

Relación de los valores plasmáticos de *big* endotelina-1 con NT-proBNP y la función ventricular de pacientes con insuficiencia cardíaca

Miguel Rivera^a, Raquel Cortés^a, Manuel Portolés^a, Ricardo Valero^b, María J. Sancho-Tello^c, Luis Martínez-Dolz^c, Begoña Sevilla^d, Raquel Taléns-Visconti^a, Alejandro Jordán^e, Vicente Miró^c, José L. Pérez-Boscá^f, Francisco Marín^g, Vicente Climent^g, Fernando García de Burgos^e, Rafael Payá^f, Francisco Sogorb^g, Vicente Bertomeu^b y Antonio Salvador^d

^aServicio de Cardiología. Centro de Investigación Hospital La Fe. Valencia. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital San Juan. Alicante. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital La Fe. Valencia. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital Dr. Peset. Valencia. España.

^eServicio de Cardiología. Hospital de Elche. Alicante. España.

^fServicio de Cardiología. Hospital General. Valencia. España.

^gServicio de Cardiología. Hospital General. Alicante. España.

Introducción y objetivos. Las concentraciones elevadas de *big* endotelina 1 (*big* ET-1) se relacionan con la gravedad y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), mientras que N-terminal proBNP (NT-proBNP) es un marcador de remodelado ventricular. El objetivo de nuestro estudio fue relacionar los valores de *big* ET-1 con NT-proBNP y con la función miocárdica.

Pacientes y método. Estudiamos a 103 pacientes (75 varones; 63 ± 13 años) diagnosticados de IC. Cada participante completó un cuestionario y fue sometido a un estudio eco-Doppler para la medición de la fracción de eyección (FE), la velocidad de propagación del flujo mitral (Vp) y el desplazamiento del plano auriculoventricular (DPAV). Se realizó una extracción de sangre para determinar los valores de *big* ET-1, aldosterona y NT-proBNP.

Resultados. Para toda la población, el valor de *big* ET-1 fue de 1,03 ± 0,75 fmol/ml, el de NT-proBNP de 619 (307-1.328) pg/ml, el de aldosterona de 168 ± 102 pg/ml, la FE de 37 ± 10, la Vp de 37 ± 11 cm/s y el DPAV de 8,0 ± 1,7 mm. La *big* ET-1 se correlacionó positivamente con el NT-proBNP ($r = 0,50$; $p < 0,0001$) e inversamente con la FE ($r = -0,30$; $p < 0,01$), la Vp ($r = -0,30$; $p < 0,01$) y el DPAV ($r = -0,21$; $p < 0,05$). Al dividir la *big* ET-1 en cuartiles y comparar los valores de NT-proBNP, FE, Vp y DPAV obtuvimos diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p < 0,0001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$ y $p < 0,05$, respectivamente).

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 239-41

Este Proyecto ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, Proyecto FIS 01/0943.

Correspondencia: Dr. J. M. Rivera Otero.
Servicio de Cardiología. Centro de Investigación Hospital La Fe.
José María Haro, 59, puerta 59. 46022 Valencia. España.
Correo electrónico: rivera_jmi@gva.es

Recibido el 5 de agosto de 2004.

Aceptado para su publicación el 29 de diciembre de 2004.

Conclusiones. Los valores plasmáticos de *big* ET-1 muestran una correlación positiva con los de NT-proBNP y una correlación inversa con la FE, la Vp y el DPAV. Estos hallazgos ayudan a esclarecer las relaciones entre la función ventricular y la activación neurohormonal en la insuficiencia cardíaca y facilitan la búsqueda de nuevas intervenciones terapéuticas.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca. Big endotelina-1. Péptidos natriuréticos. Función ventricular.*

Plasma Concentration of *Big* Endothelin-1 and Its Relation With Plasma NT-proBNP and Ventricular Function in Heart Failure Patients

Introduction and objectives. Elevated plasma concentrations of *big* endothelin-1 (*big* ET-1) are related with severity and prognosis in patients with heart failure, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is a marker of ventricular remodeling. The purpose of this study was to investigate the relationship between plasma levels of *big* ET-1 and NT-proBNP, and between the former and ventricular function.

