

Validación de la *Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator* en una cohorte de Boston



Validation of the *Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator* in a Cohort From Boston

Sra. Editora:

La estratificación del riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) sigue siendo un reto, sobre todo teniendo en cuenta la importancia epidemiológica de esta enfermedad¹. Se han desarrollado varios modelos, de los cuales el *Seattle Heart Failure Model* es el más conocido². Sin embargo, se derivó de una cohorte de pacientes de hace más de 20 años, cuando no se disponía de biomarcadores. Esta es una limitación mayor, pues se ha identificado un buen número de biomarcadores que reflejan diferentes vías fisiopatológicas, y cada vez tienen mayor protagonismo en el complejo síndrome de la IC³. Además su uso combinado puede ser más eficaz y preciso⁴.

Recientemente se ha desarrollado una calculadora para estratificar el riesgo de muerte de los pacientes con IC que, además de 11 variables clínicas (edad, sexo, clase funcional de la *New York Heart Association*, fracción de eyección de ventrículo izquierdo, sodio, filtrado glomerular estimado, hemoglobina, dosis de diurético de asa y tratamientos con bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II y estatinas), incluye la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) (marcador de estiramiento miocárdico), troponina T cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT) (marcador de lesión de los miocitos) y ST2 soluble de alta sensibilidad (ST2) (que refleja fibrosis miocárdica y remodelado): la *Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator* (BCN Bio-HF Calculator)⁵. La calculadora se

diseñó para funcionar disponiendo de ninguno, 1, 2 o 3 de los biomarcadores elegidos, utilizando el mejor modelo para cada combinación disponible. La calibración fue buena y el estadístico C promedio en el análisis de validación cruzada interna fue 0,79.

En el momento de su publicación, no se dispuso de validación externa por no contar con cohortes con los 3 biomarcadores.

El objetivo actual es realizar una validación externa de la BCN Bio-HF Calculator. Para ello se examinó a los pacientes del estudio PROTECT⁶. Se trata de una cohorte bien caracterizada de 151 pacientes de Boston con IC por disfunción sistólica ventricular izquierda.

Para la validación externa se utilizaron medidas de discriminación (estadístico C, obtenido de una generalización de la correlación de Somers *Dxy rank*, que incorpora de antemano información de los datos censurados) y de calibración (test de Hosmer-Lemeshow para supervivencia censurada⁷). El análisis estadístico se realizó con la versión 2.15.2 del *software* R.

Las variables incluidas en la calculadora con los datos de las cohortes de derivación y de validación externa se muestran en la *tabla*. El modelo con los 3 biomarcadores mostró buena calibración a 1 año ($\chi^2 = 3,0$; $p = 0,39$), 2 años ($\chi^2 = 3,6$; $p = 0,61$) y 3 años ($\chi^2 = 1,8$; $p = 0,88$) (*figura 1*), y evidenció buena capacidad de discriminación (estadístico C = 0,75; intervalo de confianza del 95%, 0,66-0,83) (*figura 2*). Analizando todos los modelos, la calibración general de la calculadora fue correcta (con valores de $p > 0,05$ en el test de Hosmer-Lemeshow prácticamente en todos los modelos y momentos de evaluación) y el estadístico C osciló entre 0,72 y 0,76.

La predicción del riesgo es la piedra angular en el manejo de la IC. El desarrollo de una calculadora de riesgo con suficiente precisión aporta potencial para un tratamiento personalizado. La BCN Bio-HF Calculator se deriva de una cohorte tratada contemporáneamente en la vida real e incluye, además de factores

