

Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento

A. Mark Richards

Director. Instituto de Investigación Cardiovascular. National University Health System. Singapur.

Director. Grupo de Investigación Cardioendocrina. Universidad de Otago. Christchurch. Nueva Zelanda.

Profesor de Estudios Cardiovasculares. Fundación Nacional del Corazón de Nueva Zelanda.

Nueva Zelanda.

Los biomarcadores son variables biológicas que aportan información sobre enfermedades concretas. En la insuficiencia cardiaca (IC), ésta puede consistir en características demográficas (edad y sexo), imagen cardiaca (ecocardiografía, radiografía, gammagrafía o resonancia magnética) o incluso la determinación de un polimorfismo genético específico. Sin embargo, generalmente se usa el término biomarcador para referirse a sustancias circulantes que pueden determinarse mediante análisis que quedan fuera de las pruebas estándar de bioquímica y hematología usadas en el manejo clínico habitual. Existe un conjunto cada vez más amplio de sustancias bioquímicas circulantes que reflejan distintos aspectos de la fisiopatología de la IC.

Los biomarcadores clave en la IC que se aplican en la práctica clínica habitual son los péptidos natriuréticos tipo B (BNP y NT-proBNP). Estas sustancias ilustran lo que los biomarcadores pueden aportar en la IC y muestran también algunos de los inconvenientes que presentan respecto a lo que sería un marcador ideal.

Criterios para la aplicación clínica de biomarcadores

En revisiones recientes^{1,2} se han definido los criterios para valorar la utilidad clínica de los biomarcadores. El primero y más importante es que la determinación debe facilitar el manejo clínico y mejorar el pronóstico de los pacientes de una o más de las siguientes formas. Comparados con las pruebas existentes hasta el momento, los nuevos marcadores pueden mejorar la certeza diagnóstica. Las concen-

traciones del marcador pueden asociarse al riesgo de aparición o agravamiento de la IC (lo ideal es que conlleve una respuesta con un tratamiento específico). La monitorización a través de determinaciones seriadas de marcadores debe mejorar los resultados obtenidos en las variables de valoración (es decir, reducción de la descompensación aguda, reducción de la mortalidad o mejora de la calidad de vida).

En segundo lugar, el marcador debe aportar una información de la que no se pueda disponer de otro modo. Debe haber una relación clara entre la cantidad del marcador y el diagnóstico o el pronóstico. El marcador debe mejorar la certeza diagnóstica o la estratificación del riesgo clínico respecto a lo alcanzado con las pruebas ya existentes.

Por último, las cuestiones prácticas, técnicas y comerciales son pertinentes siempre. Los métodos de análisis deben ser exactos y reproducibles y estar bien fundamentados. El producto analizado en el suero o el plasma debe ser lo suficientemente estable para evitar una degradación excesiva tras la obtención de la muestra. La prueba analítica utilizada debe estar disponible y tener un coste aceptable.

De entre la multitud de biomarcadores candidatos investigados actualmente en la IC, son pocos los que llegarán a satisfacer estos criterios. Además del rendimiento exigido a la prueba, la aplicabilidad práctica y las limitaciones presupuestarias harán que los marcadores que lleguen a establecerse en el manejo clínico de la IC sean escasos. Esto no niega la importancia de la perspectiva fisiopatológica proporcionada por la investigación de muchos biomarcadores en la IC. Los biomarcadores reflejan uno o varios de los aspectos del complejo síndrome de la IC. Pueden aportar información relativa a la etiología del trastorno y —puesto que reflejan procesos patológicos que se producen en los medios subcelular, celular, del órgano o de todo el organismo— pueden identificar nuevos agentes terapéuticos.

