

## Original

# Estabilidad y relación de marcadores neurohormonales según el estadio de insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica



Juan J. Gómez-Doblas<sup>a,\*</sup>, Isabel M. Castro-Vega<sup>b</sup>, Mirian Cortés-Rodríguez<sup>b</sup>, María Mayor-Reyes<sup>b</sup>, Alicia Guerrero-Molina<sup>a</sup>, Gloria Millán-Vázquez<sup>a</sup>, Rita Pérez-González<sup>c</sup>, Alfredo Enguix-Armada<sup>b</sup>, Miguel A. López-Garrido<sup>a</sup> y Eduardo de Teresa-Galván<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Área del Corazón, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica Laboratorio y Hematología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de julio de 2014

Aceptado el 29 de septiembre de 2014

On-line el 11 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Péptidos natriuréticos

Diagnóstico

Pronóstico

Endotelina

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Diversos marcadores neurohormonales (MR-proANP, MR-proADM, endotelina-1 y copeptina) se encuentran elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC), teniendo implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Se desconoce su reproducibilidad y relación con los estadios de la IC por disfunción sistólica.

**Pacientes y método** Este estudio pretende estimar la concentración de estos nuevos biomarcadores en pacientes en diferentes estadios de IC por disfunción sistólica, y su variabilidad cinética a través del tiempo. Se incluyeron 27 pacientes en 3 grupos: a) grupo control sin IC; b) pacientes con un diagnóstico de IC estable, sin ingresos en los 3 meses previos, y c) pacientes ingresados por IC descompensada, con 48 h de estabilidad.

**Resultados:** La concentración basal y final de MR-proANP no mostró diferencias significativas en los grupos A ( $p=0,401$ ) y B ( $p=0,61$ ), existiendo diferencias en el grupo C ( $p=0,018$ ). Se encontraron diferencias significativas en la concentración de MR-proADM basal y final en el grupo C ( $p=0,028$ ), sin diferencias en los grupos A ( $p=0,78$ ) o B ( $p=0,17$ ). La concentración basal y final de endotelina-1 presentó diferencias significativas en el grupo C ( $p=0,018$ ), pero no en el A ( $p=0,9$ ) o el B ( $p=0,7$ ). La concentración basal y final de copeptina no presentó diferencias significativas en ninguno de los 3 grupos.

**Conclusiones:** Las concentraciones de MR-proANP, MR-proADM y endotelina-1 tienen una buena reproducibilidad en los diferentes estadios de la IC con disfunción sistólica, no sucediendo lo mismo con las de copeptina. La variabilidad intra- e interindividual observada en estos biomarcadores fue baja en cada grupo.

© 2014 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jjgomezdoblas@secardiologia.es](mailto:jjgomezdoblas@secardiologia.es) (J.J. Gómez-Doblas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2014.09.003>

1889-898X/© 2014 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Stability of neurohormonal biomarkers according to heart failure stage with systolic dysfunction

### A B S T R A C T

**Keywords:**  
Heart failure  
Natriuretic peptides  
Diagnosis  
Prognosis  
Endothelin

**Background and objectives:** Various biomarkers (MR-proANP, MR-proADM, endothelin-1 and copeptin) are elevated in patients with heart failure (HF) and have diagnostic and prognostic implications. Their reproducibility and relationship with systolic HF stages are not known. **Patients and method:** This study aims to estimate the concentration of these new biomarkers in patients in different HF stages due to systolic dysfunction, and the kinetic variability of the markers over time. We included 27 patients in 3 groups: a) control group without HF; b) outpatients with a diagnosis of stable HF, without admission in the 3 previous months, and c) patients admitted with decompensated HF, undergoing treatment, with 48 h stability. **Results:** MR-proANP basal and final concentrations show non-significant differences in stages B ( $P = .61$ ) and A ( $P = .401$ ), but significant differences in group C ( $P = .018$ ). MR-proADM basal and final differences were found only in stage C ( $P = .028$ ), with no differences in groups B ( $P = .17$ ) or A ( $P = .78$ ). Significant endothelin-1 basal and final differences existed in group C ( $P = .018$ ), but not in B ( $P = .7$ ) or A ( $P = .9$ ). Copeptin basal and final concentration was no different in the 3 groups (group A,  $P = .27$ ; group B,  $P = .46$ ; group C,  $P = .69$ ). **Conclusions:** MR-proANP, MR-proADM and endothelin-1 concentrations have good reproducibility in the different stages of HF with systolic dysfunction, but the same is not true of copeptin. Intra- and inter-individual variability observed was low in these biomarkers in each group.

