

ARTÍCULOS ORIGINALES

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Activación neurohormonal en la insuficiencia cardíaca congestiva: ¿se normaliza después del trasplante cardíaco?

Félix Pérez-Villa^a, Eulalia Roig^a, Elena Ferrer^a, Alfredo Cuppoletti^a, Marcelo Llancaqueo^a, Wladimiro Jiménez^b y Ginés Sanz^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínic. Barcelona. ^bLaboratorio Hormonal. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Introducción y objetivo. En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la activación neurohormonal desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad y en el pronóstico. El objetivo de este estudio fue determinar la evolución de la activación neurohormonal después del trasplante cardíaco.

Pacientes y método. Se incluyó en el estudio a 37 pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, aldosterona, endotelina, péptido natriurético auricular (PNA) y adrenomedulina antes y 1, 4, 9 y 12 meses después del trasplante cardíaco. Las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y renina se determinaron antes y 1 mes después del trasplante.

Resultados. Las concentraciones de angiotensina II, noradrenalina y renina mostraron una tendencia no significativa hacia la reducción. Las concentraciones de aldosterona no se modificaron, mientras que se produjo un incremento en las de endotelina a los 9 y 12 meses tras el trasplante. Las concentraciones plasmáticas de PNA y de adrenomedulina disminuyeron significativamente 1, 4, 9 y 12 meses después del trasplante, comparadas con los valores previos al trasplante.

Conclusiones. Durante los primeros meses posteriores al trasplante cardíaco, no se producen reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, aldosterona y endotelina, mientras que se reducen significativamente las concentraciones de péptidos con un efecto predominante vasodilatador (PNA y adrenomedulina). Este perfil neurohormonal desfavorable podría contribuir al desarrollo de complicaciones postrasplante, tales como edemas, hipertensión arterial y disfunción endotelial.

Palabras clave: Neurohormonas. Insuficiencia cardíaca. Trasplante.

Este estudio fue financiado mediante una beca de la Sociedad Española de Cardiología y una ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 00/0773).

Correspondencia: Dr. F. Pérez-Villa.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: fperez@clinic.ub.es

Recibido el 6 de octubre de 2003.
Aceptado para su publicación el 27 de mayo de 2004.

Neurohormonal Activation in Congestive Heart Failure: Does it Normalize After Heart Transplantation?

Introduction and objective. In patients with congestive heart failure, neurohormonal activation plays an important role in disease progression and prognosis. The aim of this study was to document the evolution of neurohormonal activation after heart transplantation.

Patients and method. Thirty-seven patients on the waiting list for heart transplantation were included in the study. Plasma levels of angiotensin II, aldosterone, endothelin, atrial natriuretic peptide and adrenomedullin were measured before heart transplantation and again 1, 4, 9 and 12 months afterwards. Plasma levels of norepinephrine and renin were measured before and 1 month after heart transplantation.

Results. The levels of angiotensin II, norepinephrine and renin showed a nonsignificant trend towards reduction. The levels of aldosterone were unchanged, and an increase in endothelin levels was seen 9 and 12 months after transplantation. Plasma levels of atrial natriuretic peptide and adrenomedullin were significantly lower 1, 4, 9 and 12 months after heart transplantation compared to pretransplant levels.

Conclusions. During the first several months after heart transplantation there were no significant reductions in plasma levels of angiotensin II, aldosterone and endothelin, and there were significant reductions soon after surgery in peptides with a predominantly vasodilator effect (atrial natriuretic peptide and adrenomedullin). This unfavorable neurohormonal profile may contribute to the development of posttransplant complications such as edema, arterial hypertension and endothelial dysfunction.

Key words: Neurohormones. Heart failure. Heart transplantation.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 715-9

ABREVIATURAS

IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

PNA: péptido natriurético auricular.

RAA: renina-angiotensina-aldosterona.

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la activación neurohumoral desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad y en el pronóstico. En consecuencia, el tratamiento con medicamentos que bloquean el efecto de las neurohormonas circulantes reduce la morbilidad y mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva¹⁻⁹.

