

TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA Y BIOMARCADORES
PLASMÁTICOS: ¿EXISTEN PREDICTORES DE RESPUESTA?

Autora:

- María Estela Tettamanti

Beca de investigación clínica en cardiología “Fundación Carolina – BBVA”.

Beca Fundación General de la Universidad de Valladolid.

Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). Hospital Clínico Universitario de Valladolid. España.

Director:

- Alberto San Román Calvar

Jefe de Servicio de Cardiología del Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR).

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. España.

Codirector:

- Eduardo M. Escudero

Profesor Adjunto de Fisiología con Física Biológica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata.

Director del Magister de Ultrasonido en Cardiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata.

INDICE

Introducción

Hipótesis

Objetivos

Material y métodos

- Diseño
- Ámbito
- Criterios de inclusión
- Criterios de exclusión
- Protocolo de seguimiento
- Definición de términos
- Análisis de los resultados
- Metodología de la medición de los niveles de BNP, PICP y HFABP
- Metodología del eco Doppler cardiaco
- Metodología de la Resonancia Magnética Cardíaca
- Metodología del test de caminata de los 6 minutos
- Metodología del implante del dispositivo TRC + DAI

Análisis estadístico de los datos

Resultados

Discusión

Conclusión

Fe de erratas

Bibliografía

INTRODUCCIÓN:

La insuficiencia cardiaca (IC) es una patología muy prevalente, se estima que aproximadamente 23.000.000 de personas la padecen en todo el mundo.(1;2)

Es también la primera causa de hospitalización en adultos mayores de 65 años y, solamente en los Estados Unidos de Norteamérica, se diagnostican más de 500.000 nuevos casos por año.(3;4) Además, se prevé un aumento de su incidencia debido a los avances en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y al desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas cardiacas.

La IC conlleva un coste económico y social muy elevado, para los propios pacientes, el sistema sanitario y la sociedad en general.(5)

Sin embargo, a pesar de los avances logrados en su tratamiento médico, permanece aún como una causa significativa de morbimortalidad.(6-11) Solamente el trasplante cardiaco ortotópico, con sus limitaciones, permanece como la única terapia definitiva para la IC avanzada.(12)

Por todo esto, y para encontrar nuevas alternativas terapéuticas, la investigación se ha dirigido en los últimos años a estudios sobre terapias no farmacológicas, como la resincronización cardiaca (TRC).

Los primeros estudios realizados sobre esta alternativa terapéutica, fueron observacionales y demostraron mejoría clínica y funcional.(13;14)

Estudios posteriores, randomizados y controlados, confirmaron los hallazgos previos y demostraron el beneficio de la TRC en la morbimortalidad, aún mayor cuando el dispositivo se acompaña de un desfibrilador implantable.(15;16)

Sin embargo, hay aproximadamente un 30% de los pacientes sometidos a TRC que no responden adecuadamente al tratamiento.(17) Algunos trabajos con técnicas de imágenes han relacionado la fibrosis miocárdica con la falta de respuesta al tratamiento, y la asincronía del ventrículo izquierdo como predictor de respuesta.(18-20)

Debido a que este aspecto no se encuentra del todo estudiado, resulta de interés conocer la existencia de algún parámetro fácilmente determinable, como los biomarcadores sanguíneos, capaz de predecir qué pacientes se comportarán como respondedores y quiénes no.

En la literatura médica son cada vez más frecuentes las publicaciones acerca de la utilidad de las determinaciones seriadas de diversos biomarcadores como predictores de daño miocárdico progresivo en la IC. Los más estudiados han sido la troponina T (TnT) y los péptidos natriuréticos, especialmente el tipo B (BNP) y su precursor, pro BNP. La

proteína C reactiva (PCR) también ha sido estudiada en este contexto. El rol de nuevos biomarcadores como el propéptido del procolágeno tipo I (PICP), un marcador de fibrosis, algunas citokinas como la interleukina 6 (Il6), marcadoras de inflamación, y la proteína ligadora de ácidos grasos específica del corazón (HFABP), marcadora de injuria miocárdica, ha sido menos estudiado y se conoce menos sobre su implicación pronóstica en IC.(21-25)

Algunos de ellos, a excepción de la HFABP, han sido determinados antes y después de someter a los pacientes a TRC, para evaluar el impacto de la TRC sobre sus niveles séricos. Los resultados son dispares y de dudosa interpretación dado que las poblaciones en los distintos trabajos son muy heterogéneas, especialmente en lo que se refiere al grado de disfunción ventricular.(26-29)

Nuevos biomarcadores en IC y TRC:

a- Proteína ligadora de ácidos grasos específica del corazón.

Las FABPs (proteínas ligadoras de ácidos grasos) son proteínas citosólicas solubles que se unen a los ácidos grasos de cadena larga de manera reversible a través de una unión no covalente. Abundan en tejidos que tienen un metabolismo activo de los ácidos grasos, como el corazón (HFABP), el hígado (LFABP) y el intestino (IFABP).

En total se han identificado 9 tipos diferentes de FABPs, cada una con un patrón característico de distribución en los tejidos, y una vida media estable intracelular de unos 2 - 3 días.

La isoforma HFABP o cardiaca, se produce también en tejidos de otras localizaciones, si bien en menor grado. Estos tejidos son el músculo esquelético, las células tubulares distales del riñón, ciertas regiones cerebrales, las glándulas mamarias lactantes y la placenta.

Ante una injuria miocárdica, la HFABP se libera precozmente a la circulación, siendo su curva temporal similar a la de la mioglobina, con un pico aproximadamente a las 3hs y retorno a niveles basales en 12 a 24 hs.

Debido a que se trata de una proteína de bajo peso molecular (15 kDa), su entrada al sistema vascular ocurre en gran medida a través del endotelio microvascular.

Atraviesa la membrana glomerular y es reabsorbida y metabolizada en las células del epitelio tubular. Por este motivo, en personas con filtrado glomerular disminuido pueden hallarse concentraciones plasmáticas falsamente aumentadas, y en situaciones de hipermetabolismo, falsamente bajas.

La principal función biológica de estas proteínas es facilitar la translocación intracelular de ácidos grasos de cadena larga, que tienen una solubilidad muy baja en soluciones acuosas como el citoplasma. Así, HFABP podría considerarse como la contraparte citoplasmática de la albúmina.

Otras de sus funciones son: participación en vías de transducción de señales, como la regulación de la expresión génica al mediar la señalización de translocación al receptor proliferador activado del peroxisoma (PPAR), y la posible protección de los miocardiocitos ante los efectos detergentes de las concentraciones particularmente elevadas de ácidos grasos durante la isquemia.

La regulación celular de la producción de FABPs se realiza primariamente a nivel transcripcional en respuesta a cambios en el metabolismo de los lípidos, tanto en condiciones fisiológicas, como durante el ejercicio, patológicas, como la isquemia o la diabetes, o farmacológicas, como el tratamiento con drogas hipolipemiantes.

En condiciones fisiológicas, la concentración citoplasmática de estas proteínas es de unas 2×10^5 veces mayor que las concentraciones plasmáticas. En esta última localización las mediciones suelen ser $< 5 \text{ ug/l}$, posiblemente debido a una liberación continua desde las células dañadas del músculo esquelético.

Existen variaciones biológicas atribuibles a la edad, ya que el filtrado glomerular disminuye progresivamente con los años, y los niveles de HFABP en suero aumentan. También hay variaciones con respecto al género, ya que los varones, con mayor masa muscular que las mujeres, suelen tener niveles plasmáticos más elevados de esta proteína. El ejercicio también eleva su concentración plasmática debido a un aumento de liberación de HFABP desde las células musculares esqueléticas.

En general se aceptan niveles de hasta 6 ug/l como límite superior de la normalidad. (30;31)

HFABP en situaciones de insuficiencia cardiaca crónica:

Existen varios estudios clínicos (22;32-36) que demuestran que las concentraciones elevadas de HFABP se asocian con un deterioro progresivo de la función ventricular izquierda y con un peor pronóstico clínico. Inclusive uno de los estudios demostró que niveles normales de HFABP tuvieron mejor valor predictivo negativo para eventos que la TnT en este subgrupo de pacientes. A continuación la tabla 1 resume los principales datos de estos ensayos clínicos.

<u>Autor</u>	<u>N</u>	<u>Grupo control</u>	<u>Edad promedio</u>	<u>FEVI promedio</u>	<u>Objetivo primario del estudio</u>	<u>Momento de la determinación de HFABP</u>	<u>Niveles de corte de HFABP</u>	<u>Correlación con niveles de BNP</u>	<u>HFABP predictora de eventos</u>	<u>Tipo de muestra utilizada</u>	<u>Kit ELISA</u>
Goto, T. (Nagoya) (2003)(32)	48	No	ND	29%	Valorar niveles de HFABP y grado de severidad de la IC	Basal y post tratamiento de la IC descompensada	ND (9 ug/l pre y 6 ug/l post)	Sí (r = 0.305, p<0.05)	No se analizó	Suero	Markitt M, Dainippon
Arimoto, T.* (2005) (33)	179	Si, 20 p	67 ± 13	ND	Valorar niveles de HFABP en p con ICC y determinar OMD y pronóstico clínico	Basal al momento de admisión por IC descompensada	4.3 ng/ml (URL)	ND	Sí	Suero	Markitt M, Dainippon
Niizeki, T.* (2005) (34)	186	No	67 ± 12	50 ± 19 %	Valorar si BNP + HFABP predice riesgo de nuevos eventos en ICC descompensada	Basal al momento de admisión por IC descompensada	4.3 ng/ml (ROC)	Si (r = 0.46, p< 0.0001)	Sí	Suero	Markitt M, Dainippon
Niizeki, T.* (2007) (35)	126	No	67 ± 13	49 ± 20 %	Sensibilidad de HFABP para valorar OMD y nuevos eventos con respecto a TnT	Basal al momento de admisión por IC descompensada	4.3 ng/ml (ROC basada en estudios previos)	ND	Sí	Suero	Markitt M, Dainippon
Setsuta K. (Tokio) (2002) (22)	56	Si, 22 p	65 ± 12	ND	Sensibilidad de HFABP para valorar OMD y nuevos eventos en ICC estable	Basal en situación estable	ND (6.3 ± 3.9 ng/ml en p vs 3 ± 0.9 en control)	Si (r = 0.66, p<0.0001)	Sí	Suero	Markitt M, Dainippon
Pelsters, M. (Maastricht) (2003) (36)	62	No	ND	ND	VP de eventos de HFABP con respecto a TnT	Basal al momento de admisión por IC descompensada	6 ug/l (estudios previos en población sana)	ND	Sí (VPN)	Plasma	HyCult biotechnology

Tabla 1.

* Grupo de investigación de Yamagata, Japón
4.3 ng/ml = 4.3 ug/l

En este ensayo se utilizó el mismo kit de ELISA que utilizamos nosotros

b- Propéptido del procolágeno tipo I:

El músculo cardiaco es el principal componente del miocardio, ocupando casi un 70% del volumen de la pared ventricular en condiciones normales. Los miocardiocitos tienen forma de cilindro elipsoide, de unos 80 a 100 μm de longitud, y están interconectados entre sí para formar una red celular tridimensional. Se disponen en capas, separados por planos de clivaje, y están acoplados por una extensa red de tejido conectivo extracelular, la *matriz extracelular* (MEC). También pueden existir algunas conexiones a través de puentes musculares entre distintas capas de músculo.

La red de tejido conectivo extracelular se organiza en tres niveles de jerarquía, respetando la misma distribución que en el músculo esquelético: el *endomisio*, que es el que rodea e interconecta los miocardiocitos entre sí; el *perimisio*, que establece conexiones entre el miocardiocito y los capilares, y el *epimisio*, que envuelve a un grupo de miocardiocitos.

La MEC está formada esencialmente por colágeno, proteína de la cual se han descrito 18 tipos, 5 de los cuales pueden identificarse en el miocardio: I, III, IV, V y VI.

Los tipos IV y V forman parte de las membranas basales de las células cardiacas; el tipo VI se encuentra en el intersticio asociado a otros tipos de colágeno; los tipos I y III forman la mayor parte de la MEC, contribuyendo en un 80 y 20% respectivamente.

El colágeno tipo I forma fibras gruesas con forma de bastones, de unos 50 a 150 nm de diámetro, muy resistentes a la deformación, por lo cual compone partes que requieren de gran fortaleza, como las válvulas y las cuerdas tendinosas de los aparatos subvalvulares, que pueden considerarse como una extensión de la MEC; el colágeno tipo III forma redes laxas de finas fibrillas, formando tejidos laxos y deformables.

La proporción de colágeno tipos I y III en el miocardio tiene menor expresión en el feto y aumenta gradualmente en la vida adulta.

La tasa de recambio en el corazón normal es de aproximadamente de un 5% por día. La *síntesis* de colágeno se lleva a cabo por diferentes tipos de células en el corazón: los fibroblastos y las células musculares lisas sintetizan todos los tipos de colágeno, las células endoteliales sintetizan todos excepto el VI y los miocitos producen el tipo IV. La *degradación* de colágeno puede realizarse a través de dos vías: la intracelular y la extracelular, esta última a través de las metaloproteinasas.

El metabolismo del colágeno es altamente sensible a las condiciones de carga mecánica, lo cual puede desviar el balance entre síntesis y degradación, llevando así a cambios rápidos en la composición del colágeno.(37;38)

Metabolismo del colágeno.

- a) *Biosíntesis*: a nivel cardíaco el proceso ocurre en el fibroblasto y consiste en 8 pasos enzimáticos diferentes: síntesis intracelular de las procadenas α , hidroxilación selectiva de prolina y lisina a través de la enzima prolil-4-hidroxilasa que tiene como cofactores al hierro, 2-oxoglutarato, oxígeno y ácido ascórbico, glicosilación de serinas hidroxiladas, formación de las triple hélices de procolágeno (hasta este paso se trata de procesos intracelulares), secreción hacia el espacio extracelular, remoción de los propéptidos y conversión en moléculas menos solubles, autoensamblaje de fibrillas de colágeno y agregación en fibras.

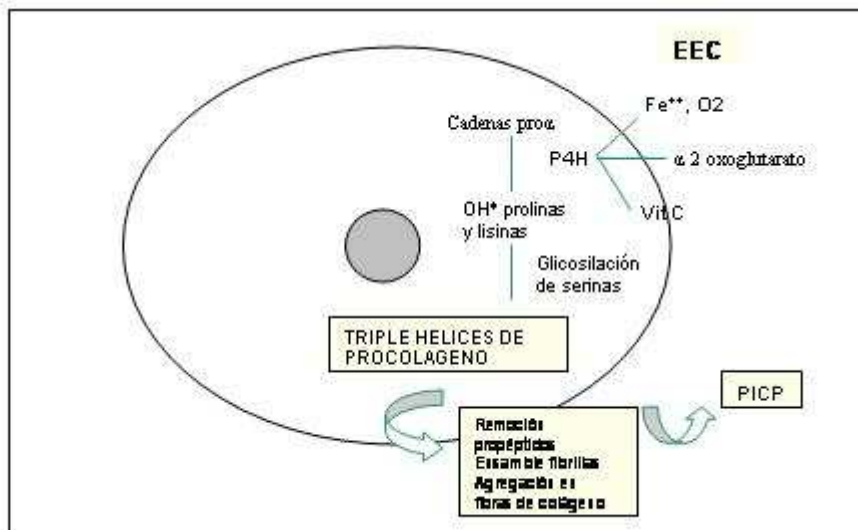


Figura 1. Esquema de la síntesis de colágeno tipo I: **EEC**: espacio extracelular. El proceso tiene una fase intracelular, hasta la formación de la triple hélice de pro colágeno, y a partir de entonces continúa en el EEC. La remoción del propéptido carboxiterminal (**PICP**), libera este pro péptido a la circulación, mientras que aquí continúa el ensamble de fibrillas y la agregación en fibras de colágeno tipo I.

A su vez existen varios factores de crecimiento y citocinas que también influyen en la expresión génica y la síntesis de colágeno (Tabla 2).

<i>Aumentan la síntesis de colágeno</i>	<i>Disminuyen la síntesis de colágeno</i>
Angiotensina II Aldosterona Endotelina 1 Enzima convertidora de angiotensina Prolil 4 hidroxilasa Inhibidor tisular de las metaloproteinasas Retinoides (vitamina A) Factor transformador de crecimiento $\beta 1$ (TGF – $\beta 1$) Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) Factor de crecimiento epidérmico (EGF) Factor transformador de crecimiento α (TGF – α) Factor básico de crecimiento del fibroblasto (bFGF) Factor de crecimiento tipo insulina (IGF) Interleukina 1 (II – 1) Esteroides y progesterona Hormona de crecimiento	Bradikinina Metaloproteinasas de la matriz Factor de necrosis tumoral α (TNF – α) Catecolaminas Hormona paratiroidea Hormona tiroidea Glucocorticoides Interleukina 1 (II -1)

Tabla 2. Factores que influyen en la síntesis de colágeno.

b) Degradación: en el corazón, la degradación del colágeno está mediada por metaloproteinasas de la matriz dependientes del Zinc (MMPs). La estructura genérica de las MMPs está formada por cuatro regiones bien determinadas: un propéptido señal, un propéptido, un dominio catalítico y un dominio tipo pexina. Este último es el que les confiere especificidad de sustrato.

