

## Función de los marcadores humorales en la evaluación pronóstica de la insuficiencia cardíaca

Álvaro Sosa Liprandi

Unidad de Investigación Cardiovascular. Instituto Médico de Alta Complejidad. Buenos Aires. Argentina.

A pesar de los importantes avances en las estrategias de tratamiento, la mortalidad por insuficiencia cardíaca continúa siendo elevada y su pronóstico, sombrío una vez realizado el diagnóstico. La utilización de biomarcadores con el objeto de estratificar el riesgo y evaluar la eficacia terapéutica de intervenciones farmacológicas es una hipótesis estimulante y prometedora. Distintos marcadores se han explorado en estos últimos años, entre ellos neurohormonas, marcadores de injuria celular e inflamación, citocinas y antígenos, y se ha demostrado su función como indicadores independientes del pronóstico, tanto a corto como a largo plazo en pacientes portadores de este síndrome. Debido a que exploran diferentes mecanismos fisiopatogénicos (necrosis celular, inflamación, cambios hemodinámicos), su información es, sin duda, aditiva, y una estrategia de utilización combinada sea probablemente la más adecuada. Su empleo con el objetivo de optimizar el tratamiento de estos pacientes (terapia guiada) requiere aún confirmación. El nivel de evidencia sobre este punto resulta insuficiente para incorporarlos a la práctica asistencial en forma sistemática, por lo que la información actual debe ser validada en futuros estudios prospectivos.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardíaca. Biomarcadores. Pronóstico.*

### The Role of Humoral Markers in the Prognostic Assessment of Heart Failure

Despite significant advances in treatment strategies, mortality due to heart failure remains high and the prognosis is poor once the condition has been diagnosed. The use of biomarkers to stratify risk and to assess the therapeutic efficacy of pharmacological interventions is a promising future approach. Over the last few years, there have been investigations into several biomarkers, such as neurohormones, markers of cellular injury and inflammation, cytokines, and antigens. These substances have been shown to serve as independent prognostic indicators, in both the short and long term, in patients with this syndrome. Since these markers are associated with different physiopathologic mechanisms, such as cellular necrosis, inflammation, and hemodynamic alteration, the information they provide is undoubtedly additive. Consequently, the most appropriate strategy probably involves a combination of markers. Their use in optimizing patient management (i.e., in guided therapy) still has to be verified. At present, insufficient evidence is available to enable these markers to be incorporated into routine clinical practice. Current data must be validated in future prospective studies.

**Key words:** *Heart failure. Biomarkers. Prognosis.*

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte en Argentina, a pesar de una progresiva reducción observada durante los últimos 20 años. Entre las entidades causales de la mortalidad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca ocupa el

primer lugar, con una frecuencia relativa del 30%, muy por encima de las muertes atribuidas a enfermedad cerebrovascular o coronariopatía<sup>1</sup>. Más de 60.000 internaciones y 40.000 muertes anuales dan testimonio del enorme impacto de este síndrome tanto en términos epidemiológicos como de costes en el sistema de salud en nuestro país.

Aun a pesar de los importantes avances en las estrategias de tratamiento, la mortalidad en el mundo real continúa siendo elevada y su pronóstico, sombrío una vez realizado el diagnóstico<sup>2</sup>. Los niveles de sobrevida son comparables con formas reconocidas de cáncer, tales como los carcinomas de próstata, mama o colon,

Correspondencia: Dr. A. Sosa Liprandi, FACC.  
Unidad de Investigación Cardiovascular. Instituto Médico de Alta Complejidad.  
Moreno 2950. (1112) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.  
Correo electrónico: asosaliprandi@arnet.com.ar

entidades en las cuales existen difundidos y aceptados programas de detección precoz y seguimiento de respuesta al tratamiento, hechos poco difundidos en el contexto de la insuficiencia cardíaca<sup>3</sup>.

Sin duda han sido los oncólogos quienes primariamente abrieron el apasionante capítulo del uso de los marcadores biológicos en la medicina asistencial. Desde hace muchos años han establecido y se han familiarizado con su utilización en las etapas diagnósticas, estratificación pronóstica y evaluación de eficacia terapéutica. Tomar esta línea de pensamiento y sostener la hipótesis de poder utilizar biomarcadores en el contexto de la insuficiencia cardíaca en cada una de estas etapas es estimulante y prometedor.

