

Editorial

El corazón como órgano endocrino. ¿Cuál es su relevancia?

A. BAYÉS-GENÍS

Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Durante décadas, las enfermedades cardiovasculares se han estudiado y tratado desde un prisma estrictamente mecanicista. El corazón era considerado únicamente como una bomba contrátil y la aterosclerosis coronaria atribuida a una acumulación de colesterol responsable de la trombosis luminal. Ahora estamos empezando a comprender la patología cardiovascular desde la perspectiva molecular y genética. Los distintos tipos de células del corazón producen hormonas, factores de crecimiento y citocinas, y éste emerge como un nuevo órgano endocrino de importancia similar a las glándulas endocrinas clásicas. En las siguientes líneas expondremos 2 evidencias de este cambio conceptual: en primer lugar, explicaremos la evolución del conocimiento fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca (IC) hasta el modelo neurohormonal actual, y en segundo lugar, el papel que desempeñan los factores de crecimiento, concretamente el complejo eje del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor type 1* [IGF-1]) en la progresión de la aterosclerosis coronaria.

A pesar de los múltiples intentos de desarrollar una hipótesis unitaria que explique el síndrome clínico de la IC, ningún paradigma conceptual ha resistido el paso del tiempo. Inicialmente, la IC se consideraba como un simple problema de retención excesiva de agua y sodio causado por alteraciones del flujo renal: el denominado

modelo “cardiorrenal”. Al realizar mediciones hemodinámicas (tras la introducción del catéter de termodilución) resultó aparente que la IC también se asociaba a una reducción del gasto cardíaco y a una vasoconstricción periférica excesiva, y se propuso el modelo “cardiocirculatorio o hemodinámico”¹. Aunque estos 2 modelos, el cardiorrenal y el cardiocirculatorio, explican la excesiva retención de agua y sodio que experimentan los pacientes con IC, ninguno aborda la inexorable progresión de la enfermedad. El modelo cardiorrenal proporciona la base racional para el uso de diuréticos para el control de la volemia, y el cardiocirculatorio proporciona la base racional para el uso de inotropos y vasodilatadores para aumentar el gasto cardíaco. Sin embargo, estas estrategias terapéuticas no evitan la progresión de la enfermedad ni prolongan la vida de los pacientes con IC avanzada².

Tras lo expuesto, parece cada vez más evidente que la IC no se puede explicar exclusivamente en términos hemodinámicos. En el modelo “neurohormonal” el síndrome clínico de la IC progresiona como consecuencia de la sobreexpresión de moléculas biológicamente activas (neurohormonas) capaces de ejercer efectos tóxicos sobre el corazón y la circulación, independientemente del estado hemodinámico del paciente. Múltiples proteínas, incluidas la noradrenalina, la angiotensina-II, la endotelina, la aldosterona y el factor de necrosis tumoral (TNF), entre otras, tienen propiedades bioquímicas que contribuyen a la progresión de la IC. La evidencia de la que disponemos deriva de 2 líneas de investigación. En primer lugar, varios modelos experimentales han demostrado que concentraciones fisiopatológicamente relevantes de neurohormonas

Correspondencia: Dr. A. Bayés-Genís.
Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: abayesgenis@santpau.es

Manuscrito recibido el 11-01-2005; aceptado para su publicación el 14-03-2005.

son suficientes para imitar algunos aspectos del fenotipo propio de la IC³, y en segundo lugar, los estudios clínicos han mostrado que el bloqueo de estas neurohormonas, fundamentalmente mediante el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores selectivos de la aldosterona y bloqueadores beta, se acompaña de una mejoría clínica de los pacientes con IC⁴. Así, una explicación lógica de la progresión de la IC es que la activación sostenida de múltiples mecanismos neurohormonales produce daño orgánico directo al corazón y a los vasos. El modelo neurohormonal también explica por qué el fenotipo de la IC es tan marcadamente consistente en pacientes con distintas etiologías, pues la progresión de la enfermedad está guiada por moléculas muy similares, independientemente de la causa desencadenante. Utilizamos el término *neurohormona* porque en los estudios iniciales se creyó que las moléculas que aumentaban su expresión en la IC estaban producidas por el sistema neuroendocrino y actuaban sobre el corazón de forma endocrina. Sin embargo, moléculas como la angiotensina-II, la endotelina y el TNF son factores de crecimiento y/o citocinas producidas por distintos tipos de células del corazón, incluyendo los cardiomocitos, y por tanto, no tienen necesariamente un origen neuroendocrino.

