

Marcadores bioquímicos en la insuficiencia cardíaca: ¿todos iguales?

Manuel Anguita Sánchez

Servicio de Cardiología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

En los últimos años hemos asistido a una enorme proliferación de trabajos que evalúan distintos aspectos, tanto diagnósticos como pronósticos, de una gran variedad de marcadores bioquímicos en la insuficiencia cardíaca crónica. Estos marcadores bioquímicos son mediadores o expresión de la activación neurohumoral que se produce en esta afección, secundaria a la disfunción ventricular izquierda y sus manifestaciones hemodinámicas y clínicas (disminución del gasto cardíaco e hipotensión, elevación de las presiones de llenado y congestión pulmonar)¹.

La activación neurohumoral en la insuficiencia cardíaca se mantiene a largo plazo y produce cambios hemodinámicos (aumento de la actividad cardíaca, vasoconstricción periférica, retención hidrosalina y aumento de la volemia) mediados a través de una hiperactividad simpática, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y el aumento de la producción endotelial de vasopresina y endotelina. Esto se traduce en la elevación de los valores plasmáticos de distintos marcadores, como la noradrenalina, la angiotensina II, la aldosterona, la vasopresina y la endotelina, entre otras sustancias. A su vez, esta activación neurohumoral y sus efectos activan otras respuestas de signo contrario (vasodilatadoras, diuréticas, natriuréticas y antiproliferativas), lo que se traduce en la elevación de las concentraciones plasmáticas de los distintos péptidos natriuréticos, bradicininas, adrenomedulina, óxido nítrico, etc.¹.

El resultado de todas estas regulaciones y contrarregulaciones es que el paciente con insuficiencia cardíaca

tiene una gran cantidad de neurohormonas y mediadores circulantes en concentraciones elevadas, sustancias que pueden medirse con precisión en la actualidad y que podrían servir como «marcadores» de la situación clínica, la evolución, el pronóstico e incluso la respuesta y su tipo al tratamiento. De hecho, el papel pronóstico de la noradrenalina y del péptido natriurético auricular ya son conocidos desde hace 20 años, desde los clásicos trabajos de Cohn et al² y Keogh³. Más recientemente se han publicado trabajos sobre el valor pronóstico de la angiotensina II⁴, la aldosterona¹, la endotelina⁵ y los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP y NTproBNP)⁶. El BNP y el NTproBNP también pueden tener un gran valor en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca y de la disfunción ventricular⁷, y para monitorizar la eficacia del tratamiento⁸.

Sin embargo, en este campo, muy atractivo por lo demás, subyace una cuestión que puede tener grandes implicaciones prácticas y económicas: ¿son iguales todos los marcadores bioquímicos neurohumorales en la insuficiencia cardíaca, o cada uno tiene un significado distinto en cuanto a la estratificación del pronóstico, el diagnóstico, la monitorización del tratamiento, etc.? O, dicho de otra forma, si algún marcador tiene mayor valor pronóstico que otros, si algunos marcadores son más útiles para el cribado diagnóstico de la insuficiencia cardíaca que otros, etc. Desde un punto de vista conceptual y fisiopatológico, evidentemente no todos los marcadores son iguales, ya que se activan en respuesta a estímulos muy variados (algunos comunes a todos ellos, otros distintos), expresan la actividad de sistemas también muy distintos (vasoconstrictores o vasodilatadores, natriuréticos o retenedores de sal y agua, etc.), y tienen efectos muy complejos, variables de unos a otros, pero también con importantes imbricaciones entre sí. Además, en trabajos clínicos que han intentado correlacionar los valores de todas esas neurohormonas con la severidad y el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, los resultados también han sido muy variables. En algunos trabajos, por ejemplo, era la noradrenalina la que tenía un valor pronóstico más potente, mientras que en otros «salían» significativos los

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 278-84

Correspondencia: Dr. M. Anguita.
Damasco 2, 2.º 9. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: manuelyanguita.sspa@juntadeandalucia.es

Full English text available at: www.revespcardiol.org

péptidos natriuréticos, la angiotensina II o la endotelina¹. Aunque el diseño de los distintos estudios y los métodos de determinación puedan influir en esta variedad de resultados, parece claro que las características de los pacientes, en cuanto a edad, sexo, peso, clase funcional, tiempo de evolución, etiología, etc., también pueden jugar un papel importante. Por ejemplo, es bien conocido que los valores de péptido natriurético cerebral en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica conservada son menos elevados que en los casos con disfunción sistólica⁹, y posiblemente algo similar puede ocurrir con otros marcadores¹. Otro aspecto posiblemente más importante que puede influir en la utilidad relativa de unos marcadores sobre otros es el tratamiento empleado. En los estudios iniciales en que se documentaba el valor pronóstico de la noradrenalina², todavía no se utilizaban los bloqueadores beta que, al reducir la activación simpática, pueden reducir los valores de esta hormona y disminuir su poder pronóstico¹. Igual ocurre con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los valores de angiotensina 2 o los de aldosterona y los antialdosterónicos¹, ya que cuando se utilizan estos fármacos los valores de los correspondientes marcadores descienden. En esta situación, que es la que se da en la actualidad, posiblemente el valor pronóstico de la noradrenalina, la aldosterona y la angiotensina 2 es inferior al de los péptidos natriuréticos cerebrales y la endotelina (todavía no influidos por fármacos inhibidores, que no se han introducido en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca al no demostrar beneficio significativo añadido al tratamiento estándar, como ha ocurrido con el omapatrilato y el bosentan). El único papel que puede quedar para esos marcadores es el de detectar subgrupos de pacientes no bien controlados con el tratamiento (fenómenos de «escape» de la aldosterona y la angiotensina¹).

