

Niveles séricos de miostatina en insuficiencia cardiaca crónica

Elisabet Zamora^a, Rafael Simó^b, Josep Lupón^a, Amparo Galán^c, Agustín Urrutia^a, Beatriz González^a, Dolores Mas^{a†} y Vicente Valle^a

^aUnidad de Insuficiencia Cardiaca. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

^bGrupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo. Instituto de Investigación Hospital Universitario Valle d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

^cServicio de Bioquímica. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

La afección muscular es frecuente en la insuficiencia cardiaca avanzada. La miostatina es un importante modulador del catabolismo muscular. Analizamos la concentración sérica de miostatina y su propéptido en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y su relación con parámetros clínicos y el pronóstico. Se incluyó a 70 pacientes en clase funcional I-II (30) y III-IV (40) de la NYHA, con una media de fracción de eyección del 32% ± 12%. El seguimiento medio fue 17,9 ± 1,3 meses. Fallecieron 13 pacientes (18,6%). No encontramos correlación entre la concentración de miostatina y la de su propéptido. Tampoco entre éstos y edad, sexo, fracción de eyección, duración de los síntomas, concentraciones de NT-proBNP y de r2-TNF α . Ni miostatina ni su propéptido se relacionaron con la clase funcional ni con la mortalidad, a diferencia de NT-proBNP ($p < 0,001$ y $p < 0,001$) y r2-TNF α ($p = 0,001$ y $p = 0,005$). Las concentraciones de miostatina y su propéptido no se relacionaron con parámetros de severidad ni con el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

Palabras clave: *Insuficiencia cardiaca. Miostatina. Clase funcional. Mortalidad.*

Serum Myostatin Levels in Chronic Heart Failure

Muscle wasting is common in advanced heart failure. Myostatin is an important modulator of muscle catabolism. We measured serum levels of myostatin and its propeptide in patients with chronic heart failure and analyzed their relationships with clinical parameters and prognosis. The study included 70 patients: 30 in New York Heart Association (NYHA) functional class I-II and 40 in class III-IV. Their mean ejection fraction was 32%±12%. The mean follow-up time was 17.9±1.3 months. Thirteen patients (18.6%) died. No correlation was found between myostatin and myostatin propeptide levels. Nor was the myostatin or myostatin propeptide level correlated with age, sex, left ventricular ejection fraction, symptom duration, or the level of N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) or tumor necrosis factor-alpha receptor type-2 (TNF α R2). Moreover, no relationship was observed between the myostatin or myostatin propeptide level and NYHA functional class or mortality, in contrast to the relationships found with NT-proBNP ($P < .001$ and $P < .001$, respectively) and TNF α R2 ($P = .001$ and $P = .005$, respectively) levels. In conclusion, there was no relationship between the myostatin or myostatin propeptide level and any parameter of disease severity or prognosis in patients with chronic heart failure.

Key words: *Heart failure. Myostatin. Functional class. Mortality.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es un síndrome complejo que causa un daño orgánico generalizado y progresivo¹. Aunque los mecanismos fisiopatoló-

gicos implicados no son bien conocidos², la afección muscular periférica es frecuente en la insuficiencia cardiaca crónica avanzada y su presencia está asociada a un peor pronóstico de forma independiente³.

La miostatina (MIOS) es una proteína inhibidora del crecimiento muscular de la familia de los factores de crecimiento y diferenciación beta, que se expresa en el tejido muscular y tiene un papel fundamental en la regulación de la masa muscular (fig. 1). Se ha observado que está aumentada en ciertas situaciones de sarcopenia⁴⁻⁶, aunque no hay datos sobre el papel de esta proteína en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

Este estudio se ha realizado con la ayuda de una beca no condicionada de Laboratorios Menarini S.A. (España).

Correspondencia: Dra. E. Zamora.
Unidad de Insuficiencia Cardiaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08016 Badalona. España.
Correo electrónico: e.zamora@telefonica.net

Recibido el 28 de marzo de 2009.