La mayoría de las MMPs son sintetizadas como zimógenos inactivos y secretados al espacio extracelular como proenzimas.

Los principales tipos de MMP son las *colagenasas* y las *gelatinasas*. Las primeras son las MMP 1, 8 y 13, que clivan fundamentalmente los colágenos I y III con una mínima cantidad de proteólisis; las gelatinasas incluyen las MMP 2 y 9, y degradan sobre todo colágenos fibrilares desnaturalizados y colágenos tipo IV y V de las membranas basales. Una vez que la colagenasa se une a la fibrilla y comienza su acción, continúa unida a su sustrato hasta que haya sido completamente degradada, a menos que sea inhibida o controlada.

Por ello existe un mecanismo natural de protección contra la degradación incontrolada por las colagenasas, que son los *inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs)*. Estos se coexpresan como complejos fuertemente unidos a las MMP (complejos enzima – inhibidor).

Los TIMPs también son sintetizados y secretados por los fibroblastos y su expresión génica esta estrictamente controlada a nivel transcripcional. Se unen a los sitios activos de las MMPs y bloquean el acceso al sustrato de la MEC. Estos complejos se forman en una relación estequiométrica 1:1 y son un importante sistema endógeno de regulación de la actividad de las MMPs in vivo. (39;40).

c) Remodelado cardiaco y MEC colágena:

Se llama **remodelado fisiológico** a la característica única del tejido cardiaco sano de regresar a su forma ideal al final de la diástole a pesar de los cambios repetitivos en cada ciclo cardiaco, a lo largo de toda la vida de un individuo. Esta propiedad depende principalmente de la integridad de la red de fibrillas colágenas presentes en la MEC.

Por otra parte, se llama **remodelado fisiopatológico** a los cambios en la estructura, forma y función cardiacas que ocurren luego de un stress o injuria en el corazón.

Este puede ocurrir en diversas circunstancias, ya sea a partir de una injuria aguda, como en el infarto agudo de miocardio (IAM), o en modelos crónicos como las miocardiopatías dilatadas, de las cuales tal vez la de causa hipertensiva sea la más estudiada de todas.

La tasa de síntesis de colágeno en el miocardio es bastante lenta, 0,56% por día en estudios realizados en ventrículos de perro, y es más lenta que la de las proteínas no colágenas, que es de 7,2% por día. A su vez la vida media del colágeno miocárdico es de 80 a 120 días, 10 veces más que la de las proteínas no colágenas.

Todo esto sugiere que el exceso de MEC colágena y el aumento de la fibrosis intersticial se desarrollan muy gradualmente, si bien este proceso puede ser acelerado en diversas ocasiones.

Sin embargo, en esas circunstancias suele predominar el proceso de degradación, y el reemplazo de la MEC colágena luego de la degradación es necesariamente lento, lo cual crea ventanas de vulnerabilidad para un remodelado adverso, como ocurre después de un IAM.(39)

- Remodelado, miocardiopatías e insuficiencia cardiaca:

Si bien la causa más común de miocardiopatía es la enfermedad coronaria, existen también otras causas muy frecuentes que pueden terminar en una dilatación global de las cámaras cardiacas y el consiguiente deterioro de la función ventricular izquierda que, en algún momento de la evolución, llevarán al paciente a la insuficiencia cardiaca, como ser las sobrecargas de volumen y/o presión,

miocardiopatías tóxicas, defectos congénitos del metabolismo, miocarditis, miocardiopatías idiopáticas.

Independientemente de su etiología, todas las causas de insuficiencia cardiaca convergen en una vía final común de contractilidad disminuida y remodelado fisiopatológico, manifestado especialmente por *fibrosis*, es decir, un aumento de volumen del compartimiento intersticial generado por la hiperplasia y la producción alterada de proteínas del tejido conectivo del fibroblasto cardiaco.

Esta fibrosis genera un aumento de la rigidez miocárdica y contribuye de manera significativa al deterioro de la función contráctil.

La insuficiencia cardiaca terminal se asocia con un aumento significativo de la MEC colágena, pérdida de miocardiocitos en la pared del ventrículo izquierdo, hipertrofia excéntrica y disminución de la relación masa/volumen de la pared de ventrículo izquierdo.

En relación al colágeno, aumenta la cantidad de colágenos tipo I, III, IV y VI, y también de fibronectina, laminina y vimentina. La relación entre colágenos tipo I y tipo III (I/III) está disminuida. (39;40)

d) Marcadores séricos del metabolismo del colágeno en las enfermedades cardiacas:

Una de las características principales del remodelado estructural deletéreo que ocurre en las miocardiopatías de cualquier etiología, es el aumento de la deposición de colágenos tipo I y tipo III, que conduce a una fibrosis intersticial y perivascular que en última instancia afecta adversamente a las funciones sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, la capacidad vasomotora coronaria, y la estabilidad eléctrica del miocardio.

Dada la importancia fisiopatológica de la fibrosis en la génesis y la progresión del deterioro funcional del ventrículo izquierdo, se desprende que el monitoreo no invasivo de la fibrosis miocárdica podría ser una herramienta clínica muy útil para valorar la progresión de la enfermedad y el grado de respuesta al tratamiento antagonista neurohormonal de la insuficiencia cardiaca, que es, en definitiva, un “tratamiento antifibrótico”, o a intervenciones no farmacológicas, como los dispositivos de resincronización cardiaca que intentan lograr un remodelado inverso de los ventrículos con disfunción sistólica avanzada y mejorar así la función ventricular y la calidad de vida de los pacientes. (41)

Actualmente existen varios ensayos experimentales y clínicos en los que se han utilizando diferentes técnicas de determinación serológica de marcadores del

metabolismo del colágeno fibrilar tipo I y tipo III en distintas afecciones cardiacas. Muchos de ellos han demostrado resultados alentadores y darán lugar a ensayos clínicos con poblaciones de pacientes más numerosas con la esperanza de probar la utilidad clínica de los mismos. (24;25;28;42-49)

Es con esta intención que nos hemos planteado llevar a cabo este estudio de investigación que estamos presentando.

Para adentrarnos en el estudio de los potenciales biomarcadores que nos puedan ser de utilidad para monitorear o guiar las terapéuticas de los pacientes con insuficiencia cardiaca, es necesario hacer una breve reseña del metabolismo del colágeno.

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre la síntesis y la degradación de las moléculas de colágeno fibrilar. Este se sintetiza en los fibroblastos como *procolágeno*, que contiene dos propéptidos terminales: el amino y el carboxiterminal.

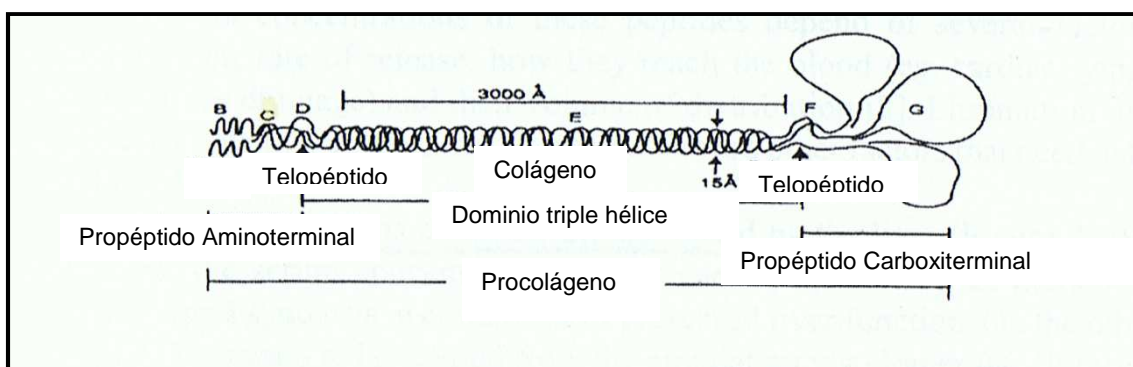


Figura 2. Esquema de la molécula de procolágeno tipo I donde pueden apreciarse los dos propéptidos terminales, el aminoterminal y carboxiterminal (PICP). (Adaptado de Referencia 44).

Una vez que el procolágeno ha sido secretado hacia el espacio extracelular, los propéptidos son removidos por proteinasas específicas, permitiendo la integración de la triple hélice rígida de colágeno en una fibrilla. ***Estos propéptidos son liberados al torrente sanguíneo y pueden utilizarse como marcadores de la síntesis de colágeno:*** el ***propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (PICP)***, es liberado al torrente sanguíneo durante la formación de fibrillas de colágeno tipo I, y existe una relación estequiométrica 1:1 entre el número de moléculas de colágeno tipo I producidas y las liberadas de PICP. Tienen un peso molecular de 100 kDa.

Durante la síntesis del colágeno tipo III se libera en igual relación estequiométrica, el ***propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIIP)***, que tiene un peso molecular de 42 kDa. Algunas moléculas de colágeno tipo III pueden mantener el péptido

aminoterminal ya que no siempre es clivado antes de que se formen las fibrillas colágenas. En estos casos son clivados luego por colagenasas y otras MMPs.

Las fibras de colágeno son degradadas por *colagenasas intersticiales* que clivan las tres cadenas α de colágeno en un locus único y específico ubicado en una zona proximal del péptido aminoterminal. Este es el paso limitante de la velocidad de degradación del colágeno, y da por resultado dos fragmentos de degradación: los *telopéptidos pequeño y grande*, que mantienen su estructura helicoidal y son resistentes a degradaciones proteolíticas subsiguientes.

El telopéptido pequeño es liberado al torrente sanguíneo y el grande se desnaturaliza espontáneamente en derivados helicoidales de la gelatina que luego son completamente degradados por las gelatinasas intersticiales.

Los propéptidos circulantes, tanto PICP como PIIIP, son removidos de la circulación a través del hígado, por lo cual solamente pueden considerarse como marcadores de síntesis colágena en casos de función hepática conservada; los telopéptidos son removidos por filtración glomerular, por lo tanto solo pueden ser considerados como reflejo de la degradación de colágeno en caso de función renal preservada.

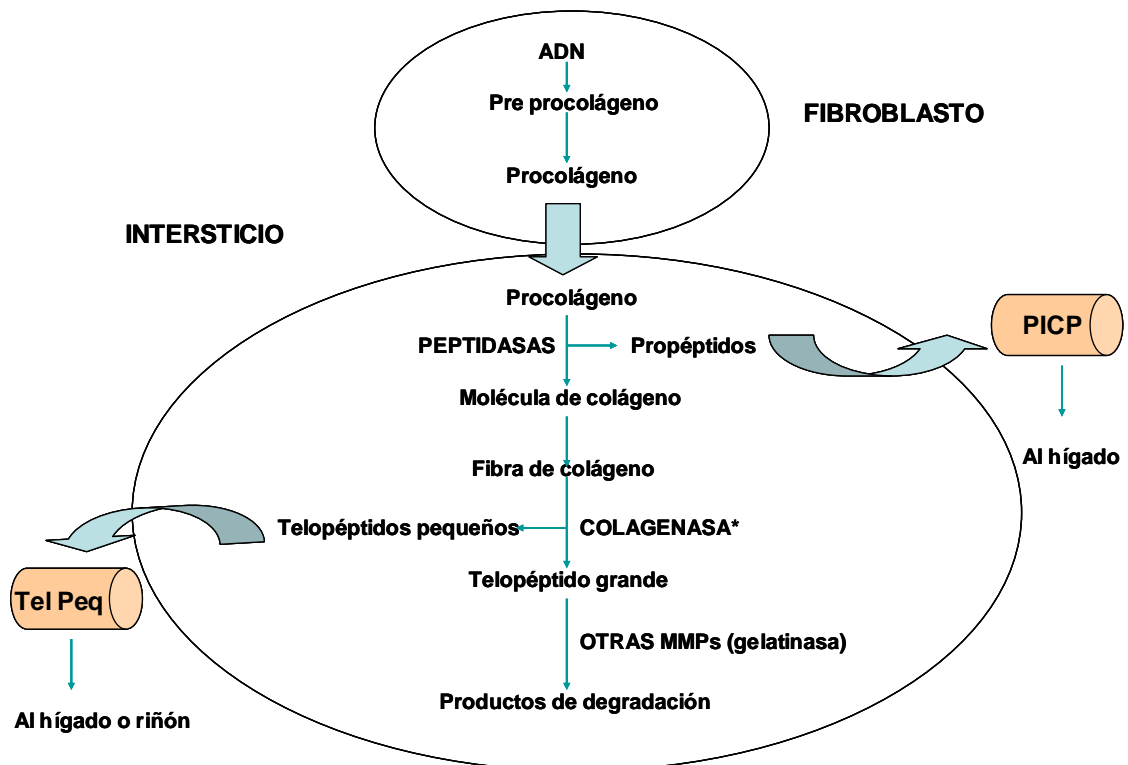


Figura 3. Metabolismo del colágeno.

*Paso limitante en la velocidad de la degradación del colágeno.

Así, la información disponible actualmente sugiere que el monitoreo bioquímico del metabolismo del colágeno fibrilar nos proporciona un potencial método no invasivo de documentar tanto la extensión como los mecanismos de la fibrosis en las enfermedades cardíacas. Además, su uso conjunto con métodos diagnósticos de imagen, como el ecocardiograma o la resonancia magnética cardíaca, permitiría estudiar posibles correlaciones entre fibrosis anatómica y marcadores bioquímicos, lo cual sería una manera simple de reafirmar la utilidad de dichos métodos.

Otro potencial uso de estos biomarcadores es el de permitir monitorear la eficacia antifibrótica de las diversas intervenciones terapéuticas dirigidas a disminuir el remodelado cardíaco y eventualmente la reparación.(41)

e) *PICP en situaciones de insuficiencia cardíaca crónica:*

Existen en la literatura médica diversas publicaciones sobre el rol del PICP en pacientes con ICC e inclusive algunos reportes en pacientes con TRC. La mayoría son congruentes entre sí en el hecho de que los niveles elevados de PICP se corresponden con remodelados desfavorables del VI secundarios al aumento de fibrosis miocárdica, y con un mal pronóstico clínico.


En el área de la TRC los principales aportes provienen del grupo de investigadores de la Universidad de Navarra, quienes sostienen que los niveles elevados de PICP antes del implante, y el recambio aumentado del colágeno tipo I, expresado por la razón entre PICP / C1TP (telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I) en situación basal, condicionan una respuesta positiva a la TRC. (24;25;28;42-49)

A continuación se presenta la tabla 3, que compara los distintos ensayos clínicos de PICP, tanto en el área de ICC como de la TRC.

<u>Autor</u>	<u>N</u>	<u>Grupo control</u>	<u>Edad promedio</u>	<u>FEVI promedio</u>	<u>Objetivo primario del estudio</u>	<u>Momento de la determinación de PICP</u>	<u>Niveles de corte de PICP</u>	<u>Conclusión del ensayo</u>	<u>Tipo de muestra utilizada</u>	<u>Técnica diagnóstica utilizada</u>
Zannad et al (RALES) (2000)(44)	261	No (tto. vs placebo)	69	26.6 %	Evaluar el efecto de la espironolactona sobre la fibrosis miocárdica	Análisis post hoc en muestras de p enrolados al estudio original; basal y 6 meses	ND (niveles basales medios 139.3 y 128.6 ug/l en grupos tto y placebo respectivamente)	Niveles elevados de marcadores de fibrosis se asocian con mal pronóstico y disminuyen con la espironolactona	Suero	RIA
López et al (2004) *(25)	39	No	63 ± 3	39%	Valorar el efecto de dos tipos de diuréticos sobre la fibrosis cardiaca	Situación estable ambulatoria	ND (niveles basales medios de 138 ug/l)	PICP correlaciona con fibrosis en BEM; torasemida parece disminuirla	Suero	RIA
Querejeta et al (2004) *(46)	65	Si, 12 p	61	40 ± 2 % en el subgrupo con ICC	Valorar si la síntesis de col I contribuye a fibrosis cardiaca y disfunción VI e ICC en p hipertensos	Situación estable ambulatoria	ND (nivel medio 82 ± 8 en control vs 139 ± 6 en p con ICC) (ug/l)	PICP indica que la síntesis aumentada de col I favorece la fibrosis y la IC en p hipertensos	Suero	RIA
Poulsen et al (2001)(45)	48	Si, 15 p	61 ± 9	46.5 %	Conocer el Δ PICP en p post IAM y evaluar su relación con Fey y pronóstico clínico	Ingreso a UCO por primer IAM y a los 90 días (Δ PICP = día 90 – día 1)	ND (Δ > 0 < 16 ug/l)	Δ PICP > 16 ug/l predictor independiente de muerte cardiaca e ICC en el FU de p post IAM	Suero	RIA
García Bolao et al (2006) *(28)	38	Si, 20 p	68	25.6 %	Evaluar si niveles elevados de PICP predicen respuesta a TRC a largo plazo (1 año)	Situación estable ambulatoria; basal y al año	73 ug/l (ROC)	PICP > 73 ug/l fue el único predictor independiente de respuesta a TRC a largo plazo	Suero	ELISA
García Bolao et al (2008) *(42)	61	No	69	25.05 %	Evaluar impacto del recambio de col I (PICP/CITP) en la respuesta a largo plazo a TRC (al año)	Situación estable ambulatoria; basal y al año. Mediciones de PICP y CITP.	ND (nivel medio basal 85.6 ± 29.4 en respondedores vs 57.8 ± 22.2 en NO respondedores) (ug/l)	La relación PICP/CITP aumentada, a expensas de niveles elevados de PICP, predice rta a TRC. El descenso de esa relación y de PICP se asocia a rta positiva a TRC.	Suero	ELISA

Tabla 3.

