

**Programa de Formación Continua en Cardiología**  
**Modulo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar**

## Biomarcadores en IC:

### Uso combinado con la evaluación clínica para el monitoreo de la evolución de la insuficiencia cardíaca descompensada.

**Dr Eduardo R Perna**  
 Servicio de Insuficiencia Cardíaca  
 Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios  
 Instituto de Cardiología "J. F. Cabral", Corrientes, Argentina.  
 pernauc@hotmail.com

ep2011

## Temario

- ¿Porqué monitorear?
- ¿Cuándo y que monitorear?
- Hasta dónde alcanza la clínica
- Biomarcadores
  - Los clásicos: PN y troponinas
  - Los nuevos
- Asociación necesaria
- Conclusiones

ep2011

## ¿Porqué monitorear?

### Epidemiología de los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda (SICA)

| Categoría              | Europa | USA | Argentina |
|------------------------|--------|-----|-----------|
| Balance >2.5           | ~50    | ~65 | ~48       |
| Mejor pero sintomático | ~40    | ~30 | ~30       |
| Mortalidad IH          | ~10    | ~5  | ~5        |
| Permanencia IH         | ~10    | ~5  | ~5        |
| Mortalidad 2-6 meses   | ~15    | ~10 | ~10       |
| Readmisión 2-6 meses   | ~25    | ~30 | ~40       |

■ Europa ■ USA ■ Argentina

Georghade M et al. Am J Med 2006; 119:S3-S10  
 Perna ER y col. Rev Fed Argen Cardiol 2007; 36: 152-161

ep2011

## ¿Cuándo y qué monitorear?

### La congestión es un elemento clave

- Activación neurohumoral**  
Clínica (?)  
BM: Catecolaminas
- Inflamación/estrés oxidativo**  
Clínica (?)  
BM: Ac. Úrico, PCR
- Daño miocárdico**  
Clínica (?)  
BM: Troponina
- Disfunción renal**  
Clínica  
Oliguria, uremia  
BM: Creatinina, N-GAL
- Congestión**  
Clínica  
Síntomas, signos, scores, E/E', BiolP  
BM: BNP, NT-proBNP, CA 125
- Presión arterial**  
Clínica: TAS  
BM: (?)

ep2011

## ¿Cuándo y qué monitorear?

### La clínica de la congestión es algo tardío

**SYMPTOMS**

- ↑ Multifocal crepales
- ↑ Choclo crepales
- ↑ Presibilidada
- ↑ Lengüetado de riego
- ↑ Edema
- ↑ Anhedonia
- ↑ Respiratory muscle fatigue

**Systemic congestion (JVD, oedema)** → **RV+RA pressure** → **Increase PA pressure** → **Increase PCWP (congestion)** → **↑ LA and LV diastolic pressure** → **↑ LVDP + impaired volume regulation** → **Abnormal LV function (systolic and/or diastolic)**

Abnormal lung function  
 Respiratory muscle dysfunction  
 Other factors → **Dyspnea**

Alveolar oedema → **Redistribution in pulmonary vascular bed + interstitial oedema** → **Mitral regurgitation**

