

# La monitorización de ST2 soluble proporciona una estratificación del riesgo adicional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca descompensada

Antoni Bayes-Genis<sup>a,b</sup>, Domingo Pascual-Figal<sup>c</sup>, James L. Januzzi<sup>d</sup>, Alan Maisel<sup>e</sup>, Teresa Casas<sup>c</sup>, Mariano Valdés Chávarri<sup>c</sup> y Jordi Ordóñez-Llanos<sup>f,g</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Departamento de Cardiología. Hospital Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

<sup>d</sup>Departamento de Medicina. Massachusetts General Hospital. Boston. Massachusetts. Estados Unidos.

<sup>e</sup>Departamento de Medicina. Universidad de California. San Diego. California. Estados Unidos.

<sup>f</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>g</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

**Introducción y objetivos.** El ST2 es un nuevo biomarcador que aporta información diagnóstica en varios contextos clínicos. Nuestro objetivo fue examinar si la monitorización de las concentraciones de ST2 soluble (sST2) mejora la estratificación del riesgo de los pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca descompensada.

**Métodos.** Se determinaron las concentraciones de sST2 y de NT-proBNP, así como la puntuación de gravedad de la insuficiencia cardíaca (Heart Failure Severity Score [HFSS]), basada en los criterios de Framingham, en la situación basal y al cabo de 2 semanas en 48 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca descompensada. Para todas las variables, se calcularon los cocientes de los valores determinados a las 2 semanas respecto a los valores basales. Se efectuó un seguimiento durante 1 año y se registraron los episodios cardíacos (muerte, ingreso por insuficiencia cardíaca, trasplante de corazón).

**Resultados.** Al cabo de 1 año, el 56% de los pacientes había sufrido un episodio cardíaco. El cociente de sST2 fue significativamente inferior en los pacientes que no habían presentado ningún episodio cardíaco ( $0,6 \pm 0,39$  frente a  $1,39 \pm 0,92$ ;  $p < 0,001$ ). Tras introducir un ajuste multivariable, el cociente de sST2 continuó siendo un factor predictivo independiente para el riesgo (*odds ratio* = 1,054; intervalo de confianza del 95%, 1,01-1,09;  $p = 0,017$ ). El valor de corte óptimo del cociente de sST2 obtenido mediante el análisis de la curva ROC fue 0,75; con ello se explicaba un 25% del cambio de sST2 a las

2 semanas. De los pacientes con un cociente de sST2  $> 0,75$  y un valor basal de NT-proBNP  $> 1.000$  ng/l, un 72% sufrió episodios cardíacos ( $p = 0,018$ ); no hubo ningún episodio en los pacientes con concentraciones de marcadores inferiores a esos valores de referencia.

**Conclusiones.** La obtención de muestras para la determinación seriada del sST2 proporciona una estratificación del riesgo adicional en los pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca descompensada. Las determinaciones repetidas del sST2 podrían ser útiles para la toma de decisiones clínicas.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardíaca. Pronóstico. NT-proBNP. ST2.*

## Soluble ST2 Monitoring Provides Additional Risk Stratification for Outpatients With Decompensated Heart Failure

**Introduction and objectives.** The novel biomarker ST2 provides diagnostic information in a variety of clinical settings. The objective was to determine whether measurement of the soluble ST2 (sST2) concentration improves risk stratification in outpatients with decompensated heart failure (HF).

**Methods.** The concentrations of sST2 and N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) and a heart failure severity score (HFSS), based on Framingham criteria, were determined at baseline and 2 weeks later in 48 outpatients with decompensated hf. The ratio of the value of each variable at week 2 relative to baseline was determined. Patients were followed for 1 year and cardiac events (i.e. death, HF admission and heart transplantation) were recorded.

**Results.** By 1 year, 56% of patients had experienced a cardiac event. The sST2 ratio was significantly lower in patients who did not have a cardiac event ( $0.6 \pm 0.39$  vs.  $1.39 \pm 0.92$ ;  $P < .001$ ). After multivariable adjustment, the sST2 ratio remained an independent predictor of risk (*odds ratio* = 1.054; 95% confidence interval, 1.01-1.09;  $P = .017$ ). The optimum cut-point for the sST2 ratio determined by receiver operating curve [ROC] analysis was 0.75; this

Este estudio fue financiado en parte por la Red de Investigación Insuficiencia Cardíaca (REDINSCOR), Ministerio de Sanidad, España (RD06/003/0000).