Correspondencia: Dr. A.M. Richards.
University Department of Medicine. University of Otago, Christchurch.
PO Box 4345, Christchurch 8140, Nueva Zelanda.
Correo electrónico: mark.richards@cdhb.govt.nz; mdcarthu@nus.edu.sg

Full English text available from: www.revespcardiol.org

TABLA 1. Biomarcadores en la IC

Marcadores neurohormonales	
Péptidos natriuréticos cardíacos	Péptidos natriuréticos de tipo B (BNP ₁₋₃₂ , NT-proBNP ₁₋₇₆ , proBNP) ANP, NT-proANP, proANP de región media Péptidos natriuréticos de tipo C (CNP, NT-proCNP)
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	Actividad de renina plasmática (PRA) Angiotensina II Aldosterona
Sistema nervioso adrenérgico	Noradrenalina Adrenalina
Arginina-vasopresina	AVP Copeptina
Péptidos derivados de endotelina	Endotelina 1, endotelina grande Adrenomedulina, proadrenomedulina de región media Urocortinas I, II, III
Marcadores inflamatorios	
	Proteína C reactiva Factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) Fas (APO-1) Interleucinas 1, 6 y 18
Marcadores de estrés oxidativo	
	Lipoproteínas de baja densidad oxidadas Mieloperoxidasa Biopirinas urinarias Isoprostanos urinarios y plasmáticos Malondialdehído plasmático Carbonilproteínas
Marcadores del remodelado de matriz intersticial	
	Metaloproteinasas de matriz (MMP) Inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) Propéptido procólgeno I Procólgeno III
Marcadores de lesión miocitaria	
	Troponinas I y T cardíacas Cinasa de cadenas ligeras de miosina I Proteínas fijadoras de ácidos grasos cardíacos Creatincinasa, fracción MB de la creatincinasa Albumina modificada por isquemia
Otros/nuevos marcadores	
	ST2 Factor de diferenciación del crecimiento 15 Osteoprotegerina Adiponectina Galectina 3 Coenzima Q10

Reproducido de Richards et al¹, con permiso del editor.

Clasificación de los biomarcadores en la IC

Los biomarcadores de interés en la IC pueden agruparse de forma general según el conocimiento actual de su papel en la fisiopatología del trastorno (tabla 1). El subgrupo mejor conocido es el de las neurohormonas, que incluye los péptidos natriur-

ticos (PN) cardíacos, los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), las catecolaminas, la arginina-vasopresina y los péptidos vasoactivos derivados del endotelio, como endotelina, adrenomedulina y urocortinas. Estas sustancias endocrinas, paracrinas o autocrinas, biológicamente activas, reflejan la respuesta sistémica o cardíaca a la lesión cardíaca aguda o crónica.

Algunas de ellas tienen un carácter predominantemente compensatorio. Los PN facilitan el filtrado glomerular y la excreción de sodio, al tiempo que inhiben la vasoconstricción/retención de sodio del SRAA y ejercen un efecto tónico antitrófico que atenúa la fibrosis intersticial y la hipertrofia cardíaca.

Los animales modificados genéticamente mediante la delección de ANP, BNP o sus receptores específicos son hipertensos y presentan hipertrofia y fibrosis cardíacas, con aumento de la mortalidad. El estímulo secretor clave para el PN es la distensión de los miocardiocitos y el aumento de las presiones intracardiacas que caracterizan el desencadenante de la secreción de PN en la IC. Este mecanismo subyace a la relación entre las concentraciones plasmáticas de PNB y el diagnóstico de IC descompensada, la gravedad de la anomalía estructural y funcional cardíaca y el pronóstico³. Los siguientes factores modifican la relación: edad, sexo, función renal, masa corporal, hipoxemia, arritmias, estado suprarrenal y tiroideo, inflamación y enfermedad multisistémica grave.

El deterioro cardíaco con reducciones asociadas del flujo sanguíneo regional y el aumento del impulso simpático renal, cardíaco y sistémico estimulan el SRAA, lo que constituye una respuesta mal adaptada «destinada» a mantener la presión arterial y la perfusión de los órganos vitales. El PN contrarresta este sistema y su activación induce vasoconstricción sistémica y retención de sodio, hipertrofia cardíaca y fibrosis intersticial. Junto con la actividad del sistema nervioso simpático y las concentraciones elevadas de catecolaminas circulantes, parece que el SRAA es un factor importante en el fomento de un remodelado ventricular adverso tras la lesión cardíaca y facilitaría la instauración del círculo vicioso de disfunción cardíaca que aumenta en espiral, con descompensación y mortalidad alta, que se observa en la IC. Las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, la actividad de renina en plasma y la aldosterona están relacionadas con el pronóstico de la IC⁴.