Existen condiciones ideales y generales que uno debiera exigir a estas determinaciones antes de ser incorporadas a la práctica diaria. En primer término aquellas referidas a sus características técnicas: deben ser altamente sensibles y específicas en este caso para insuficiencia cardíaca, tener bajo coeficiente de variación y por ende ser altamente reproducibles, y por último ser sencillas de realizar y coste-efectivas. En segundo lugar se encuentran las propiedades inherentes a sus cualidades biológicas: cambios en los niveles del biomarcador deberían expresar modificaciones en el estado clínico y el pronóstico del paciente y a su vez poder aplicarlos a diferentes sexos, edades y características raciales.

Se han explorado distintos marcadores en términos pronósticos en estos últimos años en el contexto de la insuficiencia cardíaca; entre ellos neurohormonas, marcadores de injuria celular e inflamación, citocinas y antígenos.

## MARCADORES NEUROHORMONALES

Los datos referidos a norepinefrina (NE) han sido hasta el momento contradictorios. En varios estudios clínicos (CONSENSUS, Val-HeFT II y SOLVD prevención y tratamiento), sus valores fueron predictivos de supervivencia y respuesta terapéutica con enalapril<sup>4,6</sup>. Sin embargo, en el Australia-New Zealand Carvedilol Heart Failure Trial, el carvedilol sólo redujo la rehospitalización en pacientes con concentraciones de NE por debajo de la mediana<sup>7</sup>. Asimismo, en otros estudios (PRIME II, MOXCON), si bien se observó reducción en los valores de NE, los pacientes tuvieron un incremento de la mortalidad asociada a la administración de ibopamina y moxonidina, respectivamente<sup>8,9</sup>.

Entre los péptidos natriuréticos, el tipo B (BNP) ha sido el más extensamente estudiado. Ya tempranamente, Tsutamoto et al<sup>10</sup> sugirieron que en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, una concentración de BNP > 73 pg/ml al momento del ingreso era un predictor independiente de supervivencia, sólo compa-

rable al valor de la presión capilar pulmonar. Publicaciones más recientes han mostrado que los valores de BNP al ingreso y al alta son significativamente superiores en pacientes con eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento<sup>11</sup>.

Wang et al<sup>12</sup>, como parte del estudio de Framingham, han establecido el valor pronóstico del BNP en individuos asintomáticos. Aquellos situados en el tercil superior de las determinaciones presentaron mayor mortalidad y significativo incremento en el desarrollo de insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y accidente cerebrovascular a 6 años de seguimiento.

La información disponible sobre la utilización de pro péptido natriurético cerebral N-terminal (NTproBNP) en lugar de BNP es concordante y en el mismo sentido de los datos mencionados<sup>13</sup>.

Recientemente, Latini et al<sup>14</sup> analizaron el valor comparativo de distintas neurohormonas en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica. Una concentración de BNP > 97 pg/ml aportó mayor información pronóstica cuando se comparó con NE, renina plasmática y aldosterona. El mismo grupo de investigadores del estudio Val-HeFT ha realizado una muy importante contribución en este punto. Más allá del valor pronóstico independiente de una determinación aislada, lo más importante es el comportamiento del BNP en función del tiempo. La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes en quienes el BNP se incrementó en el seguimiento más de un 30% por sobre el valor inicial. Contrariamente se observó mejor evolución en aquellos que presentaron descenso de las concentraciones en el transcurso del estudio<sup>15</sup>.

Bettencourt et al<sup>16</sup> realizaron observaciones similares en pacientes hospitalizados. Más allá de la información pronóstica de la concentración de BNP al ingreso, la mortalidad se concentró en los pacientes que presentaron un incremento de los valores durante la internación.

Estos hallazgos, asociados a la buena correlación entre la reducción de los valores de BNP y el descenso de las presiones pulmonares, han sentado las bases de su utilización como seguimiento de respuesta terapéutica a intervenciones farmacológicas.

Con esta hipótesis, Troughton et al<sup>17</sup> evaluaron, en un estudio prospectivo y aleatorizado en 69 pacientes, la utilidad de la terapia guiada de acuerdo con las concentraciones de BNP, comparada con una estrategia convencional. Los pacientes asignados a adecuación de fármacos, de acuerdo con los valores alcanzados de BNP, presentaron una significativa menor incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Estos resultados, si bien alentadores, deben ser tomados con precaución debido al escaso número de pacientes incluidos. Estudios prospectivos, actualmente en curso, con mayor número de individuos, resultan necesarios antes de incorporar esta estrategia en el plano asistencial.