Tabla

Características clínicas de las cohortes de derivación y validación

	Cohorte derivación (Barcelona)	Cohorte validación (Boston)	p
Pacientes, n	864	151	
Variables clínicas			
Edad (años)	68,1 ± 12,2	63,3 ± 14,0	< 0,001
Mujeres	242 (28,0)	24 (15,9)	0,002
Clase NYHA III-IV	235 (27,2)	83 (55,0)	< 0,001
Sodio (mmol/l)	139,2 ± 3,4	138,2 ± 3,1	0,001
FGRe (ml/min/1,73 m ²)	42,4 [29,4-59,4]	58,7 [47,1-70,6]	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	13,0 ± 1,8	13,1 ± 1,8	0,38
FEVI (%)	35,9 ± 13,7	27,5 ± 8,9	< 0,001
Tratamientos			
Diurético de asa			< 0,001
0 (no)	197 (22,8)	13 (8,6)	
Dosis 1 ^a	466 (53,9)	76 (50,3)	
Dosis 2 ^b	201 (23,3)	62 (41,1)	
Estatinas	592 (68,5)	97 (64,2)	0,30
Bloqueadores beta	756 (87,5)	146 (96,5)	0,001
IECA o ARA-II	774 (89,6)	128 (84,8)	0,08
Biomarcadores			
hs-TnT (ng/l)	22,6 [10,4-40,2]	24,5 [13,9-42,6]	0,11
ST2 (ng/ml)	38,1 [30,1-50,7]	37,2 [26,5-50,3]	0,051
NT-proBNP (ng/l)	1.361 [510-3.022]	2.118 [1.121-3.830]	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FGRe: filtrado glomerular renal estimado; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; hs-TnT, troponina T cardíaca de alta sensibilidad; ST2, ST2 soluble de alta sensibilidad; NYHA: *New York Heart Association*.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico] para los niveles de biomarcadores.

^a Dosis 1: furosemda hasta 40 mg/día o torasemida hasta 10 mg/día o equivalente.

^b Dosis 2: furosemda > 40 mg/día o torasemida > 10 mg/día o equivalente.

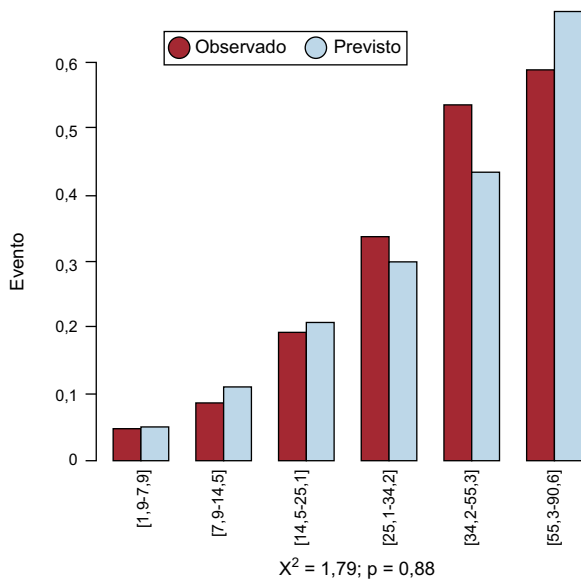


Figura 1. Mortalidad observada y prevista a 3 años de seguimiento en función de los grupos de riesgo (test de Hosmer-Lemeshow) para el modelo con los 3 biomarcadores.

predictivos convencionales, 3 biomarcadores séricos que son altamente precisos para la afección y la disfunción cardíaca y se apoyan en las guías en práctica clínica⁸.

Si bien algunos scores^{2,9} tienen la ventaja de haberse obtenido a partir de extensas cohortes de derivación (aunque parte de los sujetos de sus cohortes de estudio estaban participando en ensayos clínicos), presentan como limitación que no incluyen ninguna medición de biomarcadores.

