

UNIVERSIDAD DE NAVARRA

FACULTAD DE MEDICINA



**ESTUDIO DEL PAPEL FISIOPATOLÓGICO Y
PRONÓSTICO DE LOS MARCADORES DEL
METABOLISMO DEL COLÁGENO EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA CARDIACA SISTÓLICA
SOMETIDOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN
CARDIACA.**

**Memoria presentada por Pedro María Azcárate Agüero
para optar al grado de Doctor en Medicina**

Pamplona 2009

Dpto de Cardiología y Cirugía cardiovascular
Clínica Universitaria de Navarra

Servicio de Publicaciones de la Universidad de Navarra

ISBN 84-8081-068-8

Doctor Javier Díez Martínez, catedrático de medicina cardiovascular, facultad de medicina director del área de fisiopatología cardiovascular, centro para la investigación médica aplicada, consultor del departamento de cardiología y cirugía cardiovascular, Clínica Universidad de Navarra.

Certifica que el siguiente trabajo: “ESTUDIO DEL PAPEL FISIOPATOLÓGICO Y PRONÓSTICO DE LOS MARCADORES DEL METABOLISMO DEL COLÁGENO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA SISTÓLICA SOMETIDOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA”, presentado por Pedro María Azcárate Agüero, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentado para optar al grado de doctor.

Firmado: Javier Díez Martínez

Doctor Ignacio García Bolao, profesor de cardiología, facultad de medicina, consultor del departamento de cardiología y cirugía cardiovascular, Clínica Universidad de Navarra.

Certifica que el siguiente trabajo: “ESTUDIO DEL PAPEL FISIOPATOLÓGICO Y PRONÓSTICO DE LOS MARCADORES DEL METABOLISMO DEL COLÁGENO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA SISTÓLICA SOMETIDOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA”, presentado por Pedro María Azcárate Agüero, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentado para optar al grado de doctor.

Firmado: Ignacio García Bolao

Deo omnis gloria.

A mi familia por tantos años de amor y sacrificio.

**Wendi soy muy feliz contigo en nuestro árbol, en el país de
nunca jamás, nos vemos como siempre esta noche.**

Agradecimientos

Sin la formación académica y humana que he recibido en la Universidad de Navarra, este trabajo no hubiera sido posible.

Muchas gracias al Dr. García Bolao por su constante apoyo, has sido un maestro durante todos estos años.

Muchas gracias también al Dr. Díez, sobre todo por ser capaz de transmitirme su pasión por la fibrosis miocárdica.

Al Dr. Barba gracias por su amistad, cariño y apoyo.

Al Dr. Buruaga, al Dr. Alegría y al Dr Rábago muchas gracias por transmitirme vuestra pasión por curar.

A las enfermeras y auxiliares del Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, muchas gracias.

Sin Begoña López y Arancha González nos hubiéramos perdido antes de llegar a la meta.

A Juana Merino y al Departamento de Inmunología, porque los inicios con un buen empujón siempre son menos duros.

A mis compañeros y amigos Alfonso Macias, Juanjo Gavira, Alberto Cordero, Eduardo Alegría, José Moreno, Moisés Rodríguez, Gorka Bastarrika y muy especialmente a Sara Castaño, gracias por aguantarme y por ayudarme a ser mejor persona. Sin vuestra generosidad este trabajo hubiera sido imposible.

Al resto de compañeros y amigos de la Clínica Universidad de que por fortuna son muchos y buenos, en especial a Adriana por ayudarme en la recta final.

A Jesús Rafael Martínez y a toda su familia, gracias por su constante apoyo y por sus buenos consejos.

A Jesús Pueyo y Agnes Díaz gracias por darme buenos consejos cuando los necesitaba.

A mi abuela Nina y a Carlos Ucelay por sus constantes oraciones para que esta tesis saliera adelante.

A mis padres y a mi hermana Tone, que fácil es aprender a amar cuando uno ha recibido tanto amor.

A mi mujer Lola y mis hijos Pedro, Carmén, Javier, Antonio y María, sin ellos nada de esto tendría sentido.

Abreviaturas

AV: aurículoventricular.

CITP: telopéptido C-terminal del procolágeno tipo I.

DTD: diámetro telediastólico.

DTI: Doppler tisular.

DTS: diámetro telesistólico.

FE: fracción de eyección.

MEC: matriz extracelular.

MMP: metaloproteinasa de matriz.

PICP: propéptido C-terminal del procolágeno tipo I.

PPEAo: tiempo preeyectivo aórtico.

PPEPulm: tiempo preeyectivo pulmonar.

RSL: retraso septo-pared lateral.

S-PP: septo-paredposterior.

TRC: terapia de resincronización cardiaca.

TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho.

TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo.

VI: ventrículo izquierdo.

VD: ventrículo derecho.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. ALTERACIONES ELECTROMECÁNICAS DEL CORAZÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA	14
1.1 Trastornos de la conducción en la insuficiencia cardiaca	14
1.2 Efectos nocivos de la asincronía	14
1.3 Valoración de la asincronía.	16
2. LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	18
2.1 Mecanismos de acción	20
2.1.1 Mejoría del llenado ventricular izquierdo	20
2.1.2 Mejoría en la sincronía de la contracción ventricular	21
2.1.3 Mejoría del grado de regurgitación mitral	22
2.2 Beneficios hemodinámicos agudos	23
2.3 Efectos clínicos a largo plazo	24
2.4 Remodelado inverso del ventrículo izquierdo	26
2.5 El problema de la no respuesta	26
2.6 Indicaciones actuales de la terapia de resincronización cardiaca	27
3. FISIOPATOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL COLÁGENO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA	30
3.1 Aspectos generales del metabolismo del colágeno	30
3.1.1 Metaloproteasas de matriz y su inhibidor tisular	34
3.2 Patrones histológicos resultantes de las alteraciones del metabolismo del colágeno en el miocardio.	35
3.3 Impacto de la fibrosis miocárdica sobre la función cardiaca.	36
3.3.1 Disfunción ventricular	36
3.3.2 Alteraciones del flujo sanguíneo miocárdico	37
3.3.3 Arritmias ventriculares	37
3.3.4 Papel de las metaloproteasas de matriz en el remodelado ventricular.	37
3.4 Marcadores bioquímicos del metabolismo miocárdico del colágeno.	38
3.4.1 Propéptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I	38
3.4.2 Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I	40

3.4.3 Metaloproteasa de matriz tipo I o colagenasa (MMP-1) y el inhibidor tisular de las metaloproteasas de matriz tipo I (TIMP-1)	41
--	----

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

43

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	45
1.1 Aspectos éticos	45
1.2 Diseño del estudio	45
1.3 Definición de los grupos	46
2. IMPLANTE DEL DISPOSITIVO	47
3. EVALUACIÓN DE LA CLASE FUNCIONAL	48
3.1 Cuestionario de la calidad de vida (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)	48
3.2 Test de la marcha durante 6 minutos	48
4. ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO	48
4.1 Obtención de los diámetros y volúmenes del ventrículo izquierdo	49
4.2 Obtención de parámetros de función diastólica	49
4.3 Medición de los parámetros de asincronía	50
4.3.1 Asincronía intraventricular	50
4.4 Valoración del índice Tei	50
5. ESTUDIO BIOQUÍMICO	52
5.1 Obtención de la muestra sanguínea	52
5.2 Determinación de las concentraciones séricas de los marcadores bioquímicos del metabolismo del colágeno	52
5.2.1 Propéptido C-terminal del procolágeno tipo I (PICP)	52
5.2.2 Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTIP)	53
5.2.3 Metaloproteinasa de matriz tipo 1 (MMP-1)	54
5.2.4 Inhibidor tisular de la MMP-1 (TIMP-1)	54
5.2.5 Metaloproteinasa de matriz tipo 2 (MMP-2)	55
5.2.6 Metaloproteinasa de matriz tipo 9 (MMP-9)	56
5.3 Determinación del fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral	56

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	57
--------------------------------	-----------

RESULTADOS

HALLAGOS BASALES

1. CLASIFICACIÓN DE LA RESPUESTA A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA	59
2. PARÁMETROS CLÍNICOS	59
2.1 Parámetros generales	59
2.2 Parámetros electrofisiológicos	62
3. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS	63
4. NT-proBNP	64
5. PÉPTIDOS DERIVADOS DEL METABOLISMO DEL COLÁGENO TIPO I	64
5.1 PICP	64
5.2 CTIP	65
5.3 Cociente PIP/CTIP	66
6. METALOPROTEINASAS DE MATRIZ Y SU INHIBIDOR TISULAR	67
7 ANÁLISIS DE LAS CURVAS ROC	68

HALLAGOS TRAS EL TRATAMIENTO

1. PARÁMETROS CLÍNICOS	70
2. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS	72
2.1 Parámetros de remodelado ventricular izquierdo	72
2.2 Índice Tei	73
2.3 Parámetros de asincronía intraventricular	74
3. NT-proBNP	74
4. PÉPTIDOS DERIVADOS DE METABOLISMO DEL COLÁGENO TIPO I	75
4.1 PICP	75
4.2 CTIP	76
4.3 PICP:CTIP	77

5. METALOPROTEINASAS DE MATRIZ Y SU INHIBIDOR TISULAR	78
5.1 MMP-1	78
5.2 TIMP-1	79
5.3 MMP-1:TIMP-1	80
5.4 MMP-2	81
5.5 MMP-9	82
6. ANÁLISIS DE ASOCIACIONES	83
6.1 Test de los seis minutos y cociente PICP/CITP	83
6.2 Parámetros ecocardiográficos y cociente PICP/CITP	84
6.3 Consistencia de los hallazgos en los pacientes respondedores	85

DISCUSIÓN

1. PARÁMETROS CLÍNICOS	88
1.1 Parámetros clínicos y funcionales	88
2. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS	89
2.1 Parámetros de remodelado ventricular izquierdo	89
2.2 Parámetros de asincronía ventricular	91
2.3 Índice Tei como índice de rendimiento miocárdico.	92
3. PARAMETROS HORMONALES	92
3.1 NT-proBNP	92
4. MARCADORES DEL METABOLISMO MIOCÁRDICO DEL COLÁGENO	93
4.1 Péptidos séricos	94
4.2 Metaloproteinasas de matriz e inhibidor tisular	96
5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	98
6. PERSPECTIVAS	98

CONCLUSIONES

101

BIBLIOGRAFÍA

103

INTRODUCCIÓN

1. ALTERACIONES ELECTROMECAÑICAS DEL CORAZÓN EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

1.1 Trastornos de la conducción en la insuficiencia cardiaca

En la insuficiencia cardiaca crónica con disfunción sistólica se observan con frecuencia alteraciones en la conducción auricular, aurículoventricular, interventricular e intraventricular. En concreto, aproximadamente un tercio de los pacientes con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca sistólica tienen un QRS mayor de 120 ms generalmente bloqueo de rama izquierda¹. También puede ser frecuente encontrar una prolongación del intervalo PR.

