

**Tabla 2**

Mortalidad hospitalaria ajustada por riesgo (RAMER, en %) de varones y mujeres con insuficiencia cardíaca entre 2003 y 2018 en España

Año	TBM			RAMER		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
2003	10,97	10,24	11,55	10,84	10,9	10,78
2004	10,39	9,67	10,97	10,31	10,29	10,32
2005	10,89	10,31	11,35	10,89	10,99	10,81
2006	10,16	9,59	10,63	9,9	9,96	9,84
2007	10,50	10,10	10,83	10,28	10,41	10,17
2008	10,51	10,01	10,91	10,19	10,28	10,12
2009	10,40	9,98	10,74	10,15	10,19	10,12
2010	10,38	9,89	10,78	10,17	10,14	10,2
2011	10,52	10,17	10,81	10,38	10,42	10,34
2012	10,68	9,95	11,28	10,55	10,6	10,51
2013	10,24	9,79	10,63	10,18	10,19	10,17
2014	10,22	9,56	10,77	10,06	10,05	10,06
2015	10,95	9,99	11,78	10,8	10,78	10,82
2016*	10,74	10,12	11,27	10,21	10,25	10,2
2017	10,96	10,16	11,65	10,19	10,2	10,22
2018	11,44	10,48	12,27	10,23	10,27	10,01
IRR	1,002	1,001	1,004	0,999	0,998	0,999
P	0,240	0,538	0,135	0,349	0,252	0,375
Total	10,35	10,39	10,32	10,59	10,59	10,57

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica; CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.ª edición; IRR: tasa de incidencia; RAMER: razón ajustada de mortalidad estandarizada por riesgo; TBM: tasa bruta de mortalidad.

\* En 2016 se produjo un cambio en el sistema de codificación, que pasó de la CIE-9-MC a la CIE-10.

Marín Ortuño es el coordinador del proyecto y ha revisado el documento.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con respecto a este trabajo.

## Agradecimientos

Al Ministerio de Sanidad por la cesión de la base de datos del CMBD y al Instituto de Información Sanitaria del Sistema Nacional

de Salud por las facilidades dadas a la Sociedad Española de Cardiología para el desarrollo del proyecto RECALCAR.

Manuel Anguita Sánchez<sup>a,b,\*</sup>, Juan Luis Bonilla Palomas<sup>c</sup>, María García Márquez<sup>d</sup>, José Luis Bernal Sobrino<sup>de</sup>, Francisco Javier Elola Somoza<sup>e</sup> y Francisco Marín Ortuño<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>b</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda, Jaén, España

<sup>d</sup>Servicio de Control de Gestión, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>e</sup>Fundación Instituto para la Mejora de la Asistencia Sanitaria, Madrid, España

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [manuelanguita@secardiologia.es](mailto:manuelanguita@secardiologia.es) (M. Anguita Sánchez).

On-line el 26 de mayo de 2021

## BIBLIOGRAFÍA

- Anguita M, Crespo-Leiro MG, de Teresa E, et al. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 345 años Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-1049.
- Brotons C, Moral I, Ribera A, et al. Tendencias de la morbimortalidad por insuficiencia cardíaca en Cataluña. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:972-976.
- López-Mesa JB, Andrés de Llano JM, López-Fernández L, et al. Evolución de las tasas de hospitalización y mortalidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares agudas en Castilla y León, 2001-2015. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:95-104.
- Anguita Sánchez M, Bonilla Palomas JL, García Márquez M, Bernal Sobrino JL, Fernández Pérez C, Elola Somoza FJ. Tendencias temporales en ingresos y mortalidad hospitalaria por insuficiencia cardíaca en España, 2003-2015: diferencias por comunidades autónomas. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:1075-1077.
- Martínez-Santos P, Bover R, Esteban A, et al. Mortalidad hospitalaria y reingresos por insuficiencia cardíaca en España. Un estudio de los episodios índice y los reingresos por causas cardíacas a los 30 días y al año. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:988-1004.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.04.013>

0300-8932/ © 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

## Prevalencia y características de la hematopoyesis clonal en insuficiencia cardíaca



## Prevalence and characteristics of clonal hematopoiesis in heart failure

### Sr. Editor:

Las mutaciones somáticas causantes de la expansión clonal de las células hematopoyéticas (hematopoyesis clonal de potencial indeterminado [CHIP]) aumentan con la edad y se relacionan con mayor riesgo de aparición de neoplasias hematológicas<sup>1</sup>. En el ámbito cardiovascular, se ha visto que se relacionan con la aterosclerosis y la inflamación<sup>2</sup>. En la insuficiencia cardíaca (IC) crónica, la información es escasa.