* Grupo de investigación de la Universidad de Navarra

 Ensayos clínicos en TRC

Basándonos en el hecho de que estos nuevos marcadores, HFABP y PICP, pueden determinarse de forma sencilla, hemos planteado el diseño de este estudio, con el objetivo de conocer si la TRC es capaz de alterar la evolución natural de la enfermedad y modificar los niveles séricos de los biomarcadores, lo cual nos permitirá saber si alguno de ellos es capaz de predecir la respuesta a la TRC de acuerdo a sus niveles basales y / o a su comportamiento en el tiempo.

Creemos que si logramos demostrarlo podría ser un hallazgo de importancia, ya que se trata de un método simple, interesante y novedoso. Hasta el momento el único de estos biomarcadores que ha sido estudiado de manera similar es el BNP. Según nuestro conocimiento, el PICP ha sido utilizado como marcador de fibrosis y respuesta a la TRC solamente en un estudio, y la HFABP no ha sido estudiada aun en este contexto.

Debido a que cada uno de ellos expresa alteraciones en distintos momentos evolutivos de la enfermedad (PICP expresa fibrosis y remodelado, HFABP daño citosólico, BNP activación neurohormonal por distensión de las fibras cardíacas), los resultados permitirán además hipotetizar con respecto al momento más oportuno para utilizar las diferentes intervenciones terapéuticas disponibles actualmente para el tratamiento de la IC e inclusive plantear el hecho de que los biomarcadores puedan ser por si mismos potenciales blancos de nuevas drogas. Si así fuera podremos afirmar que estos nuevos biomarcadores, a diferencia de los marcadores convencionales, como el BNP y el proBNP que marcan principalmente pronóstico, se comportan como verdaderos “biotargets”, es decir, blancos terapéuticos pasibles de ser modificados por alguna terapéutica específica para la IC. Esto agregaría una característica interesante a través de la cual los nuevos biomarcadores no solamente serían útiles como ayuda diagnóstica y pronóstica, sino también para tomar una conducta terapéutica que pueda modificar la evolución de la enfermedad en un momento oportuno.(50)

HIPÓTESIS:

Los niveles séricos de TnT, pro BNP, Il6, PCR, P1CP y HFABP, están elevados en pacientes con IC avanzada, y podrían ser predictores de respuesta a la TRC. El valor basal de estos biomarcadores y su variación durante el curso de la enfermedad en respuesta a las distintas alternativas terapéuticas, podría tener también implicaciones pronósticas así como también correlacionarse con las modificaciones estructurales inducidas por la TRC, permitiendo predecir respuesta a esta terapia.

OBJETIVOS:

- *Primarios:*

- a) Comparar los biomarcadores experimentales (P1CP y HFABP) entre pacientes con IC y controles sanos (donantes de sangre), a fin de establecer los niveles en cada población y demostrar su capacidad de discriminación;

- b) Determinar si los niveles basales de alguno de los biomarcadores en estudio son predictores de respuesta a la TRC.

- *Secundarios:*

- a) *Funcionales y clínicos:*

- evaluar si los niveles basales de estos biomarcadores y/o su variación en el curso de la enfermedad se correlacionan con cambios en el estado clínico y funcional en los pacientes sometidos a TRC y si tienen valor pronóstico para predecir respuesta a la TRC y eventos clínicos en ambos grupos;

- evaluar si los niveles basales de estos biomarcadores y/o su variación en el curso de la enfermedad se correlaciona con una mejoría en la calidad de vida de los pacientes en ambos grupos.

- b) *De imagen:*

- evaluar si los niveles basales de biomarcadores en pacientes sometidos a TRC se correlaciona con variaciones estructurales en los parámetros ecocardiográficos, indicadores de un proceso de remodelado inverso;

- evaluar la correlación entre la carga necrótica miocárdica medida por RMC y la respuesta a la TRC, y si esta varía en función de la localización de la necrosis;

- evaluar la correlación entre niveles de P1CP y la carga necrótica en la RMC.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño:

Se realizó un estudio prospectivo no aleatorizado, en el que se incluyeron, previa firma de un consentimiento informado, todos los pacientes portadores de miocardiopatía dilatada de cualquier etiología y candidatos a TRC vistos entre noviembre de 2007 y noviembre de 2008 que aceptaron participar del estudio.

Protocolo de seguimiento de los pacientes:

En los pacientes del “*grupo TRC*”, en condiciones basales (antes del implante del dispositivo), y al primer, tercer y sexto mes (visitas 0, 1, 2 y 3 respectivamente), se realizaron, además del examen clínico y un electrocardiograma, extracciones de sangre en las que se analizaron los parámetros generales de citología y bioquímica clínica, y los niveles séricos de pro BNP, TnT, Il6, PCR, PICP, HFABP.

Para una correcta interpretación de los niveles de estos biomarcadores a lo largo del curso de la enfermedad, y de sus variaciones luego del implante de TRC, los mismos fueron también determinados en un grupo control de pacientes portadores de insuficiencia cardíaca estable, pero no sometidos a TRC, “*grupo control enfermo*”, y en un grupo de sujetos sanos, “*grupo control sano*”, formado por donantes de sangre del Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado escrito antes de ingresar al protocolo.

En los pacientes del “*grupo TRC*” en las visitas 0, 1, 2 y 3, se realizó un ecoDoppler cardíaco en el que se valoraron las variables relacionadas con el proceso de remodelado y función ventricular. En la visita 0 (antes del implante del dispositivo de resincronización cardíaca) se llevó a cabo una RMC para el estudio de función ventricular y determinación de la carga necrótica. En las visitas 0, 1 y 3, se realizó un cuestionario de calidad de vida (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) y un test de la caminata de los 6 minutos (6'WT).

A los pacientes del grupo “*control enfermo*” se les realizaron el examen clínico y la determinación de biomarcadores en todas las visitas, y un ecoDoppler cardíaco solamente en la visita basal (V0).

En ambos grupos y en cada visita, se registraron eventos y se consignaron la clase funcional de la NYHA en la que se encontraron los pacientes y los cambios en el tratamiento a los que fueron sometidos, en el caso de que los hubiera habido.

Ámbito:

Los pacientes fueron reclutados en la consulta ambulatoria de Insuficiencia Cardíaca del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Los estudios de ecoDoppler cardíaco fueron realizados en el laboratorio de Ecocardiografía del HCUV, y las imágenes analizadas en la Unidad de Imagen del HCUV.

Los estudios de RMC fueron realizados en el Hospital Clínico de Valladolid y analizados en la Unidad de Imagen del HCUV.

Los dispositivos intracavitarios (marcapasos tricameral + desfibrilador automático) fueron implantados en la Unidad de Electrofisiología del Servicio de Cardiología del HCUV.

Los niveles séricos de biomarcadores convencionales fueron determinados en el laboratorio del HCUV, así como también los parámetros bioquímicos y citológicos clínicos.

Los niveles séricos de PICP y HFABP fueron determinados en el laboratorio del Instituto de Biología y Genética Molecular, de la Universidad de Valladolid (IBGM).

El seguimiento clínico de los pacientes se realizó en la consulta ambulatoria de Insuficiencia Cardíaca del Servicio de Cardiología del HCUV.

El control de los dispositivos intracavitarios se realizó en la consulta ambulatoria de Terapia de Resincronización Cardíaca del Servicio de Cardiología del HCUV.

Criterios de inclusión:

- Deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo, cuantificado por una fracción de eyección (FE) $\leq 35\%$ valorada por ecoDoppler cardíaco.
- Clase funcional III – IV de la NYHA.
- Complejo QRS ≥ 120 mseg en el electrocardiograma, o asincronía por Doppler tisular (DTI) (asincronía intraventricular ≥ 60 mseg o interventricular ≥ 50 mseg).

Criterios de exclusión:

- Eventos coronarios recientes (infarto agudo de miocardio, angina inestable o revascularización coronaria por cualquier método en los 3 meses previos al implante).
- Insuficiencia renal con creatinina plasmática > 2 mg %.

Definición de términos:

Eventos clínicos: mortalidad (muerte de causa cardíaca, ya sea súbita, o por progresión de la IC, o necesidad de trasplante cardíaco), e *ingresos por IC* (aquellos en los que se utilizaron diuréticos, vasodilatadores o inotrópicos por vía endovenosa).

Según los resultados de los estudios complementarios y la presencia o no de eventos clínicos en el curso del seguimiento, se dividió a los pacientes en dos grupos: *respondedores* y *no respondedores a TRC*.

Respondedores clínicos a TRC: aquellos pacientes que se mantuvieron libres de eventos (ingresos por IC, fallecimiento por causa cardíaca o trasplante) durante el tiempo de seguimiento y demostraron un aumento de la distancia recorrida en el 6'WT mayor a un 10% de la prueba basal.

No respondedores a TRC: aquellos que presentaron alguno de los siguientes criterios:

- Incremento en la distancia caminada en el 6'WT a los 6 meses menor de un 10%;
- Uno o más ingresos por IC durante el periodo de seguimiento;
- Fallecimiento por causa cardíaca o requerimiento de trasplante cardíaco durante ese lapso.

Se definieron también dos tipos secundarios de respuesta:

**Respondedores estructurales*: aquellos que presentaron una disminución $\geq 10\%$ del volumen de fin de sístole como expresión del proceso de remodelado inverso en respuesta a la TRC.

**Respondedores cualitativos*: aquellos que, independientemente del tipo de respuesta clínica y estructural, mostraron mejoría en la calidad de vida evidenciada por un descenso del score de puntuación del MLHFQ durante el tiempo de seguimiento.

Análisis de los resultados:

Se analizaron de manera retrospectiva los niveles séricos de proBNP, TnT, Il6, PCR, P1CP y HFABP en situación basal y en cada visita de seguimiento en los distintos grupos, y su correlación con la presentación de eventos clínicos, mejoría funcional en el 6'WT, criterios ecocardiográficos de remodelado inverso y mejoría en el score del MLHFQ.

El objeto de la comparación fue demostrar que los niveles basales de los biomarcadores o sus variaciones en el curso del seguimiento en respuesta a la TRC pueden predecir respuesta a la TRC, pronóstico clínico, mejoría funcional y de la calidad de vida, o respuesta estructural de remodelado inverso en estos pacientes.

Se analizó la correlación entre la respuesta a la TRC y la carga necrótica valorada por RMC, así como también su relación con la localización de la necrosis y los niveles séricos de PICP, intentando encontrar umbrales cuantitativos, necróticos y bioquímicos, que permitan predecir respuesta a la TRC.

Metodología de la medición de los niveles de pro BNP, TnT, Il6, PCR, PICP y HFABP:

Para la determinación de los biomarcadores convencionales se utilizó sangre de la misma extracción realizada para la analítica general, obtenida a través de una venopunción convencional, y remitida en el tubo correspondiente al Laboratorio del HCUV. Para la medición del pro BNP, se realizó centrifugación a 3.500 g durante 15 min para obtener los sueros. Las muestras se almacenaron a -40 °C para posteriores análisis. Se realizó determinación de concentraciones de NT-proBNP usando un kit diagnóstico de Roche en un analizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). La TnT fue medida mediante un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia en un analizador modular Roche Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Una TnT elevada fue definida, de acuerdo con el proveedor, como un valor mayor que el percentil 99 (> 0,01 ng/ml). Para la medición de los niveles de Il6, las muestras de sangre se centrifugaron durante 10 minutos a 1.000 g. Se congelaron alícuotas de las muestras séricas a -80 °C inmediatamente después de la recolección de la muestra y se determinaron las concentraciones de IL-6 mediante la técnica de citometría de flujo utilizando el Kit Multiplex BD Cytometric Bead Array. La PCR se determinó mediante turbidimetría utilizando un kit comercial de alta sensibilidad modelo Hitachi 911, de Boehringer Mannheim. Los valores se expresaron en mg/l.

Para la determinación de la HFABP y PICP, la sangre fue colocada en tubos con y sin anticoagulante, y seguidamente centrifugada para separar el plasma y el suero, que fue conservado a -70° C hasta su procesamiento definitivo en el Laboratorio del IBGM por la técnica de enzimoimmunoensayo para medición cuantitativa. (Human H – FABP ELISA test kit, HyCult biotechnology b.v. ®, Metra CACP ELISA test kit, Quidel Corporation ® basados ambos en el principio sandwich). La sensibilidad para cada biomarcador (límite inferior de detección) es de 0,1 ug/l para HFABP, y de 0,2 ug/l para PICP según consta en la ficha técnica para cada uno de ellos.

Metodología del eco Doppler cardiaco:

Los estudios fueron realizados por experimentados médicos ecocardiografistas en el laboratorio de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del HCUV.

- Se evaluaron los diámetros y volúmenes del ventrículo izquierdo en la telesístole y en la telediástole, y se valoró la función ventricular izquierda según el método de los discos de Simpson desde las vistas apicales de cuatro y dos cámaras.
- Los espesores del septo interventricular y de la pared posterior se midieron en el plano paraesternal, eje largo.
- Se buscó la presencia de insuficiencia mitral, que fue cuantificada según PISA.
- Los estudios de ecocardiografía fueron digitalizados y remitidos a la Unidad de Imagen del Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR).
- Esta Unidad fue creada en 2003 y es el centro de referencia de la Red Nacional de Investigación cardiovascular (RECAVA) para el análisis cuantitativo de imágenes ecocardiográficas, angiográficas, IVUS y resonancia magnética nuclear en las enfermedades cardiovasculares.
- Las variables del estudio fueron medidas por un experto que desconocía las características del paciente.

Metodología de la RMC:

El estudio se realizó en un resonador magnético General Electric Signa 1.5 T (Milwaukee, Wisconsin) con gating. Inicialmente se realizó un estudio de función ventricular en el que se obtuvieron imágenes de cine FIESTA en apnea en los ejes longitudinal vertical (2 cámaras), longitudinal horizontal (4 cámaras) y eje corto del corazón en cortes de 10 mm (8 mm de grosor, 2 mm de gap) desde el anillo mitral al ápex del ventrículo izquierdo. Posteriormente se administró a través de una vía venosa periférica 0.2 mmol/kg de Gd-DTPA (Magnevist, Verles, Canadá) y tras 10 minutos se obtuvieron imágenes en apnea de realce tardío mediante una secuencia de inversión recuperación en los mismos planos realizados para el estudio de cine-RM.

El análisis de las imágenes obtenidas fue posteriormente realizado por expertos en análisis de RM de la Unidad de Imagen del ICICOR, en el HCUV. Se midieron: masa, volúmenes, función ventricular y un análisis de la contractilidad segmentaria utilizando un modelo de 17 segmentos. Las imágenes de RTM fueron analizadas siguiendo este

mismo modelo de 17 segmentos clasificándose los segmentos como viables cuando el realce fue menor del 50 % del grosor parietal de ese segmento o no viables cuando el realce haya sido mayor del 50% del grosor parietal de ese segmento. Se cuantificó además el total de masa necrótica miocárdica y la carga necrótica del VI (gramos de masa necrótica/masa total del VI). Se detalló específicamente la presencia o no de escara (segmento no viable) lateral o septal. Todos estos análisis se llevaron a cabo con el sistema de análisis MASS (Medis, Leiden, The Netherlands).

Metodología del test de la caminata de los 6 minutos:

Este test se llevó a cabo bajo la supervisión de un profesional del Servicio de Cardiología, siguiendo las normativas de las guías del año 2002 de la American Thoracic Society (ATS) para la realización de esta prueba.

Se utilizó un corredor del HCUV, de 25 m de largo, marcado cada 5 metros y a nivel de la línea de salida, para facilitar la medición de la distancia recorrida, de manera tal que cada pasada por la línea de salida significaron 50 m recorridos.

Los pacientes acudieron con la vestimenta y calzado adecuados como para poder realizar el ejercicio y tomaron una comida liviana previa a las pruebas, que fueron realizadas en todos los casos en la mañana.

Previamente a la prueba, permanecieron durante 10 minutos sentados, en reposo, ocasión en que se midieron los signos vitales y la gradación de la escala de Borg en condición basal.

Previamente al inicio de la prueba, el paciente recibió una demostración por parte del personal de cómo caminar y girar vivamente, sin detenerse al final del pasillo.