A pesar de que el modelo neurohormonal ofrece una explicación sobre la progresión de la enfermedad y el desarrollo de nuevos fármacos, existen evidencias clínicas que sugieren que este modelo tampoco es capaz de dar una respuesta completa a la inexorable progresión de la enfermedad. Los ensayos clínicos aleatorizados con IECA han mostrado un beneficio del fármaco activo durante los primeros meses, para progresar posteriormente de forma paralela al brazo control. Esta observación sugiere que puede haber una atenuación o pérdida de eficacia a medida que progresá la IC. En definitiva, no existe un único modelo clínico que explique todos los aspectos del síndrome de IC, aunque el modelo neurohormonal es el más prevalente en la actualidad y constituye el fundamento para el tratamiento con IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II), bloqueadores selectivos de la aldosterona y bloqueadores beta. Sólo estos fármacos, derivados del conocimiento del modelo neurohormonal, han demostrado alargar la supervivencia de los pacientes con IC.

Al mismo tiempo que la síntesis de neurohormonas dañinas para el sistema cardiovascular, se producen otras hormonas que intentan antagonizar el efecto vasoconstrictor y tóxico miocárdico del eje renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. A finales de los años cincuenta, experimentos iniciales demostraron que la dilatación auricular puede inducir natriuresis. Unos años después, la microscopia electrónica reveló la existencia de gránulos secretores en los miocitos auriculares, cuya importancia se demostró en 1981 cuando Bold inyectó extractos de miocitos auriculares en ratas anestesiadas a las que provocó un aumento brusco de la diuresis, por lo que ésta hormona auricular se denominó *péptido natriurético auricular*⁵. En 1988 se aisló del cerebro porcino un nuevo péptido natriurético que se denominó *péptido natriurético cerebral* (o tipo B [BNP]), aunque investigaciones posteriores descubrieron que el BNP es liberado fundamentalmente por los miocitos ventriculares en respuesta a una sobrecarga de presión o volumen. Los BNP derivan de un polipéptido de 108 aminoácidos denominado proBNP, que se sintetiza en los miocitos y los fibroblastos auriculares y ventriculares, en respuesta a cambios en la presión de llenado ventricular y a la tensión de la pared. Esta prohormona se degrada por acción de la enzima furina en el péptido BNP de 32 aminoácidos y el fragmento aminoterminal (NTproBNP), liberándose del miocito en una proporción 1:1.

El BNP tiene efectos simpaticoinhibidores e inhibe la secreción de renina, angiotensina-II y aldosterona. Las acciones del BNP también provocan vasodilatación y descenso de la presión arterial, y estimulan la excreción de agua y sodio. El NTproBNP circula como una sustancia biológicamente inerte. Estudios recientes han demostrado que ambos péptidos son útiles para el diagnóstico de IC aguda descompensada. En un estudio realizado por nosotros, que incluyó a 100 pacientes con disnea aguda atendidos en el servicio de urgencias, observamos que valores de NTproBNP < 255 pg/ml tenían un alto valor predictivo negativo para excluir IC (~100%) y que valores de NTproBNP > 955 pg/ml son útiles para el diagnóstico de IC (exactitud diagnóstica del 82%)⁶. Más recientemente se ha demostrado que el descenso de los valores de NTproBNP durante el ingreso hospitalario predice la mortalidad a largo plazo⁷. Los pacientes que tienen una reducción de

NTproBNP durante el ingreso < 30% presentan mayor riesgo de reingreso y muerte cardiovascular. Nuevos estudios están en marcha para establecer con mayor exactitud el papel de los péptidos natriuréticos en la rutina habitual para el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con IC.

