



Trabajo Fin de Máster

Biomarcadores y éxito de la ablación en fibrilación auricular: un análisis estadístico multivariante

Xiana Pombo Costal

Máster en Técnicas Estadísticas

Curso 2025-2026

Propuesta de Trabajo Fin de Máster

Título en galego: Biomarcadores e éxito da ablación na fibrilación auricular: unha análise estatística multivariante
Título en español: Biomarcadores y éxito de la ablación en fibrilación auricular: un análisis estadístico multivariante
English title: Biomarkers and Ablation Success in Atrial Fibrillation: A Multivariate Statistical Analysis
Modalidad: Modalidad B
Autora: Xiana Pombo Costal, Universidade de Vigo
Director: César Sánchez Sellero, Universidad de Santiago de Compostela
Tutor: Francisco Reyes Santías, Fundación Instituto de Investigación Sanitaria (FIDIS)
Breve resumen del trabajo: Analizamos NT-proBNP y ANP en pacientes con fibrilación auricular, su relación con variables clínicas y biomarcadores metabólico-adiposos (FABP4, leptina), identificando perfiles clínico-bioquímicos y su asociación con el éxito de la ablación.

Don César Sánchez Sellero, Profesor Titular de Universidad de la Universidad de Santiago de Compostela, y don Francisco Reyes Santías de Fundación Instituto de Investigación Sanitaria (FIDIS), informan que el Trabajo Fin de Máster titulado

Biomarcadores y éxito de la ablación en fibrilación auricular: un análisis estadístico multivariante

fue realizado bajo su dirección por doña Xiana Pombo Costal para el Máster en Técnicas Estadísticas. Estimando que el trabajo está terminado, dan su conformidad para su presentación y defensa ante un tribunal. Además, Don César Sánchez Sellero y doña Xiana Pombo Costal

☒ sí ☐ no

autorizan a la publicación de la memoria en el repositorio de acceso público asociado al Máster en Técnicas Estadísticas.

En Vigo, a 17 de Julio de 2026.

El director:

Don César Sánchez Sellero

SANCHEZ
SELLERO, CESAR
ANDRES (FIRMA)

Firmado digitalmente por
SANCHEZ SELLERO, CESAR
ANDRES (FIRMA)
Fecha: 2026.07.17 13:25:49
+02'00'

La autora:

Doña Xiana Pombo Costal



El tutor:

Don Francisco Reyes Santías

REYES
SANTIAS
FRANCISCO
- 33245231L

Firmado
digitalmente por
REYES SANTIAS
FRANCISCO -
33245231L
Fecha: 2026.07.16
19:05:17 +02'00'

Declaración responsable. Para dar cumplimiento a la Ley 3/2022, de 24 de febrero, de convivencia universitaria, referente al plagio en el Trabajo Fin de Máster (Artículo 11, [Disposición 2978 del BOE núm. 48 de 2022](#)), **la autora declara** que el Trabajo Fin de Máster presentado es un documento original en el que se han tenido en cuenta las siguientes consideraciones relativas al uso de material de apoyo desarrollado por otros/as autores/as:

- Todas las fuentes usadas para la elaboración de este trabajo han sido citadas convenientemente (libros, artículos, apuntes de profesorado, páginas web, programas,...)
- Cualquier contenido copiado o traducido textualmente se ha puesto entre comillas, citando su procedencia.
- Se ha hecho constar explícitamente cuando un capítulo, sección, demostración,... sea una adaptación casi literal de alguna fuente existente.

Y, acepta que, si se demostrara lo contrario, se le apliquen las medidas disciplinarias que correspondan.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a mi familia, amigos y pareja por el apoyo que me han estado brindando durante todo el desarrollo de este trabajo. También a mis tutores y compañeras del máster, por los consejos y la ayuda. Pero sobre todo, gracias a Faker.

Índice general

Resumen	XI
Prefacio	XIII
1. Planteamiento del estudio y descripción de los datos	1
1.1. Contexto y motivación del estudio	1
1.2. Objetivos del trabajo	2
1.3. Diseño del estudio y origen de los datos	2
1.4. Variables consideradas	3
2. Caracterización clínica y bioquímica de la cohorte	5
2.1. Características clínicas de la cohorte	5
2.2. Descripción de los biomarcadores plasmáticos	8
2.3. Distribución de los biomarcadores	9
3. De la asociación bivariante a los perfiles de paciente	13
3.1. Relación entre NT-proBNP y ANP	13
3.2. Diferencias según las características de los pacientes	14
3.2.1. Perfil demográfico: sexo y edad	14
3.2.2. Estado cardíaco: ritmo, miocardiopatía y FEVI	16
3.2.3. Función renal	20
3.2.4. Perfil metabólico: índice de masa corporal	21
3.2.5. Tratamientos farmacológicos	23
3.2.6. Síntesis del apartado	25
3.3. Biomarcadores metabólico-adiposos	26
3.4. Modelos de regresión	27
3.4.1. Modelo clínico para NT-proBNP	29
3.4.2. Modelo completo para ANP	30
3.4.3. Validación de los modelos	31
3.4.4. Comparación entre los modelos de NT-proBNP y ANP	36
3.5. Análisis de componentes principales y formación de clústeres	38
3.5.1. Selección de las componentes principales	38
3.5.2. Interpretación de las componentes	40
3.5.3. Formación y caracterización de los clústeres	42
4. De los perfiles al desenlace clínico: el éxito de la ablación	49
4.1. Definición del éxito de la ablación y muestra analítica	49
4.2. Características de los pacientes según el éxito de la ablación	50
4.3. Relación entre los clústeres y el éxito	52
4.4. Modelo de regresión logística para el éxito de la ablación	54
4.5. Evaluación de la capacidad predictiva del modelo	56

4.5.1. Rendimiento del modelo en la muestra de ajuste	56
4.5.2. Validación interna del modelo	58
5. Del dato a la conclusión: una lectura conjunta	59
5.1. Síntesis de los principales hallazgos	59
5.2. Limitaciones y fortalezas	60
5.3. Conclusiones	61
A. Correlaciones estratificadas	63
B. Diagnóstico complementario de los modelos de regresión	69
Bibliografía	73

Resumen

Resumen en español

La fibrilación auricular es una arritmia frecuente cuya evolución clínica y respuesta a la ablación presentan una elevada heterogeneidad. En este trabajo analizamos conjuntamente información clínica y bioquímica para estudiar el comportamiento de los péptidos natriuréticos NT-proBNP y ANP y su relación con el éxito de la ablación a los seis meses. Partimos de una base integrada de 593 pacientes procedentes de dos cohortes clínicas. Aplicamos análisis descriptivos y bivariantes, modelos de regresión lineal múltiple, análisis de componentes principales, técnicas de agrupamiento y un modelo de regresión logística, cuya capacidad predictiva evaluamos mediante curvas ROC y validación cruzada. Los modelos ajustados indican que NT-proBNP y ANP comparten asociaciones con la edad, el ritmo al inicio del procedimiento, la función renal y la FEVI, aunque no reflejan exactamente la misma información clínica. FABP4 se asocia positivamente con ambos péptidos, mientras que leptina presenta una relación inversa específica con ANP tras el ajuste. El análisis multivariante identifica tres perfiles clínico-bioquímicos, con cierto solapamiento entre ellos; el perfil de mayor edad, peor función renal y mayor carga natriurética presenta una menor frecuencia de éxito. En el modelo logístico, la edad y la arritmia auricular al inicio se asocian independientemente con una menor probabilidad de éxito. La capacidad discriminativa es modesta y disminuye en la validación interna, por lo que el modelo tiene principalmente utilidad explicativa y exploratoria. Su uso para la predicción individual requeriría validación externa y la incorporación de información clínica adicional.

English abstract

Atrial fibrillation is a common arrhythmia characterized by substantial heterogeneity in clinical course and response to catheter ablation. This study jointly analyses clinical and biochemical information to investigate the behaviour of the natriuretic peptides NT-proBNP and ANP and their relationship with ablation success at six months. We use an integrated database comprising 593 patients from two clinical cohorts. Descriptive and bivariate analyses, multiple linear regression models, principal component analysis, clustering techniques, and logistic regression are applied, and predictive performance is assessed using ROC curves and cross-validation. The adjusted models indicate that NT-proBNP and ANP share associations with age, cardiac rhythm at the beginning of the procedure, renal function, and left ventricular ejection fraction, although they do not convey exactly the same clinical information. FABP4 is positively associated with both peptides, whereas leptin shows an inverse association specifically with ANP after adjustment. The multivariate analysis identifies three clinical-biochemical profiles with some overlap; the profile characterized by older age, poorer renal function, and higher natriuretic peptide levels has a lower ablation success rate. In the logistic model, older age and atrial arrhythmia at baseline are independently associated with a lower probability of success. Discriminative performance is modest and decreases after internal validation. Therefore, the proposed model is mainly useful for explanatory and exploratory purposes, while individual prediction would require external validation and additional clinical information.

Prefacio

El corazón ocupa un lugar central en la medicina, no solo por su función esencial para la vida, sino también por la complejidad de las enfermedades que pueden afectar a su funcionamiento. A pesar de los importantes avances alcanzados en el diagnóstico y tratamiento de las patologías cardiovasculares, siguen existiendo numerosos retos clínicos que hacen necesaria la búsqueda de nuevas formas de comprender, clasificar y tratar a los pacientes.

Dentro de este ámbito, la fibrilación auricular (FA) constituye una de las arritmias sostenidas más frecuentes en la práctica clínica. Su relevancia, además de deberse a su elevada prevalencia, también se basa en su asociación con complicaciones importantes, como el ictus, la insuficiencia cardíaca, la hospitalización y la mortalidad cardiovascular (Van Gelder et al., 2024) [1]. Por ello, la FA representa un problema clínico de gran interés, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo o comorbilidades cardiovasculares.

La fibrilación auricular se caracteriza por una activación eléctrica rápida y desorganizada de las aurículas, lo que provoca una contracción auricular ineficaz y un ritmo cardíaco irregular. Esta alteración puede afectar a la función hemodinámica del corazón y favorecer procesos de remodelado estructural y funcional. Además, su aparición y evolución dependen de la interacción de factores eléctricos, estructurales, inflamatorios y metabólicos. Variables como la edad, el sexo, la obesidad o la presencia de otras enfermedades cardiovasculares pueden modificar tanto la evolución clínica de la arritmia como la respuesta al tratamiento (Van Gelder et al., 2024) [1].

Entre las opciones terapéuticas disponibles, la ablación con catéter se ha consolidado como una estrategia relevante para el control del ritmo en pacientes seleccionados con fibrilación auricular. Sin embargo, la respuesta al procedimiento no es uniforme en todos los casos. Algunos pacientes mantienen una buena evolución tras el procedimiento, mientras que otros presentan recurrencias arrítmicas. Esta variabilidad pone de manifiesto la necesidad de estudiar qué características clínicas, funcionales o analíticas pueden estar relacionadas con el éxito de la ablación (Van Gelder et al., 2024) [1].

En este contexto, los biomarcadores plasmáticos aportan una perspectiva complementaria sobre el estado clínico del paciente. Los péptidos natriuréticos, como NT-proBNP y ANP, se relacionan con el estrés hemodinámico cardíaco y con el aumento de las presiones y volúmenes intracardíacos. En particular, NT-proBNP se utiliza habitualmente como apoyo en la evaluación de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, su interpretación debe realizarse con cautela, ya que sus concentraciones pueden verse influidas por características como la edad, la función renal, la fibrilación auricular o la obesidad (Mueller et al., 2019 [2]).

Este último aspecto tiene especial relevancia para el presente trabajo. La literatura describe que la obesidad puede asociarse con concentraciones más bajas de péptidos natriuréticos, incluso en presencia de insuficiencia cardíaca, lo que puede dificultar la interpretación de estos biomarcadores como indicadores aislados de compromiso cardíaco (Mueller et al., 2019 [2]). Al mismo tiempo, Rossi et al. (2000) [3] describen concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos en pacientes con fibrilación

auricular, lo que añade una dificultad adicional a su interpretación clínica.

Por esta razón, estudiamos de forma conjunta los péptidos natriuréticos y otros biomarcadores relacionados con el perfil metabólico-adiposo. La leptina y FABP4 son biomarcadores vinculados al tejido adiposo y al metabolismo, y pueden aportar información sobre el componente metabólico presente en pacientes con enfermedad cardiovascular. En este trabajo incorporamos ambos biomarcadores para estudiar si el componente metabólico-adiposo aporta información complementaria sobre el comportamiento de los péptidos natriuréticos y sobre la evolución de los pacientes tras la ablación.

A partir de este planteamiento, el presente Trabajo de Fin de Máster se desarrolla desde una doble perspectiva. En primer lugar, analizamos el comportamiento de los péptidos natriuréticos NT-proBNP y ANP frente al conjunto del perfil clínico y metabólico de los pacientes: estudiamos si ambos biomarcadores presentan un comportamiento similar o diferencial frente a variables clínicas como la edad, el índice de masa corporal, la presencia de miocardiopatía o determinados tratamientos farmacológicos, e incorporamos los biomarcadores de perfil metabólico-adiposo, FABP4 y leptina, para explorar si el componente metabólico aporta información adicional sobre los niveles de NT-proBNP y ANP una vez considerado dicho perfil clínico. De este modo, buscamos describir e interpretar el comportamiento de los péptidos natriuréticos dentro de un contexto clínico y metabólico conjunto.

En segundo lugar, en los pacientes remitidos a ablación, relacionamos esta misma información con la probabilidad de éxito del procedimiento, con el objetivo de valorar si aporta información pronóstica sobre la evolución tras la intervención. Así, integramos la información disponible para caracterizar de forma más completa a los pacientes con fibrilación auricular, tanto en la interpretación de sus biomarcadores como en su respuesta al tratamiento.

Capítulo 1

Planteamiento del estudio y descripción de los datos

En este capítulo presentamos el planteamiento general del trabajo y describimos el origen de los datos utilizados. En primer lugar, exponemos el contexto clínico y la motivación del estudio, señalando el aspecto que pretendemos abordar dentro de la literatura sobre péptidos natriuréticos y fibrilación auricular. A continuación, detallamos los objetivos específicos. Posteriormente, describimos el diseño del estudio, las bases de datos utilizadas y el proceso de integración que da lugar a la base analítica empleada en los capítulos siguientes. Finalmente, presentamos las variables consideradas y justificamos su selección de acuerdo con los objetivos planteados.

1.1. Contexto y motivación del estudio

Como señalamos en el Prefacio, la fibrilación auricular y los péptidos natriuréticos NT-proBNP y ANP constituyen el punto de partida clínico de este trabajo. La literatura sobre estos biomarcadores es extensa, aunque en general los estudios se centran principalmente en la interpretación de NT-proBNP en el contexto de la insuficiencia cardíaca, sin profundizar en su comparación sistemática con ANP, como el trabajo de Mueller et al. (2019) [2]. En este estudio incorporamos FABP4 y leptina como biomarcadores del componente metabólico-adiposo, con el fin de analizar su relación conjunta con los péptidos natriuréticos.

Situamos este trabajo en la intersección de ambas líneas. En primer lugar, analizamos conjuntamente NT-proBNP y ANP, de forma descriptiva y contrastando si ambos péptidos responden de igual manera ante el mismo perfil clínico y terapéutico, con el propósito de realizar una comparación directa dentro de una misma cohorte. En segundo lugar, incorporamos los biomarcadores metabólico-adiposos como variables explicativas dentro de los mismos modelos que se utilizan para los péptidos natriuréticos, para valorar si aportan información adicional una vez tenido en cuenta el perfil del paciente.

El componente metabólico-adiposo constituye un aspecto adicional que exploramos en este trabajo. La disponibilidad de dos bases clínicas con contextos distintos –pacientes con fibrilación auricular paroxística (WP1) y pacientes remitidos a ablación (WP2), descritas en la Sección 1.3– facilita el estudio de estas relaciones integrando dos contextos clínicos diferenciados.

Asimismo, la variabilidad en la respuesta a la ablación con catéter, descrita en pacientes con fibrilación auricular (Van Gelder et al., 2024) [1], justifica el uso de herramientas estadísticas para identificar posibles factores asociados a una mejor o peor evolución tras la intervención. Analizamos este aspecto con detalle en el Capítulo 4, utilizando la cohorte WP2, que reúne precisamente a los pacientes remi-

tidos a este procedimiento.

En este contexto, planteamos el trabajo como un análisis estadístico orientado a integrar información clínica, terapéutica y bioquímica en un único marco analítico, con el objetivo de comprender mejor el comportamiento conjunto de los péptidos natriuréticos en pacientes con fibrilación auricular y de valorar la aportación específica de los biomarcadores metabólico-adiposos una vez considerado el contexto clínico.

1.2. Objetivos del trabajo

El objetivo general de este Trabajo de Fin de Máster es analizar el comportamiento de los péptidos natriuréticos NT-proBNP y ANP en pacientes con fibrilación auricular, estudiando su relación con diversas variables de interés y, en los pacientes remitidos a ablación, con la probabilidad de éxito del procedimiento.

De forma específica, planteamos los siguientes objetivos:

- Caracterizar descriptivamente la cohorte de estudio a partir de la información clínica y bioquímica disponible.
- Analizar la relación entre NT-proBNP y ANP, valorando si ambos péptidos natriuréticos presentan un comportamiento similar o diferencial.
- Estudiar las diferencias en los niveles de NT-proBNP y ANP según variables clínicas relevantes, como la edad, el índice de masa corporal, la función renal o determinados tratamientos farmacológicos.
- Explorar la relación entre los péptidos natriuréticos y los biomarcadores de perfil metabólico-adiposo, principalmente FABP4 y leptina.
- Construir modelos de regresión para evaluar qué características clínicas y metabólicas se asocian de forma independiente con los niveles de NT-proBNP y ANP.
- Identificar perfiles clínico-bioquímicos de pacientes mediante técnicas multivariantes y analizar su relación con las variables clínicas y el resultado de la ablación.
- Analizar, en la cohorte de pacientes remitidos a ablación, si las variables clínicas y biomarcadores disponibles se relacionan con la probabilidad de éxito del procedimiento.

1.3. Diseño del estudio y origen de los datos

Planteamos este trabajo como un estudio observacional de carácter analítico, basado en la explotación estadística de bases de datos clínicas y bioquímicas previamente disponibles. Analizamos información ya recogida con el objetivo de estudiar el comportamiento de distintos biomarcadores plasmáticos en el contexto de la fibrilación auricular.

Los datos utilizados proceden de dos bases clínicas diferenciadas, denominadas WP1 y WP2, que corresponden a contextos clínicos distintos. La base WP1 incluye pacientes con fibrilación auricular paroxística, mientras que la base WP2 recoge pacientes con fibrilación auricular remitidos a ablación. Esta diferenciación es importante, ya que no todos los análisis tienen la misma interpretación clínica en ambas cohortes.

En concreto, realizamos los análisis descriptivos y los estudios de asociación entre biomarcadores y variables clínicas sobre la base conjunta cuando las variables están disponibles y son comparables. En

cambio, limitamos los análisis relacionados con el éxito de la ablación a los pacientes de WP2, ya que únicamente esta cohorte corresponde a pacientes remitidos a dicho procedimiento.

Las bases clínicas recogen información demográfica, antropométrica, cardiovascular, renal, funcional y terapéutica de los pacientes. Esta información se complementa con una base de cuantificación de biomarcadores plasmáticos, que incluye tanto péptidos natriuréticos como biomarcadores relacionados con el perfil metabólico-adiposo.

La integración de ambas fuentes de información da lugar a una base analítica conjunta orientada al estudio de la relación entre características clínicas, tratamientos y biomarcadores.

Integramos las bases mediante el identificador común de paciente, tras revisar la coherencia de los códigos y de las variables disponibles. A partir de esta integración construimos la base analítica utilizada en los capítulos posteriores. La base analítica inicial cuenta con un total de 593 pacientes, procedentes de la integración de la información clínica y de la base de cuantificación de biomarcadores. Dado el carácter observacional del estudio y la presencia de datos incompletos en algunas variables, el tamaño muestral puede variar entre análisis. Por ello, en cada tabla, contraste o modelo especificamos el número de observaciones utilizado cuando resulta necesario.

1.4. Variables consideradas

A partir de la base analítica integrada, seleccionamos las variables de interés para responder a los objetivos del estudio. Para seleccionarlás, atendemos tanto a su disponibilidad en las bases de datos como a su relevancia clínica en el contexto de la fibrilación auricular, los péptidos natriuréticos y la ablación.

Las variables principales del trabajo son los péptidos natriuréticos NT-proBNP, expresado en pg/ml, y ANP, expresado en ng/ml. Analizamos ambos como biomarcadores de interés cardiovascular, con el objetivo de estudiar su distribución, su relación entre sí y su comportamiento frente a distintas características clínicas. Incluimos también FABP4 y leptina, ambos expresados en ng/ml, como biomarcadores del perfil metabólico-adiposo. Como se muestra posteriormente en el Capítulo 2, sus distribuciones presentan asimetría, por lo que en los análisis consideramos tanto sus valores originales, para facilitar la interpretación clínica, como sus transformaciones logarítmicas, más adecuadas para el análisis estadístico.

Como variables clínicas generales incluimos la edad (años), el sexo y el índice de masa corporal (kg/m^2). Analizamos el IMC tanto como variable continua como de forma categórica, distinguiendo entre valores inferiores a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ y valores iguales o superiores a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, categoría utilizada para identificar a los pacientes con obesidad. También consideramos la función renal, aproximada mediante el aclaramiento de creatinina, expresado en ml/min , debido a su influencia sobre las concentraciones circulantes de los péptidos natriuréticos (Mueller et al., 2019) [2]. Igualmente, incorporamos el ritmo al inicio del procedimiento, diferenciando entre ritmo sinusal y arritmia auricular, ya que la presencia de fibrilación auricular puede asociarse con concentraciones más elevadas de estos biomarcadores (Mueller et al., 2019; Rossi et al., 2000) [2, 3].

Asimismo, incorporamos la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), expresada en porcentaje, como medida de la función sistólica ventricular y como una variable habitual en la caracterización de la insuficiencia cardíaca (McDonagh et al., 2021) [5]. Su inclusión contribuye a contextualizar los niveles de los péptidos natriuréticos en relación con la función cardíaca del paciente y valorar si una menor función sistólica se asocia con concentraciones más elevadas de NT-proBNP o ANP.

Otra variable clínica relevante es la presencia de miocardiopatía, utilizada en este estudio como indicador de insuficiencia cardíaca, de acuerdo con la definición proporcionada por el equipo clínico. Con esta variable valoramos cómo la insuficiencia cardíaca se relaciona con los niveles de NT-proBNP y ANP.

También consideramos variables terapéuticas, en concreto el tratamiento con sacubitrilo/valsartán y con inhibidores de la aldosterona. Sacubitrilo/valsartán es un tratamiento utilizado en el contexto de la insuficiencia cardíaca que combina un antagonista del receptor de angiotensina II con un inhibidor de la neprilisina. Este tratamiento puede modificar la interpretación de los péptidos natriuréticos y se ha relacionado con cambios en los niveles de NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardíaca (Mueller et al., 2019; Velazquez et al., 2019) [2, 4].

Por otra parte, los inhibidores de la aldosterona, también denominados antagonistas del receptor mineralocorticoide, incluyen fármacos como espironolactona o eplerenona. Estos tratamientos se emplean en pacientes con insuficiencia cardíaca y en determinados contextos de hipertensión resistente (Williams et al., 2015) [6]. Los incluimos en este estudio porque pueden identificar a pacientes con mayor complejidad cardiovascular y porque se han descrito cambios en los niveles de péptidos natriuréticos en pacientes tratados con espironolactona (Myhre et al., 2020; Ozkara et al., 2007) [7, 8].

Además de las variables clínicas y bioquímicas, se conserva la variable de grupo de estudio, que identifica la procedencia de cada paciente: WP1 o WP2. Esta variable se interpreta como una variable de diseño que distingue los dos contextos clínicos incluidos en la base integrada. Su uso contribuye a contextualizar los análisis descriptivos y a valorar posibles diferencias entre cohortes que puedan condicionar la interpretación de los biomarcadores.

Finalmente, en la base de pacientes remitidos a ablación consideramos la variable de éxito del procedimiento como resultado clínico de interés. Esta variable, que se basa en la recurrencia de fibrilación auricular en la visita realizada seis meses después de la ablación, se utiliza en los análisis orientados a estudiar la probabilidad de éxito de la ablación y su posible relación con las características clínicas y bioquímicas disponibles.

Capítulo 2

Caracterización clínica y bioquímica de la cohorte

En este capítulo realizamos una caracterización descriptiva de la cohorte de estudio. Comenzamos describiendo las principales características de los pacientes, tanto en la muestra global como según el grupo de procedencia.

Después, resumimos la distribución de los biomarcadores considerados, diferenciando entre los péptidos natriuréticos NT-proBNP y ANP, que constituyen las variables principales del estudio, y los biomarcadores de perfil metabólico-adiposo FABP4 y leptina, incorporados como variables complementarias.

Por último, analizamos la distribución de estos biomarcadores en escala original y logarítmica, con el objetivo de valorar la presencia de asimetría y justificar el uso de transformaciones logarítmicas en los análisis posteriores.

2.1. Características clínicas de la cohorte

En esta sección caracterizamos la cohorte a partir de sus principales características clínicas y demográficas. La muestra está formada por 593 pacientes, procedentes de dos bases de datos: 111 pacientes del grupo WP1 y 482 pacientes del grupo WP2. La disponibilidad de información es elevada para la mayoría de las variables consideradas, aunque el tamaño muestral efectivo varía ligeramente según la variable analizada.

