

## Biomarcadores en falla cardíaca: ¿Novedad, utilidad o necesidad?

*Sergio Andrés Higuera Leal\**

La Falla Cardíaca (FC) es un complejo sindromático frecuente en la práctica clínica diaria y con una marcada repercusión en la funcionalidad de los pacientes afectados por esta enfermedad. Es definida por el Consejo Nacional de Falla Cardíaca de la Sociedad Colombiana de Cardiología como “un síndrome clínico en el cual el corazón afectado reduce su gasto cardíaco, aumenta sus presiones de llenado y se acompaña de sobreactividad neurohumoral y anomalías moleculares, que producen un deterioro progresivo del corazón enfermo, fibrosis y apoptosis, factores que conllevan alta morbilidad y mortalidad”<sup>1</sup>.

Esta es una enfermedad con una muy importante carga para la sociedad dada su tasa de morbilidad. En Estados Unidos, afecta a cerca de 4,9 millones de personas y se diagnostican 550 000 casos nuevos cada año<sup>2</sup>. En Latinoamérica ha mostrado una tendencia hacia el aumento, posiblemente por los cambios en los estilos de vida y el incremento de la expectativa de vida en la región ya que, en esencia, la FC es una enfermedad de la población mayor. El Ministerio de Salud de Brasil, en una gran serie que incluyó más de 740 000 pacientes admitidos por enfermedad cardiovascular en el 2007, identificó la FC como causa de hospitalización en casi el 40% de ellos. Si se analizaba por subgrupos de edad, los pacientes mayores de 60 años representaron el 70% de los casos<sup>3</sup>. Un estudio realizado entre julio del 2002 y junio del 2003 en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, Colombia, analizó los pacientes hospitalizados por FC, encontrando una población similar a la del estudio del Ministerio de Salud Brasileño, con un promedio de edad de 68 años<sup>4</sup>.

Sin duda alguna, la FC es un problema de salud pública, puesto que representa grandes retos para

el médico, desde el general de atención primaria, hasta el cardiólogo en la consulta especializada de tercer/cuarto nivel. Siendo uno de ellos el monitoreo de la enfermedad, ¿cómo podemos monitorearla teniendo diversas manifestaciones clínicas, un curso tan crónico y una variabilidad entre pacientes tan marcada? Es ahí, cuando los biomarcadores toman interés en esta patología.

Los biomarcadores son un grupo grande bastante heterogéneo, compuesto por diversas moléculas, algunas con actividad biológica y otras producto secundario de la activación de vías metabólicas implicadas en la FC, que tienen alguna utilidad por la posibilidad de ser usados en la clínica. Existen tres condiciones que un buen biomarcador debe cumplir para tener efectividad: primero, debe ser reproducible en sus mediciones, a un costo razonable y reflejando en tiempo real el estado del paciente; segundo, debe servir para obtener información que no es posible conseguir de otra manera, y por último, la información que se obtiene por la medición de las moléculas debe ser de utilidad para la toma de decisiones en cada paciente particular<sup>5</sup>.

Existen múltiples cantidades de moléculas que se encuentran en la actualidad en investigación por su posible aplicación como biomarcadores, aunque no todas cumplen las tres características o por lo menos no lo hacen todavía (pueden otorgar información de utilidad en la toma de decisiones, solo que todavía no sabemos cómo interpretarla). El doctor Eugene Braunwald propone la clasificación de los biomarcadores en siete categorías, seis basadas en las vías celulares y metabólicas que representan y una séptima que incluya los nuevos aún por clasificar<sup>5</sup> (ver Tabla 1). Dentro de estos marcadores, existe un grupo particularmente útil y son los agrupados por Braunwald en la categoría de “estrés de miocitos”, ya

\*Estudiante X nivel. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia. Correspondencia: Sr. Higuera. Diagonal 34 No. 197A-45. Paragüitas Real Casa 75. Floridablanca, Santander, Colombia. e-mail: seanhile@hotmail.com

Referencia: MÉD.UIS. 2011;24(3):235-8

que como en la FC se presenta una sobrecarga de trabajo a la célula cardiaca, poder cuantificar este estrés se vuelve un objetivo deseable en la monitorización con biomarcadores. En este grupo encontramos una familia de moléculas que han tomado un papel protagónico en la FC: los Péptidos Natriuréticos (PN).