## MARCADORES DE INJURIA CELULAR

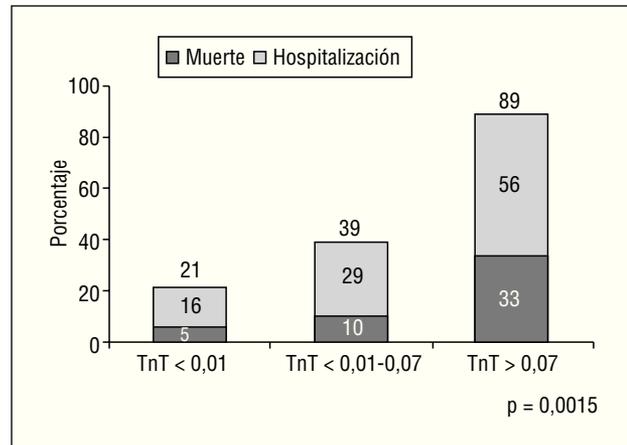
Se ha sugerido que la detección de marcadores de injuria celular tendría implicancias pronósticas en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, aun en ausencia de enfermedad coronaria.

Perna et al<sup>18</sup> han demostrado la utilidad pronóstica independiente de la troponina T en pacientes hospitalizados por edema agudo de pulmón, mayoritariamente de origen isquémico. Utilizando troponinas de primera generación y un punto de corte de 0,1 ng/ml, observaron un significativo aumento de la mortalidad a 3 años en los pacientes con marcadores elevados. Los mismos autores han comunicado también su utilidad cuando son evaluados en períodos más estables de la enfermedad y en forma ambulatoria<sup>19</sup>.

En nuestra propia experiencia valoramos, en un estudio prospectivo y multicéntrico, el valor pronóstico de la troponina T al ingreso, en un grupo no seleccionado de pacientes que ingresaron a la unidad coronaria con insuficiencia cardíaca, en ausencia de un síndrome coronario agudo<sup>20</sup>. Utilizando reactivos de tercera generación, el 68% de la población presentó valores de troponina T > 0,01 ng/ml. Estos pacientes tuvieron una tasa combinada de mortalidad y rehospitalización significativamente mayor que aquellos con valores no detectables (el 50 frente al 21%;  $p < 0,034$ ) (tabla 1). Cuando se agrupó a los pacientes de acuerdo con valores crecientes de troponina, se observó un claro gradiente de riesgo, bastante similar a lo observado en los síndromes coronarios agudos. Mayores concentraciones de troponina se asociaron a peor evolución en el seguimiento a 90 días (figs. 1 y 2).

Otros marcadores de injuria celular, tales como la troponina I o los ácidos grasos unidos a proteínas, parecen tener la misma información pronóstica<sup>21,22</sup>.

Sato et al<sup>23</sup> comunicaron la utilidad de la troponina T en pacientes con insuficiencia cardíaca de causa no coronaria. Concentraciones elevadas de troponina se asocian a mayor mortalidad y hospitalización a 3 años de seguimiento. Sin embargo, no es ésta la observación más interesante de este estudio, su normalización durante el curso de la internación equipara en términos pronósticos a la observada en los pacientes con marcadores negativos. Es decir, que la reducción en los valores de troponina podría surgir como un objetivo tera-



**Fig. 1.** Muerte y/o rehospitalización a 90 días de acuerdo con los valores de TnT en el ingreso: TnT < 0,01, TnT levemente aumentada (0,01-0,07) o marcadamente elevada (> 0,07).

péutico en sí mismo. Sin duda, es una hipótesis muy atractiva que se deberá validar en estudios prospectivos futuros.

## MARCADORES DE INFLAMACIÓN

Si bien la inflamación sistémica es un fenómeno bien reconocido en el contexto de la insuficiencia cardíaca, no ha sido hasta el momento claramente establecido cuál es su papel en la fisiopatogenia de esta entidad, así como su importancia desde el punto de vista pronóstico.