Durante el recorrido podían ir al ritmo que desearan, e incluso detenerse si lo consideraban necesario, para luego continuar, pero se enfatizó el hecho de que el objetivo del estudio es caminar la mayor distancia posible en el lapso de los 6 minutos. Los pacientes fueron notificados a cada minuto del tiempo de prueba restante. Quince segundos antes de completar los seis minutos, se les avisó que la prueba estaba por concluir; al finalizar se les pidió que permanezcan en su lugar, y el sitio fue marcado en el suelo con una tela adhesiva para poder contar con exactitud la distancia recorrida en la última vuelta.

En este momento se controlaron nuevamente los signos vitales y se completó la escala de Borg, definiendo ahora la percepción subjetiva del esfuerzo realizado durante la

prueba. Además se tomó nota de cuál fue la causa, si es que hubo alguna, que le impidió caminar más rápido.

Los datos fueron volcados en una planilla personalizada; una vez completados se dio por finalizada la prueba.

Metodología del implante del dispositivo TRC + DAI:

Los electrodos para estimulación y desfibrilación en las cámaras derechas fueron los usados convencionalmente. Para la estimulación ventricular izquierda se emplearon electrodos bipolares de cuerpo 5 F, con liberación de esteroides en la punta.

El abordaje para la colocación del dispositivo se realizó a través de una vena subclavia. Se intentó la colocación del electrodo de seno coronario en una subdivisión del mismo donde la posición fuera estable y los parámetros agudos de sensado y estimulación correctos. Se intentó evitar la posición del electrodo en la gran vena cardiaca, en el trayecto septal acompañante de la arteria descendente anterior, por considerarlo potencialmente subóptimo para la resincronización.

Los electrodos auricular y ventricular derechos se colocaron de manera convencional. Se testearon los parámetros basales para asegurar que la estimulación biventricular fuera aceptable: se midió la amplitud de onda R en el electrodo de seno coronario, así como el umbral de captura, en configuración bipolar. Se aceptaron umbrales inferiores a 3 v y anchura de impulso 0,5 ms. Se descartó la estimulación diafragmática con la máxima energía de salida posible en la prueba de impulsos: 10v.

En caso de dificultad para lograr una estimulación adecuada se probaron configuraciones alternativas de polaridad.

Los pacientes con ritmo auricular propio, sin evidencia de disfunción sinusal, fueron programados en modo DDD favoreciendo el cronotropismo propio del paciente. En fibrilación auricular se programó una frecuencia mínima de 70 lpm, modalidad VVI. En los casos en que no se logró al menos un 85% de estimulación con el control farmacológico de la frecuencia, se planteó la ablación del nodo aurículo - ventricular.

Análisis Estadístico de los datos:

Los resultados fueron presentados como media \pm desviación estándar para las variables continuas y como porcentaje del total de pacientes para las variables categóricas.

Se comprobó la normalidad de las variables continuas con el test de Shapiro Wilks.

La comparación entre el grupo TRC y el grupo control enfermo se realizó con el test t-Student para las variables continuas y el test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher para las cualitativas.

Para evaluar la evolución de diversas variables entre la visita basal y las demás visitas se utilizó el test t-Student para datos apareados y la prueba de McNemar en el caso discreto. Para analizar la evolución de los marcadores en las cuatro visitas se utilizó la traza de Hotelling de un modelo lineal general de medidas repetidas. Se aplicaron contrastes de tipo simples, comparando la media de cada visita con la basal.

Para comparar los niveles de biomarcadores entre los tres grupos de pacientes, se realizó el análisis de la varianza y cuando hubo significación se aplicaron comparaciones múltiples post hoc con el método de Bonferroni.

Para determinar los diferentes puntos de corte de los diversos biomarcadores en base a valores óptimos de sensibilidad y especificidad en relación a la capacidad de respuesta clínica y la posibilidad de presentar eventos a lo largo del tiempo de seguimiento, se construyeron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) en las que también se calculó el área bajo la curva.

La correlación entre PICP y las distintas variables de RMC fue estimada mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Un valor de p menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

Repetibilidad y reproducibilidad de las mediciones ecocardiográficas: análisis de las variabilidades inter e intraobservador:

Hemos analizado la variabilidad inter e intraobservador entre dos de los operadores de la Unidad de Imagen, utilizando imágenes de ecocardiogramas realizados en 12 pacientes con deterioro severo de la FSVI que no formaron parte de este estudio.

El análisis fue hecho a través del coeficiente de variación (CV) y del coeficiente de correlación intraclase y el intervalo de confianza 95 % (CCI).

El CV fue la fórmula utilizada por Yu y colaboradores en un trabajo a partir del cual la mayoría de autores definen remodelado reverso en la TRC, incluidos nosotros en nuestro protocolo.(51) El CCI es una muy buena manera de mostrar la variabilidad entre mediciones y fue, junto con el gráfico de Bland Altman, el método utilizado para medir

las variabilidades en el PRESERVE, estudio que tuvo como principal objetivo el medir la confiabilidad de las mediciones ecocardiográficas de la estructura y función del VI.(52)

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Resultados:

Se incluyeron 59 pacientes en el estudio: 21 en el grupo TRC, 12 en el grupo “control enfermo” y 26 donantes de sangre que actuaron como “controles sanos”.

El siguiente diagrama de flujo muestra el movimiento ocurrido con los pacientes de los grupos TRC y control enfermo a lo largo del tiempo de seguimiento:

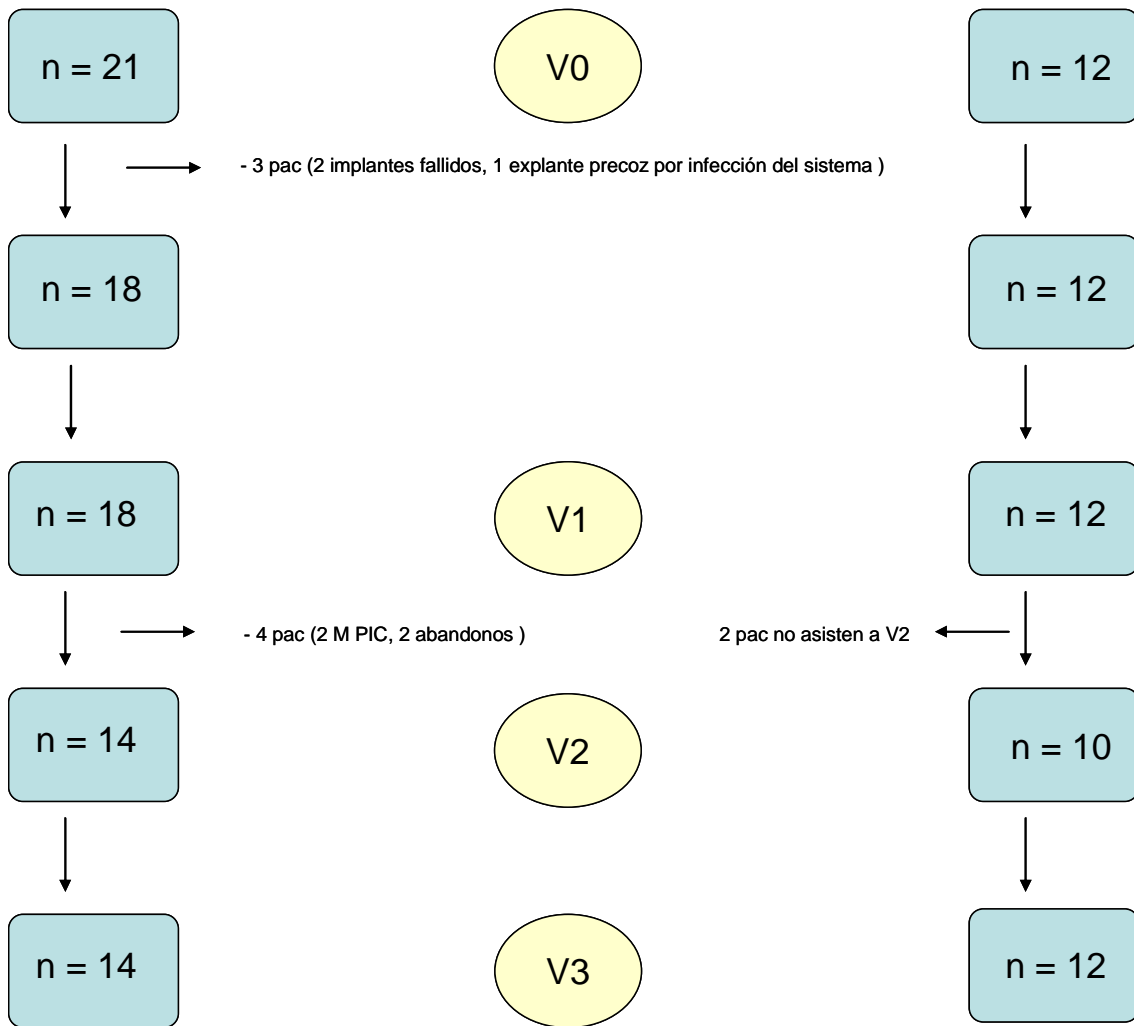


Figura 4: diagrama de flujo a lo largo del seguimiento

M PIC = muerte por progresión de la insuficiencia cardiaca; V0, V1, V2 y V3: visitas 0, 1, 2 y 3.

La edad media de la población del grupo TRC fue de 69 ± 7 años, y la del grupo control enfermo 57 ± 7 . El 75 % de los pacientes en cada grupo, respectivamente, fueron de sexo masculino y la etiología más frecuente de la miocardiopatía en ambos grupos fue la isquémico necrótica (57 % en el grupo TRC y 67 % en el grupo control enfermo, NS).

La CF NYHA promedio en el grupo TRC fue $3,1 \pm 0,3$ contra $1,7 \pm 0,5$ en el grupo control enfermo ($p < 0,001$); la fracción de eyección del ventrículo izquierdo promedio al momento de la inclusión, fue de $29,2 \pm 5,9$ % en el *grupo TRC* y de $28,7 \pm 9,6$ % en el grupo *control enfermo* ($p = 0,845$).

Ambos grupos difirieron de forma significativa en el número de ingresos por insuficiencia cardiaca descompensada en el año previo: $1,6 \pm 1$ en el grupo TRC contra $0,7 \pm 0,8$ en el grupo control enfermo ($p = 0,019$). Así mismo se diferenciaron también en la tasa de uso de diuréticos de asa, que fue mayor para el grupo TRC (89%) que para el grupo control enfermo (50%) ($p = 0,034$), y en el ancho del complejo qRs del ECG basal (167 ± 35 mseg en el grupo TRC y 100 ± 27 mseg en el grupo control enfermo, $p < 0,001$).

Los niveles basales de PCR fueron más elevados en el grupo TRC que en el control enfermo ($13,2 \pm 17$ mg / l vs $3,4 \pm 3$ mg / l, $p = 0,037$).

La TnT fue elevada en 57 % de los pacientes del grupo TRC, mientras que no estuvo elevada en ninguno de los pacientes del grupo control enfermo ($p = 0,002$). El valor medio de TnT en el grupo TRC fue de $0,0320$ ng / ml $\pm 0,02616$ [0,01 – 0,10].

Los niveles de Il 6 fueron significativamente más elevados en el grupo TRC que en el grupo control enfermo (16 ± 14 vs $6,1 \pm 3,5$ pg/ml respectivamente, $p = 0,032$)

El score de QOL fue más alto en los pacientes del grupo TRC que en el grupo control enfermo (63 ± 21 vs 44 ± 18 , $p = 0,014$).

A continuación, la tabla 4 muestra las características basales de ambos grupos.

	Grupo TRC (n=18)	Grupo Control Enfermo (n = 12)	Valor de p
Edad (años)	69 ± 7	57 ± 6	<0,001
Sexo masculino (%)	15 (83)	9 (75)	0,660
Etiología isquémica necrótica (%)	10 (57)	8 (67)	0,709
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27 ± 4	30 ± 4	0,041
Hipertensión arterial (%)	5 (27)	8 (67)	0,035
Diabetes – 2 (%)	5 (28)	6 (50)	0,266
Ex – tabaquista (%)	9 (50)	8 (67)	0,367
IAM previo (%)	5 (28)	7 (58)	0,136
Ingresos por IC (# en el último año)	1,6 ± 1	0,7 ± 0,8	0,019
FC (lpm)	75 ± 16	75 ± 15	0,967
TAS (mmHg)	114 ± 16	121 ± 13	0,209
CF NYHA (promedio)	3,1 ± 0,3	1,7 ± 0,5	<0,001
Uso de IECA o ARA II (%)	14 (78)	11 (92)	0,622
Uso de Beta bloqueantes (%)	15 (83)	12 (100)	0,255
Uso de Anti Aldosterónicos (%)	10 (56)	7 (58)	0,880
Uso de Digoxina (%)	6 (33)	1 (8)	0,193
Uso diuréticos asa (%)	16 (89)	6 (50)	0,034
Hemoglobina (g %)	13 ± 2	14 ± 2	0,036
Glucosa (mg%)	111 ± 25	127 ± 59	0,321
Ácido Úrico (mg %)	7 ± 1,5	7 ± 3	0,736
Creatinina (mg %)	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,3	0,740
Sodio (meq/l)	141 ± 3,2	142 ± 2,3	0,370
Potasio (meq/l)	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,4	0,474
Magnesio (mg%)	2,3 ± 0,2	2,1 ± 0,2	0,086
Homocisteína mmol/l	15 ± 5	14 ± 4	0,778
LDL (mg%)	97 ± 24,7	96 ± 37,0	0,899
Triglicéridos (mg%)	103 ± 72	129 ± 59	0,304
PCR (mg/l)	13,2 ± 17	3,4 ± 3	0,037
Creatinfosfoquinasa (U/l)	81,8 ± 59,9	95,5 ± 42	0,505
TnT elevada* (%)	10 (57)	0 (0)	0,002
ProBNP (pg/ml)	2551 ± 2204	1393 ± 1441	0,126
Il 6 (pg/ml)	16 ± 14	6,1 ± 3	0,032
Ritmo sinusal	12 (67)	8 (67)	0,999
Fibrilación auricular	5 (28)	4 (33)	0,999
Ritmo de marcapasos	1 (5)	0 (0)	0,999
Ancho qRs (mseg)	167 ± 35	100 ± 27	<0,001
VFSVI (ml)	150 ± 42	154 ± 56	0,856
VFDVI (ml)	210 ± 62	214 ± 63	0,864
FEVI (%)	29,2 ± 5,9	28,7 ± 9,6	0,845
Score de Calidad de Vida	63 ± 21	44 ± 18	0,014

Tabla 4. Características basales de ambos grupos. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II. FC: frecuencia cardiaca. TAS: tensión arterial sistólica.

* TnT media 0,0320 ± 0,02616 ng/ml [0,01 – 0,10]

Evolución clínica y eventos en los pacientes de ambos grupos a lo largo del periodo de seguimiento:

Los pacientes del grupo TRC experimentaron una mejoría gradual de su CF NYHA, evidente ya de forma precoz en la visita de seguimiento de los 30 días. La CF NYHA promedio fue $3,1 \pm 0,3$ en la visita 0; $2,1 \pm 0,5$ en la visita 1; $1,9 \pm 0,4$ en la visita 2 y $2 \pm 0,9$ en la visita 3. Las diferencias entre los intervalos de visitas fueron significativas en todo momento ($p < 0,001$), y el leve empeoramiento ocurrido en la visita 3 se debe al deterioro funcional de un solo paciente del grupo.

Los pacientes del grupo control enfermo no mostraron cambios de su CF NYHA a lo largo del periodo de seguimiento: en la visita 0 la media fue de $1,6 \pm 0,5$; en la visita 1: $1,7 \pm 0,7$; en la visita 2: $1,6 \pm 0,5$ y en la visita 3: $1,3 \pm 0,5$. Las diferencias entre intervalos de visitas no mostraron diferencias significativas en ningún momento.

La figura 5 muestra las variaciones de la CF NYHA a lo largo del tiempo de seguimiento en el grupo TRC, y la estabilidad de la CF NYHA en el grupo control enfermo en el mismo periodo de seguimiento clínico.