© 2014 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) constituye un problema sanitario creciente por su alta prevalencia, asociado a la mayor esperanza de vida de nuestra población y la mejora pronóstica de la cardiopatía isquémica, lo que hacen de la misma uno de los grandes desafíos de la Cardiología actual<sup>1</sup>. De un mejor conocimiento de los mecanismos que intervienen en el inicio y desarrollo de la IC se podrían establecer las estrategias terapéuticas óptimas que controlen esta enfermedad.

En los últimos años se han desarrollado diversos marcadores bioquímicos que nos permiten un diagnóstico más preciso y determinan mejor su significado pronóstico<sup>2</sup>. Entre ellos, los más difundidos han sido los péptidos natriuréticos tipo B (BNP y NT-proBNP), ya empleados en la práctica clínica habitual<sup>3,4</sup>.

Las características de un marcador ideal<sup>5</sup> deben ser facilitar el manejo clínico de los pacientes con esta enfermedad, aportar nueva información que no se pueda obtener de otro modo, y todo ello presentando unas características bioquímicas favorables como valores reproducibles y una adecuada relación con la situación clínica que presenta el enfermo<sup>3-5</sup>.

En la IC los marcadores neurohormonales parecen aportar ventajas adicionales en estos aspectos, y por ello actualmente se investigan nuevos marcadores como el MR-proANP (región media del propéptido natriurético auricular), la proadrenomodulina (MR-proADM), la endotelina-1 y la copeptina plasmática<sup>3,5</sup>. Concretamente el MR-proANP<sup>6</sup>, liberado principalmente por estímulo auricular, ha demostrado aportar información pronóstica adicional, y la MR-proADM, péptido vasodilatador de origen endotelial, información diagnóstica y pronóstica adicional a los métodos ya establecidos<sup>7</sup>. La

endotelina-1, sintetizada por el endotelio vascular, parece mostrar utilidad en diversas situaciones clínicas además de la IC<sup>8</sup>, como la cardiopatía isquémica. Finalmente, la copeptina plasmática (derivada de la arginina-vasopresina)<sup>5,9</sup> es un potente marcador de la IC posinfarto.

El objetivo del presente trabajo es conocer la variabilidad intra- e interindividual de estos biomarcadores neurohormonales en pacientes con IC por disfunción sistólica en diversos estadios evolutivos.

## Material y métodos

### Pacientes

Estudiamos 27 individuos entre junio y septiembre de 2010 divididos en 3 grupos según el estadio de la IC por disfunción sistólica: grupo A, individuos de riesgo sin síntomas ni evidencia de disfunción ventricular ( $n = 8$ ); grupo B, individuos con disfunción ventricular estable sin síntomas ambulatorios y sin ingresos hospitalarios en los 3 meses previos ( $n = 9$ ), y grupo C, individuos con disfunción ventricular inestable definida por IC clínica acorde con los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología, con tratamiento para la misma y tras una estabilidad clínica de 48 h ( $n = 10$ ). La presencia de disfunción ventricular sistólica fue determinada por ecocardiografía doppler con medición de la fracción de eyección en el momento de la inclusión, y se consideró disfunción sistólica si la fracción de eyección era menor del 30%. Se excluyeron los pacientes con fibrilación auricular, insuficiencia renal (definida como una tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min) y síntomas de isquemia miocárdica para descartar

variaciones de los parámetros estudiados diferentes a la IC. A cada participante se le realizó entrevista clínica, exploración física completa, electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma y extracción de sangre. El Comité Local de Ética aprobó el protocolo del estudio y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar.