La arginina-vasopresina se activa en la IC y pasa a ser regulada por parámetros hemodinámicos y por la angiotensina II, en vez de por la osmolaridad plasmática, cuando progresa la IC. Esto puede conducir a una antidiuresis inadecuada (con posible hiponatremia) y vasoconstricción periférica. La endotelina, un potente péptido vasoconstrictor endotelial, está elevada, lo que se asocia a un mal pronóstico en la IC. El bloqueo agudo de la endotelina en la IC reduce la presión arterial pulmonar y la presión de llenado ventricular y aumenta el gasto cardíaco⁵.

En cambio, la adrenomedulina (ADM), que también está elevada en la IC, con unos valores relacionados con el pronóstico, es un péptido vasodila-

tador de origen endotelial. En la IC experimental, la infusión de ADM se asocia a un perfil hemodinámico beneficioso. Activa la renina sin elevar las concentraciones de aldosterona y reduce las concentraciones de PN en paralelo con reducciones de las presiones auriculares izquierdas⁶.

Las concentraciones plasmáticas de urocortinas (que forman parte de la familia de los péptidos factores liberadores de corticotropina) están aumentadas en la IC. En la IC experimental, las urocortinas I, II y III inducen reducciones importantes de las presiones de llenado del corazón derecho y del ventrículo izquierdo, aumentos considerables del gasto cardíaco y una reducción del trabajo cardíaco junto con una supresión del SRAA, la endotelina y la arginina-vasopresina, y una mejoría notable de la filtración renal. El bloqueo de la urocortina exacerba las manifestaciones hemodinámicas, renales y neurohormonales de la IC experimental, lo que indica que la urocortina endógena es un factor importante que contribuye beneficiosamente en la respuesta compensatoria a la IC⁷.

Los marcadores de la inflamación y el estrés oxidativo son otro grupo de biomarcadores de la IC. La proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y otras citocinas están aumentadas en la IC y las concentraciones elevadas son un indicador de peor pronóstico^{1,8,9}. La actividad de la mieloperoxidasa, los isoprostanos en orina y plasma y otros marcadores de la lesión oxidativa aumentan también a medida que se incrementa la gravedad de la IC. Las alteraciones de la PCR en la enfermedad cardiovascular se conocen desde hace tiempo, mientras que las relaciones entre las citocinas y el riesgo de IC (y con el pronóstico en la IC conocida) se identificaron en los años noventa. Estas respuestas del sistema inmunitario pueden tener efectos nocivos a través de la estimulación de factores adversos neurohormonales como la endotelina 1, además de un fomento más directo de la necrosis y la apoptosis de los miocardiocitos.

El remodelado ventricular adverso (causado en parte por los efectos cardiotóxicos de la activación de neurohormonas y citocinas) evoluciona de manera paralela a los marcadores de degradación y formación de la matriz intersticial. Entre estos marcadores se encuentran las concentraciones circulantes de metaloproteinasas de matriz, los inhibidores tisulares de metaloproteinasas y los procólagenos¹⁰. El FNT α puede causar dilatación cardíaca, en parte a través de un aumento de la expresión y la actividad de las metaloproteinasas, lo cual ilustra nuevamente la compleja interrelación entre los diferentes elementos de las respuestas moleculares al deterioro cardíaco. La apoptosis y la necrosis de los miocardiocitos se reflejan en los marcadores de la lesión miocitaria, incluidas las

troponinas I y T. Mejor conocidas por su papel en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios agudos, las concentraciones de troponinas tienen un claro valor pronóstico en la IC y el desarrollo de pruebas analíticas cada vez más sensibles facilitará su uso más amplio en esta afección para estratificar el riesgo¹¹.

Continúan apareciendo nuevos marcadores derivados de aspectos diversos de la fisiopatología de la IC. El ST2 es una forma soluble del receptor de la interleucina 33 inducido mediante la distensión de los miocardiocitos. La interleucina 33 interviene en una vía antifibrótica en el corazón¹². La coenzima Q10 está reducida en la IC, y posiblemente refleja un deterioro fundamental de la respiración mitocondrial. Otros marcadores de reciente identificación son el factor de diferenciación del crecimiento 15, la osteoprotegerina, la adiponectina, la galectina 3 y la urotensina II¹³⁻¹⁵.