Patients and method. We studied 103 patients with heart failure (75 men, mean age 63 [13] years). Each participant completed a questionnaire and underwent Doppler echocardiographic study to measure ejection fraction (EF), mitral flow propagation velocity (Vp) and atrioventricular plane displacement (AVPD). Blood samples were also taken to determine plasma levels of *big* ET-1, aldosterone and NT-proBNP.

Results. For the whole population *big* ET-1 concentration was 1.03 [0.75] fmol/m, NT-proBNP 619 (307-1328) pg/mL, aldosterone 168 [102] pg/mL, EF 37 [10], Vp 37 [11] cm/s, and AVPD 8.0 [1.7] mm. Plasma *big* ET-1 correlated positively with plasma NT-proBNP ($r=0.50$, $P<.0001$). However, a negative correlation was found bet-

ABREVIATURAS*Big ET-1: big endotelina-1.*

NT-proBNP: N-terminal propeptido natriurético cerebral.

FE: fracción de eyección.

Vp: velocidad de propagación del flujo mitral.

DPAV: desplazamiento del plano auriculoventricular.

ween *big ET-1* and EF ($r=-0.30$, $P<.01$), Vp, ($r=-0.30$, $P<.01$) and AVPD ($r=-0.21$, $P<.05$). When ET-1 levels were divided into quartiles and the corresponding NT-proBNP, EF, Vp and AVPD values were compared, we found significant differences (ANOVA $P<.0001$, $P<.01$, $P<.05$ and $P<.05$, respectively).

Conclusions. Plasma levels of *big ET-1* correlated positively with NT-proBNP levels and inversely with EF, Vp and AVPD. These findings help clarify the relationships between ventricular function and the neurohormonal activation involved in heart failure, and may aid the search for therapeutic interventions.

Key words: Heart failure. *Big endothelin-1*. Natriuretic peptides. Ventricular function.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) está caracterizada por una marcada activación de los distintos sistemas de neurohormonas circulantes¹. Está establecido que el grado de activación neurohormonal en la IC se relaciona con la capacidad funcional², el grado de disfunción ventricular y la mortalidad³⁻⁵.

Las concentraciones elevadas de endotelina-1 (ET-1) y de su precursor *big endotelina-1 (big ET-1)* son un importante indicador pronóstico independiente en la IC congestiva⁶ y están relacionadas con el grado de hipertensión pulmonar^{6,7} y con la gravedad y el pronóstico de estos pacientes^{8,9}. Las endotelinas son una familia de proteínas de 21 aminoácidos (aa) (ET-1, ET-2, ET-3, ET-4) sintetizadas por las células endoteliales¹⁰, las células musculares lisas de los vasos y los miocitos cardíacos¹¹ e influyen en el tono vasomotor, en la proliferación celular y en la producción de hormonas moduladoras¹¹. La ET-1 se obtiene a partir de su precursor biológico, la *big ET-1*, un pequeño péptido de 38 aminoácidos que después de su síntesis en el citoplasma es escindido por la enzima de conversión de endotelina y da lugar a la ET-1 activa (1-21 aa) y al fragmento C-terminal (22-38 aa)¹⁰. La importancia fi-

siológica de esta conversión de *big ET-1* a ET-1 es que aumenta 140 veces el poder de vasoconstricción¹².

Otra familia de neurohormonas con gran importancia fisiopatológica en el diagnóstico de la IC, así como en la estratificación del riesgo y seguimiento en la terapia de esta enfermedad, es la familia de los péptidos natriuréticos^{13,14}, de la que se han descrito 4 tipos de ligandos (ANP, BNP, CNP y DNP) y 3 tipos de receptores (NPR-A, NPR-B y el NPR-C). A causa de su rápida y específica expresión en la IC y de la correlación de sus valores con el estrés de pared, el péptido natriurético cerebral (BNP) se ha convertido en un excelente marcador de la disfunción ventricular^{15,16}. Este péptido es sintetizado principalmente en el corazón como una prohormona (proBNP) que se hidroliza y da lugar a hormona biológicamente activa (BNP) y a un fragmento N-terminal (NT-proBNP), cuya vida media y valores en sangre son mayores que los del BNP y tiene una alta especificidad para el diagnóstico de IC^{17,18}.