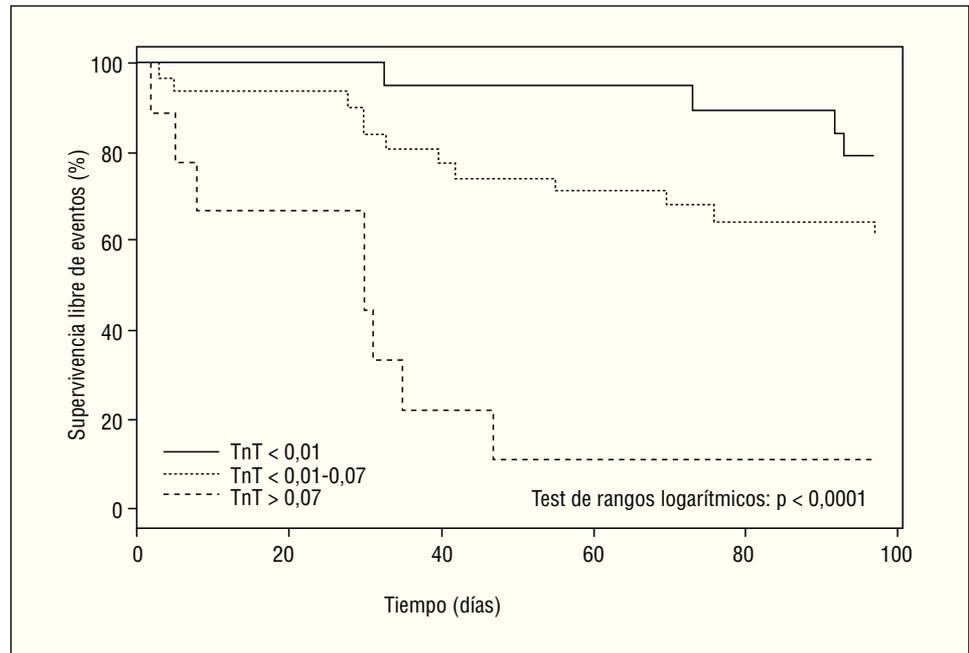
En nuestra experiencia, el 85% de los pacientes hospitalizados por este síndrome, en ausencia de un síndrome coronario agudo, presentan valores de proteína C reactiva (PCR) mayores a 5 mg/l, y sus concentraciones medias son marcadamente elevadas (mediana, 17,5 mg/l; rango, 8,1-50,2). Sin embargo, no nos fue posible identificarlo como un marcador independiente del pronóstico a 90 días, si bien existió una tendencia a mayor concentración en los pacientes que presentaron eventos en el seguimiento<sup>20</sup> (tabla 1).

Recientemente Berry et al<sup>24</sup>, en 528 pacientes no seleccionados admitidos en el hospital con este diagnóstico, han comunicado valores de PCR similares a los observados por nuestro grupo; la mediana de la con-

**TABLA 1. Objetivos finales combinados a 90 días de seguimiento de acuerdo con los valores de troponina T y proteína C reactiva al ingreso**

Objetivo final (90 días)	Pacientes (n = 59)	TnT < 0,01 (n = 19)	TnT > 0,01 (n = 40)	p	PCR < 5 (n = 5)	PCR > 5 (n = 54)	p
Muerte y/o hospitalización	24 (41%)	4 (21%)	20 (50%)	0,034	3 (37%)	21 (41%)	1
Muerte	7 (12%)	1 (5%)	6 (15%)	0,41	1 (12%)	6 (12%)	1
Hospitalización	19 (32%)	3 (16%)	16 (40%)	0,076	3 (37%)	19 (37%)	1

PCR: proteína C reactiva; TnT: troponina T.



**Fig. 2.** Curva de supervivencia libre de hospitalización (Kaplan-Meier) a 90 días, de acuerdo con los valores de TnT a la admisión.

centración fue de 16 mg/l (5-183); el 65% de los pacientes presentaba una PCR > 10 mg/l. Elevadas concentraciones fueron predictoras independientes de supervivencia tanto en el ámbito hospitalario como fuera de él.

Anand et al<sup>25</sup> comunicaron hallazgos similares en los pacientes incluidos en el estudio Val-HeFT. En pacientes estables portadores de insuficiencia cardíaca crónica, valores elevados de PCR, detectados en forma ambulatoria, se asociaron a mayor mortalidad y mayor incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento. La muy elevada proporción de pacientes con enfermedad coronaria en este estudio, así como el número de pacientes estudiados y el mayor tiempo de seguimiento, posiblemente expliquen las discrepancias con nuestras observaciones.

Los resultados desalentadores con el etanercept han cuestionado recientemente la utilidad del tratamiento con anticitocinas, relativizando su importancia como componente fisiopatológico primario en esta entidad. Sin embargo, se han comunicado resultados alentadores con la utilización de pentoxifilina<sup>26</sup>. Los pacientes tratados mostraron reducción en las concentraciones de PCR y NTproBNP, así como un incremento en la fracción de eyección. Impresiona que este capítulo está lejos de encontrarse cerrado y se requiere mayor información sobre este punto.