Después del trasplante cardíaco, cabe esperar una normalización progresiva de la activación neurohumoral. Sin embargo, la evolución temporal de esta normalización no se ha estudiado de forma prospectiva. Después de años de mantener unas concentraciones elevadas de neurohormonas circulantes, parece razonable esperar que la desactivación neurohumoral precise varias semanas o incluso meses para completarse. Si esto es así, la presencia de concentraciones elevadas de hormonas vasoactivas en los pacientes trasplantados cardíacos durante el período postoperatorio podría tener una influencia negativa en la evolución, especialmente si presentan complicaciones relativamente frecuentes, tales como la disfunción ventricular derecha, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia renal aguda o los edemas.

Tampoco podemos olvidar que el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores betaadrenérgicos y aldosterónicos suele suspenderse de forma brusca coincidiendo con la intervención quirúrgica del trasplante y no se reintroducen de forma sistemática con posterioridad.

El objetivo del presente estudio fue analizar, de forma prospectiva y sistemática, los cambios en las concentraciones circulantes de hormonas vasoactivas en los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal debida a disfunción sistólica después del trasplante cardíaco.

PACIENTES Y MÉTODO

Población del estudio

Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal debida a disfunción sistólica que recibieron un trasplante cardíaco en el Hospital Clínic de Barcelona entre junio de 2000 y diciembre de 2001, fueron candidatos potenciales para el estudio. Los criterios de ex-

clusión fueron insuficiencia cardíaca aguda como indicación del trasplante y la imposibilidad de disponer de determinaciones postrasplante debido a fallecimiento en el período postoperatorio inmediato.

Se sometió a todos los pacientes a las evaluaciones rutinarias antes y después del trasplante, de acuerdo con el protocolo asistencial de nuestra institución. Todos recibieron isoproterenol y dobutamina o dopamina durante la primera semana después de la cirugía. Se utilizó terapia de inducción con muromonab-CD3 (ORTHOCLONE OKT3, Ortho Biotech Inc, New Jersey) durante los primeros 5 días del postoperatorio. Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor con ciclosporina (iniciada en el tercer día del postoperatorio y ajustada para mantener valores entre 250 y 350 nmol/l durante los primeros 3 meses y entre 150 y 250 nmol/l posteriormente) o tacrolimus (valores entre 10 y 15 nmol/l durante los primeros 3 meses y entre 7 y 10 nmol/l posteriormente), azatioprina (dosis inicial de 2 mg/kg/día, ajustada para mantener el recuento de leucocitos por encima de 4.000) o micofenolato mofetil (dosis inicial de 2 g/día, ajustada para mantener valores entre 2 y 4 µg/ml) y corticoides. La hipertensión se trató con antagonistas de los canales del calcio (amlodipino o diltiazem). Cuando la hipertensión persistía, se añadió un antagonista de los receptores de la angiotensina (losartán) o un inhibidor de la ECA. La medicación antihipertensiva se mantuvo hasta el día previo a la determinación analítica.

Las extracciones sanguíneas para el estudio y para las determinaciones rutinarias de laboratorio se realizaron de forma conjunta, con el fin de evitar nuevas punciones venosas.

El Comité Ético y de Investigación de nuestro centro aprobó el protocolo y todos los pacientes que participaron dieron su consentimiento informado.

Protocolo de estudio

Las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, aldosterona, endotelina, péptido natriurético auricular (PNA) y adrenomedulina se determinaron antes y al cabo de 1, 4, 9 y 12 meses del trasplante cardíaco. También se determinaron las concentraciones de norepinefrina y la actividad de la renina plasmática antes y 1 mes después del trasplante.

Para la recolección de las muestras de sangre, se cateterizó una vena antecubital cuando los pacientes se hallaban en ayunas y después de 2 h de reposo en cama. Después de 45 min, se extrajeron las muestras de sangre para medir la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, aldosterona noradrenalina, endotelina, PNA y adrenomedulina. Las muestras se mantuvieron en hielo, tal como se ha descrito previamente⁸. Los tubos se centrifugaron a -4 °C y el plasma se congeló a -30 °C hasta que se realizaron las determinaciones. Los valores normales en nuestro labo-

ratorio son: angiotensina II (< 16 pg/ml; rango 5-15 pg/ml), aldosterona (< 30 ng/ml, rango 4-30 ng/ml), endotelina (< 12 pmol/l), PNA (6 ± 1 fmol/ml), adrenomedulina (127 ± 13 pg/ml), noradrenalina (235 ± 114 pg/ml rango, $143-407$ pg/ml⁻¹) y actividad de la renina plasmática ($1,4 \pm 0,9$ ng/ml/h, rango, 0,2-2,9 ng/ml/h).