Hay una estrecha relación entre la ET-1 y los péptidos natriuréticos en el sistema cardiovascular. Varios estudios han demostrado que la ET-1 es un potente estimulador de la síntesis y liberación de estos péptidos en los tejidos cardíacos^{19,20}. Por otra parte, se ha sugerido que parte de la acción vasodilatadora de los péptidos natriuréticos puede deberse a una reducción en la producción basal de la ET-1^{11,21}, y se ha lanzado la hipótesis de la presencia de un mecanismo de *feedback* entre ambos que contribuye a la regulación del tono vascular^{22,23}.

Dado que la ET-1 y la *big ET-1* pueden determinarse en concentraciones equimolares en el plasma⁶, que la *big ET-1* tiene una vida media mayor y un aclaramiento más lento y que la elevación en el plasma de la ET-1 en pacientes con IC se debe principalmente a una elevación de los valores de *big ET-1*⁸, el propósito de nuestro estudio fue comparar, en una cohorte de pacientes diagnosticados de IC, los valores plasmáticos de *big ET-1* y NT-proBNP y analizar las relaciones entre los valores de *big ET-1* con parámetros de función ventricular que podrían estar influidos por esa activación neurohormonal.

PACIENTES Y MÉTODO**Pacientes**

En la población de estudio se incluyó a 103 pacientes diagnosticados de IC reclutados de los servicios de cardiología de 6 hospitales de la Comunidad Valenciana. Cada participante completó un cuestionario específico y se le realizó una exploración física, un electrocardiograma, una radiografía de tórax, un estudio eco-Doppler y una extracción de sangre para el análisis hematológico y bioquímico. Debido a las dificultades para la medida de los parámetros de la eco-Doppler, los sujetos en fibrilación auricular, con síndromes

coronarios agudos²⁴, enfermedad hepática crónica o aguda²⁵, infecciones crónicas²⁶, enfermedad renal²⁷ o enfermedad pulmonar obstructiva crónica²⁸ no fueron admitidos en este estudio. Por estas causas de exclusión, los hospitales participantes no incluyeron al 11,6% de los pacientes candidatos revisados. Las causas de IC entre nuestros pacientes fueron la cardiopatía isquémica (n = 42; 41%), la miocardiopatía dilatada (n = 43; 43%), la cardiopatía hipertensiva (n = 13; 13%) y la enfermedad valvular (n = 3; 3%). De los 103 pacientes, 44 (43%) eran hipertensos y 39 (38%) diabéticos. Todos ellos fueron clasificados funcionalmente según la New York Heart Association y recibían un tratamiento médico según las guías de la American Heart Association²⁹ y la European Society of Cardiology³⁰, un 79% con diuréticos, un 74% con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, un 51% con bloqueadores beta, un 46% con antialdosterónicos, un 33% con digital, un 15% con antagonistas del calcio y un 14% con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Todos los pacientes recibían un tratamiento médico estable al menos durante 1 mes antes de comenzar el estudio. Las principales características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

El procedimiento fue aprobado por las juntas de revisión institucionales apropiadas o los comités éticos de revisión de cada centro de estudio, y el estudio se realizó de conformidad con las líneas directivas de la buena práctica clínica y las normas éticas para la experimentación humana establecidas por la Declaración de Helsinki. Cada paciente dio su consentimiento informado por escrito para su inclusión en este estudio.

Estudio ecocardiográfico

Se utilizaron sistemas de ecocardiografía estándar equipados con transductores de 2,5 MHz, usados en la práctica asistencial por los 6 hospitales implicados en el estudio. Los registros ecocardiográficos y los trazados de Doppler fueron grabados en cintas de vídeo para ser analizados posteriormente de manera centralizada y de forma ciega al resto de determinaciones mediante un sistema computarizado (Eco-Dat; Software de Medicina S.A.). Los planos paraesternal y apical fueron obtenidos con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Las medidas se realizaron durante la apnea respiratoria y se calcularon como la media de 4 ciclos cardíacos.

