0.720. The same set of covariates was used to estimate the multivariate risk of CV death, including non-CV causes of death as a competing event. The Harrell's C-statistics of the model, including the interaction eGFR-categories $\times$ NT-proBNP and eGFR-categories $\times$ CA125 as the exposure, were 0.742 and 0.737, respectively.

We set a two-sided P -value of <0.05 as the threshold for statistical significance. Stata 15.1 (Stata Statistical Software, Release 15, 2017; StataCorp LP, College Station, TX, USA) was used for this analysis.

3. Results

The total cohort's mean age was 74 ± 11.2 years, 46.7% were female, and 54.3% had HFpEF. The mean of BUN, creatinine, and eGFR were $32.3\pm 14.9 \text{ mg/dL}$, $1.3\pm 0.7 \text{ mg/dL}$, and $54.8\pm 22.3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, respectively. The median (IQR) of NT-proBNP and CA125 were 3550 pg/mL (1880–7000) and 49.3 U/mL (22–110), respectively.

3.1. Baseline characteristics according to eGFR strata

Table 1 summarizes demographics, baseline characteristics, and

Table 1
Baseline characteristics across eGFR categories.

Variable	≥60 mL/min/ 1.73m ² (N=1729)	45–59 mL/min/ 1.73m ² (N=1296)	30–44 mL/min/ 1.73m ² (N=1024)	<30 mL/min/ 1.73m ² (N=556)	P-value
Demographics and medical history					
Age, years	69.9 (12.4)	75.0 (10.0)	77.5 (8.9)	77.7 (8.7)	<0.001
Male, n (%)	1010 (58.4)	681 (52.9)	490 (47.8)	267 (48.0)	<0.001
First HF admission, n (%)	1278 (73.9)	878 (68.3)	648 (63.3)	344 (61.9)	<0.001
NYHA class III–IV, n (%)	220 (12.7)	195 (15.1)	209 (20.4)	143 (25.7)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	697 (40.3)	560 (43.5)	468 (45.7)	284 (51.1)	<0.001
Hypertension, n (%)	1224 (70.8)	1046 (81.3)	877 (85.6)	496 (89.2)	<0.001
Ischemic heart disease, n (%)	474 (27.4)	456 (35.5)	374 (36.5)	228 (41.0)	<0.001
Atrial fibrillation, n (%)	814 (47.1)	607 (47.2)	467 (45.6)	224 (40.3%)	0.030
CKD, n (%)	55 (2.6)	209 (16.6)	457 (48.4)	476 (80.1)	<0.001
Charlson comorbidity index*	5 (3–5)	5 (4–6)	6 (5–7)	6 (5–7)	<0.001
Heart rate, bpm	99.8 (18.2)	98.2 (19.5)	91.4 (19.1)	88.4 (16.9)	<0.001
SBP, mmHg	143.2 (29.0)	145.0 (32.3)	144.2 (31.9)	143.7 (31.7)	0.777
DBP, mmHg	82.3 (18.2)	80.9 (19.5)	78.0 (19.1)	74.7 (16.9)	<0.001
Creatinine, mg/dl	0.9 (0.2)	1.1 (0.2)	1.5 (0.3)	2.4 (1.1)	<0.001
BUN, mg/dl	22.9 (7.3)	30.1 (9.0)	39.1 (12.5)	53.6 (19.2)	<0.001
Sodium, mEq/l	138.3 (4.4)	138.5 (4.4)	138.6 (4.2)	138.1 (4.5)	0.057
Hemoglobin, g/dl	12.9 (1.9)	12.6 (1.9)	12.0 (1.8)	11.4 (1.8)	<0.001
CA125, U/ml*	30.3 (21.6–115.0)	49.4 (22.0–117.0)	47.3 (22.0–103.0)	49.1 (23.0–96.4)	0.546
NT-proBNP, pg/ml*	2518.7 (1374.2–4629.9)	3416.0 (1976.0–6361.7)	4378.0 (2475.6–8239.3)	8139.0 (4466.6–15797.4)	<0.001
LVEF, %*	50.0 (36.0–62.0)	51.0 (37.0–62.0)	53.0 (38.0–64.0)	52.0 (40.0–62.0)	0.006
Heart failure phenotype					<0.001
HFpEF, n (%)	599 (34.6)	403 (31.3)	291 (28.4)	145 (26.1)	
HFmrEF, n (%)	227 (13.1)	187 (14.5)	140 (13.7)	106 (19.1)	
HFrEF, n (%)	903 (52.2)	696 (54.1)	593 (57.9)	305 (54.9)	
RASI, n (%)	1290 (74.6)	912 (70.9)	670 (65.4)	252 (45.3)	<0.001
Beta-blockers, n (%)	1219 (71.0)	919 (71.7)	656 (67.6)	304 (59.9)	0.150
MRA, n (%)	840 (48.6)	536 (41.8)	403 (39.4)	146 (26.3)	<0.001
Diuretics, n (%)	1635 (95.3)	1236 (96.4)	995 (97.7)	527 (95.3)	<0.001
FED, mg	60 (40–80)	60 (40–80)	60 (40–80)	60 (40–120)	<0.001

Data given as n (%), mean (standard deviation) or median (IQR)*

BUN: blood urea nitrogen; CA125: carbohydrate antigen 125; CKD: chronic kidney disease; DBP: diastolic blood pressure; FED: furosemide equivalent dose; HF: heart failure; HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; HFmrEF: heart failure with mid-range ejection fraction; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; NT-proBNP: aminoterminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association; LVEF: left ventricular ejection fraction; PASP: pulmonary arterial systolic pressure; RASI: renin-angiotensin-system inhibitors; SBP: systolic blood pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

treatment at discharge stratified according to eGFR categories. A total of 556 (12.1%) patients had an eGFR <30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻². Of note, the median (IQR) eGFR within this category was 23.3 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (18.7–26.9). Overall, there was a worse baseline risk profile when moving from higher to lower eGFR, and patients with worse kidney function were less likely to received RASI and MRA at discharge. NT-proBNP levels were significantly correlated with eGFR ($r = -0.413$, $P < 0.001$) and ranged from a median of 2519 pg/mL (IQR 1374.2–4629.9) in patients with an eGFR ≥60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² to 8139 pg/mL (IQR 4466.6–15797.4) in those with severe kidney dysfunction (eGFR <30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²) ($P < 0.001$) (Supplementary Figure 1A). Conversely, CA125 values were not correlated to eGFR ($r = -0.007$, $P = 0.585$) (Supplementary Figure 1B).

3.2. NT-proBNP and CA125 as markers of prognosis

At 1-year follow-up, 748 of the 4812 patients (16.3%) had died after discharge. Of all deaths, 575 were CV (12.5%). There was a stepwise increase in mortality rates from lower to upper quartiles (Q) of NT-proBNP (all-cause mortality: 9.4, 14.1, 24.1, and 38.5 per 100 person-years, Q1–Q4, respectively, $P < 0.001$; CV mortality: 6.7, 10.4, 17.9, and 31.6 per 100 person-years, Q1–Q4, respectively, $P < 0.001$). Similarly, crude rates of both endpoints increased when moving from lower to upper quartiles of CA125 (all-cause mortality: 13.5, 19.4, 23.9, and 24.9 per 100 person-years from Q1 through Q4, respectively, $P < 0.001$; CV mortality: 10.1, 13.6, 18.0, and 21.4 per 100 person-years from Q1 through Q4, respectively, $P < 0.001$). Kaplan-Meier and cumulative

incidence plots depicted a progressive separation of curves and noticeable differences from the first months of follow-up for both biomarkers (Supplementary Figure 2). After multivariate adjustment, both NT-proBNP and CA125 (modeled as main effects) remained independently associated with a higher risk of death (Fig. 1).

3.3. Prognostic effect of NT-proBNP according to eGFR strata

When NT-proBNP was examined within each category of eGFR (in unadjusted models), its prognostic effect varied across the severity of eGFR impairment (P -value for interaction <0.001). As shown in Supplementary Figures 3 and 4, the magnitude of the association between NT-proBNP and the risk of death was greater at higher eGFR. In fully adjusted models, this differential association remained consistent (P -value for interaction=0.002). NT-proBNP was positively and linearly associated with an increased risk of all-cause mortality in patients with an eGFR ≥45 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (Fig. 2A and B). Conversely, its prognostic effect waned at lower eGFR, and the association was no longer statistically significant in patients with an eGFR <44 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (Fig. 2C and D). For CV death, this differential effect remained similar (P -value for interaction=0.011). NT-proBNP was significantly associated with a higher risk of CV death when eGFR was ≥45 mL·min⁻¹·1.73 m⁻², borderline-associated in those with GFR 30–44 mL·min⁻¹·1.73 m⁻², but not associated with the risk of CV death in patients with GFR <30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (Fig. 3).

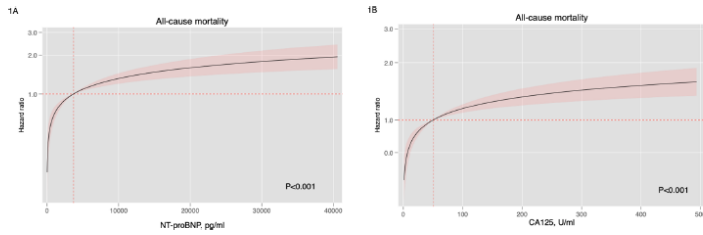


Fig. 1. Prognostic effect of NT-proBNP and CA125 on all-cause mortality (included as main terms). CA125: and carbohydrate antigen 125, NT-proBNP: amino-terminal pro-brain natriuretic peptide.

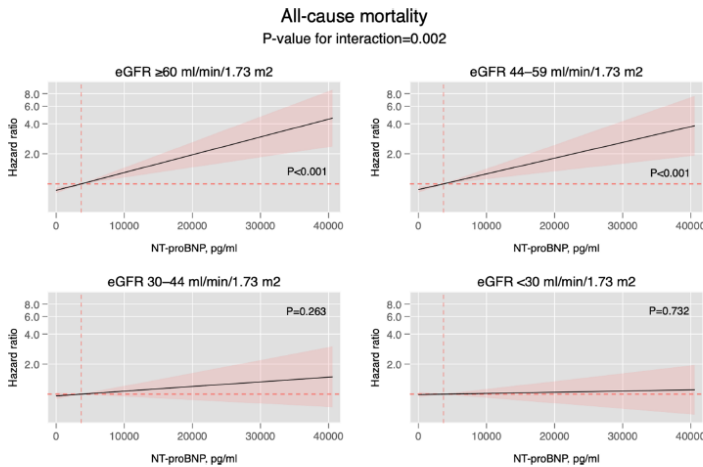


Fig. 2. Prognostic effect of NT-proBNP on all-cause mortality according to eGFR categories. eGFR: estimated glomerular filtration rate, NT-proBNP: amino-terminal pro-brain natriuretic peptide.

3.4. Prognostic effect of CA125 according to eGFR strata

When CA125 was evaluated within each category of eGFR (in unadjusted models), its prognostic effect remained consistent for both endpoints (all-cause mortality, P -value for interaction=0.640; CV mortality, P -value for interaction=0.570) (Supplementary Figures 5 and 6). This effect remained similar after multivariate adjustment. CA125 was independently, non-linearly, and positively associated with a higher risk of death, and its prognostic effect was not significantly influenced by kidney function (all-cause mortality, P -value for interaction=0.559; CV mortality, P -value for interaction=0.751). Furthermore, the magnitude of the association was not substantially affected by the severity of eGFR impairment, as shown in Figs. 4 and 5.

4. Discussion

In this large and unselected cohort of patients hospitalized for AHF,

elevated NT-proBNP and CA125 plasma levels during the early phase of admission independently identified a subset of patients at higher risk of 1-year mortality after discharge. However, we found a differential prognostic effect of NT-proBNP across eGFR categories. NT-proBNP showed better accuracy in predicting survival at higher eGFR. Conversely, its predictive ability progressively decreased in the subset of patients with an $eGFR < 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. In contrast, the association between CA125 and survival remained consistent across all eGFR categories, including those with severely reduced eGFR ($< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$). Thus, the present study confirms the usefulness of CA125 for risk stratification in one of the most challenging subgroups of patients with AHF.

5. NT-proBNP and prognosis according to GFR strata

There are likely multiple and interdependent mechanisms explaining the observed weaker relationship between NT-proBNP and survival in

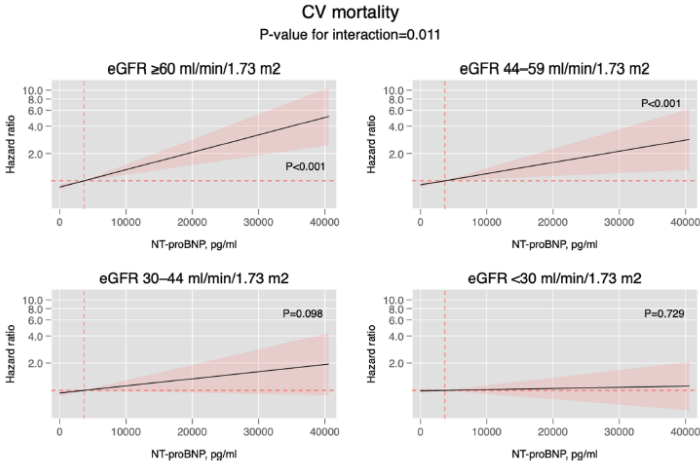


Fig. 3. Prognostic effect of NT-proBNP on cardiovascular mortality according to eGFR categories. eGFR: estimated glomerular filtration rate, NT-proBNP: amino-terminal pro-brain natriuretic peptide.

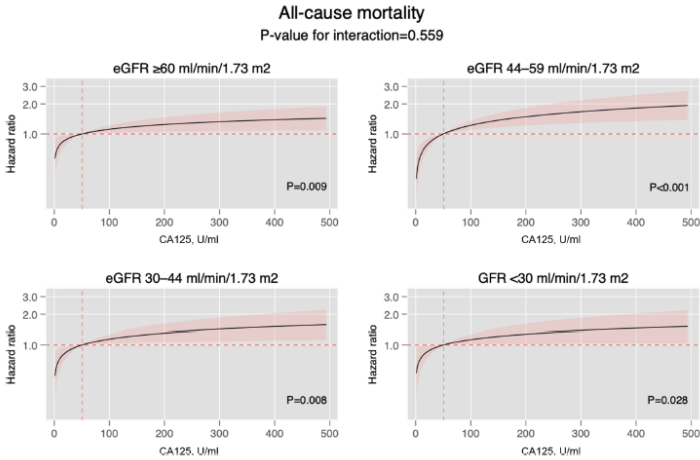


Fig. 4. Prognostic effect of CA125 on all-cause mortality according to eGFR categories. CA125: and carbohydrate antigen 125, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

the lower eGFR categories. First, very high NT-proBNP values and severely impaired eGFR may be identifying a population at higher risk of renal complications that might be playing a crucial role in decreasing the

predictive ability of NPs. Second, as observed in the present cohort, patients with advanced kidney disease are less likely to receive life-saving drugs (e.g., RAS inhibitors, MRA) mainly due to safety and

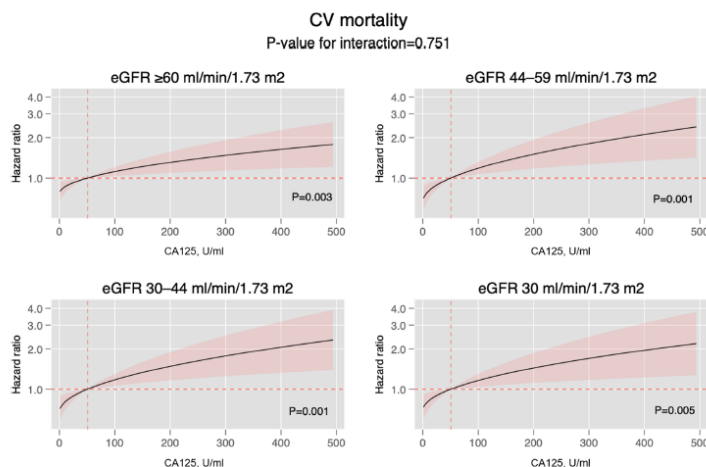


Fig. 5. Prognostic effect of CA125 on cardiovascular mortality according to eGFR categories. CA125: and carbohydrate antigen 125, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

efficacy concerns, given the underrepresentation/exclusion of these patients in contemporary clinical trials [18–21]. Third, the proportion of patients with heart failure and reduced ejection fraction declined in the lower eGFR categories. Even though the prognostic effect of NT-proBNP is consistent across LVEF strata [22–24], it is widely recognized that NT-proBNP is a better marker of left-sided HF [25,26]. Accordingly, we speculate that NT-proBNP could fail to capture the total contribution of right-sided HF severity and its consequences (e.g., systemic and tissue congestion, including congestive nephropathy) [27,28]. Fourth, the burden of non-cardiovascular comorbidities and geriatric syndromes commonly present in older patients with kidney dysfunction and preserved ejection fraction could also play a crucial role in HF prognosis [29,30]. Fourth, patients with kidney disease typically have higher NP concentrations due to increased cardiac production in response to bidirectional counter-regulatory mechanisms between the heart and kidneys, but also as a result of impaired clearance [4,31]. Although mechanistic data suggest that renal extraction of NT-proBNP is maintained until eGFR is moderately reduced [7], some degree of peptide accumulation at the lowest extreme of eGFR ($<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) could partially explain its increased levels [8,31].

6. CA125: an emerging biomarker in cardiorenal syndrome?

The mechanisms behind CA125 upregulation in HF are different from those regulating NT-proBNP. In the setting of congestion, activated mesothelial cells in serosal surfaces lead to CA125 overproduction and release in response to increased hydrostatic pressures and inflammatory stimuli [32]. Various studies have reported elevated plasma levels of this glycoprotein in up to two-thirds of patients admitted with decompensated HF [10], and its values are related to the severity of clinical congestion [9]. Furthermore, CA125 values are not influenced by LVEF and are highly correlated to proxies of right-sided HF [26]. In fact, CA125 outperformed NT-proBNP in AHF scenarios characterized by overt systemic fluid overload. For instance, CA125, but not NT-proBNP, predicts long-term mortality in patients with AHF and severe tricuspid

regurgitation [27]. More recently, CA125 and not NT-proBNP was shown to be associated with the presence of congestive intrarenal venous flow in patients with AHF [29]. Additionally, CA125 plasma levels do not appear to be substantially modified by age, weight, and kidney function [11]. Indeed, CA125 values were not correlated with eGFR in the present study. When taken together, these characteristics may explain why CA125 performed better than NT-proBNP in the subset of patients with lower eGFR. We speculate that this biomarker may be capturing the contribution of right-sided HF and the consequences of long-standing tissue congestion. In fact, CA125 has shown to be a valuable biomarker for planning the duration of hospitalization. Those with higher CA125 levels may benefit from more prolonged hospitalizations and slower transition from intravenous to oral diuretics [33]. This aspect is especially relevant in the subset of patients with severely reduced eGFR in whom clinicians may feel tempted to prescribe insufficient diuretic doses or discontinue diuretic therapy prematurely due to concerns of adverse events [34]. In this particular clinical scenario, CA125 has been shown to be useful for guiding the intensity of diuretic therapy [12].

