

Editorial

El amiloide beta (1-40) circulante predice eventos en pacientes con insuficiencia cardiaca



Circulating Amyloid-Beta (1-40) Predicts Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure

Kimon Stamatelopoulos^a y Konstantinos Stellos^{b,c,d,*}^a Department of Clinical Therapeutics, Alexandra Hospital, University of Athens, Atenas, Grecia^b Institute of Cardiovascular Regeneration, Center of Molecular Medicine, Goethe University Frankfurt, Fráncfort, Alemania^c Department of Cardiology, Center of Internal Medicine, Goethe University Frankfurt, Fráncfort, Alemania^d German Center of Cardiovascular Research (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung, DZHK), Rhein-Main Partner Site, Fráncfort, Alemania

Los péptidos amiloide beta son productos de la fragmentación de la proteína precursora de amiloide (APP)¹. Los péptidos de amiloide beta 1-42 (Aβ40) forman agregados oligoméricos en el cerebro, y sus concentraciones se han asociado a la aparición de la enfermedad de Alzheimer¹. Además, se ha descrito que el Aβ40 se acumula principalmente en los vasos sanguíneos cerebrales e induce la angiopatía amiloidea cerebral¹. La evidencia reciente indica que el Aβ40 está presente también en las placas ateroscleróticas^{2,3} y en los tejidos miocárdicos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer e insuficiencia cardiaca (IC)^{4,5}. La evidencia experimental indica que la APP y su producto de fragmentación, el Aβ40, tienen efectos nocivos en el sistema cardiovascular, ya que fomentan la inflamación vascular y la aterosclerosis^{2,3}. En este sentido, recientemente se ha descrito que el Aβ40 circulante se relaciona con la presencia y el grado de aterosclerosis y la mortalidad cardiovascular de los pacientes con enfermedad coronaria estable⁶. Sin embargo, no se sabe si el Aβ40 circulante tiene relación con la mortalidad de los pacientes con IC.

En un reciente artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Bayes-Genis et al.⁷ investigaron si el Aβ40 circulante predice la mortalidad y el deterioro cognitivo en los pacientes con IC. En un estudio cuidadosamente diseñado con un análisis estadístico exhaustivo y apropiado, estos autores observaron que el Aβ40 circulante predecía la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad relacionada con la IC, en una cohorte relativamente grande de IC de la práctica clínica real formada por 939 pacientes ambulatorios, tras un seguimiento medio de 5,1 ± 2,9 años. En cambio, el Aβ40 no se asoció con el deterioro cognitivo en la situación basal ni con su empeoramiento en el seguimiento, lo que concuerda con un estudio previo, que no mostró asociación alguna con la rapidez del declive cognitivo de los

pacientes con enfermedad de Alzheimer⁸. Tiene importancia señalar que la adición del Aβ40 a los mejores modelos pronósticos aportó una mejora en los parámetros de calibración y reclasificación (mejora de la reclasificación de entre el 28,8 y el 34,3%) en todos los parámetros de valoración del estudio. El valor incremental de reclasificación aportado por el Aβ40 respalda la existencia de una contribución clínicamente relevante de ese péptido a la estratificación del riesgo de los pacientes con IC. Los resultados del presente estudio corroboran los de estudios anteriores que han mostrado asociación entre el Aβ40 y los factores de riesgo de IC. Por ejemplo, se ha demostrado que la concentración de Aβ40 circulante tiene correlación positiva con la disfunción renal, la diabetes y la enfermedad coronaria^{6,9}, conocidos factores de riesgo que predisponen a la aparición de IC¹⁰. Además, un estudio reciente ha descrito que la concentración plasmática de Aβ40 de los pacientes con IC está aumentada, en comparación con los controles⁴. Tiene interés señalar que la enfermedad de Alzheimer se asocia con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, mientras que se ha detectado Aβ40 en agregados oligoméricos en el corazón de pacientes con enfermedad de Alzheimer⁵. En biopsias de miocardio de pacientes con IC isquémica, se observó que las concentraciones de ARN mensajero de la β-secretasa (BACE1) y de la APP estaban también aumentadas en comparación con las de los controles⁴. Considerados en conjunto, estos datos apuntan a que el Aβ40 puede ser un factor que predisponga a la aparición de la IC y sus consecuencias.

