

Artículo original

Amiloide beta (1-40) en sangre, cognición y pronóstico en insuficiencia cardiaca



Antoni Bayes-Genis^{a,b,c,*}, Jaume Barallat^d, Marta de Antonio^{a,b}, Mar Domingo^{a,c}, Elisabet Zamora^{a,c}, Joan Vila^{e,f}, Isaac Subirana^{e,f}, Paloma Gastelurrutia^{a,c}, M. Cruz Pastor^b, James L. Januzzi^g y Josep Lupón^{a,b,c}

^a Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Medicina, Barcelona, España

^c CIBERCV (CB16/11/00403), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Servicio de Bioquímica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^e CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, España

^f Grupo de estudio en Genética y Epidemiología Cardiovascular, Grupo de estudio REGICOR, IMIM (Instituto de Investigación Médica del Hospital del Mar), Barcelona, España

^g Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Clinical Research Institute, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Historia del artículo:

Recibido el 18 de noviembre de 2016

Aceptado el 8 de febrero de 2017

On-line el 24 de junio de 2017

Palabras clave:

Amiloide-beta
Insuficiencia cardiaca
Cognición
Pronóstico
Biomarcadores

RESUMEN

Introducción y objetivos: A nivel cerebral, el amiloide-beta participa en la fisiopatología de trastornos cognitivos; en la circulación, el papel del amiloide-beta es incierto pero podría estar relacionado con procesos de inflamación estéril y senescencia. Se ha analizado la relación entre concentraciones circulantes de amiloide-beta 1-40 (Aβ40), cognición y mortalidad (global, cardiovascular y por insuficiencia cardiaca [IC]) en pacientes ambulatorios con IC.

Métodos: El Aβ40 circulante se midió en 939 pacientes consecutivos con IC. El estado cognitivo se evaluó con el cuestionario de Pfeiffer (ajustado al nivel educacional) en condiciones basales y durante el seguimiento. Se utilizaron análisis de regresión múltiple de Cox y medidas de función (discriminación, calibración y reclasificación), ajustando por riesgos competitivos para causas de muerte específicas.

Resultados: Durante 5.1 ± 2.9 años, 471 pacientes murieron: 250 de causa cardiovascular y 131 por IC. La mediana de Aβ40 circulante fue de 519,1 pg/ml [Q1-Q3: 361,8-749,9 pg/ml]. La concentración de Aβ40 correlacionó con la edad, índice de masa corporal, insuficiencia renal y clase funcional de la *New York Heart Association* (todas $p < 0,001$). No hubo diferencias en Aβ40 en pacientes con y sin trastorno cognitivo a nivel basal ($p = 0,97$) o durante el seguimiento ($p = 0,20$). En el análisis multivariado, que incluye predictores clínicos relevantes y la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral, Aβ40 permaneció asociado a mortalidad global (HR = 1,22; IC95%, 1,10-1,35; $p < 0,001$) y cardiovascular (HR = 1,18; IC95%, 1,03-1,36; $p = 0,02$), pero no con mortalidad por IC (HR = 1,13; IC95%, 0,93-1,37; $p = 0,22$). El Aβ40 circulante mejoró la calibración y reclasificación de los pacientes.

Conclusiones: Las concentraciones circulantes de Aβ40 no se asocian a trastorno cognitivo en la IC. Aβ40 fue predictor de mortalidad y podría indicar envejecimiento sistémico.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Bloodstream Amyloid-beta (1-40) Peptide, Cognition, and Outcomes in Heart Failure

ABSTRACT

Introduction and objectives: In the brain, amyloid-beta generation participates in the pathophysiology of cognitive disorders; in the bloodstream, the role of amyloid-beta is uncertain but may be linked to sterile inflammation and senescence. We explored the relationship between blood levels of amyloid-beta 1-40 peptide (Aβ40), cognition, and mortality (all-cause, cardiovascular, and heart failure [HF]-related) in ambulatory patients with HF.

Methods: Bloodstream Aβ40 was measured in 939 consecutive patients with HF. Cognition was evaluated with the Pfeiffer questionnaire (adjusted for educational level) at baseline and during follow-up. Multivariate Cox regression analyses and measurements of performance (discrimination, calibration, and reclassification) were used, with competing risk for specific causes of death.

Results: Over 5.1 ± 2.9 years, 471 patients died (all-cause): 250 from cardiovascular causes and 131 HF-related. The median Aβ40 concentration was 519.1 pg/mL [Q1-Q3: 361.8-749.9 pg/mL]. The Aβ40 concentration correlated with age, body mass index, renal dysfunction, and New York Heart Association functional class (all $P < .001$). There were no differences in Aβ40 in patients with and without cognitive

Keywords:
Amyloid-beta
Heart failure
Cognition
Prognosis
Biomarkers

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.05.019>, *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:905-906.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España.
Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com (A. Bayes-Genis).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.02.006>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

impairment at baseline ($P = .97$) or during follow-up ($P = .20$). In multivariable analysis, including relevant clinical predictors and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, A β 40 remained significantly associated with all-cause death (HR, 1.22; 95%CI, 1.10-1.35; $P < .001$) and cardiovascular death (HR, 1.18; 95%CI, 1.03-1.36; $P = .02$), but not with HF-related death (HR, 1.13; 95%CI, 0.93-1.37; $P = .22$). Circulating A β 40 improved calibration and patient reclassification.

Conclusions: Blood levels of A β 40 are not associated with cognitive decline in HF. Circulating A β 40 was predictive of mortality and may indicate systemic aging.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

A β 40: amiloide beta 1-40

CV: cardiovascular

IC: insuficiencia cardiaca

NEP: neprilisina

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una epidemia creciente que colleva una considerable carga social y económica¹. En las últimas 3 décadas se han realizado avances en el tratamiento de la IC, principalmente por el mejor conocimiento de la activación neurohormonal y de su bloqueo. Actualmente, los bloqueadores beta, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides son la piedra angular del tratamiento de la IC². El tratamiento con sacubitrilo-valsartán, la incorporación más reciente al arsenal terapéutico para la IC, ha mostrado superioridad sobre el enalapril en el tratamiento de los pacientes con IC y fracción de eyección reducida³. El sacubitrilo-valsartán forma parte de una nueva clase de medicamentos de doble acción que aportan simultáneamente inhibición de la neprilisina (NEP) y bloqueo de los receptores de angiotensina.

Hay varias líneas de evidencia de que las enfermedades causadas por una inflamación «estéril» crónica asociada con la edad, como la cardiopatía y la enfermedad de Alzheimer, pueden tener vías moleculares comunes y compartir unos mismos factores de riesgo epidemiológicos, genéticos y ambientales^{4,5}. No se ha conseguido todavía identificar de manera concluyente y hacer seguimiento de la senescencia molecular relacionada con estos procesos, pero hay diversos candidatos que podrían ser biomarcadores circulantes para este fin. Por ejemplo, la generación de amiloide beta tóxico es uno de los procesos clave en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer⁶⁻⁸. El péptido amiloide beta 1-40 (A β 40) se genera en el cerebro a partir de la proteína precursora de amiloide por la acción de las secretasas beta y gamma. Se ha identificado que el A β 40 es un péptido proinflamatorio que actúa a través de varios mecanismos⁹. En el metabolismo normal, el A β 40 se elimina del cerebro a través de múltiples procesos, incluida su degradación por la NEP¹⁰.