We believe that CA125 and NT-proBNP are different but complementary, and combining the clinical information provided by both biomarkers may improve risk stratification [35]. However, there are some clinical scenarios in which CA125 provides additional prognostic information beyond NPs, such as patients with predominant right-sided HF (particularly those with preserved ejection fraction), advanced kidney dysfunction, and the elderly [36].

7. Limitations

Some limitations need to be acknowledged: (i) by design, this study is observational in nature and, consequently, not immune to different types of bias and residual confounding; (ii) we included only patients with AHF, so our conclusions do not apply to patients with stable chronic HF; (iii) the adjudication of the specific cause of death was mainly done using the patient's chart review, which may introduce some

error in the competing risk estimates; (iv) only a minority of patients had repeated measurements of both biomarkers during admission or at post-discharge follow-up, so we cannot evaluate the effect of decongestion on the interaction between dynamic changes in eGFR, NT-proBNP, CA125, and outcomes; (v) we used only eGFR as a marker of kidney function, which could limit the study's precision; and (vi) although the results were obtained from a large population at three different tertiary hospitals, further studies are necessary to confirm the findings.

8. Conclusions

In patients with AHF and severely reduced eGFR, our findings suggest that CA125 outperforms NT-proBNP in predicting 1-year mortality. In this particular setting, our data support the inclusion of CA125 as a valuable biomarker for risk stratification.

Funding

CIBER Cardiovascular (16/11/00420 and 16/11/00403).

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.ejim.2021.03.024.

References

- [1] Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455–69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu096>.
- [2] Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TDJ, Cleland JGF, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599–608. <https://doi.org/10.1016/j.jcardfail.2007.04.008>.
- [3] Núñez J, Miñana G, Santos E, Bortomeo-González V. Cardiorenal syndrome in acute heart failure: revisiting paradigms. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2015;66:426–35. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.10.016>.
- [4] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715–31. <https://doi.org/10.1002/ehf2.1494>.
- [5] Ibrahim NE, Burnett JC, Butler J, Camacho A, Felker GM, Fuzant M, et al. Natriuretic peptides as inclusion criteria in clinical trials. *JACC* 2020;8:347–58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.010>.
- [6] Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. *Circ Res* 2018;123:614–29. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>.
- [7] Palmer SC, Yandell TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail* 2009;11:632–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp099>.
- [8] van Kimmeneade RJJ, Januzzi JL, Balkers JA, Houben AJ, Reuzenberg R, Kroon AA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide: a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:884–90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.032>.
- [9] Núñez J, Bayes-Genis A, Revuelta-López E, ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure. *JACC* 2020;8:366–97. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.005>.
- [10] Núñez J, Miñana G, Núñez E, Chorro FJ, Bodí V, Sánchez J. Clinical utility of antigen carboxylate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev* 2014;19:575–84. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9402-y>.
- [11] Coppolino G, Bolignano D, Rivoli L, Mazza G, Presta P, Pisano G. Tumour markers and kidney function: a systematic review. *Biomol Res Int* 2014;6:47541. <https://doi.org/10.1155/2014/647541>.
- [12] Núñez J, Llaer P, García-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Núñez JM, et al. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med* 2020;133:370–80. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.07.041>.
- [13] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Luey Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
- [14] Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galisio G, Ishii A, Senior R. Analytical performance of the N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys™ 1010 and 2010 analyzers. *Eur J Heart Fail* 2004;6:365–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.01.011>.

- [15] Mougia GK, Rawlins ML, Owen WE, Roberts WL. Performance characteristics of severe automated CA125 assays. *Am J Clin Pathol* 2006;125:921–7. <https://doi.org/10.1309/NBAS-12506-LANR-VYH9>.
- [16] Hicke KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. *Circulation* 2017;137:961–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033502>.
- [17] Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christensen SL, Cheung M, Jadad M, et al. Nomenclature for kidney function and disease-executive summary and glossary from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) consensus conference. *Eur Heart J* 2020;41:4592–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa650>.
- [18] Hein AM, Scialla JJ, Edmonston D, Cooper LB, DeVore AD, Menic RJ. Medical management of heart failure with reduced ejection fraction in patients with advanced renal disease. *JACC Heart Fail* 2019;7:371–82. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.02.009>.
- [19] House AA. Management of heart failure in advancing CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;72:284–95. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.006>.
- [20] Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lousis J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:584–603. <https://doi.org/10.1002/ehf2.1697>.
- [21] Bauerjies D, Rosano G, Herzog CA. Management of heart failure patient with CKD. *CIAEN* 2021;CIN;14100920. <https://doi.org/10.2215/cjn.14100920>.
- [22] Martinsson A, Ost P, Wilborg M-B, Reitan O, Smith JG. Longitudinal evaluation of ventricular ejection fraction and NT-proBNP across heart failure subgroups. *Scand Cardiovasc J* 2018;52:205–10. <https://doi.org/10.1080/14017431.2018.1461920>.
- [23] Savarese G, Hage G, Orsini N, Dahlström U, Perrone-Filardi F, Rosano GMC, et al. Reductions in N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are associated with lower mortality and heart failure hospitalization rates in patients with heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2016;9. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003105>.
- [24] Savarese G, Orsini N, Hage G, Vedra O, Costantino F, Rosano GMC, et al. Utilising NT-proBNP for eligibility and enrichment in Trials in HFpEF, HFrEF, and HFpEF. *JACC Heart Fail* 2018;6:246–56. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.12.014>.
- [25] Kang S-H, Park JJ, Choi D-J, Yoon C-H, Oh I-Y, Kang S-M, et al. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Eur Heart J* 2015;101:1881–8. <https://doi.org/10.136/heartnl-2015-307782>.
- [26] Miñana G, de la Bapriella R, Molnar A, Santos E, Núñez E, Valero E, et al. Factors associated with plasma antigen carboxylate 125 and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:437–47. <https://doi.org/10.1177/2048872620090033>.
- [27] Soler M, Miñana G, Santos E, Núñez E, de la Bapriella R, Valero E, et al. CA125 outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation. *Int J Cardiol* 2020;300:54–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.027>.
- [28] Núñez-Marín G, de la Bapriella R, Santos E, Lorenzo M, Miñana G, Núñez E, et al. CA125 but not NT-proBNP predicts the presence of a congestive intravenous flow in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/ehaa022>.
- [29] Sharma A, Zhao X, Hannuall BG, Hernandez AF, Fonarow GC, Feller GM, et al. Trends in non-cardiovascular comorbidities among patients hospitalized for heart failure: insights from the get with the guidelines-heart failure registry. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004646. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004646>.
- [30] Yang X, Lupón J, Vidán MT, Ferguson C, Gatzelkruita P, Newton PJ, et al. Impact of frailty on mortality and hospitalization in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008251. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008251>.
- [31] 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;33:2001–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs008>.
- [32] Huang F, Chen J, Liu Y, Zhang K, Wang J, Huang H. New mechanism of elevated CA125 in heart failure: the mechanical stress and inflammatory stimuli initiate CA125 synthesis. *Med Hypotheses* 2012;79:301–3. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.05.042>.
- [33] Lorenzo M, Palau F, Llaer P, Domínguez E, Ventura B, Núñez G, et al. Clinical utility of antigen carboxylate 125 for planning the optimal length of stay in acute heart failure. *Eur J Intern Med* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.037>.
- [34] Núñez J, Llaer P, Bortomeo-González V, Bosch MJ, Merlo P, García-Blas S, et al. Carboxylate antigen-125-guided therapy in acute heart failure: CHANCE-HF: a randomized study. *JACC Heart Fail* 2016;4:833–43. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.06.007>.
- [35] Núñez J, Sánchez J, Bodí V, Fonarow GC, Núñez E, Bortomeo-González V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carboxylate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1752–63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq142>.
- [36] Núñez J, de la Bapriella R, Miñana G, Santos E, Llaer P, Núñez E, et al. Antigen carboxylate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail* 2021. <https://doi.org/10.1002/ehf2.2293>.

9. ANEXO 3

Factors associated with plasma antigen carbohydrate 125 and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in acute heart failure

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care
2020, Vol. 9(5) 437–447
© The European Society of Cardiology 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2048872620908033
journals.sagepub.com/home/acc
SAGE

Gema Miñana^{1,2,*}, Rafael de la Espriella^{1,*}, Anna Mollar¹, Enrique Santas¹, Eduardo Núñez¹, Ernesto Valero^{1,2}, Vicent Bodí^{1,2}, Francisco J Chorro^{1,2}, Agustín Fernández-Cisnal¹, Jorge Martí-Cervera³, Juan Sanchis^{1,2}, Antoni Bayés-Genís^{2,4} and Julio Núñez^{1,2}

Abstract

Background: Plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and antigen carbohydrate 125 levels are positively associated with a higher risk of adverse clinical outcomes in acute heart failure. As a proxy of congestion, antigen carbohydrate 125 has also been proposed as a right-sided heart failure marker. Thus, we aimed to determine in this population the main factors – including echocardiographic right-sided heart failure parameters – associated with antigen carbohydrate 125 and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Methods and results: We prospectively included 2949 patients admitted with acute heart failure. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and antigen carbohydrate 125 were used as dependent variables in a multivariable linear regression analysis. The mean age of the sample was 73.9 ± 11.1 years; 48.9% were female, 35.8% showed ischaemic aetiology, and 51.6% exhibited heart failure with preserved ejection fraction. The median (interquartile range) for amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and antigen carbohydrate 125 were 4840 (2111–9204) pg/ml and 58 (26–129) U/ml, respectively. In a multivariable setting, and ranked in order of importance (R^2), estimated glomerular filtration rate (43.7%), left ventricle ejection fraction (15.1%), age (12.4%) and high-sensitivity troponin T (10.9%) emerged as the most important factors associated with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide. The five main factors associated with antigen carbohydrate 125 were, in order of importance: the presence of pleural effusion (36.8%), tricuspid regurgitation severity (25.1%), age (11.9%), amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (6.5%) and peripheral oedema (4.3%).

Conclusion: In patients with acute heart failure the main factors associated with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide were renal dysfunction, left ventricle ejection fraction and age. For antigen carbohydrate 125, clinical parameters of congestion and the severity of tricuspid regurgitation were the most important predictors. These results endorse the value of antigen carbohydrate 125 as a useful marker of right-sided heart failure.

Keywords

Antigen carbohydrate 125, NT-proBNP, acute heart failure, right-sided heart failure

Date received: 7 December 2019; accepted: 2 February 2020

¹Cardiology Department, Universitat de Valencia, Spain

²Centro de Investigación Biomédica en Red Cardiovascular, Spain

³Universidad CEU Cardenal Herrera, Spain

⁴Cardiology Department and Heart Failure Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Autonomous University of Barcelona, Spain

*Both authors contributed equally.

Corresponding author:

Julio Núñez, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Avda Blasco Ibáñez 17, Valencia-España 46010, Spain.

Email: yulnunez@gmail.com

Twitter: @yulnunezvl

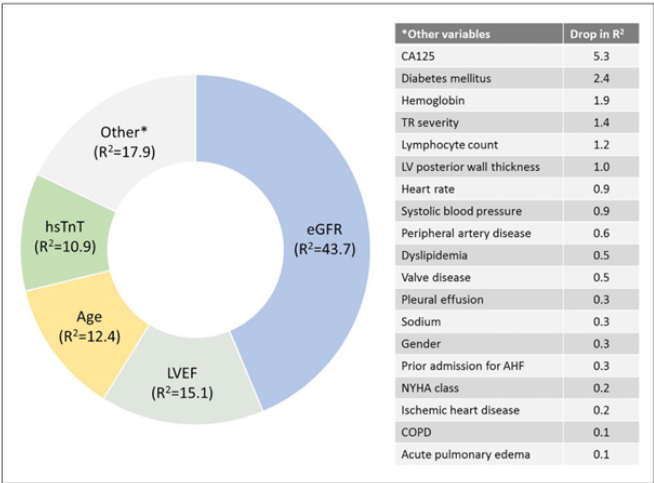


Figure 1. Variables associated with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). AHF: acute heart failure; CA125: carbohydrate antigen 125; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HF: heart failure; hsTnT: high-sensitivity troponin T; LV: left ventricle; LVEF: left ventricle ejection fraction; NYHA: New York Heart Association; TR: tricuspid regurgitation. The contribution of the exposures into the model's predictability was assessed with the coefficient of determination (R²).

Introduction

Plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and antigen carbohydrate 125 (CA125) have shown to be up-regulated in acute heart failure (HF) and their concentrations positively associated with a higher risk of adverse clinical outcomes.¹⁻⁴ In acute HF, NT-proBNP concentrations are largely considered as the gauge of left ventricle myocardial stress severity.⁵ CA125, a large glycoprotein synthesized by mesothelial cells in response to increased hydrostatic venous pressures or inflammatory stimuli, has emerged as a surrogate marker of venous congestion in acute HF.⁶⁻⁸ Within this framework, is worth noticing that up to two-thirds of patients showed elevated values of this glycoprotein with no differences across left ventricle ejection fraction (LVEF) categories.⁸ As a proxy of congestion, some authors have proposed CA125 as a right-sided HF marker.⁹⁻¹¹ However, whether echocardiographic right-sided HF parameters are independently related to CA125 beyond other surrogates of disease severity and congestion has not been yet evaluated.

In this study, we aimed to determine the main factors associated with CA125 and NT-proBNP and to quantify the contribution of echocardiographic HF measurements in association.

Methods

Study group and protocol

We prospectively studied a cohort of 3333 consecutive patients who were admitted for acute HF to the cardiology department of a third-level teaching centre between 2007–2018. Acute HF was diagnosed by trained cardiologists according to the definition proposed by guidelines operating at the time of patients' inclusion.^{12,13} All patients presented on admission with symptoms (dyspnoea at rest or minimal exertion) and/or signs attributable to congestion. In addition, the diagnosis of HF was confirmed by the presence of echocardiographic evidence of a structural or functional abnormality of the heart assessed during hospitalization. Both patients with new-onset acute HF and decompensated chronic HF were included. By design, our analysis excluded patients with a final diagnosis of an acute coronary syndrome (*n*=72) or pneumonia (*n*=49), those who died (*n*=112) or underwent valve surgical replacement or transcatheter valvular intervention during index admission (*n*=91), and those without NT-proBNP or CA125 assessment during admission (*n*=60). The final study sample included 2949 patients (Supplementary Material Figure 1).

During hospitalization, pre-established electronic questionnaires were used to routinely record information related

Downloaded from https://academic.oup.com/ehj/advance-article/doi/10.1093/ehj/ehj/125576 by guest on 12 October 2023

to demography, medical history, vital signs, 12-lead electrocardiogram, and standard and drug therapies.

All included patients provided written informed consent, and the study protocol was approved by the institutional committee on human research in our institution and conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

Echocardiographic evaluation

A comprehensive transthoracic echocardiographic examination was performed using commercially available systems at mid-late hospitalization (108 ± 20 h after admission), and after initial clinical stabilization was reached. Two-dimensional and Doppler measurements were made according to international recommendations using standard views and techniques.^{14,15}

Biomarker assessment

Plasma NT-proBNP and CA125 were measured using commercially available immunoassays (Elecsys NT-proBNP assay, Roche Diagnostics; and Elecsys CA125 II assay, Roche Diagnostics). Both biomarkers were assessed at the same time in every single patient during the index admission, after clinical stabilization (mean of 120 ± 24 h after admission).

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean ($\pm$ standard deviation (SD)) or median (interquartile range (IQR)), as appropriate. Categorical variables are expressed as percentages. Differences among NT-proBNP and CA125 quartiles were tested with analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis rank test, respectively. Discrete variables were presented as percentages and compared with χ^2 test.

NT-proBNP and CA125 were used as dependent variables in a multivariable linear regression analysis. The linearity assumption for all continuous covariates was simultaneously tested and transformed, if appropriate, with fractional polynomials. A sensitivity analysis that included tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), pulmonary artery systolic pressure (PASP) and the ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity (E/e') as covariates were performed in 715 patients. The contribution of the exposures into the model's predictability was assessed with the coefficient of determination (R^2).

A two-tailed p -value of <0.05 was statistically significant in all analyses. All survival analyses were performed using STATA 15.1 (StataCorp, 2017, Stata Statistical Software: Release 15; StataCorp, LLC, College Station, Texas, USA).

Results

Baseline characteristics

The mean age of the sample was 73.9 ± 11.1 years, 1443 (48.9%) patients were female, 1358 (46.0%) were previously admitted for acute HF, and 1056 (35.8%) patients showed ischaemic aetiology. Regarding LVEF categories, 1521 (51.6%), 894 (30.3%) and 534 (18.1%) patients exhibited HF with preserved (HFpEF), reduced (HFrEF) and mid-range ejection fraction (HFmrEF), respectively. The mean (SD) of systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and haemoglobin were 146 ± 33 mm Hg, 61 ± 26 mL/min/1.73 m², and 12.4 ± 1.9 g/dL, respectively. The median (IQR) for NT-proBNP and CA125 were 4840 (2111–9204) pg/mL and 58 (26–129) U/mL, respectively.

Tables 1 and 2 summarize the clinical characteristics of the study sample across NT-proBNP and CA125 quartiles. Overall, the upper quartiles of NT-proBNP identified those with a worse risk profile. Briefly, this group of patients was older and displayed ischaemic heart disease more frequently, more advanced HF and lower eGFR (Table 1). For CA125, patients belonging to the upper quartiles were younger, more frequently men, and had a higher prevalence of valvular heart disease, signs of congestion and also evidence of more advanced HF (Table 2).

Echocardiographic parameters across NT-proBNP and CA125

Higher values of NT-proBNP and CA125 identified those with more severe disease. In both cases, patients in the upper quartiles showed lower LVEF, higher left ventricle and atrial diameters, E/e' ratio and PASP, and mitral regurgitation grades III/IV more frequently. Likewise, proxies of right-sided HF, such as tricuspid regurgitation grades III/IV, and lower TAPSE were more frequent in the upper quartiles of both biomarkers. The correlation between NT-proBNP and CA125 was significant but weak ($r=0.10$, $p<0.001$).

Factors associated with NT-proBNP in acute HF

In a multivariable setting, and ranked in order of importance (R^2), eGFR (43.7%), LVEF (15.1%), age (12.4%) and high-sensitivity troponin T (hsTnT) (10.9%) emerged as the most important factors associated with NT-proBNP, explaining the 82.1% of the model's variability (Figure 1). A positive relationship was found for eGFR, age and hsTnT. A negative relationship was found for LVEF. Plots depicting the direction, shape and magnitude of these relationships are presented in Figure 2. Of note, right-sided HF parameters and surrogates of clinical congestion were marginally or not associated with NT-proBNP (Figure 1). The multivariate model accounted for 42.3% of the variability in NT-proBNP.

Table 1. Baseline characteristics among quartiles of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP).