Dado que la base analítica integra pacientes procedentes de dos contextos clínicos distintos, presentamos la información tanto para la cohorte global como de forma estratificada según el grupo de estudio. De este modo, describimos la composición de WP1 y WP2 y contextualizamos la cohorte integrada utilizada en los análisis posteriores.

Comenzamos con las variables numéricas principales: la edad, el índice de masa corporal, el aclaramiento de creatinina y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Tabla 2.1: Resumen descriptivo de las variables clínicas numéricas en la cohorte global y según grupo de estudio.

Variable	Grupo	n	Media (DT)	Mediana [Q1; Q3]
Edad (años)	Total	588	64,6 (10,1)	65,0 [58,0; 71,0]
	WP1	108	72,3 (11,0)	74,0 [65,0; 81,0]
	WP2	480	62,8 (9,0)	63,0 [57,0; 69,0]
IMC (kg/m ²)	Total	580	29,7 (5,0)	29,2 [26,1; 32,4]
	WP1	108	28,6 (4,6)	28,3 [25,9; 30,2]
	WP2	472	30,0 (5,0)	29,4 [26,1; 32,7]
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Total	503	73,2 (18,3)	76,0 [62,0; 89,0]
	WP1	106	61,5 (22,3)	61,4 [46,3; 78,9]
	WP2	397	76,4 (15,7)	79,0 [68,7; 90,0]
FEVI (%)	Total	549	53,2 (12,5)	58,0 [46,0; 62,0]
	WP1	106	41,8 (14,3)	39,5 [30,0; 53,0]
	WP2	443	55,9 (10,2)	60,0 [50,0; 63,0]

Nota: DT: desviación típica; IMC: índice de masa corporal; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La Tabla 2.1 recoge diferencias descriptivas entre los grupos de estudio. Los pacientes de WP1 presentan una edad más elevada que los de WP2. WP1 presenta también un menor aclaramiento de creatinina, lo que indica una peor función renal. En cambio, el IMC presenta valores similares en ambas cohortes. Respecto a la FEVI, los pacientes de WP1 presentan valores claramente inferiores a los de WP2, con una mediana de 39,5 % frente a 60,0 %. Esta diferencia es coherente con el distinto contexto clínico de ambos grupos.

Completamos la caracterización con las principales variables categóricas de la cohorte, presentadas también de forma global y según el grupo de estudio. Para el IMC, además del resumen continuo recogido en la Tabla 2.1, utilizamos una clasificación dicotómica con un punto de corte de 30 kg/m² para distinguir a los pacientes con y sin obesidad.

Tabla 2.2: Resumen descriptivo de las variables clínicas categóricas en la cohorte global y según grupo de estudio.

Variable	Categoría	Total	WP1	WP2
Sexo	Varón	464 (78,6 %)	90 (81,8 %)	374 (77,9 %)
	Mujer	126 (21,4 %)	20 (18,2 %)	106 (22,1 %)
Ritmo al inicio	Ritmo sinusal	293 (50,1 %)	109 (100,0 %)	184 (38,7 %)
	Arritmia auricular	292 (49,9 %)	0 (0,0 %)	292 (61,3 %)
Miocardiopatía	No	327 (56,2 %)	13 (12,0 %)	314 (66,2 %)
	Sí	255 (43,8 %)	95 (88,0 %)	160 (33,8 %)
Sacubitrilo/valsartán	No	460 (80,3 %)	43 (40,6 %)	417 (89,3 %)
	Sí	113 (19,7 %)	63 (59,4 %)	50 (10,7 %)
Inhibidores de la aldosterona	No	424 (73,0 %)	36 (34,0 %)	388 (81,7 %)
	Sí	157 (27,0 %)	70 (66,0 %)	87 (18,3 %)
IMC	< 30 kg/m ²	330 (56,9 %)	78 (72,2 %)	252 (53,4 %)
	≥ 30 kg/m ²	250 (43,1 %)	30 (27,8 %)	220 (46,6 %)

Nota: Los resultados se expresan como número de pacientes y porcentaje dentro de cada grupo, calculado sobre los casos con información disponible para cada variable. IMC: índice de masa corporal.

La Tabla 2.2 recoge diferencias descriptivas relevantes entre los grupos de estudio. La proporción de mujeres es similar en WP1 y WP2, aunque en ambos grupos predominan los hombres. El ritmo al inicio, por su parte, presenta una distribución claramente diferente: todos los pacientes de WP1 con información disponible se encuentran en ritmo sinusal, mientras que en WP2 el 61,3 % presenta arritmia auricular.

También existen distinciones importantes en las variables relacionadas con la enfermedad cardiovas-

cular. La presencia de miocardiopatía es mucho más frecuente en WP1 que en WP2, al igual que el uso de sacubitrilo/valsartán y de inhibidores de la aldosterona. Estas diferencias son coherentes con el perfil clínico de WP1, formado en general por pacientes con insuficiencia cardíaca.

Respecto al IMC, la proporción de pacientes con IMC igual o superior a 30 kg/m^2 es mayor en WP2 que en WP1. Las diferencias observadas indican que WP1 y WP2 presentan perfiles clínicos distintos, especialmente en relación con el ritmo inicial, la presencia de miocardiopatía, el tratamiento cardiovascular y la función cardíaca.

Los porcentajes se calculan sobre el número de pacientes con información disponible en cada variable. Esta caracterización inicial contextualiza los análisis posteriores, en los que estudiamos si los niveles de NT-proBNP y ANP varían en función de estas características clínicas.

2.2. Descripción de los biomarcadores plasmáticos

Tras caracterizar la cohorte, describimos los biomarcadores plasmáticos en la muestra global y según el grupo de procedencia. Distinguimos los péptidos natriuréticos NT-proBNP y ANP, eje principal del capítulo, de los biomarcadores de perfil metabólico-adiposo FABP4 y leptina, incorporados como variables complementarias.

La estratificación por grupo sitúa sus distribuciones en el contexto clínico de procedencia.

Tabla 2.3: Resumen descriptivo de los biomarcadores plasmáticos en la cohorte global y según grupo de estudio.

Variable	Grupo	n	Media (DT)	Mediana [Q1; Q3]
NT-proBNP (pg/ml)	Total	558	993,8 (3341,0)	457,5 [168,2; 946,2]
	WP1	108	2308,2 (7219,9)	663,0 [245,8; 1801,2]
	WP2	450	678,4 (953,7)	444,0 [153,5; 818,5]
ANP (ng/ml)	Total	559	16,7 (29,0)	11,7 [6,5; 18,0]
	WP1	107	25,6 (61,0)	9,4 [5,3; 18,2]
	WP2	452	14,5 (11,9)	12,3 [7,0; 18,0]
FABP4 (ng/ml)	Total	559	21,7 (20,0)	16,6 [10,0; 27,8]
	WP1	108	27,6 (32,9)	18,0 [11,3; 32,7]
	WP2	451	20,3 (15,1)	16,0 [9,7; 26,3]
Leptina (ng/ml)	Total	558	19,4 (22,4)	12,3 [7,4; 21,6]
	WP1	108	21,1 (29,0)	12,5 [7,3; 22,8]
	WP2	450	19,0 (20,5)	12,3 [7,4; 21,5]

Nota: DT: desviación típica.

Como recoge la Tabla 2.3, la disponibilidad de información es muy similar para los cuatro biomarcadores, con datos disponibles en 558 o 559 pacientes en la cohorte global según la variable considerada. NT-proBNP presenta una elevada variabilidad, con una media claramente superior a la mediana, lo que sugiere una distribución asimétrica influida por valores altos. Esta asimetría destaca particularmente en WP1, donde la media de NT-proBNP es notablemente superior a la mediana.

ANP también presenta una media superior a la mediana, aunque esta diferencia es menos perceptible que en NT-proBNP. En la estratificación por grupo, la media de ANP es mayor en WP1 que en WP2, mientras que las medianas son más próximas, lo que sugiere que la diferencia puede estar influida por valores extremos en el grupo WP1. Así, el análisis descriptivo apunta a la presencia de asimetría en los péptidos natriuréticos, especialmente en NT-proBNP.

FABP4 y leptina también presentan diferencias entre media y mediana. FABP4 alcanza valores algo más elevados en WP1, mientras que la distribución de leptina es muy similar en ambos grupos. Estas diferencias justifican que, antes de estudiar las asociaciones con las características de los pacientes, examinemos con mayor detalle las distribuciones y valoremos el uso de transformaciones logarítmicas.

2.3. Distribución de los biomarcadores

Una vez descritos los biomarcadores de forma global y estratificada por grupo de estudio, analizamos con más detalle su distribución en la muestra completa. Este paso es necesario porque las diferencias entre media y mediana observadas en la Tabla 2.3 sugieren la presencia de asimetría, especialmente en NT-proBNP, pero también en los otros biomarcadores.

Consideramos la transformación logarítmica natural de NT-proBNP, ANP, FABP4 y leptina. Esta transformación reduce la influencia de valores elevados, mejora la representación gráfica de las variables y facilita el estudio posterior de asociaciones. Aun así, mantenemos los valores originales en las tablas descriptivas, ya que son los que conservan una interpretación clínica directa.

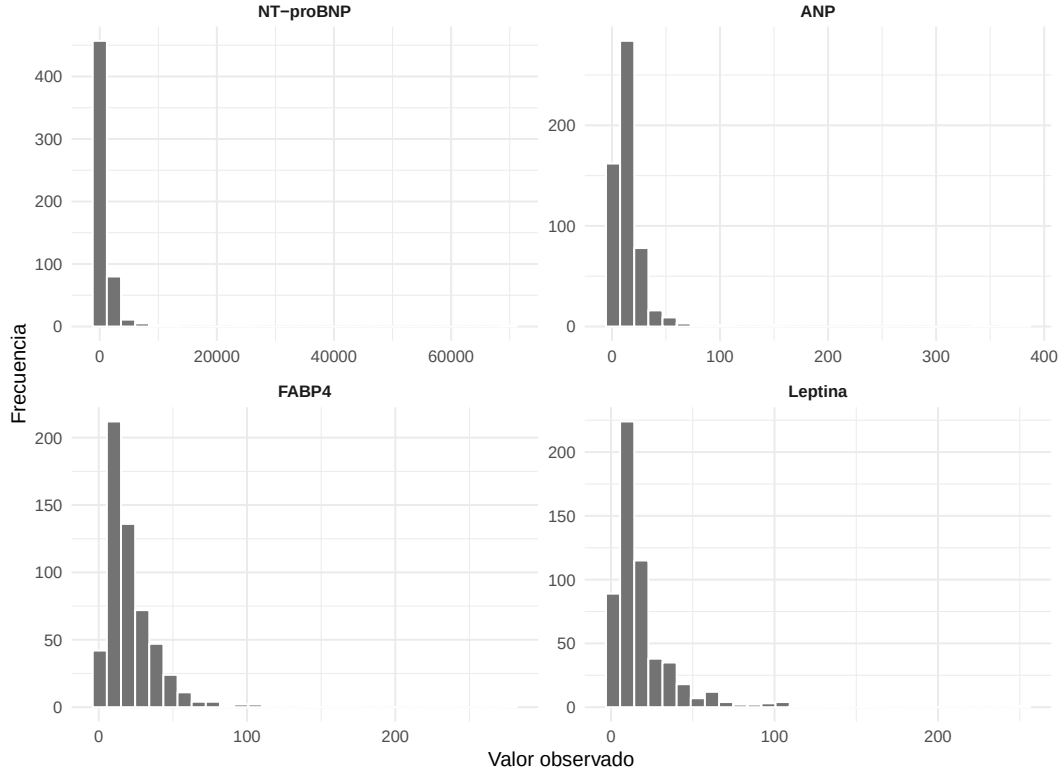


Figura 2.1: Distribución de los biomarcadores plasmáticos en escala original.

Como refleja la Figura 2.1, los biomarcadores presentan distribuciones asimétricas en escala original, con concentración de observaciones en valores bajos y presencia de valores elevados. Esta situación es particularmente evidente en NT-proBNP. En este biomarcador, la existencia de algunos valores extremadamente elevados amplía considerablemente el rango del eje horizontal y concentra visualmente la mayoría de las observaciones en los primeros intervalos. La representación pone de manifiesto la fuerte asimetría de la variable, aunque dificulta distinguir con detalle la forma de la distribución en la zona de mayor concentración de los datos. Este comportamiento también aparece, aunque de forma menos acusada, en ANP, FABP4 y leptina.

Esta asimetría debe tenerse en cuenta en las comparaciones posteriores, ya que los valores extremos pueden ejercer una influencia elevada sobre determinadas medidas y métodos estadísticos.

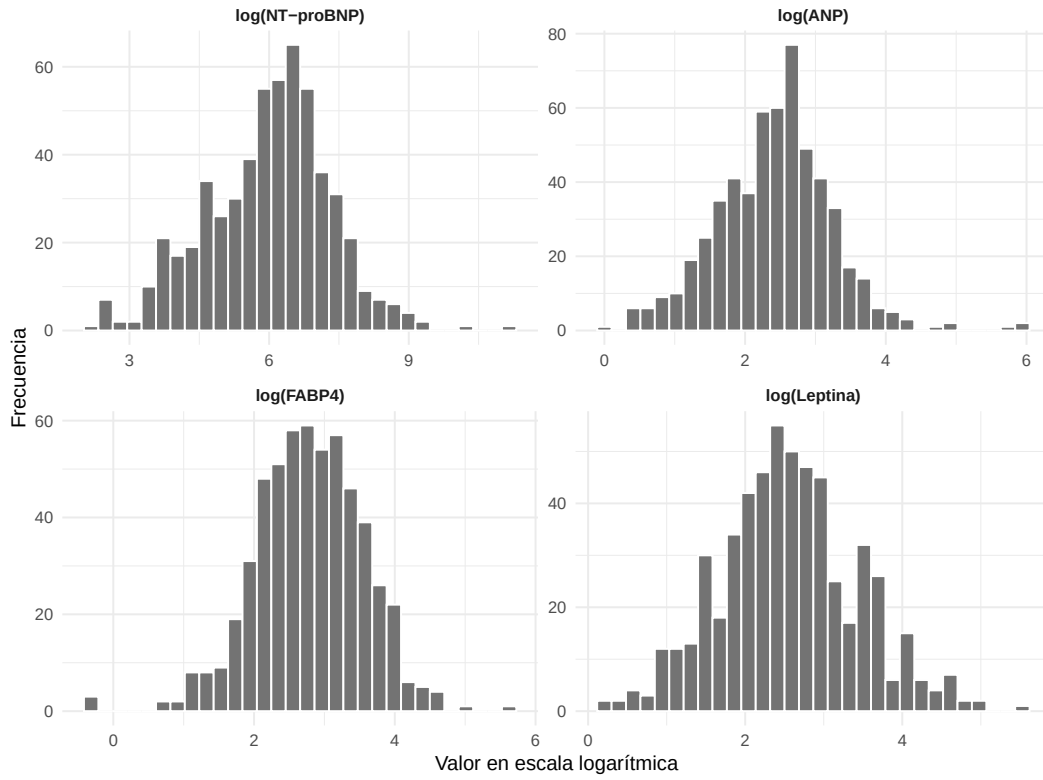


Figura 2.2: Distribución de los biomarcadores plasmáticos en escala logarítmica.

Tras aplicar la transformación logarítmica, las distribuciones presentan una forma visualmente más equilibrada, como refleja la Figura 2.2. Esta escala comprime los valores extremos sin eliminarlos, de forma que las comparaciones entre grupos de pacientes que realizamos en el Capítulo 3 reflejan diferencias generales entre los grupos y no quedan condicionadas por un número reducido de valores muy elevados. En los análisis posteriores utilizamos las variables transformadas en escala logarítmica.

Con la cohorte caracterizada y los biomarcadores descritos y transformados, en el Capítulo 3 estudiamos la relación entre NT-proBNP y ANP y comprobamos si ambos péptidos responden de la misma forma ante las características consideradas.

Capítulo 3

De la asociación bivariente a los perfiles de paciente

En este capítulo analizamos la relación entre los péptidos natriuréticos NT-proBNP y ANP y estudiamos qué características se asocian con sus niveles. Partimos de un análisis bivariente y avanzamos hacia un enfoque multivariante, en el que consideramos simultáneamente la información disponible.

Comenzamos explorando la relación entre ambos péptidos, ya que reflejan mecanismos fisiopatológicos relacionados, aunque no necesariamente equivalentes. Después, examinamos su comportamiento según las características de los pacientes y los tratamientos considerados. Incorporamos también FABP4 y leptina para valorar la posible aportación del componente metabólico-adiposo.

A continuación, ajustamos modelos de regresión múltiple para identificar los factores que mantienen una asociación independiente con los niveles de NT-proBNP y ANP. Finalmente, aplicamos un análisis de componentes principales y técnicas de agrupamiento para identificar perfiles clínico-bioquímicos entre los pacientes remitidos a ablación.

3.1. Relación entre NT-proBNP y ANP

Comenzamos analizando la relación entre NT-proBNP y ANP en la cohorte integrada para cuantificar la asociación global entre ambos péptidos. Dado que presentan distribuciones asimétricas, utilizamos sus transformaciones logarítmicas.

La Figura 3.1 muestra una relación positiva entre $\log(\text{ANP})$ y $\log(\text{NT-proBNP})$. La nube de puntos presenta una tendencia ascendente, aunque con cierta dispersión, lo que indica que los pacientes con valores más elevados de ANP tienden también a presentar valores más elevados de NT-proBNP.

La correlación de Spearman confirma la relación observada ($\rho = 0,571$; $p < 0,001$) e indica una asociación de magnitud moderada entre ambos péptidos. Como análisis complementario, la correlación de Pearson sobre las variables logarítmicas ofrece un valor similar ($r = 0,577$; IC del 95 %: [0,519; 0,630]), respaldando la consistencia del resultado.

La asociación observada indica que NT-proBNP y ANP están relacionadas de forma positiva, aunque no aportan información completamente equivalente. Por ello, analizamos en los apartados siguientes si ambos péptidos natriuréticos presentan el mismo comportamiento ante la variedad de características consideradas.

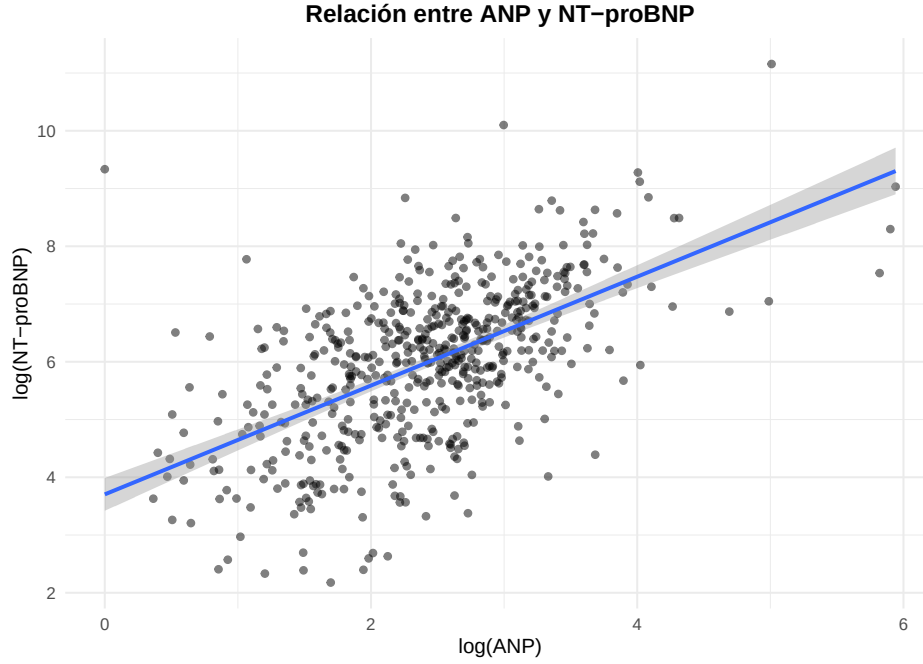


Figura 3.1: Relación entre $\log(\text{ANP})$ y $\log(\text{NT-proBNP})$.

3.2. Diferencias según las características de los pacientes

Una vez descrita la relación general entre NT-proBNP y ANP, nos preguntamos si ambos péptidos responden de igual manera ante el perfil clínico del paciente. Para contestar a esta cuestión, agrupamos las variables clínicas en cinco bloques: perfil demográfico; estado cardíaco; función renal; perfil metabólico; y tratamientos farmacológicos. Con esta organización comparamos las diferencias observadas sin asumir que todas estas dimensiones se relacionan del mismo modo con ambos biomarcadores.

Presentamos las medianas en escala original para conservar su interpretación clínica directa, pero realizamos los contrastes sobre las variables transformadas mediante el logaritmo. Utilizamos la prueba de Wilcoxon en las comparaciones entre dos grupos y la prueba de Kruskal–Wallis cuando consideramos tres categorías. Añadimos gráficos de densidad para examinar visualmente las diferencias entre las distribuciones.

3.2.1. Perfil demográfico: sexo y edad

Comenzamos con el sexo y la edad, dos características básicas que pueden relacionarse con las concentraciones de los péptidos natriuréticos.

La Tabla 3.1 refleja que las mujeres presentan niveles de NT-proBNP claramente más altos que los varones, una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En ANP, en cambio, la diferencia entre sexos es mucho más discreta y no alcanza significación ($p = 0,098$).

La Figura 3.2 ilustra este contraste: en NT-proBNP se aprecia un desplazamiento de la distribución de las mujeres hacia valores más elevados, mientras que en ANP las curvas correspondientes a ambos sexos aparecen ampliamente solapadas.

Tabla 3.1: Niveles de NT-proBNP y ANP según sexo.

Sexo	n	NT-proBNP (pg/ml)	ANP (ng/ml)
Mujer	126	688,00 [280,50; 1332,00]	12,69 [8,13; 20,56]
Varón	464	415,50 [140,50; 825,75]	11,32 [6,28; 17,66]

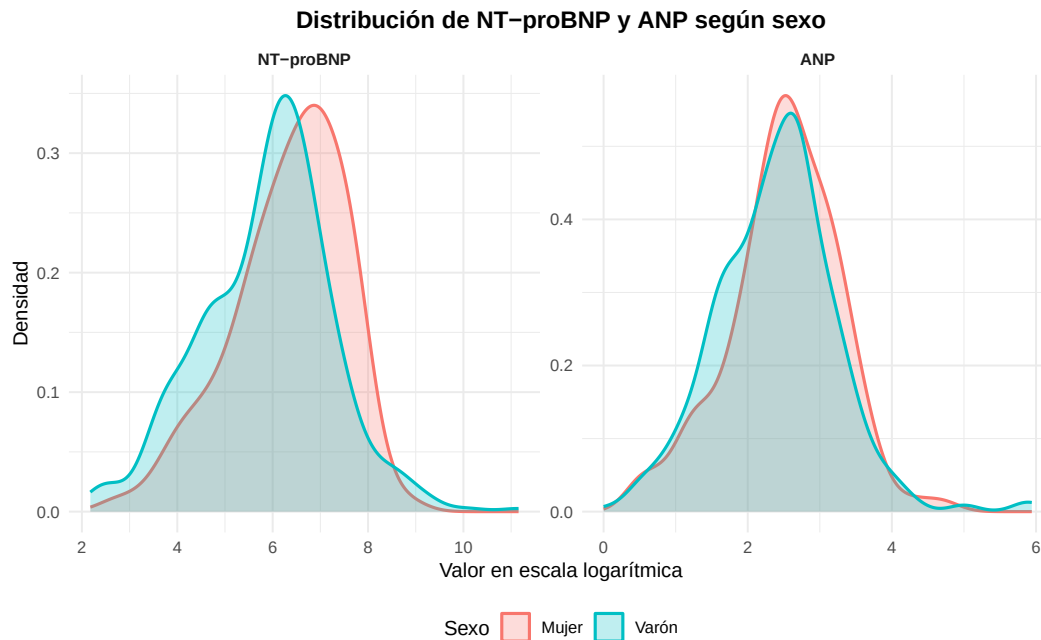


Figura 3.2: Distribución de NT-proBNP y ANP según sexo.

Para analizar la edad por grupos, utilizamos los cortes propuestos por Mueller et al. (2019) [2]: menores de 50 años, entre 50 y 75 años y mayores de 75 años (Tabla 3.2). NT-proBNP aumenta de forma marcada y progresiva con la edad, con diferencias significativas entre los tres grupos tras aplicar la corrección de Bonferroni. ANP también aumenta con la edad ($p = 0,007$), pero de forma menos escalonada: las diferencias se concentran en el grupo de mayores de 75 años, sin distinguirse claramente entre los pacientes más jóvenes y los de edad intermedia.

La Figura 3.3 evidencia este gradiente con claridad en NT-proBNP, cuya distribución se desplaza hacia la derecha a medida que aumenta la edad. En ANP, el desplazamiento es más sutil y las tres curvas presentan un mayor solapamiento. El reducido tamaño muestral del grupo de menores de 50 años aconseja interpretar la forma de su distribución con prudencia.

Tabla 3.2: Niveles de NT-proBNP y ANP según grupos de edad.