Correspondencia: Dr. A. Bayes-Genis.  
Departamento de Cardiología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
Ctra. de Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.  
Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com

Recibido el 16 de diciembre de 2009.

Aceptado para su publicación el 31 de marzo de 2010.

## ABREVIATURAS

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.  
 HFSS: Heart Failure Severity Score.  
 NT-proBNP: fracción aminoterminal del  
 propéptido natriurético cerebral.  
 NYHA: New York Heart Association.

accounted for 25% of the change in sST2 by week 2. Among patients with an sST2 ratio >0.75 and a baseline NT-proBNP level >1000 ng/L, 72% had a cardiac event ( $P=.018$ ), while no events occurred in patients with marker values below these reference levels.

**Conclusions.** Determination of the sST2 concentration in serial samples provided additional risk stratification in outpatients with decompensated HF. Repeated measurement of sST2 may aid clinical decision-making.

**Key words:** Heart failure. Prognosis. NT-proBNP. ST2.

Full English text available from: [www.revvespcardiol.org](http://www.revvespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

El ST2 es un nuevo biomarcador que se está introduciendo para la estratificación de los pacientes en diferentes contextos clínicos. En el campo cardiovascular, el ST2 fue identificado inicialmente en el medio condicionado de miocitos en cultivo. Al aplicar una tensión mecánica a miocitos cardiacos de rata en cultivo, el gen ST2 era el que sufría la inducción más alta de entre miles de genes analizados mediante un examen genómico sistemático<sup>1</sup>. Bajo los efectos de la inducción producida por distintos promotores, el gen ST2 expresa dos proteínas específicas: el ST2 soluble (sST2), que es la forma circulante de ST2, y el ST2L, que es la forma transmembrana que transmite la señal a través de un complejo en el que interviene la interleucina (IL) 33<sup>2,3</sup>. La función cardiaca del ST2 continúa sin haberse aclarado por completo; sin embargo, la alteración producida experimentalmente en el gen ST2 en un modelo de ratón produjo una intensa hipertrofia cardiaca, fibrosis e insuficiencia cardiaca, en comparación con los animales con el gen natural<sup>2</sup>.

Diversos estudios han evaluado ya la importancia pronóstica de una única determinación basal del sST2. Las concentraciones de sST2 circulante estaban elevadas en la fase inicial de infarto de miocardio y en pacientes que acudían a un servicio de urgencias con disnea aguda de origen cardiaco<sup>1,4</sup>. Más recientemente, nuestro grupo ha observado que el aumento de las concentraciones de sST2 se asociaba a mayor riesgo de muerte súbita en una

cohorte de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca<sup>5</sup>. No se sabe si la monitorización seriada de las concentraciones de sST2 se correlaciona con el pronóstico a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática.

El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de las determinaciones seriadas de sST2, obtenidas en la situación basal y a las 2 semanas, para predecir la evolución clínica a 1 año en pacientes ambulatorios con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca descompensada que acudían a una unidad hospitalaria de insuficiencia cardiaca.

## MÉTODOS

Se incluyó en el estudio a 48 pacientes ambulatorios que acudieron a dos unidades de insuficiencia cardiaca con una insuficiencia cardiaca recientemente descompensada. Se utilizó una puntuación de gravedad de la insuficiencia cardiaca (Heart Failure Severity Score [HFSS]), basada en los criterios de Framingham, para diagnosticar descompensación de la insuficiencia cardiaca. A los criterios mayores, se les asignó un valor de 1 y a los menores, 0,5. Se consideró que una puntuación total  $\geq 2$  indicaba una insuficiencia cardiaca descompensada<sup>6,7</sup> (tabla 1). Se determinó la HFSS de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio (situación basal) y tras 2 semanas de intensificación del tratamiento diurético. Este estudio es un análisis *post-hoc* de un estudio previo diseñado para evaluar la utilidad de nuevos biomarcadores para la monitorización de la insuficiencia cardiaca<sup>7</sup>.