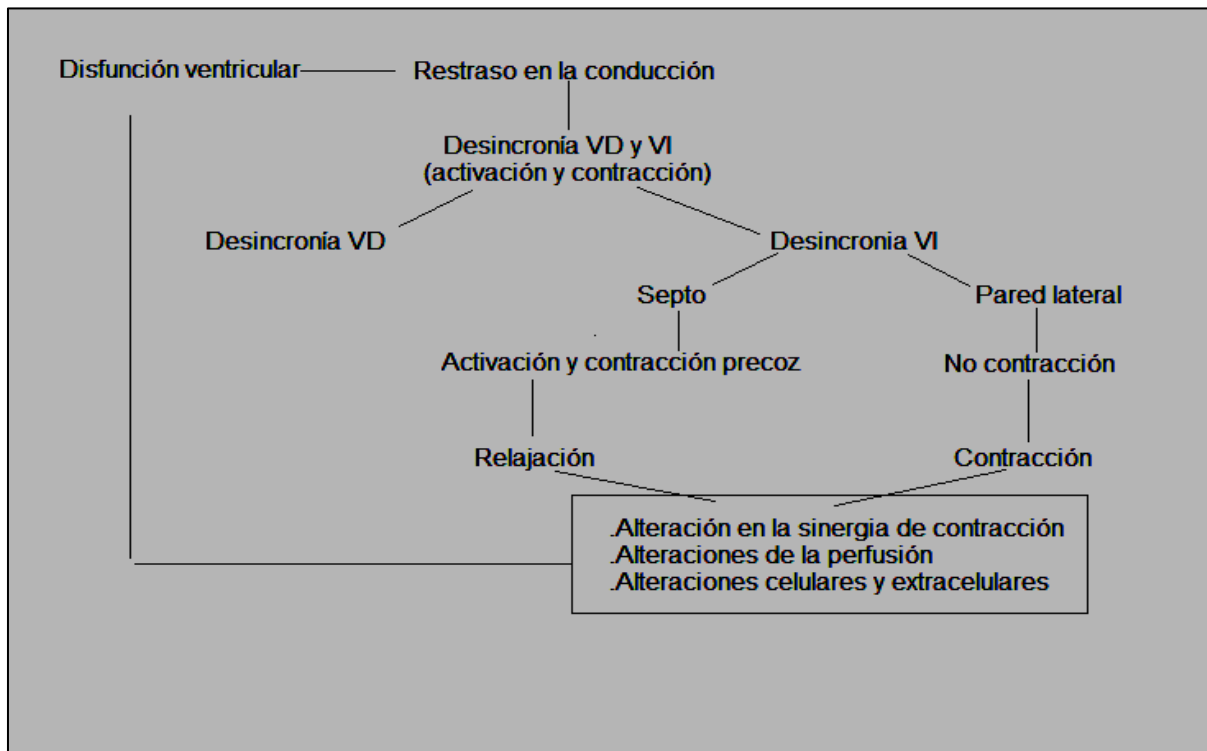
Estudios de mapeo electroanatómico del ventrículo izquierdo y derecho han demostrado que los pacientes con miocardiopatía de origen isquémico y bloqueo de rama tienen un patrón de despolarización ventricular heterogéneo². De forma más consistente los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, bloqueo de rama izquierda y QRS mayor de 150 ms tienen una activación precoz de la pared anterolateral del ventrículo derecho mientras que la activación del ápex o del tracto de salida del mismo suele estar retrasada en 40-50 ms. El tiempo hasta que se empieza a activar la pared lateral del ventrículo izquierdo es de más de 80ms².

1.2 Efectos nocivos de la asincronía

Las consecuencias mecánicas de los trastornos de conducción eléctricos anteriormente descritos contribuyen a empeorar el llenado ventricular, aumentan la duración y severidad de la insuficiencia mitral y producen asincronía en la contracción ventricular lo que produce un empeoramiento aun mayor de la función sistólica y diastólica ventricular izquierda³. Como consecuencia de esta activación anómala, el ventrículo izquierdo se activa a través del septo desde el frente de despolarización que viene del ventrículo derecho⁴. Por lo tanto la cara lateral del

ventrículo izquierdo se contrae después que la cara septal, el patrón de estrés miocárdico se modifica y aumenta el flujo en la cara lateral. Esta despolarización no fisiológica afecta también a cierre y apertura de las válvulas cardiacas, de manera que en el bloqueo completo de rama izquierda se produce un retraso en la apertura y cierre de la válvula aórtica y aunque es mayor el tiempo necesario para que se abra la válvula mitral, puede producirse una apertura telediastólica anormal que condiciona con frecuencia una insuficiencia mitral presistólica.

Figura 1: Fisiopatología de las alteraciones electromecánicas (VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo).



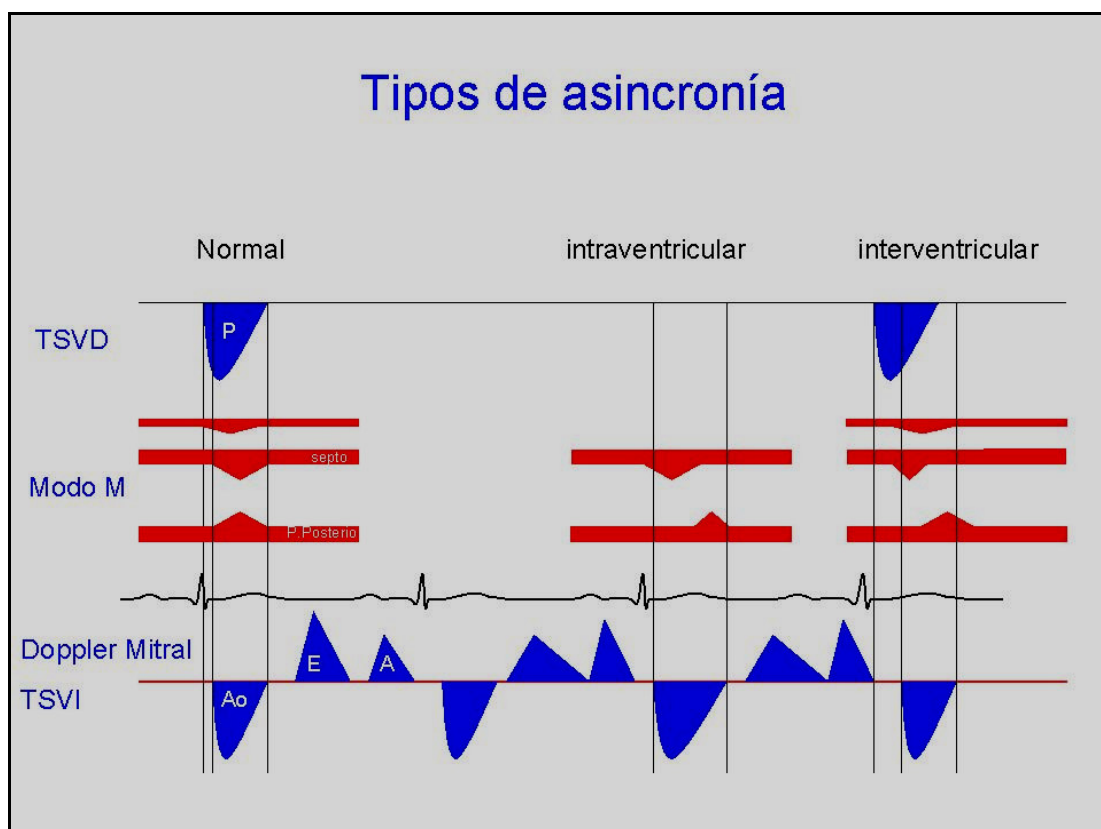
Hay que destacar además que los pacientes con insuficiencia cardiaca y bloqueo de rama izquierda tienen una morbimortalidad mayor que aquellos que no tienen bloqueo de rama izquierda⁵. Ello sugiere que los trastornos de la conducción en pacientes con disfunción ventricular izquierda, considerados durante décadas un epifenómeno, tienen una serie de consecuencias mecánicas (asincronía en la contracción auriculoventricular, intraventricular e interventricular) con efectos

deletéreos desde el punto de vista hemodinámico y pronóstico. Dichas alteraciones pueden ser minimizadas o corregidas con la terapia de resincronización cardiaca (TRC).

1.3 Valoración de la asincronía

El ecocardiograma transtorácico es la exploración de elección para valorar la función ventricular sistólica y diastólica⁶. Además, puede ser de gran ayuda en la identificación de la etiología responsable del cuadro clínico, en el seguimiento de los pacientes y en la evaluación de la asincronía mecánica^{7,8}(Figura 2).

Figura 2: Tipos de asincronía que puede ser medidos con ecocardiografía. (TSVD: Doppler pulsado en el tracto de salida del ventrículo derecho; TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo, P: pulmonar, Ao: aorta).



Son muchos los métodos que se pueden utilizar para medir la presencia de asincronía, los que se usan de forma más frecuente y suelen estar disponibles en la mayoría de los laboratorios de ecocardiografía se resumen en la tabla 1. En negrita están destacados los que son más accesibles y reproducibles.

Objetivo	Método	Medida	Criterio
Asincronía Intra-ventricular (VI)	Modo M DTI	<i>Retraso S-PP</i> Tiempo Inicio,Pico,final	>130msg >40msg
Asincronía Inter-ventricular VD/VI	Doppler pulsado TSVI/TSVD	<i>PPEAo-PPEPulm</i>	>40msg
Retraso eyección VI	Doppler pulsado TSVI	Q-Inicio TSVI	>140msg
Asincronía AV Acortamiento llenado	Doppler pulsado Mitral	Fusión de E-A Tiempo de llenado	Llenado/ciclo <40%
Regurgitación mitral funcional	Jet de regurgitación Doppler continuo	Grado regurgitación IM presistólica	>400msg
Función VI	Bidimensional Doppler continuo	FE dP/dT	Mejoría

Tabla 1: Parámetros de asincronía ecocardiográficos (DTI: Doppler tisular; S-PP: septo pared posterior; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; PPEAo: tiempo preeyectivo aórtico; PPEPulm; tiempo preeyectivo pulmonar; FE: fracción de eyección; AV: aurículoventricular).

2. LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico complejo secundario a alteraciones estructurales o funcionales del corazón que alteran su capacidad de recibir o expulsar sangre⁹. Actualmente se clasifica la insuficiencia cardíaca en estadios con el propósito de establecer medidas terapéuticas antes de que la enfermedad sea irreversible (Figuras 3 y 4).

Figura 3: Tratamiento de los distintos estadios de la IC (IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: betabloqueantes).