Grupo de edad	n	NT-proBNP (pg/ml), mediana [Q1; Q3]	ANP (ng/ml), mediana [Q1; Q3]
< 50 años	36	176,00 [54,90; 310,00]	9,30 [5,50; 14,29]
50–75 años	472	449,00 [168,25; 843,25]	11,67 [6,33; 17,55]
> 75 años	80	972,00 [419,00; 2117,75]	13,98 [8,97; 27,22]

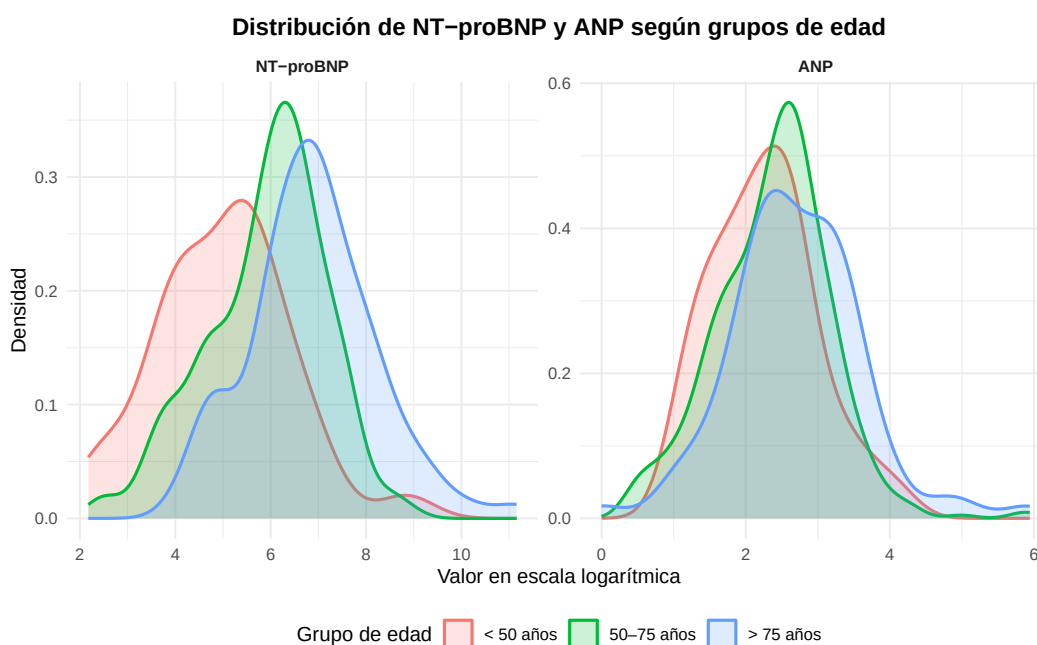


Figura 3.3: Distribución de NT-proBNP y ANP según grupos de edad.

La correlación de Spearman con la edad como variable continua (Tabla 3.8) confirma este matiz, con una asociación más marcada para NT-proBNP ($\rho = 0,377$) que para ANP ($\rho = 0,212$): la relación con la edad es más marcada para NT-proBNP que para ANP, en línea con lo observado al comparar los grupos de edad.

3.2.2. Estado cardíaco: ritmo, miocardiopatía y FEVI

En este apartado analizamos tres características relacionadas con el estado cardíaco del paciente: el ritmo al inicio del procedimiento, la presencia de miocardiopatía, utilizada en la base como indicador de insuficiencia cardíaca, y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como medida de la función sistólica ventricular. Consideramos estas características al interpretar las concentraciones de los péptidos natriuréticos, dada su relación con el estrés hemodinámico cardíaco (Mueller et al., 2019) [2].

Las diferencias más marcadas las encontramos según el ritmo inicial (Tabla 3.3). Los pacientes en arritmia auricular presentan concentraciones superiores de NT-proBNP y ANP respecto a aquellos en ritmo sinusal, con diferencias significativas en ambos casos ($p < 0,001$). La Figura 3.4 refleja este patrón, particularmente para NT-proBNP, cuya distribución se desplaza hacia valores más elevados en los pacientes con arritmia auricular. Este resultado es compatible con la influencia que la fibrilación auricular puede ejercer sobre las concentraciones de los péptidos natriuréticos (Mueller et al., 2019; Rossi et al., 2000) [2, 3]. Conviene señalar que, al tratarse de una comparación no ajustada, no podemos atribuir la diferencia observada exclusivamente al ritmo inicial.

Tabla 3.3: Niveles de NT-proBNP y ANP según el ritmo inicial.

Ritmo inicial	n	NT-proBNP (pg/ml), mediana [Q1; Q3]	ANP (ng/ml), mediana [Q1; Q3]
Ritmo sinusal	293	230,00 [92,00; 695,00]	9,02 [4,88; 14,48]
Arritmia auricular	292	623,00 [395,00; 1102,00]	14,31 [9,70; 21,14]

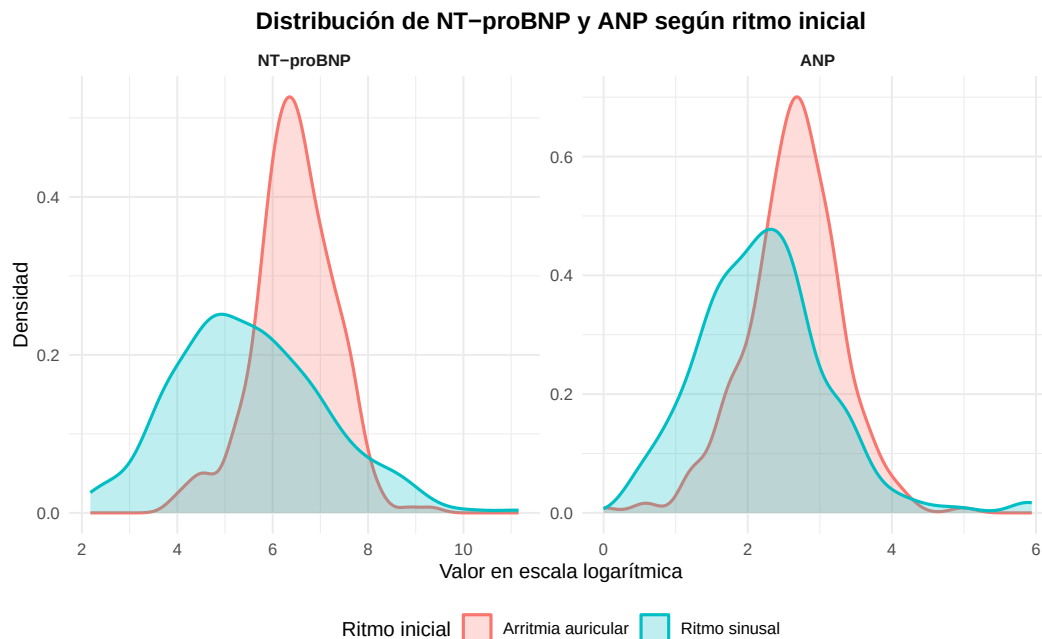


Figura 3.4: Distribución de NT-proBNP y ANP según el ritmo inicial.

La asociación con la miocardiopatía difiere entre ambos péptidos (Tabla 3.4). Los pacientes con miocardiopatía presentan concentraciones más elevadas de NT-proBNP ($p = 0,002$), mientras que en ANP no detectamos diferencias significativas entre grupos ($p = 0,130$). En la Figura 3.5, la distribución de NT-proBNP se sitúa en valores más elevados en los pacientes con miocardiopatía, mientras que las curvas de ANP aparecen ampliamente solapadas.

Tabla 3.4: Niveles de NT-proBNP y ANP según presencia de miocardiopatía.

Miocardiopatía	n	NT-proBNP (pg/ml), mediana [Q1; Q3]	ANP (ng/ml), mediana [Q1; Q3]
No	327	420,00 [141,25; 792,00]	12,60 [7,43; 18,10]
Sí	255	511,00 [194,75; 1297,00]	11,03 [6,03; 17,22]

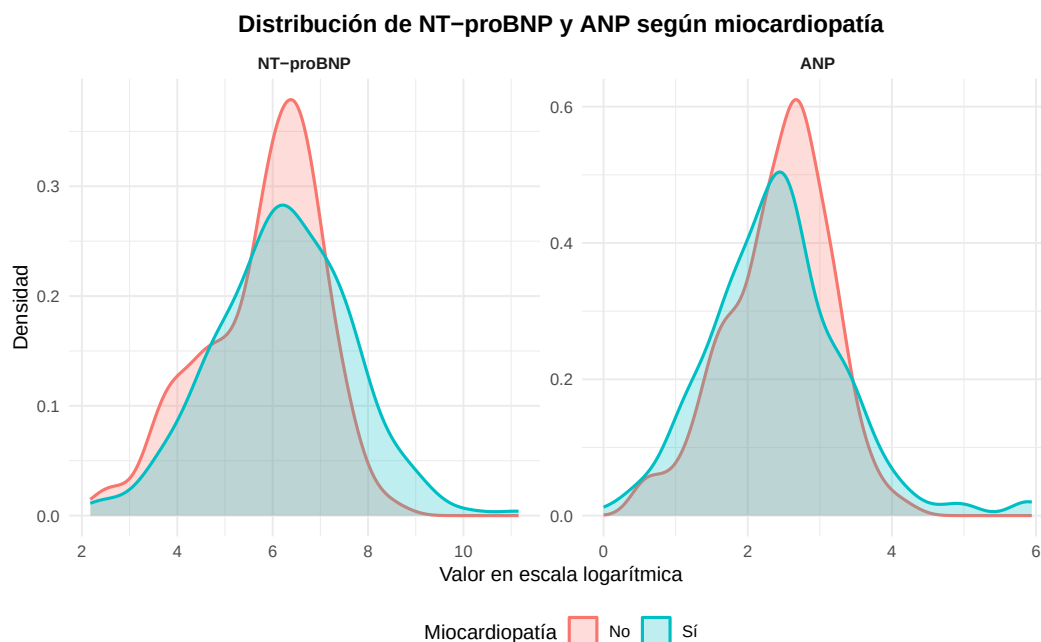


Figura 3.5: Distribución de NT-proBNP y ANP según presencia de miocardiopatía.

Para completar la caracterización del estado cardíaco, clasificamos la FEVI en tres categorías: FEVI reducida ($\leq 40\%$), FEVI ligeramente reducida (41–49%) y FEVI preservada ($\geq 50\%$), siguiendo la clasificación de McDonagh et al. (2021) [5]. Mediante esta categorización evaluamos si los niveles de NT-proBNP y ANP difieren según el grado de función sistólica ventricular. De forma complementaria, analizamos también la FEVI como variable continua.

A diferencia del ritmo y la miocardiopatía, la FEVI presenta una diferencia destacable entre los grupos de procedencia (Sección 2.1): los pacientes de WP1 presentan valores inferiores a los de WP2. Por ello, cualquier asociación observada entre la FEVI y los péptidos natriuréticos en la cohorte conjunta debe valorarse teniendo en cuenta esta diferencia entre cohortes.

Por categoría de FEVI, las concentraciones de NT-proBNP son más elevadas en los pacientes con FEVI reducida y disminuyen progresivamente en las categorías de FEVI ligeramente reducida y preservada (Tabla 3.5). La prueba de Kruskal–Wallis identifica diferencias globales entre los tres grupos ($p < 0,001$). Tras aplicar la corrección de Bonferroni, la diferencia se concentra entre los pacientes con FEVI reducida y aquellos con FEVI preservada ($p_{\text{ajustado}} < 0,001$), sin diferencias significativas entre la categoría intermedia y las otras dos.

Por su parte, ANP no presenta diferencias significativas entre las categorías de FEVI ($p = 0,803$), y sus medianas son relativamente similares entre los tres grupos. En la Figura 3.6, la distribución de NT-proBNP correspondiente a la FEVI reducida se desplaza hacia valores más elevados, mientras que las distribuciones de ANP registran un mayor solapamiento.

Tabla 3.5: Niveles de NT-proBNP y ANP según categoría de FEVI.

Categoría de FEVI	n	NT-proBNP (pg/ml), mediana [Q1; Q3]	ANP (ng/ml), mediana [Q1; Q3]
Reducida ($\leq 40\%$)	97	598,00 [288,00; 1874,00]	10,69 [6,60; 22,83]
Ligeramente reducida (41–49%)	62	494,00 [192,25; 1047,50]	10,75 [6,77; 15,81]
Preservada ($\geq 50\%$)	361	407,00 [128,00; 841,00]	12,32 [6,94; 18,13]

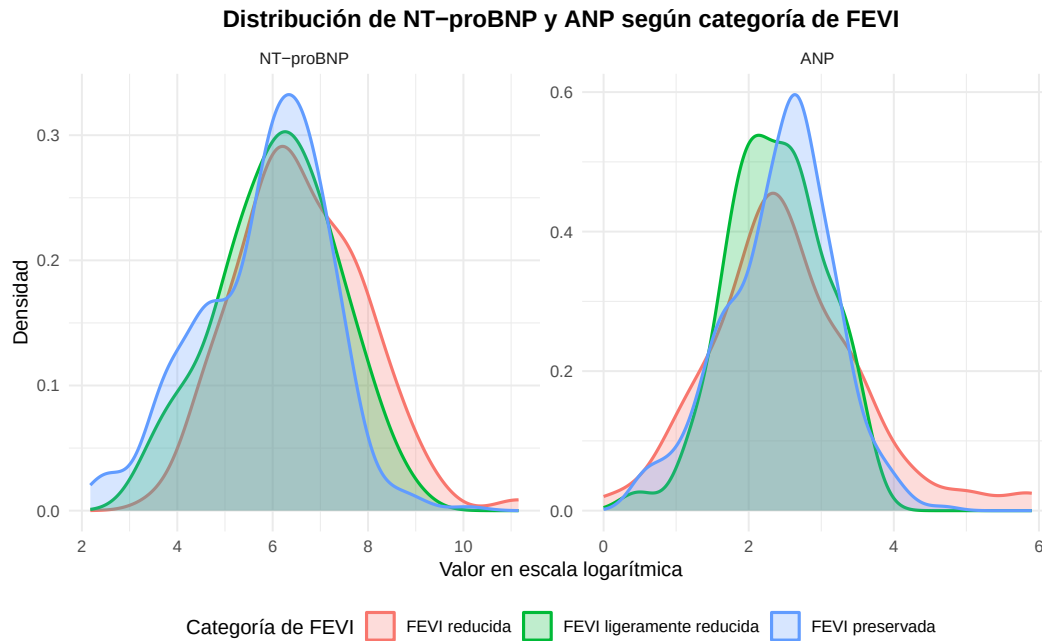


Figura 3.6: Distribución de NT-proBNP y ANP según categoría de FEVI.

El análisis realizado revela que las variables relacionadas con el estado cardiovascular no se asocian de igual manera con NT-proBNP y ANP. El ritmo al inicio del procedimiento muestra diferencias claras en ambos péptidos natriuréticos, con valores más elevados en los pacientes que se encuentran en arritmia auricular. Sin embargo, la miocardiopatía y la FEVI parecen relacionarse de forma más específica con NT-proBNP.

Por otra parte, ANP muestra un comportamiento menos diferenciado frente a la miocardiopatía y la función sistólica ventricular. La comparación entre ambos péptidos sugiere que, aunque NT-proBNP y ANP están relacionados entre sí, no responden exactamente igual a las distintas dimensiones del estado cardíaco del paciente. Esta diferencia se valora posteriormente en los modelos de regresión multiva-

riante, donde analizamos qué variables se asocian de forma independiente con cada péptido natriurético.

Al incorporar la FEVI como variable continua (Tabla 3.8), observamos una correlación inversa débil con NT-proBNP ($\rho = -0,180$; $p < 0,001$), lo que indica que valores más bajos de función sistólica ventricular tienden a asociarse con niveles más elevados de NT-proBNP. Sin embargo, no se aprecia una asociación relevante entre la FEVI y ANP ($\rho = -0,020$; $p = 0,645$). La relación observada es coherente con el análisis por categorías de FEVI.

3.2.3. Función renal

La función renal, aproximada mediante el aclaramiento de creatinina, puede condicionar las concentraciones circulantes de los péptidos natriuréticos y constituye un factor relevante para su interpretación clínica (Mueller et al., 2019) [2].

Para el análisis descriptivo, clasificamos a los pacientes utilizando un punto de corte de 60 ml/min (Tabla 3.6). Los pacientes con peor función renal presentan concentraciones más elevadas tanto de NT-proBNP como de ANP, con diferencias significativas en los dos casos ($p < 0,001$). La Figura 3.7 representa esta separación con claridad para NT-proBNP, cuya distribución se desplaza de forma evidente hacia valores logarítmicos más altos en el grupo con menor aclaramiento; en ANP el desplazamiento es perceptible pero más moderado.

Tabla 3.6: Niveles de NT-proBNP y ANP según función renal.

Función renal	n	NT-proBNP (pg/ml), mediana [Q1; Q3]	ANP (ng/ml), mediana [Q1; Q3]
Aclaramiento ≥ 60 ml/min	398	395,00 [133,00; 768,00]	10,66 [6,03; 16,32]
Aclaramiento < 60 ml/min	105	962,00 [416,00; 2313,50]	15,25 [10,15; 26,54]

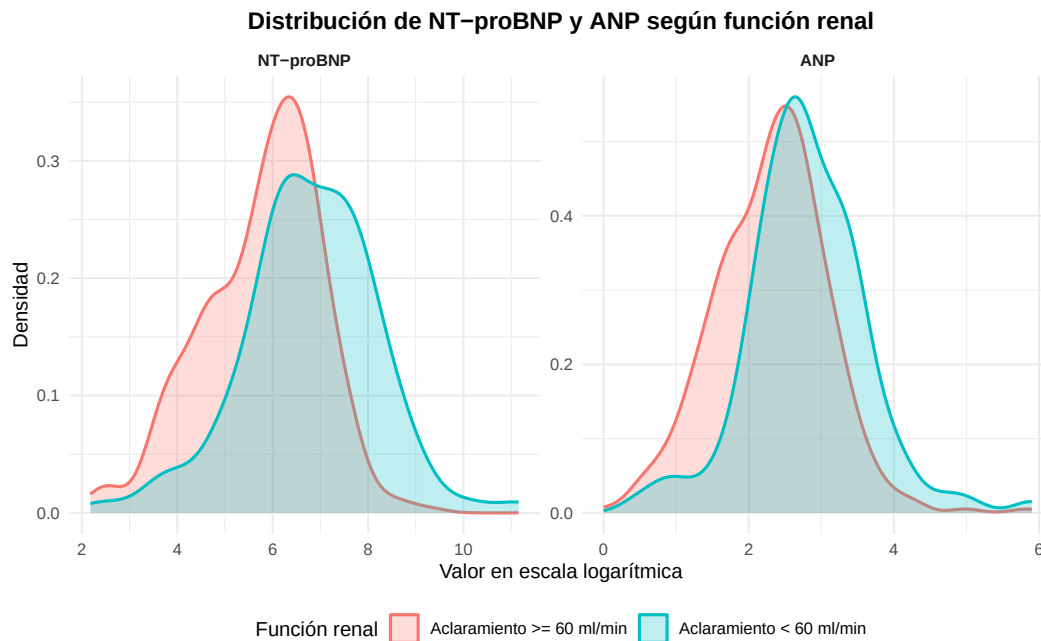


Figura 3.7: Distribución de NT-proBNP y ANP según función renal.

Al considerar el aclaramiento de creatinina como variable continua (Tabla 3.8), observamos correlaciones negativas con NT-proBNP ($\rho = -0,360$) y ANP ($\rho = -0,311$), ambas significativas ($p < 0,001$). Estas correlaciones indican que la relación con la función renal es gradual y no se limita al punto de corte utilizado para la comparación por grupos. La función renal constituye, por tanto, una de las características más consistentemente asociadas con ambos péptidos en la cohorte analizada.

3.2.4. Perfil metabólico: índice de masa corporal

En este apartado nos centramos en el índice de masa corporal. La obesidad se ha asociado con concentraciones más bajas de péptidos natriuréticos, una circunstancia que puede dificultar su interpretación clínica (Mueller et al., 2019) [2]. Para estudiar si esta relación se reproduce en nuestra cohorte, comparamos inicialmente a los pacientes con IMC inferior a 30 kg/m² y aquellos con IMC igual o superior a 30 kg/m². Las medianas de NT-proBNP y ANP son similares en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,940$ y $p = 0,637$, respectivamente). La Figura 3.8 respalda esta conclusión: las curvas de ambos grupos de IMC se solapan ampliamente, tanto para NT-proBNP como para ANP, sin un desplazamiento claro en ninguna dirección.

Tabla 3.7: Niveles de NT-proBNP y ANP según grupo de IMC.

Grupo de IMC	n	NT-proBNP (pg/ml), mediana [Q1; Q3]	ANP (ng/ml), mediana [Q1; Q3]
IMC < 30	330	459,00 [147,00; 966,00]	11,82 [6,33; 19,75]
IMC ≥ 30	250	469,00 [204,00; 874,00]	11,59 [6,78; 17,09]

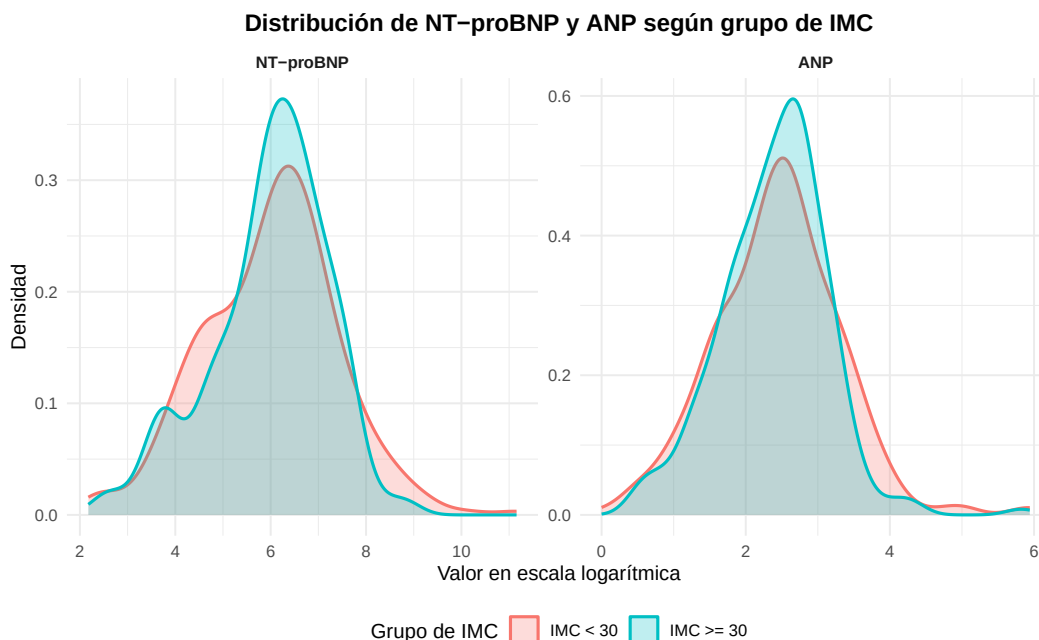


Figura 3.8: Distribución de NT-proBNP y ANP según grupo de IMC.

La ausencia de asociación se mantiene al analizar el IMC como variable continua (Tabla 3.8): la correlación de Spearman no muestra asociación relevante con ninguno de los dos péptidos ($\rho = 0,015$ para NT-proBNP; $\rho = -0,010$ para ANP), lo que sugiere que la falta de diferencias por grupos no depende únicamente del punto de corte utilizado.

En nuestra cohorte no reproducimos, por tanto, la relación inversa entre obesidad y péptidos natriuréticos descrita por Mueller et al. (2019) [2]. Una posible explicación es que el efecto del IMC no se manifieste de forma dicotómica ni lineal simple, sino que esté condicionado por fenómenos de confusión relacionados con otras variables clínicas, como la edad o la presencia de miocardiopatía. Por este motivo, en los modelos de regresión de la Sección 3.4 incluimos el IMC como variable continua y valoramos de forma complementaria los biomarcadores metabólico-adiposos FABP4 y leptina, que se analizan con mayor detalle en la siguiente sección.

La Tabla 3.8 resume las asociaciones entre las variables clínicas continuas y los péptidos natriuréticos.

Tabla 3.8: Correlaciones de Spearman entre variables clínicas continuas y péptidos natriuréticos.

Variable clínica	Péptido	n	ρ	p -valor
Edad	NT-proBNP	557	0,377	< 0,001
Edad	ANP	558	0,212	< 0,001
IMC	NT-proBNP	552	0,015	0,724
IMC	ANP	553	-0,010	0,811
Aclaramiento de creatinina	NT-proBNP	478	-0,360	< 0,001
Aclaramiento de creatinina	ANP	479	-0,311	< 0,001
FEVI	NT-proBNP	521	-0,180	< 0,001
FEVI	ANP	522	-0,020	0,645

Nota: n corresponde a los casos completos para cada par de variables.

3.2.5. Tratamientos farmacológicos

El tratamiento con sacubitrilo/valsartán plantea una dificultad particular de interpretación, ya que puede modificar las concentraciones de NT-proBNP, pero también identifica a pacientes con un perfil cardiovascular de mayor complejidad (Mueller et al., 2019; Velazquez et al., 2019) [2, 4]. Por ello, no podemos atribuir directamente la diferencia observada al tratamiento, ya que puede existir confusión por indicación.

