

Artículo original

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

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

<sup>a</sup> Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Medicina, Barcelona, España

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

<sup>d</sup> Servicio de Bioquímica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>e</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, España

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

<sup>g</sup> 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

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

\* 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](mailto:abayesgenis@gmail.com) (A. Bayes-Genis).

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 $\beta$ 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 $\beta$ 40 improved calibration and patient reclassification.

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

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

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

## Abreviaturas

A $\beta$ 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 económica<sup>1</sup>. 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 IC<sup>2</sup>. 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 reducida<sup>3</sup>. 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<sup>4,5</sup>. 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 Alzheimer<sup>6-8</sup>. El péptido amiloide beta 1-40 (A $\beta$ 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 $\beta$ 40 es un péptido proinflamatorio que actúa a través de varios mecanismos<sup>9</sup>. En el metabolismo normal, el A $\beta$ 40 se elimina del cerebro a través de múltiples procesos, incluida su degradación por la NEP<sup>10</sup>.

Cuando se ha relacionado las concentraciones circulantes de A $\beta$ 40 con la aterosclerosis subclínica y la progresión de la rigidez arterial de manera independiente de otros factores de riesgo convencionales, junto con el pronóstico<sup>11</sup>, 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 $\beta$ 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 $\beta$ 40 en el torrente circulatorio, la función cognitiva evaluada con el cuestionario de Pfeiffer<sup>12</sup> y los siguientes biomarcadores: NEP soluble<sup>13</sup>, 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 publicación<sup>13</sup>. 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 $\beta$ 40 y todos los demás biomarcadores se analizaron en la misma muestra de sangre, que se conservó a  $-80^{\circ}\text{C}$ , 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 ( $\pm 1$  puntos en relación con el nivel de estudios) según lo descrito anteriormente<sup>14</sup>.

### Seguimiento y resultados clínicos

Todos los pacientes fueron objeto de un seguimiento a intervalos regulares, con visitas adicionales, según fuera necesario, en caso de descompensación<sup>13</sup>. 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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8676729>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8676729>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)