

3. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res*. 1999;85:803-9.
4. Amin AS, Meregalli PG, Bardai A, Wilde AA, Tan HL. Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada pattern. *Ann Intern Med*. 2008;149:216-8.
5. Canpolat U, Bayazit Y, Aytemir K. Brugada syndrome unmasked by heat exhaustion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016 Mar 28 [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/anec.12356>

6. Lacunza J, San Román I, Moreno S, García-Molina E, Gimeno J, Valdés M. Heat stroke, an unusual trigger of Brugada electrocardiogram. *Am J Emerg Med*. 2009;27:634.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.06.017>
0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Concentración de relaxina en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda: comportamiento y determinantes clínicos



Relaxin Concentrations in Acute Heart Failure Patients: Kinetics and Clinical Determinants

Sr. Editor:

En las últimas décadas, a través de la experimentación animal se han descubierto numerosos beneficios cardiovasculares para la hormona relaxina, tradicionalmente conocida por sus efectos durante la gestación¹. La relaxina reduce las resistencias vasculares periféricas, disminuye la congestión pulmonar, mejora el gasto cardiaco y aumenta el flujo renal. A través del incremento de óxido nítrico, produce efectos vasodilatadores, antiinflamatorios, antiagregantes y antioxidantes. Además, se ha descrito la existencia de receptores cardiacos y su liberación en aurículas y ventrículos². La serelaxina, forma recombinante de la hormona endógena relaxina, ha surgido como opción terapéutica en la insuficiencia cardiaca aguda (ICA) y muestra resultados prometedores en el ensayo RELAX-AHF³. Sin embargo, el papel de relaxina en la fisiopatología de la ICA no está establecido y los trabajos clínicos publicados son escasos⁴⁻⁶. Hasta ahora no se ha logrado demostrar que la producción endógena de relaxina tenga importancia como mecanismo compensador, utilidad como biomarcador o valor pronóstico en el paciente con ICA.

El objetivo de este trabajo es estudiar si la relaxina desempeña un papel como mediador neurohormonal en el paciente con ICA. Para ello, se seleccionó a 43 pacientes consecutivos (edad, 69,8 ± 9,4 años; varones, el 63%) hospitalizados con diagnóstico de ICA. Se determinaron las concentraciones de relaxina en plasma a su llegada a urgencias y a los 30 días tras el alta y en situación estable. Para medirla se usó un test por inmunoadsorción ligado a enzimas (Immunodiagnostik; Bensheim, Alemania), previamente validado^{2,4-6}. Se recogieron retrospectivamente variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas a partir de la historia clínica de los pacientes.

A su llegada a urgencias, la relaxina era indetectable en 3 pacientes (7%); en el resto de la población, la mediana fue de 14,3 [intervalo intercuartílico, 5,8-48,0] (intervalo, 1,5-878) pg/ml. La tabla muestra las características de la población total y según la mediana de concentración. No se encontró ninguna asociación significativa con variables clínicas, incluidas la edad, el sexo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral, variables ecocardiográficas y clase funcional de la *New York Heart Association*. Sobre el comportamiento de las concentraciones hormonales tras el evento agudo, la concentración de relaxina a los 30 días tuvo una mediana de 26,5 [11,4-47,3] (0,85-1.031) pg/ml y se correlacionó con la concentración al ingreso de manera significativa ($r_s = 0,536$; $p < 0,001$). El análisis de muestras repetidas no mostró un cambio significativo entre urgencias y a los 30 días ($p = 0,204$, test de Wilcoxon), ni tampoco un patrón uniforme de comportamiento (figura). Durante el seguimiento —mediana, 654 [332-932] días, 8 de 21 pacientes por encima y 8 de 22 por debajo de la mediana de

relaxina fallecieron o reingresaron por insuficiencia cardiaca ($p = 0,91$).

Nuestro estudio es el primero que investiga la cinética de relaxina en pacientes con ICA y su relación con una amplia serie de variables relacionadas con la enfermedad. Las concentraciones de relaxina presentaron una importante variabilidad, al igual que han mostrado los escasos estudios publicados, con variaciones entre 600 y 900 pg/ml⁴⁻⁶, similares a las de nuestra población (878-1.031 pg/ml). Estos estudios incluyeron a pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida^{5,6} y preservada⁶, y tras el alta de un episodio de ICA⁴. La falta de asociación con variables clínicas, junto a que las concentraciones hormonales no dependieran del momento, urgencias con ICA o estabilizado a los 30 días, indica que la relaxina, como hormona endógena, no participa activamente en la fisiopatología de la ICA. La obtención