La velocidad de propagación del flujo mitral (Vp) se determinó mediante un método descrito anteriormente³¹. Para la fracción de eyección (FE) se utilizó el método área-longitud³² y el desplazamiento del plano auriculoventricular (DPAV) fue determinado en modo M a partir de una proyección apical bidimensional de 2 y 4 cámaras³³. Se calculó como la media en las 4 regiones (septal, lateral, posterior y anterior). En la determinación del DPAV, la variabilidad interobservador e in-

TABLA 1. Características clínicas de la población estudiada

	Total (n = 103)
Sexo	
Varón	75 (72,8%)
Edad (años)	63 ± 13
Presión arterial sistólica (mmHg)	125 ± 20
Frecuencia cardíaca (lat/min)	78 ± 14
Na (mEq/l)	139 ± 3
Creatinina en plasma (mg/dl)	1,1 ± 0,3
Hematocrito (%)	41 ± 7
NYHA	
I	8,7%
II	72,8%
III	18,5%
FE	37 ± 10
Vp (cm/s)	37 ± 11
DPAV (mm)	8,0 ± 1,7
<i>Big ET-1</i> (fmol/ml)	1,03 ± 0,75
NT-proBNP (pg/ml)	619 (307-1328)
Aldosterona (pg/ml)	168 ± 102

Big ET-1: *big* endotelina-1; DPAV: desplazamiento del plano auriculoventricular; FE: fracción de eyección; Na: sodio; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; NT-proBNP: N-terminal propeptido natriurético cerebral; Vp: velocidad de propagación del flujo mitral.

Los valores se expresan como media ± desviación estándar, excepto NT-proBNP que se expresa como mediana y rango intercuartílico.

traobservador se calculó en series de 50 pacientes y el resultado fue $4,6 \pm 4,9\%$ y $2,9 \pm 4,2\%$, respectivamente. Para la Vp fue $8 \pm 8\%$ y $7,2 \pm 8\%$. Las variabilidades fueron expresadas como la diferencia absoluta dividida por el valor medio de las medias.

Determinación de NT-proBNP, *big* endotelina-1 y aldosterona

Las muestras de sangre fueron extraídas por venopunción (EDTA-tubos) con el paciente en posición supina durante 30 min. La muestra fue separada por centrifugación a 3.000 rpm durante 10 min a temperatura ambiente y el plasma fue almacenado y congelado a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de su transporte al laboratorio para su análisis.

La concentración en plasma de NT-proBNP se determinó de manera ciega y por duplicado mediante un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecsys® proBNP de Roche Diagnostics)³⁴. Los resultados se expresan en pg/ml.

La determinación plasmática de *big* endotelina-1 se realizó mediante un inmunoanálisis enzimático ELISA (Biomedica Gruppe, Alemania). Los resultados se expresan en fmol/ml y la variabilidad interensayo e intraensayo fue del 6,1 y 3,9%, respectivamente. La aldosterona fue medida en plasma mediante un inmunoanálisis y los resultados se expresan en pg/ml. La variabilidad interensayo e intraensayo fue del 3,8 y 3%, respectivamente.

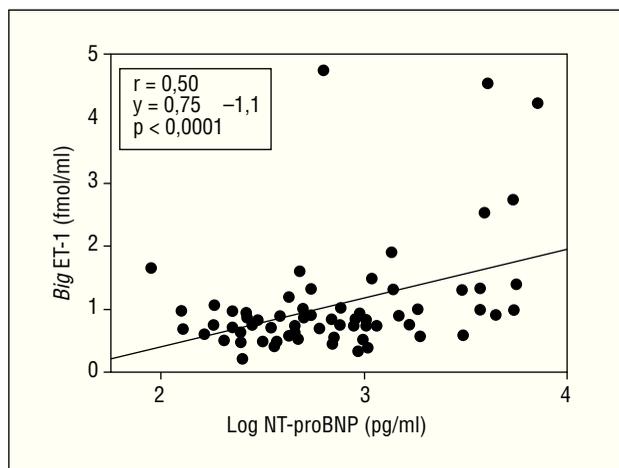


Fig. 1. Correlación directa entre los valores plasmáticos de *big* endotelina-1 (*big* ET-1) y el logaritmo de la concentración plasmática de N-terminal pro péptido natriurético cerebral (log NT-proBNP) en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca.