ep2011

## ¿Cuándo y qué monitorear?

### Etapas de la descompensación

| Etapas de la descompensación | Monitoreo           | Clínica   |
|------------------------------|---------------------|---|
| Admisión                     | Diagnóstico         | Clínica <sup>1</sup><br>PN <sup>1</sup><br>ECO<br>Hemo                                  |
|                              | Riesgo inicial      | Clínica <sup>2</sup><br>PN <sup>1</sup><br>ECO<br>Hemo <sup>1</sup> - Hemo <sup>2</sup> |
|                              | PFD y función VI    | Clínica <sup>2</sup><br>PN <sup>1</sup><br>ECO<br>Hemo <sup>1</sup> - Hemo <sup>2</sup> |
|                              | Tratamiento         | Clínica <sup>2</sup><br>PN <sup>1</sup><br>ECO<br>Hemo <sup>1</sup> - Hemo <sup>2</sup> |
|                              | Riesgo              | Clínica <sup>2</sup><br>PN <sup>1</sup><br>ECO<br>Hemo <sup>1</sup> - Hemo <sup>2</sup> |
|                              | Prealta             | Clínica <sup>2</sup><br>PN <sup>1</sup><br>ECO<br>Hemo <sup>1</sup> - Hemo <sup>2</sup> |
|                              | Post alta inmediato | Clínica <sup>2</sup><br>PN <sup>1</sup><br>ECO<br>Hemo <sup>1</sup> - Hemo <sup>2</sup> |
|                              | Post alta alejado   | Clínica <sup>2</sup><br>PN <sup>1</sup><br>ECO<br>Hemo <sup>1</sup> - Hemo <sup>2</sup> |

Signos, síntomas y test auxiliares en EIME  
 Signos de shock e Insuficiencia Respiratoria  
 Clínica, ECO, Biomarcadores  
 Clínica, TAS  
 Marcadores  
 Sistemas de puntaje  
 Evaluación de hemodinamia  
 Programas de IC  
 Clínica  
 Lab (tono, función renal)  
 Clínica  
 Lab (tono, función renal)

Alta

ep2011



### ¿Cuándo y qué monitorear? Evaluación de la congestión

| Medida                      | Ventajas              | Limitaciones              |
|-----------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Disnea de reposo y ortopnea | Evaluación rápida     | Puede ser no cardíaca     |
| Disnea de ejercicio         | Información funcional | Puede ser no cardíaca     |
| Rales                       | Evaluación rápida     | No S y E de congestión    |
| Presión venosa yugular      | Buena S y E           | Evaluación difícil        |
| Edema                       | Simple                | Puede no ser x congestión |
| Peso corporal               | Simple                | Puede no ser = a volemia  |
| Sodio                       | Predice evolución     |                           |
| Urea                        | Predice evolución     |                           |
| PN                          | Predice evolución     | No cambia agudamente      |
| Rx                          |                       | Poco S y E                |
| Ortostatismo                | Guía para tto         | Medida compleja           |
| Valsalva                    |                       | Depende del paciente      |
| NTG sublingual              |                       | Poco práctica             |
| Eco portátil                | Nuevo                 | Requiere entrenamiento    |

ep2011 Gheorghide M, et al. Eur J Heart Failure 2010;12:423-433

### Hasta donde alcanza la clínica Presión venosa yugular

Utilidad del examen físico para predecir PCP > 22 mmHg

| Hallazgo               | Sensib. | Espec. | VP (+) | VP (-) | OR  | IC95%    |
|------------------------|---------|--------|--------|--------|-----|----------|
| Rales ≥ 1/3            | 15      | 89     | 69     | 38     | 1.4 | 0.6-3.4  |
| Tercer ruido           | 62      | 32     | 61     | 33     | 0.8 | 0.4-1.5  |
| Ascitis (mod/masiva)   | 21      | 92     | 81     | 40     | 2.8 | 1.1-7.3  |
| Edema ≥ 2+             | 41      | 66     | 67     | 40     | 1.3 | 0.7-2.5  |
| Ortopnea ≥ 2 almoh.    | 86      | 25     | 66     | 51     | 2.1 | 1.0-4.4  |
| Hepatomegalia (>4 tr)  | 15      | 93     | 78     | 39     | 2.3 | 0.8-6.6  |
| Reflujo hepatoyugular  | 83      | 27     | 65     | 49     | 1.7 | 0.9-3.5  |
| Ing. Yugular ≥ 12 mmHg | 65      | 64     | 75     | 52     | 3.3 | 1.8-6.1  |
| Ing. Yugular < 8 mmHg  | 4.3     | 81     | 28     | 33     | 0.2 | 0.07-0.6 |

ep2011 Drazner MH et al. Circ Heart Fail. 2008;1:170-177.