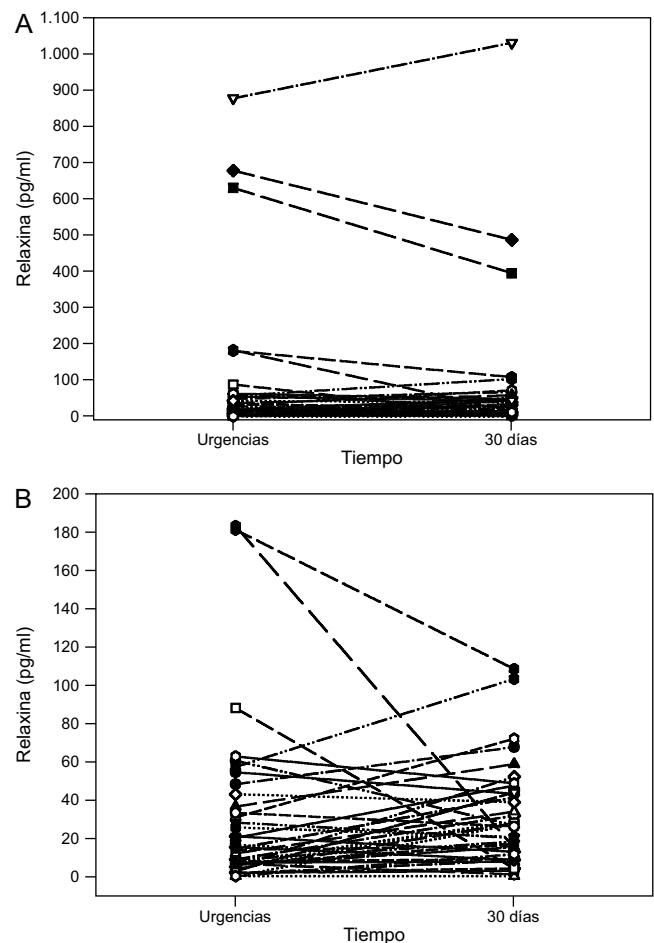


Figura. Cambios en las concentraciones de relaxina a la llegada a urgencias y a los 30 días (A) y ampliación de la zona entre 0 y 200 pg/ml (B).

Tabla

Características de la población total y según las concentraciones de relaxina a la llegada a urgencias estuvieran por debajo o por encima de la mediana

	Población total (n = 43)	Relaxina < 14,3 (n = 22)	Relaxina > 14,3 (n = 21)	p
Edad (años)	69,8 ± 9,4	70,6 ± 9,7	68,8 ± 9,02	0,518 ^a
Sexo (femenino)	16 (37,2)	10 (45,5)	5 (28,6)	0,258 ^b
IMC	28,9 ± 4,5	29,1 ± 4,5	28,7 ± 4,6	0,819 ^a
HTA	31 (72,1)	16 (72,7)	15 (71,4)	0,925 ^b
Diabetes mellitus	18 (41,9)	11 (50)	7 (33,3)	0,274 ^b
Dislipemia	16 (38,1)	8 (36,4)	8 (40)	0,811 ^b
ACV previo	6 (14)	5 (22,7)	1 (4,8)	0,093 ^b
NYHA previo	2 (1-2,2)	2 (1-2,7)	2 (1-2,2)	0,473 ^c
Ingresos por IC previos	15 (37,5)	5 (25)	10 (50)	0,107 ^b
Cardiopatía isquémica	14 (32,6)	7 (31,8)	7 (33,3)	0,917 ^b
IAM	6 (14)	3 (13,6)	3 (14,3)	0,952 ^b
Revascularización	6 (14)	1 (4,5)	5 (23,8)	0,072 ^b
Portador de DAI o TRC	1 (2,3)	0 (0)	1 (4,8)	0,306 ^b
EAP	20 (46,5)	8 (36,4)	12 (57,1)	0,177 ^b
PAS (mmHg)	138,9 ± 33,4	135 ± 29	142 ± 37,5	0,494 ^a
PAD (mmHg)	77 ± 17,4	75 ± 12,9	78,7 ± 21,2	0,527 ^a
FC (lpm)	88 ± 27,4	88 ± 23	87 ± 31	0,937 ^a
VMNI	7 (16,7)	2 (9,5)	5 (23,8)	0,220 ^b
Dopamina i.v.	3 (7)	2 (9,1)	1 (4,8)	0,582 ^b
Dobutamina i.v.	1 (2,3)	0 (0)	1 (4,8)	0,306 ^b
Nitratos i.v.	10 (24,4)	4 (19)	6 (30)	0,420 ^b
Ritmo sinusal	22 (51,2)	11 (50)	11 (52,4)	0,877 ^b
Creatinina (mg/dl)	1,1 (0,9-1,4)	1 (0,89 -1,3)	1,1 (0,95-1,43)	0,381 ^c
Urea (mg/dl)	45 (39-57)	45 (37-55)	49,5 (4-67,2)	0,433 ^c
Cistatina C (mg/l)	1,37 (1,2-1,9)	1,53 (1,12-2,27)	1,33 (1,26-1,91)	0,744 ^c
Sodio (mEq/l)	140 (137-142)	139 (135-142)	140 (137-141)	0,855 ^c
Potasio (mEq/l)	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,4	0,780 ^a
Hemoglobina (g/dl)	12,8 ± 2	12,5 ± 1,9	13 ± 2	0,454 ^a
NT-proBNP (pg/ml)	3.932 (172-8.149)	3.609 (1.619-8.152)	4.573 (1.726-5.600)	0,911 ^c
Troponina T (pg/ml)	25 (16-46,3)	23 (15,5-32)	32,2 (16,1-49,8)	0,338 ^c
FEVI (%)	40,3 ± 17	40,6 ± 17,9	39,8 ± 16,3	0,890 ^a
Masa del VI (g/m ²)	131,9 ± 47,5	119 ± 43,8	144 ± 48,9	0,112 ^a
VTDVI (ml/m ²)	70,6 ± 29,1	67,8 ± 25,3	73,5 ± 33,24	0,567 ^a
DTDVI (mm/m ²)	52 ± 11,2	51 ± 8,4	53 ± 13,5	0,596 ^a
PSAP (mmHg)	44,8 ± 13,8	48,7 ± 16	40 ± 9,2	0,128 ^a
AI (mm)	45,5 ± 8,44	45,6 ± 6,5	45,5 ± 10	0,959 ^a