## Métodos

El protocolo de extracción de las muestras fue el siguiente: se llevaron a cabo 3 determinaciones seriadas, por la mañana, con un intervalo de 2 h entre cada toma, durante 2 días consecutivos, para los grupos en estadio A y B, y durante 3 días consecutivos para los pacientes en estadio C. Posteriormente se realizó una determinación a la semana durante 4 semanas consecutivas. En total, fueron 10 determinaciones seriadas para los grupos A y B, y 13 para el grupo C.

Las muestras de sangre fueron extraídas por venopunción (EDTA-tubos) con el paciente en decúbito supino durante 30 min, e inmediatamente fueron transportadas al laboratorio del hospital, llevándose a cabo la centrifugación de la muestra a 3.000 rpm durante 10 min, con posterior separación del plasma y almacenamiento de las muestras a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su posterior análisis. La concentración plasmática de los biomarcadores se llevó a cabo de manera ciega mediante inmunofluorescencia: del MR-proANP (BRAHMS MR-proANP KRYPTOR), de la MR-proADM (BRAHMS MR-proADM KRYPTOR), del derivado carboxiterminal de la molécula precursora de la endotelina-1 (BRAHMS CT-proET-1 KRYPTOR) y del extremo carboxilo de la provasopresina (BRAHMS Copeptin KRYPTOR). El principio de medición de BRAHMS KRYPTOR/KRYPTOR compact se basa en la tecnología Time-Resolved Amplified Cryptate Emission, que mide la señal que es emitida desde un inmunocomplejo con retardo de tiempo. Los resultados se expresan en pmol/L, excepto para la concentración de MR-proADM, que se expresa en nmol/L.

## Análisis estadístico

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan como la media  $\pm$  desviación estándar, y las variables cualitativas, como porcentajes. Las diferencias en las características basales de los 3 grupos se determinaron mediante la t de Student para variables cuantitativas y la chi-cuadrado para variables cualitativas. Las diferencias entre los valores de los diversos marcadores en cada uno de los grupos estudiados se analizaron aplicando la t de Student. Para observar la existencia o no de diferencias significativas de cada uno de los biomarcadores a lo largo del tiempo y su posible interacción significativa entre los grupos se utilizó el test de ANOVA de medidas repetidas para comparaciones múltiples, contrastándose la hipótesis nula referida a los efectos en los que se encuentra involucrado el factor intrasujetos tiempo, definiéndose, en este modelo, 3 factores relevantes (tiempo, grupo y tiempo  $\times$  grupo). Dado el tamaño muestral se utilizó la aproximación univariada acompañada del corrector épsilon de Greenhouse-Geisser. Para la comparación entre los niveles basales y finales de cada biomarcador se utilizó el test de

Wilcoxon. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS® 14.0.

## Resultados

Las características basales (tabla 1) no difieren de los pacientes de los grandes ensayos clínicos: sexta década de la vida, predominio masculino, importante proporción de factores de riesgo cardiovascular y etiología isquémica de la IC. El tratamiento recibido por los pacientes en estadio B-C es acorde a las recomendaciones internacionales. Destaca la ausencia de diferencias de los pacientes en estadio A respecto a la edad, el sexo y los factores de riesgo cardiovascular, aunque, obviamente, sí presentan diferencias estadísticamente significativas respecto al tratamiento farmacológico recibido.

Las determinaciones seriadas de los biomarcadores analizados en los 3 grupos se muestran en la tabla 2. Los valores medios de MR-proANP en la determinación basal de los grupos fue: en estadio A, 71,82 pmol/L, en estadio B, 269,71 pmol/L, y en estadio C, 425,79 pmol/L, y sus valores finales al mes fueron 69,24, 256,7 y 228,69 pmol/L, respectivamente. El análisis de cada uno de los estratos, entre los valores de MR-proANP basales y finales en cada grupo, mostró la ausencia de diferencias significativas tanto en el estadio A ( $p = 0,401$ ) como en el B ( $p = 0,61$ ), sin embargo, sí existían diferencias estadísticamente significativas en el grupo C ( $p = 0,018$ ). Los valores de MR-proANP se encuentran más elevados en pacientes con IC estadio C (400 pmol/L) vs. estadio B (228,9 pmol/L) y respecto al A (53,5 pmol/L) ( $p < 0,001$ ) en las determinaciones seriadas de los 2 primeros días, existiendo una tendencia a la significación