Análisis estadístico

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar. Se comparó las diferencias entre los valores previos y los posteriores al trasplante mediante las pruebas de la t de Student para muestras apareadas y de Wilcoxon, según fuera apropiado. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

De los 41 pacientes considerados para el estudio, 2 fueron excluidos por fallecimiento en el postoperatorio inmediato y otros 2, por la etiología aguda que motivó el trasplante (infarto agudo de miocardio con shock cardiogénico). Los restantes 37 pacientes fueron la población del estudio.

Las características pretrasplante de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Después de la cirugía, el 80% de los pacientes recibió ciclosporina; el 20%, tacrolimus; el 71%, micofenolato mofetil, y el 29%, azatioprina. El 84% de los pacientes recibió antagonistas de los canales del calcio

TABLA 1. Características pretrasplante de los pacientes

Edad (años \pm DE; rango)	54 \pm 8 (30-68)
Varones/mujeres	28 (76%)/9 (24%)
Etiología	
Isquémica	14 (38%)
MCDI	15 (41%)
Valvular	8 (21%)
Clase funcional de la NYHA	
III	27 (73%)
IV	10 (27%)
Fracción de eyección (%)	21 \pm 4
DTDVI (mm)	73 \pm 9
DTSVI (mm)	61 \pm 9
Medicación	
IECA	27 (73%)
ARA-II	7 (19%)
Bloqueadores beta	14 (38%)
Espironolactona	26 (70%)
Digoxina	26 (70%)
Furosemida	37 (100%)
Dobutamina	8 (22%)

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; DTDVI: diámetro tele-diastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; MCDI: miocardiopatía dilatada idiopática; NYHA: New York Heart Association.

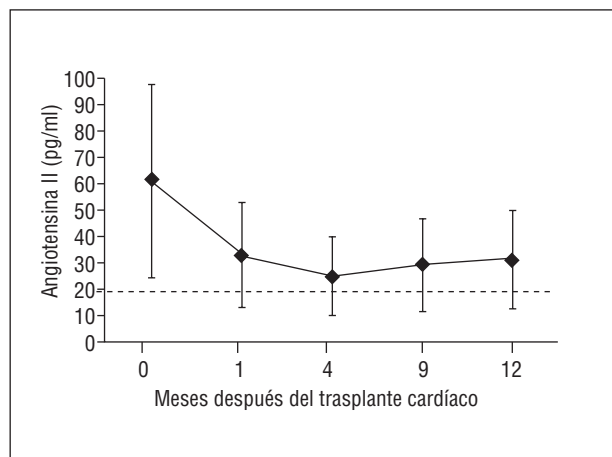


Fig. 1. Evolución de la concentración plasmática de angiotensina II (media \pm DE) antes (0) y 1, 4, 9 y 12 meses después del trasplante cardíaco. La línea punteada muestra el límite superior del rango de variación del 95% de los valores normales en sujetos sanos.

y el 11%, inhibidores de los receptores de la angiotensina.

Las concentraciones de angiotensina II mostraron una tendencia no significativa hacia el descenso en las determinaciones efectuadas en el primer y el cuarto mes después del trasplante; a partir de ese momento, sin embargo, se observó una ligera tendencia hacia el aumento (fig. 1). Las diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística, probablemente debido a la amplia desviación estándar de los valores. Es de interés resaltar que el porcentaje de pacientes con concentraciones de angiotensina II por encima del rango normal fue del 78% antes del trasplante, el 58% al mes, el 50% a los 4 meses, el 46% a los 9 meses y el 53% a los 12 meses del trasplante cardíaco.

Las concentraciones de aldosterona no se modificaron durante el seguimiento (fig. 2), mientras que las concentraciones de endotelina mostraron un incremento significativo a los 9 y a los 12 meses del trasplante (fig. 3).

Tal como era de esperar, tanto las concentraciones de noradrenalina (335 ± 235 antes y 239 ± 135 pg/ml después de la cirugía) como la actividad de la renina plasmática ($7,7 \pm 8$ antes y $5,3 \pm 8$ ng/ml/h después de la cirugía) mostraron una tendencia hacia la disminución después del trasplante.