Los resultados del presente estudio de Bayes-Genis et al.⁷ justifican la necesidad de nuevos estudios sobre las repercusiones del tratamiento de la IC en las concentraciones de Aβ40. Tal como se preveía, en el presente estudio, la mayoría de los pacientes estaba en tratamiento contra el remodelado del ventrículo izquierdo mediante inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), así como con bloqueadores beta, diuréticos y estatinas. Estos fármacos pueden modificar de manera efectiva las concentraciones de Aβ40 en los tejidos y en circulación¹¹. Curiosamente, Bayes-Genis et al. observaron que los antecedentes de tratamiento con estos fármacos se asociaban con la concentración plasmática de Aβ40, pero la significación de la asociación entre los eventos relacionados con la IC y el Aβ40

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2017.02.006>, *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:924–932

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology and Institute of Cardiovascular Regeneration, Goethe University Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Fráncfort del Meno, Alemania.

Correo electrónico: konstantinos.stellos@gmail.com (K. Stellos).Full English text available from: www.revvespcardiol.org/en<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2017.05.019>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

desaparecía en un modelo multivariable que incluía los IECA/ARA-II y los bloqueadores beta⁷. Por lo tanto, debe explorarse con mayor detalle la posibilidad de que las concentraciones de A β 40 y su cambio en respuesta al tratamiento en el momento del diagnóstico inicial de la IC aporten un valor pronóstico más firme que el de una sola determinación de A β 40 obtenida en un momento aleatorio después del tratamiento en el curso de la enfermedad. En este sentido, los autores resaltan la importancia de la interacción entre el A β 40 y la neprilisina, a la vista de la utilidad clínica que está surgiendo¹² y de las nuevas recomendaciones para el tratamiento de la IC con una inhibición de la neprilisina mediante sacubitrilo-valsartán¹⁰. La neprilisina degrada el A β 40 y, en consecuencia, su inhibición puede aumentar la concentración plasmática de A β 40¹³. En el estudio de Bayes-Genis et al., ninguno de los pacientes estaba en tratamiento con sacubitrilo-valsartán, y la concentración de neprilisina soluble circulante no se relacionaba con la de A β 40⁷. Sin embargo, las asociaciones observadas del A β 40 con resultados clínicos adversos en la IC resaltan la hipótesis de que algunos de los efectos beneficiosos del sacubitrilo-valsartán podrían contrarrestarse en parte. Dada la esperable ampliación de las indicaciones del sacubitrilo-valsartán para la IC, se deberá abordar en ensayos aleatorizados el beneficio neto de supervivencia de los pacientes con IC que podrían responder a un tratamiento que redunda en un aumento de la concentración plasmática de A β 40.