Los PN son partículas proteicas liberadas por el tejido miocárdico en respuesta al estrés parietal de las cavidades cardíacas. En su estructura básica poseen un anillo de 17 aminoácidos y se divide en tres tipos básicos: el atrial (ANP), el cerebral (BNP) y el tipo C<sup>6</sup>.

Desde el descubrimiento del primero de estos, el ANP en 1981 y el BNP en 1988, se ha mostrado un gran interés en sus efectos neurohumorales tanto en estados fisiológicos como patológicos. En los primeros se sabe que la expansión del volumen circulante o la sobrecarga de presión desencadenan su liberación al torrente sanguíneo. Su acción es mediada por receptores de membrana ligados a una cascada intracelular de señalización con GMPc. Estos receptores son de dos tipos: los receptores NPR-A que ligan preferentemente ANP y BNP y el NPR-B que liga preferencialmente CNP. Una vez liberados, los péptidos natriuréticos generan natriuresis, vasodilatación, inhibición de la renina y efecto antimitogénico y lusitrópico positivo<sup>7,8</sup> (ver Figura 1).

La utilidad de estos péptidos en cardiología está ampliamente reconocida. En el campo diagnóstico, los PN han ido mostrando un gran beneficio. En la actualidad son parte del abordaje integral del paciente que ingresa al servicio de urgencias con disnea y en el que se desea saber si esta es de origen cardiovascular. Un estudio realizado en Estados Unidos con 1586 pacientes que ingresaban por disnea, mostró cómo la medición de BNP era más efectiva que el examen clínico para detectar pacientes con FC<sup>7</sup>. Además de esta utilidad clínica, el BNP ha mostrado ser costoefectivo en la evaluación de quienes presentan FC. Otro estudio realizado con 452 pacientes aleatorizados a manejo diagnóstico con y sin BNP, mostró que el grupo con BNP tuvo disminución en el tiempo para inicio del tratamiento, la necesidad de hospitalización en salas y en cuidado intensivo, el tiempo para el alta hospitalaria y el costo total del tratamiento<sup>9</sup>.

Aunque con menos evidencia, también se empieza a vislumbrar su utilidad no solo para diagnosticar pacientes con FC sino además para guiar el tratamiento. La diversidad de metodologías utilizadas en los estudios disponibles, hace

imposible unificarlos para tomar una decisión basados en evidencia con validez estadística. Una vez aclarado esto, sí podemos decir que la evidencia tiende a mostrar que la terapia guiada por PN puede reducir las hospitalizaciones de estos pacientes<sup>10</sup>. Es evidente la necesidad de estudios más grandes que permitan avalar estos resultados.

Los PN son llamativos en la FC por cuanto no solo son biomarcadores, sino que además representan una respuesta del organismo a la disminución del gasto cardíaco. Aunque otras vías neurohumorales como el eje renina-angiotensina-aldosterona o la activación del sistema simpático también son respuestas del organismo, los PN se diferencian al no ser deletéreos a largo plazo. De hecho, sucede todo lo contrario: la respuesta del organismo con PN revierte procesos maladaptativos como la remodelación ventricular que genera la FC con el tiempo<sup>11</sup>.

Precisamente por su efecto benéfico, los PN se insertan una vez más en el manejo de los pacientes con FC, ya no solo como una herramienta diagnóstica o para guiar el manejo, sino además como una opción terapéutica. En el 2001, la FDA aprobó el neseritide para el tratamiento de la FC con descompensación aguda. El uso de este medicamento ha sido en realidad revolucionario, pues ha probado ser más efectivo que terapias tradicionalmente utilizadas en estos pacientes como la dobutamina, la milrinona y la nitroglicerina, entre otras<sup>11</sup>. El neseritide es un medicamento que ha mostrado mejorar parámetros hemodinámicos (presión arterial, presión pulmonar en cuña) y síntomas de los pacientes de manera igual o más efectiva que otros fármacos, incluso con menos efectos adversos, como los proarritmogénicos observados con la dobutamina<sup>12</sup>.