Todos los pacientes presentaban una insuficiencia cardiaca sintomática (clase II-IV de la New York Heart Association [NYHA]), con un deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda [FEVI]  $\leq 40\%$  mediante ecocardiografía), y todos habían sido tratados con bloqueadores beta a la dosis máxima to-

**TABLA 1. Puntuación de gravedad de la insuficiencia cardiaca (Heart Failure Severity Score [HFSS])**

	Valor
<b>Criterios mayores</b>	
Disnea paroxística nocturna	1
Crepitantes basales	1
Reflujo hepatoyugular positivo	1
Presencia de tercer ruido cardiaco	1
<b>Criterios menores</b>	
Ortopnea	0,5
Reducción de la tolerancia al ejercicio	0,5
Taquicardia sinusal en reposo	0,5
Presión venosa yugular > 4 cm	0,5
Hepatomegalia	0,5
Edema de extremidades	0,5

lerada durante los 3 meses previos. Los criterios de exclusión se han descrito en otra publicación<sup>7</sup> e incluían: síndrome coronario agudo en los 3 meses previos; estar a la espera de un trasplante de corazón o revascularización; valvulopatía grave elegible para una reparación quirúrgica, y enfermedad pulmonar, hepática o renal en fase terminal. El comité ético local aprobó el estudio y todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

### Análisis bioquímico

Se obtuvieron muestras de suero mediante punción venosa en la situación basal y al cabo de 2 semanas. Las concentraciones de sST2 se determinaron con un enzoinmunoanálisis (Medical & Biological Laboratories Co., Woburn, Massachusetts) según una técnica descrita con anterioridad<sup>8</sup>. Ese análisis utiliza anticuerpos monoclonales contra el sST2 humano para la captura y la detección, y tenía un coeficiente de variación interanalítica del 17,5%. En este análisis, las concentraciones de NT-proBNP se determinaron mediante un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia con el empleo de un analizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) con una imprecisión total inferior al 3%.

### Seguimiento clínico

Se efectuó un seguimiento de los pacientes durante 1 año y se determinó su estado tras ese periodo mediante visitas clínicas (ingresos por insuficiencia cardiaca, trasplante cardiaco urgente) o entrevistas telefónicas con todos los pacientes. Las variables de valoración principales fueron la muerte cardiovascular, el ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca o el trasplante cardiaco urgente.

### Análisis estadístico

Se analizó si las variables continuas tenían una distribución normal con el empleo de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables con una distribución no normal se expresan en forma de mediana [intervalo intercuartílico], y se utilizó una transformación logarítmica natural para el análisis estadístico. Las variables continuas con una distribución normal se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar (DE). Las diferencias entre los grupos se analizaron con la prueba de la t de Student para datos no apareados. Las frecuencias de las variables discretas se expresaron mediante número (porcentaje) y se compararon con la prueba exacta de Fisher. Las correlaciones entre las variables se evaluaron con la prueba de Pearson. Las diferencias en la clasificación de la NYHA se evaluaron con un

ANOVA. Se utilizó un análisis de medidas repetidas para el estudio de los cambios de sST2 en la semana 2. Se determinó el cociente semana 2/basal (dividiendo los resultados obtenidos a las 2 semanas por los valores basales) para sST2, HFSS y NT-proBNP. Se evaluó el valor pronóstico independiente del cociente de sST2 mediante la introducción en un análisis de regresión de Cox multivariable que incluía la edad, el sexo, la FEVI y las variables que tenían un valor de  $p < 0,1$  en el análisis univariable. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p$  bilateral  $< 0,05$ . Todos los análisis de los datos se realizaron con el programa informático SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## RESULTADOS

Un total de 26 (56%) de los 48 pacientes presentaron un episodio cardiaco durante el seguimiento de 1 año: 13 muertes, 10 ingresos por insuficiencia cardiaca y 3 trasplantes cardiacos urgentes. Las características de los pacientes con y sin episodios se muestran en la tabla 2. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a los valores basales de HFSS o NT-proBNP. En cambio, se observaron diferencias significativas de los cocientes de NT-proBNP y de HFSS entre los pacientes que sufrieron episodios y los que no ( $p = 0,011$  y  $p = 0,012$ , respectivamente) (fig. 1).