### Hasta donde alcanza la clínica "Perfil frío"

Utilidad del examen físico para predecir IC < 2.3 l/min/m<sup>2</sup>

| Hallazgo                   | Sensib. | Espec. | VP (+) | VP (-) | OR   | IC95%     |
|----------------------------|---------|--------|--------|--------|------|-----------|
| Presión diferencial < 25%  | 10      | 96     | 87.5   | 28     | 2.71 | 0.59-12.4 |
| TAS < 100                  | 42      | 66     | 77     | 29     | 1.41 | 0.72-2.77 |
| TAS < 90                   | 12      | 84     | 68     | 26     | 0.74 | 0.30-1.83 |
| Fatiga (reposo/act mínima) | 94      | 8      | 74     | 33     | 1.42 | 0.41-4.95 |
| Extremidades frías         | 20      | 88     | 82     | 28     | 1.85 | 0.72-4.78 |
| Perfil frío                | 33      | 86     | 86.5   | 32     | 2.97 | 1.24-7.13 |

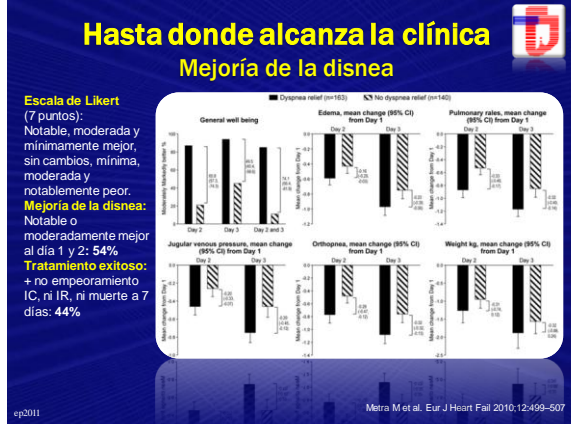
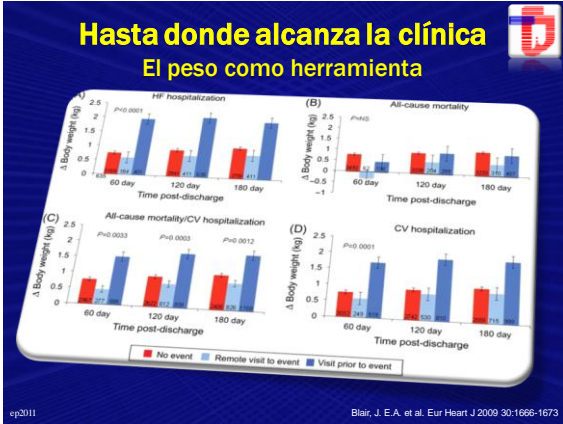
ep2011 Drazner MH et al. Circ Heart Fail. 2008;1:170-177.

### Hasta donde alcanza la clínica Evaluación de PCP ≥ 15 mmHg

| Parámetro              | Correlación | Área bajo la curva | Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad | Exactitud |
|------------------------|-------------|--------------------|----------------|--------------|---------------|-----------|
| Score clínico          | 0.34        | 0.74               | 3              | 60           | 92            | 69        |
| Presión venosa yugular | 0.47        | 0.82               | 7 cm           | 75           | 80            | 76        |
| BNP                    | 0.28        | 0.88               | 400 pg/ml      | 83           | 85            | 84        |
| E/E'                   | 0.41        | 0.81               | 10             | 78           | 86            | 80        |
| VCI                    | 0.57        | 0.89               | 2.0 cm         | 75           | 92            | 80        |

ep2011 Goonewardena SN et al. J Cardiac Fail 2010;16:69e75





### Hasta donde alcanza la clínica

#### Monitoreo intrahospitalario

| Frecuencia         | Determinación     | Observaciones   |
|--------------------|-------------------|---|
| Varias veces x día | Signos vitales    | Incluir hipotensión ortostática   |
| Una vez al día     | Signos            | Edema, Ascitis, Rales, Hepatomegalia, Ingurgitación yugular, Reflujo hepato-yugular |
|                    | Síntomas          | Ortopnea, DPN, Tos nocturna, Disnea, Fatiga   |
|                    | Peso              | Post-micción, de mañana<br>Posible aumento por mejoría del apetito                  |
|                    | Ingreso/Egresos   |   |
|                    | Electrolitos      | Sodio – Potasio   |
| Función renal      | Urea – Creatinina |   |

Adams, KF et al. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practicoes Guideline. J Cardiac Failure 2006; 12:10-38.