Cuando se ha relacionado las concentraciones circulantes de A β 40 con la aterosclerosis subclínica y la progresión de la rigidez arterial de manera independiente de otros factores de riesgo convencionales, junto con el pronóstico¹¹, no se ha esclarecido si las concentraciones de este biomarcador proinflamatorio en el torrente circulatorio se asocian con los resultados clínicos o con el deterioro cognitivo en la IC.

En consecuencia, en este estudio se intenta evaluar el significado pronóstico del A β 40 en una cohorte de pacientes

con IC crónica ambulatorios, no tratados con inhibición de la NEP. Además, se examinan las asociaciones entre la concentración de A β 40 en el torrente circulatorio, la función cognitiva evaluada con el cuestionario de Pfeiffer¹² y los siguientes biomarcadores: NEP soluble¹³, supresión de la tumorigenicidad soluble 2 (ST2) y proteína C reactiva de alta sensibilidad, un biomarcador inflamatorio bien establecido.

MÉTODOS

Población del estudio

Se incluyó en el estudio a pacientes ambulatorios consecutivos tratados en una clínica de IC entre mayo de 2006 y mayo de 2013. Los criterios de inclusión para la remisión de los pacientes y la obtención de muestras de sangre se han descrito ya en otra publicación¹³. De forma resumida, se remitió a los pacientes a la clínica de IC desde los departamentos de cardiología o medicina interna y, en menor medida, el servicio de urgencias u otros departamentos del hospital. El criterio principal para la remisión de los pacientes fue la IC definida según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología, con independencia de su etiología, y que hubiera habido al menos 1 hospitalización por IC. El A β 40 y todos los demás biomarcadores se analizaron en la misma muestra de sangre, que se conservó a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, sin ciclos previos de congelación-descongelación. Todas las muestras se obtuvieron entre las 9:00 y las 24:00. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito y el estudio fue aprobado por el comité de ética local. Todos los procedimientos del estudio se atuvieron a las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1975 y las actualizadas en 1983.

Evaluación cognitiva

La capacidad cognitiva se evaluó aplicando el cuestionario de Pfeiffer, un cuestionario breve que valora el estado mental, a 802 pacientes en la situación basal (en los 6 meses tras la toma de la muestra de sangre) y en 405 pacientes durante el seguimiento (mediana, 3,4 [2,1-6,1] años). La prueba se consideró diagnóstica de deterioro cognitivo si la puntuación era > 3 . Para determinar la puntuación, se tuvo en cuenta el nivel de estudios de los pacientes (± 1 puntos en relación con el nivel de estudios) según lo descrito anteriormente¹⁴.

Seguimiento y resultados clínicos

Todos los pacientes fueron objeto de un seguimiento a intervalos regulares, con visitas adicionales, según fuera necesario, en caso de descompensación¹³. Se contactó por teléfono con los pacientes que no acudieron a las visitas regulares. Los resultados clínicos principales fueron la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad por causa cardiovascular (CV) y la mortalidad relacionada con la IC. La muerte se consideró de origen CV si era causada por

IC (IC descompensada o IC resistente al tratamiento en ausencia de cualquier otra causa); muerte súbita (muerte inesperada, presenciada o no, de un paciente anteriormente estable, sin signos de empeoramiento de la IC ni de ninguna otra causa de muerte); infarto agudo de miocardio (muerte directamente relacionada con un infarto agudo de miocardio, como consecuencia de complicaciones mecánicas, hemodinámicas o arrítmicas); ictus (asociado a un déficit neurológico agudo reciente); intervención (muertes tras una intervención diagnóstica o terapéutica) u otras causas CV (p. ej., rotura de aneurisma, isquemia periférica o disección aórtica). Los eventos mortales se identificaron a partir de los registros clínicos de los pacientes con IC, las salas hospitalarias, el servicio de urgencias y los médicos de atención primaria o contactando con los familiares del paciente. Además, los datos se verificaron en las bases de datos del Sistema de Salud de Cataluña y de España. Dos de los autores (M. Domingo y J. Lupón) realizaron individualmente la validación (adjudicación) de los eventos¹³.

Análisis de biomarcadores

Amiloide beta 1-40

La determinación del A β 40 se realizó con el *kit* de ELISA humano del A β 40 de DRG Instruments (Marburg, Alemania). Según el fabricante, este método de análisis no tiene reactividad cruzada con el amiloide beta 1-42 ni con el amiloide beta 12-28. La sensibilidad analítica es de 1,66 pg/ml, sin que se observe un efecto de gancho hasta valores de 96.000 pg/ml. El coeficiente de variación interanalítica fue del 9,5% a 114 pg/ml y el 7,9% a 585 pg/ml.

Fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral

Las concentraciones de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) se determinaron con un método de inmuno electroquimioluminiscencia (Elecsys, Roche Diagnostics; Suiza; n = 903). En los estudios incluidos en este trabajo, el test tuvo un coeficiente de variación interanalítica de entre el 0,9 y el 5,5%.

Neprilina soluble

La NEP soluble humana se determinó con un inmunoanálisis en *sandwich* modificado (lote número 20111893; Avisa Biosciences; Santa Clara, California, Estados Unidos)¹³. Para el valor de control positivo de 1,4 ng/ml, los coeficientes de variación intraanalítica e interanalítica fueron del 3,7 y el 8,9% respectivamente.

Proteína C reactiva de alta sensibilidad

La concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad se determinó con una técnica de inmunoanálisis turbidimétrico con potenciación de partículas (Roche Diagnostics; Suiza; n = 649). La sensibilidad funcional fue de 0,3 mg/l, y el coeficiente de variación interanalítica fue < 8,4%.

Test de supresión de tumorigenicidad soluble 2

La supresión de la tumorigenicidad soluble 2 se determinó con un inmunoanálisis monoclonal en *sandwich* de alta sensibilidad (Presage ST2, Critical Diagnostics; San Diego, California, Estados Unidos; n = 678). El test de ST2 soluble tuvo un coeficiente intraanalítico < 2,5%, un coeficiente de variación total del 4% y un límite de detección de 1,31 ng/ml.