De esta amplia gama de sustancias, hasta el momento sólo los péptidos de tipo B se han establecido como análisis útiles recomendados en el diagnóstico de la IC aguda^{1,2}. Su valor pronóstico independiente en todo el espectro clínico, que va del factor de riesgo a la IC en fase terminal, está bien establecido. Las determinaciones seriadas permiten mejorar el tratamiento de la IC tanto aguda como crónica. Los ensayos terapéuticos incluyen ahora un valor umbral del BNP como criterio de inclusión habitual.

Los valores del propéptido natriurético auricular de región media tienen una potencia diagnóstica para la IC aguda similar a la de los BNP. Los valores de proadrenomedulina de región media y de ST2 son iguales o superiores a los péptidos de tipo B como indicadores del pronóstico en la IC aguda. Está por verse si uno o varios de estos biomarcadores podrán sustituir a los BNP o se utilizarán en combinación con ellos.

Los péptidos de tipo B son los únicos biomarcadores realmente establecidos en la práctica clínica en la IC. El papel etiológico clave del SRAA y el sistema nervioso simpático en la progresión de la IC son claros, pero no se ha observado beneficio alguno con la determinación sistemática de la renina, la angiotensina II, la aldosterona o las catecolaminas plasmáticas para el diagnóstico, en la introducción del tratamiento o el seguimiento de la IC.

Los biomarcadores pueden ser útiles en la selección de casos para determinados tratamientos¹. Los subestudios realizados en los ensayos controlados y aleatorizados de los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) indican que el máximo beneficio relativo se obtiene cuando la actividad de SRAA basal es elevada. En el ensayo RALES, que evaluó el empleo de espironolactona en la IC grave, el efecto beneficioso quedó limitado a

los pacientes con los valores plasmáticos del procolágeno 3 más elevados^{1,2}. Algunas evidencias obtenidas en ensayos controlados y aleatorizados indican que la mayor elevación de los BNP identifica a los pacientes que obtienen beneficio con la introducción de carvedilol¹. En la actualidad, las dosis para el tratamiento de la IC se basan en el enfoque de «una misma talla para todos», derivado de los resultados de ensayos controlados y aleatorizados. Sin embargo, cabe pensar que en el futuro los tratamientos estarán sujetos a una prescripción más específica según las determinaciones de los biomarcadores.

Identificación de dianas terapéuticas mediante biomarcadores

El conocimiento del papel de los sistemas neurohormonales en la evolución de la IC ha sido el fundamento de los avances terapéuticos desde mediados de los años ochenta. Esto se ha basado en el estudio de las concentraciones circulantes de biomarcadores^{1,2}. El bloqueo del SRAA con el empleo de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II y antagonistas de la aldosterona se sustenta en el conocimiento adquirido sobre los efectos adversos de este sistema en la evolución de la IC. El bloqueo beta es otro tratamiento eficaz cuyo fundamento lógico está en el conocimiento de los efectos de un estado adrenérgico inadecuado y de las catecolaminas circulantes en el balance energético cardíaco, la resistencia vascular periférica, la integridad celular y la secreción de renina en la IC. El BNP recombinante humano (neseritida) se ha introducido como tratamiento de la IC aguda descompensada. Quedan cuestiones por resolver respecto a sus efectos en la función renal y la mortalidad, pero parece claro que la nesperitida reduce las presiones de llenado cardíaco y alivia la disnea en la IC aguda.

El abordaje lógico de dianas neurohormonales no siempre ha tenido éxito. En la última década, los tratamientos experimentales basados en una lógica impecable (a menudo con una evidencia preclínica convincente) no han logrado reducir la morbimortalidad en la IC^{1,2}. Los fármacos que reducen la emisión de impulsos simpáticos centrales, los bloqueadores del FNT α y los antagonistas de la endotelina no han resultado útiles. Los antagonistas de la arginina-vasopresina no han reducido la mortalidad. Está por estudiar si la manipulación de las concentraciones plasmáticas o tisulares de urocortina o adrenomedulina, el bloqueo de mediadores específicos de la inflamación/oxidación o la formación de enlaces cruzados del colágeno intersticial resultan útiles en la IC. Solamente el empleo de ensayos controlados, aleatorizados y de diseño riguroso permitirá responder a estas preguntas.