**Tabla 1 – Características basales de los individuos estudiados según estadio de insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica**

	Grupo A (n=8)	Grupo B (n=9)	Grupo C (n=10)
Edad	60,9 $\pm$ 3,5	66,1 $\pm$ 8,1	65,5 $\pm$ 9,5
Varones	4/8 (50)	7/9 (77,7)	7/10 (70)
Hipertensión arterial	5/8 (62,5)	7/9 (77,7)	7/10 (70)
Tabaquismo	2/8 (25)	6/9 (66,6)	6/10 (60)
Diabetes mellitus	3/8 (37,5)	3/9 (33,3)	4/10 (40)
Hipercolesterolemia	3/8 (37,5)	5/9 (55,5)	6/10 (60)
Etiología isquémica de IC		6/9 (66,6)	6/10 (60)
Tratamiento			
Diuréticos del asa	2/8 (25)	4/9 (44,4)	10/10 (100)
AAS	2/8 (25)	6/9 (66,6)	6/10 (60)
IECA/ARA-II*	4/8 (50)	9/9 (100)	10/10 (100)
Betabloqueantes <sup>a</sup>	0/8 (0)	7/9 (77,7)	8/10 (80)
Digoxina	0/8 (0)	1/9 (11,1)	1/10 (10)

AAS: ácido acetil salicílico; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Los datos sobre la variable cuantitativa (edad) se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

Los datos sobre las variables cualitativas se expresan con el número de individuos afectados en relación con el número total (porcentaje).

<sup>a</sup> Diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 2 – Valores medios de los diversos marcadores neurohormonales medidos según el estadio de la insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica**

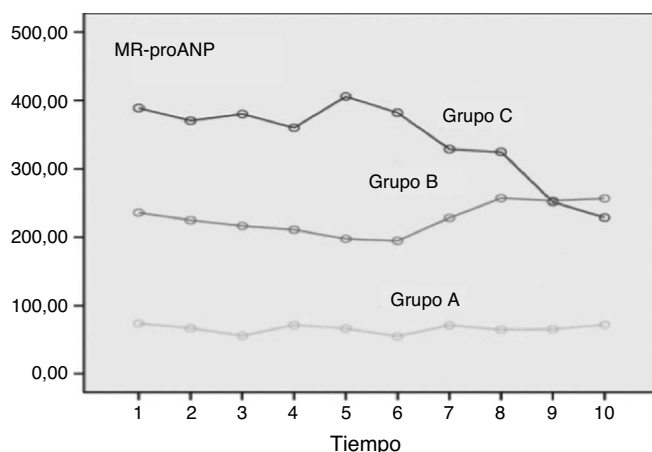
	MR-proANP (pmol/L)			MR-proADM (nmol/L)			Endotelina-1 (pmol/L)			Copeptina (pmol/L)		
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Día 1	123,22	269,71	425,79	0,56	0,96	1,38	59,08	89,18	142,27	12,31	21,27	14,26
Día 2	133,24	253,42	384,53	0,61	0,91	1,31	55,96	85,49	137,16	11,90	18,09	13,74
Día 3			427,41			1,26			124,40			28,34
Día 7	67,06	246,16	337,78	0,57	0,77	1,18	58,54	72,43	102,26	9,89	16,57	18,73
Día 14	63,95	280,81	339,99	0,52	0,78	1,25	53,06	73,69	113,53	12,86	15,22	15,65
Día 21	65,20	267,59	271,51	0,50	0,73	0,97	52,39	83,33	88,30	12,34	15,95	17,88
Día 28	69,24	256,75	228,69	0,56	0,74	0,96	55,38	74,86	81,11	15,89	17,31	12,79