### Biomarcadores

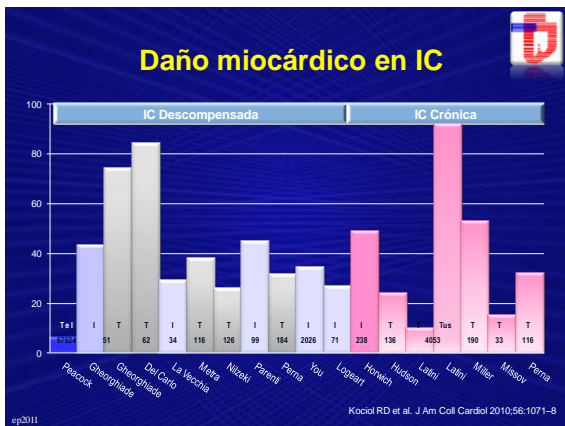
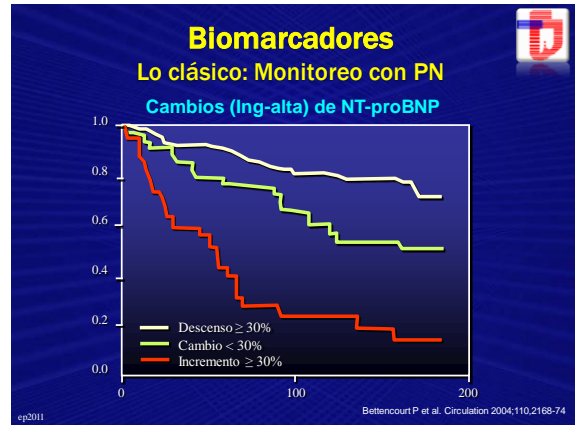
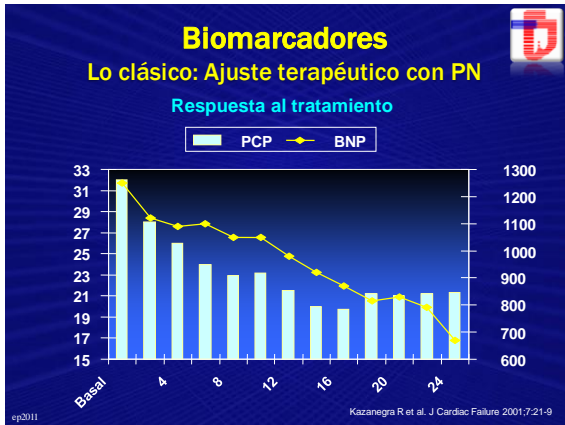
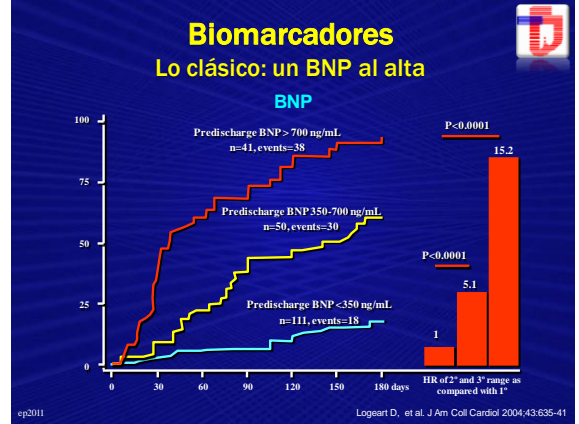
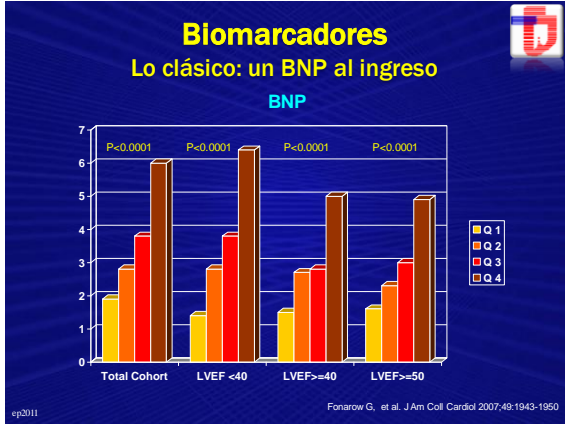
#### Son unos cuantos...