Aceptado para su publicación el 2 de septiembre de 2009.

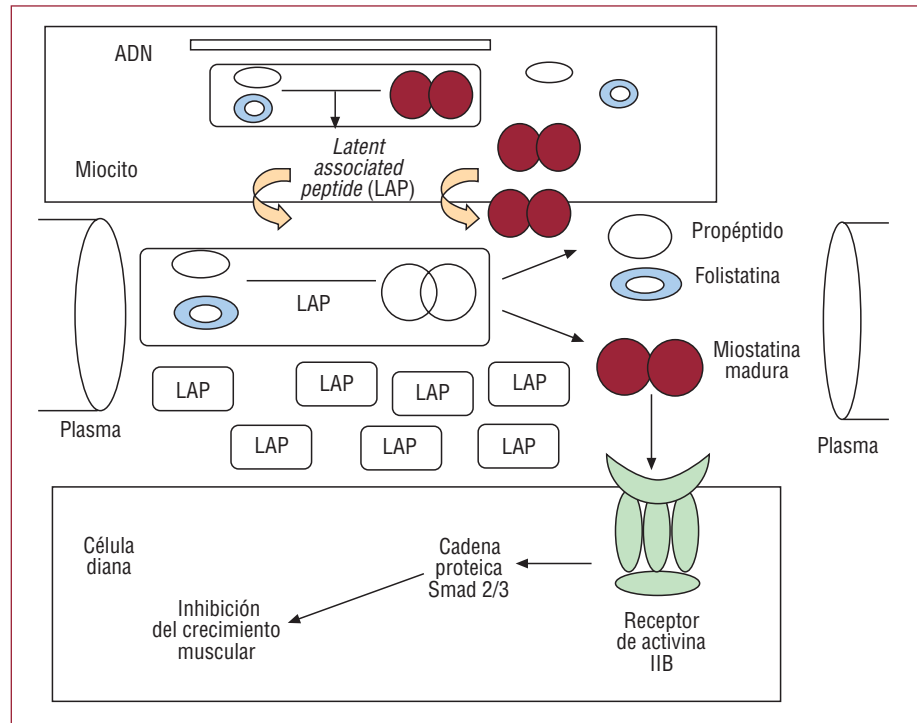


Fig. 1. Síntesis, liberación y mecanismo de acción de la miostatina y su propéptido precursor.

El objetivo del estudio fue determinar la concentración sérica de MIOS y su propéptido precursor (pro-MIOS) en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, y analizar su relación con la situación funcional, diversos parámetros clínicos y analíticos y con la mortalidad.

MÉTODOS

Se incluyó de forma prospectiva a 70 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica y disfunción sistólica de acuerdo con su clase funcional, 30 pacientes en clase funcional I-II y 40 en clase III-IV. Se les realizó una visita rutinaria y una extracción venosa. Las muestras fueron centrifugadas durante 20 min a 3.000 rpm, y el suero extraído se congeló a -80°C . Los pacientes fueron seguidos mediante visitas presenciales según el protocolo de la unidad. La concentración sérica de pro-MIOS se determinó mediante ELISA (myostatin LAP/propeptide de BioVendor[®], Chequia). El límite analítico de detección es 0,023 ng/ml y la linealidad, 0,1-10 ng/ml. La precisión intraanalítica es CV del 2,9 al 5,4% y la interanalítica, coeficiente de variación (CV) del 8,6 al 10,6%. La concentración sérica de MIOS se determinó mediante el Human Myostatin ELISA kit (Immundiagnostik AG[®], Bensheim, Alemania). El límite de detección del método es 0,273 ng/ml y la linealidad, 0-250 ng/ml (interanalítica, CV del 3%). A falta de una concentración de normalidad, se obtuvo un grupo control de 11 individuos sanos (7 varones y 4 mujeres; media

de edad, $66,9 \pm 9,8$ años), sin antecedentes de cardiopatías, miopatías o alteraciones hormonales. Respecto a los pacientes no hubo diferencias en edad y sexo. Se determinaron las concentraciones séricas de r2-TNF α mediante el sTNF-R (60 kDa) Instant ELISA (Bender Med Systems GmbH, Austria), y las de NT-proBNP mediante el analizador Dimension[®] RxL (Dade Behring).