estadística si comparamos solo los pacientes en estadio B y C ( $p < 0,062$ ). Sin embargo, no apreciamos diferencias en los valores al final del estudio entre los pacientes con IC estadio B vs. C ( $p = 0,7$ ), aunque sí entre ambos respecto al estadio A ( $p < 0,02$ ) (fig. 1). En lo referente a la posible interacción entre los grupos en el tiempo, se obtuvo un valor crítico de  $p = 0,022$ , pudiendo concluirse la existencia de dicha interacción. No apreciamos diferencias significativas entre los valores medios de los 3 estadios en las distintas determinaciones en los 3 primeros días. En resumen, los valores de MR-proANP son diferentes en los 3 estadios de IC en la primera semana, pero con valores reproducibles, y a partir de entonces los valores del estadio C van disminuyendo hasta igualarse a los del estadio B en el primer mes, coincidiendo con la estabilización clínica, pero estos son mayores que en los individuos del estadio A.

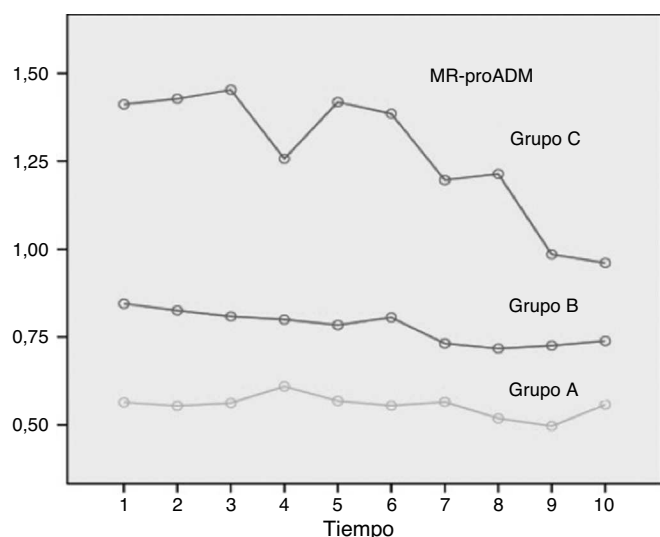
Los valores medios de MR-proADM en la determinación basal de los grupos fue: en estadio A, 0,56 nmol/L, en estadio B, 0,96 nmol/L, y en estadio C, 1,38 nmol/L, y sus valores finales, de 0,56, 0,74 y 0,96 nmol/L, respectivamente. Existen diferencias significativas entre los niveles basales y finales de MR-proADM solo en el estadio C ( $p = 0,028$ ), sin existir dicha diferencia en el estadio A ( $p = 0,78$ ) ni en el B ( $p = 0,17$ ). Los valores de MR-proADM se encuentran más elevados en

pacientes con estadio C respecto a los otros grupos en todas las determinaciones ( $p = 0,023$ ) (fig. 2). Se aprecia una diferencia estadísticamente significativa en los valores de MR-proADM entre el estadio B respecto al A en la primera semana (0,9 vs. 0,55,  $p = 0,015$ ), pero no al mes (0,73 vs. 0,55,  $p = 0,1$ ). En resumen, los valores MR-proADM se encuentran elevados en estadio C respecto a los otros grupos en todos los momentos del estudio, aunque este grupo muestra una disminución de los valores coincidiendo con la estabilización clínica.

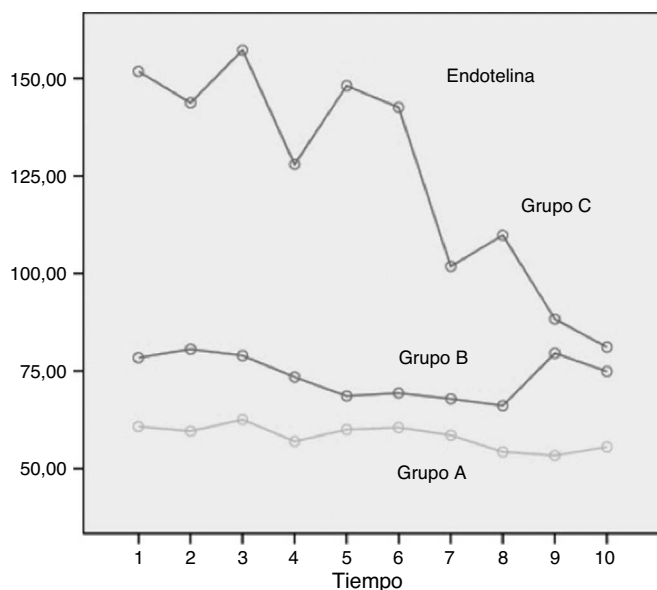
Los valores medios de endotelina-1 en la determinación basal de los grupos fue: en estadio A, 59,08 nmol/L, en estadio B, 89,18 nmol/L, y en estadio C, 142,27 nmol/L, y sus valores finales fueron de 55,38, 74,86 y 81,11 nmol/L, respectivamente. Existen diferencias significativas entre los niveles basales y finales de MR-proADM solo en el estadio C ( $p = 0,018$ ), sin existir dicha diferencia en el estadio A ( $p = 0,9$ ) ni en el B ( $p = 0,7$ ). No existe un efecto significativo de la interacción entre los grupos ( $p = 0,104$ ) (fig. 3). Los valores de endotelina-1 en el estadio C se encuentran más elevados en la primera semana respecto a los otros (estadio C, 130; estadio B, 81,7; estadio A, 58;  $p = 0,04$ )