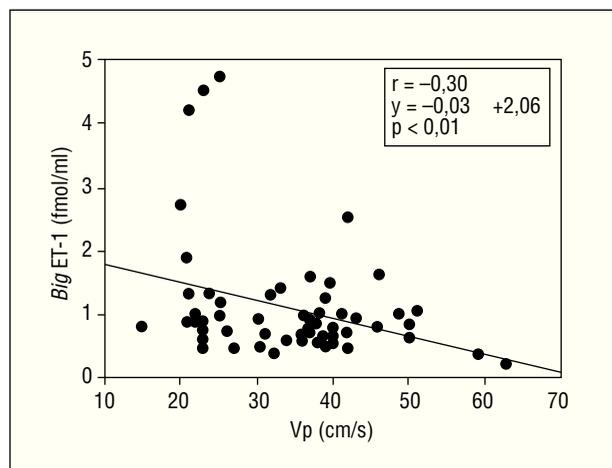


Fig. 3. Correlación inversa entre los valores plasmáticos de *big* endotelina-1 (*big* ET-1) y el parámetro de función ventricular diastólica, velocidad de propagación del flujo mitral (*Vp*) en pacientes con insuficiencia cardíaca.

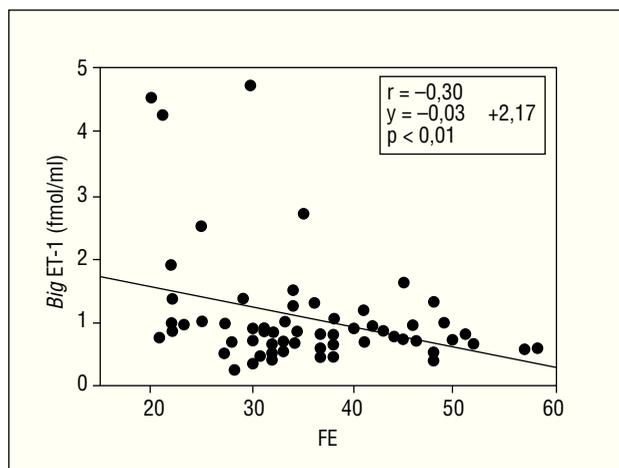


Fig. 2. Correlación inversa entre los valores plasmáticos de *big* endotelina-1 (*big* ET-1) y el parámetro de función ventricular sistólica, fracción de eyección (FE) en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como la media \pm desviación estándar (DE) para las variables normales, como mediana y rango intercuartílico para las variables no normales y como frecuencias para las variables categóricas. La normalidad de cada variable fue medida mediante el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y las neurohormonas con distribución no normal fueron transformadas logarítmicamente para su análisis estadístico. Para describir el grado de asociación lineal entre los valores de *big* ET-1, NT-proBNP y distintos parámetros ecocardiográficos se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Para la comparación de las medias de NT-proBNP, EF, *Vp* y DPAV entre los distintos grupos definidos por los cuartiles de ET-1 se

utilizó el test de ANOVA para comparaciones múltiples. Todo el análisis estadístico se obtuvo utilizando el *software* Paquete Estadístico para Ciencias Sociales SPSS/PC 10.1 (SPSS Inc. Chicago, Illinois). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Para toda la población, los valores de *big* ET-1 fueron $1,03 \pm 0,75$ fmol/ml, los de NT-proBNP 619 (307-1.328) pg/ml y los de aldosterona 168 ± 102 pg/ml. Los valores de la *big* ET-1 mostraron una correlación positiva con los del NT-proBNP ($r = 0,50$; $p < 0,0001$) (fig. 1). Cuando correlacionamos ambos parámetros en el subgrupo de pacientes con miocardiopatía dilatada ($n = 43$) obtenemos un valor de $r = 0,6$ ($p < 0,0001$). Al relacionar los valores de *big* ET-1 con los distintos parámetros de función ventricular se obtienen correlaciones inversamente significativas para la FE ($r = -0,30$; $p < 0,01$) (fig. 2), para la *Vp* ($r = -0,30$; $p < 0,01$) (fig. 3) y para el DPAV ($r = -0,21$, $p < 0,05$), (fig. 4).

Al dividir los valores de *big* ET-1 en cuartiles (Q1 $0,47 \pm 0,13$ fmol/ml; Q2 $0,74 \pm 0,06$ fmol/ml; Q3 $0,94 \pm 0,05$ fmol/ml; Q4 $1,84 \pm 1,0$ fmol/ml) y comparar con los valores medios de NT-proBNP en cada subgrupo (Q1 442 [267-74] pg/ml; Q2 505 [272-955] pg/ml; Q3 531 [238-1.754] pg/ml; Q4 1.394 [545-4.036] pg/ml) obtenemos un valor de significación de $p < 0,0001$ (fig. 1). Además, cuando comparamos los valores medios de los parámetros de función ventricular en cada cuartil de la *big* ET-1 obtuvimos para la FE (Q1 39 ± 10 ; Q2 40 ± 10 ; Q3 35 ± 9 ; Q4 33 ± 11) un valor de $p < 0,01$, para la *Vp* (Q1 39 ± 9 ; Q2 38 ± 13 ; Q3 37 ± 13 ; Q4 34 ± 8) de $p < 0,05$ y para el DPAV (Q1 $8,1 \pm 1,1$; Q2 $8,7 \pm 2,0$; Q3 $7,8 \pm 1,4$; Q4 $7,4 \pm 2,1$) de $p < 0,05$.