Se investigó a una cohorte consecutiva formada por 60 pacientes con IC crónica sin antecedentes de cáncer. Las características basales se detallan en la [tabla 1](#). El estudio se llevó a cabo conforme al comité de ética del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Se realizó secuenciación exhaustiva dirigida con una serie hecha a medida de 43 genes asociados con trastorno mielóide y CHIP, con ácido desoxirribonucleico extraído de muestras de sangre periférica. Las genotecas se prepararon con el método de captura de SureSelect QXT (Agilent Technologies, Estados Unidos) y la secuenciación se llevó a cabo con un secuenciador HiSeq2500 siguiendo un protocolo estándar de lecturas emparejadas de 2 × 75 pb (Illumina, Estados Unidos) a una profundidad de cobertura media 2.905 veces mayor. Las lecturas se alinearon con BWA 0.7.12. Se utilizaron los softwares SAMtools 1.2 y VarScan 2.4.0 para

**Tabla 1**

Características clínicas, bioquímicas, ecocardiográficas y relativas al tratamiento de la cohorte entera (n = 60) y de los pacientes con CHIP (n = 17) o sin CHIP (n = 43)

Variable	Toda la cohorte (n = 60)	Pacientes con CHIP (n = 17)	Pacientes sin CHIP (n = 43)	p
<b>Edad (años)</b>	64 ± 14	73 ± 11	61 ± 14	0,001
<b>Sexo</b>				
Varones	45 (75)	12 (71)	33 (77)	0,620
Mujeres	15 (25)	5 (29)	10 (23)	0,620
<b>Etiología</b>				
Isquémica	25 (41,7)	5 (29,4)	20 (46,5)	0,226
No isquémica	35 (58,3)	12 (70,6)	23 (53,5)	0,226
<b>Comorbilidad</b>				
Hipertensión	37 (61,7)	11 (64,7)	26 (60,5)	0,761
Diabetes	29 (48,3)	10 (58,8)	19 (44,2)	0,307
Enfermedad periférica	9 (15)	2 (11,8)	7 (16,3)	0,659
EPOC	8 (13,3)	4 (23,5)	4 (9,3)	0,144
<b>Clase funcional de la NYHA</b>				
I	12 (20)	3 (17,7)	9 (20,9)	0,958
II	38 (63,3)	11 (64,7)	27 (62,8)	0,958
III	10 (16,7)	3 (17,7)	7 (16,3)	0,958
FA/aA	10 (16,7)	4 (23,5)	6 (14)	0,245
<b>Análisis de sangre</b>				
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,8	0,645
NT-proBNP (pg/ml)	1.116 [443-2.895]	1.419 [747-3.662]	1.051 [343-2.846]	0,976
Hemoglobina (g/dl)	13,3 ± 2,2	12,7 ± 2,6	13,6 ± 2	0,135
Ferritina (ng/ml)	223 [84-411]	127 [62-408]	228 [87-411]	0,594
<b>Ecocardiografía</b>				
FEVI (%)	40,1 ± 13,4	44,2 ± 16,3	38,5 ± 11,8	0,136
Diámetro AI (mm)	46,6 ± 8,4	45,3 ± 10,9	47,1 ± 7,4	0,464
<b>Insuficiencia mitral</b>				
Leve	33 (55)	9 (53)	24 (55,8)	0,854
Moderada	14 (23,3)	5 (29,4)	9 (21)	0,854
Grave	1 (1,7)	0	1 (2,3)	0,854
<b>Disfunción diastólica</b>				
I	8 (13,3)	3 (17,7)	5 (11,6)	0,460
II	9 (15)	4 (23,5)	5 (11,6)	0,460
III	2 (3,3)	0	2 (4,7)	0,460
<b>Tratamientos</b>				
Bloqueador beta	58 (96)	16 (94,1)	42 (97,7)	0,117
IECA o ARA-II	52 (86,3)	15 (88,2)	37 (86)	0,437
Sacubitrilo-valsartán	4 (6,7)	1 (5,9)	3 (7)	0,878
ARM	49 (82)	14 (82,4)	35 (81,4)	0,429
Diuréticos del asa	37 (61,7)	13 (76,5)	24 (55,8)	0,138
Digoxina	4 (6,7)	0	4 (9,3)	0,193
Hidralazina	7 (11,7)	3 (17,6)	4 (9,3)	0,364
Nitratos	8 (13,3)	4 (23,5)	4 (9,3)	0,144
TRC	4 (6,7)	1 (5,9)	3 (7)	0,878
DAI	5 (8,5)	2 (11,8)	3 (7)	0,545