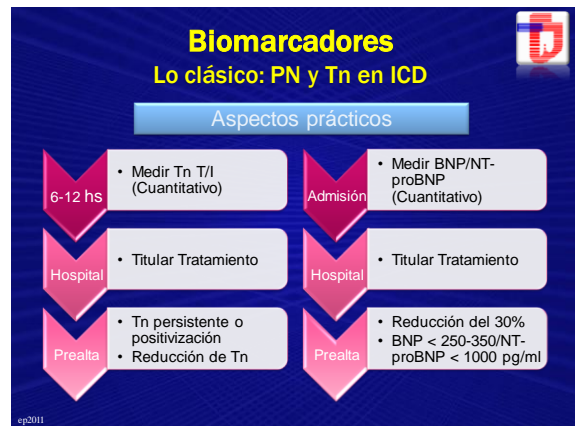
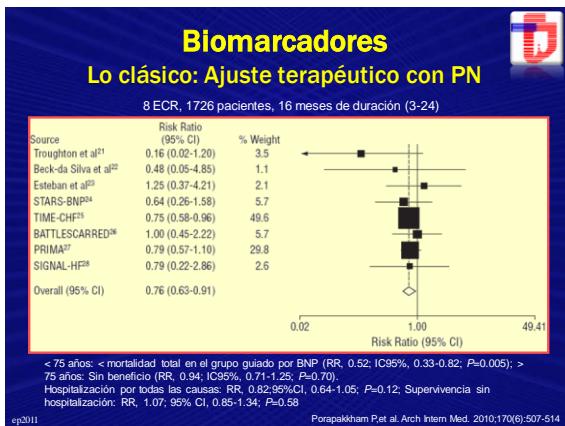
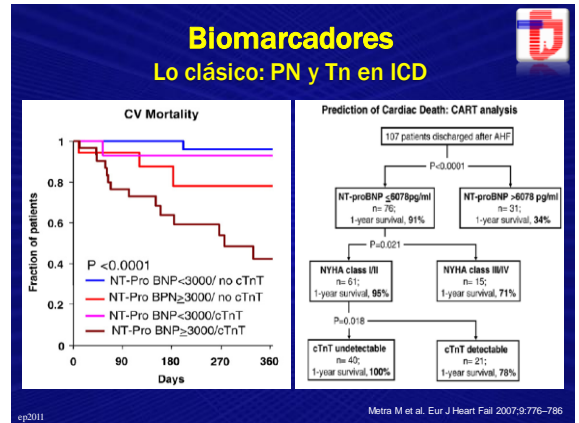
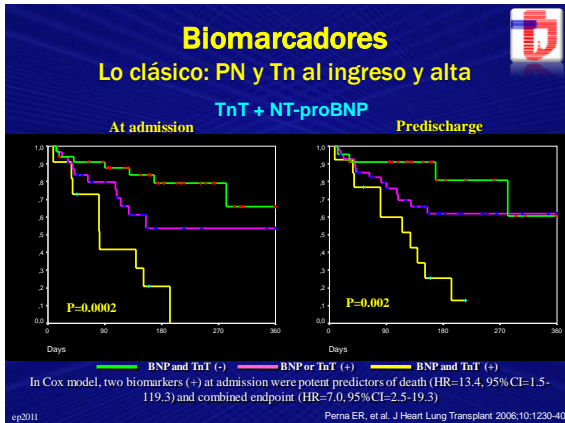
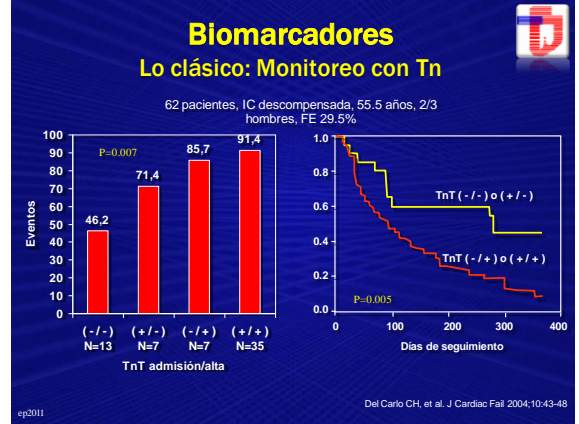
| Category                               | Biomarker                                    | Category                                      | Biomarker                           |
|--|--|---|-------------------------------------|
| Inflammation<br>*12                    | C-reactive protein                           | Myocyte injury                                | Cardiac-specific troponins I and T  |
|  | Tumor necrosis factor α                      |   | Myosin light-chain kinase I         |
|  | Ets (APO-1)                                  |   | Heart-type fatty-acid protein       |
| Oxidative stress<br>*18                | Interleukins 1, 6, and                       | Biomarcadores utilizados para monitorear SICA | Brain natriuretic peptide           |
|  | Oxidized low-density lipoprotein             |   | terminal pro-BNP                    |
|  | Myeloperoxidase                              |   | regional fragment of adrenomedullin |
| Extracellular-matrix remodeling<br>*18 | Urinary biopyrrins                           | Midregional proANP/proADM                     | Midregional proANP/proADM           |
|  | Urinary and plasma matrix metalloproteinases |   | CA 125                              |
|  | Plasma malondialdehyde                       |   |                                     |
| Neurohormones<br>*18                   | NT-proBNP                                    | Troponina T e I                               | troponin A - B                      |
|  | Plasma malondialdehyde                       |   | ectin 3                             |
|  | Matrix metalloproteinases                    |   | oprotegerin                         |
|  | Collagen propeptides                         |   | ponectin/Leptin                     |
|  | Propeptide procollagen                       |   | with differentiation factor 15      |
|  | Plasma procollagen                           |   |                                     |
|  | Pentraxin 3                                  |   |                                     |
|  | Non-pinephrine                               |   |                                     |
|  | Renin  |   |                                     |
|  | Angiotensin II                               |   |                                     |
|  | Aldosterone                                  |   |                                     |
|  | Arginine vasopressin/Copeptin                |   |                                     |
|  | Endothelin                                   |   |                                     |
|  | Resistin/Cortisol                            |   |                                     |