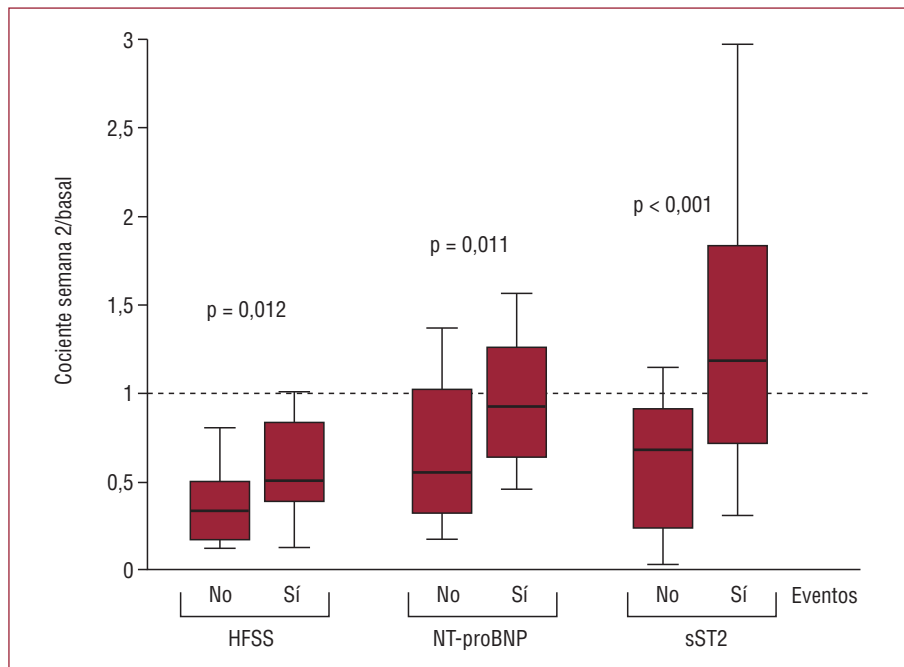
La mediana de concentración de sST2 en el conjunto del grupo fue de 0,27 [0,16-0,47] ng/ml en la situación basal y de 0,23 [0,11-0,3] ng/ml en la semana 2. La concentración de sST2 en la situación basal mostró una correlación positiva con la evaluación clínica realizada mediante la HFSS ( $r = 0,353$ ;  $p = 0,014$ ) y mediante la clase funcional de la NYHA ( $r = 0,372$ ;  $p = 0,009$ ). En la tabla 3 se indican las concentraciones de sST2 en los pacientes con y sin episodios en la situación basal y en la semana 2, los cambios absolutos y relativos del sST2 y el cociente de sST2. La concentración de sST2 no presentó diferencias significativas entre los pacientes que sufrieron episodios cardiacos y los que no en la situación basal (0,23 frente a 0,31 ng/ml;  $p = 0,12$ ) ni en la semana 2 (0,23 frente a 0,22 ng/ml;  $p = 0,43$ ). No se observaron asociaciones significativas entre el sST2 y otras variables clínicas, incluida la dosis acumulativa de diuréticos de asa en la semana 2 ( $p = 0,146$ ;  $r = 0,215$ ).

Los pacientes sin episodios cardiacos presentaron una reducción significativa del sST2 entre la situación basal y la semana 2 respecto a los pacientes con episodios cardiacos al expresar los valores en forma de cambio absoluto ( $-0,1$  frente a  $+0,02$  ng/ml;  $p = 0,002$ ) o relativo ( $-32\%$  frente a  $+18\%$ ;  $p < 0,001$ ). Por consiguiente, en el grupo de pa-

**TABLA 2. Características de los pacientes clasificados según su evolución clínica**

	Sin episodios cardíacos (n = 22)	Con episodios cardíacos (n = 26)	p
Edad (años)	62 ± 12	62 ± 15	0,97
Varones	19 (86)	19 (73)	0,26
Hipertensión arterial	13 (59)	14 (54)	0,72
Diabetes mellitus	6 (27)	8 (31)	0,79
Etiología isquémica	6 (27)	14 (54)	0,06
Clase de la NYHA	3,3 ± 0,6	3,1 ± 0,6	0,4
Hemoglobina (g/l)	136 ± 17	130 ± 16	0,21
Creatinina sérica (μmol/l)	117 ± 30	124 ± 27	0,38
Ritmo sinusal	16 (73)	9 (35)	0,01
DTDVI (mm)	65 ± 10	65 ± 8	0,96
FEVI (%)	26 ± 11	29 ± 8	0,35
Tratamiento (basal)			
IECA o ARA-II	22 (100)	26 (100)	1
Bloqueadores beta	22 (100)	26 (100)	1
Furosemida	22 (100)	26 (100)	1
Furosemida (mg/día)	61 ± 31	86 ± 51	0,08
Espironolactona	13 (59)	18 (69)	0,46
HFSS basal	3,5 ± 1	3,4 ± 1,1	0,62
Cociente de HFSS semana 2 / basal	0,41 ± 0,4	0,61 ± 0,35	0,012
NT-proBNP (ng/l)	5.156 [1.817-13.582]	5.100 [2.519-8.351]	0,75
Cociente de NT-proBNP semana 2 / basal	0,67 ± 0,42	0,97 ± 0,42	0,011

DTDVI: diámetro telediastólico ventricular izquierdo; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HFSS: Heart Failure Severity Score; NYHA: New York Heart Association. Los datos se presentan en forma de n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].