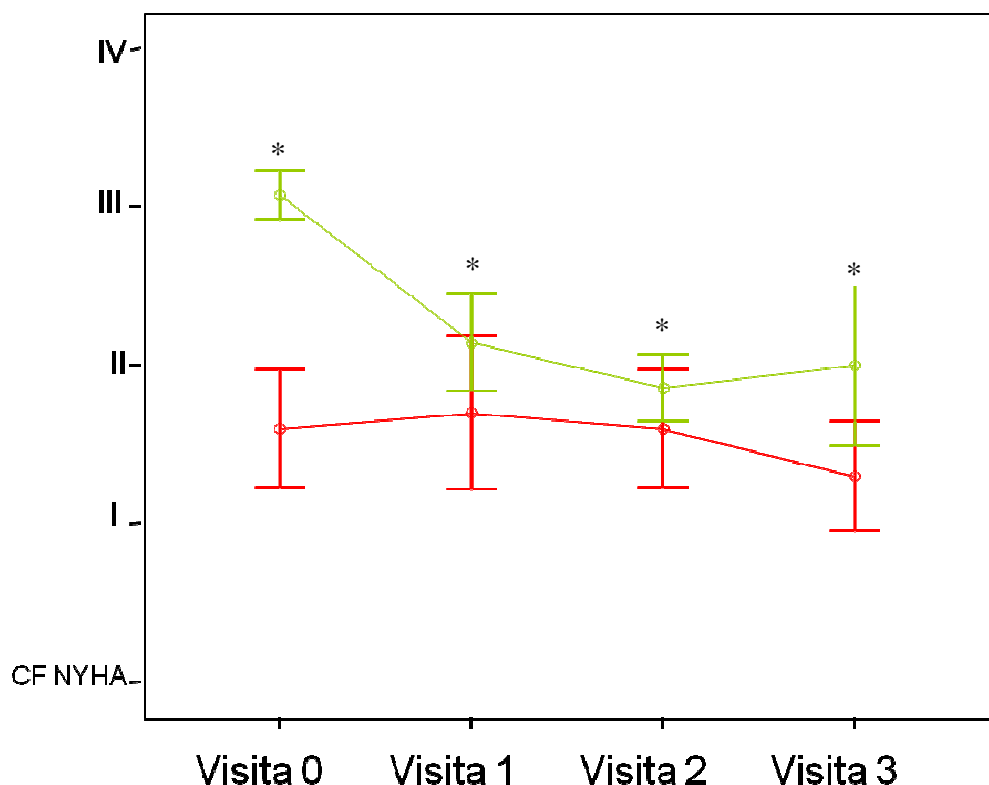


Figura 5. CF NYHA en ambos grupos a lo largo del seguimiento. Puntos verdes: grupo TRC; puntos rojos: grupo control enfermo. Las barras grafican el DS en cada momento.

* $p < 0,001$

En total, 6 pacientes presentaron eventos durante el periodo de seguimiento: 5 en el

grupo TRC (2 pacientes murieron por progresión de la IC a pesar de la TRC, y 3 pacientes tuvieron un ingreso por IC descompensada) y uno en el grupo control enfermo (ingreso por IC descompensada) ($p = 0,196$)

En el grupo TRC fue posible optimizar el tratamiento médico de los pacientes, mientras que en el grupo control enfermo la mayor parte de los pacientes tuvieron dosis óptimas de antagonistas neurohormonales desde el momento inicial. Así, las dosis de IECAs o ARA II y de betabloqueantes se aumentaron o al menos mantuvieron en 13 de los 14 pacientes del grupo TRC que completaron el seguimiento. La diferencia en el uso de diuréticos de asa entre ambos grupos se mantuvo a lo largo de todo el periodo de seguimiento y a pesar de la TRC: la dosis de furosemida se mantuvo o debió aumentarse en 10 de los pacientes del grupo TRC mientras que esto ocurrió en solamente en un paciente del grupo control enfermo ($p = 0,001$).

Respuesta clínica a la TRC.

Según la definición de respuesta clínica a la TRC planteada previamente, solamente 6 (37,5 %) de los pacientes del grupo TRC fueron respondedores, mientras que 10 pacientes (62,5 %) fueron no respondedores.

Otros tipos de respuesta a la TRC.

Ocho pacientes (61%) del grupo TRC mostraron respuesta funcional, es decir, aumentaron al menos un 10% los metros caminados a los 6 meses en la prueba de 6'WT.

Nueve pacientes (70%) fueron respondedores estructurales en base a la reducción lograda en el VFSVI a los 6 meses de seguimiento. De éstos, sólo 4 fueron respondedores clínicos.

Todos los pacientes excepto uno mejoraron el score de QOL y fueron considerados respondedores cualitativos.

Se decidió analizar otros dos subtipos de respuesta que no habían sido planteados inicialmente en el diseño original del estudio: la *respuesta estructural en base a cualquier reducción del VFDVI* a los 6 meses de seguimiento, y la *respuesta eléctrica*, considerando una respuesta eléctrica favorable a cualquier reducción en el ancho del complejo qRs en el ECG de control en la última visita del seguimiento clínico.

Utilizando estas definiciones, 7 pacientes (50%) redujeron en alguna medida el VFDVI y fueron considerados respondedores estructurales en base a este parámetro y 8 pacientes resultaron ser respondedores eléctricos (57%).

De los 6 respondedores clínicos, 4 mostraron respuesta estructural en base a la

reducción del VFSVI y 3 de ellos también mostraron respuesta estructural en base a la reducción del VFDVI. Cuatro de los 6 respondedores clínicos, entre ellos los 3 que también mostraron la respuesta estructural en base a VFSVI y VFDVI, tuvieron también respuesta eléctrica. Todos fueron respondedores cualitativos.

A pesar de no haber sido respondedores clínicos, de los 3 pacientes que tuvieron como evento al menos un ingreso por IC descompensada a lo largo del periodo de seguimiento, 2 fueron respondedores funcionales, eléctricos y cualitativos en forma simultánea. Sólo uno de estos tres pacientes fue respondedor estructural en base a la reducción del VFSVI y del VFDVI.

Variabilidad Inter e Intraobservador en la Unidad de Imagen del ICICOR:

La *variabilidad interobservador* de esta unidad de imagen para los distintos parámetros es la siguiente: tabla 5.

VFDVI	CV 3,96 %	CCI 0,987 [0,961 – 0,996]
VFSVI	CV 6,89 %	CCI 0,992 [0,977 – 0,998]
FEVI	CV 5,54 %	CCI 0,972 [0,972 – 0,992]

Tabla 5. Variabilidad Interobservador. VFDVI: volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo; VFSVI: volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; CV: coeficiente de variación; CCI: coeficiente de correlación intraclase

La *variabilidad intraobservador* de esta unidad de imagen para los distintos parámetros es la siguiente: tabla 6.

VFDVI	CV 2,48 %	CCI 0,996 [0,987 – 0,999]
VFSVI	CV 4,41 %	CCI 0,997 [0,992 – 0,999]
FEVI	CV 4,31 %	CCI 0,992 [0,976 – 0,997]

Tabla 6. Variabilidad Intraobservador VFDVI: volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo; VFSVI: volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; CV: coeficiente de variación; CCI: coeficiente de correlación intraclase

Cambios estructurales y evidencias de remodelado inverso en los pacientes del grupo TRC:

Se analizaron las variaciones de los siguientes parámetros estructurales del VI a lo largo del periodo de seguimiento de los pacientes: VFSVI, VFDVI, DSVI, DDVI.

Los valores de VFSVI y VFDVI no mostraron diferencias significativas a lo largo del seguimiento a pesar de evidenciarse una reducción final media del 12 y 9,5% respectivamente. (Tabla 7)

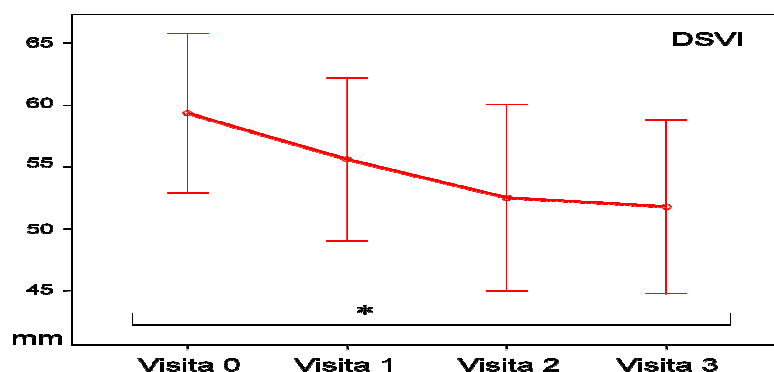
	V0	V1	V2	V3	Valor de p
VFSVI (ml) (n = 13)	148,62 ± 46,67	137,77 ± 62,32	127,69 ± 65,69	130,69 ± 66,97	0,460
VFDVI (ml) (n = 13)	208,36 ± 68,92	208,29 ± 77,46	195,29 ± 77,61	198,36 ± 75,07	0,643

Tabla 7: variación de los VFSVI y VFDVI a lo largo del periodo de seguimiento en el grupo TRC.

Sin embargo, los valores de los DSVI y DDVI sí mostraron diferencias significativas a lo largo del tiempo ($p = 0,036$ y $0,005$), con una reducción progresiva que se hace significativa a partir de la visita 2 de seguimiento para el DSVI ($p < 0,05$ en todos los momentos) y desde la primera visita para DDVI ($p < 0,01$ en todas las ocasiones). El DSVI en la visita inicial fue de 59,4 mm y en la visita final de 51,9, mostrando una reducción media de un 13%; el DDVI inicial fue de 70,5 mm y 63,7 mm en la visita final, lo cual implica una reducción media del 10%.

La FEVI aumentó progresivamente a lo largo del periodo de seguimiento, mostrando diferencias significativas ya desde la primera visita. ($p = 0,024$)

El gráfico siguiente muestra las variaciones de estos parámetros estructurales y la FEVI a lo largo del tiempo de seguimiento de los pacientes en el grupo TRC.



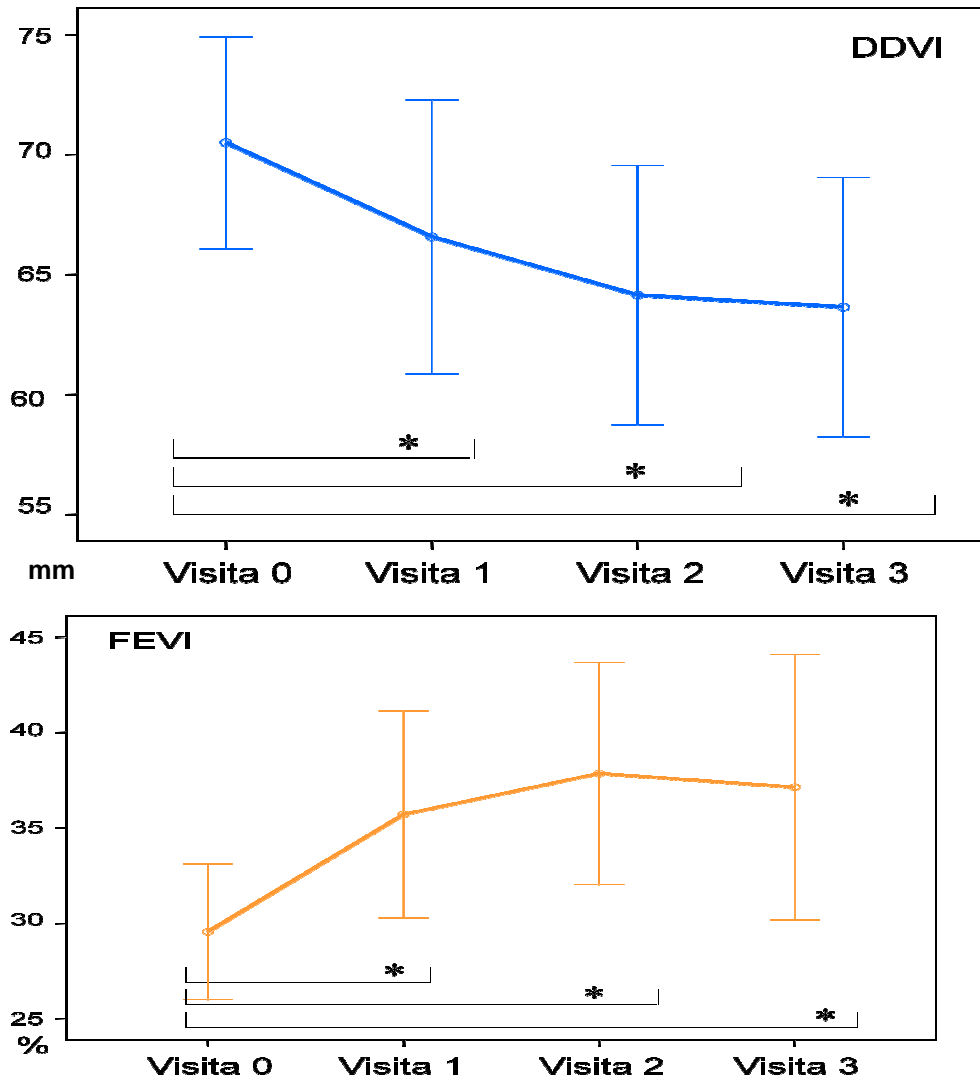


Figura 6. Evolución estructural (DSVI y DDVI) y de la FEVI en el grupo TRC

Objetivos Primarios:

a) Niveles séricos de los biomarcadores experimentales en pacientes con IC y en la población sana.

	TRC	Control Enfermo	TRC + Control Enfermo	Control Sano	P	p*	p**	p***
HFABP (ug/l)	1,93 ± 0,95	1,27 ± 0,93	1,64 ± 0,9	0,09 ± 0,76	0,153	<0,001	0,001	<0,001
PICP (ug/l)	161.5 ± 100.5	141.3 ± 56.4	153,4 ± 85	127.2 ± 102.9	0.848	0.499	0.912	0,3

Tabla 8: niveles séricos de HFABP y PICP en los distintos grupos.

p = p valor entre grupo TRC y grupo control enfermo

p* = p valor entre grupo TRC y grupo control sano

p** = p valor entre grupo control enfermo y grupo control sano

p*** = p valor entre grupo TRC + control enfermo en conjunto y grupo control sano

Los niveles séricos de HFABP distinguen claramente la población sana de la población enferma, mientras que los niveles de PICP no muestran diferencias significativas entre grupos. (Tabla 7)

b) Biomarcadores en estudio y respuesta a la TRC.

Los niveles basales de los biomarcadores no difirieron en forma significativa entre respondedores y no respondedores clínicos. Únicamente Il 6 en la V0 mostró una asociación con tendencia a la significación estadística a tener niveles más bajos en respondedores clínicos a la TRC. (Tabla 9)

	Respondedores Clínicos	No respondedores Clínicos	Valor de p
HFABP ug/l	2,1 ± 0,7	1,9 ± 0,9	0,8
PICP ug/l	135 ± 106	165 ± 100	0,5
proBNP pg/ml	1876,47 ± 1412,7	2239,5 ± 1355,9	0,6
TnT ng/ml	0,03	0,03 ± 0,02	*
Il 6 pg/ml	6,4 ± 3,8	16,2 ± 10,3	0,09
PCR mg/l	8,8 ± 14	16,8 ± 19,6	0,4

Tabla 9. Niveles de biomarcadores y respuesta clínica a la TRC

* Valor de p no calculable por distribución asimétrica de los datos (solo un respondedor con niveles de TnT elevados)

No se encontraron diferencias significativas en los niveles basales de HFABP y PICP entre los diferentes subgrupos de respondedores y no respondedores estructurales, funcionales y eléctricos. Para la respuesta cualitativa no pudo realizarse la comparación ya que excepto un paciente, todos resultaron respondedores cualitativos.

La tabla 10 recoge los valores medios en el momento de la V0 para HFABP y PICP en pacientes con y sin respuesta estructural, funcional y eléctrica:

	HFABP (ug/l)	Valor de p	PICP (ug/l)	Valor de p
Respuesta estructural VFSVI	1,92	0,58	157,28	0,85
NO respuesta estructural VFSVI	2,2		144,51	
Respuesta estructural VFDVI	1,92	0,39	145,27	0,87
NO respuesta estructural VFDVI	2,34		154,61	
Respuesta funcional	2,21	0,63	146,95	0,78
NO respuesta funcional	1,96		129,86	
Respuesta eléctrica	2,27	0,49	188,54	0.1
NO respuesta eléctrica	1,93		98,48	

Tabla 10: niveles basales de HFABP y PICP en relación a los distintos subtipos de respuesta a la TRC.

Para los demás biomarcadores en estudio, la única diferencia estadísticamente significativa fue la hallada para los niveles basales de proBNP en relación a la respuesta eléctrica ($2655,16 \pm 1417,72$ pg/ml en los respondedores eléctricos vs $1081,36 \pm 591,228$ pg/ml en los no respondedores eléctricos, p 0,04)

Objetivos Secundarios.

a) Funcionales y clínicos.

- *Biomarcadores experimentales y clase funcional NYHA:*

Los niveles basales elevados de HFABP mostraron una asociación con tendencia a la significación estadística con las CF elevadas de la NYHA. En los pacientes del grupo TRC , que se encontraban todos en CF NYHA III o IV, los niveles de HFABP fueron de 1,92 ug/l y en el grupo Control Enfermo, que se encontraban en CF I o II de la NYHA, de 1,26 ug/l (p 0,079).

- *Biomarcadores y eventos:*

Considerando el grupo global de pacientes, solamente encontramos una asociación con tendencia a la significación estadística entre los niveles elevados de PICP y la ocurrencia de eventos durante el periodo de seguimiento. Esto, junto con los niveles de los demás biomarcadores en pacientes con y sin eventos, se detalla en la tabla 11:

	Sin Evento	Con Evento	Valor de p
HFABP (ug/l)	1,56±0,98	2,16±0,8	0,187
PICP (ug/l)	133,9±81,9	202,3±68,7	0,073
Tnt (ng/ml)	0,018±0,023	0,024±0,015	0,637
PCR (mg/l)	8,42±14,1	13,0±17,8	0,526
proBNP (pg/ml)	1663,6±1448,3	2323,4±1110,8	0,398
IL6 (pg/ml)	8,2±5,3	16,2±16,0	0,392

Tabla 11. Niveles basales de los distintos biomarcadores en pacientes con y sin eventos clínicos a lo largo del periodo de seguimiento.