El PNA mostró un descenso brusco y significativo de sus concentraciones plasmáticas en todos los puntos en que se determinó después de la cirugía (fig. 4), mientras que la adrenomedulina mostró una tendencia no significativa hacia el incremento en el primer mes, seguida por un descenso significativo en los meses posteriores; el 78% de los pacientes presentó un valor normal a los 12 meses del trasplante (fig. 5).

No observamos diferencias en el perfil neurohumoral entre los pacientes tratados con ciclosporina y los

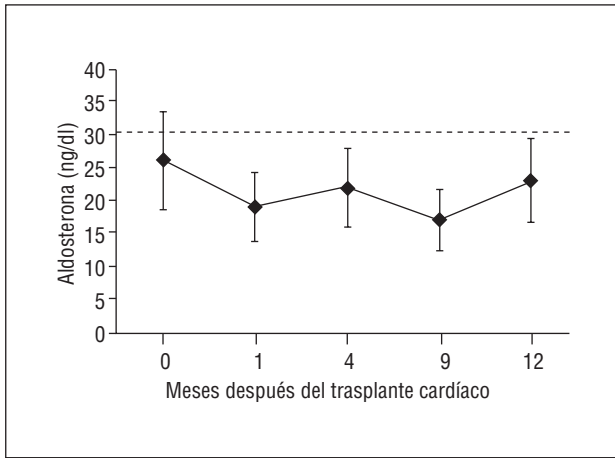


Fig. 2. Evolución de la concentración plasmática de aldosterona (media \pm DE) antes (0) y 1, 4, 9 y 12 meses después del trasplante cardíaco. La línea punteada muestra el límite superior del rango de variación del 95% de los valores normales en sujetos sanos.

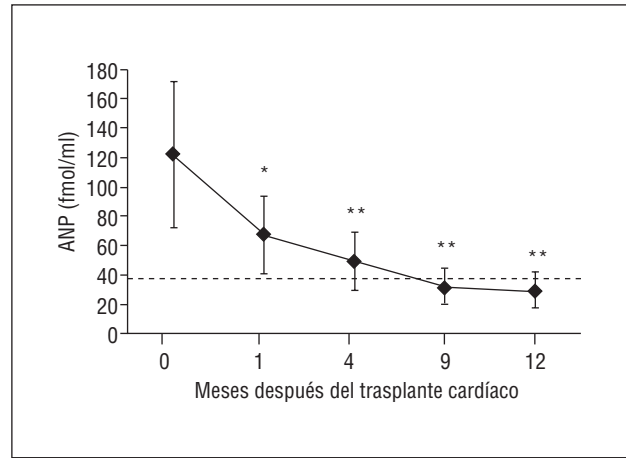


Fig. 4. Evolución de la concentración plasmática de péptido natriurético auricular (media \pm DE) antes (0) y 1, 4, 9 y 12 meses después del trasplante cardíaco. La línea punteada muestra el límite superior del rango de variación del 95% de los valores normales en sujetos sanos. * $p < 0,05$ comparado con el valor pretrasplante. ** $p < 0,001$ comparado con el valor pretrasplante.

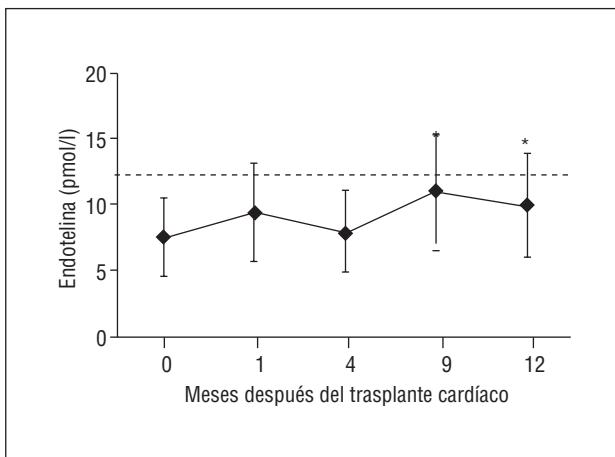


Fig. 3. Evolución de la concentración plasmática de endotelina (media \pm DE) antes (0) y 1, 4, 9 y 12 meses después del trasplante cardíaco. La línea punteada muestra el límite superior del rango de variación del 95% de los valores normales en sujetos sanos. * $p < 0,01$ comparado con los valores pretrasplante.