**Fig. 1.** Gráficos de caja en los que se muestran los cocientes de semana 2/basal para la Heart Failure Severity Score (HFSS), el NT-proBNP y el sST2 en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca que sufrieron y que no sufrieron episodios cardíacos en un seguimiento de 1 año.

cientos sin episodios el cociente de sST2 era significativamente menor que en el grupo con episodios (0,6 frente a 1,39;  $p < 0,001$ ) (fig. 1). Es de destacar que el cociente de sST2 fue también significativamente inferior en los pacientes que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron ( $n = 13$ ; 1,51 [0,7-2,84] frente a 0,76 [0,32-1,07];  $p = 0,024$ ), así como en los que presentaron episodios de la va-

riable combinada de muerte o trasplante cardíaco urgente ( $n = 16$ ; 1,51 [0,69-2,3] frente a 0,76 [0,32-1,02];  $p = 0,01$ ). Además, el cociente de sST2 mostró una correlación positiva con los cambios de NT-proBNP ( $r = 0,523$ ;  $p < 0,001$ ) y HFSS ( $r = 0,566$ ;  $p < 0,001$ ).

Tras la introducción de un ajuste en un modelo de regresión de Cox multivariable, el cociente de

TABLA 3. Concentraciones y cambios de sST2 en la semana 2

	Sin episodios cardiacos (n = 22)	Con episodios cardiacos (n = 26)	p
sST2 en la situación basal (ng/ml)	0,31 [0,21-0,71]	0,23 [0,13-0,44]	0,12
sST2 en la semana 2 (ng/ml)	0,22 [0,04-0,3]	0,23 [0,13-0,31]	0,43
sST2, cambio absoluto (ng/ml)	-0,1 [-0,55- -0,01]	+0,02 [-0,08- +0,13]	0,002
sST2 cambio relativo (%)	-32 [-77- -9]	+18 [-28- +83]	< 0,001
Cociente de sST2 semana 2 / basal	0,6 ± 0,39	1,39 ± 0,92	< 0,001

Los datos se presentan en forma de mediana [rango intercuartílico] o media ± desviación estándar.

Cambio absoluto = semana 2 – basal.

Cambio relativo = (semana 2 – basal) / basal.

Cociente de sST2 = semana 2 / basal.

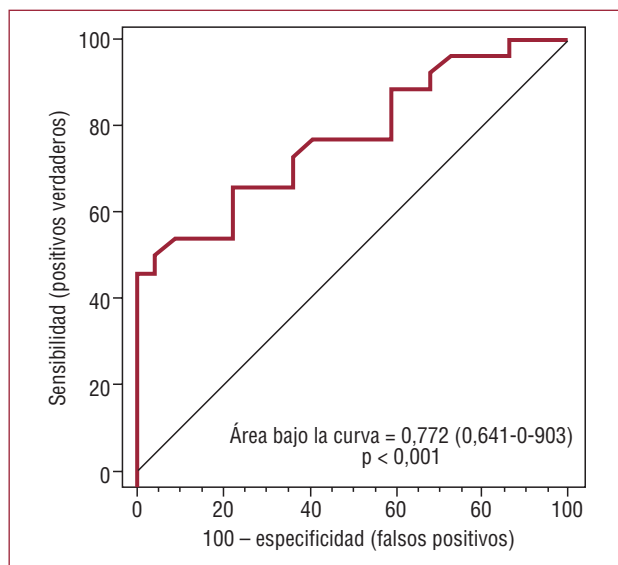


Fig. 2. Curva ROC para los cocientes de sST2 en semana 2 / basal.

sST2 conservaba su valor de información pronóstica independiente (por decil, razón de riesgos [HR] = 1,054; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,01-1,101;  $p = 0,017$ ), al igual que el ritmo no sinusal (HR = 5,3; IC del 95%, 1,7-17,3;  $p = 0,005$ ), la edad (HR = 1,04; IC del 95%, 1,003-1,087;  $p = 0,033$ ), la etiología isquémica (HR = 3,67; IC del 95%, 1,42-9,6;  $p = 0,007$ ) y la dosis de furosemina (por mg, HR = 1,013; IC del 95%, 1,003-1,023;  $p = 0,01$ ), mientras que la FEVI, el sexo, el valor basal de ST2 y los cocientes en la semana 2 de NT-proBNP y de HFSS no alcanzaban significación estadística.