Multimarcadores

La combinación de dos o más biomarcadores circulantes que reflejan aspectos diferentes de la fisiopatología de la IC y tienen relación independiente con el resultado clínico puede mejorar la capacidad pronóstica. En una evaluación reciente de las concentraciones de NT-proBNP y ST2 en pacientes con IC aguda que acudieron al servicio de urgencias, se observó que la elevación simultánea de ambos biomarcadores comportaba un riesgo de mortalidad muy superior al asociado a la elevación de uno solo de ellos¹². La combinación de marcadores que reflejan predominantemente las respuestas de fase aguda frente a la lesión cardíaca con marcadores de la carga hemodinámica (distensión de los miocardiocitos) puede ser especialmente útil, puesto que podría aclarar el carácter agudo, la gravedad y el pronóstico.

Resumen

Serán pocos los biomarcadores candidatos que cumplan los criterios exigidos para una aplicación generalizada en el manejo clínico de la IC. Estos criterios son: *a)* análisis accesibles, estandarizados y de coste aceptable, que puedan tener una aplicación de alto volumen y una rápida rotación; *b)* asociación consistente de sus valores con el diagnóstico y el pronóstico en la IC, y *c)* facilitación de una mejora de los resultados clínicos en la IC.

La combinación de marcadores puede aportar una información que compense las limitaciones de cada prueba individual. Los nuevos marcadores pueden apuntar o no a nuevas dianas terapéuticas. Sin embargo, cada nuevo biomarcador aportará una perspectiva adicional respecto a la fisiopatología de la IC. Por el momento, los criterios de utilidad clínica se han cumplido únicamente para los BNP. Han transcurrido 20 años desde que se descubriera el BNP con la identificación casi inmediata de la asociación entre las concentraciones plasmáticas circulantes de BNP y el grado de disfunción cardíaca. Tras ello aparecieron miles de publicaciones relativas a la ciencia básica y a los aspectos clínicos de los péptidos de tipo B, antes de llegar a su actual aceptación y aplicación clínica. Esto es un indicador de la carga de evidencia necesaria para futuros biomarcadores candidatos. Por fortuna, el camino que va del descubrimiento a la prueba de la utilidad clínica está bien establecido gracias, en gran parte, al esfuerzo mundial realizado en la investigación de los PN. La experiencia de investigación básica y clínica acumulada (incluidos los bancos existentes de muestras procedentes de cohortes de pacientes bien caracterizados) deberá fa-

cilitar una evaluación más eficiente de los nuevos biomarcadores candidatos. La exploración continua del genoma, junto con el avance de las disciplinas de la proteómica y la metabolómica, no hace prever escasez de nuevas moléculas de biomarcadores candidatas en el futuro².

BIBLIOGRAFÍA

1. Richards AM. What we may expect from biomarkers in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2009;5:463-70.
2. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2148-59.
3. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107:2786-92.
4. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, et al. 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.
5. Kiowski W, Sütsch G, Hunziker P, Müller P, Kim J, Oechslin E, et al. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet.* 1995;346:732-6.
6. Rademaker MT, Charles CJ, Lewis LK, Yandle TG, Cooper GJ, Coy DH, et al. Beneficial hemodynamic and renal effects of adrenomedullin in an ovine model of heart failure. *Circulation.* 1997;96:1983-90.
7. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Frampton CM, Lainchbury JG, Richards AM. Endogenous urocortins reduce vascular tone and renin-aldosterone/endothelin activity in experimental heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26:2046-54.
8. Levine B, Kalman J, Mayer L, Filit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;223:236-41.
9. Anker SD, Von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004;90:464-70.
10. Spinale FG, Coker ML, Krombach SR, Mukherjee R, Hallak H, Houck WV, et al. Matrix metalloproteinase inhibition during the development of congestive heart failure: effects on left ventricular dimensions and function. *Circ Res.* 1999;85:364-76.
11. 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.
12. Januzzi Jr JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CC, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:607-13.
13. Kempf T, Von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Ciccoira M, Doehner W, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1054-60.
14. Van Kimmenade RR, Januzzi JLL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1217-24.
15. Omland T, Drazner MH, Ueland T, Abedin M, Murphy SA, Aukrust P, et al. Plasma osteoprotegerin levels in the general population: relation to indices of left ventricular structure and function. *Hypertension.* 2007;49:1392-8.