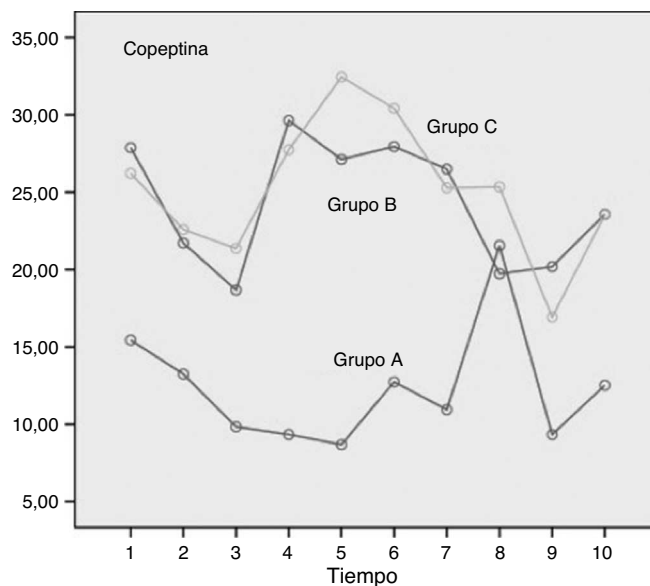
**Figura 1 – Mediciones seriadas de MR-proANP en los primeros 2 días (3 extracciones por día) y en las siguientes 4 semanas (grupo A sin cardiopatía, grupo B con insuficiencia cardiaca sistólica estable y grupo C con insuficiencia cardiaca descompensada).**



**Figura 2 – Mediciones seriadas de MR-proADM en los primeros 2 días (3 extracciones por día) y en las siguientes 4 semanas (grupo A sin cardiopatía, grupo B con insuficiencia cardiaca sistólica estable y grupo C con insuficiencia cardiaca descompensada).**



**Figura 3 – Mediciones seriadas de endotelina-1 en los primeros 2 días (3 extracciones por día) y en las siguientes 4 semanas (grupo A sin cardiopatía, grupo B con insuficiencia cardíaca sistólica estable y grupo C con insuficiencia cardíaca descompensada).**



**Figura 4 – Mediciones seriadas de copeptina en los primeros 2 días (3 extracciones por día) y en las siguientes 4 semanas (grupo A sin cardiopatía, grupo B con insuficiencia cardíaca sistólica estable y grupo C con insuficiencia cardíaca descompensada).**

y al límite de la significación estadística al final del estudio (81,1, 74,8 y 55 pmol/L, respectivamente;  $p=0,06$ ). También se aproxima a la significación estadística la diferencia de medias entre los estadios A (55) vs. B (74,8) ( $p=0,007$ ). En resumen, existen diferencias entre los estadios respecto a los valores de endotelina-1 tanto en la primera semana (estadio C frente al B y A) como al final del estudio (estadios B y C frente al A), apreciándose de forma global una disminución de los valores del estadio C coincidiendo con la estabilización clínica.