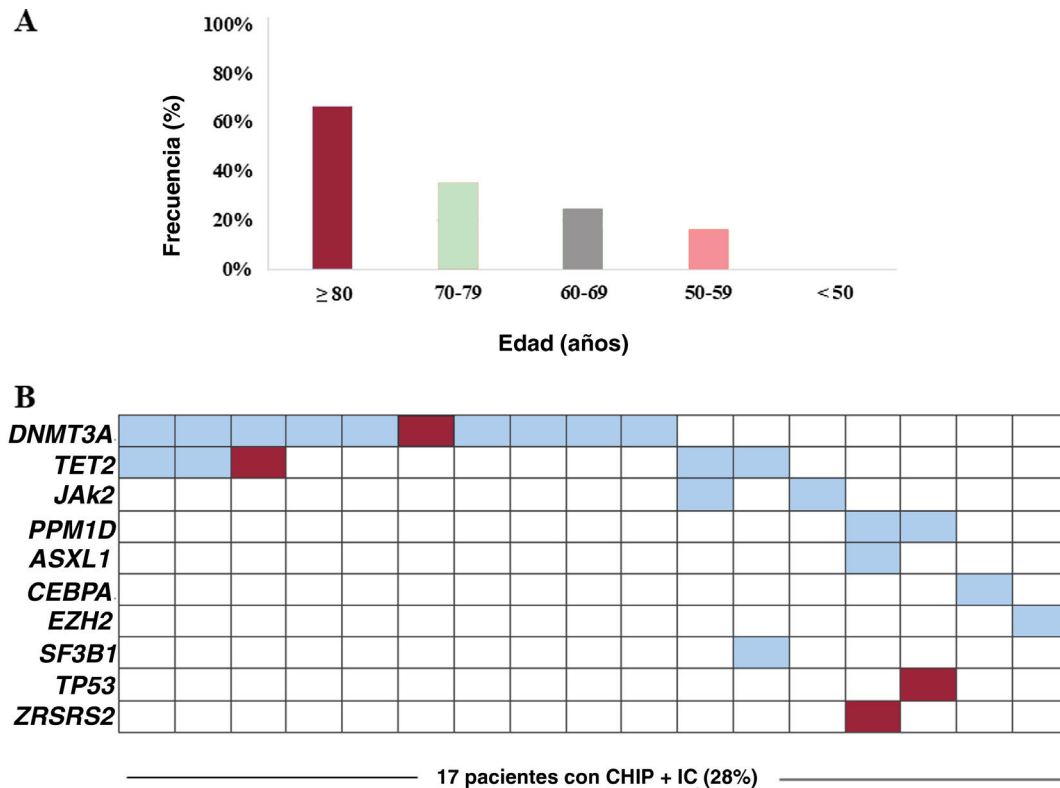
AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ARM: antagonista de los receptores mineralocorticoides; DAI: desfibrilador automático implantable; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA/aA: fibrilación auricular/aleteo auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

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

identificar variantes sin el umbral de frecuencia alélica de la variante (VAF). Se eliminaron los errores de secuenciación y cartografía genética y se descartaron las variantes con poca calidad de cartografiado (< 20), las variantes localizadas en regiones muy variables y las variantes que aparecían en la cohorte con frecuencia ≥ 5%. También se excluyeron las variantes sinónimas y aquellas con una frecuencia alélica del alelo menor > 0,01 según las bases

de datos de población disponibles. Los análisis estadísticos se hicieron con el paquete estadístico SPSS, versión 23.0 (SPSS Inc., Estados Unidos). Se revisaron las cohortes CHIP más grandes para determinar el predominio de la CHIP.