Para el análisis estadístico se utilizó el SPSS[®] 11.0 para Windows. Los valores de MIOS tenían distribución normal, a diferencia de los de pro-MIOS, r2-TNF α y NT-proBNP. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], según tuvieran o no una distribución normal. La relación entre estos valores como variables continuas y parámetros clínicos, de laboratorio, clase funcional y mortalidad, se analizó con los tests adecuados (t de Student, U de Mann-Whitney, correlación de Pearson o Spearman). En el análisis multivariable de regresión de Cox para la supervivencia (método «introducir»), se incluyeron como covariables edad, sexo, clase funcional, fracción de eyección, MIOS, pro-MIOS, r2-TNF α y NT-proBNP. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. No hubo pérdidas en el seguimiento y al final de éste se determinó el estado vital de todos los pacientes.

El estudio cumple las recomendaciones internacionales para la investigación clínica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio,

TABLA 1. Características demográficas y analíticas

Pacientes	70
Varones	49 (70)
Edad (años)	72,3 [65,4-76,6]
Tiempo de evolución de la insuficiencia cardiaca (meses)	58,5 ± 47,8
Etiología	
Cardiopatía isquémica	46 (65,7)
Miocardiopatía dilatada	7 (10)
Miocardiopatía hipertensiva	5 (7,1)
Miocardiopatía enólica	3 (4,3)
Valvular	4 (5,7)
Otras	5 (7,2)
Clase funcional NYHA	
I	15 (21,4)
II	15 (21,4)
III	35 (50)
IV	5 (7,2)
Fracción de eyección de VI (%)	31,9 ± 12,3
Índice de masa corporal	27,7 ± 5,8
Comorbilidades	
Diabetes	27 (38,6)
Hipertensión	42 (60)
Enfermedad arterial periférica	10 (14,3)
Insuficiencia renal (ACr < 60 ml/min)	47 (67,1)
Anemia (Hb < 12 g/dl)	25 (35,7)
Tratamientos	
IECA o ARA-II	61 (87,1)
Bloqueadores beta	58 (82,9)
Diuréticos	54 (77,1)
Espironolactona	15 (21,4)
Nitratos	29 (41,4)
Hidralazina	8 (11,4)
Digoxina	17 (24,3)
Estatinas	54 (77,1)

ACr: aclaramiento de creatinina; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; Hb: hemoglobina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; NYHA: New York Heart Association; VI: ventrículo izquierdo.

Los datos expresan n (%), mediana [intervalo intercuartílico] o media ± desviación estándar.

que fue aprobado previamente por el comité ético del hospital.

RESULTADOS

Las características de los pacientes se describen en la tabla 1. El valor medio de MIOS fue 12,3 ± 7 ng/ml y la mediana de pro-MIOS, 0,1 [0,1-0,38] ng/ml. La mediana de r2-TNFα era 2,42 [1,61-4,13] ng/ml y la de NT-proBNP, 899 [290-2.743] pg/ml. Cuando se compararon los valores de los pacientes con los de los sujetos sanos, se observó que los primeros tenían tendencia a tener valores más bajos tanto de MIOS (12,3 ± 7 frente a 18,6 ± 9,3 ng/ml; p = 0,01) como de pro-MIOS (0,1 [0,1-38] frente a 1,25 [0,1-2,9] ng/ml; p = 0,02).