Análisis estadístico

Las variables discretas se expresan en forma de porcentajes. Las variables continuas, como media \pm desviación estándar o mediana [percentiles 25-75] en función de que la distribución sea normal o no normal respectivamente. La normalidad se evaluó con gráficos Q-Q normales. Para los análisis se aplicó una transformación logarítmica a los valores del A β 40. Las diferencias de las concentraciones de A β 40 entre ambos sexos, la función cognitiva y la etiología de la IC se evaluaron con la prueba de la U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis. Las diferencias estadísticas (valor de p para la tendencia) en las concentraciones de A β 40 en los distintos estratos de edad (≤ 50 , > 50 a ≤ 60 , > 60 a ≤ 70 , > 70 a ≤ 80 y > 80 años), clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA I, II y III-IV), tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) según la fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (≥ 60 , 30 a < 60 y < 30 ml/min/1,73 m²) e índice de masa corporal ($< 20,5$, $20,5$ a $< 25,5$, $25,5$ a < 30 y ≥ 30) se determinaron con la prueba de Spearman. Las correlaciones con A β 40 se evaluaron con la prueba de Pearson o la prueba de la rho de Spearman (cuestionario de Pfeiffer) según procediera. Las diferencias estadísticas entre los grupos en cuanto a las variables discretas se evaluaron con la prueba de la χ^2 . Se utilizó también un análisis de regresión lineal multivariable para determinar las posibles asociaciones independientes con las concentraciones de A β 40.

Con objeto de determinar el valor predictivo independiente del A β 40 en la IC, se realizaron análisis de regresión de Cox univariados y multivariados (método escalonado retrógrado) para los objetivos definidos. En todos los análisis relativos a la mortalidad CV y la mortalidad relacionada con la IC, se adoptó una estrategia de riesgos en competencia mediante el método de Gray, considerando la muerte no CV como evento en competencia con la muerte CV, y las demás muertes CV y la muerte no CV en el caso de la muerte relacionada con la IC. En los análisis multivariados, se elaboró un modelo con los factores predictivos clínicos relevantes (edad, sexo, etiología isquémica de la IC, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clase funcional de la NYHA, presencia de diabetes mellitus, hemoglobina, sodio sérico, TFGe y tratamiento con bloqueadores beta y con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II más la NT-proBNP) y se incluyó el A β 40 como covariable independiente. Se evaluaron los supuestos de proporcionalidad y de linealidad. Para cumplir el supuesto de linealidad, se utilizaron las funciones logarítmicas del A β 40 y la NT-proBNP en los modelos de Cox. Se representaron gráficamente las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la muerte por cualquier causa y las curvas de incidencia acumulada de la muerte CV y la muerte relacionada con la IC. Los valores de p se obtuvieron mediante test de *log rank* y el método de Gray respectivamente.

Se utilizaron mediciones detalladas del rendimiento (discriminación y calibración) y se exploró el valor incremental de la adición del A β 40 al modelo mediante la reclasificación y la mejora de la discriminación.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico R (versión 3.2.3) (Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria). Se consideró significativo un valor de p < 0,05 bilateral.

RESULTADOS

Se determinaron las concentraciones de A β 40 en sangre de 939 pacientes con IC incluidos consecutivamente entre mayo de 2006 y mayo de 2013. Las características basales de la cohorte se muestran en la [tabla 1](#). Durante una media de seguimiento de $5,1 \pm 2,9$ años ($6,9 \pm 2,3$ para los pacientes que continuaban con vida), habían fallecido 471 pacientes: 250 muertes por causas CV (53,1%), 171 por causas no CV (36,3%) y 50 por causas desconocidas

Tabla 1

Características clínicas y tratamiento en relación con la concentración sérica de péptido amiloide beta 1-40 por encima o por debajo de la mediana

	Total	Aβ40 < mediana	Aβ40 ≥ mediana	p
	N = 939	n = 469	n = 470	
Edad (años)	66 ± 13,1	63 ± 13,4	69 ± 12,2	< 0,001
Varones	682 (72,6)	361 (77,0)	321 (68,3)	0,003
Caucásicos	931 (99,1)	464 (98,9)	467 (99,4)	0,710
Etiología isquémica	475 (50,6)	233 (49,7)	242 (51,5)	0,830
Tiempo de evolución de la IC (meses)	22 [3,0-67,0]	20 [2,0-60,0]	24 [4,0-74,5]	< 0,01
FEVI (%)	33,5 ± 13,2	32,7 ± 12,6	34,2 ± 13,7	0,080
IC-FEc (FEVI ≥ 50)	119 (12,7)	46 (9,8)	73 (15,5)	0,008
NYHA III-IV	213 (22,7)	85 (18,1)	128 (27,2)	0,001
Diabetes mellitus	342 (36,4)	154 (32,8)	188 (40,0)	0,020
Hipertensión	594 (63,3)	271 (57,8)	323 (68,7)	0,010
Anemia ^{a,b}	426 (46,1)	173 (37,2)	253 (55,0)	< 0,001
Insuficiencia renal ^{b,c}	552 (59,0)	211 (45,2)	341 (72,9)	< 0,001
Fibrilación auricular	209 (22,3)	89 (19,0)	120 (25,50)	0,02
Deterioro cognitivo ^d	23 (2,9)	11 (2,7)	12 (3)	0,78
IMC ^b	27,6 ± 5,3	28,1 ± 5,5	27,1 ± 5	0,006
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	55,3 ± 26,7	64,5 ± 25,8	46 ± 24,4	< 0,001
Na (mmol/l) ^b	138,6 ± 6,0	139,0 ± 3,3	138,2 ± 7,8	0,13
Hemoglobina (g/dl) ^b	12,9 ± 1,9	13,3 ± 1,8	12,4 ± 1,9	< 0,001
NT-proBNP (ng/l) ^e	994 [465-2.165]	893 [330-2.147]	1.745 [814-4.346]	< 0,001
Neprilisina (ng/ml)	0,64 [0,39-1,21]	0,65 [0,42-1,11]	0,63 [0,36-1,29]	0,67
PCR-as ^f	3,62 [1,39-8,81]	3,14 [1,28-7,65]	4,46 [1,55-9,90]	0,03
ST2 ^g	38,7 [31,1-50,9]	37,0 [30,1-47,9]	40,6 [32,0-58,9]	0,001
Tratamiento				
IECA o ARA-II	830 (88,4)	444 (94,7)	386 (82,1)	< 0,001
Bloqueador beta	845 (90,0)	435 (92,8)	410 (87,2)	0,005
ARM	552 (58,8)	274 (58,4)	278 (59,1)	0,82
Diurético del asa	850 (90,5)	414 (88,3)	436 (92,8)	0,02
Digoxina	354 (37,7)	169 (36,0)	185 (39,4)	0,29
Ivabradina	98 (10,4)	51 (10,9)	47 (10,0)	0,66
Estatinas	702 (74,8)	364 (77,6)	338 (71,9)	< 0,05
TRC	81 (8,6)	47 (10,0)	34 (7,2)	0,13
DAI	128 (13,6)	75 (16)	53 (11,3)	0,04

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; Aβ40: amiloide beta 1-40; DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; ST2: supresión de tumorigenicidad soluble 2; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada (fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*); TRC: terapia de resincronización cardiaca.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Criterios de la Organización Mundial de la Salud (< 13 g/dl en los varones y < 12 g/dl en las mujeres).