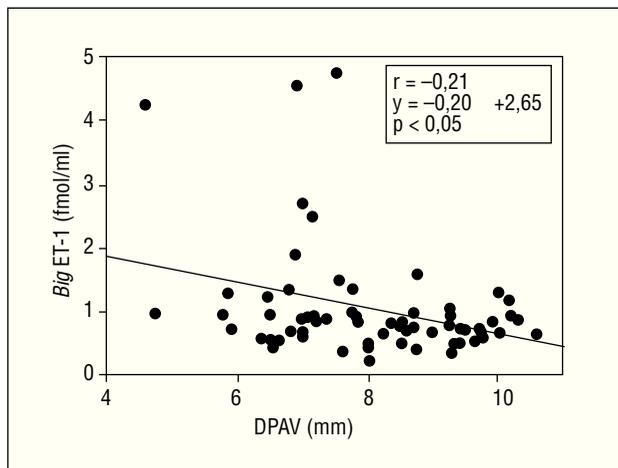


Fig. 4. Correlación inversa entre los valores plasmáticos de *big* endotelina-1 (*big* ET-1) y el parámetro de función ventricular, desplazamiento del plano auriculoventricular (DPAV) en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Cuando analizamos la relación entre la *big* ET-1 con la aldosterona no encontramos una correlación significativa entre ellas. Tampoco encontramos diferencias significativas al comparar los valores medios de aldosterona en los cuartiles de la *big* ET-1.

DISCUSIÓN

Aunque hay varios trabajos que relacionan los valores de endotelina-1 con los péptidos natriuréticos³⁵ y con la función ventricular en pacientes con IC, nosotros hemos decidido medir los valores de la *big* endotelina-1 porque podrían reflejar mejor las acciones que desarrolla el complejo *big* ET-1/ET-1. Está demostrado que la *big* ET-1 tiene una vida media mayor y un aclaramiento más lento; la elevación en plasma de la ET-1 en pacientes con IC se debe fundamentalmente a una elevación de las concentraciones de *big* ET-1, ya que la ET-1, como todo péptido con alta actividad biológica, se aclara rápidamente y su acción paracrina no se refleja en su concentración sanguínea⁸.

Hay una estrecha relación entre la ET-1 y los péptidos natriuréticos en el sistema cardiovascular. La ET-1 es un potente estimulador de la síntesis y liberación de estos péptidos en los tejidos cardíacos^{19,20}; a su vez, se ha sugerido que parte de la acción vasodilatadora de los péptidos natriuréticos podría ser debida a una reducción en la producción basal de la ET-1^{11,21}, y se ha hipotetizado la presencia de un mecanismo de *feedback* entre ellos que contribuye a la regulación del tono vascular^{22,23}. Puesto que la síntesis de la ET-1 está estrechamente relacionada con los niveles de la *big* ET-1⁸, debería plasmarse este efecto de inhibición al correlacionar los valores de este precursor con los valores del NT-proBNP. Sin embargo, hemos obtenido un grado de correlación positivo

elevado entre ambas (fig. 1), lo que es consistente con estudios previos donde se correlaciona los niveles de ANP con los de *big* ET-1^{6,9}. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de los cambios presión-volumen en los que están implicados ambos sistemas, y aunque las 2 sustancias producen efectos opuestos sobre algunas variables hemodinámicas, los valores de ambas son marcadores pronóstico en pacientes con IC^{9,18}.