Los valores medios de copeptina en la determinación basal de los grupos fue: en estadio A, 12,31 nmol/L, en estadio B, 21,26 nmol/L, y en estadio C, 14,26 nmol/L, y sus valores finales fueron de 15,89, 17,31 y 12,79 nmol/L, respectivamente. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los 3 grupos, entre los niveles basales y finales de copeptina (grupo A,  $p=0,27$ ; grupo B,  $p=0,46$ ; grupo C,  $p=0,69$ ) (fig. 4). No existe un efecto significativo de la interacción entre los grupos ( $p=0,711$ ). No se aprecian diferencias en ningún momento del estudio entre los distintos grupos de forma global ni estratificada, ni se aprecia normalización de los valores del estadio C tras la estabilización clínica.

## Discusión

El principal hallazgo de nuestro trabajo es mostrar la buena reproducibilidad de los valores de estos marcadores neurohormonales (excepto la copeptina) según el estadio de la IC (A, B, C), y la disminución de los valores de MR-proANP, MR-proADM y endotelina en pacientes con IC clínica (estadio C) a la semana tras la estabilización clínica.

En la primera semana existen diferencias en los valores de MR-proANP, MR-proADM y endotelina respecto a los estadios

de IC, siendo más evidentes en el MR-proANP. Tras la estabilización, existen diferencias entre los estadios de IC solo en los marcadores MR-proANP y MR-proADM; el primero define mejor los estadios B y C respecto a A, y el segundo diferencia los 3 estadios.

La IC es una entidad clínica con una estrecha relación entre sus estadios evolutivos y el pronóstico en pacientes con IC por disfunción. Este síndrome clínico desarrolla diversos mecanismos compensadores, destacando por su importancia y significado pronóstico y terapéutico la activación neurohormonal. El control de esta por diversos tratamientos se traduce en una mejoría clínica manifiesta, de ahí la importancia de describir marcadores neurohormonales que nos puedan ayudar en el manejo clínico de estos pacientes y a optimizar su terapéutica.

Los marcadores neurohormonales presentan limitaciones propias de sus variaciones, típicas de cualquier hormona, como respuesta ante estímulos diversos, conocidos o no. No obstante, los que se utilizan de rutina en la práctica clínica habitual (los péptidos natriuréticos tipo B) presentan una adecuada reproducibilidad y estabilidad<sup>10,11</sup>. El desarrollo de nuevos marcadores requiere una buena reproducibilidad, como la demostrada por los analizados en este manuscrito, salvo la copeptina, y una buena capacidad de distinguir los diversos estadios de IC por disfunción sistólica, como se demuestra también en este artículo. También han evidenciado una adecuada variación biológica intra- e interindividual de la concentración plasmática de los mismos.

Estudios aislados previos se han acercado a la pregunta sobre la variabilidad de estos marcadores, pero en situaciones clínicas muy concretas y de manera muy parcial. Por ejemplo, un estudio previo había demostrado dudas sobre la reproducibilidad de algunos de estos parámetros, concretamente del



ANP<sup>12</sup>, en una muestra pequeña de pacientes, pero solo con 2 determinaciones frente a las 10 de nuestro trabajo en 3 escenarios clínicos diferentes. También se habían descrito dudas sobre la variabilidad circadiana de la endotelina, no confirmadas posteriormente<sup>13</sup>.

Los marcadores de IC son útiles en diferentes situaciones clínicas y en determinadas etapas evolutivas del proceso de IC<sup>14</sup>. De nuestro estudio pueden derivarse importantes implicaciones clínicas, que pueden ayudar a orientar futuras investigaciones en este campo. Así, por ejemplo, es importante conocer la diferente cinética de los marcadores que los pueden hacer útiles en determinadas situaciones, la capacidad que presentan para distinguir los diferentes estadios de la IC por separado o respecto a un grupo, y la gran variabilidad encontrada en la copeptina, que limita su uso clínico. Ningún estudio previo ha analizado la estabilidad y variabilidad de estos marcadores de forma tan repetida y sistemática en estas 3 situaciones clínicas, ni la han relacionado con el estadio de la IC por disfunción sistólica.