Variables	Q1 ≤2111 pg/ml (n=738)	Q2 2118–4840 pg/ml (n=737)	Q3 4840.1–9204.3 pg/ml (n=737)	Q4 ≥9227 pg/ml (n=737)	p-Value for trend
Demographics and medical history					
Age, years	70 ± 12	73 ± 11	74 ± 11	79 ± 8.5	<0.001
Gender (male), n (%)	364 (49.3)	371 (50.3)	385 (52.2)	386 (52.4)	0.179
Hypertension, n (%)	583 (79.0)	577 (78.3)	575 (78.0)	591 (80.2)	0.623
Diabetes mellitus, n (%)	336 (45.5)	357 (48.4)	309 (41.9)	303 (41.1)	0.016
Dyslipidaemia, n (%)	435 (58.9)	399 (54.1)	362 (49.1)	359 (58.7)	<0.001
IHD, n (%)	206 (27.9)	243 (33.0)	274 (37.2)	333 (45.2)	<0.001
Prior MI, n (%)	133 (18.0)	168 (22.8)	188 (25.5)	235 (31.9)	<0.001
Valve heart disease, n (%)	221 (29.9)	207 (28.1)	240 (32.6)	260 (35.3)	0.007
Prior admission for AHF, n (%)	301 (40.8)	329 (44.6)	351 (47.6)	377 (51.1)	<0.001
Admission for acute pulmonary oedema, n (%)	159 (21.5)	119 (16.1)	123 (16.7)	144 (19.5)	0.391
History of HF, n (%)	355 (48.1)	396 (53.7)	426 (57.8)	471 (63.9)	<0.001
COPD, n (%)	162 (21.9)	166 (22.5)	162 (22)	161 (21.8)	0.900
PAD, n (%)	49 (6.6)	45 (6.1)	77 (10.4)	86 (11.7)	<0.001
Ictus, n (%)	67 (9.1)	77 (10.4)	76 (10.3)	90 (12.2)	0.067
NYHA prior to admission >II, n (%)	84 (11.4)	102 (13.8)	128 (17.4)	187 (25.4)	<0.001
Pleural effusion, n (%)	291 (33.4)	328 (44.5)	392 (53.2)	418 (56.7)	<0.001
Peripheral oedema, n (%)	406 (55.0)	460 (62.4)	458 (62.1)	490 (66.5)	<0.001
Pulmonary congestion, n (%)	444 (60.2)	457 (62.0)	460 (62.4)	448 (60.8)	0.776
Vital signs					
Heart rate, bpm	98 ± 29	100 ± 30	100 ± 28	97 ± 27	0.873
SBP, mm Hg	153 ± 33	149 ± 33	144 ± 32	136 ± 31	<0.001
Electrocardiogram					
BBB, n (%)	185 (25.1)	226 (30.7)	248 (33.6)	289 (39.2)	<0.001
Atrial fibrillation, n (%)	315 (42.7)	340 (46.1)	340 (46.1)	327 (44.4)	0.536
Echocardiography					
LVEF, %	53 ± 14	51 ± 15	48 ± 15	44 ± 14	<0.001
LVEDD, mm	54 ± 9	55 ± 9	56 ± 9	57 ± 10	<0.001
LVESD, mm	37 ± 11	38 ± 11	40 ± 11	42 ± 11	<0.001
Septum thickness, mm	11.7 ± 2.7	11.6 ± 2.7	11.5 ± 2.5	11.7 ± 2.9	0.474
Posterior wall thickness, mm	11.2 ± 2.1	11.2 ± 2.1	11.1 ± 1.9	11.2 ± 2.1	0.965
LAD, mm	44 ± 8	43 ± 8	44 ± 8	44 ± 8	0.007
E/e' ratio ^a	17.2 ± 9.7	17.4 ± 8.9	20.2 ± 11.0	20.2 ± 9.2	<0.001
PASP, mm Hg ^b	43 ± 15	44 ± 14	49 ± 16	48 ± 14	<0.001
TAPSE, mm ^c	19.6 ± 3.9	18.8 ± 3.9	17.9 ± 4.4	17.4 ± 4.2	<0.001
TR III-IV, n (%)	50 (6.8)	58 (7.9)	81 (11.0)	109 (14.8)	<0.001
MR III-IV, n (%)	107 (14.5)	114 (15.5)	145 (19.7)	197 (26.7)	<0.001
Laboratory					
Haemoglobin, g/dl	12.8 ± 2.1	12.6 ± 1.8	12.5 ± 1.9	11.9 ± 1.8	<0.001
Lymphocyte count, ×10 ³ cells/ml ^d	1525 (1110–2220)	1440 (1000–2070)	1300 (920–1880)	1200 (830–1700)	<0.001
Sodium, mEq/l	139 ± 4	139 ± 4	138 ± 5	138 ± 5	<0.001
Potassium, mEq/l	4.2 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.4 ± 0.5	4.5 ± 0.5	<0.001
Urea, mEq/l	47 ± 20	53 ± 24	62 ± 30	82 ± 39	<0.001
eGFR, ml/min/1.73 m ² (MDRD formula)	73 ± 29	66 ± 24	59 ± 23	45 ± 21	<0.001
NT-proBNP, pg/ml ^e	1162 (704–1632)	3294 (2681–4014)	6708 (5633–7847)	13443 (11124–18730)	<0.001
CA125, U/ml ^f	41.0 (19.0–95.8)	51.0 (24.0–127.8)	65 (30.5–139.6)	76.0 (38.2–148.8)	<0.001
hsTnT, ng/l ^g	30.9 (20.4–46.2)	35.5 (25.9–53.1)	45.5 (32.5–66.3)	72.3 (48.0–106.9)	<0.001

AHF: acute heart failure; BBB: bundle branch block; CA125: carbohydrate antigen 125; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; E/e': ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HF: heart failure; hsTnT: high-sensitivity troponin T; IHD: ischaemic heart disease; LAD: left atrial diameter; LVEDD: left ventricle end-diastolic diameter; LVEF: left ventricle ejection fraction; LVESD: left ventricle end-systolic diameter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MI: myocardial infarction; MR: mitral regurgitation; NYHA: New York Heart Association; PAD: peripheral artery disease; PASP: pulmonary artery systolic pressure; SBP: systolic blood pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; TR: tricuspid regurgitation.

Continuous variables are expressed as mean (standard deviation) unless otherwise specified.

^aData available in 966.

^bData available in 1689 patients.

^cData available in 1479 patients.

^dValues are expressed as median (interquartile range).

Table 2. Baseline characteristics among quartiles of carbohydrate antigen 125 (CA125).

Variables	Q1 ≤26 U/ml (n=737)	Q2 26–58.1 U/ml (n=737)	Q3 58.1–129 U/ml (n=738)	Q4 ≥129 U/ml (n=737)	p-Value for trend
Demographics and medical history					
Age, years	74±10	75±11	74±11	72±12	<0.001
Gender (male), n (%)	340 (46.1)	366 (49.7)	383 (51.9)	417 (56.6)	0.001
Hypertension, n (%)	621 (84.6)	593 (80.5)	588 (79.7)	524 (71.1)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	328 (44.5)	321 (43.5)	340 (46.1)	316 (42.9)	0.633
Dyslipidaemia, n (%)	401 (54.4)	416 (56.4)	383 (51.9)	355 (48.2)	0.010
IHD, n (%)	261 (35.4)	278 (37.7)	277 (37.5)	240 (32.6)	0.136
Prior MI, n (%)	175 (23.7)	187 (25.4)	188 (25.5)	174 (23.6)	0.748
Valve heart disease, n (%)	198 (26.9)	232 (31.5)	259 (35.1)	239 (32.4)	0.007
Prior admission for AHF, n (%)	313 (42.5)	344 (46.7)	343 (46.5)	358 (48.6)	0.118
Admission for acute pulmonary oedema, n (%)	191 (25.9)	158 (21.4)	126 (17.1)	70 (9.5)	<0.001
History of HF, n (%)	377 (51.1)	413 (56.0)	416 (56.4)	442 (60.0)	<0.008
COPD, n (%)	169 (22.9)	170 (23.1)	158 (21.4)	154 (20.9)	0.677
PAD, n (%)	66 (9.0)	70 (9.5)	52 (7.0)	69 (9.4)	0.309
Ictus, n (%)	70 (9.5)	82 (11.1)	98 (13.3)	60 (8.1)	0.009
NYHA prior to admission >II, n (%)	99 (13.4)	121 (16.4)	125 (16.9)	156 (21.2)	0.001
Pleural effusion, n (%)	178 (24.1)	302 (41.0)	426 (57.7)	523 (71.0)	<0.001
Peripheral oedema, n (%)	337 (45.7)	434 (58.9)	492 (66.7)	551 (74.8)	<0.001
Vital signs					
Heart rate, bpm	98±29	99±29	100±28	99±29	0.602
SBP, mm Hg	153±36	147±32	144±32	139±30	<0.001
Electrocardiogram					
BBB, n (%)	258 (35.0)	230 (31.2)	223 (30.22)	237 (32.2)	0.229
Atrial fibrillation, n (%)	286 (38.8)	329 (44.6)	345 (46.7)	362 (49.1)	0.001
Echocardiography					
LVEF, %	52±14	50±15	48±15	46±16	<0.001
LVEDD, mm	55±9	55±10	55±9	56±9	<0.001
LVESD, mm	38±11	39±11	40±11	41±11	<0.001
Septum thickness, mm	12.0±2.7	11.6±2.5	11.6±2.6	11.2±2.8	<0.001
Posterior wall thickness, mm	11.5±2.0	11.2±2.0	11.2±2.1	10.9±2.1	<0.001
LAD, mm	43±8	43±8	44±8	45±8	<0.001
E/e' ratio ^a	16.1±8.4	19.0±9.3	19.8±12.0	19.2±8.8	<0.001
PASP, mm Hg ^b	43±14	46±14	46±15	49±17	<0.001
TAPSE, mm ^c	20.0±3.9	18.7±4.2	18.0±4.0	17.3±4.1	<0.001
TR III-IV, n (%)	31 (4.2)	57 (7.7)	77 (10.4)	133 (18.0)	<0.001
MR III-IV, n (%)	88 (11.9)	140 (19.0)	172 (23.3)	163 (22.1)	<0.001
Laboratory					
Haemoglobin, g/dl	12.8±1.9	12.3±2.0	12.2±1.8	12.5±1.9	0.046
Lymphocyte count, ×10 ³ cells/ml ^d	1560 (1060–2370)	1370 (970–1970)	1295 (930–1900)	1245 (890–1730)	<0.001
Sodium, mEq/l	139±4	139±5	138±4	137±5	<0.001
Potassium, mEq/l	4.3±0.5	4.3±0.5	4.3±0.5	4.3±0.5	<0.001
Urea, mEq/l	57±29	62±30	62±33	63±35	0.011
eGFR, ml/min/1.73 m ² (MDRD formula)	62±25	58±25	61±30	62±26	0.997
NT-proBNP, pg/ml ^e	3176 (1367–6659)	4998 (2229–9452)	5614 (2399–10326)	5759 (2832–10508)	<0.001
CA125, U/ml ^f	16.4 (12.0–21.0)	39.7 (32.0–47.8)	87.2 (72.0–105.0)	211.0 (161.0–297.0)	<0.001
hsTnT, ng/l ^g	38.7 (26.9–63.7)	46.0 (29.5–74.1)	45.8 (29.4–75.0)	42.2 (28.0–66.3)	0.154

AHF: acute heart failure; BBB: bundle branch block; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; E/e': ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HF: heart failure; hsTnT: high-sensitivity troponin T; IHD: ischaemic heart disease; LAD: left atrial diameter; LVEDD: left ventricle end-diastolic diameter; LVEF: left ventricle ejection fraction; LVESD: left ventricle end-systolic diameter; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MI: myocardial infarction; MR: mitral regurgitation; NT-proBNP: amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association; PAD: peripheral artery disease; PASP: pulmonary artery systolic pressure; SBP: systolic blood pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; TR: tricuspid regurgitation. Continuous variables are expressed as mean (standard deviation) unless otherwise specified.

^aData available in 966.

^bData available in 1689 patients.

^cData available in 1479 patients.

^dValues are expressed as median (interquartile range).

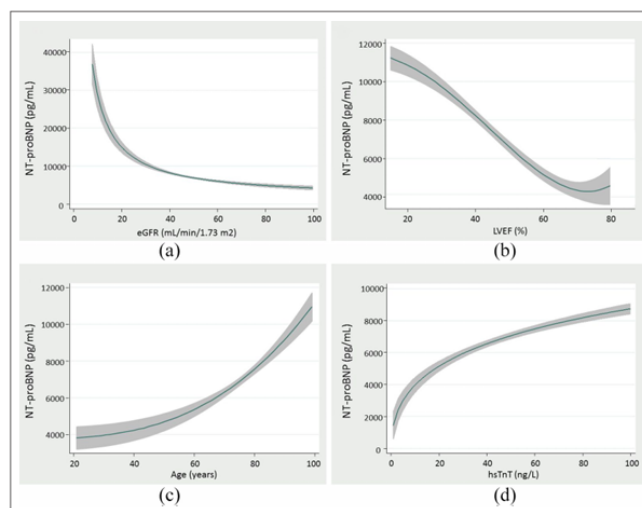


Figure 2. The functional form of the main variables associated with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): (a) estimated glomerular filtration rate (eGFR); (b) left ventricle ejection fraction (LVEF); (c) age; (d) high-sensitivity troponin T (hsTnT).

In a sensitivity analysis, including TAPSE, PASP and E/e' as covariates, eGFR continued being the most important factors associated with NT-proBNP ($R^2=51.5\%$). In this model, TAPSE ($R^2=1.9\%$) and E/e' ratio ($R^2=0.4\%$) were marginally associated with NT-proBNP. A list of covariates and order of importance included in this latter model is shown in Supplementary Material Figure 2.

Factors associated with CA125 in acute HF

In a mutually adjusted model, the five main factors associated with CA125 – sorted by order of importance – were: (a) presence of pleural effusion ($R^2=36.8\%$), (b) tricuspid regurgitation severity ($R^2=25.1\%$), (c) age ($R^2=11.9\%$), (d) NT-proBNP ($R^2=6.5\%$) and (e) peripheral oedema ($R^2=4.3\%$), accounting up to 84.6% of model's predictability (Figure 3). The relationship was positive for all covariates except for age. Figure 4 depicts the direction, shape, and magnitude of the aforementioned associations. Overall, this multivariate model accounted for 22.3% of the variability in CA125.

In an ancillary analysis, when TAPSE, PASP and E/e' ratio were evaluated as potential candidates, pleural effusion ($R^2=22.8\%$), age ($R^2=22.3\%$) and tricuspid regurgitation ($R^2=17.0\%$) remained the most important predictors of

CA125. In this analysis, estimated PASP contributed with 4.7% of the model predictability, whereas TAPSE was not retained in the final model. A list of covariates included in this latter model and the order of importance is shown in Supplementary Material Figure 3.

Factors associated with NT-pro BNP and CA125 across LVEF categories

A sensitivity analysis revealed similar factors associated with both biomarkers across LVEF categories (Figure 5). Multivariate analyses showed that eGFR, hsTnT and age were the most important factors associated with NT-proBNP in HFrEF, HFmrEF and HFpEF.

For CA125, in HFrEF the most important factors, in order of importance, were left ventricle end-systolic diameter, pleural effusion and tricuspid regurgitation severity. For HFmrEF, the most important independent factors were pleural effusion, peripheral oedema, hsTnT and tricuspid regurgitation severity. In those with HFpEF, the most important variables associated with CA125 values were tricuspid regurgitation severity, pleural effusion and age.

The most important variables associated with both exposures across LVEF with their corresponding contribution to the model's predictability are presented in Figure 5.

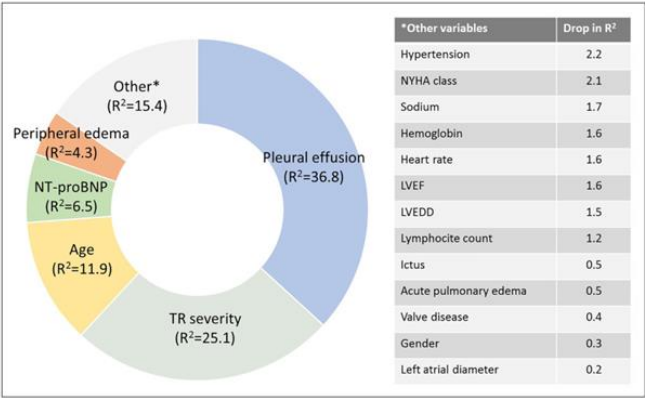


Figure 3. Variables associated with carbohydrate antigen 125 (CA125). LVEF: left ventricle ejection fraction; LVEDD: left ventricle end-diastolic diameter; NT-proBNP: amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association; TR: tricuspid regurgitation. The contribution of the exposures into the model's predictability was assessed with the coefficient of determination (R^2).

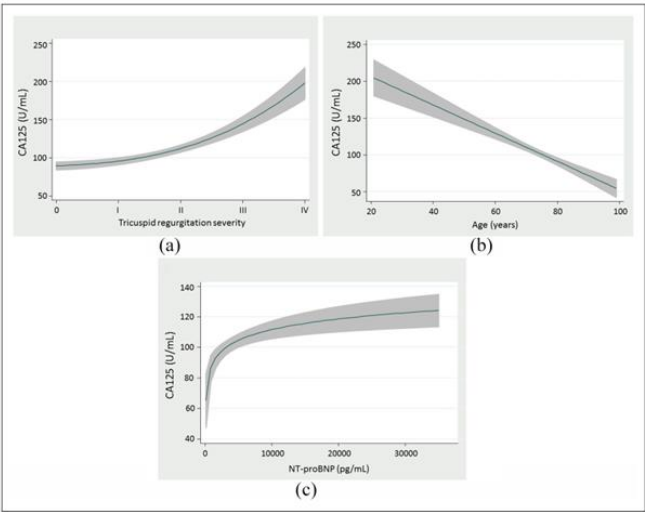


Figure 4. The functional form of the main variables associated with carbohydrate antigen 125 (CA125): (a) tricuspid regurgitation severity, (b) age and (c) amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP).

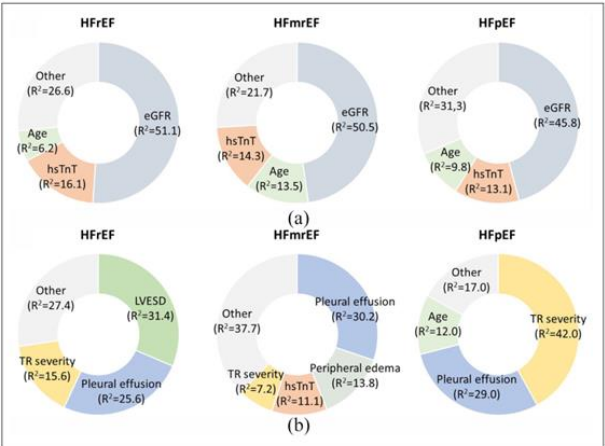


Figure 5. The main variables associated with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and carbohydrate antigen 125 (CA125) across left ventricle ejection fraction (LVEF) categories. (a) Variables associated with NT-proBNP; (b) variables associated with CA125. eGFR: estimated glomerular filtration rate; HFmrEF: heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; hsTnT: high-sensitivity troponin T; LVESD: left ventricle end-systolic diameter; TR: tricuspid regurgitation.