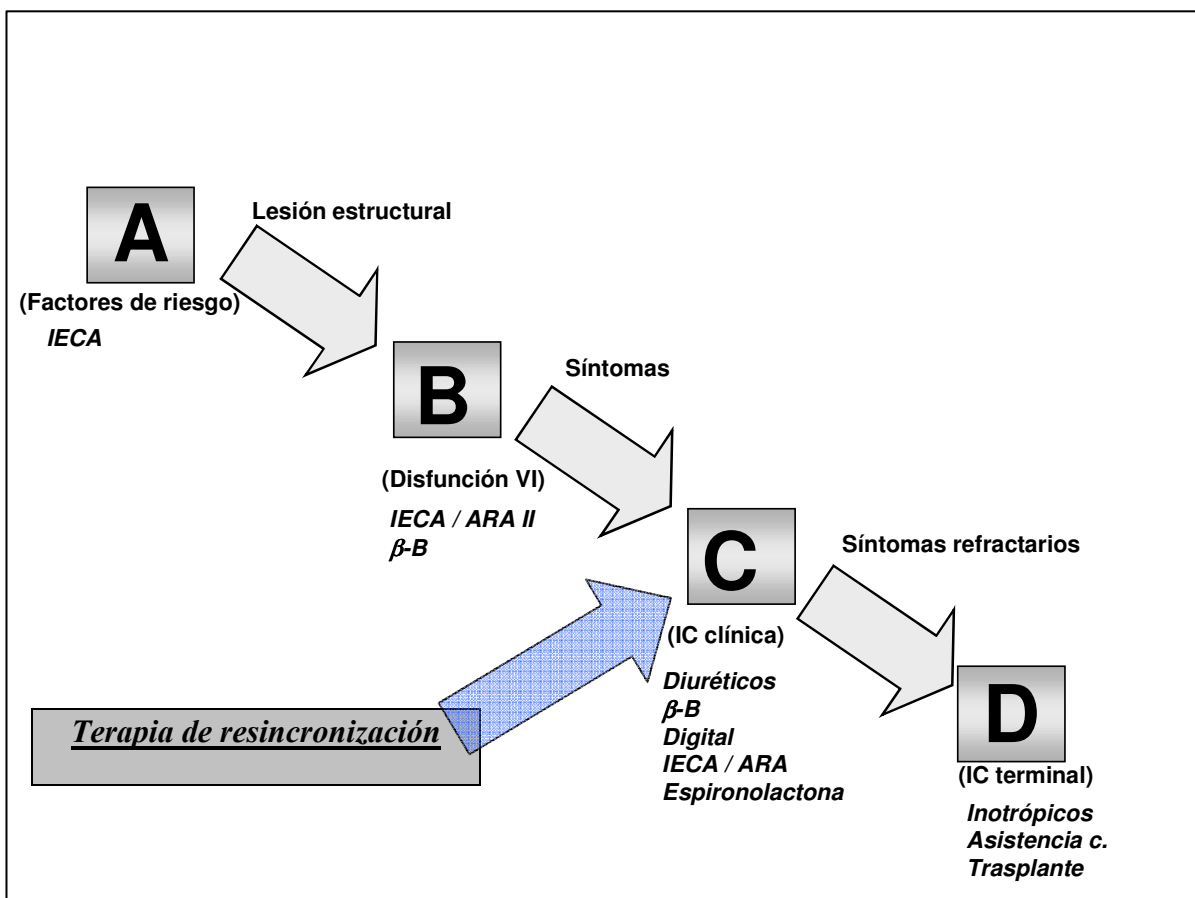
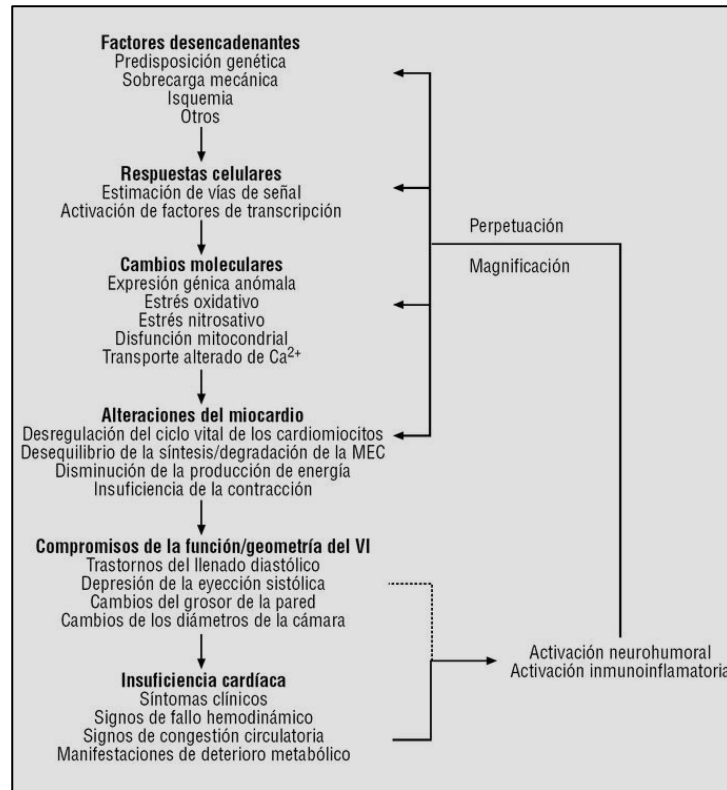


Figura 4: Esquema sobre las distintas fases de la insuficiencia cardíaca (MEC: matriz extracelular; VI: ventrículo izquierdo).



A pesar de los avances registrados en el tratamiento médico de esta enfermedad en las últimas décadas, sigue presentando unas cifras de morbimortalidad elevadas y por eso es necesario el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. La estimulación eléctrica cardíaca en el contexto de la insuficiencia cardíaca congestiva trata de corregir el patrón de activación eléctrica anómalo anteriormente descritos y minimizar sus consecuencias mecánicas.

2.1 Mecanismos de acción

Desde el punto de vista técnico la TRC consiste en la estimulación eléctrica aurículo-biventricular, que permite la corrección de la asincronía AV mediante la normalización del intervalo AV y la corrección de la asincronía interventricular e intraventricular mediante la preexcitación eléctrica de la cara lateral del ventrículo izquierdo. Dicha corrección de los patrones eléctricos tiene una serie de efectos hemodinámicos agudos beneficiosos (Tabla 2). Además, uno de los efectos más consistentes de la terapia de resincronización cardíaca es la disminución de la insuficiencia mitral funcional, muy frecuente en pacientes con dilatación y disfunción ventricular izquierda y trastornos de la conducción intraventricular. La disminución de la insuficiencia mitral, tanto en su componente presistólico como sistólico, contribuye al beneficio clínico de la TRC. Es importante recalcar que estos efectos beneficiosos observados en estudios hemodinámicos agudos, incrementan la eficacia de la sístole, optimizan la función diastólica y se acompañan de una disminución en la frecuencia cardíaca y en el consumo miocárdico de oxígeno¹⁰, lo cual es importante desde el punto de vista mecánico energético y pronóstico.

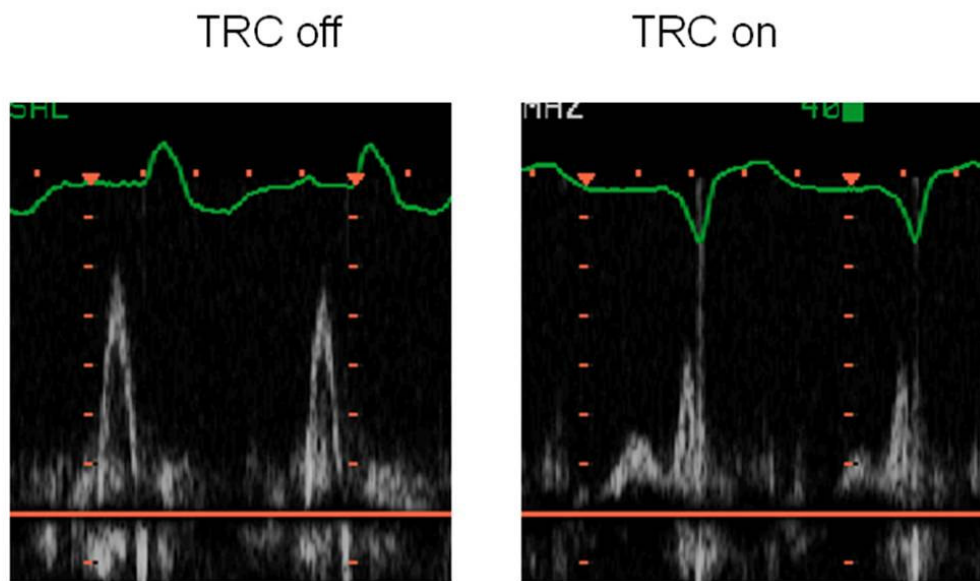
2.1.1 Mejoría del llenado ventricular izquierdo

Un intervalo AV mecánico prolongado se ve frecuentemente en pacientes con insuficiencia cardíaca. Este retraso en la conducción AV provoca una reducción del llenado activo y pasivo y la aparición de un gradiente ventrículoauricular que induce una insuficiencia mitral presistólica¹¹. Esto ocurre incluso en presencia de una conducción eléctrica AV normal¹², ya que los tiempos eléctricos y mecánicos pueden ser diferentes. Por eso el intervalo electromecánico puede observarse prolongado aun en presencia de un intervalo AV normal en el electrocardiograma de superficie.

Por lo tanto en presencia de un intervalo AV prolongado y/o asincronía intraventricular, la activación ventricular está retrasada pero la auricular no. Así el llenado pasivo ventricular izquierdo y el activo pueden producirse a la vez,

provocando una disminución del flujo transvalvular mitral y de la precarga del ventrículo izquierdo¹³. Esto normalmente se caracteriza en ecocardiografía transtorácica como una fusión de las ondas E y A en el Doppler pulsado transmitral. (figura 4) Mediante ésta se observa que tras la implantación del dispositivo desaparece la fusión de las ondas E y A y se alarga el flujo de llenado transmitral.

Figura 4: En la imagen de la izquierda se observa como con el dispositivo apagado el paciente presentaba una fusión de las ondas E y A. Tras activar el dispositivo dicha fusión desaparece (imagen de la derecha).



2.1.2 Mejoría en la sincronía de la contracción ventricular

En los pacientes con asincronía ventricular no solo se produce una activación retardada del ventrículo izquierdo respecto al derecho (asincronía interventricular), sino que además se produce una contracción retrasada de la pared lateral del ventrículo izquierdo de manera que cuando ésta se contrae, el septo ya se está relajando (asincronía intraventricular). Dicho fenómeno empeora la eficacia de la contracción ventricular izquierda y produce un aumento de la tensión parietal con el consecuente aumento del consumo miocárdico de oxígeno¹⁴. Además, los músculos papilares de la válvula mitral tampoco se contraen de forma simultánea, lo que empeora la eficacia del cierre valvular mitral y aumenta el grado de regurgitación

mitral. Dicha alteración en los patrones fisiológicos de contracción y relajación pueden provocar una variación en los patrones de estrés parietal. Los cambios en los patrones de estrés parietal producen a su vez una redistribución del flujo miocárdico de oxígeno y en último termino a una activación de una serie de genes que producen cambios a nivel cardiomiocitario y extracelular que conducen a un remodelado ventricular patológico.

La TRC corrige estos defectos al preexcitar la pared libre del ventrículo izquierdo¹⁵ mejorando por tanto la coordinación en la contracción ventricular izquierda, con el consiguiente aumento del volumen sistólico y disminuyendo el grado de insuficiencia mitral. Parece que esta mejoría depende del lugar donde se este estimulando el ventrículo izquierdo de manera que la colocación del electrodo en la zona media de la cara lateral del ventrículo izquierdo produce el máximo beneficio en estos pacientes¹⁶.

2.1.3 Mejoría del grado de regurgitación mitral

Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen frecuentemente insuficiencia mitral moderada o severa¹⁷. Cuando se retrasa la activación de la pared lateral del ventrículo izquierdo, como en el caso de la presencia de bloqueo de rama izquierda, se pueden empeorar los efectos de la distorsión geométrica que presentan los pacientes con miocardiopatía dilatada y se reduce aun más la eficacia del cierre valvular mitral¹⁸. Y es que la despolarización enlentecida del ventrículo izquierdo en estos pacientes aumenta la asincronía en la contracción, particularmente entre el septo (músculo papilar anterior) y la pared lateral (músculo papilar posterior). Por lo tanto la activación tardía de la cara lateral del ventrículo izquierdo puede influir de forma adversa en la secuencia temporal necesaria para que en la sístole ventricular los musculos papilares y las cuerdas tendíneas tengan la tensión necesaria para evitar la fuga de sangre hacia la aurícula.