Se halló CHIP en el 28% de los pacientes y se detectó un total de 30 variantes. En conjunto, 9 pacientes (15%) eran portadores de una mutación, 4 (7%) presentaban 2 mutaciones simultáneas, 3 (5%)



**Figura 1.** Predominio de la CHIP. A: predominio de la CHIP según la edad. B: distribución de los genes mutados en la cohorte. Cada columna representa 1 paciente y cada fila representa 1 gen. Los recuadros azules indican la presencia de CHIP (el rojo indica la presencia de 2 o 3 mutaciones en el mismo gen). IC: insuficiencia cardiaca. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

tenían 3 mutaciones y 1 (2%), 4. Según los estudios anteriores, el predominio de la CHIP aumentaba con la edad: el 67% en los pacientes de 80 o más años ( $n = 8$ ), el 36% en los de 70-79 años ( $n = 15$ ), el 25% en los de 60-69 años ( $n = 16$ ) y el 17% en los de 50-59 años ( $n = 12$ ) ( $p = 0,01$ ) (figura 1A). Cabe destacar que no se detectaron portadores de CHIP entre los menores de 50 años ( $n = 9$ ). El promedio de mutaciones detectadas por paciente también aumentaba con la edad: 2,3 ( $\geq 80$  años), 1,7 (70-79 años), 1,4 (60-69 años) y 1 ( $< 60$  años). La frecuencia de CHIP en la IC fue en todos los grupos de edad considerablemente mayor que en las cohortes publicadas antes, especialmente las poblaciones no seleccionadas y los pacientes con enfermedad coronaria<sup>2</sup>. No obstante, hay que interpretar esta observación con cautela, ya que el predominio de CHIP en las cohortes puede estar influido por la variedad de técnicas de secuenciación utilizadas en estos estudios, algunos de los cuales no alcanzaron la sensibilidad señalada para algunas de las variantes detectadas en el estudio actual. Según estudios anteriores, el gen afectado con mayor frecuencia fue *DNMT3A* (17%), seguido de *TET2* (8%). Los estudios experimentales han señalado que las mutaciones de estos 2 genes favorecen la disfunción cardiaca en modelos murinos de IC<sup>3,4</sup>. En 2 pacientes (3%) también se detectaron mutaciones simultáneas en los genes *JAK2* y *PPM1D*, mientras que se identificaron mutaciones específicas en los genes *ASXL1*, *CEBPA*, *EZH2*, *SF3B1*, *TP53* y *ZRSR2* (figure 1B). La VAF media fue del 1,96% con valores que oscilaban entre el 1,05 y el 37,25%. La mayoría de las variantes (77%) presentaban valores de VAF  $< 5\%$ . Cabe destacar que 3 pacientes eran portadores de un clon que esconde conocidas mutaciones mieloides patógenas con una VAF  $> 20\%$ , pero no mostraron signos de citopenia ni otros síntomas hematológicos: mutación p.R882H del gen *DNMT3A* (VAF, 37%); un clon que esconde tanto la mutación p.R882H del gen *DNMT3A* (VAF, 30%) como la mutación interruptora del gen *TET2* (VAF, 30%), y una eliminación o delección de