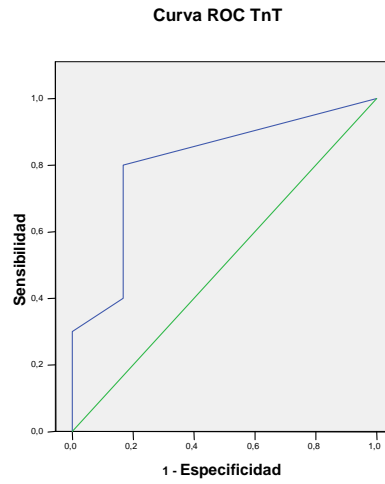
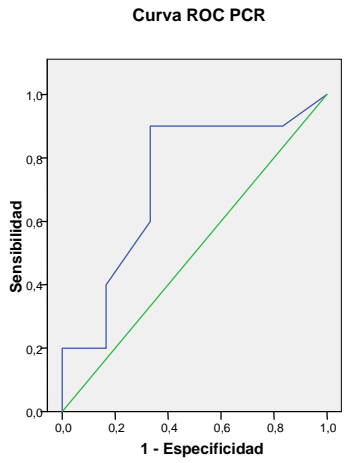
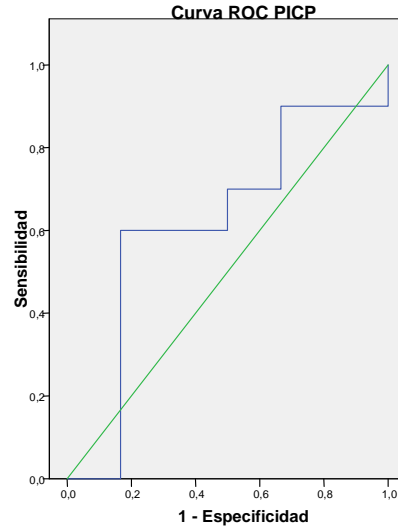
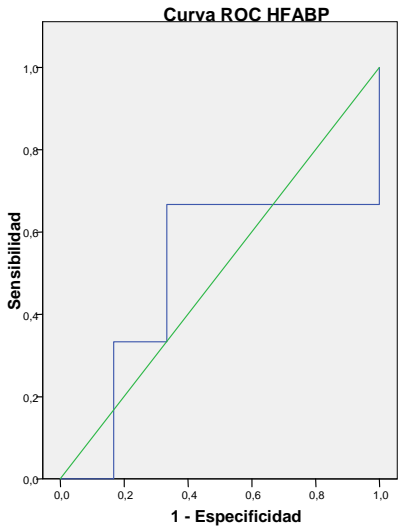
Considerando cada subgrupo de pacientes de manera aislada, en el grupo TRC los niveles basales de HFABP y PICP en los pacientes que tuvieron eventos fueron $2,21 \pm 0,87$ y $205,94 \pm 76,14$ ug/l vs $1,95 \pm 0,88$ y $130,40 \pm 103,65$ ug/l respectivamente en los pacientes que no tuvieron eventos (p 0,6 y 0,17).

Tampoco encontramos diferencias significativas entre los niveles basales de TnT, proBNP, Il6 y PCR en los pacientes con y sin eventos en el grupo TRC.

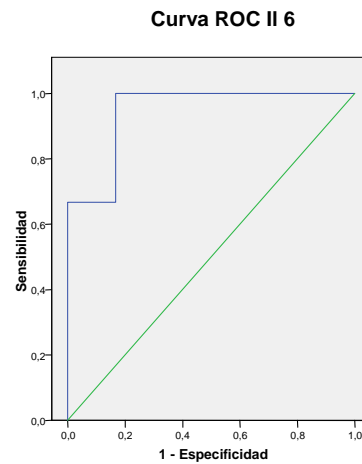
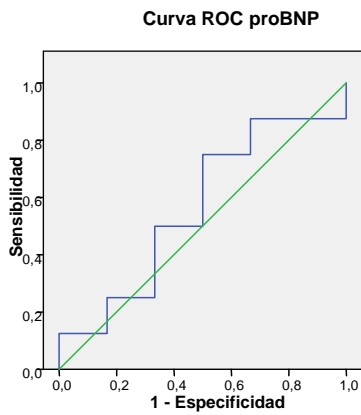
En el grupo control enfermo no pudo realizarse la comparación estadística por presentar una distribución asimétrica de los datos, ya que solamente un paciente presento un evento. Los niveles basales de HFABP y PICP en el mencionado paciente fueron de 1,885 y 183,84 ug/l vs 1,213 y 137,47 ug/l respectivamente en los pacientes del mismo grupo que no mostraron eventos a lo largo del periodo de seguimiento.

- *Biomarcadores y su capacidad para predecir respuesta clínica a la TRC:*

Para determinar los diferentes puntos de corte de los biomarcadores en base a valores óptimos de sensibilidad y especificidad en relación al logro de respuesta clínica y la ocurrencia de eventos a lo largo del tiempo de seguimiento, se construyeron curvas ROC. A continuación se muestran las curvas construidas para HFABP, PICP, PCR, TnT, proBNP e Il 6 en relación a la respuesta clínica a la TRC, así como también el OR (IC 95%) para cada una de ellas. (Figura 7)



Los segmentos diagonales en las curvas son producidos por empates en los niveles del marcador.

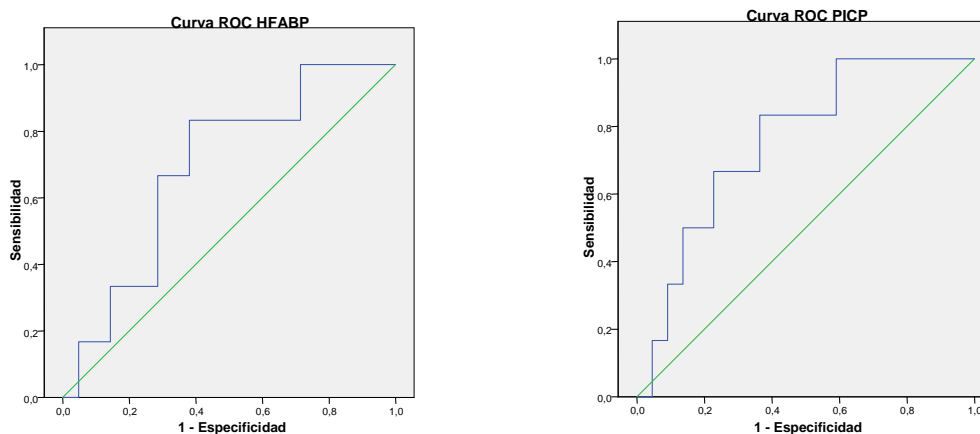


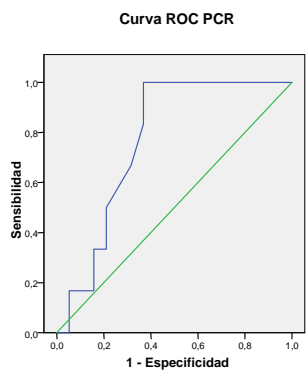
	AUC	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	OR (IC 95%)
Tnt	0.80	0.01 ng/ml	80%	83%	0.05 (0.004-0.706)
Il 6	0,79	7,5 pg/ml	89%	83%	0,025 (0,001 – 0,496)
PCR	0.72	3.30 mg/l	90%	67%	0.056 (0.004-0.805)
PICP	0.62	140.05 ug/l	60%	83%	0.133 (0.011-1.611)
ProBNP	0.56	1185 pg/ml	75%	50%	0.333 (0.035-3.205)
HFABP	0.50	2.17 ug/l	67%	67%	0.250 (0.028-2.237)

Figura 7. Biomarcadores y respuesta clínica a la TRC.

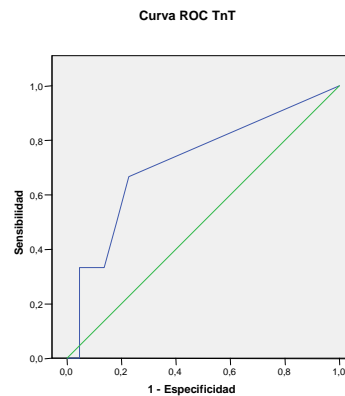
- *Biomarcadores y su capacidad para predecir eventos clínicos en los pacientes con IC:*

Las siguientes curvas ROC muestran la relación entre HFABP, PICP, PCR, proBNP, Il 6 y TnT en los pacientes de los grupos TRC y control enfermo y la posibilidad de presentar un evento clínico a lo largo del periodo de seguimiento. (Figura 8)

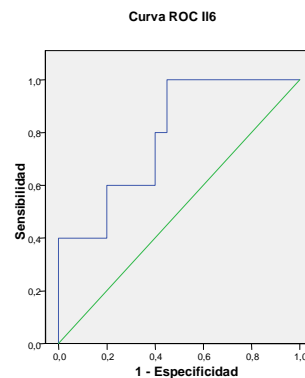
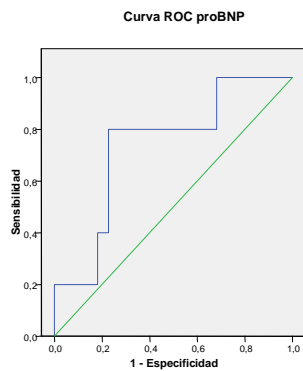




Los segmentos diagonales son producidos por los empates.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.



	AUC	Punto de corte	Sensibilidad %	Especificidad %	OR (IC 95%)
II 6	0,94	5,9 pg/ml	80%	60%	6 (0,56 – 63,98)
PICP	0.76	140.05 ug/l	83	64	8.75 (0.863-88.691)
PCR	0.76	3.80 mg/l	83%	63%	8.6 (0.83-89)
ProBNP	0.73	2248.5 pg/ml	80%	77%	13.6 (1.2-151.05)
Tnt	0.72	0.01 ng/ml	67%	77%	6.8 (0.95-48.7)
HFABP	0.69	1.87 ug/l	83	62	5 (0.716-34.918)

Figura 8. Biomarcadores y eventos clínicos en pacientes con IC (grupo TRC + grupo control enfermo)

c- **De imagen:**

Biomarcadores y respuesta estructural.

La relación entre los niveles basales de los diversos biomarcadores en estudio con las modificaciones estructurales a nivel ecocardiográfico relacionadas al proceso de remodelado inverso ya fue analizada previamente (ver tabla 5).

RMC, carga necrótica, PICP y respuestas a la TRC.

De los 21 pacientes incluidos en el grupo TRC, 14 fueron sometidos a una RMC pre implante; las causas por las cuales no se realizó la RMC en 7 pacientes restantes fueron: CF IV de la NYHA e intolerancia al decúbito dorsal en 3 pacientes, marcapasos previo (cardiodesfibrilador) en dos pacientes, marcapasos transitorio en un paciente y negativa de un paciente a realizar el estudio. De los 14 pacientes en quienes se realizó la RMC, uno de ellos no se incluyó en el análisis final porque tuvo una resincronización fallida, y hubo 5 casos en los que no se inyectó gadolinio (3 por insuficiencia renal leve y criterio médico al momento del examen y 2 por negativa de los pacientes) y consiguientemente no pudieron obtenerse datos de necrosis.

En los pacientes en quienes pudo cuantificarse la necrosis, la localización más común, en 7 casos, fue la región septal, 6 de ellos presentaban también necrosis en otros segmentos. Dos pacientes mostraron cicatriz en la cara lateral, uno de ellos asociado a necrosis en otro segmento.

La tabla 12 muestra los valores medios \pm DS de algunas de las variables medidas por RMC:

Masa Necrótica (g/m ²)	21 \pm 14
% de necrosis	13 \pm 8
VFSVI (ml)	226,714 \pm 66,12
VFDVI (ml)	301,857 \pm 59,91
FEVI (%)	25,67 \pm 9,8

Tabla 12. Variables medidas por RMC en los pacientes del grupo TRC.

Masa necrótica y respuesta a la TRC.

De los 8 pacientes en quienes pudo calcularse la masa necrótica, solamente 4 fueron respondedores clínicos. La media de la masa necrótica fue 15 ± 6 en los respondedores vs 27 ± 18 g/m² en los no respondedores ($p = 0,263$), equivalentes a un 10 ± 6 % de porcentaje de necrosis en los respondedores clínicos vs 15 ± 6 % en los no respondedores ($p = 0,382$).

En cuanto a la relación con la respuesta estructural, en todos los pacientes en quienes pudo cuantificarse la masa necrótica hubo respuesta estructural en base a la reducción del VFSVI. En estos pacientes la masa necrótica media fue 17 ± 12 g/m² (11 ± 8 %). Sin embargo no todos mostraron respuesta estructural en base a la reducción del VFDVI; la media de masa necrótica en los respondedores fue 15 ± 11 vs 21 ± 12 g/m² en los no respondedores ($p = 0,53$), equivalentes a 9 ± 7 % y 16 ± 10 % respectivamente ($p = 0,25$).

Escara lateral y respuesta a la TRC.

Solamente dos pacientes mostraron escara lateral en la RMC y ninguno fue respondedor clínico a la TRC. En cambio, de los 7 pacientes que no mostraron escara lateral, 5 fueron respondedores clínicos ($p = 0,16$).

Los dos pacientes que tuvieron escara lateral mostraron respuesta estructural en base a la reducción del VFSVI a lo largo del periodo de seguimiento y uno de ellos mostró además, respuesta estructural en base a la reducción del VFDVI.

Correlación entre carga necrótica valorada por RMC y niveles de PICP.

No encontramos correlación entre los niveles de PICP y la cuantía de la masa necrótica medida por RMC. Esto se muestra en la figura 9:

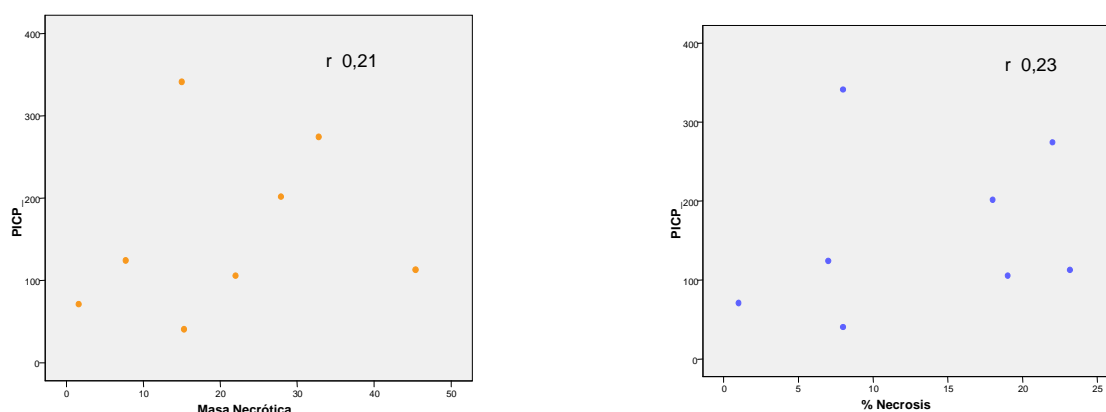


Figura 9. Correlación entre niveles basales de PICP y masa necrótica en la RMC en el grupo TRC.

Niveles basales de PICP y localización de las escaras en la RMC.

No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los niveles basales de PICP en los pacientes con escara lateral, 172 ± 144 vs 150 ± 89 ug/l en los pacientes con escaras de otras localizaciones ($p = 0,77$)

Respuesta clínica y niveles de PICP en el subgrupo de pacientes con necrosis en la RMC.

Cuatro de los pacientes en quienes pudo cuantificarse la necrosis por RMC mostraron respuesta clínica a la TRC; en ellos los niveles medios de PICP fueron 153 ± 131 vs 165 ± 91 ug/l en los no respondedores ($p = 0,88$). En cuanto a la relación entre niveles de PICP y respuesta clínica en los pacientes que mostraron escara lateral, no pudo analizarse estadísticamente porque ninguno de esos pacientes fue respondedor clínico.

Otros hallazgos: biomarcadores y su comportamiento a lo largo del tiempo.