Además, la adecuada función de la válvula mitral también depende de la contracción sincronizada auricular y ventricular. Como ya se ha mencionado anteriormente, en presencia de un intervalo AV prolongado y/o asincronía

intraventricular el cierre de la válvula mitral puede no ser completo debido a que la contracción ventricular no se produce inmediatamente después de la sístole auricular. Si el tiempo transcurrido entre la contracción de las dos cámaras es lo suficientemente grande se produce un gradiente ventriculoauricular que produce insuficiencia mitral presistólica^{13,19}. La TRC también actúa a estos dos niveles sincronizando la contracción auricular y ventricular corrigiendo la insuficiencia mitral presistólica y disminuyendo la insuficiencia mitral sistólica al coordinar la función de los músculos papilares y disminuir la dilatación ventricular izquierda.

2.2 Beneficios hemodinámicos agudos

El beneficio hemodinámico agudo observado tras la terapia de resincronización está relacionado fundamentalmente con su capacidad para incrementar los tiempos de llenado del ventrículo izquierdo, con su efecto corrector del retraso en la contracción septo-lateral (la desincronía intraventricular) y con su capacidad para reducir la insuficiencia mitral (tabla 2).

Tabla 2. Efectos hemodinámicos agudos de la TRC.

Efectos hemodinámicos agudos de la terapia de resincronización cardíaca
<ul style="list-style-type: none">• Incremento en el índice cardíaco• Incremento en la presión arterial diferencial• Incremento en el dp/dt máximo ventricular izquierdo• Disminución de las resistencias vasculares sistémicas• Disminución de la presión capilar pulmonar• Disminución de la onda V en insuficiencia mitral

2.3 Efectos clínicos a largo plazo

Los primeros estudios con seguimiento clínico que evaluaron esta terapia se publicaron a finales de los años 90^{20,21}. Estos estudios demostraron una mejoría en la fracción de eyección, la clase funcional NYHA, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida²². Ensayos clínicos de estimulación biventricular que realizaron poco tiempo después por Foster y colaboradores y Saxon y colaboradores en 29 pacientes con disfunción ventricular izquierda sometidos a cirugía cardiaca, también demostraron resultados clínicos positivos^{23, 24}. Los resultados fueron prometedores ya que de forma consistente los pacientes mejoraban en su capacidad de ejercicio, la clase funcional NYHA y su gasto cardiaco^{25, 26}.

Posteriormente, distintos ensayos clínicos han evaluado la seguridad, eficacia y los efectos a largo plazo de la terapia de resincronización cardiaca. Estos estudios incluyen: Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF)^{27,28}; the Insync Trial²⁹; the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study (MUSTIC)^{30,31,32}; the Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)³³; MIRACLE Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD)³⁴, VIGOR CHF (Guidant St. Paul, MN); VENTAK CHF (Guidant)/CONTAK CD (Guidant) Trials; the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial³⁵ y the Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE HF)³⁸(tabla 3).

Dichos estudios³⁶ demostraron escalonadamente que la TRC era segura y factible técnicamente mediante un abordaje percutáneo, que mejoraba el estatus funcional y la calidad de vida, que disminuía el número de hospitalizaciones y que además, remodelaba inversamente el ventrículo izquierdo. Por último, dos grandes ensayos multicéntricos, los estudios COMPANION y CARE-HF demostraron el efecto beneficioso de la terapia de resincronización sobre la mortalidad total a largo plazo en pacientes con disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca avanzada en grados NYHA III ó IV y signos de desincronía, comúnmente detectados por una prolongación en la duración del complejo QRS > 120 milisegundos.

En resumen la TRC ha demostrado una inequívoca mejoría de la clase funcional y del consumo máximo de oxígeno, una disminución en el número de ingresos hospitalarios por descompensación de la enfermedad, una disminución de la mortalidad total y de origen cardiovascular.

Tabla 3: Mortalidad de cualquier origen y por insuficiencia cardiaca en estudios de TRC aleatorizados y controlados (FE: fracción de eyección; Tto opt: tratamiento óptimo; DAI: desfibrilador automático implantable).

<i>Estudio</i>	<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>Diseño</i>	<i>Mortalidad por IC</i>	<i>Mortalidad por cualquier causa</i>
MUSTIC	FE<35%, QRS>150ms, NYHA III-IV, Tto opt.	58	Cruzado, ciego, Tto opt vs TRC		OR 3.11 (IC 95% 0.12-79.4)
MIRACLE	FE<35%, QRS≥130ms, NYHA III-IV Tto opt.	532	Doble ciego Tto opt vs TRC	RR 0.60 (IC 95% 0.37-0.96)	RR 0.73 (IC 95% 0.34-154)
MIRACLE ICD	FE<35%; QRS≥120ms, NYHA II-IV, Tto opt.	554	Doble ciego DAI vs D- TRC	OR 0.61 (IC 95% 0.2-1.71)	OR 0.85 (IC 95% 0.41-1.75)
Contak CD	FE<35%, QRS≥120ms, NYHA II-IV, Tto opt.	490	Doble ciego ICD vs D- TRC	OR 0.44 (IC 95% 0.13-1.43)	OR 0.67 (IC 95% 0.31-1.48)
COMPANION	FE<35%, QRS≥120ms, NYHA III-IV, Tto opt.	1520	Abierto Tto opt vs TRC. Tto opt vs D-TRC	RR 0.66 (IC 95% 0.53-0.87) RR 0.60 (IC 95% 0.49-0.75)	RR 0.76 (IC 95% 0.58-1.01) RR 0.64 (IC 95% 0.48-0.86)
CARE-HF	FE<35%.QRS ≥120ms, NYHA III-IV, Tto opt.	813	Abierto Tto opt vs CRT		RR 0.64 (IC 95% 0.48-1.18)

2.4 Remodelado inverso del ventrículo izquierdo

La TRC provoca a medio-largo plazo una mejora de la función y geometría ventricular izquierda compatible con un remodelado cardiaco inverso³⁷, un potente predictor pronóstico en insuficiencia cardiaca. En este sentido, diversos estudios han demostrado que la TRC disminuye los diámetros y volúmenes telesistólicos y telediastólicos y mejora la fracción de eyección del ventrículo izquierdo cuando se compara con el mejor tratamiento farmacológico disponible. Este efecto es muy precoz y puede apreciarse ya desde los primeros meses del inicio del tratamiento, es mantenido, e independiente del tratamiento médico. Su magnitud es similar a la obtenida con otros tratamientos para la insuficiencia cardiaca que mejoran el remodelado, como los betabloqueantes.

2.5 El problema de la no respuesta

Una de las limitaciones de la TRC radica en el hecho de que no todos los pacientes tratados obtienen beneficio en cuanto a mejoría de sus síntomas. La mayor parte de los estudios aleatorizados han detectado un porcentaje de entre el 20 al 30% de pacientes que no mejoran o lo hacen de manera subóptima. Son los denominados “no-respondedores”.

Pese a que el fenómeno de la ausencia de respuesta a la resincronización es un problema complejo y probablemente multifactorial, algunos autores consideran que una de las posibles causas radica en que los criterios de selección actuales, singularmente el empleo de la duración del complejo QRS como marcador de desincronía, son relativamente endebles. En este sentido, hay una corriente de opinión que aboga por el empleo de otros marcadores de desincronía mecánica (especialmente parámetros ecocardiográficos). Si bien es cierto que en cerca del 30% de los pacientes con complejo QRS superior a 120 milisegundos no se detecta asincronía mecánica significativa, no es menos cierto que el valor del marcador de desincronía aceptado actualmente, la anchura del QRS, aún con sus limitaciones, está refrendado por varios sólidos estudios aleatorizados que han incluido varios miles de pacientes. Por el contrario, el valor de otros parámetros de asincronía

derivados de técnicas de imagen, han sido estudiados en pequeños estudios observacionales, en muchos casos no aleatorizados, y que han incluido a pocos centenares de pacientes. El estudio PROSPECT ha puesto de manifiesto la debilidad de estos métodos en la predicción la respuesta a la TRC y en su reproducibilidad¹⁰⁴.

Existen otras causas potenciales que pueden justificar este porcentaje de no respondedores. En primer lugar está claro que la imposibilidad de implantar correctamente el dispositivo llevará consigo la imposibilidad de realizar TRC pero hoy en día con el material de implantación disponible esto constituye un porcentaje muy bajo de pacientes, alrededor del 5% según diferentes series. En segundo lugar una colocación inadecuada del electrodo ventricular izquierdo o la imposibilidad de estimular el miocardio a través del dispositivo puede llegar a suceder en un 20% de los pacientes^{38,39}. En tercer lugar, otras causas como el tipo y la severidad de asincronía, el tipo de miocardiopatía, la extensión de la escara miocárdica tras un IAM, el grado de regurgitación mitral o el grado de dilatación ventricular, podrían explicar en mayor o menor medida la no respuesta a la TRC.

2.6 Indicaciones actuales de la terapia de resincronización cardiaca

Globalmente, los beneficios clínicos de la TRC han sido probados de manera muy consistente en varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados, realizados durante la década de los años 90, que incluyeron a una población de más de 4500 pacientes con características clínicas homogéneas y seguimientos superiores al año (Tabla 4). Tan sólida evidencia fue progresivamente recogida por las guías actuación clínica de las principales sociedades científicas a ambos lados del Atlántico. Desde el año 2002⁴⁰, las guías de práctica clínica tanto europeas como americanas aceptan la TRC como un tratamiento probadamente eficaz para pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria en grado funcional III ó IV de la NYHA de cualquier etiología, disfunción sistólica ventricular izquierda con fracción de eyección inferior a 0.35, y signos de asincronía comúnmente detectados como una prolongación de la anchura del complejo QRS (Tabla 5).

TABLA 4: Criterios de inclusión de los principales ensayos clínicos aleatorizados de resincronización.

	Criterio de insuficiencia cardiaca (Clase NHYA)	Criterio de disfunción ventricular izquierda (FE)	Criterio de asincronía
MUSTIC	III	$\leq 0,35$	QRS >150
MUSTIC AF	III	$\leq 0,35$	QRS >200
PATH CHF	III-IV	$\leq 0,35$	QRS ≥ 120
PATH CHF II	III-IV	$\leq 0,35$	QRS ≥ 120
MIRACLE	III-IV	$\leq 0,35$	QRS ≥ 130
MIRACLE-ICD	III-IV	$\leq 0,35$	QRS ≥ 130
CONTAK CD	II-IV	$\leq 0,35$	QRS ≥ 120
MIRACLE ICD II	II	$\leq 0,35$	QRS ≥ 130
COMPANION	III-IV	$\leq 0,35$	QRS ≥ 120
CARE HF	III-IV	$\leq 0,35$	QRS 120-149 + Eco QRS > 150

Desde el año 2005⁴¹, las Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca tanto de la Sociedad Americana de Cardiología como de la Sociedad Europea de Cardiología otorgan una indicación de Clase I (*condición para la que existe un acuerdo general en la comunidad científica de que una determinada terapia es beneficiosa o efectiva*), con un nivel de evidencia A (*datos obtenidos sobre la base de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o bien sobre la base de metaanálisis*) para el tratamiento de los síntomas de insuficiencia cardiaca y con un nivel de evidencia B (*evidencias obtenidas a partir de un único ensayo clínico aleatorizado o basadas en ensayos no aleatorizados*). Esta indicación es aplicable a la población anteriormente descrita, requiriéndose además el criterio adicional de la presencia de ritmo sinusal en las recomendaciones de las guías americanas, y debe llevarse a cabo desde el estadio C de la enfermedad.