No hallamos relación entre los valores de MIOS (A) y pro-MIOS (B) con la clase funcional de la

New York Heart Association (NYHA) (fig. 2). En cambio, tanto los de r2-TNFα (p = 0,001) como los de NT-proBNP (p < 0,001) sí se relacionaron con la clase funcional. No hallamos correlación entre MIOS y pro-MIOS (r = -0,049; p = 0,68). Tampoco entre estos dos péptidos y r2-TNFα (MIOS, p = 0,86; pro-MIOS, p = 0,65), NT-proBNP (MIOS, p = 0,75; pro-MIOS, p = 0,89), edad, sexo, fracción de eyección, etiología de la insuficiencia cardiaca, duración de la insuficiencia cardiaca, glucosa, proteínas totales, albúmina, creatinina, tropomina I, uratos, colesterol e índice de masa corporal, y con ninguno de los tratamientos recibidos. Los valores de pro-MIOS (r = 0,24; p = 0,04), pero no los de MIOS, se correlacionaron débilmente con los valores séricos de creatininas.

Fallecieron 13 pacientes durante el seguimiento (17,9 ± 1,3 meses): 9 de insuficiencia cardiaca, 2 de muerte súbita, 1 de otra causa cardiovascular y 1 de causa no cardiovascular. Ni la concentración de MIOS ni la de pro-MIOS se relacionaron con la mortalidad (fig. 3). Sin embargo, los pacientes fallecidos sí presentaban cifras más elevadas de NT-proBNP —2.998 [2.610-9.983] frente a 573 [238-1.582] (p < 0,001)— y de r2-TNFα —4,32 [1,94-7,51] frente a 2,30 [1,43-3,27] (p = 0,005)—. En la regresión de Cox, la clase funcional (*hazard ratio* [HR] 5,28 [1,47-19,0]; p = 0,01) y los valores de r2-TNFα (HR = 1,24 [1,03-1,49]; p = 0,02) permanecieron estadísticamente relacionados con la mortalidad.

DISCUSIÓN

La implicación de la MIOS ha sido demostrada en diferentes situaciones de afección muscular⁴⁻⁶. Se ha señalado que esta proteína podría estar implicada en el daño orgánico asociado a la insuficiencia cardiaca⁷. Sin embargo, nosotros hemos observado que las cifras de MIOS en pacientes con insuficiencia cardiaca eran inferiores a las de personas sin insuficiencia cardiaca. Este hecho, totalmente inesperado, podría indicar que quizá la MIOS esté inhibida en un intento de preservar la masa muscular, aunque esta posibilidad es sólo una especulación.

Además, en nuestro estudio encontramos ausencia de relación de los valores de MIOS y pro-MIOS con la clase funcional y otros parámetros utilizados habitualmente para medir la gravedad de la insuficiencia cardiaca y también con la mortalidad. En cambio, tanto los valores de r2-TNFα como los de NT-proBNP mostraron clara relación con la clase funcional y la supervivencia. La ausencia de relación de MIOS y pro-MIOS con estos parámetros podría indicar que, aunque estas proteínas estuvieran implicadas en el daño muscular asociado a la insuficiencia cardiaca, serían independientes de la gravedad de ésta o incluso podrían no formar parte de ese daño