En nuestra cohorte (Tabla 3.9), los pacientes tratados presentan una mediana de NT-proBNP superior a la de los no tratados, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,004$). ANP, en cambio, no muestra ese patrón —su mediana es incluso ligeramente inferior en el grupo tratado— y la diferencia no alcanza significación ($p = 0,167$). La Figura 3.9 refleja este contraste: la curva de NT-proBNP en pacientes tratados se desplaza hacia valores más altos, mientras que las curvas de ANP por grupo de tratamiento aparecen casi superpuestas.

Tabla 3.9: Niveles de NT-proBNP y ANP según tratamiento con sacubitrilo/valsartán.

Sacubitrilo/valsartán	n	NT-proBNP (pg/ml), mediana [Q1; Q3]	ANP (ng/ml), mediana [Q1; Q3]
No	460	444,00 [155,00; 834,00]	12,32 [6,88; 18,20]
Sí	113	518,00 [223,50; 1663,75]	10,04 [5,87; 15,52]

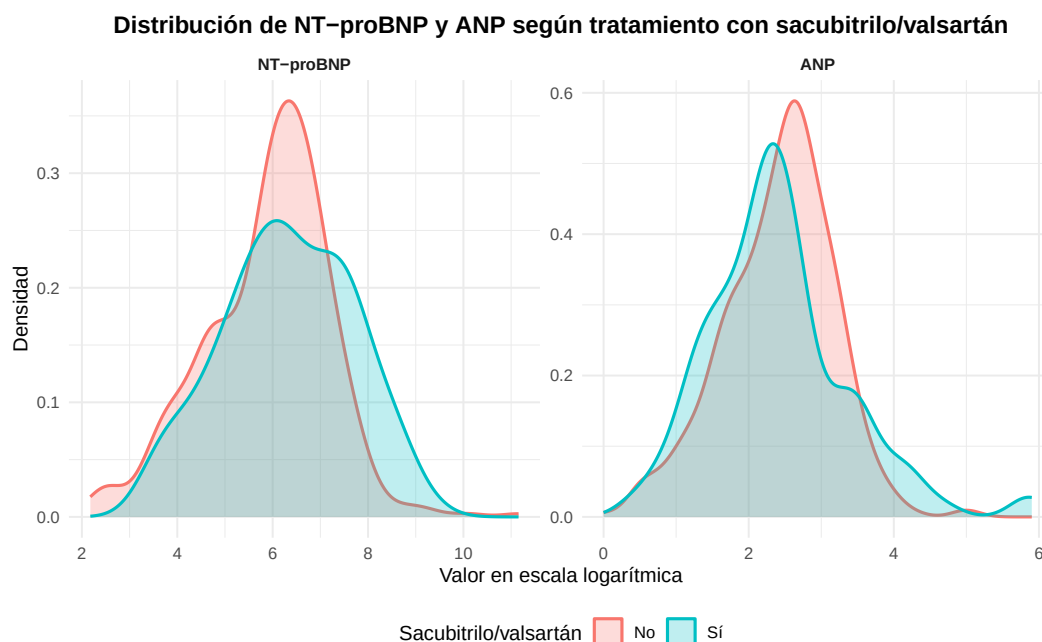


Figura 3.9: Distribución de NT-proBNP y ANP según tratamiento con sacubitrilo/valsartán.

El tratamiento con inhibidores de la aldosterona se incorpora por la misma razón que el anterior: identifica a pacientes con mayor carga cardiovascular o insuficiencia cardíaca. Estudios previos han descrito cambios en los niveles de péptidos natriuréticos durante el tratamiento con espironolactona (Myhre et al., 2020; Ozkara et al., 2007) [7, 8].

La Tabla 3.10 apunta en la misma dirección que con sacubitrilo/valsartán, aunque de forma más discreta: NT-proBNP es ligeramente más alto en los pacientes tratados, aunque la diferencia no alcanza significación estadística ($p = 0,052$). Tampoco observamos diferencias significativas en ANP ($p = 0,167$). La Figura 3.10 revela un solapamiento considerable entre curvas para ambos péptidos, coherente con la ausencia de diferencias concluyentes.

Tabla 3.10: Niveles de NT-proBNP y ANP según tratamiento con inhibidores de la aldosterona.

Inhibidores de la aldosterona	n	NT-proBNP (pg/ml), mediana [Q1; Q3]	ANP (ng/ml), mediana [Q1; Q3]
No	424	442,00 [155,00; 861,00]	12,30 [7,25; 17,98]
Sí	157	514,00 [203,00; 1163,00]	10,37 [5,86; 19,19]

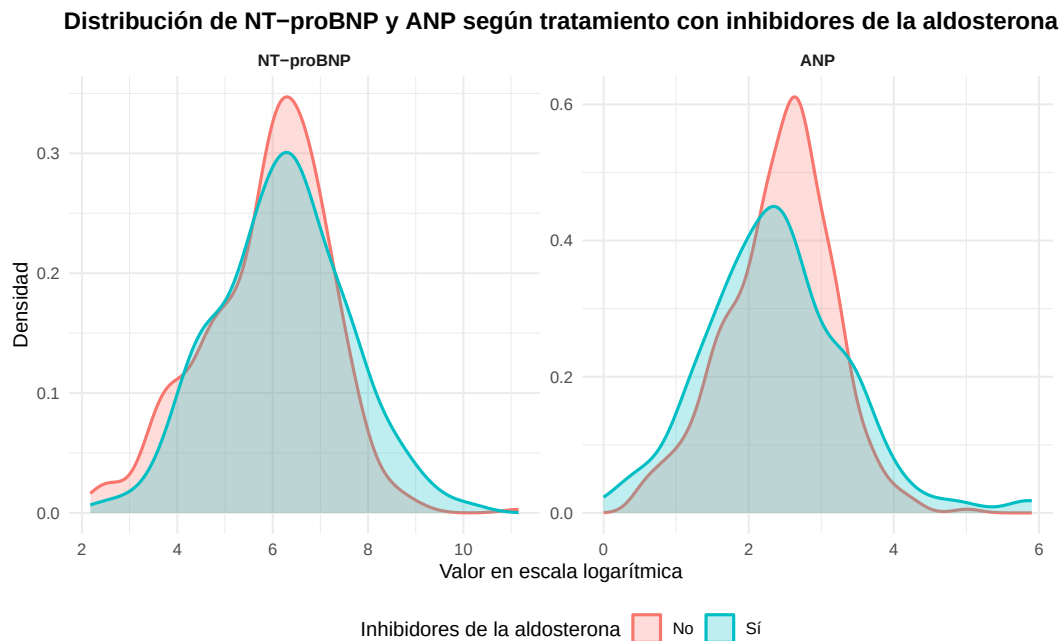


Figura 3.10: Distribución de NT-proBNP y ANP según tratamiento con inhibidores de la aldosterona.

En conjunto, las diferencias según el tratamiento son más evidentes para NT-proBNP que para ANP, especialmente en el caso de sacubitrilo/valsartán. No obstante, debido al carácter no ajustado de estas comparaciones, no podemos separar el posible efecto del tratamiento de las características clínicas que determinan su indicación. En la Sección 3.4 evaluamos estas asociaciones mediante modelos de regresión múltiple.

3.2.6. Síntesis del apartado

Al considerar conjuntamente los resultados anteriores, observamos que NT-proBNP y ANP comparan algunas asociaciones, pero no muestran un comportamiento idéntico. La edad, la arritmia auricular al inicio del procedimiento y el deterioro de la función renal se relacionan con concentraciones más elevadas de ambos péptidos.

La miocardiopatía y la FEVI muestran asociaciones más claras con NT-proBNP que con ANP. También observamos diferencias en NT-proBNP según el tratamiento con sacubitrilo/valsartán, aunque estas comparaciones deben interpretarse teniendo en cuenta la posible confusión por indicación. Para los inhibidores de la aldosterona, las diferencias son más discretas y no alcanzan significación estadística.

El IMC no presenta una asociación relevante con ninguno de los dos péptidos, tanto al analizarlo por categorías como de forma continua. Por tanto, en nuestra cohorte no reproducimos la relación inversa entre obesidad y péptidos natriuréticos descrita por Mueller et al. (2019) [2]. Esta discrepancia justifica que, en la sección siguiente, analicemos FABP4 y leptina como indicadores complementarios del componente metabólico-adiposo.

En definitiva, la evidencia anterior refuerza la idea de que, aunque NT-proBNP y ANP están relacionados entre sí (Sección 3.1), no aportan exactamente la misma información. En los apartados

posteriores evaluamos mediante modelos multivariantes qué asociaciones se mantienen tras ajustar por las demás covariables.

3.3. Biomarcadores metabólico-adiposos

En la Sección 3.2.4 comprobamos que el índice de masa corporal no se relaciona de forma relevante con NT-proBNP ni con ANP en esta cohorte, tanto al considerarlo por categorías como de forma continua. Por tanto, nuestros resultados no reproducen la relación inversa entre obesidad y péptidos natriuréticos descrita por Mueller et al. (2019) [2].

Para ampliar la caracterización de la adiposidad, incorporamos FABP4 y leptina como biomarcadores complementarios. Con ellos evaluamos si este componente aporta información adicional a la recogida mediante el IMC y si se relaciona de manera diferente con NT-proBNP y ANP.

Los resultados de la Tabla 3.11 indican que FABP4 mantiene correlaciones positivas y débiles con NT-proBNP y ANP, estadísticamente significativas en ambos casos. Para leptina, la correlación con NT-proBNP también es positiva, pero de magnitud muy reducida, mientras que con ANP es prácticamente nula. Por tanto, tampoco al utilizar estos biomarcadores encontramos la relación inversa entre adiposidad y péptidos natriuréticos descrita previamente.

Tabla 3.11: Correlaciones entre los péptidos natriuréticos y los biomarcadores metabólico-adiposos.

Péptido	Biomarcador metabólico-adiposo	n	ρ	p -valor
NT-proBNP	FABP4	557	0,207	< 0,001
NT-proBNP	Leptina	556	0,116	0,006
ANP	FABP4	558	0,211	< 0,001
ANP	Leptina	557	0,010	0,821

Estas correlaciones bivariantes pueden estar condicionadas por factores de confusión, ya que FABP4 y leptina también se relacionan con otras características clínicas y metabólicas. Para considerar simultáneamente estos factores, retomamos ambos biomarcadores en los modelos ajustados de la Sección 3.4.

Para complementar la Tabla 3.11, representamos estas relaciones en escala logarítmica (Figura 3.11), atendiendo tanto a su dirección como a la dispersión de los datos. En el caso de FABP4, la nube de puntos sigue una tendencia ascendente con ANP y NT-proBNP, aunque la variabilidad es considerable, de acuerdo con la baja magnitud de las correlaciones. Para leptina no distinguimos una tendencia clara con ANP; con NT-proBNP, la pendiente es ligeramente positiva, pero la dispersión continúa siendo elevada. Desde el punto de vista gráfico, la relación de FABP4 con los péptidos resulta más consistente que la de leptina.

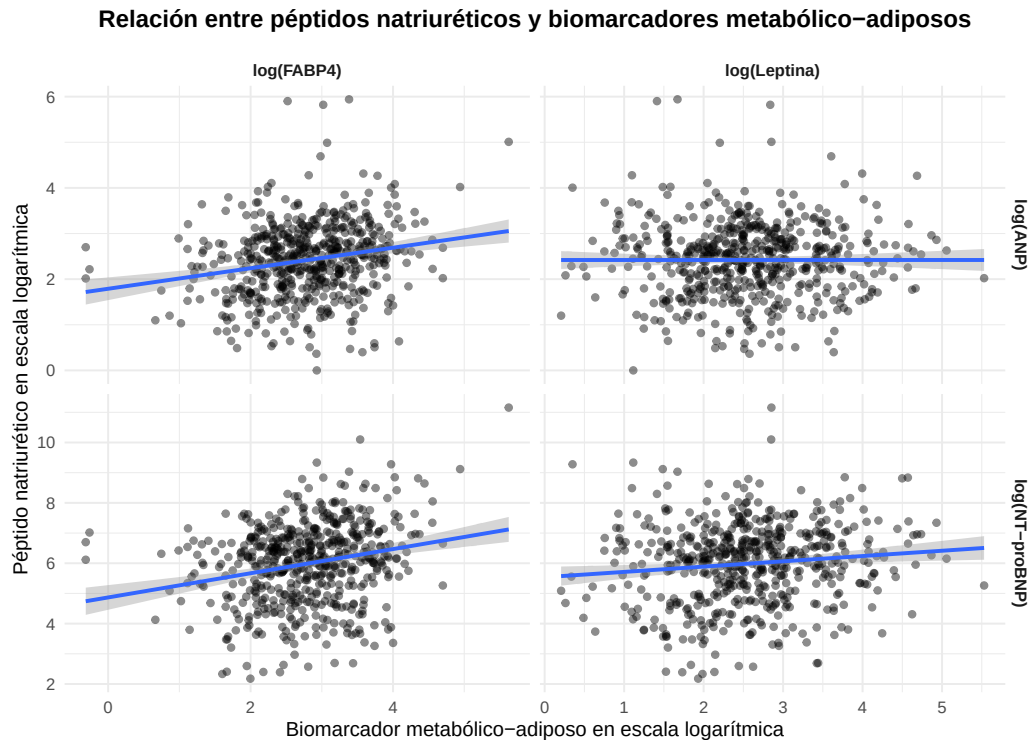


Figura 3.11: Relación entre los péptidos natriuréticos y los biomarcadores de perfil metabólico-adiposo.

Ampliamos este análisis mediante correlaciones de Spearman estratificadas, con el objetivo de comprobar si los resultados se mantienen en distintos grupos de pacientes (Tabla A.1, en el Apéndice A). FABP4 conserva correlaciones positivas de baja magnitud con NT-proBNP y ANP en la mayoría de los estratos. El resultado se repite en los grupos definidos por edad, ritmo inicial, sexo, miocardiopatía, función renal, IMC y FEVI.

Las correlaciones de leptina son menos uniformes. En el caso de ANP, son débiles y no significativas en la mayor parte de los estratos. Para NT-proBNP encontramos resultados significativos únicamente en algunos subgrupos, como los pacientes con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, aclaramiento de creatinina conservado o FEVI preservada. Además, entre los pacientes con FEVI reducida, la correlación entre leptina y NT-proBNP es inversa. Estas diferencias reflejan una mayor heterogeneidad que la identificada para FABP4.

El análisis bivalente tiene carácter exploratorio, debido al elevado número de comparaciones y al reducido tamaño muestral de algunos subgrupos. Por ello, evitamos interpretar de forma aislada las correlaciones estratificadas y retomamos FABP4 y leptina en los modelos de regresión de la siguiente sección, donde ajustamos por las demás covariables consideradas.

3.4. Modelos de regresión

En las secciones anteriores estudiamos por separado cómo se relacionan NT-proBNP y ANP con las características de los pacientes, los tratamientos y los biomarcadores metabólico-adiposos. Las comparaciones entre grupos y las correlaciones bivariantes ofrecen una primera aproximación, pero

no consideran simultáneamente los distintos factores que pueden intervenir en las concentraciones de ambos péptidos.

Por este motivo, ajustamos modelos de regresión lineal múltiple para estimar la relación de cada covariable con NT-proBNP y ANP manteniendo constantes las demás. Debido a la asimetría de sus distribuciones, utilizamos como variables respuesta $\log(\text{NT-proBNP})$ y $\log(\text{ANP})$. Asimismo, incorporamos FABP4 y leptina en escala logarítmica cuando forman parte de los modelos.

Para cada péptido construimos tres modelos de forma progresiva. El modelo clínico incluye la edad, el sexo, el ritmo al inicio del procedimiento, el IMC, la miocardiopatía, el aclaramiento de creatinina y la FEVI. El segundo modelo añade los tratamientos con sacubitrilo/valsartán e inhibidores de la aldosterona, mientras que el modelo completo incorpora también $\log(\text{FABP4})$ y $\log(\text{leptina})$. Ajustamos los tres modelos de cada péptido sobre el mismo conjunto de casos completos, de modo que las medidas de ajuste y las comparaciones entre modelos anidados resulten comparables. Con esta estrategia comprobamos si los tratamientos y los biomarcadores metabólico-adiposos aportan información adicional a la recogida por el modelo clínico.

Tomamos como categorías de referencia a las mujeres, los pacientes en ritmo sinusal, aquellos sin miocardiopatía y quienes no reciben cada uno de los tratamientos considerados. Para las variables continuas, el coeficiente representa el cambio esperado en el logaritmo del péptido por cada unidad de incremento, manteniendo constantes las demás covariables. Introducimos la FEVI por cada 10 puntos porcentuales para facilitar su interpretación clínica. Cuando tanto la respuesta como la variable explicativa están transformadas mediante el logaritmo, el coeficiente se interpreta como una elasticidad.

La Tabla 3.12 resume el ajuste obtenido en cada etapa mediante el R^2 ajustado y el AIC. Dentro de cada péptido, comparamos estas medidas para determinar si la incorporación de nuevos bloques mejora el modelo sin perder de vista el aumento de complejidad.

Tabla 3.12: Resumen del ajuste de los modelos de regresión por bloques.

Variable respuesta	Modelo	n	R^2 ajustado	AIC
$\log(\text{NT-proBNP})$	Clínico	442	0,455	1264
$\log(\text{NT-proBNP})$	Clínico + tratamientos	442	0,454	1266
$\log(\text{NT-proBNP})$	Completo	442	0,457	1266
$\log(\text{ANP})$	Clínico	443	0,215	979
$\log(\text{ANP})$	Clínico + tratamientos	443	0,216	981
$\log(\text{ANP})$	Completo	443	0,238	970

Los modelos de NT-proBNP explican una proporción mayor de variabilidad que los de ANP. Para $\log(\text{NT-proBNP})$, el modelo clínico alcanza un R^2 ajustado de 0,455 y un AIC de 1264. La incorporación de los tratamientos no mejora estos resultados ($p = 0,433$), y la adición posterior de FABP4 y leptina solo incrementa el R^2 ajustado hasta 0,457, sin reducir el AIC ni aportar una mejora estadísticamente significativa ($p = 0,143$).

Para $\log(\text{ANP})$, el modelo clínico obtiene un R^2 ajustado de 0,215 y un AIC de 979. La inclusión de

los tratamientos apenas modifica el ajuste ($p = 0,265$). Al incorporar FABP4 y leptina, el R^2 ajustado aumenta hasta 0,238 y el AIC disminuye de 981 a 970. La comparación entre los dos últimos modelos confirma que esta mejora es estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

De acuerdo con el R^2 ajustado, el AIC y las comparaciones entre modelos anidados, seleccionamos el modelo clínico como modelo final de log(NT-proBNP). Para log(ANP) elegimos el modelo completo, ya que FABP4 y leptina aportan información adicional una vez consideradas las demás covariables. En los apartados siguientes interpretamos sus coeficientes, evaluamos los principales supuestos de la regresión lineal y realizamos una lectura conjunta de ambos modelos.

3.4.1. Modelo clínico para NT-proBNP

Dado que la variable respuesta se encuentra transformada mediante el logaritmo natural, los coeficientes de las variables continuas no transformadas pueden interpretarse, tras su exponenciación, como cambios porcentuales aproximados en los niveles de NT-proBNP por cada unidad de incremento. En las variables categóricas, estos porcentajes representan la diferencia respecto a la categoría de referencia. Todas las interpretaciones corresponden a estimaciones ajustadas por las demás covariables incluidas en el modelo.

Tabla 3.13: Coeficientes del modelo final para log(NT-proBNP).

Variable	Coeficiente	IC 95 %	p -valor
Edad	0,040	[0,030; 0,050]	< 0,001
Varón frente a mujer	-0,317	[-0,552; -0,081]	0,008
Arritmia auricular	1,230	[1,030; 1,430]	< 0,001
IMC	0,000	[-0,020; 0,019]	0,988
Miocardiopatía	0,071	[-0,167; 0,309]	0,558
Aclaramiento de creatinina	-0,019	[-0,024; -0,013]	< 0,001
FEVI, por 10 puntos porcentuales	-0,280	[-0,371; -0,190]	< 0,001

Tras ajustar por las demás covariables, los coeficientes estadísticamente significativos corresponden a la edad, el sexo, el ritmo al inicio del procedimiento, el aclaramiento de creatinina y la FEVI. No encontramos evidencia de una relación independiente con el IMC ni con la miocardiopatía (Tabla 3.13).

El coeficiente de la edad es positivo. Cada año adicional equivale a un incremento aproximado del 4,1 % en NT-proBNP y, al considerar un intervalo de diez años, la diferencia estimada alcanza el 49,2 %.

Tomando a las mujeres como categoría de referencia, los varones presentan concentraciones ajustadas aproximadamente un 27,2 % inferiores, de modo que la diferencia observada en el análisis bivalente se mantiene tras ajustar por las demás covariables del modelo.

La mayor diferencia ajustada corresponde al ritmo inicial. Los pacientes en arritmia auricular tienen concentraciones de NT-proBNP aproximadamente un 242,1 % superiores a las de quienes se encuentran

en ritmo sinusal. En términos relativos, sus niveles son alrededor de 3,4 veces mayores.

El coeficiente del aclaramiento de creatinina es negativo. Cada incremento de 1 ml/min equivale a una disminución aproximada del 1,9 % en NT-proBNP. De forma equivalente, una reducción de 10 ml/min se traduce en concentraciones aproximadamente un 20,9 % superiores, manteniendo constantes las demás covariables.

La FEVI también tiene un coeficiente negativo. Por cada incremento de 10 puntos porcentuales, las concentraciones de NT-proBNP disminuyen aproximadamente un 24,4 %. En sentido inverso, una reducción de 10 puntos se corresponde con niveles aproximadamente un 32,3 % más elevados. La dirección estimada coincide con el análisis bivariente, en el que los pacientes con FEVI reducida registraban concentraciones superiores de NT-proBNP.

El IMC y la miocardiopatía no alcanzan significación estadística en el modelo ajustado. En el caso de la miocardiopatía, la diferencia detectada previamente entre grupos puede estar parcialmente vinculada a otras características cardiovasculares consideradas de manera simultánea, especialmente la FEVI, el ritmo inicial y la función renal. Esta interpretación no permite establecer una relación causal entre dichas variables.

3.4.2. Modelo completo para ANP

Interpretamos los coeficientes del modelo para $\log(\text{ANP})$ mediante el mismo procedimiento. Para las variables continuas y categóricas calculamos los cambios porcentuales a partir de los coeficientes exponenciados. En el caso de $\log(\text{FABP4})$ y $\log(\text{leptina})$, los coeficientes actúan como elasticidades y expresan el cambio porcentual en ANP ante un incremento del 1 % en cada biomarcador.

Tabla 3.14: Coeficientes del modelo final para $\log(\text{ANP})$.

Variable	Coeficiente	IC 95 %	<i>p</i> -valor
Edad	0,008	[0,001; 0,015]	0,031
Varón frente a mujer	-0,112	[-0,302; 0,078]	0,245
Arritmia auricular	0,521	[0,377; 0,666]	< 0,001
IMC	-0,016	[-0,033; 0,000]	0,055
Miocardiopatía	-0,127	[-0,308; 0,053]	0,166
Aclaramiento de creatinina	-0,012	[-0,016; -0,007]	< 0,001
FEVI, por 10 puntos porcentuales	-0,089	[-0,166; -0,012]	0,024
Sacubitrilo/valsartán	-0,126	[-0,354; 0,103]	0,281
Inhibidores de la aldosterona	-0,042	[-0,250; 0,165]	0,690
$\log(\text{FABP4})$	0,217	[0,099; 0,334]	< 0,001
$\log(\text{Leptina})$	-0,149	[-0,265; -0,033]	0,012

En el modelo completo para $\log(\text{ANP})$, los coeficientes estadísticamente significativos corresponden a la edad, el ritmo al inicio del procedimiento, el aclaramiento de creatinina, la FEVI, $\log(\text{FABP4})$ y $\log(\text{leptina})$. Las estimaciones están ajustadas por todas las covariables recogidas en la Tabla 3.14.

Cada año adicional de edad equivale a un incremento aproximado del 0,8 % en ANP. Al considerar un intervalo de diez años, la diferencia estimada es del 8,3 %.

Entre las comparaciones categóricas, la mayor diferencia corresponde al ritmo inicial. Los pacientes en arritmia auricular presentan concentraciones ajustadas de ANP aproximadamente un 68,4 % superiores a las de quienes se encuentran en ritmo sinusal.

El aclaramiento de creatinina tiene un coeficiente negativo. Cada incremento de 1 ml/min se corresponde con una disminución aproximada del 1,2 % en ANP, mientras que una reducción de 10 ml/min equivale a concentraciones alrededor de un 12,8 % superiores.

La FEVI mantiene una relación inversa de menor magnitud que la estimada para NT-proBNP. Un incremento de 10 puntos porcentuales equivale a una disminución aproximada del 8,5 % en ANP. En sentido contrario, una reducción de 10 puntos se corresponde con niveles aproximadamente un 9,3 % más elevados. Esta relación no era evidente en el análisis bivariante y surge al considerar simultáneamente las demás covariables. Por tanto, debemos interpretarla dentro del modelo ajustado y no como evidencia de causalidad.

Entre los biomarcadores metabólico-adiposos, $\log(\text{FABP4})$ tiene un coeficiente positivo. Un incremento del 1 % en FABP4 equivale a un aumento aproximado del 0,217 % en ANP. Una duplicación de FABP4 se corresponde con concentraciones de ANP alrededor de un 16,2 % superiores.