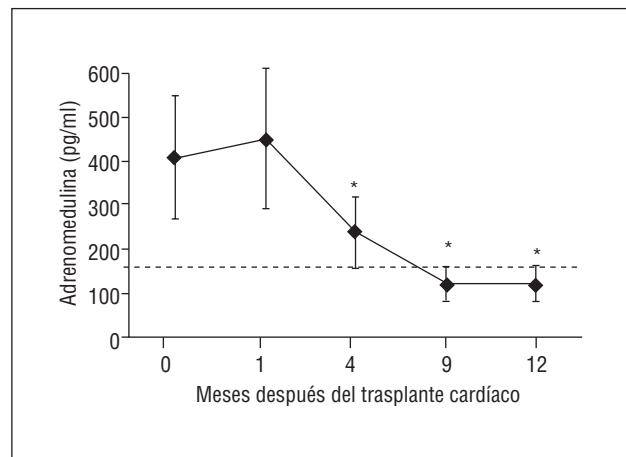


Fig. 5. Evolución de la concentración plasmática de adrenomedulina (media \pm DE) antes (0) y 1, 4, 9 y 12 meses después del trasplante cardíaco. La línea punteada muestra el límite superior del rango de variación del 95% de los valores normales en sujetos sanos. * $p < 0,01$ comparado con el valor pretrasplante.

tratados con tacrolimus, ni entre los que recibieron azatioprina frente a micofenolato. La medicación antihipertensiva no se modificó a lo largo del estudio, y no se observaron diferencias en la evolución de los valores de neurohormonas en función de aquélla.

Ninguno de los pacientes incluidos en esta serie falleció durante el año de seguimiento. La media de episodios de rechazo celular agudo (grado $\geq 3A$ de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar) fue de 1,3 episodios por paciente. Ninguno de los episodios de rechazo se acompañó de alteraciones ecocardiográficas ni de síntomas clínicos. Todos los episodios se trataron con metilprednisolona (1 g por vía intravenosa durante 3 días consecutivos).

Puesto que la extracción de sangre para las determinaciones del estudio se realizaban antes de la biopsia, no estuvieron afectadas por el tratamiento para el rechazo, que se administró siempre con posterioridad (habitualmente al día siguiente). No observamos diferencias en las determinaciones neurohumorales que coincidieron con episodios de rechazo y las que no.

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que durante los meses que siguen al trasplante cardíaco existe una tendencia a la normalización de la activación neurohormonal. Sin embargo, mientras esta normalización es muy evi-

dente en los valores de péptidos de efecto vasodilatador (adrenomedulina y PNA), es menos marcada en los péptidos de efecto vasoconstrictor, especialmente en la angiotensina II, cuyas concentraciones persisten elevadas en el 50% de los pacientes al año del trasplante.

Cabe preguntarse si estos hallazgos pueden estar en relación con una respuesta inespecífica a la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Taylor et al¹⁰ determinaron los valores plasmáticos de angiotensina II en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con y sin circulación extracorpórea. En los 2 grupos de pacientes las concentraciones de angiotensina II subían ligeramente después de la esternotomía. En el grupo control (valvulotomía mitral cerrada) no había aumento posterior de la angiotensina II durante ni después de la intervención, mientras que en el grupo con circulación extracorpórea se producía una elevación marcada de las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, que se normalizaban por completo entre 4 y 24 h después de la cirugía. Por su parte, Boldt et al¹¹ realizaron determinaciones de endotelina, PNA, adrenalina, noradrenalina y actividad de la ECA en 28 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, 14 de los cuales recibieron enalapril por vía intravenosa antes de la intervención. La actividad de la ECA no se modificó durante la intervención, mientras que las concentraciones de endotelina, PNA, adrenalina y noradrenalina se elevaban durante la cirugía, con tendencia a normalizarse al final de la intervención (no se realizaron determinaciones después). Los cambios eran menos evidentes en los pacientes que recibieron IECA. De forma global, no parece que haya evidencia para sostener que la cirugía cardíaca *per se* justifique una activación neurohormonal significativa más allá de las primeras 24-48 h de la intervención.