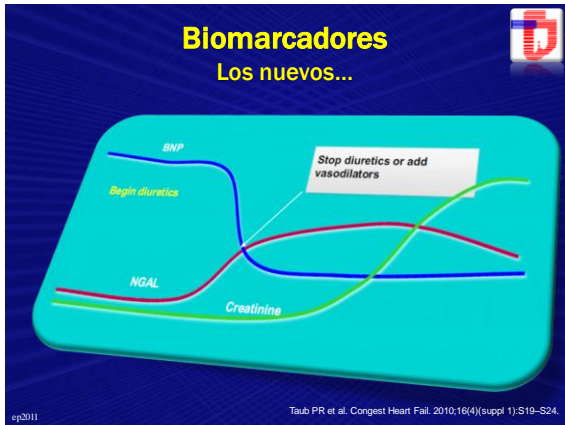
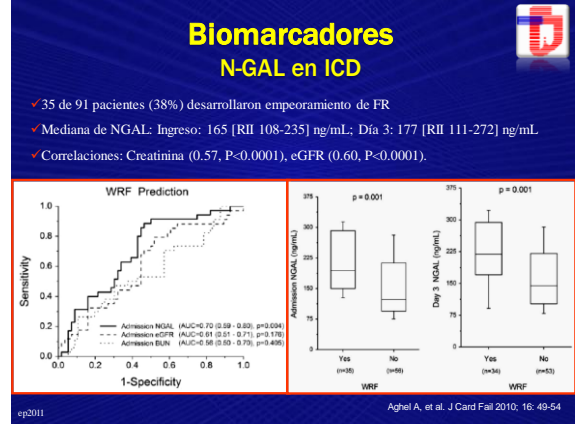
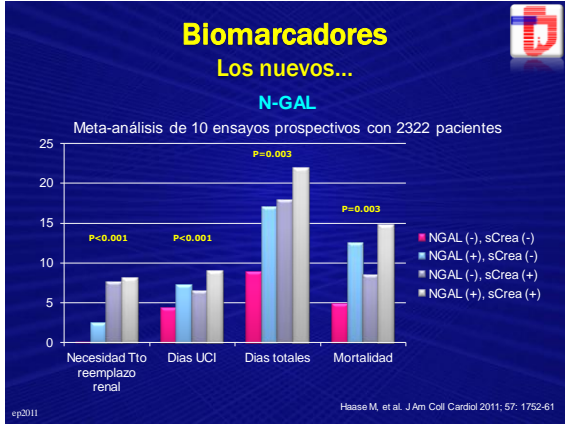
\* Pathogenesis of HF.  
† Prognosis and risk stratification.  
‡ Identify subjects at risk for HF.  
§ Potential targets of therapy.  
¶ Diagnosis of HF and monitoring therapy.