El coeficiente de $\log(\text{leptina})$ es negativo. Un incremento del 1 % en leptina equivale a una disminución aproximada del 0,149 % en ANP, mientras que su duplicación se corresponde con niveles alrededor de un 9,8 % inferiores. Esta dirección difiere del resultado bivariante, en el que la correlación entre leptina y ANP era prácticamente nula. Al incluir simultáneamente FABP4, leptina y las demás covariables, el coeficiente de leptina expresa su relación condicional con ANP para valores constantes del resto. El cambio de signo tras el ajuste no basta, por sí solo, para afirmar la existencia de un mecanismo de supresión ni establecer una relación causal.

El sexo, el IMC, la miocardiopatía y los dos tratamientos no alcanzan significación estadística. En particular, el valor de $p = 0,055$ del IMC no aporta evidencia suficiente para afirmar que mantenga una relación independiente con ANP en esta cohorte.

3.4.3. Validación de los modelos

Antes de comparar los modelos seleccionados, comprobamos si cumplen razonablemente los supuestos de linealidad, homocedasticidad y normalidad de los residuos. Estas condiciones afectan a la fiabilidad de los coeficientes, los contrastes y los intervalos de confianza presentados en las Secciones 3.4.1 y 3.4.2.

El cumplimiento de los supuestos no depende únicamente del coeficiente de determinación. El modelo de ANP explica una proporción limitada de la variabilidad, con un R^2 ajustado de 0,238 (Tabla 3.12). Este valor no implica por sí solo una especificación incorrecta, del mismo modo que un coeficiente de determinación elevado no garantiza la validez del modelo. En datos clínicos y biológicos, parte de la variabilidad individual puede deberse a factores no disponibles en la base analítica.

Consideramos razonable el supuesto de independencia porque cada observación corresponde a un paciente diferente y no existe una estructura secuencial entre ellos. También evaluamos la colinealidad

entre las variables explicativas, la linealidad, la homocedasticidad, la normalidad de los residuos y la presencia de observaciones potencialmente influyentes. Seguimos para ello los procedimientos descritos en los materiales del Área de Estadística e Investigación Operativa de la USC (2025) [9] y de Ginzo y Saavedra (2025) [10].

Colinealidad

Calculamos el factor de inflación de la varianza (VIF) para cada variable explicativa y adoptamos como referencia un valor superior a 5 para identificar posibles problemas de colinealidad. Esta comprobación resulta especialmente relevante en el modelo de ANP, donde incluimos simultáneamente FABP4 y leptina, dos biomarcadores que recogen dimensiones relacionadas de la adiposidad.

Tabla 3.15: Factores de inflación de la varianza (VIF) de los modelos finales para log(NT-proBNP) y log(ANP).

Variable explicativa	VIF modelo NT-proBNP	VIF modelo ANP
Edad	1,294	1,303
Sexo	1,119	1,425
Arritmia auricular	1,153	1,173
IMC	1,076	1,569
Miocardiopatía	1,618	1,837
Aclaramiento de creatinina	1,276	1,460
FEVI	1,560	2,247
Sacubitrilo/valsartán	—	2,137
Inhibidores de la aldosterona	—	2,079
log(FABP4)	—	1,825
log(leptina)	—	2,310

Todos los valores de la Tabla 3.15 se sitúan por debajo de 5. En el modelo de NT-proBNP, el máximo corresponde a la miocardiopatía, con un VIF de 1,618. En el modelo de ANP, el valor más alto es el de log(leptina), con 2,310, seguido de la FEVI, los tratamientos y log(FABP4). Estas cifras no indican problemas relevantes de colinealidad ni una pérdida importante de precisión atribuible a la dependencia entre las variables explicativas.

Residuos: linealidad y homocedasticidad

Para evaluar la linealidad y la homocedasticidad, representamos los residuos estandarizados frente a los valores ajustados y frente a las variables explicativas. Utilizamos diagramas de dispersión para las covariables continuas y diagramas de cajas para las categóricas. Además, examinamos los gráficos de escala-localización, que relacionan la raíz cuadrada del valor absoluto de los residuos estandarizados

con los valores ajustados. Una dispersión aproximadamente constante y sin estructuras sistemáticas respalda el supuesto de homogeneidad de la varianza.

En regresión múltiple, la representación de los valores observados frente a los ajustados ofrece una valoración global del ajuste. La inspección de los residuos respecto a cada covariable permite detectar curvaturas o cambios de dispersión vinculados específicamente a alguna de ellas.

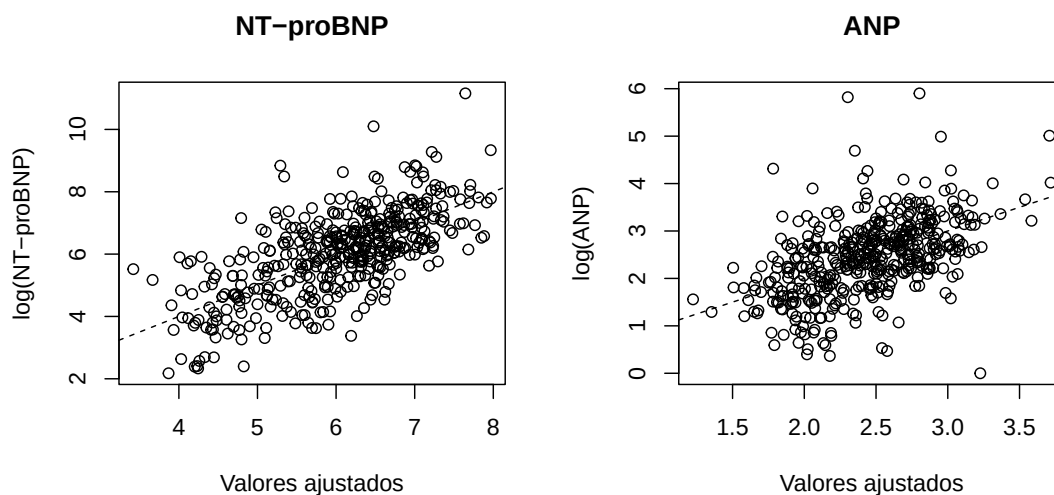


Figura 3.12: Valores observados frente a valores ajustados en los modelos finales para $\log(\text{NT-proBNP})$ y $\log(\text{ANP})$.

La Figura 3.12 refleja una relación creciente entre los valores observados y los ajustados en ambos modelos. La correspondencia es más estrecha para NT-proBNP, mientras que ANP registra una dispersión mayor. Esta diferencia es coherente con sus respectivos R^2 ajustados: 0,455 para NT-proBNP y 0,238 para ANP (Tabla 3.12).

Los gráficos de residuos frente a las covariables continuas se recogen en las Figuras B.1 y B.3, incluidas en el Apéndice B. En el modelo de NT-proBNP consideramos la edad, el IMC, el aclaramiento de creatinina y la FEVI; en el de ANP añadimos $\log(\text{FABP4})$ y $\log(\text{leptina})$. Los residuos se distribuyen alrededor de cero sin una estructura sistemática claramente vinculada a ninguna de estas variables. Aun así, aparecen algunos valores extremos y una dispersión algo más irregular en el modelo de ANP.

Para las covariables categóricas, los diagramas de cajas presentan un centrado similar y un amplio solapamiento entre categorías. En el modelo de NT-proBNP examinamos el sexo, el ritmo inicial y la miocardiopatía; en el de ANP incorporamos también los dos tratamientos. Las Figuras B.2 y B.4, incluidas en el Apéndice B, no reflejan diferencias suficientemente acusadas para considerar incumplido el supuesto de homocedasticidad.

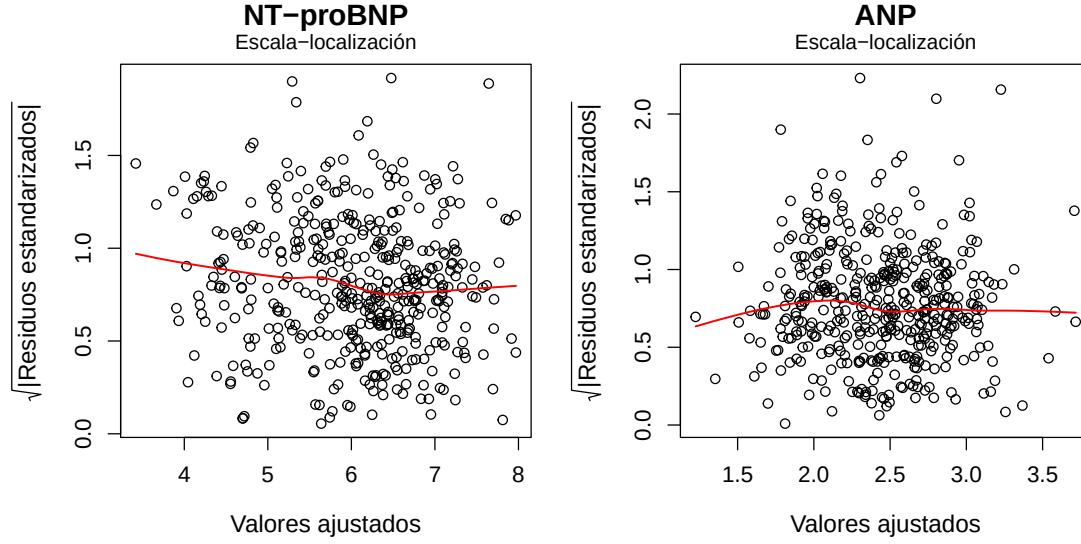


Figura 3.13: Gráficos de escala-localización en los modelos finales para $\log(\text{NT-proBNP})$ y $\log(\text{ANP})$.

El gráfico de escala-localización (Figura 3.13) completa esta valoración. En el modelo de NT-proBNP, la variabilidad residual cambia ligeramente a lo largo de los valores ajustados, pero la línea de suavizado no sigue una tendencia monótona acusada. En ANP, la dispersión es mayor y aparecen residuos más extremos. Los resultados apuntan a una heterogeneidad residual leve, más visible en el modelo de ANP, sin una estructura suficientemente intensa para invalidar los ajustes.

Normalidad de los residuos

Aplicamos el test de Shapiro-Wilk y examinamos los gráficos Q-Q de los residuos estandarizados. El estadístico W toma valores próximos a 1 cuando la distribución se aproxima a la normalidad. El p -valor, por su parte, puede detectar desviaciones pequeñas cuando el tamaño muestral es elevado, por lo que interpretamos ambos elementos de forma conjunta.

Para NT-proBNP obtenemos $W = 0,991$ ($p = 0,008$); para ANP, $W = 0,965$ ($p < 0,001$).

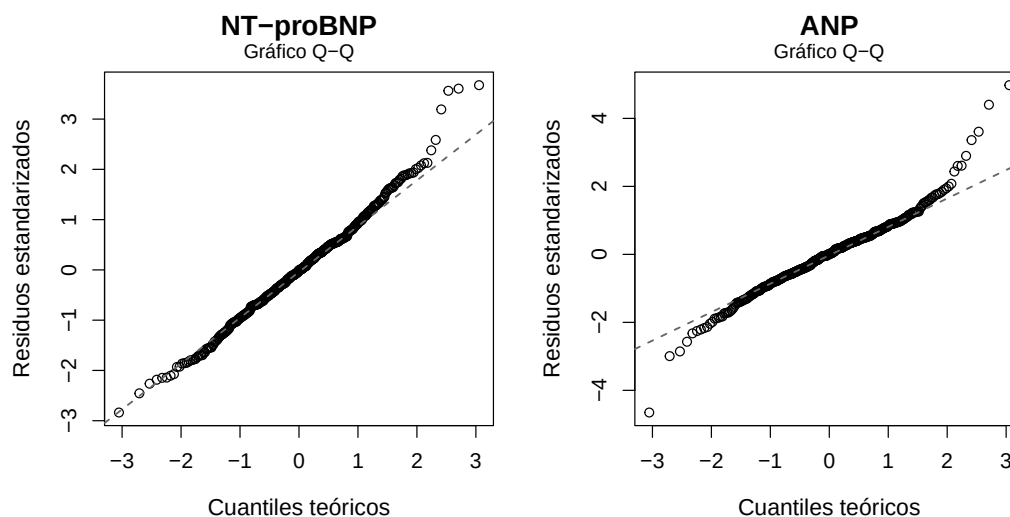


Figura 3.14: Gráficos Q-Q de los residuos estandarizados en los modelos finales para $\log(\text{NT-proBNP})$ y $\log(\text{ANP})$.

En el modelo de NT-proBNP, aunque el contraste de Shapiro-Wilk es formalmente significativo, el valor de W está muy próximo a 1, lo que indica una desviación de la normalidad de magnitud reducida. El gráfico Q-Q confirma esta impresión: la mayor parte de los residuos se alinea de forma muy próxima con la diagonal esperada bajo normalidad, y las desviaciones se concentran principalmente en los extremos de la distribución. Dado el tamaño muestral del modelo ($n = 442$), el test puede detectar desviaciones pequeñas que no necesariamente tienen una relevancia práctica importante para la interpretación de los coeficientes.

En el modelo de ANP, el valor de W se aleja algo más de 1 y el p -valor es considerablemente menor, lo que sugiere una desviación de la normalidad más destacada que en el caso de NT-proBNP. El gráfico Q-Q indica que la parte central de los residuos sigue razonablemente la diagonal, mientras que las desviaciones se concentran sobre todo en las colas, especialmente en los residuos más extremos. La normalidad de los residuos es razonablemente aceptable en la zona central de la distribución, aunque más limitada en los extremos.

La comparación entre ambos modelos indica que la distribución de los residuos se aproxima más a la normalidad en el modelo de NT-proBNP que en el de ANP. Dado que las principales desviaciones se concentran en las colas y que el tamaño muestral es amplio en ambos modelos, consideramos que estas desviaciones no invalidan los modelos, aunque deben tenerse en cuenta como una limitación al interpretar con máxima precisión los contrastes e intervalos de confianza, especialmente en el caso de ANP.

Observaciones influyentes

Por último, examinamos la posible presencia de observaciones atípicas o influyentes mediante el gráfico de residuos estandarizados frente al apalancamiento (*leverage*), con las curvas de distancia de Cook superpuestas.

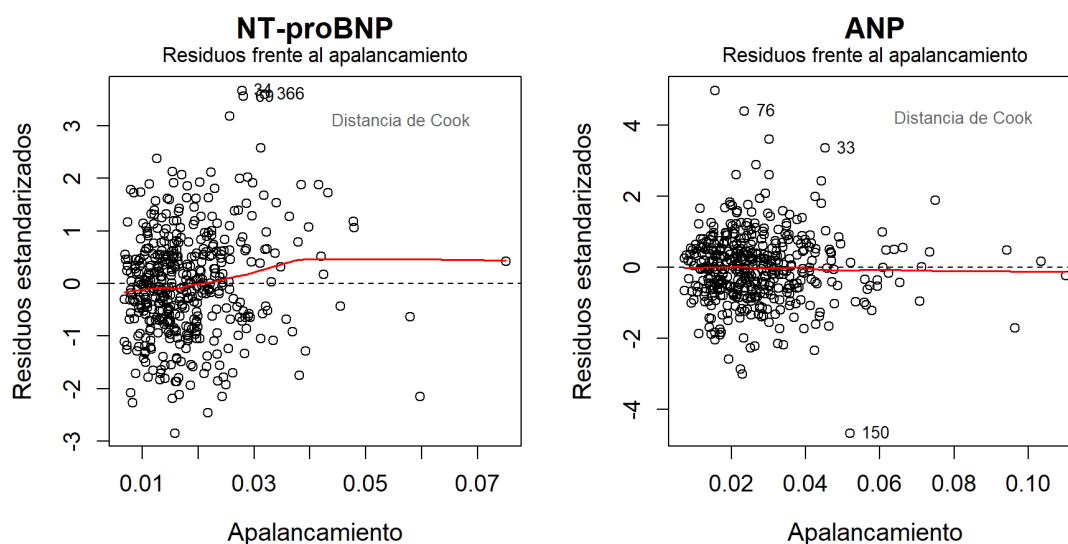


Figura 3.15: Residuos estandarizados frente al apalancamiento en los modelos finales para $\log(\text{NT-proBNP})$ y $\log(\text{ANP})$.

La distancia máxima de Cook es de 0,0534 en el modelo de NT-proBNP y de 0,0985 en el de ANP. Ambos valores se sitúan claramente por debajo de los criterios orientativos de 0,5 y 1 empleados para detectar observaciones potencialmente influyentes.

Aunque algunas observaciones presentan un apalancamiento relativamente elevado, las distancias de Cook obtenidas no indican que las estimaciones estén dominadas de forma desproporcionada por un único paciente o por un número muy reducido de observaciones.

La validación realizada respalda la fiabilidad de los modelos seleccionados en las Secciones 3.4.1 y 3.4.2: no detectamos problemas relevantes de colinealidad, los residuos no muestran desviaciones importantes de la linealidad, y ninguna observación parece dominar de forma desproporcionada las estimaciones. La principal salvedad es la desviación de la normalidad en el modelo de ANP –concentrada principalmente en las colas de la distribución– y cierta heterogeneidad de la varianza residual observada gráficamente, que conviene tener presente como una limitación a la hora de interpretar sus resultados con la máxima precisión. Estas comprobaciones aportan mayor solidez a la comparación entre ambos péptidos natriuréticos que se desarrolla a continuación.

3.4.4. Comparación entre los modelos de NT-proBNP y ANP

Una vez interpretados y validados los modelos seleccionados, comparamos las covariables compartidas para determinar qué relaciones aparecen en ambos péptidos y cuáles son más específicas. El modelo final de NT-proBNP es el clínico, mientras que el de ANP incluye también los tratamientos, FABP4 y leptina. Por este motivo, algunas variables solo figuran en el segundo.

En esta comparación atendemos a la dirección y la magnitud de los coeficientes, así como a la incertidumbre reflejada en sus intervalos de confianza.

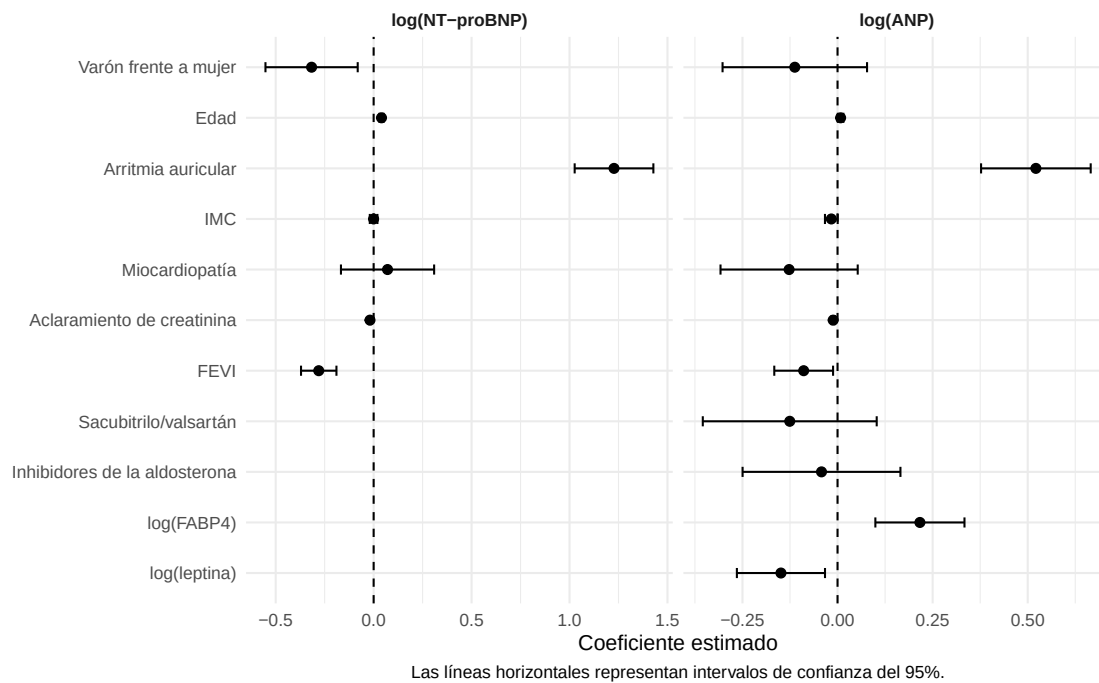


Figura 3.16: Coeficientes estimados e intervalos de confianza del 95 % en los modelos finales para $\log(\text{NT-proBNP})$ y $\log(\text{ANP})$.

La Figura 3.16 indica la dirección y la magnitud de las asociaciones estimadas en ambos modelos. La edad, el ritmo inicial, el aclaramiento de creatinina y la FEVI conservan la misma dirección en ambos modelos. Una mayor edad y la arritmia auricular se relacionan con concentraciones superiores, mientras que un mejor aclaramiento renal y una FEVI más alta se corresponden con niveles inferiores de los dos péptidos.

La magnitud de estas relaciones difiere entre modelos. La diferencia entre los pacientes en arritmia auricular y ritmo sinusal es mayor para NT-proBNP. La relación inversa con la FEVI también resulta más intensa en este péptido, mientras que para ANP es más reducida y solo se identifica después del ajuste multivariante.

El sexo alcanza significación estadística únicamente para NT-proBNP. Tomando a las mujeres como referencia, los varones registran concentraciones ajustadas inferiores. En ANP, el intervalo de confianza del coeficiente incluye el valor nulo. El IMC y la miocardiopatía tampoco aportan evidencia de una relación independiente en ninguno de los dos modelos finales.

FABP4 tiene un coeficiente positivo y leptina uno negativo cuando ambos se consideran simultáneamente. Su incorporación mejora el ajuste de ANP, mientras que no aporta una mejora relevante al modelo de NT-proBNP. Estos resultados indican que el componente metabólico-adiposo añade información principalmente para explicar la variabilidad de ANP.

La lectura conjunta de los modelos ajustados refuerza la conclusión planteada en la Sección 3.2: NT-proBNP y ANP comparten varias características relacionadas, pero no proporcionan información equivalente. NT-proBNP mantiene relaciones más intensas con el ritmo inicial, la FEVI y el sexo. ANP, además de relacionarse con la edad, el ritmo, la función renal y la FEVI, incorpora información adicional procedente de FABP4 y leptina. Por ello, la interpretación de ambos péptidos debe atender al conjunto de características del paciente y a las diferencias identificadas entre sus modelos.

3.5. Análisis de componentes principales y formación de clústeres

Tras estudiar por separado la relación de los péptidos natriuréticos con las características de los pacientes, los tratamientos y los biomarcadores metabólico-adiposos, analizamos si la combinación de esta información define perfiles diferenciados. Para ello, aplicamos un análisis de componentes principales (ACP), seguido de un análisis de clústeres, a los pacientes de la cohorte WP2 remitidos a ablación.

Seguimos el procedimiento multivariante descrito por Pateiro López y Sánchez Sellero (2024) [11]. Mediante el ACP sintetizamos un conjunto de variables potencialmente correlacionadas en un número menor de componentes ortogonales, ordenadas según la proporción de variabilidad explicada. Después, utilizamos las puntuaciones factoriales de los pacientes para estudiar la posible formación de agrupaciones con características clínicas y bioquímicas similares.

Como variables cuantitativas activas incluimos la edad, el índice de masa corporal, el aclaramiento de creatinina y las transformaciones logarítmicas de NT-proBNP, ANP, FABP4 y leptina. Con esta selección recogemos las principales dimensiones demográficas, antropométricas, renales y bioquímicas de interés, con especial atención a la relación entre los péptidos natriuréticos y los biomarcadores metabólico-adiposos.

Dado que las variables están expresadas en escalas y unidades diferentes, estandarizamos sus valores antes de realizar el ACP, lo que equivale a trabajar con la matriz de correlaciones. De este modo, su contribución depende de la estructura conjunta de los datos y no de la magnitud de las unidades de medida.

Como variables cualitativas suplementarias incorporamos el sexo, el ritmo al inicio del procedimiento, la presencia de miocardiopatía y los tratamientos con sacubitrilo/valsartán e inhibidores de la aldosterona. También mantenemos la FEVI como variable cuantitativa suplementaria. Estas variables no intervienen en la construcción de las componentes ni en la formación de los clústeres, sino que las utilizamos posteriormente para completar la caracterización de los perfiles identificados.

La decisión de mantener la FEVI como variable suplementaria responde al objetivo de definir las agrupaciones principalmente a partir de la información demográfica, antropométrica, renal y bioquímica. Después examinamos si los pacientes asignados a cada clúster difieren en su función sistólica ventricular.

También excluimos el éxito de la ablación tanto del ACP como de la formación de los clústeres. Así evitamos que el desenlace posterior condicione la definición de los perfiles. Su relación con las agrupaciones identificadas se analiza de forma independiente en el Capítulo 4.

3.5.1. Selección de las componentes principales

Realizamos el ACP sobre los pacientes de WP2 con información completa en las siete variables cuantitativas activas. De los 482 pacientes de la cohorte, 365 disponen de todos los datos necesarios y quedan incluidos en el análisis, lo que representa el 75,7%. La Tabla 3.16 recoge la proporción de variabilidad explicada por cada componente y su valor acumulado.

Tabla 3.16: Porcentaje de variabilidad explicado por las componentes principales.

Componente	Variabilidad explicada (%)	Variabilidad acumulada (%)
1	35,0	35,0
2	24,3	59,3
3	12,3	71,6
4	11,2	82,8
5	7,1	89,9
6	5,7	95,6
7	4,4	100,0

Las dos primeras componentes explican conjuntamente el 59,3 % de la variabilidad total y son las únicas con autovalores superiores a 1. La tercera añade un 12,3 % y eleva la variabilidad acumulada al 71,6 %, mientras que la cuarta situaría este porcentaje en el 82,8 %.