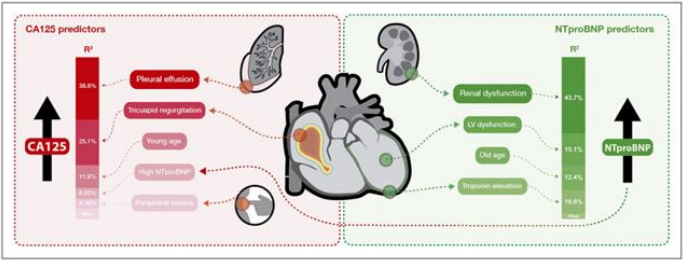


Figure 6. Graphical scheme of the main results. CA125: carbohydrate antigen 125; LV: left ventricle; NT-proBNP: amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

A graphical scheme of the main results of this work is depicted in Figure 6.

Discussion

In the present study, performed in a representative cohort of patients with acute HF and predominant features of

left-sided HF, we found a different spectrum of factors associated with NT-proBNP and CA125. For NT-proBNP, renal dysfunction, higher age and lower LVEF emerged as the most important associated factors. These findings confirm prior studies endorsing higher values of NT-proBNP in patients with HFrEF. Likewise, the role of renal dysfunction and higher age, two critical factors influencing the

NT-proBNP values, were also confirmed. In contrast, clinical surrogates of congestion and severity of tricuspid regurgitation were the two main factors associated with CA125, which supports our assertion of envisioning CA125 as a promising marker for identifying and assessing right-sided HF involvement and severity of systemic congestion.

NT-proBNP in acute HF

Natriuretic peptides (NPs) are released in response to myocytes stretch secondary to cardiac volume overload which, in turn, triggers a rapid gene transcription of NP precursors located in ventricular and atrial myocytes and fibroblasts.^{5,16} Beyond LVEF, a broad range of structural and functional cardiac abnormalities, such as atrial arrhythmias, diastolic dysfunction, valve disease and right ventricular dysfunction, may lead to a significant elevation of NPs.^{5,16}

It is well known that NT-proBNP levels strongly correlate with age, renal dysfunction and body mass index;^{5,16–18} thus, age-dependent rule-in cut-offs are preferred for the diagnosis of chronic and acute HF.¹⁹ The elevation of NPs in patients with HF and renal insufficiency is multifactorial, including a complex interaction between the heart and the kidneys. Our findings confirmed the importance of renal dysfunction and age as significant factors associated with NPs in acute HF, making it then crucial to account for these two factors when interpreting levels of NT-proBNP in the clinical setting.^{5,17,20} Indeed, eGFR and age explained up to 55% of model variability. Perhaps as a result of these associations, NP-guided therapy has shown conflicting results, especially in older subjects, renal dysfunction and HFpEF.²¹

The inverse association found with LVEF confirmed a well-known fact that NT-proBNP is a better marker for identifying patients with HFrEF.^{22,23} Given that the magnitude of the NT-proBNP elevation is much higher in left-sided HF vs isolated right-sided HF,^{5,22–25} we speculated that in patients with acute HF with predominant left-sided HF (the majority of patients of the unselected series), the involvement of right chambers would not translate into an additional increase in NP concentration. Thus, in patients with biventricular HF, NT-proBNP should fail to capture the severity of right-sided HF and its consequences (systemic congestion). In fact, expert consensus recognizes NPs provide a valuable estimation of overall cardiac load/left ventricular wall-stress and acute intravascular status, but do not appear to be the best tool for assessing the severity of extravascular congestion.^{26–28} This is especially true in patients with advanced disease, a situation where very high NP values are often observed, even in the ‘dry’ phase of the disease.^{2,29}

CA125 in acute HF

CA125 is a large glycoprotein synthesized by mesothelial cells in response to increased hydrostatic pressures and/or

inflammatory mediators. By being related to parameters of congestion, such as pleural effusion and peripheral oedema,^{3,4,30} this marker has the potential to be a promissory metric of congestion in the setting of acute HF.^{3,4,30} Moreover, higher values of CA125 have been found in patients with clinical criteria of depressed right ventricular ejection fraction.⁹

In our cohort, clinical indicators of congestion, such as pleural effusion and peripheral oedema, accounted for roughly 40% of CA125 variability, a finding that is in agreement with previously published findings.^{3,4,8,31} Furthermore, the severity of functional tricuspid regurgitation emerged as the second most important independent predictor of CA125, which, in our view, strongly suggests the role of this marker as a proxy of right-sided HF.¹¹ Functional tricuspid regurgitation is a well-known surrogate of right ventricle dysfunction that usually identifies those with postcapillary pulmonary hypertension, right ventricular dilation and systolic dysfunction.³² In the sensitivity analysis, PASP was also positively associated with CA125.

Clinical implications

Although multiple biomarkers have been described to be useful for assessing the prognosis of patients with acute HF, many of them are not available in clinical practice. The combined use of NT-proBNP and CA125 is justified in our view since both are widely available and have consistently shown to be associated with a higher risk of adverse outcomes.^{2–5,13,30} Additionally, our findings indicate that the major factors associated with both biomarkers differ, thus precluding a sizeable overlap in their clinical prediction. We indeed envision, in patients with acute HF due to left-sided HF, NT-proBNP as a predominant marker of left ventricular failure severity. On the other side, in this same scenario, CA125 emerged as a proxy of right-sided HF and its consequences (degree of systemic congestion).

In addition, there are other ancillary characteristics of CA125 that deserve to be highlighted: (a) CA125 longitudinal trajectories following an episode of acute HF were highly associated with risk of adverse outcomes;^{2,3,30} (b) CA125 potential utility for guiding depletive therapy.^{31,33} The randomized clinical trial CHANCE-HF showed that a CA125-guided diuretic strategy (intensive diuretic therapy in patients with higher values of CA125) reduced the composite of one-year death/HF-readmission in 380 patients with a recent episode of acute HF.³³ More recently, the same approach was evaluated in an open-label randomized study that enrolled 160 patients with acute HF and renal dysfunction at presentation (mean eGFR of 33.7 ± 11.3 ml/min/1.73 m²) and CA125-guided strategy resulted in a better renal performance at 72 h.³¹ Finally, there are some logistic advantages of CA125 that deserve to be highlighted: wide availability, low cost, standardized measurement and plasma

values not influenced by age, renal dysfunction and body mass index.^{3,30}

Limitations

This study has the inherent limitations of being a single-centre observational study. First, we evaluated patients with acute HF and, thus, our conclusions do not apply to patients with stable chronic HF. Second, as PASP and TAPSE were not available for every patient (PASP, $n=1689$; TAPSE, $n=1479$), these variables could only be included in an ancillary analysis. Third, we did not uniformly assess body mass index in the present cohort. Fourth, the lack of uniform and detailed assessment of body mass index, echocardiographic right-sided parameters and a more detailed evaluation of clinical symptoms and signs of congestion precludes evaluating the contribution of these parameters to CA125 and NT-proBNP values. In fact, the reported CA125 model predictability was low. Fifth, the lack of longitudinal assessment of the exposures precluded the evaluation of the potential influence of time of measurement on these findings. Sixth, we are aware that some of the reported estimates might be influenced by multicollinearity. Lastly, although echocardiograms were performed and analysed by clinicians blinded to the patients' outcomes, they were not reviewed by an independent core laboratory.

Conclusions

In patients with acute HF and predominant features of left-sided HF, the main factors associated with NT-proBNP and CA125 were different but complementary. Renal dysfunction, age and LVEF emerged as the most important parameters associated with NT-proBNP. On the contrary, clinical parameters of congestion and the severity of tricuspid regurgitation emerged as the most important factors related to CA125. Further studies are needed to confirm these findings and unravel the pathophysiological mechanisms behind them.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship and/or publication of this article: This work was supported in part by grants from Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (grant numbers 16/11/00420 and 16/11/00403) and Instituto de Salud Carlos III-FEDER (grant numbers PIE15/00013 and PI17/01836), Madrid, Spain. The authors have no other funding, financial relationships or conflicts of interest to disclose relative to this work.

References

- Núñez J, Núñez E, Sanchis J, et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol* 2012;159: 21–28.
- Núñez J, Núñez E, Bayés-Genis A, et al. Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017; 6: 685–696.
- Núñez J, Miñana G, Núñez E, et al. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev* 2014; 19: 575–584.
- Núñez J, Sanchis J, Bodí V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31: 1752–1763.
- Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 715–731.
- Núñez J, Miñana G, González M, et al. Antigen carbohydrate 125 in heart failure: Not just a surrogate for serosal effusions? *Int J Cardiol* 2011; 146: 473–474.
- Miñana G, Núñez J, Sanchis J, et al. CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2010; 145: 547–548.
- Núñez J, Núñez E, Consuegra L, et al. Carbohydrate antigen 125: An emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart* 2007; 93: 716–721.
- Yilmaz MB, Zorlu A and Tandogan I. Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: A retrospective analysis. *Int J Cardiol* 2011; 149: 80–82.
- Nägele H, Bahlo M, Klapdor R, et al. CA125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J* 1999; 137: 1044–1049.
- Yilmaz MB, Zorlu A, Dogan OT, et al. Role of CA-125 in identification of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cardiol* 2011; 34: 244–248.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 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: 2129–2200.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association

- of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440–1463.
15. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713; quiz 786–788.
 16. Daniels LB and Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357–2368.
 17. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 787–794.
 18. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, Van Kimmenade RRJ, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2007; 167: 400–407.
 19. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: An international pooled analysis of 1256 patients: The international collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330–337.
 20. Charmentat X, Pecquet M, Poirié P, et al. Impact of age and renal function on usefulness of NT-proBNP to diagnose heart failure. *Clin Nephrol* 2019; 92: 65–72.
 21. Brunner-La Rocca HP, Eurlings L, Richards AM, et al. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1252–1261.
 22. Vergaro G, Aimo A, Prontera C, et al. Sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system activation in heart failure with preserved, mid-range and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2019; 296: 91–97.
 23. Kang SH, Park JJ, Choi DJ, et al.; KorHF Registry. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart* 2015; 101: 1881–1888.
 24. Verschuren F, Bonnet M, Benoit MO, et al. The prognostic value of pro-B-Type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013; 131: e235–e239.
 25. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014; 43: 1669–1677.
 26. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al.; European Society of Cardiology; European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: A scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 423–433.
 27. Peacock WF and Soto KM. Current techniques of fluid status assessment. *Contrib Nephrol* 2010; 164: 128–142.
 28. Núñez J, González M, Miñana G, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 540–548.
 29. Desai AS. Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are not useful in heart failure management: The art of medicine remains long. *Circulation* 2013; 127: 509–516.
 30. Llàcer P, Bayés-Genis A and Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Med Clin (Barc)* 2019; 152: 266–273.
 31. Hahn RT, Waxman AB, Denti P, et al. Anatomic relationship of the complex tricuspid valve, right ventricle, and pulmonary vasculature: A review. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 478–487.
 32. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, et al.; CHANCE-HF Investigators. Carbohydrate antigen-125-guided therapy in acute heart failure: CHANCE-HF: A randomized study. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 833–843.
 33. Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, et al.; IMPROVE-HF Investigators. A randomized controlled trial on carbohydrate antigen 125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med*. Epub ahead of print 15 August 2019. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.041.

10. ANEXO 4

Original article

Early urinary sodium trajectory and risk of adverse outcomes in acute heart failure and renal dysfunction



Rafael de la Espriella,^a Eduardo Núñez,^a Pau Llàcer,^b Sergio García-Blas,^a Silvia Ventura,^c José María Núñez,^d Ruth Sánchez,^e Lorenzo Fácila,^f Juana María Vaquer,^g Vicent Bodí,^h Enrique Santas,^a Gema Miñana,^a Anna Mollar,^a Gonzalo Núñez,^a Francisco J. Chorro,^a José L. Górriz,^h Juan Sanchis,^{a,i} Antoni Bayés-Genis,^{i,j} and Julio Núñez^{a,i,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de Valencia, Fundación Investigación Clínico de Valencia - Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Valencia, Spain

^bServicio de Medicina Interna, Hospital de Manises, Manises, Valencia, Spain

^cServicio de Medicina Interna, Hospital de La Plana, Villa Real, Castellón, Spain

^dUnidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, Alicante, Spain

^eServicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de Los Lirios, Alcoy, Alicante, Spain

^fServicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain

^gServicio de Bioquímica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Fundación Investigación Clínico de Valencia - Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Valencia, Spain

^hServicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Fundación Investigación Clínico de Valencia - Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Valencia, Spain

ⁱCentro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain

^jServicio de Cardiología y Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, Spain

Article history:

Received 12 January 2020

Accepted 18 May 2020

Available online 2 July 2020

Keywords:

Acute heart failure

Diuretic treatment

Renal failure

Clinical trial

Biomarker-guided therapy

Carbohydrate antigen 125

ABSTRACT

Introduction and objectives: Urinary sodium (UNa⁺) has emerged as a useful biomarker of poor clinical outcomes in acute heart failure (AHF). Here, we sought to evaluate: a) the usefulness of a single early determination of UNa⁺ for predicting adverse outcomes in patients with AHF and renal dysfunction, and b) whether the change in UNa⁺ at 24 hours (Δ UNa24 h) adds any additional prognostic information over baseline values.

Methods: This is a post-hoc analysis of a multicenter, open-label, randomized clinical trial (IMPROVE-HF) (ClinicalTrials.gov NCT02643147) that randomized 160 patients with AHF and renal dysfunction on admission to a) the standard diuretic strategy, or b) a carbohydrate antigen 125-guided diuretic strategy. The primary end point was all-cause mortality and total all-cause readmissions.

Results: The mean age was 78 ± 8 years, and the mean glomerular filtration rate was 34.0 ± 8.5 mL/min/1.73 m². The median UNa⁺ was 90 (65-111) mmol/L. At a median follow-up of 1.73 years [interquartile range, 0.48-2.35], 83 deaths (51.9%) were registered, as well as 263 all-cause readmissions in 110 patients. UNa⁺ was independently associated with mortality (HR, 0.75; 95%CI, 0.65-0.87; $P < .001$) and all-cause readmissions (HR, 0.92; 95%CI, 0.88-0.96; $P < .001$). The prognostic usefulness of the Δ UNa24 h varied according to UNa⁺ at admission (P for interaction $< .05$). The Δ UNa24 h was inversely associated with both end points only in the group with UNa⁺ ≤ 50 mmol/L. Conversely, no effect was found in the group with UNa⁺ > 50 mmol/L.

Conclusions: In patients with AHF and renal dysfunction, a single early determination of UNa⁺ ≤ 50 mmol/L identifies patients with a higher risk of all-cause mortality and readmission. The Δ UNa24 h adds prognostic information over baseline values only when UNa⁺ at admission is ≤ 50 mmol/L.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Corresponding author: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, Spain. E-mail address: yulnunez@gmail.com (J. Núñez).

<https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.06.004>

1885-5857/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Trayectoria precoz del sodio urinario y riesgo de eventos adversos en insuficiencia cardíaca aguda y disfunción renal

RESUMEN

Palabras clave:
Insuficiencia cardíaca aguda
Tratamiento diurético
Fallo renal
Ensayo clínico
Terapia guiada por biomarcadores
Antígeno carbohidrato 125

Introducción y objetivos: El sodio urinario (UNa⁺) ha surgido como un biomarcador útil para predecir eventos clínicos desfavorables en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (ICA). En este estudio pretendemos evaluar: a) la utilidad de una única determinación precoz de UNa⁺ para predecir eventos adversos en pacientes con ICA e insuficiencia renal (IR) concomitante, y b) si los cambios en el UNa⁺ a las 24 horas (Δ UNa24 h) añaden información pronóstica adicional sobre los valores basales.

Métodos: Análisis post-hoc del ensayo clínico multicéntrico, abierto y paralelo (IMPROVE-HF), (ClinicalTrials.gov NCT02643147) en el que 160 pacientes con ICA e IR concomitante al ingreso fueron aleatorizados a: a) estrategia diurética convencional, o b) estrategia basada en los niveles del antígeno carbohidrato 125. El objetivo primario fue la mortalidad total y el número total de ingresos recurrentes.

Resultados: La edad media fue 78 ± 8 años, y la tasa media de filtrado glomerular fue 34.0 ± 8.5 ml/min/1.73 m². La mediana de UNa⁺ fue 90 mmol/L (65–111). Tras una mediana de seguimiento de 1,73 años [IQR 0,48–2,35], se registraron 83 muertes (51,9%) y 263 rehospitalizaciones totales en 110 pacientes. El UNa⁺ se asoció de forma independiente con la mortalidad por todas las causas (HR = 0,75, IC95%, 0,65–0,87; $p < 0,001$), y con las rehospitalizaciones totales (HR = 0,92; IC95%, 0,88–0,96; $p < 0,001$). El efecto pronóstico del Δ UNa24 h varió de acuerdo con el UNa⁺ al ingreso (p para la interacción $< 0,05$). El Δ UNa24 h se asoció de manera inversa con ambos eventos clínicos solo en el subgrupo de pacientes con valores basales de UNa⁺ ≤ 50 mmol/L. Por el contrario, no se encontró ningún efecto en el grupo de pacientes con UNa⁺ > 50 mmol/L.

Conclusiones: En pacientes con ICA e IR, una única determinación precoz de UNa⁺ ≤ 50 mmol/L identifica a pacientes con mayor riesgo de muerte por todas las causas y hospitalizaciones recurrentes. El Δ UNa24 h añade información pronóstica adicional sobre los valores basales solo cuando el UNa⁺ al ingreso es ≤ 50 mmol/L.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abbreviations

AHF: acute heart failure
CA125: carbohydrate antigen 125
eGFR: estimated glomerular filtration rate
 Δ UNa24 h: the change in UNa⁺ at 24 hours
UNa⁺: urinary sodium content
UNa⁺50: UNa⁺ ≤ 50 vs > 50 mmol/L

INTRODUCTION

Intravenous loop diuretics are the cornerstone of the treatment of acute heart failure (AHF) syndromes.¹ Nonetheless, diuretic dose titration and decongestion monitoring remain an unsolved clinical dilemma, particularly given the heterogeneity in volume overload.¹ Current decongestion monitoring practice largely relies on serial weight changes, clinical examination, and net fluid loss. However, these metrics offer a modest ability for assessing the adequacy of the treatment response.² A relatively recent alternative biomarker to identify patients at risk of diuretic resistance and worse clinical outcomes is urinary sodium content (UNa⁺).^{3–7} Thus, it seems plausible to speculate that serial assessment of UNa⁺ during decompensation would have a clinically useful role in assessing the patient response to diuretics.⁸ Indeed, in patients with AHF, a recent position statement suggested the use of serial UNa⁺ assessment during the early course of decompensation to monitor responses and tailor the intensity of the diuretic treatment.¹ However, data endorsing the clinical usefulness of early UNa⁺ serial measurement are scarce or even nonexistent in patients who concomitantly display renal dysfunction, a condition that may greatly influence the excretion of UNa⁺.

In this work, we sought to evaluate: a) the clinical usefulness of a single determination of spot UNa⁺ at presentation for predicting

all-cause mortality and total readmissions in patients with AHF and renal dysfunction on admission, and b) whether the change in UNa⁺ at 24 hours (Δ UNa24 h) provides any additional prognostic advantage over baseline UNa⁺ values.