Para conocer mejor el comportamiento de los biomarcadores estudiados, establecimos su dinámica a lo largo del periodo de seguimiento, midiendo los niveles séricos en el momento de cada visita en cada grupo de pacientes. La figura 10 muestra los niveles de HFABP y PICP en cada grupo y en cada momento:

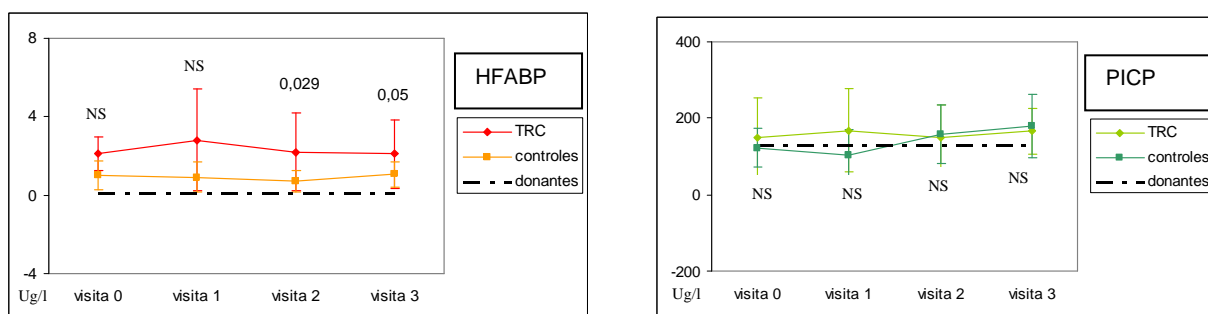


Figura 10. Dinámica de HFABP y PICP en grupos TRC y control enfermo a lo largo del periodo de seguimiento.

HFABP grupo TRC: V0 $2,11 \pm 0,83$ ug/l; V1 $2,81 \pm 2,61$ ug/l; V2 $2,19 \pm 2$ ug/l; V3 $2,09 \pm 1,7$ ug/l

HFABP grupo control enfermo: V0 $1,04 \pm 0,73$ ug/l; V1 $0,91 \pm 0,76$ ug/l; V2 $0,73 \pm 0,55$ ug/l; V3 $1,05 \pm 0,62$ ug/l.

HFABP grupo control sano: $0,09 \pm 0,76$ ug/l (valor medido en momento basal y extrapolado a lo largo del tiempo como parámetro de comparación con niveles en población sana).

PICP grupo TRC: V0 $149,94 \pm 103,28$ ug/l; V1 $167,69 \pm 108,85$ ug/l; V2 $148,04 \pm 87,68$ ug/l; V3 $166,59 \pm 59,06$ ug/l.

PICP grupo control enfermo: V0 $122,63 \pm 50,97$ ug/l; V1 $104,26 \pm 65,54$ ug/l; V2 $158,36 \pm 76,66$ ug/l; V3 $180 \pm 83,22$ ug/l.

PICP grupo control sano: $127,2 \pm 102$ ug/l (valor medido en momento basal y extrapolado a lo largo del tiempo como parámetro de comparación con niveles en población sana).

Para HFABP, en los pacientes del grupo TRC se aprecia que si bien en la V1 los niveles del marcador se elevaron, a partir de ese momento descendieron gradualmente hasta los 6 meses, momento en que incluso llegaron a estar levemente por debajo de los basales, mientras que en el grupo control enfermo descendieron algo por debajo de los niveles basales en las V1 y V2, para volver a ascender a los 6 meses en la V3 (p 0,039), mostrando una incipiente tendencia al ascenso en ese momento, de manera opuesta a la lenta pero progresiva tendencia al descenso de la curva del grupo TRC. Por otra parte, en ningún momento de la evolución se detectaron niveles de HFABP próximos a los valores presentes en el grupo control sano ($0,09 \pm 0,76$ ug/l).

Al realizar la comparación de los niveles de HFABP entre ambos grupos y para cada momento del seguimiento, solamente encontramos diferencias estadísticamente significativas en las visitas 2 y 3. (Figura 10, p 0,029 y 0,05 respectivamente)

Para PICP, en los pacientes del grupo TRC, los niveles también aumentaron inicialmente en la V1, en la V2 regresaron a niveles basales, para volver a subir a niveles próximos al pico de la V1 en el momento de la V3. Los movimientos no mostraron diferencias significativas, conformando una dinámica bastante estable del marcador a lo largo del periodo de seguimiento. En el grupo control enfermo en cambio, la curva inicia una pendiente ascendente progresiva con un pico máximo en el momento de la V3, a los 6 meses de seguimiento. Los niveles de PICP del grupo control enfermo en las visitas iniciales fueron próximos a los del grupo control sano ($127, 2 \pm 102$ ug/l). Al realizar la comparación de los niveles de PICP entre ambos grupos y para cada momento del seguimiento, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las visitas. (Figura 10, p NS en cada visita)

Se estudió también la dinámica de PCR, proBNP e Il 6 para los pacientes de ambos grupos; la dinámica de la TnT no pudo estudiarse debido a que estuvo elevada solamente en dos de los pacientes que completaron todas las visitas de seguimiento del grupo TRC, y en ninguno de los pacientes del grupo control enfermo.

Los resultados se muestran en la figura 11.

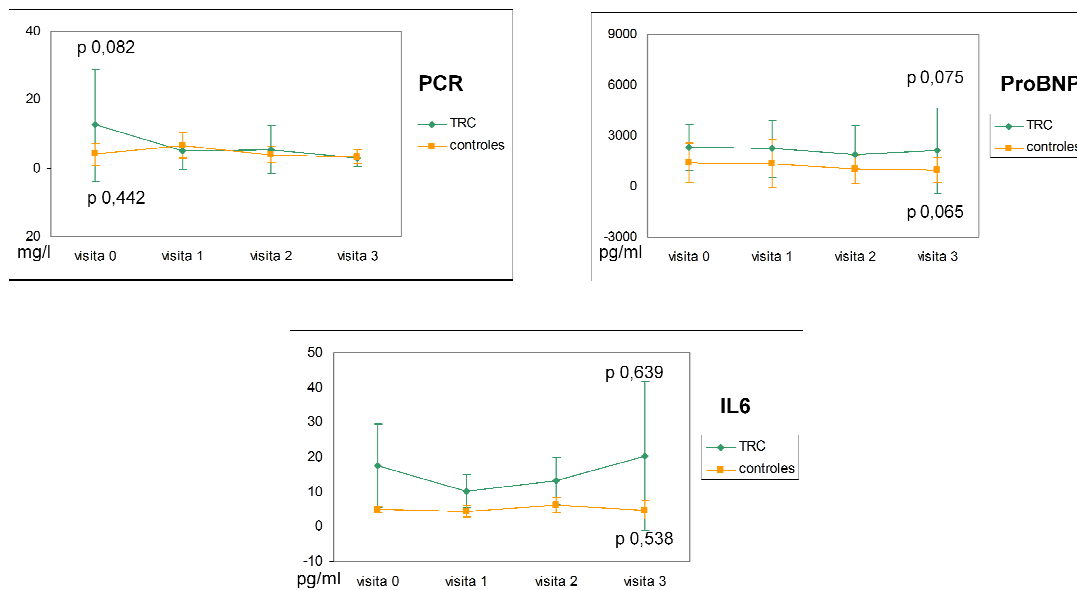


Figura 11. Dinámica de PCR, proBNP e Il6 en los grupos TRC y control enfermo a lo largo del periodo de seguimiento.

PCR grupo TRC: V0 13,4 ± 16,9 mg/l; V1 5,5 ± 5,5 mg/l; V2 5,6 ± 7,3 mg/l; V3 3,15 ± 2,5 mg/l

PCR grupo control enfermo: V0 4,1 ± 3,2 mg/l; V1 6,6 ± 3,7 mg/l; V2 4 ± 2,3 mg/l; V3 3,4 ± 1,9 mg/l

proBNP grupo TRC: V0 2324,5 ± 1329,6 pg/ml; V1 2247 ± 1685,2 pg/ml; V2 1894 ± 1714 pg/ml; V3 2122,6 ± 2537,5 pg/ml

proBNP grupo control enfermo: V0 1383,5 ± 1160,5 pg/ml; V1 1354,4 ± 1441,8 pg/ml; V2 1020 ± 827,2 pg/ml; V3 978,5 ± 763,5 pg/ml

Il6 grupo TRC: V0 17,6 ± 12 pg/ml; V1 10,2 ± 4,7 pg/ml; V2 13,3 ± 6,7 pg/ml; V3 20,4 ± 21,4 pg/ml

Il6 grupo control enfermo: V0 4,9 ± 0,9 pg/ml; V1 4,5 ± 1,8 pg/ml; V2 6,1 ± 2,1 pg/ml; V3 4,8 ± 2,4 pg/ml

En el grupo TRC, se aprecia que PCR y proBNP mostraron una tendencia estadística a disminuir sus niveles a lo largo del periodo de seguimiento; las oscilaciones de los niveles de Il6 a lo largo del periodo de seguimiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en la comparación entre grupos y para cada momento del seguimiento, se demostraron diferencias significativas en V0, V1 y V2, siendo más elevados los niveles en el grupo TRC que en el grupo control enfermo, en cuyos pacientes el marcador se mantiene estable. En el caso de la PCR, a pesar de partir de niveles significativamente diferentes en la V0, los niveles en los momentos de las V1, V2 y V3 llegaron a ser similares a los del grupo control enfermo en la misma visita y no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los niveles de proBNP

en cambio, se mantuvieron en niveles más elevados que los del grupo control enfermo en todos los momentos a pesar de su descenso gradual.

En el grupo control enfermo, únicamente proBNP mostró una tendencia estadística a la disminución de sus niveles séricos, mientras que PCR e Il6 se mantuvieron estables, si bien siempre dentro de niveles más bajos en comparación con los del grupo TRC.

La figura 12 muestra la comparación entre ambos grupos y para cada momento de seguimiento para PCR e IL6:

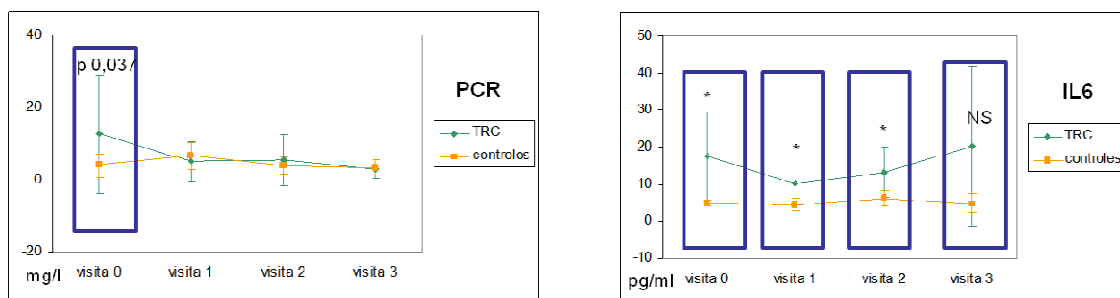


Figura 12. Comparación de los niveles de PCR e Il6 entre grupos TRC y control enfermo a lo largo del seguimiento.

* $p < 0,05$; NS = no significativo

Para completar el conocimiento de los biomarcadores experimentales (HFABP y PICP) en relación a otros biomarcadores (proBNP, PCR, TnT e Il6) y a otras variables de probado valor pronóstico en IC (FEVI, CF NYHA, Hb, natremia, uricemia y niveles séricos de creatinina), comparamos sus niveles con la media de los marcadores en el grupo completo de pacientes con IC (grupo TRC + control enfermo).

La media fue 1,64 ug/l para HFABP, y 153,4 ug/l para PICP.

Encontramos una asociación entre niveles de HFABP por encima de la media y niveles elevados de TnT e Il 6 y una asociación con tendencia a la significación estadística con los niveles de PCR y creatinina sérica; PICP solamente mostró una tendencia estadística a la asociación con niveles elevados de Il 6. No se hallaron otras asociaciones de significación.

Los resultados se expresan en la tabla 13.

HFABP V0	Pro BNP V0	Valor de p	PICP V0	Pro BNP V0	Valor de p
≥ 1,645 ug/l < 1,645 ug/l	2363 ± 2444 pg/ml 1699 ± 1231 pg/ml	0,384	≥ 153,45 ug/l < 153,45 ug/l	2384 ± 2772 pg/ml 1842 ± 1278 pg/ml	0,554
HFABP V0	PCR V0		PICP V0	PCR V0	
≥ 1,645 ug/l < 1,645 ug/l	14 ± 18 mg/l 4 ± 5 mg/l	0,072	≥ 153,45 ug/l < 153,45 ug/l	13 ± 20 mg/l 7 ± 9 mg/l	0,342
HFABP V0	TnT V0		PICP V0	TnT V0	
≥ 1,645 ug/l < 1,645 ug/l	0,03 ± ,026 ng/ml 0,01 ± ,003 ng/ml	0,048	≥ 153,45 ug/l < 153,45 ug/l	0,02 ± 0,03 ng/ml 0,01 ± 0,01 ng/ml	0,416
HFABP V0	II 6 V0		PICP V0	II 6 V0	
≥ 1,645 ug/l < 1,645 ug/l	16,3 ± 14 pg/ml 5,4 ± 2,7 pg/ml	0,019	≥ 153,45 ug/l < 153,45 ug/l	17 ± 16 pg/ml 7 ± 4 pg/ml	0,072
HFABP V0	FEVI V0		PICP V0	FEVI V0	
≥ 1,645 ug/l < 1,645 ug/l	29 ± 8 % 29 ± 7 %	0,961	≥ 153,45 ug/l < 153,45 ug/l	30 ± 8 % 28 ± 7 %	0,531
HFABP V0	Hb V0		PICP V0	Hb V0	
≥ 1,645 ug/l < 1,645 ug/l	14 ± 1,7 g % 13 ± 2 g %	0,383	≥ 153,45 ug/l < 153,45 ug/l	13 ± 2 g % 14 ± 1,7 g %	0,372
HFABP V0	Ácido Úrico V0		PICP V0	Ácido Úrico V0	
≥ 1,645 ug/l < 1,645 ug/l	7 ± 1,9 mg/dl 7,1 ± 2,3 mg/dl	0,905	≥ 153,45 ug/l < 153,45 ug/l	6,7 ± 2 mg % 7 ± 2 mg %	0,548
HFABP V0	Creatinina V0		PICP V0	Creatinina V0	
≥ 1,645 ug/l < 1,645 ug/l	1,2 ± 0,33 mg/dl 1 ± 0,33	0,083	≥ 153,45 ug/l < 153,45 ug/l	1,2 ± 0,4 mg % 1 ± 0,3 mg %	0,192
HFABP V0	Sodio V0		PICP V0	Sodio V0	
≥ 1,645 ug/l < 1,645 ug/l	141 ± 3 meq/l 141 ± 2,7 meq/l	0,675	≥ 153,45 ug/l < 153,45 ug/l	141 ± 2 meq/l 142 ± 3 meq/l	0,176
HFABP V0	Homocisteina V0		PICP V0	Homocisteina V0	
≥ 1,645 ug/l < 1,645 ug/l	16 ± 4 mmol/l 14 ± 6 mmol/l	0,302	≥ 153,45 ug/l < 153,45 ug/l	16 ± 4 mmol/l 14 ± 5 mmol/l	0,362

Tabla 13. Relación entre HFABP y PICP y otros biomarcadores de probado valor pronóstico en ICC.

Así mismo quisimos conocer si los niveles de HFABP y PICP mostraron diferencias entre algunas subpoblaciones de los pacientes con IC, a saber: pacientes con etiología isquémica necrótica de su miocardiopatía, pacientes con IAM previo, pacientes con DBT -2 y pacientes en ritmo sinusal vs pacientes en otros ritmos: para HFABP no hallamos diferencias significativas; los niveles basales de PICP mostraron una fuerte tendencia estadística a ser más elevados en los pacientes con DBT 2 que en no diabéticos (191 ± 85 vs 132 ± 79 ug/l respectivamente, $p = 0,06$), sin mostrar diferencias significativas en los demás subgrupos.

Discusión:

a) Respuesta a la TRC.

Hemos encontrado que la tasa de respuesta clínica a la TRC en los pacientes de nuestro estudio (37,5%) es mucho más baja que la convencionalmente citada en los principales ensayos clínicos sobre el tema.(14-16) Sin embargo, y en línea con estos hallazgos, actualmente sabemos que no existe una buena concordancia entre las diferentes definiciones de respuesta a la TRC, y que un paciente que se considera respondedor en base a una determinada definición, por ejemplo la elegida por nosotros, de un incremento $\geq 10\%$ en el δ WT y ausencia de eventos clínicos, puede ser un no respondedor en base a otra definición como la estructural, en términos de no presentar un remodelado ventricular favorable, y viceversa.(53)

Por otro lado pudimos ver que los DDVI y DSVI se redujeron y que la FEVI aumentó de manera progresiva desde la primera visita de seguimiento, lo cual habla de un remodelado ventricular favorable que se tradujo en una disminución de los VFSVI y VFDVI de 12 y 9,5 % respectivamente. Podemos considerar estos resultados como consistentes, ya que las variabilidades inter e intraobservador de nuestros ecografistas (tablas 5 y 6 respectivamente) coinciden con las publicadas por expertos en el tema y se encuentran por debajo de esos porcentajes de cambio.(51;52)

Así como no disponemos actualmente de una definición universal de respuesta a la TRC, tampoco hay consenso sobre cuándo puede ser el mejor momento para valorarla. Sin embargo hay evidencias crecientes de que si un paciente no ha respondido favorablemente en términos de remodelado reverso y posiblemente también en términos clínicos, a los 6 meses, difícilmente lo haga más tarde.(54)

En este sentido podríamos considerar que el periodo de seguimiento planteado para nuestro estudio ha sido correcto y que el momento elegido para la valoración de respuesta ha sido adecuado.

b) HFABP: Comparación entre los datos de la literatura y los resultados encontrados en los pacientes de nuestro estudio:

Según los datos mostrados en la tabla 3, HFABP distingue claramente a la población sana de la población enferma, es decir que muestra una buena capacidad de discriminación.