Más recientemente, en el año 2007, la Sociedad Europea de Cardiología publicó sus Guías de Práctica Clínica en Estimulación Cardiaca y Terapia de Resincronización. Sobre la base de criterios de inclusión muy semejantes a los previamente descritos y que son resumidos en la tabla 5, se otorga una indicación clase I con nivel de evidencia A a la terapia de resincronización aislada (exclusivamente con marcapasos) para disminuir la morbilidad y la mortalidad, y

una indicación clase I con nivel de evidencia B a la terapia de resincronización asociada a desfibrilador implantable en pacientes con una razonable expectativa de vida.

Tabla 5: Selección de candidatos a TRC.

Características de los pacientes en los cuales el empleo de la TRC tiene un gran soporte según grandes estudios aleatorizados
<ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia cardiaca NYHA III y IV• Fracción de eyección ventricular izquierda < 0.35• QRS > 120 ms• Miocardiopatía dilatada o isquémica• Ritmo sinusal• Tratamiento farmacológico óptimo

Por todo ello, a día de hoy, la terapia de resincronización se considera un estándar de tratamiento de la insuficiencia cardiaca en este subgrupo de pacientes.

3. FISIOPATOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL COLÁGENO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

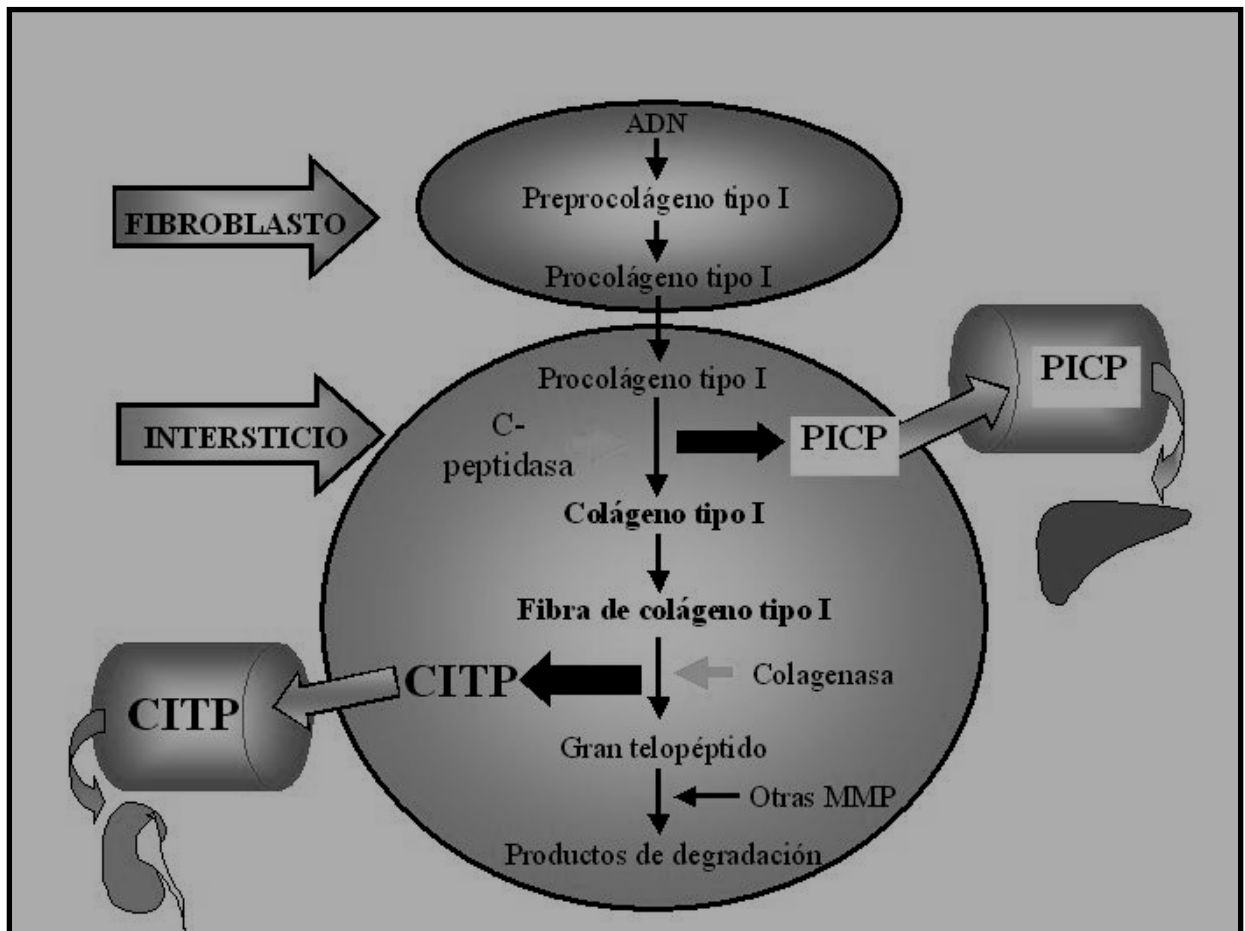
3.1 Aspectos generales del metabolismo del colágeno

La familia de las proteínas del colágeno es omnipresente en todo el cuerpo. Los miembros más frecuentes de esta familia son el colágeno fibrilar tipo I y tipo III. Éstos tienen una estructura tridimensional que proporciona estabilidad al parenquima y a los vasos⁴². Estas proteínas determinan la elasticidad y la resistencia de los distintos tejidos. La evidencia en las últimas décadas ha identificado la naturaleza dinámica del metabolismo del colágeno en tejidos normales y en tejidos enfermos, y se ha visto que juega un papel relevante en el inicio y la modulación del crecimiento y reparación tisular⁴³.

Como otros órganos, el corazón, consta de células parenquimatosas altamente diferenciadas, los cardiomiocitos, y por estroma constituido por matriz extracelular (MEC), el fluido tisular y células mesenquimales indiferenciadas pluripotenciales. La MEC cardiaca está integrada principalmente por colágeno fibrilar y no fibrilar, así como por fibras de laminina y elastina, proteoglicanos e integrinas. Los fibroblastos presentes en el intersticio miocárdico y los cardiomiocitos transformados en miofibroblastos secretan al espacio extracelular moléculas de procolágeno. En concreto un fibroblasto pueden llegar a procesar hasta 3.5 millones de moléculas de prolágeno en una hora⁴⁴. Las moléculas de procolágeno son sometidas a un proceso de proteólisis que las convertirá en moléculas estables capaces de formar fibras⁴⁵. La proteólisis consiste en la eliminación de los péptidos terminales y está catalizada por dos grupos de proteinasas específicas para cada tipo de colágenos: las endopeptidasas N- terminales que hidrolizan el péptido del extremo N-terminal y las endopeptidasas C-terminales que hidrolizan el péptido del extremo C-terminal. Estas enzimas son secretadas por los fibroblastos y otras especies celulares y requieren un pH neutro y calcio para ser activas. Durante la conversión del procolágeno tipo I en colágeno tipo I, una endopeptidasa C- terminal específica hidroliza un péptido de 100 kD del extremo C-terminal, el PICP⁴⁵. Por

cada molécula de procolágeno tipo I se forma una molécula de PICP que pasa a la sangre (estequiometría 1:1), donde se puede detectar mediante un enzimoimmunoanálisis específico (figura 6).

Figura 6. Metabolismo del colágeno fibrilar tipo I. PICP: propéptido carboxi-terminal de la molécula de procolágeno tipo I; CITP: telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I; MMP: metaloproteinasas de matriz.



Las moléculas de colágeno interactúan entre sí a lo largo de un proceso de polimerización que implica la formación de enlaces covalentes entre moléculas adyacentes y que acabará conduciendo a la formación de la fibra definitiva⁴⁵. Estas fibras son altamente resistentes a la acción de la mayoría de las proteinasas, por lo que su vida media es de aproximadamente 110 días. Transcurrido este tiempo, las moléculas de colágeno son hidrolizadas en dos péptidos por una enzima de la familia de las metaloproteinasas de matriz (MMP)⁴⁶. En condiciones normales, el 98% de la colagenasa se halla latente en el intersticio, inhibida por unos compuestos endógenos denominados inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP) y de los que el TIMP-1 es el más importante⁴⁶. Por ello, la interacción entre estos compuestos y la colagenasa determina críticamente la degradación de las fibras de colágeno.

Como se ha señalado anteriormente la colagenasa hidroliza a las moléculas de colágeno fibrilar en dos fragmentos: un telopéptido grande equivalente al 75% de la molécula y un telopéptido pequeño equivalente al 25% restante, que contiene el extremo C-terminal y que pasa a la sangre con una estequiometría 1.1⁴⁶. El pequeño telopéptido del colágeno tipo I (CITP) tiene 12 kD y se determina en sangre mediante radioinmunoanálisis específico (figura 6).

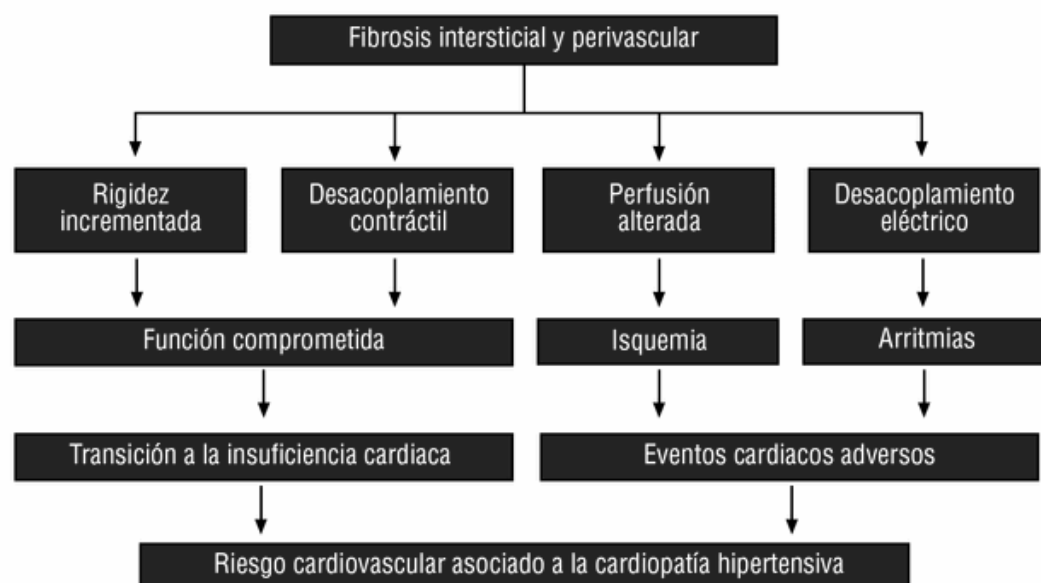
Las moléculas de colágeno fibrilar de tipo I y tipo II son las más abundantes en el corazón del adulto y exhiben su típica conformación de triple hélice merced a la disposición espacial de sus 3 cadenas polipeptídicas α . El colágeno fibrilar sirve de andamiaje estructural para los cardiomiocitos y la vasculatura intramiocárdica, a la vez que confiere al tejido miocárdico la rigidez que lo hace resistente a la deformación durante el ciclo cardíaco. Además, el colágeno fibrilar conecta los elementos contráctiles de los cardiomiocitos adyacentes, actuando así como un transductor de la contracción del músculo cardíaco hacia la cámara ventricular. Aunque en determinadas situaciones patológicas hay un déficit de colágeno fibrilar, la mayoría de las cardiopatías crónicas se caracterizan por la acumulación exagerada focal (cicatriz) o difusa (fibrosis) de éste⁴⁷. Es decir las alteraciones de la composición y/o cuantía de la MEC especialmente del colágeno fibrilar de tipo I y III son una constante en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Estas alteraciones reflejan cambios en el balance fisiológico entre la síntesis y la degradación de las

moléculas de colágeno inducidos por factores que estimulan la síntesis e inhiben la degradación (por ejemplo: angiotensina II, factores de necrosis tumoral como el TNF- β , aldosterona, etc) o factores de acciones opuestas (por ejemplo: óxido nítrico, TNF- α , etc)⁴⁸.