La segunda evidencia de este cambio hace referencia a la enfermedad aterosclerótica coronaria y el papel que desempeña el IGF-1 en la progresión de esta enfermedad. La IGF-1 y sus proteínas reguladoras se secretan por células del sistema cardiovascular. Se une a las proteínas de unión (IGFBP), que modulan la interacción ligando-receptor y, en consecuencia, la acción del IGF. Las IGFBP son, además, modificadas postranslacionalmente por proteasas específicas. Este balance dinámico entre el IGF-1, las IGFBP y las proteasas de las IGFBP constituyen el “eje del IGF” y determinan, en última instancia, la magnitud de los efectos celulares del IGF⁸. Desequilibrios de este eje pueden promover la arteriosclerosis coronaria ejerciendo efectos sobre el crecimiento y la migración de las células musculares lisas y la síntesis de matriz extracelular en la placa aterosclerótica. El IGF-1 estimula la quimiotaxis de macrófagos, la captación de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y la liberación de citocinas proinflamatorias. Se sabe poco acerca del papel de las IGFBP y sus proteasas en la arteriosclerosis. Las IGFBP-2 y 4 son las principales proteínas de unión sintetizadas por las células musculares lisas. La IGFBP-2 estimula la mitosis de células musculares lisas mientras que la IGFBP-4 inhibe de forma consistente las acciones mediadas por el IGF en todos los tipos celulares estudiados⁹. Recientemente se ha aislado una nueva proteasa específica de la IGFBP-4 identificada como proteína plasmática-A asociada al embarazo (*pregnancy-associated plasma protein-A* [PAPP-A]), una metaloproteasa de la familia de metzincinas. Al degradar la IGFBP-4 y liberar el IGF-1 libre, la PAPP-A podría modular el crecimiento en procesos ateroscleróticos. Hemos observado, mediante técnicas de inmunohistoquímica, un aumento de la expresión de la PAPP-A en placas ateroscleróticas inestables, tanto en lesiones rotas como erosionadas, y ausencia de expresión en placas estables¹⁰. La PAPP-A se expresa en las células musculares de la capa media vascular, así como en las células endoteliales y macrófagos

espumosos del *core* lipídico del ateroma. Posteriormente, analizamos los valores plasmáticos de PAPP-A en pacientes con síndrome coronario agudo, en pacientes con enfermedad aterosclerótica estable y en sujetos sin enfermedad coronaria. Los valores de PAPP-A en pacientes con infarto agudo de miocardio y angina inestable fueron significativamente superiores a los observados en pacientes con angina estable y los controles¹⁰. Estos hallazgos sugieren que la PAPP-A es un nuevo marcador de inestabilidad de placa aterosclerótica, mediante la liberación de IGF-1 libre localmente en el tejido vascular coronario. Estudios actuales están evaluando la utilidad de la PAPP-A para la identificación de lesiones ateroscleróticas vulnerables.

El IGF actúa sobre las células endoteliales vasculares estimulando su migración y su organización en la formación de neovasos, y a través del óxido nítrico, favoreciendo la vasodilatación arterial. La hiperplasia neointimal causante de la reestenosis tras la realización de angioplastia transluminal percutánea también está modulada por el eje del IGF. El IGF-1 estimula la migración y, en menor medida, la proliferación de las células musculares lisas que forman la neointima, así como la síntesis de tropoelastina tras la disruptión de las lamelas elásticas que ocurre en la angioplastia. También en lesiones histológicas de hiperplasia intimal se ha identificado una expresión exagerada de PAPP-A, lo que refuerza la interacción del eje del IGF en el desarrollo de la reestenosis postangioplastia¹¹. Están en marcha proyectos con *stents* biológicamente activos para modular la expresión local de PAPP-A e IGF-1, y frenar la hiperplasia neointimal.

Los 2 ejemplos que hemos discutido responden de forma clara al cambio paradigmático que esta experimentando la cardiología. No tenemos ninguna duda de que las terapias biológicas, basadas en la modulación de factores de crecimiento y citocinas, serán cada vez más importantes en el abordaje de múltiples enfermedades cardíacas. Además, las moléculas biológicamente activas sintetizadas por el corazón están emergiendo como importantes marcadores con significado diagnóstico y pronóstico. En definitiva, debemos empezar a considerar el corazón como un nuevo órgano endocrino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation*. 1999;100:999-1008.
2. Massie BM. 15 years of heart failure trials: what have we learned? *Lancet*. 1998;352 Supl 1:29-33.
3. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res*. 1991;69:1185-95.
4. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristan G, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10.
5. Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981;28:89-94.
6. Bayes-Genís A, Santalo-Bel M, Zapico E, Mercé-Muntañola J, López L, Cotes C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitorization of patients with dyspnea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:301-8.
7. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioes E, Ferreira S, Ferreira A, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110:2168-74.
8. Bayés-Genís A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor system: a review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res*. 2000;86:125-30.
9. Conover CA, Kiefer MC, Zapf J. Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human fibroblasts: insulin-like growth factor dependence and biological studies. *J Clin Invest*. 1993;91:1129-37.
10. Bayés-Genís A, Conover CA, Overgaard MT, Bayley KR, Christiansen M, Holmes Dr Jr, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1022-9.
11. Bayés-Genís A, Schwartz RS, Lewis DA, Overgaard MT, Christiansen M, Oxrig C, et al. A novel insulin-like growth factor binding protein-4 protease is produced by porcine vascular smooth muscle cells and is upregulated after coronary artery injury *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:335-41.