Sin embargo los niveles de HFABP en el suero de nuestra población de pacientes en situación basal son más bajos que los hallados por los distintos autores en la literatura.

Esto podría tener diversas explicaciones:

- Todos los estudios a excepción del de Pelters et al (36) están realizados en pacientes de raza amarilla, japoneses, lo cual implica la posibilidad de variaciones étnicas en los niveles basales de este biomarcador.
- Solo en uno de los estudios publicados (Setsuta et al) (22) se utilizaron muestras de los pacientes en situación estable. Los demás investigadores obtuvieron las muestras el día de ingreso ante una descompensación. Esto podría explicar porqué, en nuestra población de pacientes, los niveles son más bajos.
- Los estudios publicados incluyen pacientes con insuficiencia cardíaca posiblemente menos grave que la de nuestros pacientes, ya que no son pacientes candidatos a TRC. En algunos de ellos (32), (33) se incluye un alto porcentaje de pacientes en CF I y II de la NYHA y en los casos en que está disponible el dato de la fracción de eyección como valoración objetiva de la magnitud de la afectación funcional, ésta es más cercana al deterioro leve a moderado que al moderado a severo que presentan nuestros pacientes. (34), (35)

Podría deducirse entonces que los pacientes de las publicaciones pueden haber estado en una etapa menos avanzada de la enfermedad, mientras que los de nuestra población se encuentran en una fase más avanzada, especulando que podrían haber pasado ya por una fase precoz de mayor liberación de HFABP a la circulación y mostrando por lo tanto niveles séricos más bajos en el momento de su medición.

- A excepción del estudio de Pelters (36), los demás autores utilizaron otros kits comerciales, si bien todos utilizan la técnica ELISA.

Con respecto a los niveles de HFABP en las visitas subsiguientes, se trata de un dato que no podemos contrastar con la literatura ya que, según nuestro conocimiento, en las publicaciones actuales han sido medidos únicamente en situación basal, a excepción del estudio de Goto y colaboradores (32), del grupo de investigación de Nagoya, en el que se determinaron los niveles antes y después del tratamiento IV de una descompensación. En este estudio no se determinó un punto de corte sino que se compararon los niveles antes y después del tratamiento.

Según la hipótesis planteada en el estudio, los niveles de HFABP de nuestros pacientes deberían estar elevados en situación basal y mostrar un descenso en respuesta a la TRC, indicando que la mejoría lograda en la contracción miocárdica gracias a la resincronización disminuye la injuria progresiva y consiguientemente la liberación de

HFABP al torrente circulatorio. Esta sería la respuesta esperable en los pacientes respondedores a la TRC.

En base a los hallazgos descritos previamente en las figuras 9 y 10, podemos ver que los niveles de HFABP fueron más elevados en los pacientes del grupo TRC que en los del grupo control enfermo y los del grupo control sano, y que esta diferencia se mantiene a lo largo del tiempo, con una tendencia al descenso en el grupo TRC y al discreto ascenso en el grupo control enfermo.

Este tipo de comportamiento cronológico del biomarcador en respuesta a la TRC podría traducir de manera indirecta la restauración de un metabolismo aeróbico más eficiente a nivel miocárdico y una optimización de la translocación de ácidos grasos al ciclo de Krebs mitocondrial. Esto podría significar un menor grado de anaerobiosis y una utilización más eficiente de los sustratos energéticos, con mayor producción de ATP y la consiguiente mejoría del consumo miocárdico de O₂, que es uno de los objetivos ideales de cualquier terapéutica en insuficiencia cardiaca crónica. De esta forma podríamos hipotetizar que la tendencia al descenso en los niveles de HFABP en el grupo TRC podría traducir una disminución en el proceso de daño miocárdico progresivo naturalmente existente en los pacientes con ICC.

En relación a la ocurrencia de eventos clínicos en el grupo global de pacientes, si bien los niveles de HFABP fueron más elevados en los pacientes que sufrieron eventos, la diferencia no alcanzó a mostrar significancia estadística. ($2,16 \pm 0,8$ vs $1,56 \pm 0,98$ ug/l en pacientes con y sin eventos a lo largo del seguimiento respectivamente)

Encontramos también que los niveles de HFABP por encima de la media se asocian con niveles elevados de TnT (tabla 7), lo cual era esperable por tratarse ambos de marcadores de injuria miocárdica y ya había sido demostrado previamente por otros autores.(22)

c) PICP: Comparación entre los datos de la literatura y los resultados encontrados en los pacientes del estudio:

De acuerdo a la información mostrada en la tabla 3, los niveles de PICP fueron más elevados en los grupos de pacientes que en los controles sanos; no obstante no logramos encontrar diferencias estadísticamente significativas, posiblemente debido al tamaño muestral pequeño.

Los niveles de PICP en el suero de nuestra población de pacientes en situación basal fueron más bajos que los hallados por otros autores que utilizaron la misma técnica de ELISA para medirlo, a pesar de tratarse de poblaciones demográficamente similares. (28;42) La técnica de radioinmunoensayo para la determinación de PICP había sido utilizada previamente por el mismo grupo de investigadores, con excelente correlación con el contenido intersticial de colágeno medido directamente en biopsias endomiocárdicas.(43) En una comunicación personal (datos no publicados), la Dra Begoña López nos ha comentado que cuando miden niveles de PICP a través de la técnica de ELISA, aplican un coeficiente para transformar los niveles a valores más similares a los obtenidos con el radioinmunoensayo. Es por ello que creemos que la diferencia entre los niveles que encontramos en nuestros pacientes y la de estos estudios podría estar justificada por este artefacto matemático.

Con respecto al comportamiento de este biomarcador en relación al tiempo y a la respuesta a la TRC, las dos publicaciones que lo han evaluado han encontrado que los niveles disminuyen en los respondedores (28;42). Por nuestra parte, como se mostró en la figura 11, pudimos ver que los niveles de PICP se mantuvieron elevados a lo largo del tiempo y a pesar de la TRC, y que en el subgrupo de pacientes del grupo control enfermo la tendencia también fue al ascenso progresivo.

De acuerdo a nuestra hipótesis inicial, los niveles séricos elevados de PICP como indicadores de un proceso de remodelado ventricular activo deberían haber descendido en respuesta a la TRC. No solamente no hemos logrado demostrarlo sino que el comportamiento del marcador en este grupo fue similar al de los pacientes que no recibieron un resincronizador, mostrando una tendencia al ascenso.

En cambio sí hemos encontrado una diferencia con tendencia a la significación estadística en relación a los niveles de PICP y la ocurrencia de eventos clínicos en el grupo global de pacientes: aquellos pacientes que tuvieron eventos a lo largo del seguimiento mostraron niveles más elevados de PICP que los que no los padecieron ($202,3 \pm 68,7$ vs $133,9 \pm 81,9$ ug/l; p 0,07)

d) Otros biomarcadores.

Hemos encontrado que los niveles de TnT, PCR e Il6 fueron significativamente más elevados en los pacientes del grupo TRC que en los del grupo control enfermo (tabla 1), lo cual es concordante con lo publicado por otros autores previamente. (23;29;55)

A pesar de ello observamos que los niveles de Il 6 fueron más bajos en los pacientes que fueron considerados respondedores a TRC que en los no respondedores ($6,4 \pm 3,8$ vs

16,2 ± 10,3 pg/ml, p 0,09). Las curvas ROC mostraron que un valor de Il6 ≤ 7,5 pg/ml podría predecir respuesta a la TRC con 89% de sensibilidad y 83% de especificidad; IC 95% 0,025 (0,001 – 0,496).

Creemos que ésto podría reflejar el hecho de que si bien existe un estado de inflamación crónica en los pacientes con ICC, aquellos pacientes en quienes éste es menos marcado tendrían una mayor capacidad de respuesta a la TRC, posiblemente traduciendo un estado menos avanzado de la enfermedad en términos de remodelado.

Interesantemente encontramos también que los niveles elevados de HFABP y PICP se asociaron a niveles elevados de Il6 (tabla 7).

Conclusión:

No hemos encontrado diferencias significativas entre los niveles basales de los distintos biomarcadores en respondedores y no respondedores clínicos a la TRC. Sin embargo los niveles de Il 6 basal mostraron una tendencia estadística a ser más bajos en respondedores.

HFABP discrimina claramente entre pacientes con IC y sanos, y podría ser un biomarcador útil en la detección objetiva de los pacientes con deterioro funcional y metabólico más avanzado.

PICP, un marcador de fibrosis, podría ser útil como predictor de eventos en pacientes con ICC.

En base a estos hallazgos, consideramos que este trabajo sienta las bases para continuar estudiando el perfil de tres nuevos marcadores experimentales: Il 6, PICP y HFABP, en el ámbito de la IC y la TRC. Será necesario evaluar si los resultados de este estudio pueden ser reproducidos y mejorados en un grupo más numeroso de pacientes con IC avanzada y candidatos a TRC para sacar conclusiones categóricas al respecto y eventualmente trasladarlos a la práctica clínica habitual con nuestros pacientes.

Fe de erratas:

Página 35: donde dice “tabla 7” debe decir “tabla 8”

Página 41: donde dice “tabla 5” debe decir “tabla 7”

Página 51: donde dice “Los niveles de PICP en el suero de nuestra población de pacientes en situación basal fueron más *bajos...*” debe decir “Los niveles de PICP en el suero de nuestra población de pacientes en situación basal fueron más *elevados...*”

Página 52: donde dice “tabla 7” debe decir “tabla 13”

BIBLIOGRAFIA

Reference List

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC et al. The epidemiology of heart failure. *Eur.Heart J* 1997;18(2):208-25.
2. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur.Heart J* 2001;22(8):623-6.
3. Graves EJ, Gillum BS. 1994 summary: National Hospital Discharge Survey. *Adv.Data* 1996(278):1-12.
4. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N.Engl.J Med* 2003;348(20):2007-18.
5. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clin.Cardiol* 2000;23(3 Suppl):III6-10.
6. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N.Engl.J Med* 1987;316(23):1429-35.
7. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N.Engl.J Med* 1992;327(10):685-91.
8. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N.Engl.J Med* 1996;334(21):1349-55.
9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N.Engl.J Med* 1999;341(10):709-17.
10. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13.
11. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362(9386):759-66.
12. Hauptman PJ, O'Connor KJ. Procurement and allocation of solid organs for transplantation. *N.Engl.J Med* 1997;336(6):422-31.

13. **Gras D, Mabo P, Tang T, Luttikuis O, Chatoor R, Pedersen AK et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. Pacing Clin.Electrophysiol. 1998;21(11 Pt 2):2249-55.**
14. **Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. Eur.J Heart Fail. 2002;4(3):311-20.**
15. **Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N.Engl.J Med 2004;350(21):2140-50.**
16. **Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N.Engl.J Med 2005;352(15):1539-49.**
17. **Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, Garcia-Bolao I, Fernandez-Lozano I, Hernandez-Madrid A et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. Am J Cardiol 2005;95(12):1436-40.**
18. **White JA, Yee R, Yuan X, Krahn A, Skanes A, Parker M et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. J Am Coll.Cardiol 2006;48(10):1953-60.**
19. **Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2006;113(7):969-76.**
20. **Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll.Cardiol 2004;44(9):1834-40.**
21. **Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. Heart 2004;90(10):1110-3.**
22. **Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. Am J Med 2002;113(9):717-22.**
23. **Tanner H, Mohacsi P, Fuller-Bicer GA, Rieben R, Meier B, Hess O et al. Cytokine activation and disease progression in patients with stable moderate chronic heart failure. J Heart Lung Transplant. 2007;26(6):622-9.**
24. **Schwartzkopff B, Fassbach M, Pelzer B, Brehm M, Strauer BE. Elevated serum markers of collagen degradation in patients with mild to moderate dilated cardiomyopathy. Eur.J Heart Fail. 2002;4(4):439-4.**

25. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Diez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll. Cardiol* 2004;43(11):2028-35.
26. Kubanek M, Malek I, Bytesnik J, Fridl P, Riedlbauchova L, Karasova L et al. Decrease in plasma B-type natriuretic peptide early after initiation of cardiac resynchronization therapy predicts clinical improvement at 12 months. *Eur. J Heart Fail.* 2006;8(8):832-40.
27. Lellouche N, De Diego C, Cesario DA, Vaseghi M, Horowitz BN, Mahajan A et al. Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(2):242-6.
28. Garcia-Bolao I, Macias A, Lopez B, Gonzalez A, Gavira JJ, Azcarate P et al. A biomarker of myocardial fibrosis predicts long-term response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll. Cardiol* 2006;47(11):2335-7.
29. Michelucci A, Ricciardi G, Sofi F, Gori AM, Pirolo F, Pieragnoli P et al. Relation of inflammatory status to major adverse cardiac events and reverse remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail.* 2007;13(3):207-10.
30. Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin. Chem.* 2006;52(1):19-29.
31. Pelsers MM, Chapelle JP, Knapen M, Vermeer C, Muijtjens AM, Hermens WT et al. Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin. Chem.* 1999;45(3):441-3.
32. Goto T, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Sato K, Ueda R et al. Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure. *Heart* 2003;89(11):1303-7.
33. Arimoto T, Takeishi Y, Shiga R, Fukui A, Tachibana H, Nozaki N et al. Prognostic value of elevated circulating heart-type fatty acid binding protein in patients with congestive heart failure. *J Card Fail.* 2005;11(1):56-60.
34. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takahashi T, Okuyama H, Takabatake N et al. Combination of heart-type fatty acid binding protein and brain natriuretic peptide can reliably risk stratify patients hospitalized for chronic heart failure. *Circ. J* 2005;69(8):922-7.
35. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O et al. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J Card Fail.* 2007;13(2):120-7.

36. Pelsers MMAL. Plasma fatty acid binding protein outperforms troponin – T as a sensitive marker for minor myocardial injury in chronic heart failure and unstable angina; in "Fatty acid binding protein as plasma marker of tissue injury". [dissertation]. Maastricht, The Neatherlands: Maastricht University; 2004.
37. Le Grice I, Pope A, Smaill B. The architecture of the heart: myocyte organization and the cardiac extracellular matrix. Intersititial fibrosis in heart failure. Springer Science + Business media ed. Francisco J.Villarreal; 2005. p. 3-21.
38. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. J Am Coll.Cardiol 1989;13(7):1637-52.
39. Judgutt B. Extracellular matrix and cardiac remodeling. In: Francisco J.Villarreal, editor. Architecture of the normal and remodelled heart", in "Intersititial fibrosis in heart failure. 2005. p. 23-56.
40. Chapman E. Matrix metalloproteinases and myocardial remodeling. In: Francisco J.Villarreal, editor. Section III "Pathophysiology of cardiac remodelling and fibrosis", in "Intersititial fibrosis in heart failure". Springer Science + Business media ed. 2005. p. 181-96.
41. Diez J. Serum markers of fibrillar collagen metabolism in cardiac diseases. In: Francisco J.Villarreal, editor. In Section II "Diagnostic tools for the identification of myocardial fibrosis and changes in ventricular mechanics", in "Intersititial fibrosis in heart failure". Springer Science + Business media ed. 2005. p. 101-13.
42. Garcia-Bolao I, Lopez B, Macias A, Gavira JJ, Azcarate P, Diez J. Impact of collagen type I turnover on the long-term response to cardiac resynchronization therapy. Eur.Heart J 2008;29(7):898-906.
43. Querejeta R, Varo N, Lopez B, Larman M, Artinano E, Etayo JC et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. Circulation 2000;101(14):1729-35.
44. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. Circulation 2000;102(22):2700-6.
45. Poulsen SH, Host NB, Egstrup K. Long-term changes in collagen formation expressed by serum carboxyterminal propeptide of type-I procollagen and relation to left ventricular function after acute myocardial infarction. Cardiology 2001;96(1):45-50.
46. Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Martinez Ubago JL et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of

- hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004;110(10):1263-8.
47. Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105(21):2512-7.
 48. Laviades C, Varo N, Fernandez J, Mayor G, Gil MJ, Monreal I et al. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation* 1998;98(6):535-40.
 49. Diez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ, Monreal I. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995;91(5):1450-6.
 50. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur.J Heart Fail.* 2009;11(9):811-7.
 51. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112(11):1580-6.
 52. Palmieri V, Dahlof B, DeQuattro V, Sharpe N, Bella JN, de Simone G et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *J Am Coll.Cardiol* 1999;34(5):1625-32.
 53. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;121(18):1985-91.
 54. Verhaert D, Grimm RA, Puntawangkoon C, Wolski K, De S, Wilkoff BL et al. Long-term reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy: results of extended echocardiographic follow-up. *J Am Coll.Cardiol* 2010;55(17):1788-95.
 55. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116(11):1242-9.