En este contexto parece que cobra relevancia la activación de proteasas extracelulares que contribuyen al remodelado ventricular. Hoy esta ya bien documentado que el remodelado ventricular no es una secuencia uniforme de eventos sino que consiste en la activación de distintos mecanismos moleculares y extracelulares en respuesta a distintos estímulos patológicos⁴⁹.

La acumulación de tejido fibroso en el miocardio es una consecuencia por tanto del remodelado estructural adverso del tejido cardiaco. Los hallazgos de estudios clínicos sugieren que la presencia histológica de fibrosis se relaciona con la dilatación del ventrículo izquierdo y con la disminución de la fracción de eyección^{50,51}, así como con la presencia de arritmias ventriculares⁵² y alteraciones del flujo miocárdico de oxígeno reduciendo la reserva de flujo coronario⁵³.

Figura 7: Mecanismos por los que la fibrosis miocárdica contribuye a las complicaciones en la enfermedad cardiovascular



3.1.1 Metaloproteinasas de matriz y su inhibidor tisular

La metaloproteinasas de matriz (MMPs) son una familia de proteinasas dependientes del zinc que son esenciales en el remodelado tisular normal de procesos como el crecimiento óseo, la curación de heridas y la reproducción⁵⁴. Las MMPs son sintetizadas como enzimas inactivas y son excretadas al espacio extracelular en forma de proenzima. Las proMMPs se unen con proteínas específicas de la MEC y permanecen enzimáticamente inactivas hasta que se elimina un propéptido. Esto provoca que se exponga el dominio catalítico de zinc. Por lo tanto la interrupción de la interacción cisteína-zinc es esencial para la activación de las MMPs⁵⁵. Además no existe una distribución aleatoria de las proMMPs en la MEC, sino más bien una distribución específica en forma de gran reservorio que puede ser activado de forma rápida según las necesidades

Las MMPs se clasifican en subgrupos de acuerdo con su especificidad para distintos sustratos y/o estructuras. Existen colagenasas (MMP-1 y 13), gelatinasas (MMP-2 y 9), estromelinas (MMP3) y MMPs de membrana (MMP-14). Se ha demostrado además que las MMPs también degradan otros sustratos no matriciales afectando a procesos como la proliferación, la migración y la apoptosis celular⁵⁶.

Como las MMPs degradan varios componentes de la MEC, es importante que existan mecanismos de regulación para evitar la destrucción tisular excesiva. Por eso existen inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs-1, 7, 19 y 22) que regulan la actividad de las MMPs. La importancia del control de las MMPs ha sido demostrado en ratones a los que se produjo una delección genética del TIMPs-1. En ellos se observó que se producía remodelado ventricular sin estímulo patológico⁵⁷.

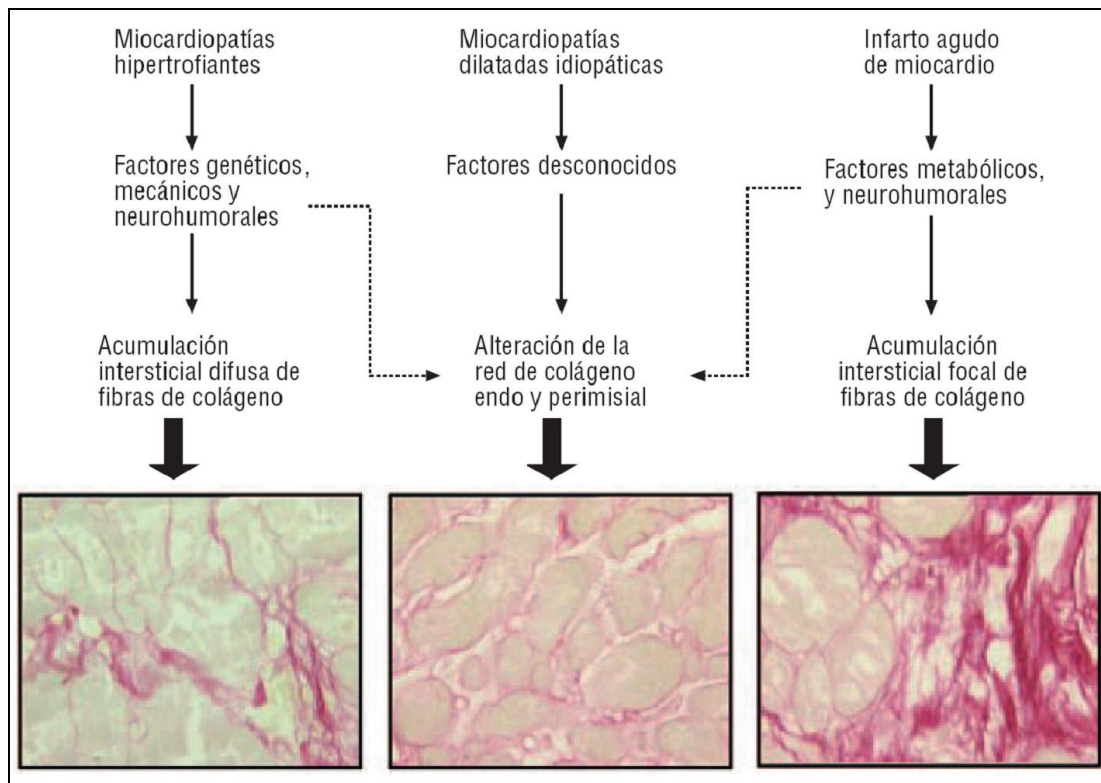
Por lo tanto la MEC es un sistema dinámico. Éste cambia y contribuye al remodelado ventricular en la presencia de hipertensión arterial, de infarto agudo de miocardio y de distintas miocardiopatías.

3.2 Patrones histológicos resultantes de las alteraciones del metabolismo del colágeno en el miocardio

Un hallazgo constante en el miocardio de animales y pacientes con insuficiencia cardíaca son las alteraciones de la composición y/o de la cuantía de la MEC, especialmente del colágeno fibrilar tipos I y III. Esas alteraciones reflejan cambios en el balance fisiológico entre la síntesis y degradación de las moléculas de colágeno inducidos por factores que estimulan la síntesis e inhiben la degradación (p.ej., angiotensina II, factor de necrosis tumoral [TNF]- β y aldosterona) o factores de acciones opuestas (p.ej., óxido nítrico [NO] y TNF- α)⁵⁸.

Desde el punto de vista histomorfológico, las alteraciones del colágeno adoptan dos patrones (figura 8): fibrosis (difusa y focal) secundaria a la acumulación intersticial exagerada de fibras porque su síntesis predomina sobre su degradación, y alteración excesiva de la red de colágeno que rodea a cada cardiomiocito (endomysio) y a grupos de cardiomiocitos (perimysio) porque la degradación de las fibras predomina sobre la síntesis⁵⁹. La fibrosis difusa se observa en miocardiopatías hipertrofiantes, como la cardiopatía hipertensiva, la miocardiopatía diabética, la miocardiopatía hipertrófica y la cardiopatía de la estenosis aórtica. La fibrosis focal se asocia con la cardiopatía isquémica, sobre todo la que cursa con necrosis miocárdica. La alteración de la red de colágeno misial se da en la miocardiopatía dilatada idiopática y en las cardiopatías crónicas que han evolucionado hasta la fase de dilatación⁶⁰. Aunque en algunos estudios clínicos la fibrosis se ha relacionado mecánicamente con la disfunción diastólica y la alteración con la disfunción sistólica⁶¹, las relaciones del colágeno miocárdico y las alteraciones de la función cardíaca todavía no están claras.

Figura 8. Patrones histomorfológicos resultantes de la alteración del equilibrio síntesis/degradación de colágeno fibrilar en distintos tipo de cardiopatías (JIMENEZ NAVARRO ET AL⁶³).



3.3 Impacto de la fibrosis miocárdica sobre la función cardiaca.

3.3.1 Disfunción ventricular

El contenido de colágeno del miocardio le confiere una resistencia al estiramiento (rigidez) durante la diástole. Asimismo, la elastancia del miocardio durante la contracción depende inversamente del contenido de colágeno. Diversos estudio clínicos y experimentales han demostrado que la fibrosis incrementa la rigidez y reduce la elastancia del tejido miocárdico⁶². En concreto, se admite que un incremento del doble o del triple en la fracción de volumen miocárdico ocupado por colágeno influye de manera adversa en la rigidez diastólica (favoreciendo la disfunción diastólica), mientras que un aumento de 4 veces o más de la fracción de volumen miocárdico ocupado por colágeno se asocia con un aumento adicional de la rigidez diastólica y una disminución de la elastancia sistólica (favoreciendo al disfunción sistólica).

Sin embargo, la evidencia científica que existe para establecer un mecanismo causal entre la fibrosis y la disfunción diastólica y sistólica es todavía escasa. Las relaciones entre las alteraciones del colágeno miocárdico y las alteraciones de la función cardíaca todavía no están claras y no pueden contemplarse aisladas de posibles alteraciones de otros componentes de la MEC que también influyen en la rigidez de la cámara ventricular durante la diástole (como la fibronectina) o la contractilidad sistólica del miocardio (como las integrinas)⁶³.

3.3.2 Alteraciones del flujo sanguíneo miocárdico

La importancia del colágeno periarteriolar en el compromiso de la reserva coronaria queda demostrado por los estudios experimentales de Isoyama y colaboradores⁶⁴ en los que se observó que la normalización de la PA después de desclampar la aorta indujo la regresión de la hipertrofia de la capa media arteriolar. Sin embargo, la normalización de la reserva coronaria sólo se consiguió tras la inhibición de la acumulación de colágeno en la adventicia con β -aminopropinitrilo. Por lo tanto, se puede asumir que la fibrosis perivasculare es un factor limitante de la distensibilidad de los vasos intramiocárdicos.

3.3.3 Arritmias ventriculares

La fibrosis podría causar arritmias tanto a través de un desacoplamiento anatómico debido a la heterogeneidad miocárdica como a través de un mecanismo de reentrada⁶⁵.

3.3.4 Papel de las metaloproteinasas de matriz en el remodelado ventricular

El remodelado ventricular que se produce en la miocardiopatía dilatada se caracteriza por un aumento del diámetro ventricular izquierdo en relación con el grosor parietal, esto provoca un aumento de la tensión parietal y lleva a la dilatación ventricular progresiva⁶⁶. En la MEC se producen cambios estructurales, se pierden

las conexiones entre los cardiomiocitos y aumenta la degradación del colágeno. De hecho ya ha sido demostrado que los marcadores de la degradación del colágeno se encuentran elevados en pacientes con miocardiopatía dilatada⁶⁷. Por eso es razonable que los cambios en la MEC sean en gran parte responsables del remodelado ventricular de estos pacientes.