Por otro lado, hemos observado que las concentraciones plasmáticas de *big* ET-1 están relacionadas inversamente con la FE, con la Vp y el DPAV. Estas correlaciones inversas se ponen más de manifiesto al dividir los valores de *big* ET-1 en cuartiles y correlacionarlos con los de NT-proBNP, observándose un aumento en el deterioro de la función ventricular más acusado en el grupo de pacientes con los valores más altos de *big* ET-1⁹. El mecanismo por el que se origina esta relación inversa entre función ventricular y niveles de *big* ET-1 es incierto, pero podría deberse en parte al efecto producido por valores elevados de ET-1 sobre la función renal y sobre la secreción de aldosterona, lo que produce retención de sodio y agua e incrementa el volumen intravascular³⁶. La ET-1 también estimula la actividad del sistema simpático y la vasoconstricción arterial³⁶, lo que aumenta la resistencia vascular sistémica. Varios estudios han descrito la relación inversa entre los valores de *big* ET-1 y FE^{6,9}, sin embargo, no hay estudios anteriores que relacionen las concentraciones de este péptido con la Vp ni con el DPAV, 2 parámetros de gran valor en pacientes con IC³². La Vp es un parámetro de función diastólica relativamente independiente de la precarga³¹ que refleja la relajación ventricular y presenta un comportamiento lineal, en contraste con otros parámetros de función diastólica, cuyos valores disminuyen cuando la función se deteriora³¹. Esta característica facilita su comparación con otros parámetros bioquímicos que presentan un comportamiento similar. Además, la relación entre los valores de NT-proBNP con los parámetros de función ventricular apunta en la misma dirección, es decir, altas concentraciones del péptido natriurético se acompañan de valores bajos de FE¹⁵ y de DPAV³⁷.

Es conocido que los valores de neurohormonas están influidos por la medicación administrada a los pacientes y recientemente ha sido publicado que la administración exógena de nesiritida reduce los valores plasmáticos de ET-1 en pacientes con IC³⁸. Sin embargo, pocos trabajos han estudiado la influencia de la medicación en los valores de *big* ET-1³⁹, su precursor. De todas maneras, los resultados obtenidos en nuestro estudio están en concordancia con los de trabajos anteriormente publicados en los que se compara con las concentraciones plasmáticas de ANP^{6,9}.

Limitaciones del estudio

La mayoría de nuestros pacientes se encuentra en una clase funcional moderada (NYHA II), y las clases funcionales más deterioradas no están muy representadas en nuestro grupo. Sin embargo, aun así, en nuestro estudio hay un porcentaje relevante de pacientes en clase funcional III (18,5%) que ayuda a considerar a este grupo con IC como suficientemente representativo. Este hecho y el tratamiento explicarían que nuestros valores de la *big ET-1* no sean muy elevados si los comparamos con los obtenidos en algunos estudios^{6,9}, aunque similares a los calculados en otros³⁵.

Con respecto al estudio ecocardiográfico, debemos resaltar que el uso de equipos de eco-Doppler diferentes podría introducir variabilidad en la adquisición de las imágenes. Sin embargo, todos los cardiólogos involucrados en este estudio realizan estas mediciones de manera habitual en sus hospitales y ya han participado en estudios anteriores. Además, se envió un vídeo de muestra a cada uno de los hospitales participantes para favorecer la uniformidad en la adquisición de las imágenes.

Se ha publicado que la medida de la función ventricular es más precisa mediante la resonancia magnética⁴⁰. Sin embargo, el que nuestros análisis hayan sido realizados de una manera centralizada por un cardiólogo habituado a las medidas eco-Doppler y la variabilidad obtenida nos hacen confiar en la validez de nuestros resultados.