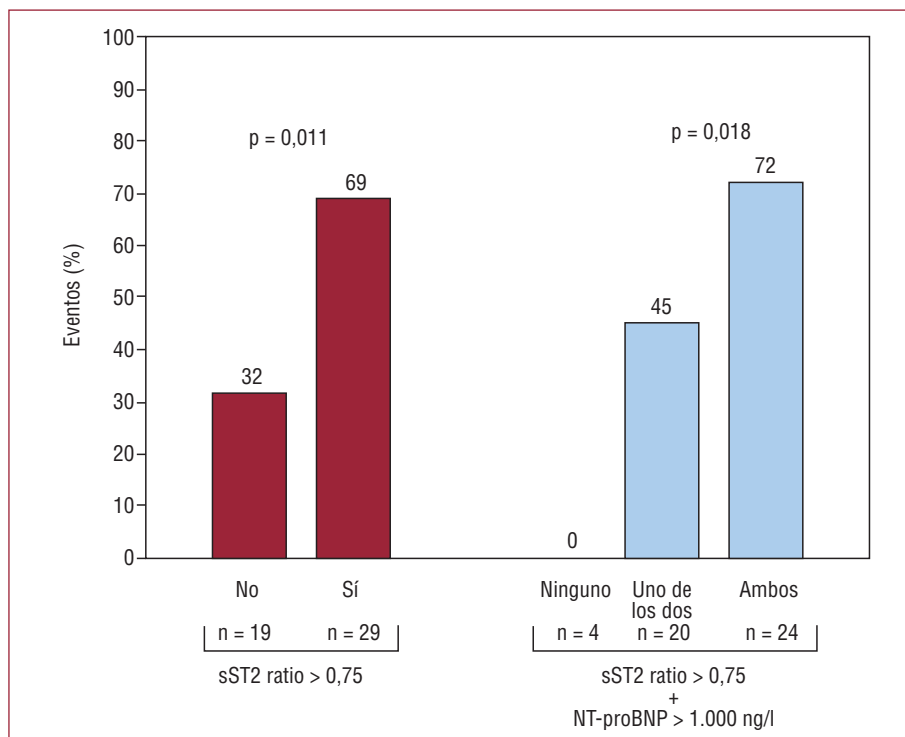
El cociente de sST2 presentó un área bajo la curva ROC de 0,772 (IC del 95%, 0,641-0,903;  $p < 0,001$ ) (fig. 2) con un valor de referencia óptimo de 0,75 (sensibilidad, 77%; especificidad, 59%), lo cual explica un 25% del cambio del sST2 entre la situación basal y la semana 2. El 69% de los pacientes con un cociente de sST2 > 0,75 presentaron episodios cardiacos, mientras que tan sólo un 32% de los pacientes con un cociente de sST2 ≤ 0,75 presentaron episodios de este tipo ( $p = 0,011$ ). Tras intro-

ducir un ajuste en el análisis de regresión de Cox multivariable, este valor de corte se asociaba también a un mayor riesgo de episodios adversos (HR = 2,74; IC del 95%, 1,11-6,83;  $p = 0,023$ ). Dado que anteriormente se había propuesto un valor de corte del NT-proBNP de ~1.000 ng/l como valor óptimo para la estratificación de riesgo<sup>9</sup>, se examinó este valor de corte en combinación con el cociente de sST2 en la semana 2. No se produjo ningún episodio cardiaco cuando ambos marcadores eran bajos, mientras que el 72% de los pacientes con un cociente de sST2 > 0,75 y un valor de NT-proBNP > 1.000 ng/l sufrieron episodios cardiacos ( $p = 0,018$ ) (fig. 3).

## DISCUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto que el sST2, un nuevo biomarcador de la distensión cardiaca, es un indicador del aumento de riesgo en los pacientes con una insuficiencia cardiaca descompensada en un contexto ambulatorio. Los cambios del sST2 presentaron una correlación con los cambios clínicos y los del NT-proBNP, pero añadían una información pronóstica adicional a la de estos datos. En consecuencia, la monitorización seriada del sST2 aparece como un nuevo instrumento para la orientación pronóstica en la insuficiencia cardiaca.