Vale la pena apartar la mirada de los PN y recordar que aunque son los biomarcadores en los cuales más atención se ha centrado, tal vez por la posibilidad de usarlos no solo como herramienta diagnóstica y de estratificación, sino terapéutica, existen además otros que parecen ser útiles en los pacientes con FC<sup>5</sup>. Inclusive, algunos estudios muestran la utilidad de combinar biomarcadores para su estratificación<sup>13</sup>. Estos estudios con biomarcadores distintos de los PN o combinaciones de biomarcadores, deben ser interpretados y valorados como lo que son: estudios innovadores, con resultados llamativos e importantes, pero limitados por el pequeño volumen de pacientes que manejan y por ende, la incapacidad de traducirse en recomendaciones clínicas con un fuerte respaldo estadístico que avalen su seguridad y efectividad en grandes poblaciones.

Pudiéramos ir aún más lejos y encontrar razones para tener cierta reserva con los nuevos biomarcadores pues, aunque nuestro conocimiento de la fisiopatología de la FC nos dice cuáles moléculas deberían tener alguna utilidad, esta lógica no siempre es correcta. De hecho, aunque ciertos biomarcadores se asocien con mayor mortalidad o morbilidad, no se traduce inmediatamente en una utilidad clínica. Esto puede ser evidenciado por un estudio realizado con 1229 pacientes evaluando la utilidad de la osteoprotegerina en FC. Este estudio mostró un resultado bastante interesante y sobre el cual vale la pena llamar la atención: aunque los niveles de osteoprotegerina se asociaron fuertemente con la mortalidad y los eventos cardiovasculares, no se encontró que la estratificación basada en esta tuviera un impacto clínico significativo<sup>14</sup>.

impacto positivo en el manejo de pacientes, estudios que comprueban su utilidad para guiar terapia en pacientes con FC, estudios que nos muestran novedosos avances en el descubrimiento de moléculas útiles como biomarcadores e incluso, como en el caso del neseritide, estudios que nos muestran que la misma herramienta diagnóstica y de evaluación es al mismo tiempo terapéutica. Es importante tener siempre cautela y aunque esto no implica rechazar los avances que la ciencia nos ofrece, es primordial recordar que el juicio clínico, además de nuestro conocimiento y entendimiento de la patología y su tratamiento, sumado con la información que la evidencia científica nos otorga, es la mejor combinación para distinguir entre lo novedoso, lo útil y lo necesario. Un gran profesor alguna vez me dijo: “a veces, por seguridad, es mejor ir un paso atrás de la moda”.

Tabla 1. Clasificación en siete categorías de los biomarcadores en FC propuesta por el Dr. Braunwald. Tomado y modificado de 15.

Categoría	Biomarcadores
Inflamación*†‡	Proteína C Reactiva Factor de Necrosis Tumoral $\alpha$ Interleuquinas 1, 6 y 18
Estrés oxidativo*†¶	Lipoproteínas de baja densidad oxidadas Mieloperoxidasa Biopirinas urinarias
Remodelación de matriz extracelular*†¶	Metaloproteinasas de matriz Inhibidores tisulares de metaloproteinasas Propeptidos de colágeno
Neurohormonas*†¶	Norepinefrina Renina Angiotensina II
Lesión de miocitos*†¶	Troponinas cardioespecíficas (I y T) Creatinquinasa fracción MB
Estrés de miocitos†‡¶±	Péptido natriurético cerebral Propéptido natriurético cerebral N-terminal Fragmento mediorregional de proadrenomedulina
Nuevos biomarcadores†	Cromogranina Galectina 3 Osteoprotegerina

\*Ayudan a dilucidar la patogénesis de la FC.  
†Dan información de pronóstico y mejoran la estratificación de riesgo.  
‡Pueden usarse para identificar sujetos en riesgo de FC.  
¶Objetivos terapéuticos potenciales.  
±Útiles en el diagnóstico de FC y en monitoreo de la terapia.  
Tomado y modificado de 15.

Figura 1. Esquema de la formación de péptidos natriuréticos y su unión a los receptores de.