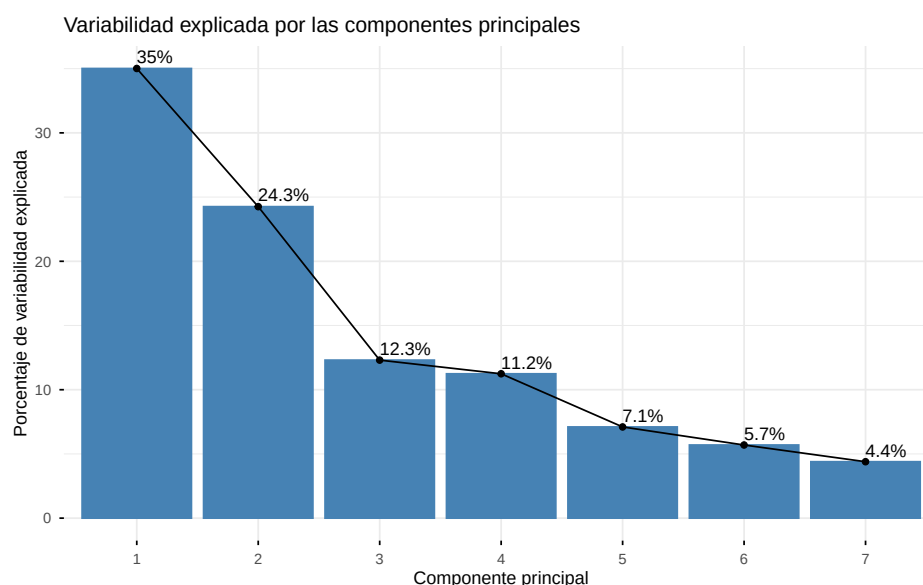


Figura 3.17: Porcentaje de variabilidad explicado por las componentes principales.

En la Figura 3.17, la disminución de la variabilidad explicada es especialmente marcada después de la segunda componente. Esta caída coincide con el criterio de Kaiser, que conserva las dos componentes con autovalores superiores a 1. La tercera, aunque queda por debajo de este umbral, recoge una dimensión diferenciada vinculada principalmente con la función renal, la edad y FABP4.

Conservamos las tres primeras componentes para describir e interpretar la estructura multivariante. De esta forma retenemos el 71,6 % de la variabilidad e incorporamos la dimensión específica recogida

por la tercera componente. La elección del número de componentes utilizado para formar los clústeres se realiza posteriormente, atendiendo a la calidad de las particiones obtenidas.

3.5.2. Interpretación de las componentes

Una vez seleccionadas las tres primeras componentes para describir la estructura multivariante, examinamos la posición y la dirección de las variables activas en los distintos planos factoriales.

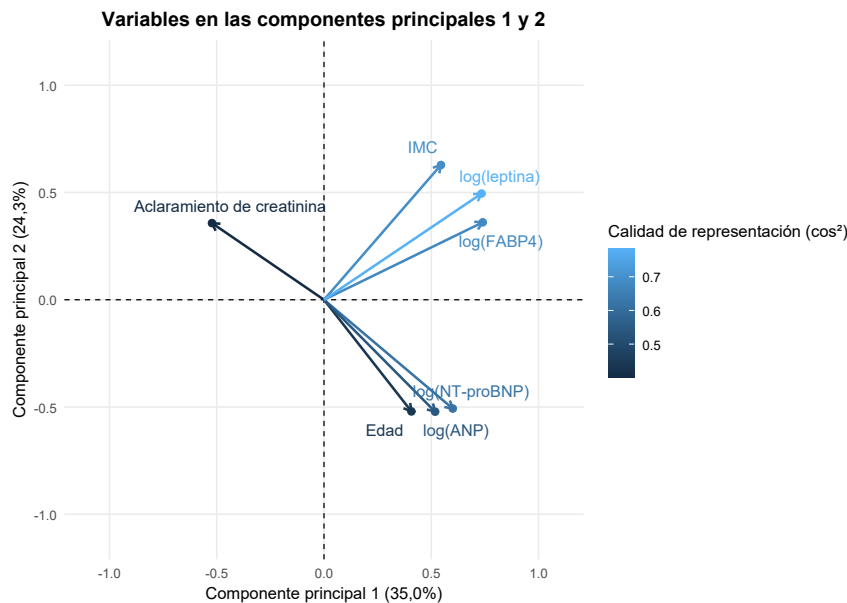


Figura 3.18: Representación de las variables activas en el plano definido por las dos primeras componentes principales.

La primera componente explica el 35 % de la variabilidad total. Según la orientación adoptada en la representación, en su extremo positivo se sitúan principalmente log(FABP4), log(leptina), log(NT-proBNP) y log(ANP), acompañados por el IMC y la edad. El aclaramiento de creatinina se proyecta en la dirección contraria.

Interpretamos esta componente como un gradiente cardiometabólico vinculado a la función renal. Las puntuaciones más elevadas corresponden a pacientes de mayor edad, con mayor IMC, concentraciones superiores de los biomarcadores metabólico-adiposos y de los péptidos natriuréticos, y menor aclaramiento de creatinina. En el extremo contrario se sitúan los pacientes con concentraciones más bajas de los biomarcadores y mejor función renal.

La segunda componente explica un 24,3 % adicional. En uno de sus extremos destacan el IMC, log(leptina), log(FABP4) y el aclaramiento de creatinina, mientras que la edad y los péptidos natriuréticos se proyectan en la dirección opuesta.

Este eje contrapone un perfil con mayor componente metabólico-adiposo y mejor función renal frente a otro de mayor edad y concentraciones más elevadas de NT-proBNP y ANP. La disposición de

las variables indica que las dimensiones metabólico-adiposa y natriurética no se superponen completamente en la cohorte analizada.

Para interpretar la tercera componente, examinamos los planos formados por las componentes primera y tercera, y segunda y tercera, representados en las Figuras 3.19 y 3.20, respectivamente.

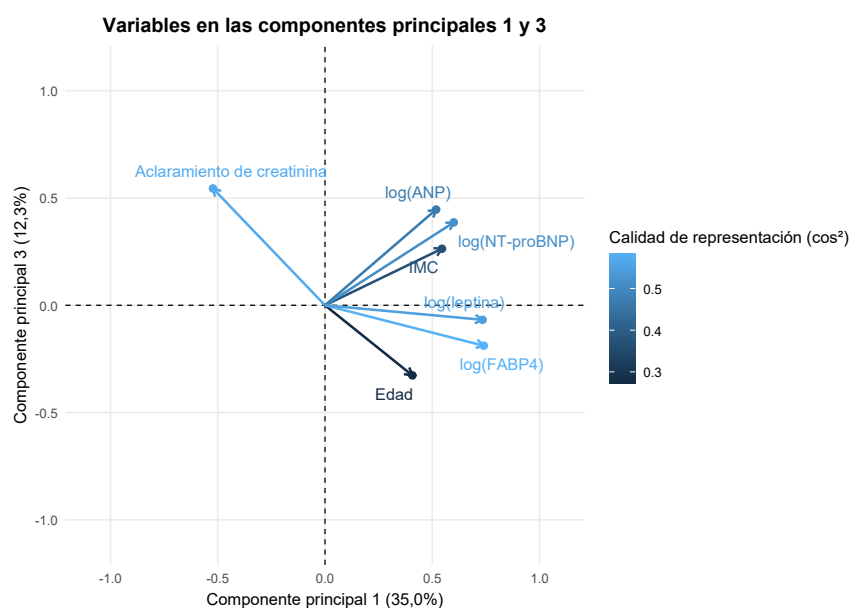


Figura 3.19: Representación de las variables activas en el plano definido por la primera y la tercera componente principal.

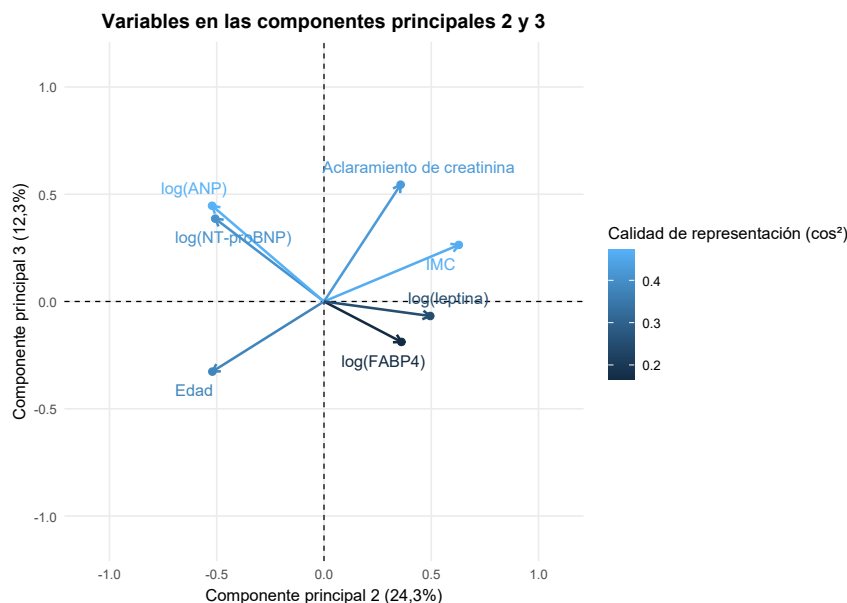


Figura 3.20: Representación de las variables activas en el plano definido por la segunda y la tercera componente principal.

La tercera componente explica el 12,3% de la variabilidad total y recoge una estructura más específica. En uno de sus extremos se sitúan principalmente el aclaramiento de creatinina y, con menor intensidad, log(ANP), log(NT-proBNP) e IMC. En la dirección opuesta aparecen la edad y log(FABP4), mientras que la contribución de log(leptina) es muy reducida.

Interpretamos esta componente como una dimensión complementaria que contrapone la función renal y parte de la variabilidad de los péptidos natriuréticos frente a la edad y FABP4. Su significado clínico es menos directo que el de las dos primeras, pero conserva una parte adicional de la heterogeneidad existente entre los pacientes.

Las tres componentes resumen dimensiones diferentes de la cohorte. La primera recoge un gradiente cardiometabólico asociado a una menor función renal; la segunda contrapone la dimensión metabólico-adiposa y renal con otra relacionada con la edad y los péptidos natriuréticos; y la tercera conserva variabilidad vinculada principalmente con la función renal, la edad y FABP4. En la siguiente subsección comparamos su utilidad para formar los clústeres.

3.5.3. Formación y caracterización de los clústeres

Para identificar perfiles de pacientes, utilizamos las puntuaciones factoriales obtenidas mediante el ACP. Antes de realizar el agrupamiento definitivo, comparamos las soluciones construidas a partir de las dos, tres y cuatro primeras componentes, con el propósito de estudiar cómo afecta la dimensión del espacio factorial a la separación de los pacientes.

Aunque conservamos tres componentes para interpretar la estructura de los datos, la solución basada en las dos primeras alcanza una silueta media superior. Para una partición en tres clústeres, el coeficiente es de 0,309 con dos componentes, frente a 0,228 con tres y 0,190 con cuatro. La incorpo-

ración de dimensiones adicionales reduce la calidad de la partición y dificulta la delimitación de los grupos. Por esta razón, utilizamos las dos primeras componentes para formar los clústeres.

A partir de las puntuaciones de los 365 pacientes en las dos primeras componentes, calculamos las distancias euclídeas entre cada par de individuos. Después aplicamos un agrupamiento jerárquico aglomerativo mediante el criterio de Ward, que busca formar grupos internamente homogéneos minimizando el incremento de la variabilidad intraclúster en cada etapa de fusión.

La Figura 3.21 recoge el dendrograma obtenido. Observamos una primera división a un nivel elevado de disimilitud, seguida de varias subdivisiones internas. Como la inspección visual admite diferentes puntos de corte, completamos su evaluación mediante el coeficiente medio de silueta y criterios de parsimonia e interpretabilidad clínica.

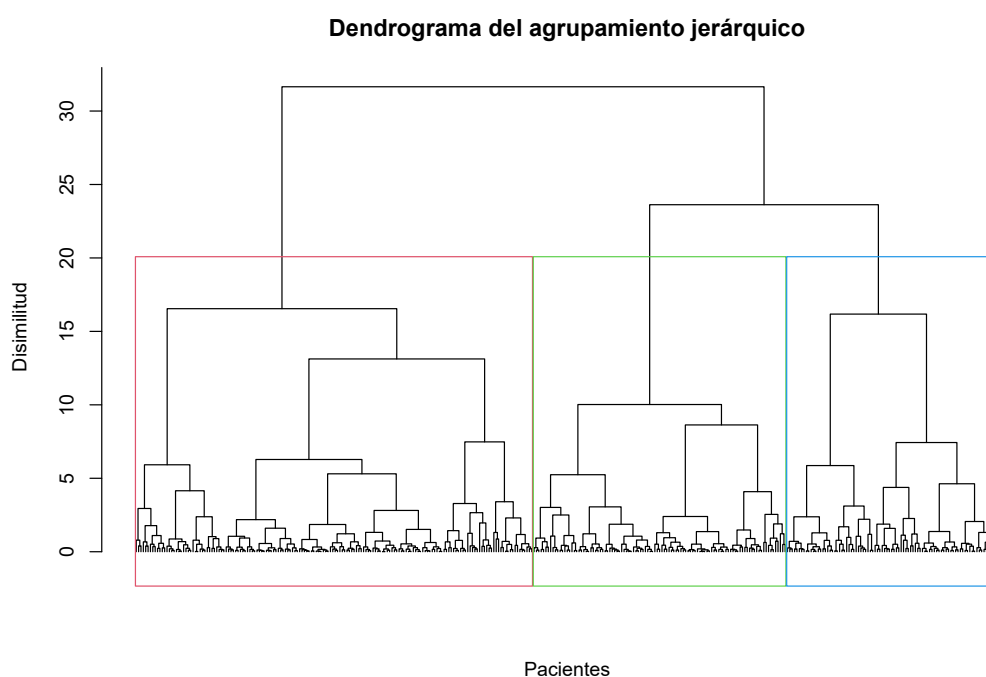


Figura 3.21: Dendrograma del agrupamiento jerárquico de los pacientes mediante el método de Ward, utilizando las puntuaciones de las dos primeras componentes principales. Los rectángulos delimitan la partición seleccionada en tres clústeres.

Calculamos el coeficiente medio de silueta para soluciones comprendidas entre dos y seis clústeres. La Tabla 3.17 recoge el valor más elevado para seis grupos, con una silueta media de 0,311. La solución de tres clústeres alcanza 0,309, por lo que la diferencia entre ambas alternativas es únicamente de 0,002.

Dada la escasa diferencia entre ambas soluciones, seleccionamos tres clústeres por su mayor parsimonia y su interpretación clínica más directa. El coeficiente medio de 0,309 indica una separación limitada, por lo que consideramos las agrupaciones como una síntesis descriptiva de la heterogeneidad de la cohorte.

Tabla 3.17: Coeficiente medio de silueta según el número de clústeres, utilizando las dos primeras componentes principales.

Número de clústeres	Silueta media
2	0,295
3	0,309
4	0,285
5	0,302
6	0,311

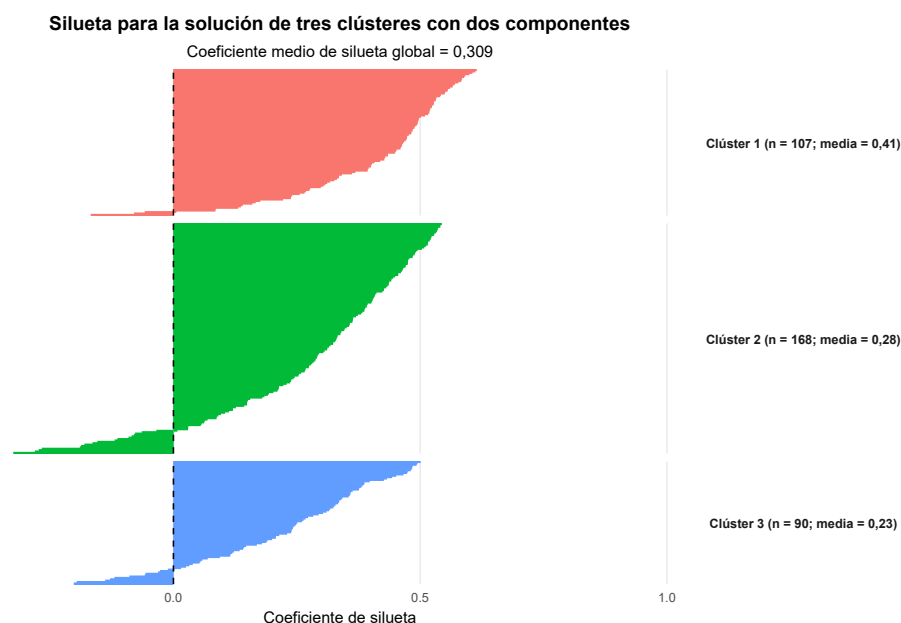


Figura 3.22: Gráfico de silueta de la partición en tres clústeres obtenida a partir de las dos primeras componentes principales.

La partición distribuye a los 365 pacientes en tres clústeres de 107, 168 y 90 individuos. La silueta media más alta corresponde al clúster 1 (0,41), seguido de los clústeres 2 y 3, con valores de 0,28 y 0,23, respectivamente.

Además, 31 pacientes, equivalentes al 8,5% de la cohorte analizada, tienen coeficientes de silueta negativos. En estos casos, la asignación es menos definida debido a su proximidad a otro clúster.

El solapamiento afecta principalmente a los clústeres 2 y 3. Por ello, interpretamos las agrupaciones como una representación simplificada de una estructura continua y no como categorías clínicas completamente separadas.

Después calculamos los centroides de los tres clústeres como las coordenadas medias de sus in-

tegrantes en las dos primeras componentes. Con ellos situamos cada agrupación dentro del espacio factorial.

Tabla 3.18: Coordenadas medias de los clústeres en las dos primeras componentes principales.

Clúster	Componente 1	Componente 2
Clúster 1	-1,230	-0,793
Clúster 2	1,220	-0,331
Clúster 3	-0,818	1,560

El clúster 1 se sitúa en la región negativa de ambas componentes. El clúster 2 ocupa valores positivos en la primera componente y ligeramente negativos en la segunda, mientras que el clúster 3 se localiza en la región negativa de la primera y positiva de la segunda.

En la Figura 3.23 situamos a los pacientes y a los centroides de los tres clústeres en el plano factorial.

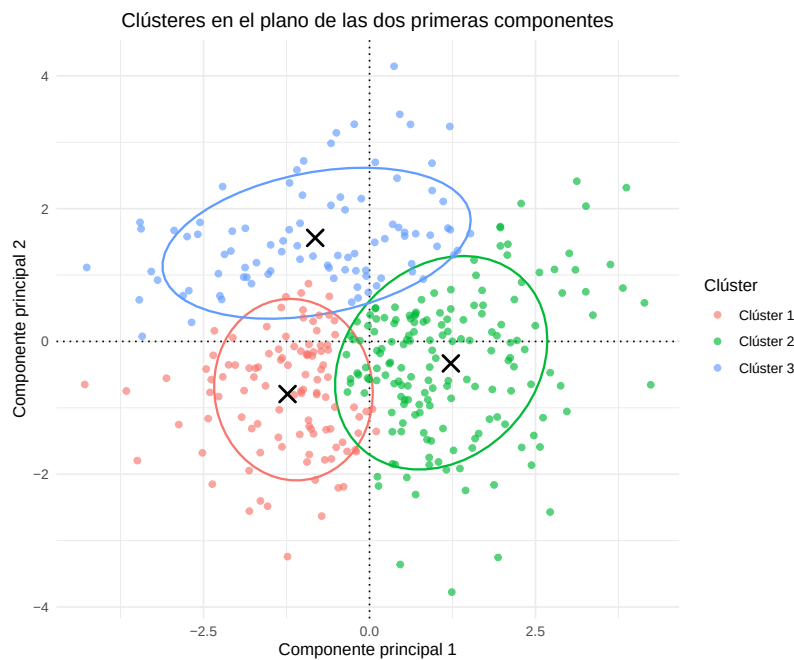


Figura 3.23: Representación de los pacientes y de los centroides de los tres clústeres en el plano formado por las dos primeras componentes principales.

Los tres clústeres ocupan regiones diferenciadas, aunque las zonas de transición contienen pacientes con asignaciones menos definidas. Este solapamiento es coherente con el coeficiente medio de silueta de 0,309 y refuerza su interpretación como agrupaciones descriptivas.

Caracterizamos los clústeres a partir de las variables originales y de la información suplementaria. Comenzamos con las variables cuantitativas y los biomarcadores.

Tabla 3.19: Características cuantitativas y biomarcadores de los pacientes según el clúster.

Variable	Clúster 1	Clúster 2	Clúster 3
Edad (años)	63,0 [57,0; 68,5]	67,0 [63,0; 71,0]	55,0 [51,0; 59,8]
IMC (kg/m ²)	26,0 [24,5; 28,4]	30,8 [27,5; 33,9]	31,7 [29,0; 35,7]
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	81,0 [73,0; 90,0]	70,0 [58,0; 79,0]	90,0 [80,2; 90,0]
FEVI (%)	60,0 [52,0; 64,7]	60,0 [50,0; 61,0]	58,0 [50,0; 63,6]
NT-proBNP (pg/ml)	381,0 [153,0; 625,5]	717,0 [455,0; 1181,0]	98,1 [40,0; 273,2]
ANP (ng/ml)	11,5 [7,2; 15,9]	16,3 [11,6; 24,2]	6,1 [4,0; 9,4]
FABP4 (ng/ml)	9,3 [6,6; 12,3]	23,8 [15,1; 38,5]	19,4 [11,7; 25,4]
Leptina (ng/ml)	6,5 [4,2; 9,3]	17,6 [12,0; 31,0]	16,0 [8,7; 30,6]

Nota: Los valores se expresan como mediana [primer cuartil; tercer cuartil].

A partir de las variables cuantitativas distinguimos tres perfiles.

El clúster 1 registra valores intermedios de edad, función renal y péptidos natriuréticos, junto con las medianas más bajas de IMC, FABP4 y leptina. Corresponde, por tanto, a un perfil con menor componente metabólico-adiposo.

El clúster 2 reúne a los pacientes de mayor edad y con menor aclaramiento de creatinina. También concentra las cifras más elevadas de NT-proBNP, ANP, FABP4 y leptina, además de un IMC superior al del clúster 1. Este perfil combina una mayor carga natriurética y metabólico-adiposa con una función renal menos favorable.

El clúster 3 agrupa a los pacientes más jóvenes y con mejor función renal. A pesar de tener el IMC más elevado y concentraciones altas de FABP4 y leptina, registra las medianas más bajas de NT-proBNP y ANP. Se configura así como un perfil predominantemente metabólico-adiposo, con función renal conservada y menor carga natriurética.

Las medianas de FEVI son similares en los tres clústeres, por lo que la función sistólica ventricular no diferencia claramente las agrupaciones identificadas.

Después examinamos la distribución de las características categóricas y de los tratamientos en los tres clústeres.

Tabla 3.20: Características clínicas categóricas de los pacientes según el clúster.

Característica	Clúster 1	Clúster 2	Clúster 3
Mujer	10 (9,3 %)	64 (38,1 %)	12 (13,3 %)
Arritmia auricular al inicio	61 (57,0 %)	133 (79,2 %)	33 (36,7 %)
Miocardiopatía	33 (30,8 %)	64 (38,3 %)	31 (34,4 %)
Sacubitrilo/valsartán	8 (7,6 %)	21 (12,6 %)	14 (15,7 %)
Inhibidores de la aldosterona	14 (13,1 %)	40 (24,0 %)	17 (18,9 %)

Nota: Los resultados se expresan como número de pacientes y porcentaje dentro de cada clúster, calculado sobre los casos con información disponible para cada variable.

Las variables categóricas amplían la descripción de los perfiles. El clúster 2 concentra la mayor proporción de mujeres y de pacientes en arritmia auricular al inicio del procedimiento. También registra las frecuencias más elevadas de miocardiopatía y de tratamiento con inhibidores de la aldosterona.

El clúster 3 tiene la menor proporción de pacientes en arritmia auricular al inicio y la mayor frecuencia de tratamiento con sacubitrilo/valsartán. El clúster 1 está formado mayoritariamente por varones y registra las proporciones más bajas de ambos tratamientos.

Estas diferencias tienen carácter descriptivo. Las variables categóricas no intervienen en la formación de los clústeres y en esta sección no realizamos contrastes específicos entre sus distribuciones.

La caracterización anterior delimita tres perfiles clínico-bioquímicos. El clúster 1 se distingue por una menor carga metabólico-adiposa y concentraciones intermedias de péptidos natriuréticos. El clúster 2 reúne a pacientes de mayor edad, con peor función renal y valores elevados tanto de los péptidos como de FABP4 y leptina. El clúster 3 corresponde a pacientes más jóvenes, con mayor componente metabólico-adiposo, función renal conservada y concentraciones inferiores de NT-proBNP y ANP.

Dado que la separación entre los grupos no es completa, interpretamos los clústeres como una síntesis descriptiva de la heterogeneidad de la cohorte WP2. En el capítulo siguiente analizamos si la pertenencia a estos perfiles se relaciona con el éxito de la ablación.