Las limitaciones del presente estudio se centran en el número de pacientes estudiado. No conocemos cuál es la posible influencia de la medicación concomitante y la posible variación a más largo plazo. Sin embargo, por la repetición sistemática de los valores por la misma técnica y laboratorio, creemos válidos nuestros resultados. Desconocemos los datos de la comparación de estos resultados con los péptidos natriuréticos. Este estudio no ha analizado el valor diagnóstico ni pronóstico de estos marcadores, aunque han demostrado, salvo la copeptina, una buena relación con los estadios evolutivos de la IC, lo que pudiera evidenciar una potencial utilidad clínica. Según las guías europeas de IC, valores de proANP inferiores a 120 pg/L difícilmente diagnostican IC; el grupo A presenta valores con estas características, quizás por lo reducido del mismo.

En conclusión, estos nuevos marcadores neurohormonales de IC (excepto la copeptina) muestran una buena reproducibilidad de sus valores en relación con el estadio de la IC por disfunción sistólica. Sus valores disminuyen tras la estabilización clínica en la primera semana de los pacientes en estadio C. En la primera semana existen diferencias en los valores MR-proANP, MR-proADM y endotelina-1 respecto a los estadios de IC, siendo más evidentes en el MR-proANP. Al final del estudio existen diferencias entre los estadios de IC solo en los marcadores MR-proANP y MR-proADM; el primero define mejor los estadios B y C respecto al A, y el segundo diferencia los 3 estadios por separado.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los

pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

## Conflicto de intereses

Brahms Kryptor España proporcionó los kits necesarios para la determinación de los diversos péptidos analizados y el apoyo logístico.

BRAHMS Iberia S. L. (Thermo Scientific Diagnostic Biomarkers) proporcionó los kits necesarios para la determinación de los diversos marcadores y apoyo logístico. No intervino en la preparación ni redacción del presente manuscrito.

## Agradecimientos

A Brahms Kryptor España por proporcionar los kits necesarios para la determinación de los diversos péptidos analizados y por el apoyo logístico.

## BIBLIOGRAFÍA

- García-García C, Sanz G, Valle V, Molina L, Sala J, Subirana I, et al. Trends in in-hospital mortality and six-month outcomes in patients with a first acute myocardial infarction. Change over the last decade. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1136-44.
- Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardíaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:635-9.
- Sherwi N, Pellicori P, Joseph AC, Buga L. Old and newer biomarkers in heart failure: From pathophysiology to clinical significance. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2013;14:690-7.
- Jiménez-Navarro M, Delgado Jiménez J, Rivera Otero M, Roig Minguell E, Segovia Cubero J, Almenar Bonet L, et al. Usefulness of natriuretic peptides in heart failure. *Med Clin (Barc).* 2008;130:591-6.
- Igbal N, Alim KS, Aranim H, Igbal F, Green E, Higginbotham E, et al. Novel biomarkers for heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11:1155-69.
- Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi Jr J.L. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J.* 2012;33:2197-205.
- Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:1433-5.
- Freixa X, Heras M, Ortiz JT, Argiró S, Guasch E, Doltra A, et al. Usefulness of endothelin-1 assessment in acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:105-10.
- Yalta K, Yalta T, Sivri N, Yetkin E. Copeptin and cardiovascular disease: A review of a novel neurohormone. *Int J Cardiol.* 2013;167:1750-9.
- Jiménez-Navarro MF, Fernández-Moyano MA, Domínguez-Franco A, Gómez-Doblas JJ, Molero E, Gómez-Hernández G, et al. Stability of NT-ProBNP in patients with systolic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1075-8.
- Wu A. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NT-pro-BNP for monitoring therapy of heart failure: The role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J.* 2006;152:828-34.
- McDowell G, Patterson C, Maguire S, Shaw C, Nicholls DP, Hall C. Variability of Nt-proANP and C-ANP. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:545-8.

- 
13. Ludka O, Spinar J, Pozdísek Z, Musil V, Spinarová L, Vítorec J, et al. Is there circadian variation of big endothelin and NT-proBNP in patients with severe congestive heart failure? *Vnitř Lek.* 2010;56:488-93. Czech.
  14. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol.* 2013;168:2186-94.