27 pb en el gen *CEBPA* (VAF, 27%). No hubo diferencias en las características clínicas basales, los perfiles hematológicos y el tratamiento entre los pacientes con IC portadores de CHIP y los no portadores (tabla 1). La presencia de mutaciones en el gen *DNMT3A* se relacionó con disfunción diastólica (el 35 frente al 16%;  $p = 0,031$ ). El tiempo de seguimiento fue de  $43 \pm 11$  meses, sin diferencias entre los pacientes con y sin CHIP ( $p = 0,500$ ). Hubo 4 defunciones (23,5%) de pacientes con CHIP y 7 (16,3%) sin CHIP ( $p = 0,513$ ). El objetivo combinado (hospitalización o muerte por IC) se produjo en 7 pacientes (41,2%) con CHIP y en 9 (20,9%) sin CHIP ( $p = 0,110$ ). La CHIP no se relacionó con la mortalidad (hazard ratio [HR] = 1,53; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,45-5,24;  $p = 0,497$ ) ni con el objetivo combinado (HR = 2,12; IC95%, 0,79-5,71;  $p = 0,137$ ) según un análisis de regresión de Cox con modelo de riesgos proporcionales. En los pacientes con CHIP, no hubo diferencias en los resultados clínicos entre los pacientes con y sin etiología isquémica ( $p = 0,861$ ). No se produjo ningún nuevo inicio de cáncer durante el seguimiento.

Los registros contemporáneos muestran que actualmente un porcentaje alto de los pacientes con IC fallecen por causas no cardiacas, principalmente enfermedades concomitantes y cáncer. Además, los estudios recientes indican que los pacientes con IC son más propensos a sufrir cáncer de nuevo diagnóstico<sup>5</sup> y, por lo tanto, es necesario comprender mejor la relación causal entre la IC y el crecimiento del tumor. Asimismo, los estudios recientes indican que la CHIP constituye un nuevo factor de riesgo causal de IC y se relaciona con malos resultados<sup>6</sup>.

## FINANCIACIÓN

Este estudio recibió subvención de la Generalitat de Catalunya (Departament de Salut) PERIS: Acció instrumental de programes de

recerca orientats (SLT002/16/00234) y ayuda económica de la AGAUR (2017-SGR288 y 2017-SGR-483) proveniente del Programa CERCA/Generalitat de Catalunya, Fundació Internacional Josep Carreras, Societat Catalana de Cardiologia, Fundación bancaria «la Caixa» y Red de Terapia Celular-TerCel (RD16/00111/0006), proyectos CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CB16/11/00403), como parte del Plan Nacional de I+D+I, y fue cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). La investigación que condujo a esta invención ha recibido financiación de la Fundación «la Caixa». El CNIC está financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), el Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN) y la Fundación Pro CNIC.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

L. Palomo llevó a cabo los estudios de secuenciación, interpretó los datos y realizó el análisis; E. Santiago-Vacas recogió las muestras y los datos clínicos y realizó el análisis; D. Pascual-Figal y J.J. Fuster revisaron la secuenciación y los análisis estadísticos; F. Solé y A. Bayés-Genís diseñaron el estudio y proporcionaron las muestras. Todos los autores revisaron el artículo y dieron su aprobación final.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores afirman no tener ningún conflicto de intereses.

Laura Palomo<sup>a,g</sup>, Evelyn Santiago-Vacas<sup>b,c,d</sup>, Domingo Pascual-Figal<sup>c,e,f,g</sup>, José Javier Fuster<sup>g</sup>, Francesc Solé<sup>a,g,\*</sup> y Antoni Bayés-Genís<sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup>Grup de Síndromes Mielodisplàiques, Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras-Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Institut del Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona,

Barcelona, España

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>d</sup>Programa de Recerca "Insuficiència Cardíaca i Regeneració Cardíaca" (ICREC), Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>f</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia, España

<sup>g</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [fsol@carrerasresearch.org](mailto:fsol@carrerasresearch.org) (F. Solé).

On-line el 6 de julio de 2021

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371:2488–2498.
2. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111–121.
3. Sano S, Oshima K, Wang Y, Katanasaka Y, Sano M, Walsh K. CRISPR-Mediated Gene Editing to Assess the Roles of Tet2 and Dnmt3a in Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2018;123:335–341.
4. Sano S, Oshima K, Wang Y, et al. Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 $\beta$ /NLRP3 Inflammasome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:875–886.
5. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, et al. Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:881–886.
6. Yura Y, Sano S, Walsh K. Clonal Hematopoiesis: A New Step Linking Inflammation to Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;24:196–207.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.05.007>

0300-8932/ © 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.