Capítulo 4

De los perfiles al desenlace clínico: el éxito de la ablación

En este capítulo estudiamos si las características de los pacientes y los perfiles clínico-bioquímicos identificados anteriormente se relacionan con el éxito de la ablación. Centramos el análisis en la cohorte WP2, formada por los pacientes remitidos a este procedimiento.

Como desenlace principal utilizamos la variable Éxito, correspondiente a la evaluación realizada seis meses después de la ablación. Comenzamos describiendo su distribución y la muestra analítica disponible. Después, comparamos las características de los pacientes según la evolución posterior al procedimiento.

También examinamos la relación entre los clústeres definidos en la Sección 3.5.3 y el éxito de la ablación. Por último, ajustamos un modelo de regresión logística para identificar las variables relacionadas de forma independiente con el desenlace y evaluamos su capacidad discriminativa.

4.1. Definición del éxito de la ablación y muestra analítica

Definimos el éxito de la ablación como la ausencia de recurrencia de fibrilación auricular durante los seis primeros meses de seguimiento.

De los 482 pacientes de WP2, 349 disponen de información sobre el desenlace a los seis meses, lo que representa el 72,4 % de la cohorte. Los 133 pacientes restantes carecen de esta evaluación.

Tabla 4.1: Distribución del éxito de la ablación a los seis meses.

Resultado de la ablación	n	%
Sin éxito	62	17,8
Éxito	287	82,2
Total	349	100,0

Nota: Los porcentajes se calculan sobre los pacientes con información disponible sobre el resultado de la ablación a los seis meses.

De los 349 pacientes con seguimiento disponible, 287 alcanzan el éxito de la ablación a los seis meses, lo que representa el 82,2 %. Los 62 restantes, equivalentes al 17,8 %, presentan una recurrencia de fibrilación auricular durante este periodo y se clasifican como pacientes sin éxito.

El predominio de pacientes con éxito genera un desequilibrio entre las dos categorías del desenlace. Tenemos en cuenta esta circunstancia al interpretar las comparaciones descriptivas y al evaluar posteriormente los modelos de regresión logística.

Partimos de estos 349 pacientes para los análisis del capítulo, aunque el tamaño efectivo varía según la disponibilidad conjunta de las variables necesarias en cada caso.

4.2. Características de los pacientes según el éxito de la ablación

Una vez definida la muestra analítica, comparamos las características de los pacientes según el resultado de la ablación a los seis meses. Con este análisis exploramos qué diferencias existen entre quienes alcanzan el éxito y quienes presentan una recurrencia durante el seguimiento.

Debido a la asimetría de varios biomarcadores, resumimos las variables cuantitativas mediante la mediana y el primer y tercer cuartil. Evaluamos las diferencias entre grupos mediante la prueba de Wilcoxon para muestras independientes. Para las variables cualitativas presentamos las frecuencias absolutas y los porcentajes dentro de cada grupo, y aplicamos la prueba exacta de Fisher.

Estas comparaciones tienen carácter exploratorio. Por ello, interpretamos los p -valores junto con la dirección y la magnitud de las diferencias, y no como el único criterio para valorar la posible relación de cada característica con el desenlace.

Tabla 4.2: Características cuantitativas según el resultado de la ablación a los seis meses.

Variable	Sin éxito	Éxito	p-valor
Edad (años)	66,5 [61,0; 72,0]	62,0 [55,0; 68,0]	< 0,001
IMC (kg/m ²)	30,8 [27,1; 34,7]	29,4 [26,1; 32,6]	0,108
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	75,0 [63,0; 84,0]	79,0 [70,0; 90,0]	0,030
FEVI (%)	60,0 [50,0; 60,2]	60,0 [50,0; 63,0]	0,546
NT-proBNP (pg/ml)	687,0 [318,0; 1057,0]	398,5 [132,2; 770,0]	0,001
ANP (ng/ml)	14,9 [9,7; 20,6]	12,3 [7,0; 18,0]	0,070
FABP4 (ng/ml)	18,7 [10,3; 31,4]	15,6 [9,8; 24,9]	0,215
Leptina (ng/ml)	15,0 [8,4; 25,0]	12,2 [7,1; 21,8]	0,086

Nota: Valores expresados como mediana [primer cuartil; tercer cuartil]; *p*-valores de la prueba de Wilcoxon. El tamaño muestral varía según la disponibilidad de datos.

Según la Tabla 4.2, los pacientes sin éxito tienen una mayor edad, un menor aclaramiento de creatinina y concentraciones superiores de NT-proBNP. Las diferencias en estas tres variables son estadísticamente significativas.

No encontramos diferencias significativas en el IMC, la FEVI, ANP, FABP4 o leptina. Aunque las medianas de ANP, FABP4 y leptina son superiores entre los pacientes sin éxito, la incertidumbre asociada a estas comparaciones no respalda una diferencia concluyente entre los grupos.

La comparación bivalente relaciona, por tanto, la mayor edad, el menor aclaramiento de creatinina y las concentraciones superiores de NT-proBNP con una evolución menos favorable. Más adelante examinamos estas relaciones mediante un modelo ajustado.

Tabla 4.3: Características cualitativas según el resultado de la ablación a los seis meses.

Característica	Sin éxito	Éxito	p-valor
Sexo: mujer	14 (22,6 %)	66 (23,0 %)	1,000
Ritmo al inicio: arritmia auricular	50 (80,6 %)	167 (58,2 %)	< 0,001
Miocardiopatía	27 (43,5 %)	100 (35,0 %)	0,244
Sacubitrilo/valsartán	8 (12,9 %)	34 (12,0 %)	0,831
Inhibidores de la aldosterona	15 (24,2 %)	52 (18,2 %)	0,288

Nota: Valores expresados como n (% dentro de cada grupo); *p*-valores de la prueba exacta de Fisher. Los porcentajes se calculan sobre los casos disponibles.

Entre las características cualitativas, el ritmo al inicio del procedimiento es la única que difiere significativamente según el desenlace. La arritmia auricular es más frecuente entre los pacientes sin éxito, lo que apunta a una evolución menos favorable cuando el procedimiento se inicia en esta situación.

No encontramos diferencias relevantes según el sexo, la presencia de miocardiopatía ni los tratamientos con sacubitrilo/valsartán o inhibidores de la aldosterona.

La lectura conjunta de las Tablas 4.2 y 4.3 destaca la mayor edad, el menor aclaramiento de creatinina, las concentraciones superiores de NT-proBNP y la arritmia auricular al inicio como las características más claramente vinculadas con la ausencia de éxito. En las secciones siguientes comprobamos cuáles conservan su relación con el desenlace tras el ajuste multivariante, al considerar simultáneamente las variables principales.

4.3. Relación entre los clústeres y el éxito

Una vez analizadas las características de los pacientes según el resultado del procedimiento, evaluamos si el éxito de la ablación difiere entre los tres perfiles identificados mediante el análisis de clústeres. Para ello, consideramos los 299 pacientes que disponen tanto de asignación a un clúster como de información sobre el desenlace a los seis meses, y analizamos la asociación mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson.

Tabla 4.4: Resultado de la ablación a los seis meses según el clúster.

Clúster	Sin éxito	Éxito	Total
Clúster 1	11 (12,9 %)	74 (87,1 %)	85
Clúster 2	36 (26,3 %)	101 (73,7 %)	137
Clúster 3	9 (11,7 %)	68 (88,3 %)	77
Total	56	243	299

Nota: Porcentajes calculados dentro de cada clúster. Asociación global evaluada mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson; comparaciones por pares mediante la prueba exacta de Fisher con ajuste de Benjamini–Hochberg.

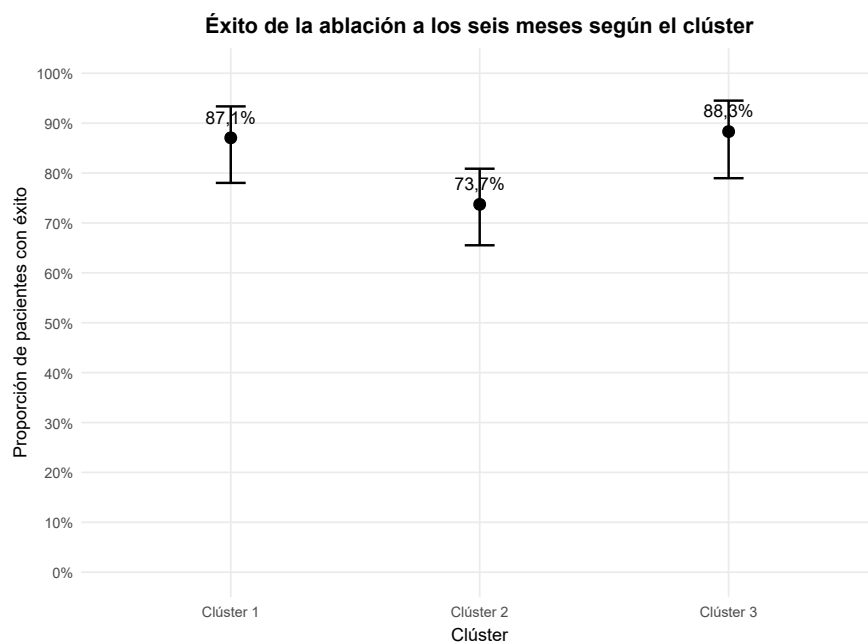


Figura 4.1: Proporción de pacientes con éxito de la ablación a los seis meses en cada clúster. Las barras verticales representan los intervalos de confianza del 95 %.

La distribución del desenlace difiere entre los tres perfiles clínico-bioquímicos (Tabla 4.4 y Figura 4.1). El clúster 2 registra una proporción de éxito del 73,7 %, inferior al 87,1 % del clúster 1 y al 88,3 % del clúster 3. La prueba chi-cuadrado de Pearson confirma una relación global entre el clúster y el desenlace ($p = 0,009$).

Para determinar qué grupos originan esta diferencia, realizamos comparaciones por pares mediante la prueba exacta de Fisher y ajustamos los p -valores por el método de Benjamini–Hochberg. El clúster 2 difiere tanto del clúster 1 como del clúster 3 ($p_{\text{ajustado}} = 0,028$ en ambas comparaciones). En cambio, los clústeres 1 y 3 no difieren entre sí ($p_{\text{ajustado}} = 1,000$).

La menor frecuencia de éxito del clúster 2 es coherente con su caracterización previa, ya que reúne a pacientes de mayor edad, con peor función renal y concentraciones superiores de péptidos natriuréticos. Sin embargo, esta comparación por sí sola no aclara si la diferencia se debe a la pertenencia al clúster o a las características que definen el perfil. En el apartado siguiente evaluamos esta cuestión mediante regresión logística.

4.4. Modelo de regresión logística para el éxito de la ablación

Tras examinar por separado las características relacionadas con el resultado de la ablación, ajustamos un modelo de regresión logística para identificar cuáles conservan su relación con el éxito a los seis meses cuando las consideramos al mismo tiempo. También evaluamos la capacidad predictiva del modelo en la Sección 4.5.

Codificamos la variable respuesta como 1 para los pacientes con éxito y como 0 para quienes presentan recurrencia de fibrilación auricular durante los seis primeros meses de seguimiento. Expresamos las estimaciones mediante *odds ratios* (OR) y sus intervalos de confianza del 95 %. Una OR superior a 1 indica un aumento de la *odds* de éxito y una OR inferior a 1 indica una disminución, manteniendo constantes las demás covariables.

Definimos un modelo clínico formado por la edad, el sexo, el ritmo al inicio, el aclaramiento de creatinina y la FEVI. La edad, el ritmo y la función renal habían registrado diferencias según el desenlace en el análisis bivalente, mientras que incorporamos el sexo y la FEVI como covariables clínicas de ajuste.

No incluimos la miocardiopatía ni los tratamientos en el modelo clínico principal porque no registraron diferencias claras según el desenlace. Conservamos así una especificación parsimoniosa y reducimos el riesgo de estimaciones inestables ante el número limitado de pacientes sin éxito.

A partir del modelo clínico comparamos dos ampliaciones. La primera añade conjuntamente $\log(\text{NT-proBNP})$, $\log(\text{ANP})$, $\log(\text{FABP4})$ y $\log(\text{leptina})$. La segunda incorpora la pertenencia al clúster, cuya relación descriptiva con el éxito examinamos en la Sección 4.3.

El clúster sintetiza características ya recogidas en el análisis y no constituye una variable clínica original. Por ello, su inclusión tiene carácter complementario y examina si la información condensada en los perfiles mejora el ajuste del modelo clínico.

Comparamos las tres especificaciones sobre una misma muestra de 291 pacientes con información completa en todas las variables necesarias.

Tabla 4.5: Comparación de los modelos candidatos para el éxito de la ablación.

Modelo	n	Predictores	Deviance residual	AIC
Modelo clínico	291	5	263,74	275,74
Modelo clínico + biomarcadores	291	9	260,67	280,67
Modelo clínico + clúster	291	7	261,68	277,68

Nota: Los modelos se comparan sobre los mismos 291 pacientes; el número de predictores excluye el intercepto.

La incorporación conjunta de los biomarcadores reduce ligeramente la *deviance* residual respecto al modelo clínico, pero la mejora no es estadísticamente significativa ($p = 0,546$). Además, el AIC aumenta de 275,74 a 280,67, por lo que la reducción de la *deviance* no compensa la complejidad añadida.

La inclusión del clúster también reduce de forma leve la *deviance*, sin alcanzar significación estadística ($p = 0,357$). Su AIC, de 277,68, continúa por encima del obtenido con el modelo clínico. Por tanto, las diferencias descriptivas entre clústeres no añaden una contribución independiente clara una vez consideradas las covariables clínicas.

Seleccionamos el modelo clínico por su menor AIC, su parsimonia y su interpretación más sencilla. Los modelos ampliados quedan como análisis complementarios, pero no sustituyen a la especificación principal. Después de esta selección, reajustamos el modelo clínico con los 303 pacientes que disponen de información completa en sus cinco covariables. Los resultados se presentan en la Tabla 4.6.

Tabla 4.6: Modelo de regresión logística para el éxito de la ablación a los seis meses.

Variable	OR	IC del 95 %	<i>p</i> -valor
Edad, por cada 5 años	0,786	[0,638; 0,957]	0,019
Varón frente a mujer	0,615	[0,282; 1,270]	0,203
Arritmia auricular frente a ritmo sinusal	0,401	[0,187; 0,801]	0,013
Aclaramiento de creatinina, por cada 10 ml/min	1,150	[0,926; 1,430]	0,206
FEVI, por cada 10 puntos porcentuales	0,911	[0,665; 1,220]	0,546

Nota: OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza. Los intervalos se obtienen mediante el perfil de verosimilitud y los valores *p* mediante contrastes de razón de verosimilitudes.

La edad y el ritmo al inicio conservan una relación estadísticamente significativa con el desenlace tras el ajuste (Tabla 4.6). Por cada cinco años adicionales de edad, la *odds* de éxito disminuye aproximadamente un 21,4%, manteniendo constantes las demás covariables.

Los pacientes en arritmia auricular al inicio tienen una *odds* de éxito aproximadamente un 59,9% inferior a la de los pacientes en ritmo sinusal, tras ajustar por la edad, el sexo, el aclaramiento de creatinina y la FEVI. La diferencia detectada en el análisis bivalente se mantiene, por tanto, en el modelo ajustado.

El sexo, el aclaramiento de creatinina y la FEVI no alcanzan significación estadística. Dentro de

esta especificación, la edad y el ritmo inicial son las únicas covariables que mantienen una relación independiente con el éxito de la ablación a los seis meses.

4.5. Evaluación de la capacidad predictiva del modelo

Una vez seleccionado y ajustado el modelo clínico final, evaluamos su capacidad para diferenciar entre pacientes con y sin éxito de la ablación a los seis meses. Para ello, obtenemos las probabilidades de éxito estimadas por el modelo y construimos la correspondiente curva ROC.

La capacidad discriminativa se resume mediante el área bajo la curva ROC (AUC) y su intervalo de confianza del 95 %. Examinamos también la sensibilidad, la especificidad y la exactitud equilibrada para distintos puntos de corte. La exactitud equilibrada es especialmente informativa debido al desequilibrio existente entre los pacientes con y sin éxito.

4.5.1. Rendimiento del modelo en la muestra de ajuste

Comenzamos evaluando el modelo sobre la misma muestra utilizada para su ajuste. Esta valoración inicial puede ofrecer una estimación optimista de su capacidad predictiva.

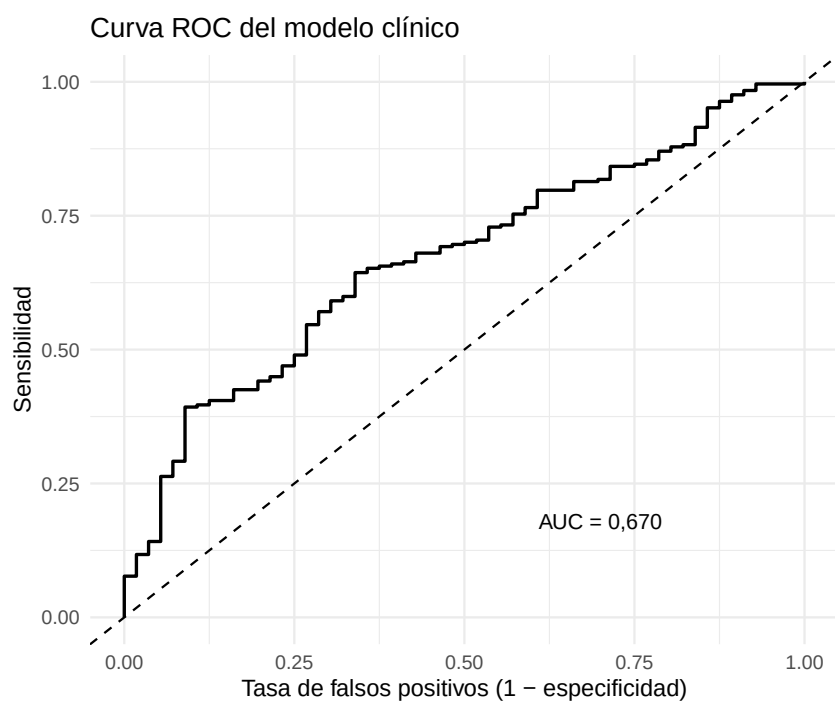


Figura 4.2: Curva ROC del modelo clínico para el éxito de la ablación a los seis meses.

Tabla 4.7: Evaluación de la capacidad discriminativa y clasificadora del modelo clínico.

Medida	Resultado
AUC	0,670
IC del 95 % del AUC	[0,598; 0,743]
Sensibilidad para identificar el éxito	100,0 %
Especificidad para identificar la ausencia de éxito	0,0 %
Exactitud global	81,5 %
Exactitud equilibrada	50,0 %

Nota: AUC: área bajo la curva ROC; IC: intervalo de confianza. Las medidas de clasificación se calculan utilizando un punto de corte de 0,50. La evaluación se realiza sobre los 303 pacientes empleados para ajustar el modelo clínico final.

La Figura 4.2 y la Tabla 4.7 indican que el modelo presenta una capacidad discriminativa modesta. Con el punto de corte convencional de 0,50, clasifica a todos los pacientes como casos con éxito, por lo que la elevada exactitud global está condicionada por el desequilibrio del desenlace y no refleja una adecuada diferenciación entre las dos categorías. Ante esta limitación, examinamos de forma exploratoria su comportamiento con distintos puntos de corte.

Tabla 4.8: Rendimiento aparente del modelo clínico para distintos puntos de corte.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud global	Exactitud equilibrada
0,50	100,0 %	0,0 %	81,5 %	50,0 %
0,55	100,0 %	0,0 %	81,5 %	50,0 %
0,60	98,4 %	8,9 %	81,8 %	53,7 %
0,65	96,8 %	10,7 %	80,9 %	53,7 %
0,70	89,9 %	16,1 %	76,2 %	53,0 %
0,75	78,1 %	39,3 %	71,0 %	58,7 %
0,80	62,3 %	66,1 %	63,0 %	64,2 %
0,85	45,3 %	76,8 %	51,2 %	61,1 %
0,90	27,1 %	92,9 %	39,3 %	60,0 %

La Tabla 4.8 recoge el intercambio entre sensibilidad y especificidad al modificar el umbral de clasificación. Entre los valores examinados, el punto de corte de 0,80 alcanza la exactitud equilibrada más alta, con un 64,2 %.

Debemos señalar que su elección tiene un carácter exploratorio y no lo interpretamos como un

umbral clínico definitivo, ya que se obtiene sobre la misma muestra utilizada para ajustar el modelo. Por este motivo, evaluamos a continuación su rendimiento mediante validación interna.

4.5.2. Validación interna del modelo

La evaluación aparente puede sobrestimar la capacidad predictiva porque utiliza los mismos pacientes empleados para ajustar el modelo. Para obtener una valoración interna más realista, realizamos una validación cruzada estratificada de 10 grupos, repetida 50 veces.

En cada repetición dividimos aleatoriamente la muestra en 10 grupos, manteniendo aproximadamente la proporción de pacientes con y sin éxito. Ajustamos el modelo con nueve grupos y calculamos las predicciones en el grupo restante. Repetimos el procedimiento hasta disponer de una predicción para todos los pacientes.

Utilizamos el AUC como medida principal, ya que evalúa la discriminación sin depender de un umbral concreto. También calculamos la sensibilidad, la especificidad y la exactitud equilibrada para los puntos de corte de 0,50 y 0,80. La evaluación de este último conserva un carácter exploratorio porque lo seleccionamos previamente en la misma muestra.

Tabla 4.9: Resultados de la validación interna del modelo clínico.

Medida	Media	Intervalo central del 95 %
AUC	0,625	[0,607; 0,642]
Sensibilidad, punto de corte 0,50	0,999	[0,996; 1,000]
Especificidad, punto de corte 0,50	0,000	[0,000; 0,000]
Exactitud equilibrada, punto de corte 0,50	0,500	[0,498; 0,500]
Sensibilidad, punto de corte 0,80	0,607	[0,591; 0,627]
Especificidad, punto de corte 0,80	0,589	[0,536; 0,639]
Exactitud equilibrada, punto de corte 0,80	0,598	[0,563; 0,627]

Nota: Validación cruzada estratificada de 10 grupos, repetida 50 veces.

Tras la validación interna, el AUC disminuye de 0,670 a 0,625. Esta reducción confirma que la evaluación aparente sobrestima parcialmente el rendimiento y sitúa la capacidad discriminativa del modelo en un nivel limitado.

Con el punto de corte de 0,50, el modelo continúa clasificando prácticamente a todos los pacientes como casos con éxito. El umbral de 0,80 alcanza un mayor equilibrio, con una sensibilidad media de 0,607, una especificidad de 0,589 y una exactitud equilibrada de 0,598. Estas cifras deben interpretarse con cautela porque el umbral se seleccionó a partir de la misma muestra.

La principal utilidad del modelo reside en estudiar la relación entre las covariables clínicas y el desenlace. Su aplicación como herramienta de predicción individual requeriría validación externa y, probablemente, la incorporación de información clínica adicional.

Capítulo 5

Del dato a la conclusión: una lectura conjunta

5.1. Síntesis de los principales hallazgos

En este Trabajo de Fin de Máster analizamos conjuntamente información clínica y bioquímica de pacientes con fibrilación auricular para estudiar el comportamiento de los péptidos natriuréticos y su relación con el éxito de la ablación. Integramos dos cohortes clínicas y combinamos análisis descriptivos, modelos de regresión, técnicas de reducción de la dimensión, agrupamiento y evaluación predictiva. Este enfoque ofrece una lectura tanto explicativa como exploratoria de la heterogeneidad existente entre los pacientes.

La caracterización inicial pone de manifiesto diferencias entre WP1 y WP2 y una marcada asimetría en la distribución de los biomarcadores, especialmente de NT-proBNP. Estas características justifican el uso de transformaciones logarítmicas y aconsejan interpretar la cohorte integrada teniendo en cuenta el contexto clínico de procedencia (Capítulos 1 y 2).

NT-proBNP y ANP mantienen una relación positiva, pero no proporcionan información equivalente. En los modelos ajustados, ambos péptidos se relacionan con la edad, el ritmo al inicio del procedimiento, la función renal y la FEVI. Sin embargo, la magnitud de las diferencias es mayor para NT-proBNP, especialmente en relación con la arritmia auricular y la función ventricular. El sexo también conserva una relación independiente con este péptido: tomando a las mujeres como referencia, los varones registran concentraciones ajustadas aproximadamente un 27,2 % inferiores.

ANP incorpora una dimensión adicional vinculada con los biomarcadores metabólico-adiposos. En su modelo final, FABP4 tiene un coeficiente positivo y leptina uno negativo, una vez consideradas simultáneamente las demás covariables. La incorporación de ambos mejora el ajuste del modelo de ANP, mientras que no aporta una mejora relevante en NT-proBNP (Sección 3.4). Esta diferencia respalda la interpretación de los dos péptidos como biomarcadores relacionados, pero no intercambiables.

El IMC no se relaciona de forma relevante con ninguno de los dos péptidos, tanto al analizarlo por categorías como de forma continua. Por tanto, en esta cohorte no reproducimos la relación inversa entre obesidad y péptidos natriuréticos descrita por Mueller et al. (2019) [2]. Las relaciones identificadas para FABP4 y leptina indican que el componente metabólico-adiposo no queda representado completamente mediante una única medida antropométrica y que su vínculo con los péptidos es más complejo.