Braunwald E. N Eng J Med 2008; 358:2148-59









### Asociación necesaria

| Variable            | Score de Congestión      |                    |                            |                      |                      |
|---------------------|--------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
|                     | -1                       | 0                  | 1                          | 2                    | 3                    |
| Evaluación clínica  | Ortopnea                 | No                 | Leve                       | Moderada             | Severa               |
|                     | Ing. yugular (cm)        | < 8 sin reflujo HY | 8-12                       | 11-15                | > 16                 |
|                     | Hepatomegalia            | Ausente            | Borde hepático             | ↑ moderado pulsátil  | Masivo               |
| Lab (PN)            | Edema                    |                    | 2+                         | 3+ / 4+              |                      |
|                     | BNP                      |                    | 300-500                    | 500-3000             | > 500                |
| Maniobras dinámicas | NT-proBNP                |                    | 500-3000                   | > 3000               |                      |
|                     | Hipertensión Ortostática | ↓ PAS<br>↑ FC      |                            | Moderada             | Severa               |
|                     | Caminata 6 min           | > 400 m            | 300-400 m                  | 200-300 m            | 100-200 m<br>< 100 m |
|                     | Maniobra de Valsalva     | Normal             | Patrón "overshoot" ausente | Patrón onda cuadrada |                      |

**Grados de Congestión:**  
 <1: Ninguna  
 1-7: leve  
 8-14: moderada  
 15-20: severa

ep2011 Gheorghide M, et al. Eur J Heart Failure 2010;12:423-433

- ### Conclusiones
- La evaluación clínica es la herramienta más accesible
    - Dx
    - Riesgo
    - Monitoreo
  - Peeero.....es insuficiente para predecir alta adecuada
  - Los clásicos BM son "árbitros" útiles en la elección y monitoreo de las estrategias terapéuticas
  - Los nuevos contribuyen con el control de mecanismos adicionales
  - Clínica + BM es la estrategia recomendable
- ep2011