3.4 Marcadores bioquímicos del metabolismo miocárdico del colágeno.

3.4.1 Propeptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I.

Un número de estudios realizados en autopsias de corazones humanos y mediante biopsia endomiocárdica en pacientes con cardiopatía hipertensiva han encontrado de forma consistente una exagerada acumulación de fibras de colágeno tipo I en el intersticio miocárdico y alrededor de las arterias coronarias intramurales y arteriolas⁶⁸. La fibrosis miocárdica aumenta de forma progresiva en la cardiopatía hipertensiva, de forma que es mayor en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda que en los que no la presentan y en sujetos normotensos. El grado de fibrosis también es mayor en pacientes con insuficiencia cardiaca que en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda. La fibrosis miocárdica en la hipertensión está relacionada con un predominio de la síntesis de colágeno sobre la degradación, de forma que hay un aumento exagerado de la síntesis de colágeno sin cambio alguno en la degradación del mismo y esto se produce como consecuencia de un número de procesos, mediado por mecanismos mecánicos y humorales⁶⁹. El aumento de la concentración de colágeno aumenta la rigidez miocárdica y provoca alteraciones en la función diastólica, en la reserva de flujo coronario y en la actividad eléctrica del corazón hipertenso.

La experiencia clínica y experimental emergente tiene como promesa la utilidad de la determinación de varios péptidos séricos derivados del metabolismo del colágeno tipo I en la hipertensión arterial. Más específicamente la concentración sérica del PICP se ha asociado con el volumen miocárdico tisular ocupado por

colágeno tanto en ratas espontáneamente hipertensas con hipertrofia ventricular izquierda⁷⁰ y en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda^{71,72}.

Recientemente Querejeta y colaboradores⁵¹ han demostrado que la concentración de PICP es más alta en la sangre del seno coronario que en la sangre obtenida de una vena antecubital en pacientes hipertensos pero no en sujetos normotensos. Además los niveles de PICP obtenido de la sangre de la vena antecubital se asociaban con los niveles de PICP obtenido de la sangre de seno coronario y con la cantidad de fibras de colágenos presentes en el miocardio. Es importante destacar que ninguno de estos hallazgos han sido observados en otros péptido derivados del colágeno que pueden medirse en la sangre (p.ej., propéptido amino-terminal del procolágeno tipo I y los propéptidos amino y carboxiterminal del procolágeno tipo III). Los hallazgos descritos sugieren que el PICP circulante es un índice fiable de la extensión y severidad de la fibrosis miocárdica.

Tanto el grupo de Díez y colaboradores^{73,74} como otra serie de autores^{75,76,77} han descrito que los niveles séricos de PICP están elevados en pacientes hipertensos cuando se los compara con sujetos normotensos. Es interesante que los niveles de PICP séricos estén más elevados en los pacientes con insuficiencia cardíaca que en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo en esos pacientes niveles séricos de PICP no mostraban diferencias significativas entre los que tenían además hipertrofia ventricular izquierda y los que no⁷⁸. Estos hallazgos sugieren que los niveles séricos de PICP pueden ser útiles para conocer la severidad de la fibrosis miocárdica en pacientes hipertensos.

También se ha observado que la variación en los niveles de PICP séricos debido al tratamiento farmacológico se asocian con cambios en la cantidad de fibrosis miocárdica en pacientes hipertensos. De hecho, los valores de PICP sérico y el volumen del tejido miocárdico ocupado por colágeno disminuyen paralelamente en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda tratados con Losartan⁷⁹ y en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con torasemida⁵⁰.

Los niveles de PICP sérico se correlacionan en estos estudios con la masa del ventrículo izquierdo. Además se produce un aumento paralelo de los niveles séricos

de PICP y el grado de rigidez del ventrículo izquierdo, lo que sugiere que la disfunción diastólica en parte es secundaria a un acumulo exagerado de fibras de colágeno tipo I en el miocardio, lo que puede jugar un papel determinante en el desarrollo de insuficiencia cardiaca en pacientes hipertensos.

Colectivamente estos hallazgos sugieren que el PICP aporta información diagnóstica y terapéutica.

3.4.2 Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CITP)

Al igual que el PICP la cantidad de CITP que alcanza la circulación sanguínea es proporcional a la cantidad de colágeno fibrilar que se degrada y por tanto es un marcador de degradación del colágeno⁴⁵. Es más como ya se ha señalado antes el CITP pasa a la sangre con una estequiometría 1:1 con respecto al número de moléculas de colágeno tipo I que se hidrolizan.

Aunque tanto el PICP como el CITP reflejan la síntesis y la degradación del colágeno tipo I, respectivamente, hay que considerar que sus concentraciones séricas dependen también de otros factores como el modo en el que alcanzan la sangre o su volumen de distribución⁸⁰. También hay que tener en cuenta como se metabolizan estos péptidos así el PCIP se metaboliza por el hígado y el CITP se elimina por el riñón. Por eso la presencia de insuficiencia renal y/o hepática puede alterar los niveles séricos de estos péptidos. Además las concentraciones sanguíneas de estos péptidos pueden alterarse en algunos procesos inflamatorios y por enfermedades degenerativas crónicas (enfermedades óseas metabólicas).

López y colaboradores y otros grupos de trabajo^{73,74,81} han medido las concentraciones séricas de PICP y CITP en ratas espontáneamente hipertensas y en pacientes con hipertensión arterial esencial e hipertrofia ventricular izquierda que no presentaban alteraciones que alterasen los niveles séricos de estos péptidos. Los niveles de PICP estaban aumentados en los pacientes hipertensos cuando se les comparaba con pacientes normotensos⁷⁷ y esto mismo se observó en los estudios con el modelo animal de ratas espontáneamente hipertensas^{70,82,83}. Además los

niveles séricos de CITP no eran distintos tanto en pacientes hipertensos vs normotensos, ni en los estudio con el modelo animal. Como consecuencia el cociente PICP:CITP, un índice del balance entre la síntesis y degradación del colágeno tipo I estaba anormalmente alto en los pacientes hipertensos y en las ratas espontáneamente hipertensas. Así en estos pacientes el equilibrio entre la síntesis y degradación del colágeno tipo I se altera, predominando claramente la síntesis sobre la degradación. Esto puede provocar un exceso de depósito del colágeno tipo I y como consecuencia aumentar la fibrosis miocárdica

3.4.3 Metaloproteinasas de matriz tipo I o colagenas (MMP-1) y el inhibidor tisular de las metaloproteinasas de matriz tipo I (TIMP-1)

López B y colaboradores⁸⁴ han estudiado a 39 pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica a los que realizaron biopsias endomiocárdicas para cuantificar la fracción de volumen de colágeno misial y perivascular. Además midieron los niveles de MMP-1 y TIMP-1 en el tejido cardíaco y en el suero de estos pacientes. La fracción de volumen de colágeno fue menor en los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica que en los pacientes normotensos y en los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica. El cociente MMP-1/TIMP-1 estaba elevado tanto en el tejido cardíaco como en el suero de los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica con respecto a los pacientes normotensos y a los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica. La expresión de la MMP-1 estaba aumentada en el intersticio de los cardiomiocitos de los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica cuando se les comparó con los otros dos grupos. El cociente MMP-1/TIMP-1 sérico se correlacionaba inversamente con la fracción de eyección y se correlacionaba directamente con los diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo de todos los pacientes.

Estos hallazgos sugieren que el patrón de depósito miocárdico del colágeno y el balance MMP-1/TIMP-1 son diferentes en los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica. Esto sugiere que la excesiva degradación del colágeno misial puede estar relacionada con un compromiso de la función sistólica en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Los efectos mecánicos beneficiosos de la TRC pueden corregir las alteraciones del metabolismo del colágeno de los pacientes con insuficiencia cardiaca y asincronía mecánica (desequilibrio entre la síntesis y la degradación del colágeno) disminuyendo la fracción de volumen de miocardio ocupada por colágeno (fibrosis), contribuyendo al remodelado inverso como ya han demostrado D'Ascia y colaboradores⁸⁵ mediante la realización de biopsias endomiocárdicas a pacientes sometidos a TRC.

Objetivos

El objetivo principal es el de estudiar la capacidad de los niveles séricos de los marcadores bioquímicos del metabolismo miocárdico del colágeno como parámetros adecuados para evaluar el efecto antifibrótico de la TRC sin necesidad de realizar una biopsia endomiocárdica.

El objetivo secundario es el de estudiar la utilidad de niveles séricos de los marcadores bioquímicos del metabolismo miocárdico del colágeno como parámetros útiles para identificar a los posibles respondedores a la TRC.

A tales fines hemos medido el PICP, el CITP, la MMP-1, el TIMP-1 y otras MMPs en el suero de pacientes sometidos a TRC antes de la implantación del dispositivo y 12 meses después.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

1.1 Aspectos éticos

Los pacientes fueron reclutados del Departamento de Cardiología de nuestro centro hospitalario. Todos los sujetos fueron informados sobre las características y riesgos del estudio y firmaron un documento consintiendo su participación en el mismo. El comité ético de investigación clínica de la Clínica Universidad de Navarra (Pamplona) aprobó el protocolo del estudio. Todos los aspectos del estudio se ajustaron a los principios de la Declaración de Helsinki (*WMADH, 2000*).

1.2 Diseño del estudio

Desde junio de 2003 hasta julio de 2005 se reclutaron 73 pacientes consecutivos para la implantación de un dispositivo de terapia de resincronización cardiaca. Los pacientes presentaban insuficiencia cardiaca en grado funcional III o IV de la NYHA a pesar de tratamiento médico óptimo, disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $< 0,35\%$) y trastorno de la conducción intraventricular (QRS > 130 ms). Los pacientes con fibrilación auricular y/o indicación de desfibrilador automático implantable también fueron incluidos en el estudio. En los pacientes con fibrilación auricular se realizó ablación del nodo auriculo-ventricular o se inició tratamiento con bloqueantes para asegurar la estimulación eléctrica biventricular de forma permanente ($>80\%$). Siete pacientes que presentaban comorbilidades que alteran las concentraciones de PICP, CTIP, MMPs o TIMP-1 fueron excluidos del estudio. De los 66 restantes, 7 no aceptaron participar en el estudio.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un estudio cardiológico mediante las siguientes pruebas antes de la implantación del dispositivo, y un año después:

- Historia clínica detallada haciendo énfasis en la síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea, astenia, intolerancia al esfuerzo, ortopnea).
- Exploración física habitual con la búsqueda de signos compatibles con la presencia de insuficiencia cardíaca.
- Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y radiografía posteroanterior de tórax.
- Analítica elemental que consistía en: hemograma, ionograma, urea y creatinina.
- Control de los dispositivos con evaluación de los umbrales de estimulación.
- Ecocardiograma-doppler según la técnica habitual, calculándose la fracción de eyección mediante el método Simpson.

En los sujetos que componen el estudio se extrajeron muestras de sangre para el análisis de los marcadores del metabolismo del colágeno que posteriormente se detallan. Su estudio fue llevado a cabo por el laboratorio Área de Ciencias Cardiovasculares del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra.

El estudio es prospectivo. Se siguió a los pacientes durante un año.

1.3 Definición de los grupos

Se clasificaron a los pacientes en respondedores o no respondedores según los criterios utilizados por Díaz-Infante y colaboradores⁸⁶. Es decir se consideraron no respondedores a aquellos pacientes que presentaron una muerte de origen cardiovascular, a los que se incluyeron en lista de trasplante cardíaco y a aquellos que no presentaron una mejora mayor del 10% en el número de metros recorridos en el test de los seis minutos.