METHODS

Study population

This study is a post-hoc analysis of a multicenter, open-label, parallel randomized controlled trial (IMPROVE-HF). In that trial, patients with AHF and renal dysfunction at presentation were 1:1 randomized to a) a standard loop diuretics dosage based on routine clinical evaluation, or b) carbohydrate antigen 125 (CA125)-guided therapy. The inclusion and exclusion criteria were published previously² and are presented in table 1 of the supplementary data. This study was registered with ClinicalTrials.gov (NCT02643147). A detailed description of the trial design is presented elsewhere.^{2,9}

The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and the International Conference on Harmonisation Guidelines for Good Clinical Practice and fully conformed to national regulations. The protocol, informed consent form, participant information sheet, and all applicable documents were approved by the appropriate Ethics Committee (Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia) and by the Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). All patients provided written informed consent. All analyses were performed by an independent company (MedStats Consulting, United States).

Procedures

Once the diagnosis of AHF was confirmed, patients were screened and randomized within the first 24 hours. During this

visit, clinical characteristics and biomarkers were assessed. Scheduled follow-up visits were performed at 24 hours, 72 hours, and 30 days after randomization (final visit).

Eligible patients were randomized to receive intravenous diuretics with the dosage based on either conventional clinical evaluation or on CA125 values. In the conventional clinical evaluation arm, the diuretic strategy was based on the presence of signs and symptoms of systemic congestion according to current guideline recommendations.¹⁹ In the active arm, higher diuretic doses were recommended in patients with CA125 > 35 U/mL. In contrast, lower doses were recommended when CA125 ≤ 35 U/mL. The diuretic strategies in both arms are summarized in table 2 of the supplementary data.

UNa⁺ assessment

UNa⁺ was measured at patient randomization and at 24 hours. The mean time from admission to randomization was 6 ± 3 hours, and the median and interquartile range [IQR] dose of intravenous furosemide received before randomization was 40 [20-60] mg. Based on previous studies,^{3,8,11} UNa⁺ at admission was dichotomized at 50 mmol/L (≤ 50 vs > 50 mmol/L).

Follow-up and end points

The primary end point was to assess whether a single determination of UNa⁺ at admission predicts all-cause mortality and all-cause readmission rates. In addition, we sought to evaluate if changes in UNa⁺ at 24 hours (ΔUNa24 h) provided any additional prognostic advantage over baseline UNa⁺ values. For this purpose, the ΔUNa24 h was tested against clinical end points at UNa⁺ ≤ 50 and > 50 mmol/L (UNa⁺50). Ambulatory follow-up was performed in the HF units of each center. End points were adjudicated by reviewing the electronic discharge records of our regional health care system. Only unplanned readmissions were included. HF-related readmissions were those with worsening or acute HF as the main diagnosis at discharge. The researchers in charge of end point adjudications were all blinded to the exposure.

Statistical analysis

Baseline continuous characteristics according to UNa⁺50 are presented as mean ± standard deviation and median [interquartile range] as appropriate; categorical variables are presented as frequencies with percentages. Continuous variables were compared according to UNa⁺50 with either the *t* test or rank-sum test for independent samples depending on the variable distribution. Discrete variables were compared using the chi-square test.

Variable selection for regression models

Candidate covariates were chosen based on previous medical knowledge, independently of their *P* values. A reduced and parsimonious model was derived using backward elimination. During this selection process, the linearity assumption for continuous variables was tested and transformed, if appropriate, with fractional polynomials.¹²

In all analyses, the hospital center was included as a stratification factor, and the randomization variable from the original randomized controlled trial was forced as a covariate.

Association with clinical end points

A bivariate negative binomial regression was used to determine the direction and strength of the association of exposures (UNa⁺ and interaction of the UNa⁺50 with the ΔUNa24 h) with all-cause readmissions and all-cause mortality. Coefficients from this method are estimated by accounting for the positive correlation among the recurrent outcome and death as a terminal event by linking the 2 simultaneous equations (readmission count and death) with shared frailty.¹³ In addition, each patient's follow-up time was used as an offset in the models to account for differences in the follow-up. In the end, by using this methodology, the potential for bias due to death as informative censoring is minimized, an issue commonly seen in AHF studies. Risk estimates from this method are presented as incidence rate ratios (IRRs) and 95% confidence intervals (95% CIs). The covariates included in each model are presented with the corresponding figure legends. Completeness of follow-up was calculated with the Clark or completeness index C (95.3%).

The shape and direction of the ΔUNa24 h association trajectory (as IRRs) was depicted along its continuum and stratified by UNa⁺ status (UNa⁺ ≤ 50 mmol/L vs UNa⁺ > 50 mmol/L). A portion of the trajectory above or below 1 in the y-axis was deemed to be significant.

A 2-sided *P* value of < .05 was set as the threshold for statistical significance. Stata 15.1 (Stata Statistical Software, Release 15 [2017]; StataCorp LP, United States) was used for the primary analysis. Risk reclassification analyses (survIDINRI and SurvCI modules) were implemented in R (version 3.5.2; R Foundation for Statistical Computing, Austria).

RESULTS

Patients

A total of 160 patients were included in this study between March 2015 and December 2016 at 9 centers in Spain. The mean age of the study population was 78 ± 8 years, 66.9% were male, and 46.9% had left ventricular ejection fraction < 50%. The median [IQR, p25-p75] levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and CA125 were 7765 pg/mL [3507-15404] and 58 U/mL [22-113], respectively. The mean BUN and creatinine levels and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were 47.3 ± 16.6 mg/dL, 1.98 ± 0.52 mg/dL, and 34 ± 8.5 mL/min/1.73 m², respectively. By design, all patients had renal dysfunction (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²), and 50 patients (31.3%) had an eGFR < 30 mL/min/1.73 m² at admission. Chronic kidney disease (eGFR < 60 mL/min/1.73 m² using serum creatinine obtained at the latest available outpatient visit prior to admission and assessed during a stable phase of the disease) was present in 106 patients (66.3%). All patients received intravenous furosemide on admission, and the median [IQR] dose was 40 [20-60] mg. The accumulated doses at 24 and 72 hours postrandomization were 190 [120-320] and 410 [250-640], respectively. Detailed characteristics of the study sample are presented in table 1.

Baseline characteristics according to UNa⁺

The median [IQR] of UNa⁺ content at randomization was 90 mmol/L [65-111], and UNa⁺ ≤ 50 mmol/L was present in 23 patients (14.4%). Patients with UNa⁺ ≤ 50 mmol/L were younger, exhibited worse New York Heart Association (NYHA) class at randomization, and had higher baseline levels of CA125. Nevertheless, no significant differences were found in natriuretic peptide values or in clinical signs of congestion vs those with

Table 1
Baseline characteristics according to urinary sodium content at admission

Variables	Total (n=160)	UNa ⁺ ≤50 (n=23)	UNa ⁺ > 50 (n=137)	P
Demographics and medical history				
Age, y	78 ± 8	74 ± 10	78 ± 7	.018
Male sex	107 (66.9)	17 (73.9)	90 (65.7)	.438
Hypertension	144 (90.0)	17 (73.9)	127 (92.7)	.005
DM	90 (56.3)	14 (60.9)	76 (55.5)	.629
Smoker	8 (5.0)	1 (4.3)	7 (5.1)	.877
Former smoker	50 (31.3)	9 (39.1)	41 (29.9)	.378
First admission for AHF	57 (35.6)	9 (39.1)	48 (35.0)	.704
Prior myocardial infarction	49 (30.6)	7 (30.4)	42 (30.7)	.983
History of atrial fibrillation	86 (53.8)	8 (34.8)	78 (56.9)	.049
Chronic kidney disease*	106 (66.3)	13 (56.5)	93 (67.9)	.286
Medical devices				
Pacemaker	32 (20.0)	5 (21.7)	27 (19.7)	.822
ICD	33 (20.6)	6 (26.1)	27 (19.7)	.484
Clinical presentation				
NVHA class at randomization				.010
II	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.2)	
III	85 (53.1)	6 (26.1)	79 (57.7)	
IV	72 (45.0)	17 (73.9)	55 (40.1)	
Peripheral edema				.107
No	33 (20.6)	3 (13.0)	30 (21.9)	
Grade 1	31 (19.4)	3 (13.0)	28 (20.4)	
Grade 2	43 (26.9)	4 (17.4)	39 (28.5)	
Grade 3	41 (25.6)	9 (39.1)	32 (23.4)	
Grade 4	12 (7.5)	4 (17.4)	8 (5.8)	
Jugular venous distention	71 (44.4)	13 (56.5)	58 (42.3)	.205
Pulmonary rales	112 (70.0)	18 (78.3)	94 (68.6)	.350
Vital signs				
Heart rate, bpm	75 ± 18	77 ± 17	75 ± 18	.706
Systolic blood pressure, mmHg	127 ± 23	117 ± 20	129 ± 23	.025
Diastolic blood pressure, mmHg	67 ± 13	70 ± 12	67 ± 13	.204
Electrocardiography and echocardiography				
LBBB	25 (15.6)	4 (17.4)	21 (15.3)	.801
QRS duration, ms	122 ± 33	120 ± 28	122 ± 34	.800
LVEF		47 ± 14	49 ± 15	.391
LVEF categories				.122
≤ 40%	60 (37.5)	12 (52.2)	48 (35.0)	
41%-49%	15 (9.4)	0 (0.0)	15 (10.9)	
≥ 50%	85 (53.1)	11 (47.8)	74 (54.0)	
Laboratory analysis				
Hemoglobin, g/dL	11.7 ± 1.9	12.2 ± 2.0	11.6 ± 1.9	.224
Hematocrit, %	36.6 ± 5.4	37.9 ± 5.5	36.3 ± 5.4	.210
Serum sodium, mEq/L	139 ± 4	136 ± 4	139 ± 4	.000
Serum potassium, mg/dL	4.5 ± 0.6	4.6 ± 0.8	4.4 ± 0.6	.273
BUN, mg/dL	47.3 ± 16.6	46.8 ± 14.8	47.4 ± 16.9	.877
Creatinine, mg/dL	1.98 ± 0.52	2.14 ± 0.61	1.95 ± 0.49	.093
eGFR, mL/min/1.73 m ²	34.0 ± 8.5	32.7 ± 10.0	34.2 ± 8.3	.443
CA125, U/mL	58 [22-113]	99 [59-151]	51 [22-94]	.027
NT-proBNP, pg/mL	7765 [3507-15 404]	8122 [2383-26 494]	7620 [3704-12 550]	.623
hs-TnT, ng/L	48 [32-78]	59 [36-90]	47 [32-76]	.233
Medications received before decompensation				
Loop diuretics, n (%)	145 (90.6)	21 (91.3)	124 (90.5)	.904
FED, mg/d	80 [60-120]	80 [40-120]	80 [60-120]	.185
Thiazides, n (%)	38 (23.8)	6 (26.1)	32 (23.4)	.776
Beta-blockers, n (%)	116 (72.5)	16 (69.6)	100 (73.0)	.733

Table 1 (Continued)

Baseline characteristics according to urinary sodium content at admission

Variables	Total (n=160)	UNa ⁺ ≤ 50 (n=23)	UNa ⁺ > 50 (n=137)	P
ACEIs/ARBs, n (%)	77 (48.1)	12 (52.2)	65 (47.4)	.674
MRA, n (%)	64 (40)	8 (34.8)	56 (40.9)	.581

ACEIs, angiotensin converting enzyme inhibitors; AHF, acute heart failure; ARBs, angiotensin II receptor blockers; BUN, blood urea nitrogen; CA125, antigen carbohydrate 125; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FED, furosemide equivalent dose; hs-TnT, high-sensitivity troponin T; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LBBB, left bundle branch block; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP, amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; QRS, QRS interval; UNa⁺, urinary sodium content.

Data are expressed as No. (%), mean ± standard deviation, or median [interquartile range].

* Chronic kidney disease was defined as eGFR < 60 mL/min/1.73 m² using creatinine obtained at the latest available outpatient visit prior to admission and assessed during a stable phase of the disease.

UNa⁺ > 50 mmol/L (table 1). Moreover, the 2 groups were balanced regarding prior diuretic treatment (table 1). Intravenous diuretic therapy according to UNa⁺50 is presented in table 2. There was a statistical trend for a higher intravenous furosemide equivalent dose (FED) during the first 24 hours in patients with UNa⁺ ≤ 50 mmol/L. No differences were found at 72 hours. Accumulated diuresis during the first 24 and 72 hours did not significantly differ according to UNa⁺50. Time to cessation of intravenous furosemide was longer in patients with UNa⁺ ≤ 50 mmol/L (table 2).

Spot UNa⁺ at admission and clinical end points

All-cause mortality

After a median follow-up of 1.73 [0.48–2.35] years, 83 all-cause deaths (51.9%) were recorded: 51 (61.45%) corresponded to HF-related deaths, 8 (9.64%) to other cardiovascular causes, and 24 (28.92%) to noncardiovascular deaths. In a multivariable setting, UNa⁺ was significantly, inversely, and linearly associated with a higher risk of mortality (figure 1A). Indeed, for each 20-mmol/L increase in UNa⁺, there was a 25% decrease in the incidence of mortality (table 3). A sensitivity analysis revealed that UNa⁺ was also inversely and independently associated with a higher risk of HF- and cardiovascular-related death (table 3 of the supplementary data).

Readmissions

During follow-up, 263 all-cause readmissions were recorded in 110 patients, as well as 160 HF readmissions in 81 patients. The distribution of all-cause readmissions per patient was 1, 2, 3, and > 3 in 45, 24, 18, and 23 patients, respectively. For HF readmissions,

the distribution per patient was 1, 2, 3, and > 3 in 40, 24, 6, and 11 patients, respectively.

As shown in figure 1B, UNa⁺ was independently and inversely associated with the risk of all-cause readmissions. For every 20-mmol/L increase along its continuum, there was an associated 8% decrease in all-cause readmissions (table 3). Likewise, UNa⁺ was inversely associated with the risk of recurrent HF readmission (table 3).

Additional prognostic value of ΔUNa24 h

The mean eGFR was significantly increased at 24 hours (34.0 ± 8.5 vs 35.4 ± 8.5 mL/min/1.73 m², P = .004). Likewise, the mean UNa⁺ was decreased vs baseline [median delta change of -5.5 (-25 to 12.6) mmol/L]. In total, 98 patients (61.3%) had a decreased/unchanged ΔUNa24 h. Patients with a decreased/unchanged ΔUNa24 h showed a trend for higher rates of death (3.9 vs 2.6 per 10 person-years, P = .094) but not for all-cause readmissions (17.9 vs 14.0 per 10 person-years, P = .279).

By modeling the effect of the ΔUNa24 h on the risk of mortality and readmissions, we found a significant interaction with baseline values of UNa⁺50. The ΔUNa24 h was inversely associated with all-cause mortality only in the group with UNa⁺ ≤ 50 mmol/L. Conversely, no effect was found in the group with UNa⁺ > 50 mmol/L (figure 2). The same differential effect was found for total readmissions (figure 3). The interactions between ΔUNa24 h and baseline UNa⁺ were no longer significant when the baseline values of UNa⁺ were dichotomized at 60 mmol/L (P value for interaction = .080) and 70 mmol/L (P value for interaction = .837).

Table 2

Intravenous diuretic treatment and response to diuretic therapy

Variables	Total (n=160)	UNa ⁺ ≤ 50 (n=23)	UNa ⁺ > 50 (n=137)	P
<i>Intravenous diuretic treatment</i>				
Accumulated 24-h dose of FED, mg/24 h	80 [60–160]	160 [80–250]	80 [60–160]	.054
Accumulated 72-h dose of FED, mg/24 h	380 [243–640]	500 [250–1040]	360 [240–610]	.140
<i>Response to diuretic therapy</i>				
Diuresis during the first 24 h, mL	3000 [2000–3775]	2500 [1700–3535]	3000 [2000–3800]	.422
Diuresis between 24 and 72 h, mL	3653 [2850–4479]	4000 [2650–5500]	3600 [2850–4411]	.377
Diuresis during the first 72 h, mL	6500 [5200–8075]	6350 [5150–8300]	6500 [5200–8050]	.986
Days elapsed to furosemide oral initiation	4 (4, 7)	7 (4, 9)	4 (4, 6)	.006

FED, furosemide equivalent dose; UNa⁺, urinary sodium content.

Data are expressed as No. (%), or median [interquartile range].

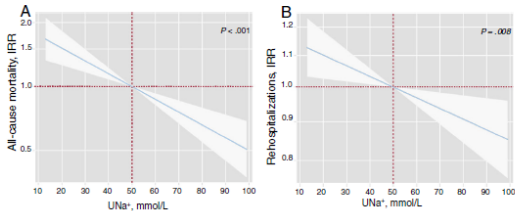


Figure 1. Early spot UNa⁺ and risk of adverse clinical outcomes. A, early spot UNa⁺ and long-term all-cause mortality^a. B, early spot UNa⁺ and long-term total readmissions^b. ^a Model adjusted by hospital center, age, sex, randomization variable, prior admission for acute heart failure, ischemic heart disease, systolic blood pressure, glomerular filtration rate, blood urea nitrogen, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and furosemide equivalent dose prior to randomization (mg/24 h). ^b Model adjusted by hospital center, randomization variable, prior admission for acute heart failure, ischemic heart disease, systolic blood pressure, glomerular filtration rate, blood urea nitrogen, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, hemoglobin, left ventricular ejection fraction, and furosemide equivalent dose prior to randomization (mg/24 h). IRR, incidence rate ratio; UNa⁺, urinary sodium.

Table 3
Clinical events by spot urinary sodium

UNa ⁺ , per 20 mmol/L increase	Incidence rate ratio	95%CI	P
^a All-cause mortality	0.75	0.65–0.87	< .001
^b All-cause readmission	0.92	0.88–0.96	< .001
^c Cardiovascular readmission	0.92	0.86–0.99	.023

95%CI, 95% confidence interval; UNa⁺, urinary sodium.

^a Model covariates: hospital center, age, sex, randomization variable, prior admission for acute heart failure, ischemic heart disease, systolic blood pressure, glomerular filtration rate, blood urea nitrogen, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and furosemide equivalent dose prior to randomization (mg/24 h).

^b Model covariates: hospital center, randomization variable, prior admission for acute heart failure, ischemic heart disease, systolic blood pressure, glomerular filtration rate, blood urea nitrogen, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, hemoglobin, left ventricular ejection fraction, and furosemide equivalent dose prior to randomization (mg/24 h).

^c Model covariates: hospital center, randomization variable, prior admission for acute heart failure, ischemic heart disease, systolic blood pressure, glomerular filtration rate, blood urea nitrogen, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, left ventricular ejection fraction, and furosemide equivalent dose prior to randomization (mg/24 h).

DISCUSSION

The primary findings of the present study in patients with AHF and concomitant renal dysfunction confirm the value of the early assessment of UNa⁺ for predicting all-cause mortality. In addition, to the best of our knowledge, this is the first work endorsing the association between low UNa⁺ and a higher burden of rehospitalization. Notably, the risk estimates were adjusted for established prognosticators and prior diuretic regimen. Interestingly, we found that the trajectory of UNa⁺ excretion after 24 hours of diuretic therapy provides additional prognostic information over baseline values only in the subgroup of patients with lower UNa⁺ content at baseline (absolute UNa⁺ ≤ 50 mmol/L). Taken together, these findings suggest that a single measurement of UNa⁺ at admission may be enough to identify patients at high risk of adverse events. UNa⁺ monitoring during hospitalization might provide useful clinical information, particularly in patients with lower values at admission.