ACV: accidente cerebrovascular; AI: diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda; DAI: desfibrilador automático implantable; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; EAP: edema agudo de pulmón; FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; IMC: índice de masa corporal; i.v.: intravenoso; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VI: ventrículo izquierdo; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

^a Prueba de la t de Student.

^b Prueba de la χ^2 .

^c Test no paramétrico U de Mann-Whitney.

de las muestras en la llegada a urgencias, a distintas horas, no debió influir, dada la correlación con los valores a 30 días (en ayunas) y la ausencia de ritmo circadiano de relaxina en estudios previos. Los resultados de este estudio concuerdan con los de otros que encontraron concentraciones similares de relaxina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y controles sanos^{5,6} y ausencia de relación con la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral y el pronóstico al alta tras un episodio de ICA⁴. Solo un trabajo indica esta relación, pues encontró que las concentraciones se correlacionaban con las presiones de llenado ventricular y el índice cardíaco, y descendían tras 48 h de nitroprusiato endovenoso en 14 pacientes con ICA y fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida²; sin embargo, este descenso no ocurrió en 13 pacien-

tes con insuficiencia cardíaca moderada. Esta discordancia de hallazgos no parece explicada por datos objetivos, como el tipo de pacientes o el escenario clínico.

En conclusión, este estudio muestra que la relaxina es detectable en sangre periférica de pacientes con ICA a su llegada a urgencias, pero sus concentraciones fueron muy variables, no se correlacionaron con variables clínicas y no mostraron un cambio significativo tras la mejoría clínica (30 días). Estos datos, junto con otras publicaciones, indican que la relaxina, como hormona de producción endógena, no tiene un papel compensador en la fisiopatología de la ICA. Sin embargo, los escasos trabajos publicados y el pequeño número de pacientes hacen necesarios nuevos estudios que confirmen el papel de la relaxina como biomarcador en insuficiencia cardíaca.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por la red nacional de investigación cardiovascular «RIC», Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España [RD12/0042/0049].

Jorge Martínez Solano^a, Juan José Santos Mateo^b,
Jesús Sánchez-Más^c, Juan Sánchez^b, Mari Carmen Asensio López^c
y Domingo Pascual Figal^{a,b,c,*}

^aDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^cInstituto Murciano de Investigación Biomédica, IMIB, Murcia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: dpascual@um.es (D. Pascual Figal).

On-line el 9 de agosto de 2016

BIBLIOGRAFÍA

1. Raleigh JM, Toldo S, Das A, Abbate A, Salloum FN. Relaxin' the heart: a novel therapeutic modality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21:353–62.
2. Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, Laule M, Armbruster FP, Baumann G, et al. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB.* 2001;15:2187–95.
3. Di Somma S, Magrini L. Tratamiento farmacológico en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:706–13.
4. Fisher C, Berry C, Blue L, Morton JJ, McMurray J. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart.* 2003;89:879–81.
5. Krüger S, Graf J, Merx MW, Stickel T, Kunz D, Hanrath P, et al. Relaxin kinetics during dynamic exercise in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2004;15:54–6.
6. Kupari M, Mikkola TS, Turto H, Lommi J. Is the pregnancy hormone relaxin an important player in human heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2005;7:195–8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.07.006>
0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.