El hecho de que, en nuestra serie, más de la mitad de los pacientes trasplantados cardíacos presenten concentraciones anormalmente elevadas de angiotensina II durante el primer año posterior al trasplante cardíaco es un hallazgo inesperado, que no ha sido descrito previamente y podría tener repercusiones clínicas. De hecho, las concentraciones de angiotensina II similares a las que presentan los pacientes trasplantados se consideran como un marcador de mal pronóstico, cuando se hallan en pacientes con insuficiencia cardíaca, y se asocian a un deterioro de la función ventricular y a un aumento de la mortalidad¹². Es cierto que sólo una pequeña proporción de los pacientes de nuestra serie recibió IECA o bloqueadores de los receptores de la angiotensina, pero este hecho refleja la práctica frecuente de evitar estos medicamentos en los pacientes trasplantados, especialmente en el período postoperatorio inmediato, debido al riesgo de que puedan empeorar la función renal. Por otro lado, el empleo de diuréticos en los pacientes de nuestro estudio (100% al primer mes, el 56% al cabo de 1 año) podría contribuir a man-

tener la activación del sistema renina-angiotensina-alosterona (RAA)^{13,14}. No obstante, la utilización de diuréticos en el postrasplante es una práctica generalizada y no hay, por ahora, una alternativa mejor desde el punto de vista clínico. En un interesante trabajo, Braith et al¹⁵ observaron que en un grupo de 11 pacientes trasplantados cardíacos, con un tiempo variable de evolución postrasplante (entre 7 y 41 meses), los valores basales de actividad de la renina estaban significativamente elevados y los de angiotensina II mostraban una tendencia no significativa a estar elevados, comparados con un grupo control. Los autores apuntan a la denervación cardíaca como otro posible factor causal de la activación del sistema RAA.

Los valores de endotelina, otro potente péptido vasoconstrictor, aumentan de forma significativa a los 9 y 12 meses tras el trasplante. Este incremento, que confirma observaciones de otros autores, ha sido atribuido a un aumento en la liberación de endotelina causado por la presencia de concentraciones elevadas de citocinas circulantes (factor de necrosis tumoral, interleucina 6) y por el tratamiento con anticalcineurínicos¹⁶⁻¹⁸.

En contraste con la evolución de la angiotensina II y la endotelina, los péptidos de efecto vasodilatador muestran una rápida tendencia a la normalización después del trasplante cardíaco. Estudios previos han descrito concentraciones plasmáticas elevadas de PNA y de péptido natriurético cerebral después del trasplante cardíaco, que se han relacionado con la actividad inflamatoria que tiene lugar en el aloinjerto¹⁹. Sin embargo, de acuerdo con nuestros hallazgos, aunque las concentraciones circulantes de PNA se mantienen elevadas inicialmente tras el trasplante, descienden de forma clara y significativa a continuación, de manera que a los 9 meses son similares a las de la población normal.

Por lo que se refiere a la adrenomedulina, Geny et al²⁰ encontraron concentraciones plasmáticas elevadas de este péptido vasodilatador durante el primer mes posterior al trasplante en 9 pacientes, mientras que en otro grupo de 9 pacientes que habían recibido un trasplante cardíaco 32 ± 16 meses antes, las concentraciones de adrenomedulina todavía eran superiores a las de controles normales. Nuestro estudio, efectuado con una muestra más amplia de pacientes, muestra que aunque hay una tendencia hacia el incremento en las concentraciones de adrenomedulina durante el primer mes después del trasplante, se produce un rápido descenso en los meses posteriores, de manera que a los 9 meses de la cirugía la mayoría de los pacientes presenta valores dentro de los límites normales.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Considerado de forma global, el patrón de activación neurohormonal en los pacientes trasplantados pa-