^b n = 925.

^c TFGe < 60 ml/min/1,73 m².

^d n = 802.

^e n = 903.

^f n = 649.

^g n = 686.

(10,6%). De entre las causas de muerte CV conocidas, la IC resistente al tratamiento fue la causa en 131 pacientes (52,4%); la muerte súbita, en 55 (22%); el infarto agudo de miocardio, en 23 (9,2%), y otras causas CV, en 41 (16,4%). Se perdió el seguimiento de 5 pacientes y fueron censurados para el análisis.

La mediana de la concentración de Aβ40 fue de 519,1 [361,8-749,9] pg/ml y mostró una correlación débil con la edad (R = 0,19; p < 0,001), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (R = 0,08; p = 0,01), el índice de masa corporal (R = 0,12; p < 0,001), y una correlación ligeramente superior con la función renal (TFGe, R = -0,39; p < 0,001). Los valores de Aβ40 en relación con los estratos de edad y de TFGe se muestran en la [figura 1](#). Es de

destacar que las concentraciones de Aβ40 fueron mayores en las mujeres (mediana, 562,8 [397,3-782]) que en los varones (496,4 [348,7-732,1]; p = 0,007). Las de Aβ40 tendieron a ser superiores en los pacientes con fibrilación auricular (mediana, 564,0 [384,7-796,2]) en comparación con los que estaban en ritmo sinusal (500,6 [354,2-736,3]; p = 0,056), y hubo más pacientes con fibrilación auricular que tenían concentraciones de Aβ40 superiores a la mediana ([tabla 1](#)). Se observó una asociación significativa entre la concentración de Aβ40 y la clase funcional de la NYHA ([figura 2](#)); en consecuencia, la concentración de Aβ40 tenía una correlación moderada con la NT-proBNP (R = 0,30; p < 0,001). Se observó una correlación más débil con la proteína C reactiva de alta sensibilidad

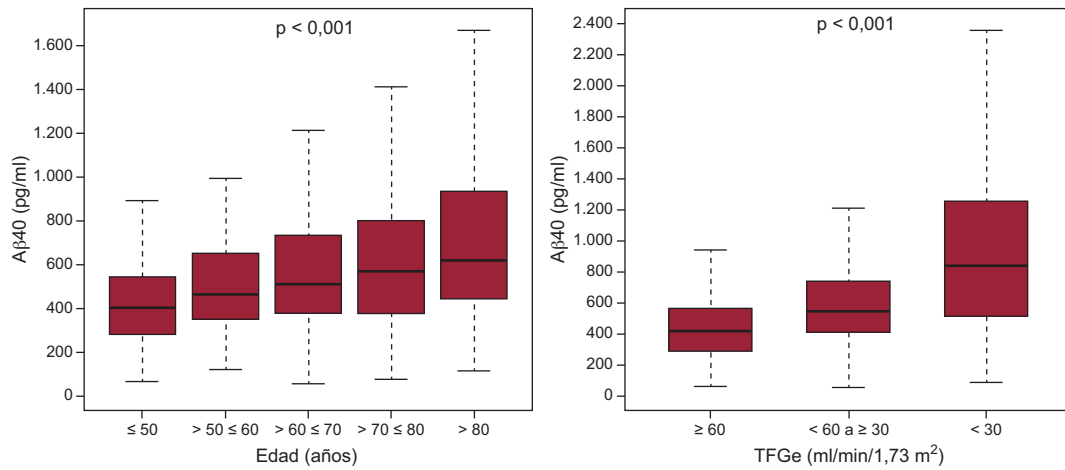


Figura 1. Gráficos de cajas de la concentración de Aβ40 en relación con los estratos de edad y TFGe. Aβ40: amiloide beta 1-40; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada (fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).

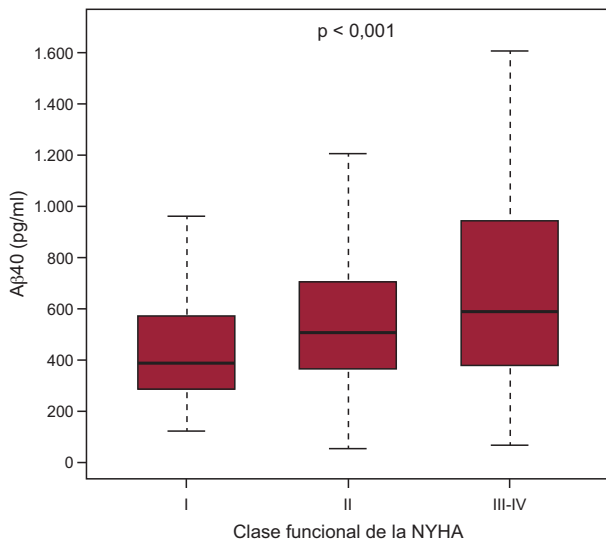


Figura 2. Gráficos de cajas de la concentración de Aβ40 en relación con la clase funcional de la NYHA. Aβ40: amiloide beta 1-40; NYHA: *New York Heart Association*.

($R = 0,11$; $p = 0,006$) y la ST2 ($R = 0,15$; $p < 0,001$). Es de la máxima importancia que, dado el papel de la NEP en la biología del Aβ40, no se observara una correlación significativa entre la NEP soluble y el Aβ40 circulante ($R = 0,04$; $p = 0,24$).

En un análisis de regresión lineal multivariable, la concentración de Aβ40 se asoció de manera independiente con la TFGe ($p < 0,001$), la fracción de eyección ventricular izquierda ($p = 0,01$) y la NT-proBNP ($p < 0,001$), pero no con el sexo ($p = 0,21$), la clase funcional de la NYHA ($p = 0,15$), la edad ($p = 0,07$) o el índice de masa corporal ($p = 0,06$).