El análisis de componentes principales resume la variabilidad de la cohorte WP2 en varias dimensio-

nes y sirve de base para identificar tres perfiles clínico-bioquímicos. El primero se caracteriza por una menor carga metabólico-adiposa; el segundo reúne a pacientes de mayor edad, con peor función renal y concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos; y el tercero corresponde a pacientes más jóvenes, con mayor componente metabólico-adiposo, función renal conservada y menor carga natriurética.

La separación entre los clústeres es limitada, con un coeficiente medio de silueta de 0,309 y cierto solapamiento en el espacio factorial. Por ello, interpretamos estas agrupaciones como una síntesis descriptiva de la heterogeneidad de WP2 y no como categorías clínicas completamente diferenciadas (Sección 3.5.3).

En el análisis del éxito de la ablación, el perfil de mayor edad, peor función renal y mayor carga natriurética registra la menor proporción de éxito. Sin embargo, la pertenencia al clúster no añade una contribución independiente clara después de considerar las covariables clínicas. La incorporación conjunta de NT-proBNP, ANP, FABP4 y leptina tampoco mejora de forma significativa el modelo clínico.

La edad y el ritmo al inicio del procedimiento son las únicas covariables que conservan una relación estadísticamente significativa con el desenlace en el modelo final. Una mayor edad y la presencia de arritmia auricular se relacionan con una menor *odds* de éxito a los seis meses. La capacidad discriminativa es limitada y el AUC disminuye de 0,670 en la evaluación aparente a 0,625 tras la validación interna (Tabla 4.9). Por ello, el modelo tiene principalmente una finalidad explicativa y no reúne evidencia suficiente para su aplicación como herramienta de predicción individual.

5.2. Limitaciones y fortalezas

El carácter observacional del estudio impide establecer relaciones causales. Los coeficientes estimados describen relaciones ajustadas entre las variables, pero no demuestran que los cambios en una de ellas provoquen modificaciones en los biomarcadores o en el desenlace de la ablación.

La base analítica integra dos cohortes con perfiles clínicos diferentes. Aunque esta integración amplía el tamaño disponible y facilita el estudio conjunto de los biomarcadores, también introduce heterogeneidad en la composición de los pacientes. Además, la disponibilidad incompleta de algunas variables hace que el número de observaciones varíe entre análisis. El uso de casos completos puede generar sesgo si la ausencia de información está relacionada con las características o la evolución de los pacientes.

En WP2, el desenlace a los seis meses está disponible para 349 de los 482 pacientes, equivalentes al 72,4 % de la cohorte. La falta de seguimiento del resto limita la generalización de las conclusiones sobre el éxito de la ablación. El predominio de pacientes con éxito también dificulta la discriminación de quienes presentan recurrencia y condiciona el comportamiento de los distintos puntos de corte.

Los análisis bivariantes y estratificados incluyen un número elevado de comparaciones, algunas de ellas realizadas en subgrupos pequeños. Por este motivo, los interpretamos con finalidad exploratoria y centramos las conclusiones principales en las relaciones que conservan consistencia en los modelos ajustados.

La formación de los clústeres también tiene un alcance exploratorio. Su separación limitada y la existencia de pacientes próximos a más de una agrupación desaconsejan considerarlos subtipos clínicos definidos. Del mismo modo, la evaluación predictiva se basa en validación interna; antes de trasladar el modelo a otros pacientes sería necesario comprobar su rendimiento en una cohorte externa.

Entre las fortalezas del trabajo destaca la integración de información clínica y bioquímica, el estudio diferenciado de NT-proBNP y ANP y la incorporación de FABP4 y leptina como medidas complementarias de la adiposidad. La combinación de análisis bivariantes, modelos ajustados, técnicas multivariantes y validación cruzada facilita una evaluación amplia de las relaciones estudiadas y evita basar las conclusiones en un único procedimiento estadístico.

5.3. Conclusiones

NT-proBNP y ANP comparten relaciones con la edad, el ritmo cardíaco, la función renal y la FEVI, pero no reflejan de forma idéntica el estado clínico de los pacientes con fibrilación auricular. NT-proBNP registra diferencias ajustadas más intensas según el ritmo inicial y la función ventricular, además de una relación independiente con el sexo. ANP incorpora información adicional procedente de FABP4 y leptina.

El IMC no reproduce la relación inversa entre obesidad y péptidos natriuréticos descrita previamente. La aportación diferenciada de FABP4 y leptina señala que la dimensión metabólico-adiposa requiere una caracterización más amplia que la proporcionada por el IMC de forma aislada.

Los perfiles clínico-bioquímicos identificados resumen parte de la heterogeneidad de los pacientes remitidos a ablación, aunque no constituyen agrupaciones completamente separadas. El perfil de mayor edad, peor función renal y concentraciones superiores de péptidos registra una evolución menos favorable, pero su pertenencia no mejora el modelo una vez consideradas las covariables clínicas.

La edad y la arritmia auricular al inicio son las características que mantienen una relación independiente con una menor *odds* de éxito de la ablación a los seis meses. Los biomarcadores estudiados no añaden una mejora clara al modelo clínico y su capacidad predictiva continúa siendo limitada después de la validación interna.

La interpretación de los péptidos natriuréticos debe realizarse dentro del contexto clínico de cada paciente. La predicción individual del resultado de la ablación requerirá incorporar información adicional, ampliar el seguimiento y validar los modelos en cohortes independientes.

Apéndice A

Correlaciones estratificadas

En este anexo recogemos las correlaciones de Spearman estratificadas por variables clínicas seleccionadas entre los péptidos natriuréticos y los biomarcadores metabólico-adiposos. La estratificación se realiza según variables demográficas, clínicas, funcionales y antropométricas consideradas relevantes para la interpretación de estas asociaciones.

Tabla A.1: Correlaciones estratificadas entre péptidos natriuréticos y biomarcadores metabólico-adiposos.

Variable clínica	Grupo	Péptido	Biomarcador	n	ρ	p -valor
Sexo	Mujer	NT-proBNP	FABP4	121	0,132	0,149
Sexo	Varón	NT-proBNP	FABP4	436	0,153	0,001
Sexo	Mujer	NT-proBNP	Leptina	122	0,029	0,750
Sexo	Varón	NT-proBNP	Leptina	434	0,047	0,332
Sexo	Mujer	ANP	FABP4	120	0,263	0,004
Sexo	Varón	ANP	FABP4	438	0,170	< 0,001
Sexo	Mujer	ANP	Leptina	121	0,012	0,894
Sexo	Varón	ANP	Leptina	436	-0,029	0,549
Edad	< 50 años	NT-proBNP	FABP4	35	0,514	0,002
Edad	50–75 años	NT-proBNP	FABP4	445	0,143	0,003
Edad	> 75 años	NT-proBNP	FABP4	76	0,370	< 0,001
Edad	< 50 años	NT-proBNP	Leptina	35	0,351	0,038
Edad	50–75 años	NT-proBNP	Leptina	444	0,098	0,039
Edad	> 75 años	NT-proBNP	Leptina	76	0,040	0,729
Edad	< 50 años	ANP	FABP4	35	0,335	0,049
Edad	50–75 años	ANP	FABP4	446	0,159	< 0,001
Edad	> 75 años	ANP	FABP4	76	0,397	< 0,001
Edad	< 50 años	ANP	Leptina	35	0,107	0,541
Edad	50–75 años	ANP	Leptina	445	-0,019	0,697
Edad	> 75 años	ANP	Leptina	76	0,084	0,469

Tabla A.1 – continuación

Variable clínica	Grupo	Péptido	Biomarcador	n	ρ	p -valor
Ritmo inicial	Arritmia auricular	NT-proBNP	FABP4	272	0,154	0,011
Ritmo inicial	Ritmo sinusal	NT-proBNP	FABP4	283	0,237	< 0,001
Ritmo inicial	Arritmia auricular	NT-proBNP	Leptina	272	0,084	0,167
Ritmo inicial	Ritmo sinusal	NT-proBNP	Leptina	282	0,095	0,112
Ritmo inicial	Arritmia auricular	ANP	FABP4	274	0,194	0,001
Ritmo inicial	Ritmo sinusal	ANP	FABP4	282	0,239	< 0,001
Ritmo inicial	Arritmia auricular	ANP	Leptina	274	0,019	0,749
Ritmo inicial	Ritmo sinusal	ANP	Leptina	281	-0,062	0,301
Miocardiopatía	No	NT-proBNP	FABP4	308	0,169	0,003
Miocardiopatía	Sí	NT-proBNP	FABP4	245	0,232	< 0,001
Miocardiopatía	No	NT-proBNP	Leptina	307	0,196	< 0,001
Miocardiopatía	Sí	NT-proBNP	Leptina	245	0,021	0,742
Miocardiopatía	No	ANP	FABP4	310	0,184	0,001
Miocardiopatía	Sí	ANP	FABP4	244	0,283	< 0,001
Miocardiopatía	No	ANP	Leptina	309	0,052	0,358
Miocardiopatía	Sí	ANP	Leptina	244	-0,025	0,700
FEVI	FEVI reducida	NT-proBNP	FABP4	96	0,182	0,076
FEVI	FEVI ligeramente reducida	NT-proBNP	FABP4	63	0,225	0,076
FEVI	FEVI preservada	NT-proBNP	FABP4	361	0,214	< 0,001
FEVI	FEVI reducida	NT-proBNP	Leptina	97	-0,251	0,013
FEVI	FEVI ligeramente reducida	NT-proBNP	Leptina	63	0,186	0,145

Tabla A.1 – continuación

Variable clínica	Grupo	Péptido	Biomarcador	n	ρ	p -valor
FEVI	FEVI preservada	NT-proBNP	Leptina	359	0,211	< 0,001
FEVI	FEVI reducida	ANP	FABP4	96	0,252	0,013
FEVI	FEVI ligeramente reducida	ANP	FABP4	62	0,233	0,069
FEVI	FEVI preservada	ANP	FABP4	363	0,217	< 0,001
FEVI	FEVI reducida	ANP	Leptina	97	-0,127	0,214
FEVI	FEVI ligeramente reducida	ANP	Leptina	62	-0,113	0,384
FEVI	FEVI preservada	ANP	Leptina	361	0,076	0,152
Función renal	Aclaramiento ≥ 60 ml/min	NT-proBNP	FABP4	374	0,144	0,005
Función renal	Aclaramiento < 60 ml/min	NT-proBNP	FABP4	103	0,218	0,027
Función renal	Aclaramiento ≥ 60 ml/min	NT-proBNP	Leptina	373	0,168	0,001
Función renal	Aclaramiento < 60 ml/min	NT-proBNP	Leptina	103	-0,032	0,745
Función renal	Aclaramiento ≥ 60 ml/min	ANP	FABP4	376	0,172	< 0,001
Función renal	Aclaramiento < 60 ml/min	ANP	FABP4	102	0,156	0,117
Función renal	Aclaramiento ≥ 60 ml/min	ANP	Leptina	375	0,016	0,764
Función renal	Aclaramiento < 60 ml/min	ANP	Leptina	102	-0,033	0,740
IMC	IMC < 30 kg/m ²	NT-proBNP	FABP4	315	0,270	< 0,001
IMC	IMC ≥ 30 kg/m ²	NT-proBNP	FABP4	236	0,126	0,053
IMC	IMC < 30 kg/m ²	NT-proBNP	Leptina	314	0,090	0,113
IMC	IMC ≥ 30 kg/m ²	NT-proBNP	Leptina	236	0,147	0,024
IMC	IMC < 30 kg/m ²	ANP	FABP4	316	0,230	< 0,001
IMC	IMC ≥ 30 kg/m ²	ANP	FABP4	236	0,211	0,001

Tabla A.1 – continuación

Variable clínica	Grupo	Péptido	Biomarcador	n	ρ	p -valor
IMC	$\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$	ANP	Leptina	315	-0,029	0,612
IMC	$\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$	ANP	Leptina	236	0,047	0,470

Apéndice B

Diagnóstico complementario de los modelos de regresión

En este apartado añadimos los gráficos complementarios utilizados para evaluar el comportamiento de los residuos en los modelos de regresión. Representamos los residuos estandarizados frente a las variables explicativas y frente a los valores ajustados, mediante diagramas de dispersión para las variables continuas y diagramas de cajas para las variables categóricas.

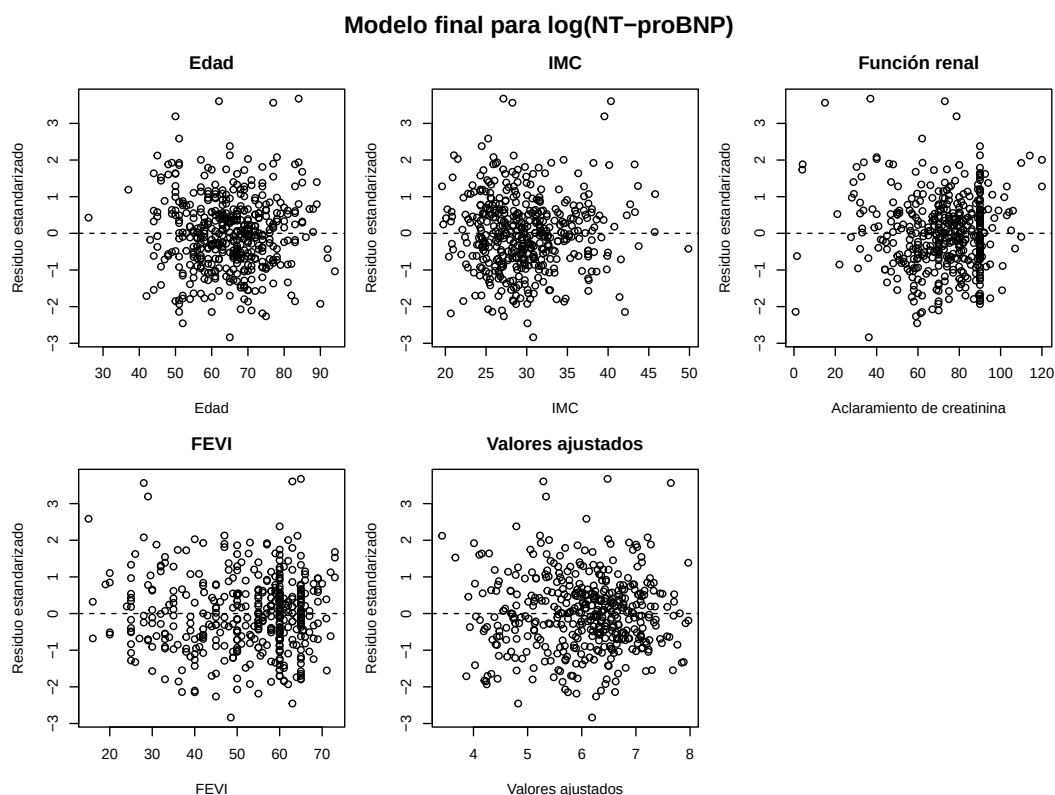


Figura B.1: Residuos estandarizados frente a las variables continuas del modelo final para log(NT-proBNP).

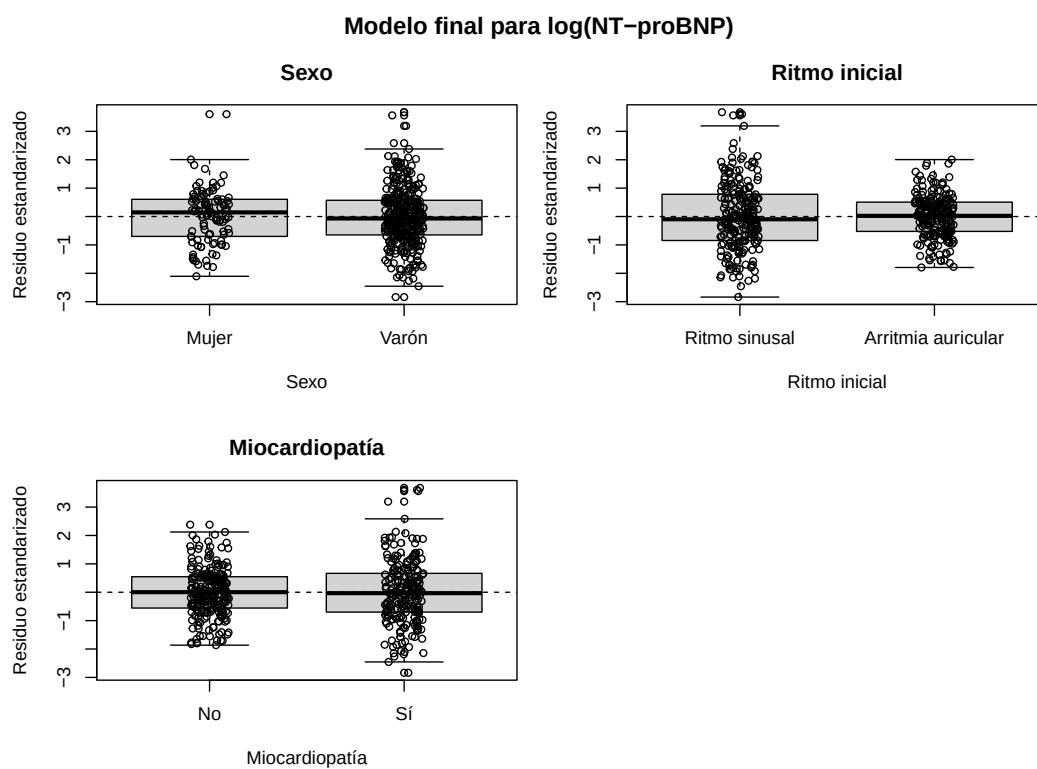


Figura B.2: Residuos estandarizados frente a las variables categóricas del modelo final para log(NT-proBNP).

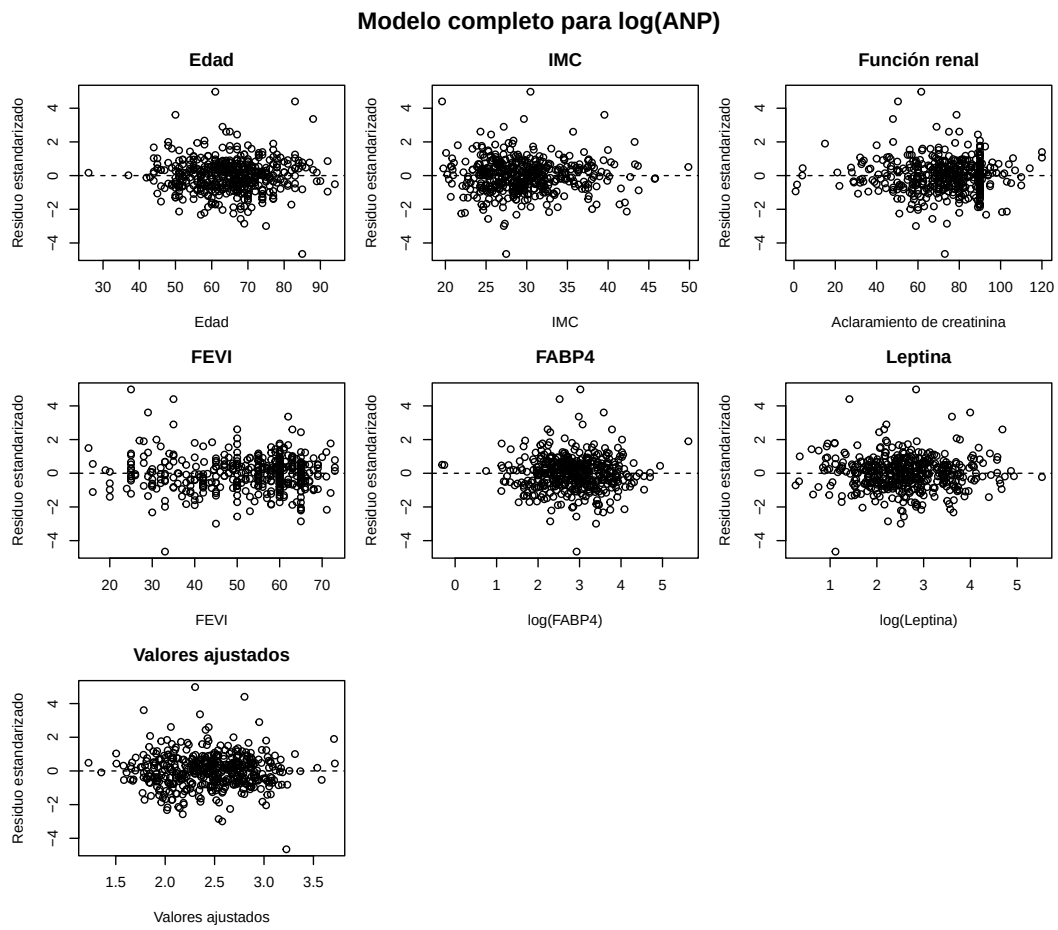


Figura B.3: Residuos estandarizados frente a las variables continuas del modelo final para log(ANP).

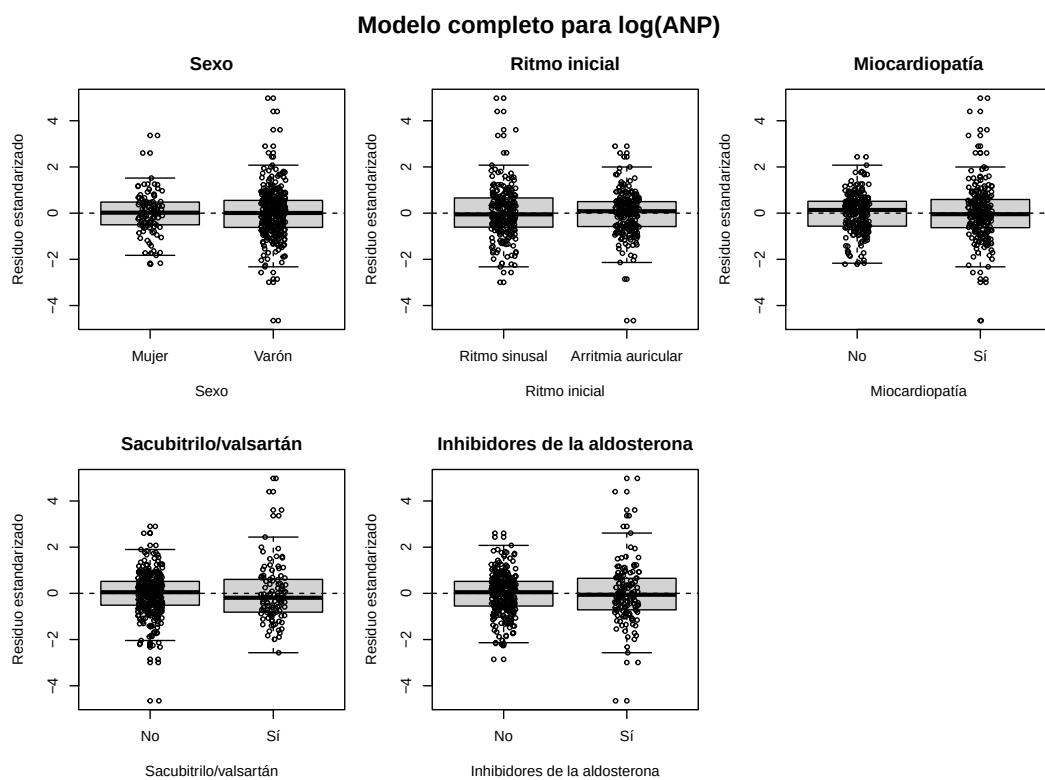


Figura B.4: Residuos estandarizados frente a las variables categóricas del modelo final para log(ANP).

Bibliografía

- [1] Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. (2024) 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 45(36):3314–3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
- [2] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. (2019) Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure* 21(6):715–731. doi: 10.1002/ejhf.1494.
- [3] Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, Lerman A, Abel MD, Seward JB. (2000) Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology* 35(5):1256–1262. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00515-5.
- [4] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E. (2019) Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine* 380(6):539–548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
- [5] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [6] Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ. (2015) Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet* 386(10008):2059–2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
- [7] Myhre PL, Vaduganathan M, O’Meara E, Claggett BL, de Denus S, Jarolim P, Anand IS, Pitt B, Rouleau JL, Solomon SD, Pfeffer MA, Desai AS. (2020) Mechanistic effects of spironolactone on cardiovascular and renal biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: a TOPCAT biorepository study. *Circulation: Heart Failure* 13(1):e006638. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006638.
- [8] Ozkara A, Turgut F, Selcoki Y, Karanfil A, Metin MR, Kanbay M, Tekin O, Akcay A. (2007) Probrain natriuretic peptide for assessment of efficacy in heart failure treatment. *Advances in Therapy* 24(6):1233–1239. doi: 10.1007/BF02877769.
- [9] Área de Estatística e Investigación Operativa de la Universidade de Santiago de Compostela. (2025) Modelos de regresión. Tema 2: Validación de un modelo de regresión. Material docente del Máster en Técnicas Estadísticas, curso 2024–2025. Universidade de Santiago de Compostela.

- [10] Ginzo MJ, Saavedra P. (2025) Modelos de regresión. Tema 5: Construcción de un modelo de regresión. Material docente del Máster en Técnicas Estadísticas, curso 2024–2025. Universidade de Santiago de Compostela.
- [11] Pateiro López B, Sánchez Sellero C. (2024) Análisis multivariante. Material docente del Máster en Técnicas Estadísticas. Universidade de Santiago de Compostela, Universidade da Coruña y Universidade de Vigo.