rece semejante o incluso más desfavorable que el previo al trasplante cardíaco. Igual que en los pacientes con insuficiencia cardíaca, el escenario postrasplante, en lo que a péptidos vasoactivos circulantes se refiere, estaría caracterizado por la tendencia a la retención hidrosalina y a la vasoconstricción. Así pues, parece razonable esperar que al menos parte de la sintomatología asociada a la activación neurohormonal persista también. Es muy probable, por tanto, que esta activación participe en la aparición de edemas, en la tendencia a la hipertensión arterial, en la persistencia de hipertensión pulmonar y en la disfunción endotelial después del trasplante cardíaco. Sin duda, otros factores etiológicos pueden estar implicados en cada una de estas enfermedades²¹⁻²³. Así, la aparición de edemas en las primeras semanas posteriores al trasplante se atribuye clásicamente a la persistencia de hipertensión pulmonar, a disfunción ventricular derecha, disfunción renal y a las dosis elevadas de corticoides. Sin duda, a esta lista de factores causales debemos añadir la activación persistente del sistema RAA. De un modo similar, la aparición de hipertensión arterial tras el trasplante, típicamente asociada al tratamiento con anticalcineurínicos y a la presencia de concentraciones elevadas de endotelina, también se ve favorecida por la denervación del corazón trasplantado, con la consiguiente pérdida de reflejos neuroendocrinos cardiorrenales, que puede, a su vez, favorecer el aumento del volumen extracelular, la hipertensión arterial y la estimulación del sistema RAA^{15,24-27}.

La asociación entre activación neurohormonal y disfunción endotelial, tanto coronaria como periférica, reviste un interés especial. Es bien conocido que, en pacientes no trasplantados, las concentraciones elevadas de angiotensina II se asocian a una disfunción endotelial en las arterias coronarias y en las arterias periféricas^{28,29}. En pacientes trasplantados, la presencia de disfunción endotelial en las arterias coronarias del injerto ha sido bien documentada, y se ha relacionado con el posterior desarrollo de enfermedad vascular del injerto³⁰. De nuevo existen varios agentes etiológicos implicados en la aparición de disfunción endotelial coronaria en trasplantados (lesión isquémica durante el procedimiento del trasplante, lesión inmunológica relacionada con el rechazo del aloinjerto, infección por citomegalovirus), pero sin duda la presencia de concentraciones elevadas de angiotensina II es un factor más a tener en cuenta. Esta última afirmación viene apoyada por el hecho de que los pacientes trasplantados también presentan disfunción endotelial en las arterias periféricas³¹ y por la observación de que, en modelos experimentales, el tratamiento con IECA y con bloqueadores de los receptores de la angiotensina reduce la aparición de enfermedad vascular del injerto^{32,33}. La demostración de que las concentraciones elevadas de angiotensina II después del trasplante cardíaco se asocian con la aparición posterior de enferme-

dad coronaria del injerto es una posibilidad fascinante, aunque para su confirmación deberemos esperar estudios con poblaciones más amplias y seguimientos prolongados.

El presente estudio estuvo dirigido a demostrar que tras el trasplante persiste una activación neurohormonal significativa, pero no pretendía explicar la asociación entre la activación neurohormonal y la evolución clínica, para lo cual se requeriría una muestra mucho mayor. Sin embargo, nuestros hallazgos no dejan de ser, cuando menos, sugerentes, y pueden constituir una base inicial para fundamentar la administración temprana y sistemática de IECA o de bloqueadores de los receptores de la angiotensina después del trasplante cardíaco.

En conclusión, durante los meses que siguen al trasplante cardíaco hay una tendencia a la normalización de la activación neurohormonal. Esta normalización es muy evidente en los valores de péptidos de efecto vasodilatador (adrenomedulina y PNA), pero es menos marcada en los péptidos de efecto vasoconstrictor, especialmente en la angiotensina II, cuyas concentraciones persisten elevadas en la mitad de los pacientes al año del trasplante. Este perfil neurohormonal desfavorable podría contribuir a la aparición de complicaciones habitualmente asociadas a la activación neurohormonal, tales como edemas, hipertensión arterial y disfunción endotelial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vidal B, Roig E, Pérez-Villa F, Orus J, Pérez J, Jiménez V, et al. Valor pronóstico de las citocinas y neurohormonas en la insuficiencia cardíaca grave. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:481-6.
2. Jordán AJ, Esteban A, García M, Monmeneu JV, Espinosa D, Reyes F, et al. Valor pronóstico de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:160-7.
3. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U S Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
6. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
7. The MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol Cr/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-7.
8. Packer M, Coats A, Fowler M, Katus H, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure.