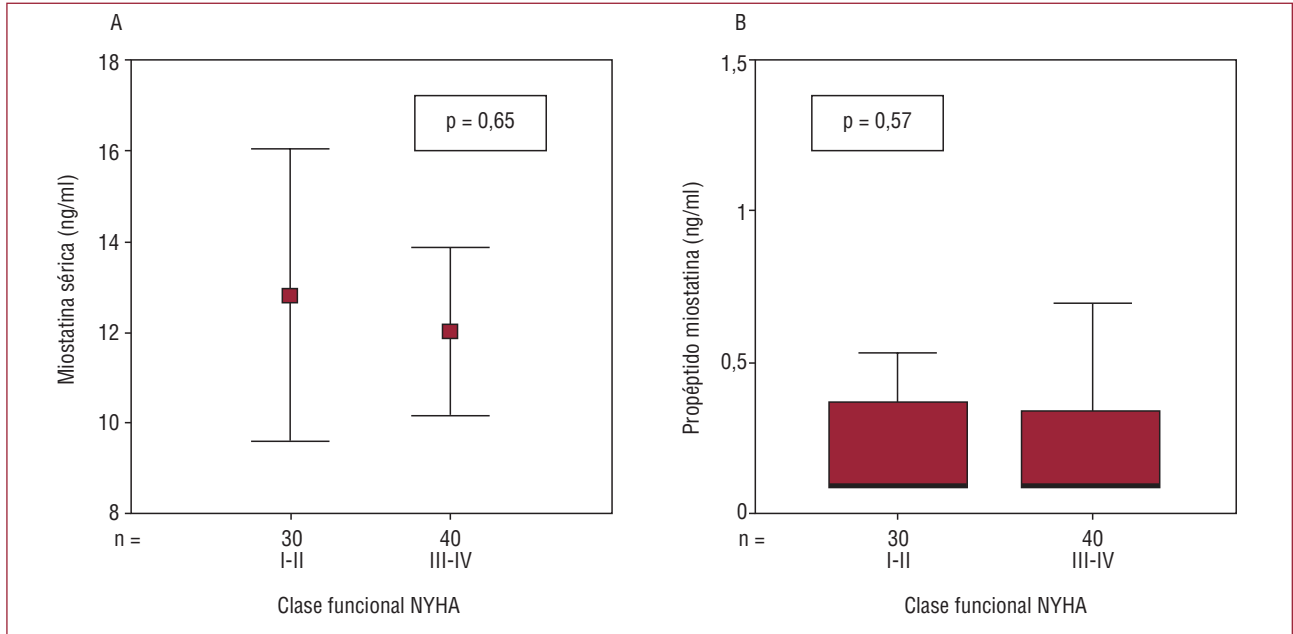


Fig. 2. Relación entre concentraciones séricas de miostatina (A) y propéptido precursor (B) con la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA).