Amiloide beta 1-40 y capacidad cognitiva en la insuficiencia cardiaca

Las concentraciones de Aβ40 en sangre mostraron una correlación débil con la puntuación de Pfeiffer tanto en la situación inicial ($p = 0,10$; $p = 0,004$) como durante el seguimiento ($p = 0,10$; $p < 0,05$). Con la aplicación del cuestionario de Pfeiffer, se observó un deterioro cognitivo en 23 pacientes (2,9%) en la situación inicial y en 9 (2,2%) durante el seguimiento. No se apreciaron diferencias en los valores de Aβ40 en sangre entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo (puntuación del cuestionario de Pfeiffer ajustada según el nivel de estudios) en la situación inicial ($p = 0,97$) o durante el seguimiento ($p = 0,20$) (figura 3). Si no se

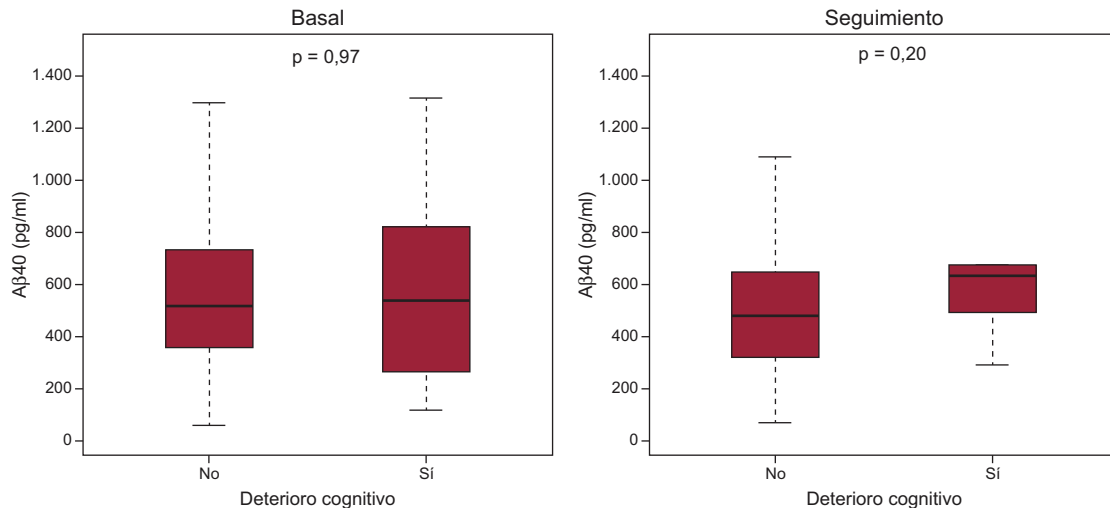


Figura 3. Gráficos de cajas de la concentración de Aβ40 y deterioro cognitivo evaluado con el cuestionario de Pfeiffer. Aβ40: amiloide beta 1-40.

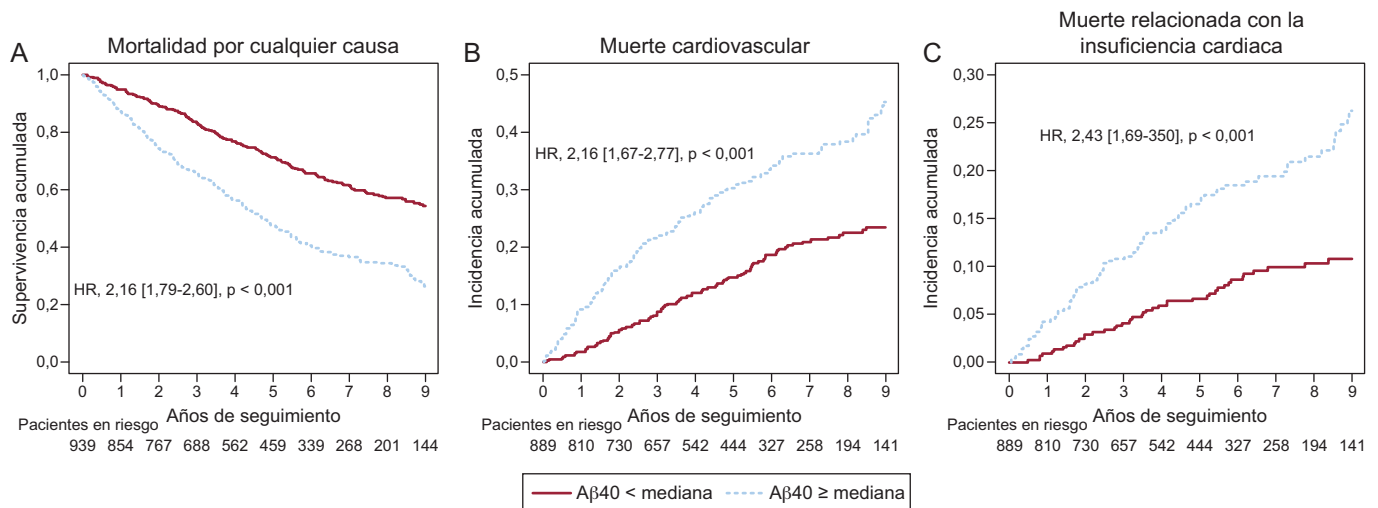


Figura 4. Curvas de supervivencia en relación con la mediana de concentración de Aβ40 en sangre. A: curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la muerte por cualquier causa. B: incidencia acumulada de muerte de causa cardiovascular, teniendo en cuenta otras causas de muerte no cardiovascular como evento de riesgo en competencia. C: incidencia acumulada de muerte relacionada con la insuficiencia cardiaca, teniendo en cuenta otras causas de muerte cardiovasculares y no cardiovasculares como eventos de riesgo en competencia. Aβ40: amiloide beta 1-40; HR: hazard ratio.

Tabla 2

Análisis multivariable de regresión de Cox del riesgo de mortalidad por cualquier causa, de causa cardiovascular y relacionada con la insuficiencia cardiaca. Para la muerte de causa cardiovascular y la muerte relacionada con la insuficiencia cardiaca, se utilizó el método de riesgos en competencia

	Muerte por cualquier causa		Muerte CV		Muerte relacionada con la IC	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad	1,05 (1,04-1,06)	< 0,001	1,04 (1,02-1,05)	< 0,001	1,04 (1,02-1,06)	< 0,001
Mujer	0,66 (0,53-0,81)	< 0,001	0,72 (0,53-0,96)	0,028	-	-
Etiología isquémica de la IC	-	-	-	-	-	-
FEVI	-	-	-	-	-	-
Clase funcional de la NYHA	1,63 (1,36-1,95)	< 0,001	1,39 (1,07-1,80)	0,012	-	-
TFGe	-	-	-	-	-	-
Diabetes mellitus	1,32 (1,09-1,60)	0,004	1,36 (1,04-1,77)	0,025	-	-
Tratamiento con IECA o ARA-II	0,61 (0,47-0,80)	< 0,001	-	-	0,61 (0,38-1,00)	0,049
Tratamiento con bloqueadores beta	0,60 (0,45-0,80)	0,001	-	-	-	-
Sodio	-	-	0,94 (0,90-0,98)	0,004	0,94 (0,89-0,99)	0,011
Hemoglobina	0,94 (0,89-0,99)	0,03	-	-	-	-
NT-proBNP*	1,34 (1,20-1,51)	< 0,001	1,31 (1,12-1,53)	0,001	1,32 (1,10-1,57)	0,003
Aβ40*	1,22 (1,10-1,35)	< 0,001	1,18 (1,03-1,36)	0,02	1,13 (0,93-1,37)	0,22

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; Aβ40: amiloide beta 1-40; CV: cardiovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada (fórmula de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

* NT-proBNP y Aβ40 en forma de log(NT-proBNP) y log(Aβ40), por 1 desviación estándar.

tenía en cuenta el nivel de estudios del paciente para establecer la puntuación, se diagnosticaba deterioro cognitivo a 29 pacientes (3,6%) en la situación inicial y 14 (3,6%) durante el seguimiento. Nuevamente, no se apreciaron diferencias en las concentraciones de Aβ40 en sangre entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo basal (p = 0,80) o en el seguimiento (p = 0,55).