- N Engl J Med 2001;344:1651-8.
9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;434:1709-17.
 10. Taylor KM, Morton IJ, Brown JJ, Caves PK. Hypertension and the renin-angiotensin system following open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:840-5.
 11. Boldt J, Schindler E, Harter K, Gorchach G, Hempelmann G. Influence of intravenous administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalaprilat on cardiovascular mediators in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1995;80:480-5.
 12. Roig E, Pérez-Villa F, Morales M, Jimenez W, Orús J, Heras M, et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:53-7.
 13. Silke B. Hemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiology* 1994;84(Suppl 2):115-23.
 14. Hacer E, Gullestad L, Tollofsrud S, Lundberg J, Hall C, Djoseland O, et al. Effect of bolus injection versus continuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients with severe congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:361-7.
 15. Braith RW, Wood CE, Limacher MC, Pollock ML, Lowenthal DT, Phillips MI, et al. Abnormal neuroendocrine responses during exercise in heart transplant recipients. *Circulation* 1992;86:1453-63.
 16. Geny B, Piquard F, Lonsdorfer J, Haberey P. Endothelin and heart transplantation. *Cardiovasc Res* 1998;39:556-62.
 17. Edwards BS, Hunt SA, Fowler MB, Valentine AH, Anderson LM, Lerman A. Effect of cyclosporine on plasma endothelin levels in humans after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1991;67:782-4.
 18. Piquard F, Doutreleau S, Richard R, Mettauer B, Charloux A, Geny B, et al. Is increased circulating endothelin associated with increased complication rate after heart transplantation? *J Heart Lung Transplant* 2002;21:717-8.
 19. Masters RG, Davies RA, Veinot JP, Hendry PJ, Smith SJ, de Bold AJ. Discoordinate modulation of natriuretic peptides during acute cardiac allograft rejection in humans. *Circulation* 1999;100:287-91.
 20. Geny B, Brandenberger G, Lonsdorfer J, Chakfé N, Haberey P, Piquard F. Circulating adrenomedullin is increased after heart transplantation. *Cardiovasc Res* 1999;41:731-6.
 21. Martínez-Dolz L, Almenar L, Arnau MA, Osa A, Rueda J, Vicente JL, et al. Análisis de los factores que pueden influir en la aparición del fallo agudo del corazón trasplantado. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:168-74.
 22. Pérez O, Castro P, Díaz-Araya G, Nettle D, Moraga F, Chiong M, et al. Persistencia del estrés oxidativo postrasplante cardíaco: estudio comparativo entre pacientes con trasplante cardíaco y con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:160-7.
 23. Herera Garza EH, Herrera Garza JL, Rodríguez González H, Treviño Treviño A, Ibarra Flores M, Torre Amione G. Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:61-6.
 24. Braith R, Mills R, Wilcox C, Convertino V, Davis G, Limacher M, et al. Fluid homeostasis after heart transplantation: the role of cardiac denervation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:872-80.
 25. Braith R, Mills R, Wilcox C, Davis G, Wood C. Breakdown of blood pressure and body fluid homeostasis in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:375-83.
 26. Braith RW, Mills RM, Wilcox CS, Mitchell MJ, Hill JA, Wood CE. High dose angiotensin-converting enzyme inhibition prevents fluid volume expansion in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:487-92.
 27. Braith R, Mills R, Wilcox C, Davis G, Hill J, Wood C. High-dose angiotensin-converting enzyme inhibition restores body fluid homeostasis in heart-transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:426-32.
 28. Wattanapitayakul SK, Weinstein DM, Holycross BJ, Bauer JA. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin-induced cardiovascular disorders. *FASEB J* 2000;14:271-8.
 29. Zhang C, Hein TW, Wang W, Kuo L. Divergent roles of angiotensin II AT1 and AT2 receptors in modulating coronary microvascular function. *Circ Res* 2003;92:322-9.
 30. Hollenberg SM, Lloyd WK, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation* 2001;104:3091-6.
 31. Cuppoletti A, Sitges M, Pérez-Villa F, Orús J, Magriña J, Roig E. Impairment in forearm endothelium-dependent vasodilation after heart transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:2011-3.
 32. Ritcher M, Skupin M, Grabs R, Schramm D, Ritcher H, Olbrich HG. New approach in the therapy of chronic rejection? ACE- and AT1-blocker reduce the development of chronic rejection after cardiac transplantation in a rat model. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:1047-55.
 33. Richter M, Ritcher H, Olbrich H, Mohr F. Two good reasons for an angiotensin-II type 1 receptor blockade with losartan after cardiac transplantation: reduction of incidence and severity of transplant vasculopathy. *Transplant International* 2003;16:26-32.