El aumento de las concentraciones de sST2 se ha asociado a numerosas enfermedades humanas, incluida la exacerbación aguda de la neumonía eosinofílica, la sepsis y los traumatismos<sup>10-12</sup>. La concentración de sST2 circulante en el contexto de la enfermedad cardiaca se caracterizó inicialmente en respuesta al infarto de miocardio<sup>1</sup>. Nuestro estudio pone de manifiesto que, durante la descompensación de la insuficiencia cardiaca, las concentraciones basales de sST2 se correlacionan con los índices de gravedad clínica, como la clase funcional de la NYHA o la HFSS, un índice clínico más objetivo derivado de los criterios de Framingham. Además, la reducción de la concentración de sST2 al cabo de 2 semanas, pero no así los valores basales de sST2, estaba correlacionada con una me-



**Fig. 3.** Gráficos de barras en los que se indican los episodios cardiacos según el cociente de sST2 > 0,75 solo y en combinación con la concentración de NT-proBNP > 1.000 ng/l (en la semana 2).

jora en la puntuación de gravedad clínica y una reducción de las concentraciones de NT-proBNP. Así pues, el sST2 parece ser un marcador dinámico de la insuficiencia cardiaca que presenta buena correlación con los fenómenos clínicos. Considerados conjuntamente, estos factores hacen que el sST2 sea un posible marcador para la monitorización del cambio del estado de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

La potencia pronóstica de la concentración de sST2 circulante en los pacientes con insuficiencia cardiaca no se conoce bien. En los pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca, los únicos datos de interés acerca del sST2 son los aportados por un subanálisis del ensayo PRAISE-2 (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation-2)<sup>13</sup>. Ese estudio puso de manifiesto que el cambio de la concentración de sST2 era un predictor de mortalidad independiente, en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica de origen no isquémico. Nuestro estudio es el primero que aporta datos acerca del valor pronóstico de las determinaciones seriadas de la concentración de sST2 en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca descompensada que necesitan asistencia médica en unidades hospitalarias de insuficiencia cardiaca, pero cuyo estado no es todavía lo bastante grave para requerir una hospitalización inmediata. Dada la limitada disponibilidad de camas hospitalarias para pacientes con insuficiencia cardiaca y la necesidad de identificar mejor a los pacientes con más necesidad de monitorización estricta, las unidades estructu-

radas de insuficiencia cardiaca han evolucionado para abordar estas cuestiones. En el presente estudio, observamos que una disminución de la concentración de sST2 a las 2 semanas conllevaba una evolución clínica más benigna en el seguimiento de 1 año, mientras que la ausencia de reducción del sST2 en las primeras 2 semanas se asoció a mayor riesgo de sufrir episodios cardiovasculares.

El mecanismo que subyace a la conducta dinámica de las concentraciones de sST2 probablemente sea multifactorial. En primer lugar, la disminución de las concentraciones circulantes de sST2 durante las primeras 2 semanas podría ser un indicador indirecto de la reducción de inflamación. Se sabe que la insuficiencia cardiaca es una enfermedad inflamatoria de baja intensidad y el ST2 se expresa en los mastocitos y en los linfocitos T colaboradores 2, además de en los miocardiocitos<sup>1</sup>, y que participa en respuestas inflamatorias e inmunitarias<sup>14</sup>. En las células que expresan el ST2, la presencia de IL-33 da lugar a una activación de una vía de señalización en la que interviene el MyD88 y el NF-κB<sup>15</sup>. Es posible que las continuas determinaciones seriadas de sST2 durante el periodo de seguimiento permitieran identificar una reducción de las concentraciones de sST2 aún mayor en el grupo de pacientes sin episodios cardiovasculares. En segundo lugar, el sST2 podría actuar como indicador de la reducción de la tensión ventricular en el miocardio tras el tratamiento.

Es necesario identificar nuevos biomarcadores cuyo cambio durante el tratamiento permita pre-

decir la evolución clínica. Los péptidos natriuréticos se han estudiado ampliamente, y los estudios realizados han indicado que el tratamiento de la insuficiencia cardiaca basado en las concentraciones de BNP o NT-proBNP<sup>16,17</sup> al parecer reduce los episodios cardiovasculares en comparación con el tratamiento guiado por criterios clínicos. En el análisis multivariable, identificamos el sST2 como un factor de estratificación del riesgo importante en esta población de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca. Estos datos indican que el subgrupo de pacientes que recibió un tratamiento suficiente para permitir que su estado clínico se considerara estable pero cuya concentración de sST2 no se modificó de manera significativa podía ser candidato a la aplicación de maniobras diagnósticas y terapéuticas más agresivas.