CONCLUSIONES

Este estudio multicéntrico muestra una buena correlación entre los valores plasmáticos de *big ET-1* y NT-proBNP en un grupo de pacientes con IC. Valores elevados de *big ET-1* están asociados a un aumento en la disfunción ventricular. Estos hallazgos ayudan a comprender la compleja relación entre los sistemas neurohormonales dentro del síndrome de la IC y su influencia en la evolución de la función ventricular y en la supervivencia de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sigurdsson A, Swedberg K. The role of neurohormonal activation in chronic heart failure and postmyocardial infarction. *Am Heart J*. 1996;132:229-34.
2. Sigurdsson A, Amtorp O, Gundersen T, Nilsson B, Remes J, Swedberg K. Neurohormonal activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. The Ramipril Trial Study Group. *Br Heart J*. 1994;72:422-7.
3. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2002;106:92-9.
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 Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Clin Cardiol*. 1994;17:603-6.
5. Roig E. Utilidad clínica de los marcadores neurohormonales en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:347-56.
6. 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.
7. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992;85:504-9.
8. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Brandt RR, Wright S, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation*. 1994;89:1580-6.
9. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:633-41.
10. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411-5.
11. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med*. 1995;333:356-63.
12. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev*. 1994;46:325-415.
13. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:261-8.
14. Salomone A. Los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca: mejorando el diagnóstico y el manejo del síndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:4-6.
15. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998;351:9-13.
16. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997;350:1349-53.
17. Rivera M, Taléns-Visconti R, Salvador A, Bertomeu V, Miró V, García de Burgos F, et al. Hipertensión y valores de NT-proBNP. Su importancia en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:396-402.
18. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:287-96.
19. Winquist RJ, Scott AL, Vlasuk GP. Enhanced release of atrial natriuretic factor by endothelin in atria from hypertensive rats. *Hypertension*. 1989;14:111-4.
20. Thibault G, Doubell AF, García R, Lariviere R, Schiffrin EL. Endothelin-stimulated secretion of natriuretic peptides by rat atrial myocytes is mediated by endothelin A receptors. *Circ Res*. 1994;74:460-70.
21. Saijonmaa O, Ristimaki A, Fyhrquist F. Atrial natriuretic peptide, nitroglycerine, and nitroprusside reduce basal and stimulated endothelin production from cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;173:514-20.
22. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Kurihara N, et al. Atrial and brain natriuretic peptides: secretion during exercise in patients with essential hypertension and modulation by acute angiotensin-converting enzyme inhibition. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1992;19:193-200.
23. Kohno M, Yasunari K, Yokokawa K, Murakawa K, Horio T, Takeda T. Inhibition by atrial and brain natriuretic peptides of endothelin-1 secretion after stimulation with angiotensin II and thrombin of cultured human endothelial cells. *J Clin Invest*. 1991;87:1999-2004.

24. Jesse RL. Neurohormonal regulation and the overlapping pathology between heart failure and acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 4:29-36.
25. Valdivieso A. The kidney in chronic liver disease: circulatory abnormalities, renal sodium handling and role of natriuretic peptides. *Biol Res.* 1998;31:291-304.
26. Carrillo-Jiménez R, Lamas GA, Henneken CH. Plasma levels of brain natriuretic peptide: a potential marker for HIV-related cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2002;7:135-7.
27. McCullough PA, Sandberg KR. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev.* 2003;8:355-8.
28. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzzapfel M, Giehl W, Vogeser M, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:360-5.
29. Cohn JN. The management of chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335:490-8.
30. Remme WJ. Towards the better treatment of heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl L:36-42.
31. García MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:865-75.
32. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.
33. Willenheimer R, Israelsson B, Cline C, Rydberg E, Broms K, Erhardt L. Left atrioventricular plane displacement is related to both systolic and diastolic left ventricular performance in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1999;20:612-8.
34. Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G, Lahiri A, Senior R. Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:365-8.
35. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Igawa O, Hisatome I, et al. Plasma endothelin-1 levels and clinical correlates in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2003;9:318-24.
36. Yamamoto T, Kimura T, Ota K, Shoji M, Inoue M, Sato K, et al. Central effects of endothelin-1 on vasopressin release, blood pressure, and renal solute excretion. *Am J Physiol.* 1992;262: E856-62.
37. Rivera M, Cortés R, Mora V, Miró V, Cosín J, Jordán A, et al. NT-proBNP y desplazamiento del plano auriculoventricular. Relación e implicaciones diagnósticas. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56: 1043-9.
38. Aronson D, Burger AJ. Intravenous nesiritide (human B-type natriuretic peptide) reduces plasma endothelin-1 levels in patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2002;90:435-8.
39. Stangl K, Dschietzig T, Richter C, Laule M, Stangl V, Tanis E, et al. Pulmonary release and coronary and peripheral consumption of big endothelin and endothelin-1 in severe heart failure: acute effects of vasodilator therapy. *Circulation.* 2000;102: 1132-8.
40. Eicken A, Fratz S, Gutfried C, Balling G, Schwaiger M, Lange R, et al. Hearts late after fontan operation have normal mass, normal volume, and reduced systolic function: a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(6):1061-5.