Concentraciones de péptido amiloide beta 1-40 en sangre y resultados clínicos

Las concentraciones de Aβ40 eran significativamente mayores entre los pacientes fallecidos por cualquier causa (mediana, 586,2

[405-851,9] frente a 458,9 [318,1-613,2] pg/ml; p < 0,001), de causa CV (605,2 [418,3-892,7] frente a 486,9 [348-682] pg/ml; p < 0,001) y en relación con la IC (635,5 [449,1-923,8] frente a 496,7 [353,7-718] pg/ml; p < 0,001). En la figura 4 se muestran las curvas divergentes de supervivencia y de incidencia acumulada de muertes CV y relacionadas con la IC en relación con la mediana de concentración de Aβ40.

En los análisis univariados, las concentraciones de Aβ40, expresadas como variable continua, mostraron una asociación significativa con la mortalidad por cualquier causa (hazard ratio [HR] = 1,51; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,37-1,66; p < 0,001), la muerte CV (HR = 1,42; IC95%, 1,25-1,62; p < 0,001) y la muerte relacionada con la IC (HR = 1,41; IC95%, 1,17-1,69;

$p < 0,001$). En los análisis multivariables, la adición del A β 40 a un modelo que incluía los factores predictivos clínicos relevantes junto con la NT-proBNP, mostró una asociación significativa con la mortalidad por cualquier causa (HR = 1,22; IC95%, 1,10-1,35; $p < 0,001$) y la mortalidad CV (HR = 1,18; IC95%, 1,03-1,36; $p = 0,02$), pero no con la mortalidad relacionada con la IC (HR = 1,13; IC95%, 0,93-1,37; $p = 0,22$) (tabla 2). Tras añadir al modelo los biomarcadores inflamatorios proteína C reactiva de alta sensibilidad y ST2, la concentración de A β 40 siguió mostrando una asociación significativa con la mortalidad por cualquier causa ($p = 0,001$) y la mortalidad CV ($p = 0,04$), pero no con la mortalidad relacionada con la IC (tabla 1 del material suplementario).

El modelo que incluía la concentración de A β 40 mostró mejor bondad de ajuste general en cuanto a la mortalidad por cualquier causa ($p < 0,001$) y la mortalidad CV ($p = 0,02$) y en cuanto a la reclasificación medida con el índice de reclasificación neto continuo en la mortalidad por cualquier causa ($p < 0,001$), la mortalidad CV ($p < 0,001$) y la mortalidad relacionada con la IC ($p = 0,01$) (tabla 2 del material suplementario).

En la tabla 3 del material suplementario se muestran las características clínicas y el tratamiento relativos a 2 periodos de inclusión (2006-2009 frente a 2010-2013). Aunque se observan varias diferencias entre los 2 periodos, no hubo interacción entre la concentración de A β 40 y el periodo de inclusión, y la HR fue muy similar en los distintos análisis multivariables (HR = 1,29 [IC95%,

1,16-1,44] en el primer periodo y HR = 1,32 [IC95%, 0,99-1,75] en el segundo).

En la tabla 4 y la tabla 5 del material suplementario, se presentan análisis de supervivencia multivariables tan solo de los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 50\%$. El A β 40 siguió mostrando asociación independiente con la mortalidad por cualquier causa. En la figura del material suplementario se muestran las curvas de supervivencia en ese subgrupo de pacientes en relación con la mediana de A β 40. Las concentraciones de A β 40 en sangre por encima de la mediana mostraron asociación significativa con mayor mortalidad por cualquier causa y mayor incidencia acumulada de muertes CV y muertes relacionadas con la IC, en comparación con lo observado en el conjunto de la cohorte.

DISCUSIÓN

Se investigó la relevancia clínica de las concentraciones de A β 40 en sangre en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC crónica que fueron objeto de seguimiento en cuanto a la mortalidad durante una mediana de 4 años. Las concentraciones de A β 40 fueron detectables en todos los pacientes estudiados y, tras un ajuste respecto a los factores predictivos clínicos, el A β 40 mostró una asociación independiente con la mortalidad por