En futuros estudios en que se investigue la dinámica del sST2 además de los péptidos natriuréticos, será posible determinar si un enfoque basado en múltiples marcadores es superior al de un único marcador para identificar los episodios a largo plazo. De hecho, estos datos preliminares ilustran la posibilidad de utilizar los dos marcadores en combinación y de un modo clínicamente útil. De igual manera, recientemente se ha descrito que la combinación de sST2 y NT-proBNP mejoró significativamente la estratificación del riesgo en los pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST, lo cual resalta el valor pronóstico de usar múltiples biomarcadores complementarios<sup>18</sup>.

Las limitaciones de nuestro estudio son el número relativamente bajo de pacientes, aun cuando los resultados son estadísticamente sólidos en una población homogénea y representativa de un subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica grave que recibían un tratamiento óptimo y presentaban signos y síntomas de descompensación. Los pacientes procedían de unidades de insuficiencia cardiaca especializadas incluidas en programas de trasplante cardiaco. Esto puede explicar que la población fuera relativamente joven, con predominio de disfunción sistólica ventricular izquierda grave. Además, puesto que los criterios de inclusión eran estrictos, es posible que los resultados no sean aplicables a otros contextos clínicos. Dado que el objetivo del estudio no era guiar el tratamiento con el empleo de determinaciones seriadas del sST2, no sabemos si los valores de sST2 son útiles para este fin, pero parece claro que el sST2 es un nuevo marcador del riesgo.

## CONCLUSIONES

Este estudio pone de relieve que la monitorización seriada de las concentraciones de sST2 (en la situación basal y a las 2 semanas) aporta informa-

ción para una estratificación de riesgo adicional en los pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca descompensada. Los pacientes con una mayor reducción del sST2 durante el periodo de monitorización de 2 semanas presentaron una evolución clínica a 1 año mejor que la de los pacientes con un cambio más pequeño del sST2, de manera independiente de la concentración de NT-proBNP. Los futuros estudios realizados en cohortes de pacientes más amplias y no seleccionadas serán útiles para aclarar si se puede utilizar este nuevo biomarcador en la toma de decisiones clínicas y permitirán evaluar los efectos beneficiosos de los nuevos tratamientos que reducen la concentración de sST2 en subgrupos con alto riesgo.

## AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a Rosa Bonet, B.S., por su ayuda técnica y a James Snider, Ph.D., por su revisión crítica del manuscrito. Agradecemos también a Critical Diagnostics Inc. que nos proporcionara los reactivos y la asistencia técnica necesaria para el estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga C, Solomon S, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:2961-6.
- Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McEnzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117:1538-49.
- Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol*. 2007;179:2551-5.
- Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:607-13.
- Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2174-9.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22 Suppl A:A6-13.
- Pascual-Figal DA, Domingo M, Casas T, Gich I, Ordoñez-Llanos J, Martínez P, et al. Usefulness of clinical and NT-proBNP monitoring for prognostic guidance in destabilized heart failure outpatients. *Eur Heart J*. 2008;29:1011-8.
- Kuroiwa K, Li H, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Komatsu N, et al. Construction of ELISA system to quantify human ST2 protein in sera of patients. *Hybridoma*. 2000;19:151-9.
- Januzzi JL Jr, Sakhuja R, O'Donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med*. 2006;166:315-20.

10. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:277-81.
11. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tokunaga T, Kato T, Hagihara SI, Tominaga SI, et al. Acute eosinophilic pneumonia with increased soluble ST2 in serum and bronchoalveolar lavage fluid. *Respir Med.* 2001;95:532-3.
12. Brunner M, Krenn C, Roth G, Moser B, Dworschak M, Jensen-Jarolim E, et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Med.* 2004;30:1468-73.
13. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation.* 2003;107:721-6.
14. Löhning M, Stroehmann A, Coyle AJ, Grogan JL, Lin S, Gutiérrez-Ramos JC, et al. T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:6930-5.
15. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005;23:479-90.
16. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000;355:1126-30.
17. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure (The STARS-BNP multicenter study). *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1733-9.
18. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-Terminal Prohormone B-Type Natriuretic Peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117:1936-44.