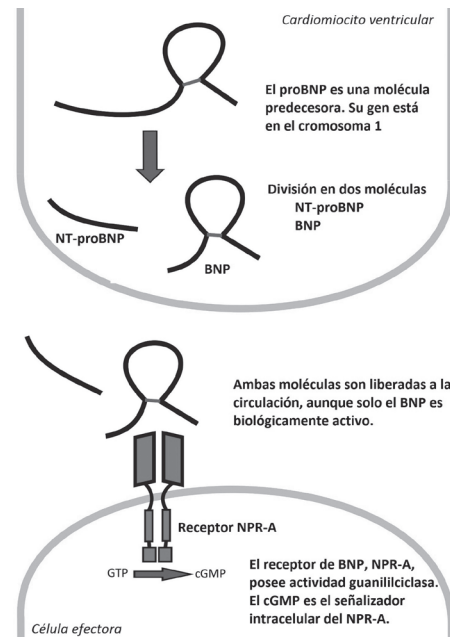


Figura 1. Esquema de la formación de péptidos natriuréticos y su unión a los receptores de. Fuente: autor.

Fuente: autor. Termine de escribir esta editorial días antes de iniciar mi año de internado, y puedo decir con seguridad y orgullo que mi trabajo en la revista ha mejorado mi visión de lo que la ciencia puede hacer por la humanidad, lo que la medicina puede hacer por los pacientes y lo que significa el trabajo en equipo. He crecido, no solo como estudiante, sino también como persona y ha sido por todas las vivencias que implican el trabajo de editar y comandar una revista con más de dos décadas de trayectoria. Agradezco a todos mis compañeros de equipo editorial, en especial los del Departamento de Posibilidades Editoriales y espero haber inspirado en ellos el esfuerzo, la dedicación y el amor por el trabajo, claves para lograr los objetivos que como organización nos planteamos. Que viva Médicas UIS!

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gomez EA, Senior JM, Vélez S, Navarrete S, Sánchez DF, Roa NL, et al. Guías colombianas sobre la evaluación y el manejo de la falla cardíaca crónica del adulto. Rev Col Cardiol. 2007;14(2):13-50.

Si hacemos un repaso a toda la información disponible en la actualidad sobre el uso de biomarcadores en FC, encontraremos de todo: estudios que nos prueban la necesidad de implementar su uso clínico debido al

2. Bonow RO, Bennett S, Casey De, Ganiats TG, Hlatky MA, Konstam MA, et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults With Chronic Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2005;112:1853-97.
3. Hernández-Leiva E. Epidemiología del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca en Latinoamérica. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(Supl 2):34-43.
4. Ospina AV, Gamarra G. Características clínicas y epidemiológicas de la insuficiencia cardíaca en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, Colombia. *Salud UIS*. 2004;36:125-31.
5. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *New Engl J Med*. 2008;358:2148-59.
6. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol*. 2011;57(2):131-40.
7. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am CollCardiol*. 2007;50:2357-68.
8. Chen HH, Burnett JC. Clinical application of the natriuretic peptides in heart failure. *Eur Heart J*. 2006;8(Supl E):E18-25.
9. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Evaluation and Management of Acute Dyspnea. *N Engl J Med*. 2004;350(7):647-54.
10. O'Donoghue, Braunwald E. Natriuretic peptides in heart failure: should therapy be guided by BNP levels? *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:13-20.
11. Schreiner GF, Protter AA. B-type natriuretic peptide for the treatment of congestive heart failure. *Current Opinion in Pharmacology*. 2002;2:142-7.
12. Adams KF, Mathur VS, Gheorghiadu M. B-type natriuretic peptide: from bench to bedside. *Am Heart J*. 2003;145:S34-46.
13. Ishino M, Takeishi Y, Niizeki T, Watanabe T, Nitobe J, Miyamoto T, et al. Risk stratification of chronic heart failure patients by multiple biomarkers. *Circ J*. 2008;72:1800-5.
14. Røysland R, Masson S, Omland T, Milani V, Bjerre M, Flyvbjerg A, et al. Prognostic value of osteoprotegerin in chronic heart failure: the GISSI-HF trial. *Am Heart J*. 2010;160(2):286-93.
15. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2148-59.