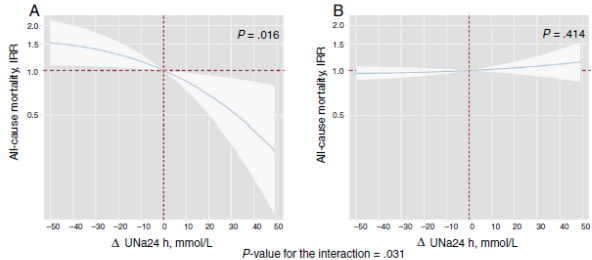


Figure 2. Differential effects of ΔUNa24 h on all-cause mortality according to UNa⁺ at baseline. IRR depiction along the continuum of the ΔUNa24 h according to the 2 levels of UNa⁺ at baseline. A, UNa⁺ at baseline ≤ 50 mmol/L. B, UNa⁺ at baseline > 50 mmol/L. ΔUNa24 h modeled with fractional polynomial [3] and centered at the “0” value. The omnibus P value for the interaction, P = .031. The analysis was adjusted by hospital center, randomization variable, age, sex, systolic blood pressure, glomerular filtration rate, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, urine volume at 24 hours, and FED at 24 hours. ΔUNa24 h, change in UNa⁺ at 24 hours; FED, furosemide equivalent dose; IRR, incidence rate ratio; UNa⁺, urinary sodium.

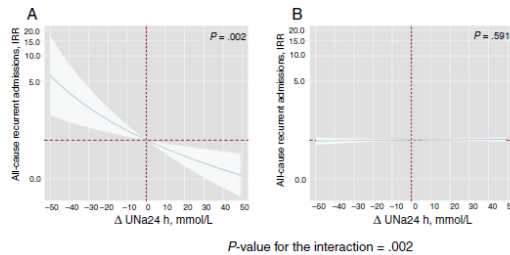


Figure 3. Differential effects of $\Delta\text{UNa}_{24\text{ h}}$ on all-cause recurrent admissions according to UNa^+ at baseline, IRR depiction along the continuum of the $\Delta\text{UNa}_{24\text{ h}}$ according to the 2 levels of UNa^+ at baseline. A, UNa^+ at baseline ≤ 50 mmol/L. B, UNa^+ at baseline > 50 mmol/L. $\Delta\text{UNa}_{24\text{ h}}$ modeled with fractional polynomial [10] and centered at the "0" value. The omnibus P value for the interaction, $P = .002$. Analysis adjusted by hospital center, randomization variable, prior admission for heart failure, ischemic etiology, systolic blood pressure, glomerular filtration rate, blood urea nitrogen, hemoglobin, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, urine volume at 24 hours, and FED at 24 hours. $\Delta\text{UNa}_{24\text{ h}}$, change in UNa^+ at 24 hours; FED, furosemide equivalent dose; IRR, incidence rate ratio; UNa^+ , urinary sodium.

Prognostic value of spot UNa^+

UNa^+ has emerged as a promising biomarker in HF.^{3–7} From a pathophysiological point of view, lower UNa^+ may result from a decrease in the glomerular filtration rate.¹⁴ However, most of the evidence indicates that lower UNa^+ mainly identifies patients with renal tubular dysregulation secondary to sustained neurohormonal activation.^{15,16} Thus, lower UNa^+ has been shown to identify patients at higher risk of adverse events and diuretic resistance.^{3–7} This study confirms these findings in patients with AHF and concomitant renal dysfunction. In agreement with recent work, we found that early assessment of UNa^+ is strongly associated with the risk of long-term mortality, despite a thorough patient adjustment. Interestingly, we also found a significant and adjusted association of spot UNa^+ with the burden of total hospitalizations in this high-risk population that enrolled a subset of patients with severe renal dysfunction at presentation.

Although we cannot compare the discriminative accuracy of spot UNa^+ at admission vs $\text{UNa}_{24\text{ h}}$, we believe that spot determinations offer important advantages over $\text{UNa}_{24\text{ h}}$. First, the spot assessment might provide early clinical information with potential prognostic and therapeutic implications. Second, spot UNa^+ at admission or during the early course of admission is much easier to implement in real-world clinical practice.

Prognostic value of the early UNa^+ trajectory in AHF

Serial assessment of UNa^+ during hospitalization for AHF has been suggested to be useful for monitoring the diuretic response and eventually guiding the intensity of depletive treatment. Indeed, a recent position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC-HF) recommended UNa^+ measurement as part of a stepped pharmacological care algorithm¹ in patients with AHF and congestion. According to that document, a spot $\text{UNa}^+ < 50\text{--}70$ mmol/L 2 hours after the starting dose of loop diuretics should alert clinicians to the risk of diuretic resistance and motivate prompt interventions.¹ Although this "tubular stress test" is plausible and attractive, there is little evidence supporting the clinical role of UNa^+ serial measurement in patients with AHF syndromes. Biegus et al.⁸ recently reported that longitudinal spot UNa^+ analysis during consecutive days of decongestion provides further clinical and prognostic information. They showed that patients with de-

creased/unchanged UNa^+ excretion at 48 hours had less effective decongestion, poorer diuretic efficacy, and higher risk of 1-year mortality. However, several aspects should be acknowledged when interpreting longitudinal UNa^+ dynamics. First, urinary composition is characterized by a progressive decline in UNa^+ along the course of diuretic therapy.⁵ Once extracellular volume overload has been reduced, natriuresis also declines to allow sodium excretion to once again equal intake.¹⁷ Although this phenomenon is frequently maladaptive in AHF (sodium retention in the setting of persistent congestion), it might be difficult to ascertain whether the observed decline in UNa^+ indicates diuretic resistance or, in contrast, represents a physiological response to extracellular volume contraction. In addition, and regardless of the prognostic usefulness, we already envision that, in the absence of specific and well-established treatment implications, it may be difficult to widely implement serial assessment in clinical practice. However, we should also note that isolated assessment of UNa^+ in the first hours or days of decompensation also provides useful prognostic information, as reported here and in other studies.^{8,18,19}

According to the present findings, early changes in UNa^+ may provide meaningful prognostic information in patients with lower UNa^+ values at baseline. This subset of patients identified a subgroup with ominous prognosis whose UNa^+ monitoring may provide useful clinical information on the treatment response. In contrast, in the presence of higher values at baseline ($\text{UNa}^+ > 50$ mmol/L), early UNa^+ changes may not provide additional information to better define patient risk. Further research is required to confirm the present findings and, more importantly, elucidate the role of UNa^+ as a therapeutic target.

Several limitations to our study need to be acknowledged. First, this was a post-hoc analysis of the IMPROVE-HF trial, which was not designed to evaluate the prognostic value of UNa^+ in AHF. Therefore, all of the results should be considered exploratory and hypothesis-generating. Second, due to the limited sample size, some of the negative results could be explained by type II error (insufficient statistical power). Third, the IMPROVE-HF cohort was primarily composed of patients with AHF and concomitant renal dysfunction. Therefore, it is unclear how the results will apply to the broader AHF population. In addition, with the present data, we cannot accurately distinguish between patients with acute vs chronic renal dysfunction at presentation. Fourth, although patients were recruited in 9 centers in Spain and the follow-up was performed by a multidisciplinary team (cardiologists and internal medicine specialists), it is unknown how these results will

apply to other health care systems with a different HF management organization.²⁰ Fifth, we did not evaluate the effect of UNa⁺ on other surrogates of decongestion, such as weight and venous pressures. Sixth, we cannot account for differences in sodium intake before admission or during decompensation. As such, we cannot evaluate its effect as a confounder. Seventh, we used spot urine samples and not 24-hour urine collection. Therefore, we cannot compare the prognostic value of spot vs 24-hour collection. Eighth, baseline UNa⁺ is potentially confounded by the timing of measurement and the last administration of intravenous diuretics. This period was not recorded in this study. Lastly, the threshold for the identification of a poor natriuretic response remains arbitrary. Further studies should confirm the optimal cutoffs.

CONCLUSIONS

In patients with AHF and renal dysfunction, a single and early determination of UNa⁺ identifies a subgroup of patients with a higher risk of all-cause mortality and readmissions. Δ UNa⁺ at presentation is ≤ 50 mmol/L.

WHAT IS KNOWN ABOUT THE TOPIC?

- Spot UNa⁺ has emerged as a reliable and widely available prognostic marker in AHF, identifying patients at a higher risk of adverse events.
- Increasing evidence suggests that the diuretic and natriuretic response to loop diuretic therapy can be accurately predicted from a spot urine sample collected 1 to 2 hours after loop diuretic administration.

WHAT DOES THIS STUDY ADD?

- This work reveals an independent association between low spot UNa⁺ at admission and a higher burden of rehospitalization in patients with AHF and concomitant renal dysfunction.
- In addition, we suggest that the trajectory of UNa⁺ excretion after 24 hours of diuretic therapy provides additional prognostic information over baseline values, particularly in patients with lower UNa⁺ content at baseline (absolute UNa⁺ ≤ 50 mmol).

FUNDING

This work has been funded by Project P113/01519 in collaboration with *Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (SCReN)* (PT13/0002/0031) and cofinanced by *Fondos FEDER*; by unrestricted grants from *Proyectos de Investigación de Insuficiencia Cardíaca de la Sección de Insuficiencia Cardíaca 2015* and *Beca Mutual Médica 2014*; and by grant numbers *PIE15/00013* and *CIBER CV 16/11/00420* and *16/11/00403*.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

APPENDIX. SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data associated with this article can be found in the online version available at <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.06.004>

REFERENCES

- Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:137-155.
- García-Blas S, Bonanad C, Ullace P, et al. Diuretic strategies in acute heart failure and renal dysfunction: conventional vs carbohydrate antigen 125-guided strategy Clinical trial design. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1067-1073.
- Singh D, Shrestha K, Testani JM, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2014;20:392-399.
- Honda S, Nagai T, Nishimura K, et al. Long-term prognostic significance of urinary sodium concentration in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;254:189-194.
- Hodson DJ, Griffin M, Mahoney D, et al. Natriuretic response is highly variable and associated with 6-month survival. *JACC: Heart Failure*. 2019;7:383-391.
- Ferreira JP, Girelli N, Medeiros PB, et al. Spot urine sodium excretion as prognostic marker in acutely decompensated heart failure: the spironolactone effect. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:489-507.
- Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Penders J, Tang WHW, Mullens W. Urinary composition during decongestive treatment in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7:766-772.
- Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:624-633.
- Núñez J, Ullace P, García-Blas S, et al. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med*. 2020;133:370-380e4.
- 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 J Heart Fail*. 2016;37:2129-2200.
- Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J*. 2017;38:1872-1882.
- Royston P, Sauerbrei W. *Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables*. Chichester, UK: Wiley; 2008:71-98.
- Xu X, Hardin JW. Regression models for bivariate count outcomes. *The Stata Journal*. 2016;16:301-315.
- Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. The kidney in congestive heart failure: 'Are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?': Renal sodium handling in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:133-142.
- Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1014-1022.
- Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *European Heart J*. 2017;38:1872-1882.
- Pao AC, Chertow GM. Urine electrolyte composition and diuretic therapy in heart failure: back to the future? *Circ Heart Fail*. 2014;7:697-698.
- Brinkley Jr DM, Burpee LJ, Chaudhry SP, et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. *J Card Fail*. 2018;24:349-354.
- Luk A, Goulet JP, Desai AS, et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *Am Heart J*. 2018;203:95-100.
- Martínez Santos P, Bover Freire R, Esteban Fernández A, et al. In-hospital mortality and readmissions for heart failure in Spain. A study of index episodes and 30-day and 1-year cardiac readmissions. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:998-1004.

11. ANEXO 5

Soluble ST2 and Diuretic Efficiency in Acute Heart Failure and Concomitant Renal Dysfunction

RAFAEL DE LA ESPRIELLA, MD,¹ ANTONI BAYÉS-GENIS, MD, PhD,^{2,3} ELENA REVUELTA-LÓPEZ, PhD,³ GEMA MINANA, MD, PhD,^{1,4} ENRIQUE SANTAS, MD, PhD,¹ PAU LLÀCER, MD, PhD,¹ SERGIO GARCÍA-BLAS, MD,^{1,2} AGUSTÍN FERNÁNDEZ-CISNAL, MD,¹ CLARA BONANAD, MD, PhD,¹ SILVIA VENTURA, MD,³ RUTH SÁNCHEZ, MD,⁶ VICENT BODÍ, MD, PhD,^{1,2} ALBERTO CORDERO, MD, PhD,⁷ LORENZO FÁCILA, MD, PhD,⁸ ANNA MOLLAR, PhD,¹ JUAN SANCHIS, MD, PhD,^{1,2} AND JULIO NÚÑEZ, MD, PhD^{1,2}, on behalf of IMPROVE-HF Investigators

Valencia, Madrid, Barcelona, Villa-Real, Alcoy, and Alicante, Spain

ABSTRACT

Background: Identifying patients at risk of poor diuretic response in acute heart failure (AHF) is critical to make prompt adjustments in therapy. The objective of this study was to investigate whether the circulating levels of soluble ST2 predict the cumulative diuretic efficiency (DE) at 24 and 72 hours in patients with AHF and concomitant renal dysfunction.

Methods and Results: This is a post hoc analysis of the IMPROVE-HF trial, in which we enrolled 160 patients with AHF and renal dysfunction (estimated glomerular filtrate rate of <60 mL/min/1.73 m²). DE was calculated as the net fluid output produced per 40 mg of furosemide equivalents. The association between sST2 and DE was evaluated by using multivariate linear regression analysis. The median cumulative DE at 24 and 72 hour was 747 mL (interquartile range 490–1167 mL) and 1844 mL (interquartile range 1142–2625 mL), respectively. The median sST2 and mean estimated glomerular filtrate rate were 72 ng/mL (interquartile range 47–117 ng/mL), and 34.0 ± 8.5 mL/min/1.73 m², respectively. In a multivariable setting, higher sST2 were significant and nonlinearly related to lower DE both at 24 and 72 hours ($P = .002$ and $P = .019$, respectively).

Conclusions: In patients with AHF and renal dysfunction at presentation, circulating levels of sST2 were independently and negatively associated with a poor diuretic response, both at 24 and 72 hours. (*J Cardiac Fail* 2021;27:427–434)

Key Words: Acute heart failure, sST2, Diuretic efficiency, Renal dysfunction, Congestion.

From the ¹Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain; ²CIBER Cardiovascular, Madrid, Spain; ³Cardiology Department and Heart Failure Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Internal Medicine Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ⁵Internal Medicine Department, Hospital de La Plana, Villa-Real, Castellón, Spain; ⁶Internal Medicine Department, Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Spain; ⁷Cardiology Department, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, Spain and ⁸Cardiology Department, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain.

Manuscript received May 17, 2020; revised manuscript received July 27, 2020; revised manuscript accepted October 2, 2020.

Reprint requests: Julio Núñez, MD, PhD, Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, Spain. Tel: +34 652 856 689. E-mail: yulmuner@gmail.com

Funding: Project PI13/01519 in collaboration with "Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos" (SCReN) (PT13/0002/0031). Cofinanciado by "Fondos FEDER". Unrestricted grants from "Proyectos de Investigación de Insuficiencia Cardíaca de la Sección de Insuficiencia Cardíaca 2015" and "Becca Mutual Médica 2014". PIE15/00013, CIBER CV 16/1/00420 and 16/1/00403.

Rafael de la Espriella and Antoni Bayés-Genis contributed equally to this work.

1071-9164/\$ - see front matter

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.10.002>

In most patients with acute heart failure (AHF), signs and symptoms of congestion with volume overload are present.^{1,2} Accordingly, one of the goals of therapy is achieving thorough decongestion mainly by using diuretic agents. Patients with inadequate diuretic response have an increased risk of mortality and rehospitalizations after discharge.^{3–5} However, identifying unresponsive patients is difficult, mainly because the standard metrics by which we quantify the response to diuretics are, in general, inaccurate. Therefore, there is a growing interest in searching for novel markers that provide an early prediction of patients at risk of poor diuretic response, in whom more aggressive treatment and prompt adjustments in therapy might be recommended.

ST2 (also known as interleukin-1 receptor-like 1) is found in multiple isoforms, including a membrane-bound (ST2 ligand or ST2L) and a soluble, circulating form (sST2).⁶ Circulating levels of sST2 are increased in patients with AHF and are associated with a higher risk of adverse clinical outcomes.⁷ Presently available evidence suggests that sST2 levels seem to be heavily influenced by dynamic contributions of the lungs and activated vascular endothelial

cells in response to hemodynamic and inflammatory signals.^{8,9} Accordingly, and considering the major role of systemic venous congestion, inflammation, and neurohormonal activation to sodium and water retention, we speculate sST2 may be a potential marker of diuretic resistance. In this work, we aimed to evaluate the association between baseline values of sST2 and the diuretic response in a cohort of patients with AHF and concomitant renal dysfunction (RD) at presentation.

Methods

Study Population

This is a post hoc analysis of the IMPROVE-HF trial, a multicenter, open-label, parallel randomized clinical trial in which 160 patients with AHF and RD (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <60 mL/min/1.73 m²) at presentation were 1:1 randomized to (a) usual loop diuretics dosage based on conventional clinical evaluation (usual care arm) or (b) antigen carbohydrate 125 (CA125)-guided therapy. The inclusion and exclusion criteria were published previously¹⁰ and are presented in the Supplementary Data S1. This study was registered with ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02643147.

As soon as the diagnosis of AHF was confirmed, patients were screened and randomized within the first 24 hours. A detailed description of trial design is presented elsewhere.¹¹ Briefly, in the usual care arm, the diuretic strategy was based on the presence of symptoms and signs of systemic congestion following current guideline recommendations.¹² In the active arm, higher diuretic doses were recommended in those patients with a CA125 of greater than 35 U/mL. Information related to demographics, medical history, vital signs, 12-lead electrocardiogram, and pharmacologic therapies were registered at presentation using preestablished electronic questionnaires. All patients received intravenous furosemide at the time of presentation, randomization, and during the first 72 hours. A composite congestion score (CCS) was calculated at randomization by using a modified and validated algorithm, as described by Ambrosy et al.¹³ The CCS was calculated by summing the individual scores for orthopnea (0–3), peripheral edema (0–3), and jugular venous distension (0–2).¹⁴ A comprehensive transthoracic 2-dimensional echocardiographic examination was performed using commercially available systems (Agilent Sonos 5500 or IE33 Philips, MA).

The study was conducted following the principles of the Declaration of Helsinki, with the International Conference on Harmonisation Guidelines for Good Clinical Practice, and it fully conformed to national regulations. The protocol, the informed consent form, the participant information sheet, and all applicable documents were approved by the appropriate Ethics Committee (Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia) and by the Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). All patients signed written informed consent.

Soluble ST2 and Biomarkers Assessment

Soluble ST2 was measured at patient randomization. Mean time from admission to randomization was 6 ± 3 hours. ST2 was measured from plasma samples using a high-sensitivity sandwich monoclonal immunoassay (Preset ST2 assay, Critical Diagnostics, San Diego, CA). The ST2 assay had a within-run coefficient of less than 2.5%, a total coefficient of variation of 4%, and a limit of detection of 1.31 ng/mL.

Serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), hemoglobin, electrolytes (serum sodium and potassium), urine electrolytes (sodium, potassium and chloride), the amino-terminal fraction of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and CA125 were also measured at the same time. Plasma NT-proBNP and CA125 were measured using commercially available immunoassays (Elecys NT-proBNP assay, Roche Diagnostics; and Elecys CA125 II assay, Roche Diagnostics). The eGFR was calculated by the Modification of Diet in Renal Disease formula.

Follow-Up and End Points

The primary end point was 24-hour DE, defined as the urine fluid output per milligram of loop diuretic received (expressed as milliliters of net fluid output per 40 mg of furosemide). As secondary end points, the cumulative DE at 72-hour, and the association between 24-hour DE and long-term all-cause mortality was also assessed.

Ambulatory follow-up was performed in the HF units of each center. End points were adjudicated by reviewing the electronic discharge records from our regional health care system. Researchers in charge of end points adjudications were all blinded to the exposure.

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range [IQR]), as appropriate. Categorical variables are expressed as percentages. Baseline characteristics among sST2 quartiles (sST2 Q4) were compared by using analysis of variance, Kruskal-Wallis, or χ^2 tests, as appropriate.

The relationship between sST2 and DE was assessed by multivariable linear regression analysis. The linearity assumption for all continuous covariates was individually tested and transformed, if appropriate, with fractional polynomials.¹⁵ The `marginplot` command was used to graph nonlinear relationships between outcome variables and continuous predictors.¹⁶ The contribution of the exposures into the model's predictability was assessed by the coefficient of determination (R^2). The following covariates were included in the final linear regression models: age, gender, systolic blood pressure (SBP), heart rate, CCS, left ventricle ejection fraction (LVEF), serum sodium, NTproBNP, CA125, BUN, urinary sodium (UNa+), outpatient furosemide equivalent dose (FED), and randomization variable (diuretic strategy assignment for each patient).

BUN was selected as a covariate because it showed a borderline relationship with the primary end point in univariate analysis, whereas creatinine or creatinine-based eGFR were not. In addition, and in contrast with serum creatinine, BUN has been identified as an important predictor of DE in previous studies.^{5,17,18}

The association between 24-hour DE and the risk of long-term all-cause mortality was evaluated using multivariable Cox proportional hazard models. The final multivariate model for all-cause mortality included the following covariates: age, gender, New York Heart Association functional class before admission, prior HF-admission, FED before randomization, SBP, eGFR, NT-proBNP, and randomization variable. Harrell's c-statistic of the model was 0.703.

A 2-tailed *P* value of less than .05 was statistically significant in all analyses. All survival analyses were performed using STATA 15.1 (StataCorp, 2017, Stata Statistical Software: Release 15; StataCorp, LLC, College Station, TX).

Results

Baseline Characteristics

The mean age of the study population was 78 ± 8 years, 107 patients (66.9%) were male, and 75 (46.9%) exhibited a LVEF of less than 50%. The median of sST2, NT-proBNP, and CA125 at admission were 72 ng/mL (IQR 47–117 ng/mL), 7765 pg/mL (IQR 3526–15,369 pg/mL), and 56 U/mL (IQR 24–112 U/mL), respectively. The mean of BUN, creatinine, and eGFR were 47.4 ± 16.6 , 1.98 ± 0.52 mg/dL, and 34.0 ± 8.5 mL/min/1.73 m², respectively. Most patients exhibited clinical signs of volume overload (Supplementary Data S2, Supplementary Fig. S1) and all received intravenous furosemide on admission (the median dose was 40 mg [IQR 20–60 mg]). The accumulated dose at 24 and 72 hours after randomization were 190 (IQR 120–320) and 410 (IQR 250–640), respectively. Baseline characteristics across sST2 quartiles are shown in Table 1. Overall, higher values of sST2 were found in men, and those with more severe decompensation (lower LVEF and SBP and higher values of NT-proBNP and CA125, and lower UNa+). There were no differences in CCS, renal function, or medical treatment, including diuretics use before decompensation; however, those in the highest sST2 quartile required higher FED during the first 72 hours of admission (Table 1).

24-hour DE

The median of the 24-hour FED and diuretic efficiency (DE) were 80 mg (IQR 60–160 mg) and 747 mL (IQR 490–1167 mL), respectively. In a multivariate setting, and ranked in order of importance (*R*²), CA125 (*P* = .012, *R*² = 30.0%), UNa+ (*P* < .001, *R*² = 25.0%), heart rate (*P* < .001, *R*² = 18.0%), sST2 (*P* = .002, *R*² = 7.3%), and CCS (*P* = .025, *R*² = 5.6%) were the most important factors associated with the model's predictability. Plots depicting the relationship among the covariates and DE are shown in

Fig. 1. Neither LVEF (*P* = .855), SBP (*P* = .774), NT-proBNP (*P* = .448), nor BUN (*P* = .162) were related to 24-hour DE as displayed in Fig. 2. Soluble ST2 was negative and nonlinearly related to 24-hour DE as shown in Fig. 3A. Indeed, sST2 values of 50 ng/mL or higher identified patients with poor DE, as shown in Supplementary Data S3. By contrast, there was an exponential increase in DE at lowering sST2 values of less than 50 ng/mL (Fig. 2A). The multivariate model accounted for 45.3% of the variability in 24-hour DE (Supplementary Data S4, Supplementary Table S2).

Cumulative DE at 72 Hours

Two deaths were registered during the first 72 hours, leaving the sample for the analysis of DE at 72 hours in 158 patients. The median of cumulative FED, and cumulative DE at 72 hours were 380 (IQR, 245–640 mg), and 1844 (IQR, 1142–2625 mL), respectively. The multivariate analysis showed that variables that significantly contributed to the model's predictability in order of importance were: CA125 (*P* < .001, *R*² = 43.8%), UNa+ (*P* < .001, *R*² = 28.7%), sST2 (*P* = .019, *R*² = 6.7%), and CCS (*P* = .017, *R*² = 4.9%), explaining 84% of the model's variability. Fig. 2B shows the direction, shape, and magnitude of the relationship between sST2 and the cumulative DE at 72 hours. Parallel to the 24-hour findings, the association between sST2 was nonlinear, and the rate of decrease seems to be exponential up to 50 and slowdown afterward (Fig. 2B). The pattern attributable to CA125, UNa+, and CCS are shown in Fig. 4. The multivariate model accounted for 42.8% of the variability of the model (Supplementary Data S4, Supplementary Table S3).

24-hour DE and All-Cause Mortality

After a median follow-up of 1.73 years (IQR, 0.48–2.35 years), 106 all-cause deaths (66.3%) were recorded. A Kaplan–Meier plot showed how the trajectories of survival separated early between patients with low versus high DE, with differences continued increasing throughout the entire follow-up (Supplementary Data 5, Supplementary Fig. S3). After multivariable adjustment and, compared with the 3 upper quartiles, the lowest quartile of 24-hour DE remained independently associated with the risk of all-cause death (hazard ratio 2.11; 95% confidence interval 1.32–3.36, *P* = .002).

Discussion

The primary findings of the present study are as follows. (1) An early measurement of sST2 emerged as an independent predictor of poor DE, both at 24 and 72 hours. The relationship was negative and nonlinear, with lower DE in patients with higher sST2 values. According to the current findings, we envision lower values of sST2 with better accuracy for predicting an adequate DE. To the best of our knowledge, this study is the first to endorse the relationship between sST2 and diuretic responsiveness in patients with AHF and concomitant RD.

Table. Patient Characteristics Across sST2 Quartiles

Variables	All (N = 160)	Q1 sST2 (7.9–46.9 ng/mL) (n = 40)	Q2 sST2 (46.9–72.1 ng/mL) (n = 40)	Q3 sST2 (72.1–117.1 ng/mL) (n = 40)	Q4 sST2 (117.1–464.1 ng/mL) (n = 40)	P Value for Trend
Demographics and medical history						
Age, years	77.9 ± 7.9	80.4 ± 7.3	75.6 ± 7.9	77.5 ± 8.4	78.0 ± 7.1	.352
Male, n (%)	107 (66.9)	22 (55.0)	26 (65.0)	28 (70.0)	31 (77.5)	.030
Hypertension, n (%)	144 (90.0)	39 (97.5)	34 (85.0)	35 (87.5)	36 (90.0)	.347
DM, n (%)	90 (56.2)	18 (45.0)	20 (50.0)	23 (57.5)	29 (72.5)	.011
Prior MI, n (%)	49 (30.6)	10 (25.0)	12 (30.0)	10 (25.0)	17 (42.5)	.146
History of atrial fibrillation, n (%)	86 (53.7)	19 (47.5)	21 (52.5)	25 (62.5)	21 (52.5)	.480
First admission for AHF, n (%)	57 (35.6)	12 (30.0)	14 (35.0)	19 (47.5)	12 (30.0)	.713
Prior history of renal dysfunction, n (%)	109 (68.1)	22 (55.0)	29 (72.5)	30 (75.0)	28 (70.0)	.151
Clinical presentation						.819
NYHA functional class, n (%)						
I	27 (16.9)	6 (15.0)	6 (15.0)	8 (20.0)	7 (17.5)	
II	133 (83.1)	34 (85.0)	34 (85.0)	32 (80.0)	33 (82.5)	
III–IV						
Clinical congestion score, points*	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)	3.5 (3–4)	3 (2–4.5)	.139
Vital signs						
Heart rate, bpm	75 ± 18	76 ± 19	70 ± 12	76 ± 18	80 ± 20	.199
SBP, mm Hg	127 ± 23	131 ± 24	130 ± 25	126 ± 22	121 ± 21	.08
DBP, mm Hg	67 ± 13	64 ± 12	67 ± 12	69 ± 17	67 ± 12	.489
Electrocardiogram and echocardiography						
BBB, n (%)	25 (15.6)	2 (5.0)	8 (20.0)	6 (15.0)	9 (22.5)	.065
LVEF, %	47 ± 14	50 ± 13	50 ± 14	45 ± 14	43 ± 15	.005
Laboratory results						
Hemoglobin, g/dL	11.7 ± 1.9	12.1 ± 2.0	11.4 ± 2.0	11.8 ± 2.1	11.6 ± 1.9	.451
Serum sodium, mmol/L	139 ± 4	141 ± 4	138 ± 5	138 ± 5	138 ± 4	.003
BUN, mg/dL	47.4 ± 16.6	45.1 ± 15.6	44.6 ± 15.0	48.5 ± 16.7	51.3 ± 18.7	.061
Creatinine, mg/dL	1.98 ± 0.52	1.91 ± 0.47	1.95 ± 0.49	2.03 ± 0.61	2.00 ± 0.48	.251
eGFR, mL/min/1.73 m ²	34.0 ± 8.5	33.4 ± 7.3	34.8 ± 9.7	33.5 ± 8.9	34.2 ± 8.2	.916
CA125,* U/mL	56 (24–112)	29 (17–77)	40 (19–94)	68 (39–128)	67 (37–178)	<.001
NT-proBNP,* pg/mL	7765 (3525–15,369)	4414 (2725–7755)	5586 (2822–12,009)	9424 (3139–16,019)	12,370 (7765–24,690)	<.001
Urinary sodium,* mmol/L	90 (65–111)	93 (74–114)	91 (60–115)	90 (71–114)	86 (51–95)	.037
Medical treatment before decompensation						
Loop diuretics, n (%)	145 (90.6)	36 (90.0)	35 (87.5)	37 (92.5)	37 (92.5)	.545
FED,* mg/d	80 (40–120)	80 (40–100)	80 (40–120)	80 (70–120)	80 (63–120)	.261
Thiazides, n (%)	49 (30.6)	11 (27.5)	14 (35.0)	9 (22.5)	15 (37.5)	.592
Beta-blockers, n (%)	116 (72.5)	33 (82.5)	25 (62.5)	26 (65.0)	32 (80.0)	.875
ACEI/ARB, n (%)	77 (48.2)	16 (40.0)	20 (50.0)	21 (52.5)	20 (50.0)	.359
MRA, n (%)	56 (35.0)	14 (35.0)	18 (45.0)	13 (32.5)	11 (27.5)	.301
Treatment during decompensation						
FED,* mg/24 h	80 (60–160)	80 (60–160)	80 (60–150)	120 (60–225)	120 (70–245)	.005
Cumulative FED at 72 h*, mg	380 (245–640)	290 (240–540)	340 (240–490)	480 (280–965)	500 (320–830)	.001

AHF, acute heart failure; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blockers; BBB, bundle branch block; BUN, blood urea nitrogen; CA125, antigen carbohydrate 125; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FED, furosemide equivalent dose; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; MRA, mineral corticoid receptor antagonist; NT-proBNP, amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SBP, systolic blood pressure; U_{Na}, urinary sodium.

*Values for continuous variables are expressed as mean ± standard deviation.

*Values expressed as mean (interquartile range).

(2) This study confirms the long-term negative prognostic impact of low DE during decongestive therapy in patients hospitalized with AHF. (3) DE was highly disperse across patients and not accurately predicted by a single indicator. Integrating clinical parameters, surrogate markers of congestion, and metrics of natriuretic response substantially improved the prediction of DE.

Soluble ST2 as a Surrogate Marker of Venous Congestion

Although systemic venous congestion is thought to be an effect rather than a cause of AHF syndromes, once initiated,

venous congestion contributes to additional sodium and water retention through endothelial, neurohumoral, renal, and cardiac mechanisms.¹⁹ The biomechanical stretch associated with venous congestion switches the vascular endothelium from a quiescent toward an activated state, which further promotes the peripheral release of proinflammatory and vasoconstricting neurohormones.^{20,21} Interestingly, recent data suggest that activated endothelial cells have the ability to secrete sST2,⁸ which is a valuable biomarker for prognosis and monitoring in different HF scenarios.^{6,7,22,23} In fact, the vascular endothelium and lungs are presumed to be the main source of sST2 in response to hemodynamic and inflammatory signals.^{8,24} Consistent with this notion,

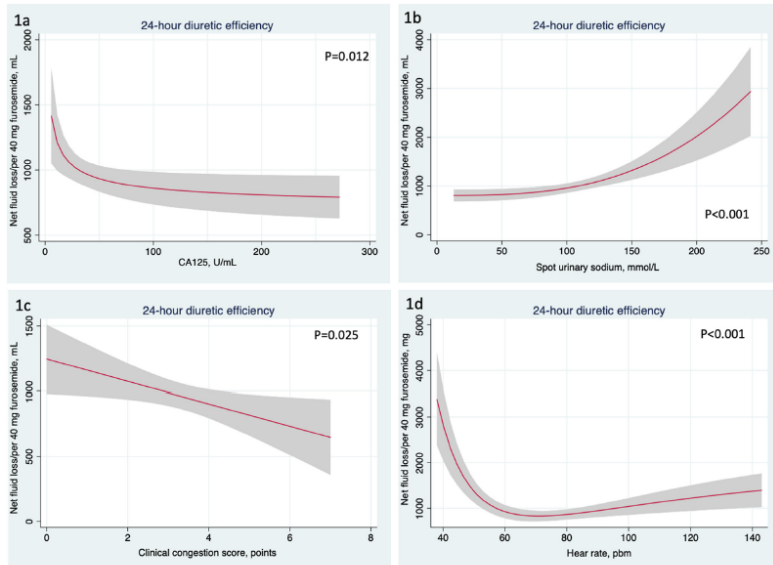


Fig. 1. Predictors of 24-hour diuretic efficiency. Functional form. CA125, antigen carbohydrate 125.

Zilinski et al²⁵ showed that, in patients with advanced stage HF undergoing HF therapy guided by invasive monitoring, sST2 concentrations were not correlated with the pulmonary capillary wedge pressure or the cardiac index. Conversely, they found a positive correlation between sST2 levels and central venous pressures. Remarkably, sST2 values within the first 48 hours of intensive care unit admission were a strong predictor of failure to achieve a central venous pressure of less than 8 mm Hg. Moreover, deFilippi et al²⁶ recently summarized the association between sST2 and cardiac structure and function measured by echocardiography and cardiac magnetic resonance in a variety of patient populations. Interestingly, sST2 was strongly related to echocardiographic diastolic dysfunction parameters, right ventricular structural alterations, and right ventricular systolic pressure, irrespective of LVEF or NT-proBNP values.

When taken together, these data suggest that sST2 may be a surrogate marker of increased right-sided filling pressures and systemic venous congestion. For instance, patients in the highest sST2 Q4 exhibited higher NT-proBNP and CA125 values, which are surrogate markers of myocardial stretch and congestion, respectively. Remarkably, however, both CA125 and sST2 were independently related to poor DE during the first 72 hours of admission, whereas NT-proBNP was not.

Proposed Pathophysiologic Mechanisms Behind sST2 and Diuretic Response

In the setting of venous congestion, endothelial stretch and tissue edema compromises venous capacitance function through local oxidative stress, inflammation, and neurohormonal activation.¹⁷ The resultant increase in vascular stiffness and venous pressures stimulate mechanoreceptors and enhance local sympathetic renal nerve activity, resulting in intrarenal arterial vasoconstriction.²³ In addition, congested renal venules and increased interstitial hydrostatic pressures further decrease renal blood flow through hemodynamic, neurohormonal, and endothelial mechanisms, thereby decreasing urine output and sodium excretion even in the presence of furosemide.²⁴ Considering that the biomechanical stretch imposed by hydrostatic pressure is one of the most potent endothelial stimuli for sST2 release,⁸ we speculate that the observed negative relationship between sST2 values and DE in our cohort might be capturing the contribution of venous congestion and endothelial and neurohormonal activation to sodium and water retention. In fact, we observed lower UNa+ concentration at admission and higher cumulative FED requirements during the first 72 hours in patients within the highest sST2 Q4. Further research combining sST2

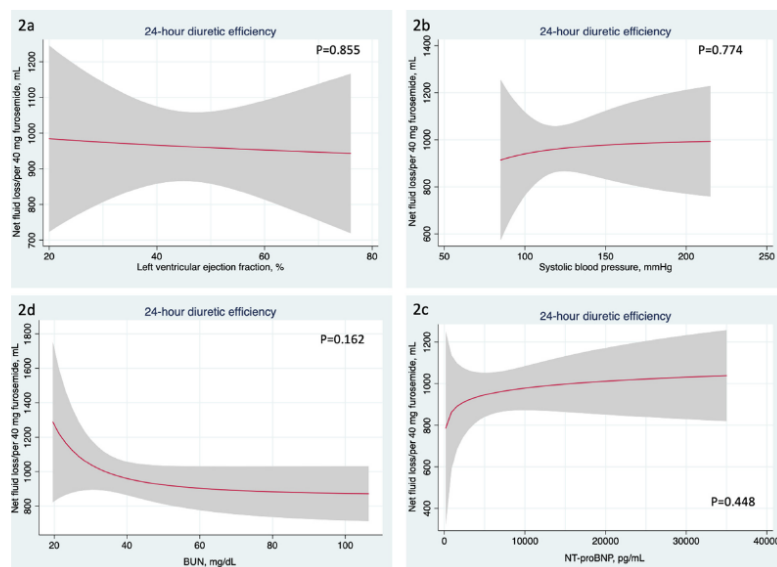


Fig. 2. Relationship between LVEF, SBP, NTproBNP, BUN, and 24-hour diuretic efficiency. BUN, blood urea nitrogen; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; SBP, systolic blood pressure. Functional form.