Bayes-Genis et al.⁷ describen que la concentración de A β 40 circulante se asocia con la edad, la insuficiencia renal, la fibrilación auricular y los antecedentes de diabetes e hipertensión, factores todos que conducen a la progresión de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo preclínica o la aceleran¹⁴. Tiene interés señalar que los pacientes con IC y fracción de eyección conservada (IC-FEc) del presente estudio presentaban concentraciones de A β 40 circulante elevadas⁷. La disfunción diastólica y la consiguiente IC-FEc se consideran manifestaciones prominentes del envejecimiento del miocardio¹⁵. Dado que las cifras de A β 40 se asocian con envejecimiento arterial (progresión de la rigidez arterial)⁶, es tentador plantear la hipótesis de que también puedan mostrar el grado de envejecimiento cardiovascular, determinado mediante la rigidez arterial y miocárdica. A su vez, la rigidez arterial y del ventrículo izquierdo puede implicar una desregulación del acoplamiento arterioventricular que dé lugar a fluctuaciones lábiles de la presión arterial, disminución de la reserva diastólica del ventrículo izquierdo y aumento de las presiones de llenado ventricular izquierdo, todo lo cual podía afectar al pronóstico de la IC-FEc¹⁴. Sin embargo, la posibilidad de que el A β 40 tenga una relación causal con la aparición de la IC-FEc es una cuestión a la que solo se podrá responder de manera definitiva en estudios realizados en ratones u otros animales. No obstante, dado que las estrategias actualmente recomendadas para el tratamiento de la IC-FEc se centran en los síntomas, debido a los hasta ahora desalentadores resultados de los tratamientos etiológicos¹⁶, la investigación futura sobre el A β 40 como posible biomarcador y diana terapéutica en este tipo de IC tiene una especial importancia clínica. Además, no se conoce la respuesta del A β 40 a las exacerbaciones agudas de una IC descompensada ni su trascendencia clínica y habrá que examinarlas también de manera prospectiva.

En conclusión, el estudio de Bayes-Genis et al. aporta una evidencia novedosa e importante que indica que el A β 40 circulante se asocia con resultados adversos en una población mixta de pacientes con IC ambulatorios. Desde el punto de vista de su mecanismo de acción, los resultados que se presentan están respaldados por la literatura y deberán estimular nuevos estudios para esclarecer mejor el papel de este péptido como biomarcador en diferentes tipos de IC y en particular la IC-FEc. Por último, la evaluación de la trascendencia clínica de la respuesta de este péptido al tratamiento de la IC, y concretamente a los inhibidores de la neprilisina recientemente introducidos, podría tener gran importancia en el futuro.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:329–344.
2. De Meyer GRY, De Cleen DMM, Cooper S, et al. Platelet Phagocytosis and Processing of β -Amyloid Precursor Protein as a Mechanism of Macrophage Activation in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;90:1197–1204.
3. Medeiros LA, Khan T, El Khoury JB, et al. Fibrillar amyloid protein present in atheroma activates CD36 signal transduction. *J Biol Chem*. 2004;279:10643–10648.
4. Greco S, Zaccagnini G, Fuschi P, et al. Increased Bace1-AS Long Noncoding RNA; 1; and Beta-Amyloid Levels In Heart Failure. *Cardiovasc Res*. 2017;113:453–463.
5. Troncone L, Luciani M, Coggins M, et al. Abeta Amyloid Pathology Affects the Hearts of Patients With Alzheimer's Disease: Mind the Heart. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2395–2407.
6. Stamatelopoulos K, Sibbing D, Rallidis LS, et al. Amyloid-beta (1–40) and the risk of death from cardiovascular causes in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:904–916.
7. Bayes-Genis A, Barallat J, de Antonio M, et al. Bloodstream Amyloid-beta (1–40) Peptide, Cognition, and Outcomes in Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:924–932.
8. Laske C, Sopova K, Gkotsis C, et al. Amyloid- β peptides in plasma and cognitive decline after 1 year follow-up in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2010;21:1263–1269.
9. Roeben B, Maetzler W, Vanmechelen E, et al. Association of Plasma A β 40 Peptides, But Not A β 42, with Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. *J Alzheimers Dis*. 2016;52:161–169.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
11. Wang J, Zhao Z, Lin E, et al. Unintended effects of cardiovascular drugs on the pathogenesis of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013;8:e65232.
12. Bayes-Genis A, Lupón J. Neprilysin: Indications, Expectations, and Challenges. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:647–649.
13. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:878–890.
14. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:507–515.
15. Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, Lee RT. Heart failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium. *Circ Res*. 2014;115:97–107.
16. SEC Working Group for the 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Expert Reviewers for the 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure, and the SEC Guidelines Committee, Comments on the 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1119–1125.