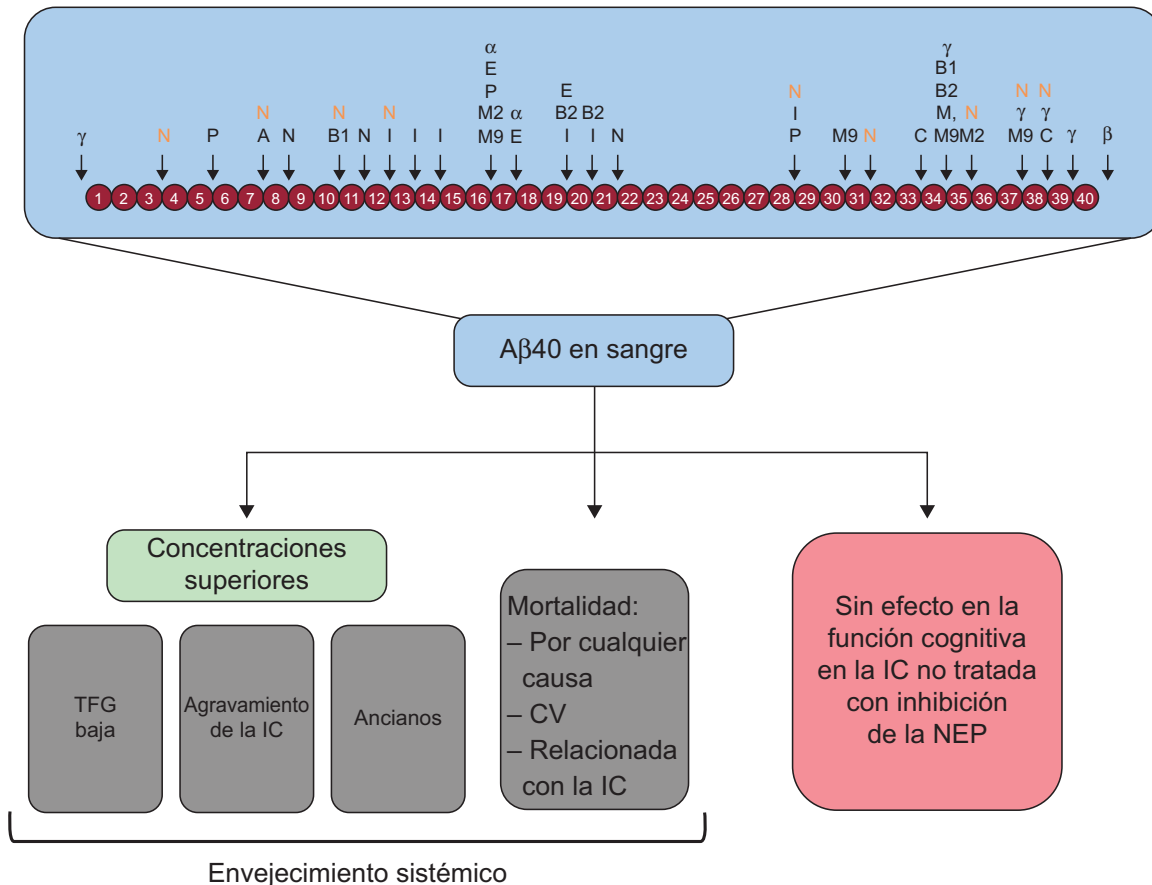


Figura 5. El amiloide beta puede ser procesado por numerosas proteasas. La concentración de A β 40 en sangre puede indicar el envejecimiento sistémico, pero no se asocia con el deterioro cognitivo en la IC. A: enzima de conversión de la angiotensina; A β 40: amiloide beta 1-40; B: enzima fragmentadora de la proteína precursora de amiloide en lugar β ; B1: enzima 1 fragmentadora de la proteína de amiloide beta en lugar β ; B2: enzima 2 fragmentadora de la proteína de amiloide beta en lugar β ; C: catepsina B; CV: cardiovascular; E: enzima de conversión de la endotelina 1 y 2; I: enzima degradadora de la insulina; IC: insuficiencia cardiaca; M2: metaloproteasa de matriz 2; M9: metaloproteasa de matriz; N: neprilisina; NEP: neprilisina; P: plasmina; TFG: tasa de filtrado glomerular; α : secretasa alfa; β : secretasa beta; λ : secretasa gamma.

cualquier causa y con la mortalidad CV. Los resultados de este estudio indican que las concentraciones séricas de A β 40 aumentadas pueden ser útiles para identificar a los pacientes con IC en mayor riesgo. Además, en nuestra cohorte de IC (no tratada con inhibidores de la NEP), no se observó asociación alguna entre la concentración de A β 40 en sangre y el deterioro cognitivo, lo cual tiene una importancia considerable, dada la preocupación que se ha expresado respecto a la inhibición de la NEP con los nuevos tratamientos para la IC que están surgiendo¹⁵.

No está claro el motivo de que la concentración de A β 40 más alta sea un factor independiente predictivo de episodios de IC; es muy probable que los mecanismos involucrados sean multifactoriales. El péptido A β 40 podría contribuir a producir el envejecimiento vascular. La IC es el trastorno paradigmático del envejecimiento CV. Es de destacar que la rigidez arterial, que es la característica distintiva del envejecimiento, se ha asociado recientemente con la concentración de A β 40 en una cohorte de pacientes con enfermedad coronaria¹¹. En la IC, el aumento de la rigidez arterial da lugar a un deterioro del acoplamiento ventricular-vascular y se ha asociado con la mortalidad¹⁶. Las altas concentraciones de A β 40 también pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de la fibrilación auricular¹⁷, que está presente en casi un tercio de los pacientes con IC. Además, nuestros datos indican que la coexistencia de IC y fibrilación auricular aumenta en mayor medida las concentraciones de A β 40. Por último, el A β 40 puede actuar como estimulador inflamatorio para activar los monocitos y desencadenar un aumento notable de la producción de factor de necrosis tumoral y metaloproteína de matriz 9, factores ambos que intervienen en el remodelado miocárdico¹⁸. En un reciente estudio se encontró A β 40 en el corazón de pacientes con enfermedad de Alzheimer, lo cual indica una conexión importante entre las enfermedades cerebral y cardíaca¹⁹.

Las concentraciones de A β 40 en sangre mostraron asociación con el envejecimiento y la TFGe, lo cual es coherente con lo indicado por estudios previos²⁰, pero el A β 40 se correlacionaba con los eventos de manera independiente de esas covariables. Además, los valores de A β 40 aumentaban al agravarse la IC, según la evaluación realizada con la clase funcional de la NYHA. La disminución de flujo sanguíneo cerebral y la activación neurohormonal pueden contribuir a producir la disfunción de la unidad neurovascular causando una acumulación de A β 40 en la IC²¹. De hecho, las cifras de A β 40 en sangre descritas en este estudio fueron más de 3 veces superiores a las observadas en pacientes con una enfermedad coronaria estable¹¹.

Las consecuencias clínicas de los datos presentados son notables. La proteasa que degrada el amiloide beta —es decir, la NEP— ha emergido como una biodiana importante en la IC. En nuestro estudio, la NEP soluble no mostró asociación con la concentración de A β 40 en suero. Por un lado, es muy probable que la NEP soluble circulante refleje tan solo una pequeña fracción del total de NEP presente en el organismo en forma de un receptor transmembranario ubicuo. Por otro lado, además de la NEP, son varias las proteasas que llevan a cabo la degradación del amiloide beta, entre ellas la enzima de conversión de la angiotensina (figura 5)²². En un estudio reciente se exploraron los efectos de la inhibición de la NEP en el A β 40 en sangre al administrar a voluntarios sanos sacubitrilo-valsartán a lo largo de 14 días²³. Entre la situación inicial y el día 14, los valores de A β 40 en plasma aumentaron en un 50% en el grupo tratado con sacubitrilo-valsartán, alcanzando valores significativamente superiores a los del grupo de placebo. En cambio, la concentración de A β 40 en el líquido cefalorraquídeo se mantuvo inalterada en los participantes tratados²³. Hasta donde sabemos, no hay ninguna evidencia obvia o concluyente de que un aumento aislado de la concentración de A β 40 en la sangre dé lugar o facilite la formación de placas de amiloide beta en el cerebro o un deterioro cognitivo. De hecho,

en el presente estudio, las concentraciones de A β 40 en sangre no se asociaron con el deterioro cognitivo en la situación inicial ni durante el seguimiento. No obstante, teniendo en cuenta el probablemente largo uso de la inhibición de la NEP para el tratamiento de la IC, es imprescindible esclarecer la trascendencia clínica de la NEP en la eliminación del péptido amiloide beta en la IC^{2,24}. Podría plantearse la hipótesis de que puedan activarse vías proteolíticas alternativas con el empleo continuo de sacubitrilo-valsartán que compensen la inhibición de la NEP^{25,26}. Se acepta que las actividades de varias enzimas que degradan el amiloide beta aumentan con la edad en la enfermedad de Alzheimer, tal vez como respuesta fisiológica para reducir al mínimo la acumulación de amiloide beta¹⁰.