A pesar de las diferencias significativas entre ambas cohortes, esta validación externa es superior a la validación externa media obtenida en el *Seattle Heart Failure Model*, que varió de 0,68 a 0,81 en diversas poblaciones, con un área bajo la curva promedio de 0,73 y $p < 0,70$ en las 3 cohortes más grandes². Es de destacar que la BCN Bio-HF Calculator proporciona el riesgo individual de muerte en distintos momentos (se puede ver por meses en la gráfica de la página web), sin

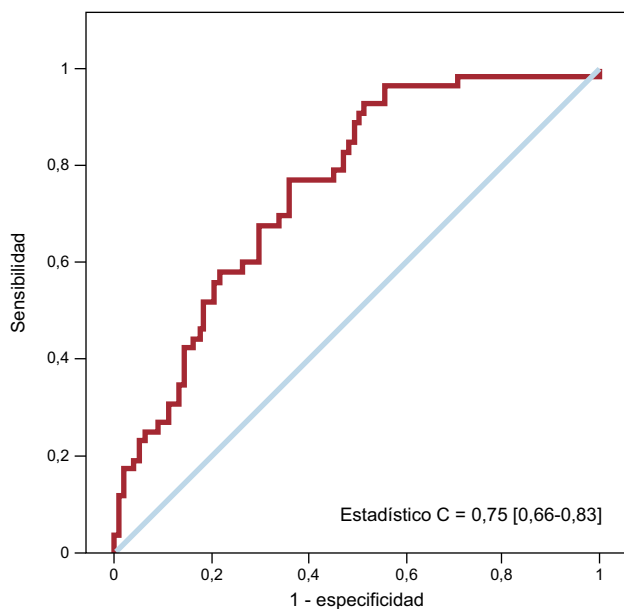


Figura 2. Área bajo la curva receiver operating characteristic con el estadístico C obtenido por la *Barcelona Bio-Heart Failure Calculator* en la cohorte PROTECT (Boston).

necesidad de calcular un score como paso intermedio. Además, como valor añadido, permite predecir la expectativa de vida.

Con el avance en la comprensión del papel de los biomarcadores en la IC, se requieren estrategias de predicción de riesgo que incorporen variables clínicas y medidas bioquímicas. La BCN Bio-HF Calculator, que incorpora 3 biomarcadores que las guías en práctica clínica recomiendan, además de variables clínicas sencillas, muestra una precisión sustancial en la predicción de riesgo de pacientes de distintas regiones geográficas.

CONFLICTO DE INTERESES

Para el desarrollo inicial de la calculadora, Critical Diagnostics proporcionó los análisis de ST2; los de hs-cTnT y NT-proBNP los proporcionó Roche Diagnostics, que también otorgó una subvención no condicionada para el desarrollo estadístico y la aplicación en línea de la calculadora. A. Bayes-Genis ha recibido honorarios por conferencias de Roche Diagnostics y Critical Diagnostics; J. Lupón, de Roche Diagnostics; A. Bayes-Genis y J. Lupón han adquirido acciones de valores de Critical Diagnostics. La BCN-Bio-HF Calculator ha sido registrada por J. Lupón y A. Bayes-Genis.

Josep Lupón^{a,b,*}, James L. Januzzi^c, Marta de Antonio^{a,b}, Joan Vila^d, Judith Peñafiel^d y Antoni Bayes-Genis^{a,b}

^aUnitat d'Insuficiència Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^bDepartament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^cCardiology Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

^dInstitut de Recerca Mèdica-Hospital del Mar, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jlupon.germanstrias@gencat.cat (J. Lupón).

On-line el 29 de noviembre de 2014

BIBLIOGRAFÍA

- Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:649-56.
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SD, Anker SC, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113:1424-33.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2148-59.
- Subirana MT, Barón-Esquivias G, Manito N, Oliver JM, Ripoll T, Lambert JL, et al. Actualización 2013 en cardiopatías congénitas, cardiología clínica e insuficiencia cardíaca y trasplante. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:211-7.
- Lupón J, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Zamora E, et al. Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator). *PLoS One*. 2014;9:e85466.
- Januzzi Jr JL, Rehman S, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1881-9.
- D'Agostino RB, Nam BH. Evaluation of the performance of survival analysis models: Discrimination and Calibration measures. En: Balakrishnan N, Rao CR, editores. *Handbook of Statistics Survival Methods*, Vol. 23. Amsterdam: Elsevier BV; 2004. p. 1-25.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al; for the ACCF/AHA Task Force Members. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire I, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34:1404-13.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.08.009>