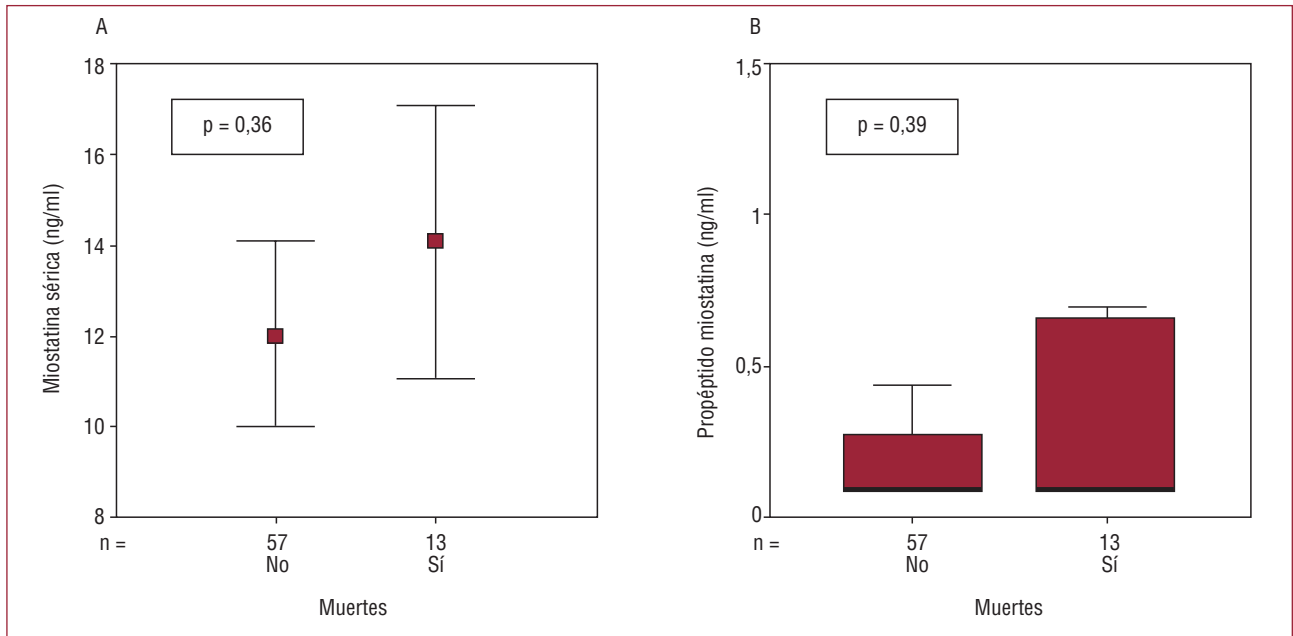


Fig. 3. Relación entre concentraciones séricas de miostatina (A) y propéptido precursor (B) con la mortalidad total.

orgánico. Hay un gran desconocimiento de la fisiopatología de esta proteína y hay pocos datos sobre sus concentraciones séricas. Los diferentes anticuerpos diseñados contra distintas partes de la proteína y el hecho de que el 70% de la proteína circulante está unida a su propéptido⁸ dificultan el análisis de los resultados. También es controvertida la relación existente entre los valores séricos y los del músculo esquelético, aunque algunos estudios^{4,5} han ob-

servado cifras similares de proteína en suero y tejido muscular. Se ha señalado que las concentraciones de propéptido en suero son muy bajas⁹, hecho que se confirma en nuestro estudio. Por otro lado, se ha descrito cierto efecto anabólico de los bloqueadores beta¹⁰. Quizá el elevado porcentaje de pacientes que recibían este tratamiento haya podido influir en la ausencia de relación entre cifras de MIOS y gravedad de la insuficiencia cardiaca.

Limitaciones

El número de pacientes analizados es bajo y el número de eventos fue escaso. Se dispone de una población pequeña y no controlada por variables poblacionales de individuos sanos para la comparación. No se dispone de datos objetivos para clasificar la situación funcional de los pacientes como prueba de esfuerzo con consumo de gases o test de 6 minutos.

En conclusión, tanto las concentraciones de MIOS como las de pro-MIOS determinadas mediante ELISA no se relacionaron con parámetros de gravedad ni con el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a Josep Maria Manresa su ayuda en el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ceda GP, Dall'Aglio E, Salimbeni I, Rocci A, Mazzoni S, Corradi F, et al. Pituitary function in chronic heart failure in the elderly. *J Endocrinol Invest*. 2002;25 Suppl:24-8.
2. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest*. 1999;115:836-47.
3. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349:1050-3.
4. González-Cadavid NF, Taylor WE, Yarasheski K, Sinha-Hikim I, Ma K, Ezzat S, et al. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:14938-43.
5. Yarasheski KE, Bhasin S, Sinha-Hikim I, Pak-Loduca J, Gonzalez-Cadavid NF. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. *J Nutr Health Aging*. 2002;6:343-8.
6. Zamora E, Galán A, Simó R. Papel de la miostatina en la afectación muscular asociada a las enfermedades crónicas. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:585-90.
7. Hoenig MR. Hypothesis: Myostatin is a mediator of cardiac cachexia. *Int J Cardiol*. 2008;124:131-3.
8. Hill JJ, Davies MV, Pearson AA, Wang JH, Hewick RM, Wolfman NM, et al. The myostatin propeptide and the follistatin-related gene are inhibitory binding proteins of myostatin in normal serum. *J Biol Chem*. 2002;277:40735-41.
9. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:9306-11.
10. Herndon D, Hart D, Wolf S, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med*. 2001;345:1223-9.