Limitaciones

Aunque el estudio se realizó en una población con IC de la práctica clínica real, con diferentes etiologías, el predominio de varones con IC y fracción de eyección reducida indica que estos resultados tendrán que validarse de manera más amplia y no deben extrapolarse a la población general con IC. En el futuro próximo, con la probable utilización generalizada de sacubitrilo-valsartán en pacientes con IC y fracción de eyección reducida, es posible que cambie el valor pronóstico del A β 40. Existen otras pruebas de detección de deterioro cognitivo en ancianos. No obstante, el cuestionario de Pfeiffer sigue siendo útil^{27,28} y en este estudio sirvió de prueba de principio para explorar la ausencia de asociación entre el deterioro cognitivo y el A β 40 en suero. Serán necesarios nuevos estudios para determinar si la adición de un biomarcador de senescencia como el A β 40, junto con los marcadores convencionales de IC, puede aportar un nuevo aspecto al pronóstico de la IC, en especial en un contexto de práctica clínica real, de pacientes con edad en aumento y comorbilidad de IC.

CONCLUSIONES

Este estudio demostró que la concentración de A β 40 en sangre se asociaba de manera independiente con la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad CV en una cohorte de pacientes de la práctica clínica real con IC crónica no tratados con inhibidores de la NEP. Los datos del presente estudio indican que la concentración de A β 40 en sangre puede ser un indicador válido del envejecimiento sistémico más que del deterioro cognitivo. Dado que el A β 40 es un sustrato de la NEP, falta determinar las repercusiones que tienen los inhibidores de la NEP en las concentraciones de A β 40 en la IC.

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a Beatriz González, Roser Cabanes, Margarita Rodríguez, Carmen Rivas, Nuria Benito y Alba Ros por la recogida de los datos y su inestimable trabajo en la clínica de IC. Queremos reconocer también la ayuda de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud, Red Cardiovascular (RD12/0042/0047; beca posdoctoral RIC), Red de Terapia Celular–TerCel [RD12/0019/0029], CIBER-cardiovascular (CB16/11/00403) y Ministerio de Economía y Competitividad (Juan de la Cierva, JCI-2012-14025).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

– Las enfermedades causadas por una inflamación «estéril» crónica asociada con la edad, como la cardiopatía y la enfermedad de Alzheimer, pueden tener vías moleculares comunes. La generación de amiloide beta tóxico es un proceso clave en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. El Aβ40 se elimina del cerebro a través de múltiples procesos, incluida su degradación por la NEP. Recientemente, la NEP ha vuelto a ser el centro de interés debido a los efectos positivos observados al inhibirla con sacubitrilo-valsartán. No está claro cuál es el significado pronóstico del Aβ40 en los pacientes ambulatorios con IC crónica no tratados con inhibición de la NEP ni cuál es la asociación entre la concentración de Aβ40 en sangre y la capacidad cognitiva.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

– Se determinaron las concentraciones de Aβ40 en sangre por primera vez en una cohorte de pacientes con IC. Es de destacar que el Aβ40 fue detectable en todos los pacientes estudiados, y tras un ajuste respecto a los factores predictivos clínicos, el Aβ40 mostró una asociación independiente con los resultados clínicos. Es posible que el Aβ40 pase a ser un biomarcador válido de la senescencia en la IC.

– Además, en este estudio se descartó la existencia de una asociación causal entre las concentraciones de Aβ40 en sangre y el deterioro cognitivo de los pacientes con IC no tratados con inhibidores de la NEP. Está pendiente de estudio la determinación del Aβ40 (en el torrente circulatorio y en el sistema nervioso central) en pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán.

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.

- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet*. 2004;363:1139-1146.
- Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Fail Rev*. 2015;20:561-571.
- Bohm C, Chen F, Sevalle J, et al. Current and future implications of basic and translational research on amyloid-β peptide production and removal pathways. *Mol Cell Neurosci*. 2015;66(Pt A):3-11.
- Gouras GK, Olsson TT, Hansson O. β-Amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2015;12:3-11.
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8:595-608.
- Parry TL, Melehan JH, Ranek MJ, Willis MS. Functional Amyloid Signaling via the Inflammasome, Necrosome, and Signalosome: New Therapeutic Targets in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:25.
- Miners JS, Barua N, Kehoe PG, Gill S, Love S. Aβ-degrading enzymes: potential for treatment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70:944-959.
- Stamatelopoulos K, Sibbing D, Rallidis LS, et al. Amyloid-beta (1-40) and the risk of death from cardiovascular causes in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:904-916.
- Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficits in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23:433-441.
- Bayes-Genis A, Barallat J, Galán A, et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:657-665.
- Altimir S, Lupón J, González B, et al. Sex and age differences in frailty in a heart failure population. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:798-802.
- Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. *JAMA*. 2016;315:25-26.
- Duprez DA. Arterial stiffness/elasticity in the contribution to progression of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2012;8:135-141.
- Tsao HM, Weeraterangkul P, Chen YC, et al. Amyloid peptide regulates calcium homeostasis and arrhythmogenesis in pulmonary vein cardiomyocytes. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:589-598.
- Chong YH, Sung JH, Shin SA, Chung JH, Suh YH. Effects of the beta-amyloid and carboxyl-terminal fragment of Alzheimer's amyloid precursor protein on the production of the tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-9 by human monocytic THP-1. *J Biol Chem*. 2001;276:23511-23520.
- Tronconi L, Luciani M, Coggins M, et al. Aβ Amyloid Pathology Affects the Hearts of Patients With Alzheimer's Disease: Mind the Heart. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2395-2407.
- Koyama A, Okereke OI, Yang T, Blacker D, Selkoe DJ, Grodstein F. Plasma amyloid-β as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Arch Neurol*. 2012;69:824-831.
- Cermakova P, Eriksdotter M, Lund LH, Winblad B, Religa P, Religa D. Heart failure and Alzheimer's disease. *J Intern Med*. 2015;277:406-425.
- Portelius E, Zetterberg H, Gobom J, Andreasson U, Blennow K. Targeted Proteomics in Alzheimer's Disease: Focus on Amyloid-Beta. *Expert Rev Proteomics*. 2008;5:225-237.
- Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid-β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:878-890.
- Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A test in context: neprilysin. Function, inhibition and biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:639-653.
- Bayes-Genis A, Lupón J. Neprilisina: indicaciones, expectativas y retos. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:647-649.
- Pascual Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayes-Genis A, Ordóñez-Llanos J. Péptidos natriuréticos: consenso y uso necesarios. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:817-819.
- Rosell-Murphy M, Bonet-Simó JM, Baena E, et al. ICAS research group. Intervention to improve social and family support for caregivers of dependent patients: ICAS study protocol. *BMC Fam Pract*. 2014;15:53.
- Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2014;168:784-791.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.02.006>.

BIBLIOGRAFÍA

- Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306:1669-1678.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members. Document Reviewers. 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