Sin embargo, quedan todavía numerosos marcadores bioquímicos, neurohumorales (endotelina, vasopresina, péptidos natriuréticos, adrenomedulina, etc.) e inflamatorios (factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas, moléculas de adhesión, etc.)¹ cuyo papel relativo en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca está por definir. En este sentido, el trabajo de Rivera et al¹⁰, publicado en este número de la Revista, ofrece datos de interés. Los autores determinan 3 marcadores bioquímicos concretos, la proendotelina (o *big* endotelina, un precursor de la endotelina 1, en la que se transforma por acción de la enzima de conversión de la endotelina), el NTproBNP (el fragmento terminal del proBNP, precursor del BNP) y la aldosterona, en 103 pacientes con insuficiencia cardíaca leve-moderada (la mayoría de los pacientes estaba en clase funcional II) y con fracción de eyección moderadamente deprimida (fracción de eyección media $37 \pm 10\%$). Los autores parten de la hipótesis de que las concentraciones elevadas de endotelina 1 se relacionan con la severidad y

el pronóstico de la insuficiencia cardíaca (lo que es cierto), mientras que los valores de NTproBNP son un marcador de remodelado ventricular (lo que también es cierto, pero no completo, ya que el BNP también tiene un valor pronóstico clínico). De hecho, los resultados obtenidos en este trabajo indican una buena correlación entre los valores plasmáticos de ambos marcadores y los parámetros de función ventricular izquierda sistólica (fracción de eyección) y diastólica (velocidad de propagación del flujo mitral, y desplazamiento del plano auriculoventricular). Por el contrario, no hubo una asociación significativa entre la proendotelina y la aldosterona, cuyos valores eran más bajos, lo que probablemente se debe al estadio funcional no demasiado severo de los pacientes evaluados.

Aunque la conclusión de los autores de que los valores elevados de proendotelina se asocian a una mayor disfunción ventricular es cierta, lo mismo puede decirse de los valores de NTproBNP, y resultados similares con otros marcadores se han publicado en otros trabajos. Quedan todavía muchos aspectos por aclarar en relación con el valor pronóstico de los distintos marcadores bioquímicos: cuál es el momento en que debe hacerse la determinación bioquímica (durante un episodio de inestabilización o ingreso hospitalario, tras la instauración del tratamiento, al azar con el paciente estable, cómo se ha hecho en este estudio...); cuál es la influencia del tratamiento farmacológico y de los diversos fármacos que pueden influir en la actividad neurohumoral (bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antialdosterónicos, etc.); si es similar el valor de los distintos marcadores en pacientes con disfunción sistólica y diastólica, etc. Por ejemplo, recientemente se ha comunicado un trabajo que encuentra que los valores de BNP se elevan significativamente tras la instauración de los bloqueadores beta, sin que ello indique deterioro clínico ni mal pronóstico¹¹.

Todavía faltan muchas respuestas a estos y otros interrogantes, por lo que no debe realizarse de rutina una determinación sistemática de todos los posibles marcadores neurohumorales en los pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que los resultados así obtenidos probablemente introducirían más confusión que evidencia. Son trabajos bien planteados, con hipótesis claras y concretas, como el de Rivera et al¹⁰, los que nos proporcionarán en el futuro la necesaria certidumbre en este interesante campo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roig E. Utilidad clínica de los marcadores neurohormonales en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:347-56.
2. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311:819-23.

3. Struthers AD. Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use? *BMJ*. 1994;308:1615-20.
4. Eriksson SV, Eneroth P, Kjekshus J, Offstad J, Swedberg K. Neuroendocrine activation in relation to left ventricular function in chronic severe congestive heart failure: a subgroup analysis from the CONSENSUS study. *Clin Cardiol*. 1994;17:603-6.
5. Pacher R, Bergler-Klein J, Globits S, Teufelsbauer H, Schuller M, Krauter A, et al. Plasma big endothelin 1 concentrations in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1993;71:1293-9.
6. Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard C, et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalized patients with heart failure and preserved versus reduced systolic function. Data from the CHHF study. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:335-44.
7. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt O, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:269-74.
8. Richards M, Troughton RW. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:351-4.
9. Anguita M. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:570-5.
10. Rivera M, Cortés R, Portolés M, Valero R, Sancho-Tello MJ, Martínez-Dolz L, et al. Relación de los valores plasmáticos de big endotelina-1 con NT-proBNP y la función ventricular de pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:276-82.
11. Davis ME, Troughton RW, Nicholls G, Yandle TG, Frampton CM, Richards M, et al. Introduction of betablockers causes an initial increase in plasma brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide levels in patients with stable systolic heart failure [abstract]. *Circulation*. 2004;110:III-600.