## ANTÍGENOS

D'Aloia et al<sup>27</sup> han comunicado la utilidad pronóstica del antígeno carbohidrato CA 125. Este antígeno, ampliamente utilizado por los oncólogos en la valoración del carcinoma de ovario, parece tener

gran afinidad con los cambios en los volúmenes corporales de agua. Se ha observado un aumento creciente de sus valores de acuerdo a la capacidad funcional de los pacientes, así como mayor incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento, en los individuos con determinaciones superiores a 35 U/ml. Otro hallazgo interesante es la reducción de sus valores en los pacientes que presentan mejoría clínica. De confirmarse esta observación podría plantearse su uso como valoración de respuesta al tratamiento farmacológico. Su menor coste y lo simple de su determinación podrían transformarlo en una herramienta interesante. Sin embargo, estos hallazgos requieren confirmación en posteriores estudios.

## DIRECCIONES FUTURAS Y CONCLUSIONES

Distintos marcadores biológicos han demostrado ser indicadores independientes del pronóstico tanto en el corto como en el largo plazo en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca.

Debido a que exploran diferentes mecanismos fisiopatológicos (necrosis celular, inflamación, cambios hemodinámicos), su información es sin dudas aditiva y una estrategia de utilización combinada sea probablemente la más adecuada<sup>21,28</sup>. Su empleo con el objetivo de optimizar el manejo de estos pacientes (terapia guiada) es prometedor, pero requiere aún confirmación. A la fecha el nivel de evidencia sobre este punto resulta insuficiente para incorporarlos a la práctica asistencial en forma sistemática; la información hoy disponible se debe validar con estudios prospectivos futuros.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sosa Liprandi MI, Gonzalez MA, Sosa Liprandi A. Heart failure in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 1999;59:787-92.
- Khand A, Gemmel I, Clark AL, Cleland JG. Is the prognosis of heart failure improving? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2284-6.
- McMurray JJ. Failure to practice evidence-based medicine: why do physicians not treat patients with heart failure with angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl L: L15-21.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmssen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation*. 1990;82:1730-6.
- Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87 Suppl 6:VI40-8.
- Benedict CR, Francis GS, Shelton B, Johnstone DE, Kubo SH, Kirlin P, et al. Effect of long-term enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Am J Cardiol*. 1995;75:1151-7.
- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikram H, Sharpe N, et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation*. 1999;99:786-92.
- Hampton JR, Van Veldhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet*. 1997;349(9057):971-7.
- Cohn J. Heart failure: MOXCON (Moxonidine for Congestive Heart Failure). *Circulation*. 1999;100:e128.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997;96:509-16.
- Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1328-33.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655-63.
- Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24:1735-43.
- Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, et al; for the Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J*. 2004;25:292-9.
- Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107:1278-83.
- Bettencourt P, Frieoes F, Azevedo A, Dias P, Pimenta J, Rocha-Goncalves F, et al. Prognostic information provided by serial measurements of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol*. 2004;93:45-8.
- Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000;355(9210):1126-30.
- Perna ER, Macin SM, Parras JI, Pantich R, Farias EF, Badaracco JR, et al. Cardiac troponin T levels are associated with poor short- and long-term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Am Heart J*. 2002;143:814-20.
- Perna ER, Macin SM, Canella JP, Augier N, Stival JL, Cialzeta JR, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation*. 2004;110:2376-82.
- Sosa Liprandi MI, Sosa Liprandi A, Barbagelatta A, Garcia Ben M, Latorraga C, Orlandini C, et al. Troponin T but not high sensitivity C-reactive protein, predict outcome in patient hospitalized with acute decompensate heart failure [abstract]. *J Card Fail*. 2003;9:333.
- Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003;108:833-8.
- Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibrillar markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med*. 2002;113:717-22.
- Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*. 2001;103:369-74.
- Berry C, Hogg K, Stevenson K, Norrie J, McMurray JJ. Relationship between plasma C-reactive protein concentration on admission and long term outcome in unselected hospitalized heart failure patients [abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl A: 229A.
- Anand I, Latini R, Masson S, Judo D, Chiang Y, Glazer R, et al. Prognostic value of plasma C-reactive protein in heart failure. Results from Val-HeFT [abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl A:227A.
- Sliwa K, Woodiwiss A, Kone VN, Candy G, Badenhorst D, Norton G, et al. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. *Circulation*. 2004;109:750-5.
- D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1805-11.
- Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2002;89:691-5.