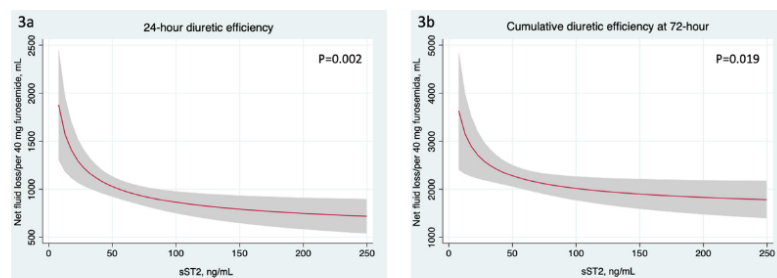


Fig. 3. (A) Relationship between circulating levels of sST2 and 24-hour diuretic efficiency. (B) Relationship between circulating levels of sST2 and cumulative 72-hour diuretic efficiency. Functional form.

with congestion scores, intrarenal venous Doppler imaging, and bioimpedance or other congestion biomarkers may better characterize the value of sST2 and congestion in HF.

Integrative Assessment of Diuretic Response

The individual response to a given diuretic regimen is highly variable and influenced by several factors (ie,

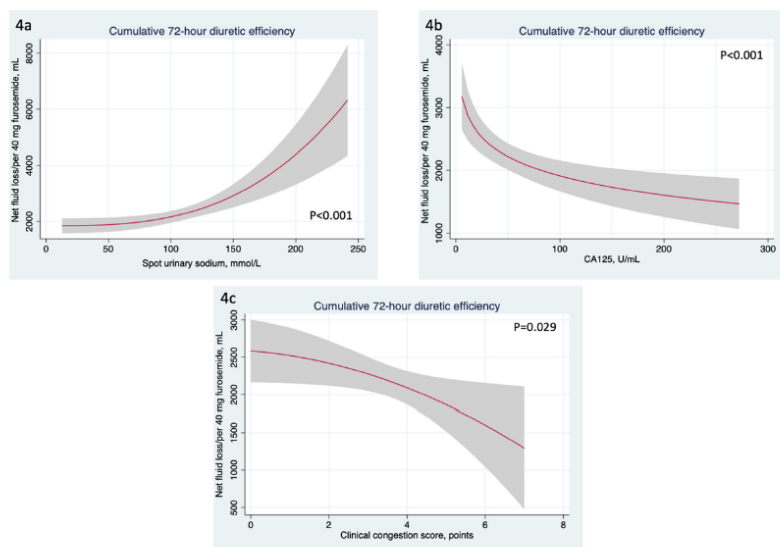


Fig. 4. Functional form of other predictors of cumulative 72-hour diuretic efficiency. CA125, antigen carbohydrate 125.

diuretic dose, kidney function and perfusion, degree of volume overload, disease severity, among others).^{17,27,28} Accordingly, a single indicator will hardly capture the complex pathophysiology behind diuretic resistance.³ Conversely, as is shown in the present study, an integrative approach, including clinical evaluation, surrogate markers of systemic congestion, and metrics of renal tubular sodium handling, may prove useful to supplement the early stratification of patients at risk of poor diuretic response. Accordingly, an attractive clinical question that may emerge from present results is whether a multiparametric-driven strategy may serve as a triage for identifying patients anticipated to be less responsive to therapy and potentially tailoring the intensity of diuretic therapy.

Limitations

This study has the inherent limitations of a post hoc analysis. Therefore, all the results should be interpreted as exploratory and hypothesis generating. Second, owing to the limited sample size, some of the negative results could be explained by type II error (insufficient statistical power). Third, this cohort was primarily composed of patients with AHF and concomitant RD. Therefore, it is unclear how the results will apply to the broader AHF population and those

without RD. Fourth, we did not evaluate other potential causes of diuretic resistance such as hypoalbuminemia. Fifth, we did not perform invasive hemodynamic assessment, so we cannot establish direct correlations between sST2 values and right-sided filling pressures. Sixth, the lack of assessment of echocardiographic parameters of diastolic dysfunction and right-sided pressures preclude evaluating their contribution to DE and their relationship with sST2 values. Seventh, the contribution of sST2 to the models' predictability was moderate to low. This issue probably reflects the complex and multifactorial pathophysiology of the diuretic response.

Conclusions

In patients with AHF and concomitant RD, circulating levels of sST2 were independently and negatively associated with poor diuretic response, both at 24 and 72 hours. A multiparametric approach including clinical parameters, surrogate markers of systemic congestion (CA125, sST2), and metrics of natriuretic response (UNa⁺) emerged as the main predictors of early cumulative DE. Further studies are warranted to confirm these findings and unravel the role of a multiparametric approach as a triage of patients at risk of diuretic resistance.

Declaration of Conflicting Interests

None.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.cardfail.2020.10.002.

References

- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola V-P, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry: outcome of patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1242-54.
- Javaloyes P, Miró O, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herero P, et al. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1353-65.
- Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic resistance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2019;16:57-66.
- Voors AA, Davison BA, Teerlink JR, Felker GM, Cotter G, Filippatos G, et al. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome-an analysis from RELAX-AHF: diuretic response in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1230-40.
- Valente MAE, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J* 2014;35:1284-93.
- Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Soluble ST2 for prognosis and monitoring in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2389-92.
- Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayés-Genís A, Pascual Figal DA, de Boer RA, et al. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure. *JACC Heart Fail* 2017;5:287-96.
- Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B, et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2166-74.
- Bayés-Genís A, González A, Lupón J. ST2 in heart failure: the lungs claim their contribution. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005582.
- García-Blas S, Bonanad C, Llácer P, Ventura S, Núñez JM, Sánchez R, et al. Diuretic strategies in acute heart failure and renal dysfunction: conventional vs carbohydrate antigen 125-guided strategy. *Clinical Trial Design. Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2017;70:1067-73.
- Núñez J, Llácer P, García-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Núñez JM, et al. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med* 2020;133:370-80.
- 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 J Heart Fail* 2016;18:891-975.
- Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2013;34:835-43.
- Rubio-Gracia J, Demissei BG, ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2018;258:185-91.
- Royston P, Sauerbrei W. Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables. Hoboken, NJ: John Wiley; 2008. p. 303.
- Royston P. Marginsplot: plotting the marginal effects of continuous predictors. *Stata J* 2013;13:510-27.
- Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7:261-70.
- Kierman MS, Stevens SR, Tang WHW, Butler J, Anstrom KJ, Birati EY, et al. Determinants of diuretic responsiveness and associated outcomes during acute heart failure hospitalization: an analysis from the NHLBI Heart Failure Network Clinical Trials. *J Cardiac Fail* 2018;24:428-38.
- Dupont M, Mullens W, Tang WHW. Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8:233-41.
- Colombo PC, Doran AC, Onat D, Wong KY, Ahmad M, Sabab HN, et al. Venous congestion, endothelial and neurohormonal activation in acute decompensated heart failure: cause or effect? *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:215-22.
- Colombo PC, Onat D, Harxhi A, Demmer RT, Hayashi Y, Jelic S, et al. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *Eur Heart J* 2014;35:448-54.
- Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015;115:26B-31B.
- van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG, et al. Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2378-88.
- Pascual-Figal DA, Pérez-Martínez MT, Asensio-López MC, Sánchez-Más J, García-García ME, Martínez CM, et al. Pulmonary production of soluble ST2 in heart failure. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005488.
- Zilinski JL, Shah RV, Gaggin HK, Gantzer ML, Wang TJ, Januzzi JL. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy. *Crit Care* 2012;16:R135.
- deFilippi C, Daniels LB, Bayés-Genís A. Structural heart disease and ST2: cross-sectional and longitudinal associations with echocardiography. *Am J Cardiol* 2015;115:59B-63B.
- Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1178-95.
- Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail* 2009;2:56-62.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Savarese, G. *et al.* Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc. Res.* **118**, 3272–3287 (2023).
2. Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A. & Hoes, A. W. Epidemiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **22**, 1342–1356 (2020).
3. Sicras-Mainar, A., Sicras-Navarro, A., Palacios, B., Varela, L. & Delgado, J. F. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.* **75**, 31–38 (2022).
4. Sayago-Silva, I., García-López, F. & Segovia-Cubero, J. Epidemiology of Heart Failure in Spain Over the Last 20 Years. *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.* **66**, 649–656 (2013).
5. Jones, N. R., Roalfe, A. K., Adoki, I., Hobbs, F. D. R. & Taylor, C. J. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* **21**, 1306–1325 (2019).
6. Santas, E. *et al.* Burden of Recurrent Hospitalizations Following an Admission for Acute Heart Failure: Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.* **70**, 239–246 (2017).

7. McDonagh, T. A. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **42**, 3599–3726 (2021).
8. Abraham, W. T. *et al.* In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 57–64 (2005).
9. Ahmed, A. *et al.* Incident heart failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study. *J. Card. Fail.* **14**, 211–218 (2008).
10. Abraham, W. T. *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.* **52**, 347–356 (2008).
11. Hamo, C. E. *et al.* A Critical Appraisal of Short-Term End Points in Acute Heart Failure Clinical Trials. *J. Card. Fail.* **24**, 783–792 (2018).
12. Fudim, M. *et al.* Aetiology, timing and clinical predictors of early vs. late readmission following index hospitalization for acute heart failure: insights from ASCEND-HF. *Eur. J. Heart Fail.* **20**, 304–314 (2018).

13. Bhatt, A. S. *et al.* The burden of non-cardiac comorbidities and association with clinical outcomes in an acute heart failure trial - insights from ASCEND-HF. *Eur. J. Heart Fail.* **22**, 1022–1031 (2020).
14. Miller, W. L. Fluid Volume Overload and Congestion in Heart Failure: Time to Reconsider Pathophysiology and How Volume Is Assessed. *Circ. Heart Fail.* **9**, e002922 (2016).
15. de la Espriella, R. *et al.* Quantification and treatment of congestion in heart failure: A clinical and pathophysiological overview. *Nefrologia* **42**, 145–162 (2022).
16. Weiner, R. B. *et al.* Preload dependency of left ventricular torsion: the impact of normal saline infusion. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **3**, 672–678 (2010).
17. Verbrugge, F. H., Guazzi, M., Testani, J. M. & Borlaug, B. A. Altered Hemodynamics and End-Organ Damage in Heart Failure: Impact on the Lung and Kidney. *Circulation* **142**, 998–1012 (2020).
18. Fudim, M., Hernandez, A. F. & Felker, G. M. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. *J. Am. Heart Assoc.* **6**, e006817 (2017).

19. Núñez, J. *et al.* Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* **24**, 1751–1766 (2022).
20. Nijst, P. *et al.* The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **65**, 378–388 (2015).
21. Husain-Syed, F. *et al.* Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Heart Fail.* **8**, 183–203 (2021).
22. Rangaswami, J. *et al.* Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **139**, e840–e878 (2019).
23. Carmines, P. K., Inscho, E. W. & Gensure, R. C. Arterial pressure effects on preglomerular microvasculature of juxtamedullary nephrons. *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.* **258**, F94–F102 (1990).
24. Li, X. *et al.* Acute renal venous obstruction is more detrimental to the kidney than arterial occlusion: implication for murine models of acute kidney injury. *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.* **302**, F519–F525 (2012).

25. Gottschalk, C. W. & Mylle, M. Micropuncture Study of Pressures in Proximal Tubules and Peritubular Capillaries of the Rat Kidney and Their Relation to Ureteral and Renal Venous Pressures. *Am. J. Physiol.-Leg. Content* **185**, 430–439 (1956).
26. Verbrugge, F. H. *et al.* Abdominal Contributions to Cardiorenal Dysfunction in Congestive Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 485–495 (2013).
27. Mullens, W., Verbrugge, F. H., Nijst, P. & Tang, W. H. W. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur. Heart J.* **38**, 1872–1882 (2017).
28. van Deursen, V. M. *et al.* Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Fail.* **16**, 103–111 (2014).
29. Jankowski, J., Floege, J., Fliser, D., Böhm, M. & Marx, N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* **143**, 1157–1172 (2021).
30. Damman, K. *et al.* Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* **35**, 455–469 (2014).

31. Beldhuis, I. E. *et al.* Trajectories of Changes in Renal Function in Patients with Acute Heart Failure. *J. Card. Fail.* **25**, 866–874 (2019).
32. Sanchez-Serna, J. *et al.* Impact of pre-hospital renal function on the detection of acute kidney injury in acute decompensated heart failure. *Eur. J. Intern. Med.* **77**, 66–72 (2020).
33. Mullens, W. *et al.* Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* **22**, 584–603 (2020).
34. Tsutsui, H. *et al.* Natriuretic Peptides: Role in the Diagnosis and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *J. Card. Fail.* **29**, 787–804 (2023).
35. de la Espriella, R. *et al.* Assessment of filling pressures and fluid overload in heart failure: an updated perspective. *Rev. Espanola Cardiol. Engl. Ed* **76**, 47–57 (2023).
36. Cobo Marcos, M. *et al.* Prevalence and clinical profile of kidney disease in patients with chronic heart failure. Insights from the Spanish

- cardiorenal registry. *Rev. Espanola Cardiol. Engl. Ed* S1885-5857(23)00140-8 (2023) doi:10.1016/j.rec.2023.05.003.
37. Mueller, C. *et al.* Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur. J. Heart Fail.* **21**, 715–731 (2019).
 38. Núñez, J. *et al.* Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur. J. Heart Fail.* **23**, 1445–1457 (2021).
 39. Bayes-Genis, A., de la Espriella, R. & Núñez, J. CA125 for Fluid Overload Monitoring: A New Life for an Old Tool. *J. Am. Coll. Cardiol.* **82**, 158–160 (2023).
 40. Núñez, J. *et al.* Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart Fail.* **8**, 386–397 (2020).
 41. Núñez, J. *et al.* Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* **6**, 685–696 (2017).
 42. Núñez, J. *et al.* Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail.* **4**, 833–843 (2016).

43. Núñez, J. *et al.* CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *Am. J. Med.* **133**, 370-380.e4 (2020).
44. Aimo, A. *et al.* Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* **74**, 2193–2203 (2019).
45. Bartunek, J. *et al.* Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 2166–2174 (2008).
46. deFilippi, C., Daniels, L. B. & Bayes-Genis, A. Structural heart disease and ST2: cross-sectional and longitudinal associations with echocardiography. *Am. J. Cardiol.* **115**, 59B-63B (2015).
47. Pascual-Figal, D. A. *et al.* Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circ. Heart Fail.* **11**, e005488 (2018).
48. Bayés-Genís, A., Núñez, J. & Lupón, J. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard? *J. Am. Coll. Cardiol.* **70**, 2389–2392 (2017).
49. Meekers, E. & Mullens, W. Spot Urinary Sodium Measurements: the Future Direction of the Treatment and Follow-up of Patients with Heart Failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* **20**, 88–100 (2023).

50. Nijst, P. *et al.* Dermal Interstitial Alterations in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Potential Contributor to Fluid Accumulation? *Circ. Heart Fail.* **11**, e004763 (2018).
51. Collinson, P. O. *et al.* Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Eur. J. Heart Fail.* **6**, 365–368 (2004).
52. Mongia, S. K., Rawlins, M. L., Owen, W. E. & Roberts, W. L. Performance characteristics of seven automated CA 125 assays. *Am. J. Clin. Pathol.* **125**, 921–927 (2006).
53. Hicks, K. A. *et al.* 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation* **137**, 961–972 (2018).
54. García-Blas, S. *et al.* Diuretic Strategies in Acute Heart Failure and Renal Dysfunction: Conventional vs Carbohydrate Antigen 125-guided Strategy. *Clinical Trial Design. Rev. Espanola Cardiol. Engl. Ed* **70**, 1067–1073 (2017).
55. House, A. A. Management of Heart Failure in Advancing CKD: Core Curriculum 2018. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **72**, 284–295 (2018).
56. Mullens, W. *et al.* The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of

- the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* **21**, 137–155 (2019).
57. McCallum, W. *et al.* Acute Kidney Function Declines in the Context of Decongestion in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* **8**, 537–547 (2020).
 58. Wettersten, N. *et al.* Decongestion discriminates risk for one-year mortality in patients with improving renal function in acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **23**, 1122–1130 (2021).
 59. Lala, A. *et al.* Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ. Heart Fail.* **8**, 741–748 (2015).
 60. House, A. A. *et al.* Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* **95**, 1304–1317 (2019).
 61. Cubbon, R. M. *et al.* Calcium, phosphate and calcium phosphate product are markers of outcome in patients with chronic heart failure. *J. Nephrol.* **28**, 209–215 (2015).

62. Patel, R. B. *et al.* Kidney Function and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **78**, 330–343 (2021).
63. de la Espriella, R. *et al.* Practical approaches to building up a cardiorenal clinic. *Clin. Kidney J.* **16**, 780–792 (2023).
64. Palmer, S. C., Yandle, T. G., Nicholls, M. G., Frampton, C. M. & Richards, A. M. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur. J. Heart Fail.* **11**, 832–839 (2009).
65. van Kimmenade, R. R. J. *et al.* Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* **53**, 884–890 (2009).
66. De la Espriella, R. *et al.* Functional tricuspid regurgitation and recurrent admissions in patients with acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* **291**, 83–88 (2019).
67. Santas, E. *et al.* Right Ventricular Dysfunction Staging System for Mortality Risk Stratification in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J. Clin. Med.* **9**, 831 (2020).

68. Soler, M. *et al.* CA125 outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation. *Int. J. Cardiol.* **308**, 54–59 (2020).
69. Hein, A. M. *et al.* Medical Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in Patients With Advanced Renal Disease. *JACC Heart Fail.* **7**, 371–382 (2019).
70. Martinsson, A., Oest, P., Wiborg, M.-B., Reitan, Ö. & Smith, J. G. Longitudinal evaluation of ventricular ejection fraction and NT-proBNP across heart failure subgroups. *Scand. Cardiovasc. J. SCJ* **52**, 205–210 (2018).
71. Thygesen, K. *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.* **33**, 2001–2006 (2012).
72. Lorenzo, M. *et al.* Clinical utility of antigen carbohydrate 125 for planning the optimal length of stay in acute heart failure. *Eur. J. Intern. Med.* **92**, 94–99 (2021).
73. Lourenço, P. *et al.* CA-125 variation in acute heart failure: a single-centre analysis. *ESC Heart Fail.* **9**, 1018–1026 (2022).

74. Damman, K. *et al.* Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **22**, 1438–1447 (2020).
75. Hodson, D. Z. *et al.* Natriuretic Response Is Highly Variable and Associated With 6-Month Survival: Insights From the ROSE-AHF Trial. *JACC Heart Fail.* **7**, 383–391 (2019).
76. Singh, D. *et al.* Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* **20**, 392–399 (2014).
77. Verbrugge, F. H. *et al.* Natriuretic Response to Acetazolamide in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J. Am. Coll. Cardiol.* **81**, 2013–2024 (2023).
78. Ter Maaten, J. M. *et al.* Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pragmatic randomized trial. *Nat. Med.* (2023) doi:10.1038/s41591-023-02532-z.
79. Bayés-Genis, A., González, A. & Lupón, J. ST2 in Heart Failure. *Circ. Heart Fail.* **11**, e005582 (2018).