2. IMPLANTE DEL DISPOSITIVO

Todos los implantes se realizaron en la sala de electrofisiología, equipada con un sistema de angiografía digital tipo Hicor o Power Mobil (Siemens). El procedimiento se llevó a cabo con anestesia local, empleando sedación general con ventilación espontánea durante la inducción de fibrilación ventricular en el caso de los desfibriladores. En general, se implantaron en primer lugar los electrodos en aurícula derecha (orejuela, fijación activa) y ventrículo derecho (ápex, fijación pasiva), según técnicas habituales descritas previamente⁸⁷. De manera específica, se emplearon accesos venoso independientes para cada uno de los electrodos y en los pacientes a quienes se actualizó un sistema antibradicardia previo la punción se realizó con monitorización radioscópica para evitar daños a los electrodos preexistentes. Tras la comprobación de los electrodos derechos, se canuló el ostium del seno coronario con el cateter guía con ayuda de angiografía y electrocardiogramas intracavitarios registrados en un polígrafo Bard LabSystem a través de electrodos dirigibles 6F cordis. El cateter guía fue emplazado a unos 5 cm del ostium del seno coronario, generalmente avanzándolo a través del electrocatéter. Se obtuvieron venogramas del seno coronario en proyecciones anteroposterior y ocasionalmente oblicua anterior izquierda mediante la inyección manual de contraste a través de un catéter balón tipo Berman. Los electrodos fueron implantados preferentemente en la región lateral, posterolateral o, en su defecto, anterolateral del ventrículo izquierdo, procurando umbrales de estimulación < 2 V a 0,5 ms y una amplia separación entre los electrodos de ambos ventrículos.

Se definió zona anterior como aquella comprendida entre las 10 y la 1 en la posición radiológica oblicua anterior izquierda a 45° y zona lateral como la comprendida entre las 2 y las 5 en la misma proyección.

Tras el implante y antes del alta hospitalaria se realizaron controles radiológicos y medición de umbrales para detectar posibles dislocaciones del electrodo ventricular izquierdo y asegurar la captura en VI. La programación prealta del intervalo AV e interventricular óptimo fue realizada con control ecocardiográfico según técnicas previamente descritas⁸⁸.

3. EVALUACIÓN DE LA CLASE FUNCIONAL.

3.1 Cuestionario de la calidad de vida (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)⁸⁹.

El cuestionario de calidad de vida fue cumplimentado antes de la evaluación médica inicial y de las posteriores revisiones. Se explicó a los pacientes que tenían todo el tiempo que considerasen necesario para contestar y se hizo énfasis en la importancia de que hicieran el cuestionario sin ayuda. Se utilizó la primera pregunta del cuestionario para explicar en mayor profundidad como había que responder el test. En aquellas preguntas que no eran aplicables a un paciente determinado se marco el cero.

3.2 Test de la marcha durante 6 minutos

A todos los pacientes se les realizó un test de la marcha durante 6 minutos de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana del Tórax⁹⁰.

4. ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO

El estudio ecocardiográfico se realizó con dos ecocardiografos Phillips (Andover, Massachussets) modelos Sonos 5500 y 7500 y con una sonda de 3MHz. Ambos modelos están equipados con eco modo M, 2D, Doppler pulsado, continuo y color y Doppler tisular. Los estudio fueron realizados en la posición de decúbito lateral izquierdo, utilizando los ejes habituales: paraesternal largo y corto, apical 2 y 4 cámaras y subxifoideo. Las imágenes obtenidas fueron almacenadas en formato digital para su posterior análisis.

Todos los estudios ecocardiográficos fueron realizados por el mismo explorador, ajeno a la finalidad del estudio y cegado a la programación del dispositivo. Las medidas se realizaron en tres ciclos, considerándose como valor final la media de dichas determinaciones.

4.1 Obtención de los diámetros y volúmenes del ventrículo izquierdo

En la proyección paraesternal izquierda de eje largo, con el cursor de eco M guiado por la imagen bidimensional se midieron los diámetros telesistólicos y telediastólicos del ventrículo izquierdo, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁹¹. A la hora de calcular los volúmenes telediastólico y telesistólico así como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se aplicó el método cuantitativo de Simpson mediante ecocardiografía 2D utilizando los dos planos apicales ortogonales como recomienda la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁹².

4.2 Obtención de parámetros de función diastólica

En la proyección apical de cuatro cámaras se situó el volumen de muestra del Doppler pulsado en el punto de máximo flujo diastólico mitral, guiándose por el Doppler-color para lograr la mayor alineación posible entre el flujo de sangre y el haz ultrasónico. En el espectro de frecuencias se registró la curva del flujo mitral y se midieron en cm/sg las velocidades de las ondas E y A, en tres ciclos consecutivos, tomando como valor definitivo la media aritmética de las tres determinaciones.

En la misma proyección se colocó la muestra del Doppler tisular en la parte lateral del anillo mitral para obtener las ondas E y A titulares.

4.3 Medición de los parámetros de asincronía

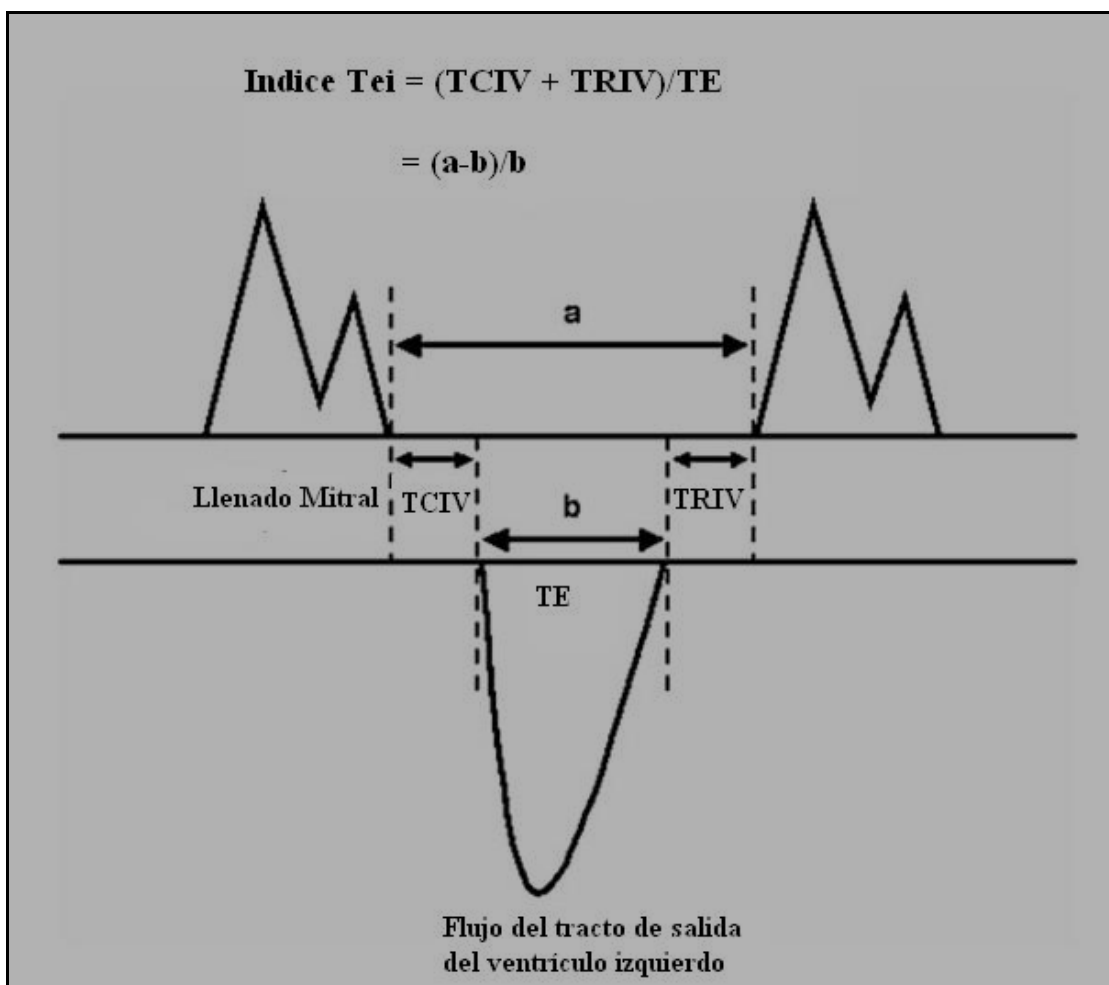
4.3.1 Asincronía intraventricular.

Para la obtención del retraso septo-pared lateral (RSL) se colocó el cursor del Doppler tisular en los segmentos basales del septo posterior y de la pared lateral en el plano apical 4 cámaras, ya que así se pueden obtener las velocidades pico de la contracción longitudinal de estas dos regiones. El RSL se calculó como la diferencia en ms entre el inicio del QRS y la velocidad sistólica máxima de la cara lateral menos la diferencia en ms entre el inicio del QRS y la velocidad sistólica máxima de la cara septal.

4.4 Valoración del índice $Tei^{93,94}$.

Para el cálculo del mismo se obtuvo el flujo del llenado mitral y el flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo mediante Doppler pulsado. Así se obtuvieron el intervalo “a”, que se extiende desde el final del llenado mitral hasta el inicio del siguiente llenado mitral y el intervalo “b” que se extiende desde el inicio del flujo a través del tracto de salida del ventrículo izquierdo hasta su final (tiempo de eyección). Finalmente se aplicó la fórmula $(a-b)/b$ (figura 9).

Figura 9: Esquema de los espectros de flujo obtenidos mediante Doppler pulsado para el cálculo del índice Tei. TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica. TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica. TE: tiempo de eyección.



5. ESTUDIO BIOQUÍMICO

5.1 Obtención de la muestra sanguínea

Para determinar los parámetros sanguíneos, NT-proBNP, PICP, CITP, MMP-1, MMP-2, MMP-9 y TIMP-1, se extrajeron muestras de suero y plasma de todos los pacientes. Las muestras sanguíneas se obtuvieron en ayunas tras permanecer el paciente en decúbito supino durante media hora. Posteriormente se puncionó la vena antecubital y se obtuvieron 4 tubos de sangre de 5cc cada uno. Dos tubos contenían el anticoagulante EDTA para la extracción del plasma y los otros dos tubos contenían SST para la extracción del suero. Tras la extracción se transportaron en hielo hasta el laboratorio del Área de Ciencias Cardiovasculares del CIMA. Las muestras se centrifugaron durante 15 minutos a 3500 rpm y a 2500 rpm para la obtención del suero y del plasma, respectivamente. Posteriormente las muestras se conservaron a -20°C. Las determinaciones se efectuaron simultáneamente para todos los pacientes. En el momento de las determinaciones se ignoraba la procedencia de cada muestra individual.

5.2 Determinación de las concentraciones séricas de los marcadores bioquímicos del metabolismo del colágeno

5.2.1 Propéptido C-terminal del procolágeno tipo I (PICP)

La concentración de PICP en suero se determinó por un ELISA comercial, utilizando un antisuero específico contra el extremo carboxi-terminal del PICP (Quidel Corporation, San Diego, USA). El ensayo fue sometido a una serie de modificaciones llevadas a cabo por el grupo del Dr. Díez, para su puesta a punto y su utilización como ensayo capaz de valorar la cuantía de PICP en sangre como indicador de la síntesis y depósito de colágeno en el miocardio.

Se incubaron alícuotas de los estándares o muestras en un placa de ELISA preincubada con un anticuerpo anti-PICP, durante 2 horas a temperatura ambiente.

Posteriormente se lavaron cada uno de los pocillos y se añadieron 100 µl de otro anticuerpo anti-PICP marcado. Después de incubar 45-50 minutos a temperatura ambiente, se lavaron los pocillos y se incubaron con enzima conjugada, durante otros 45 minutos a temperatura ambiente. Finalmente se añadió un sustrato que fue oxidado por la enzima y resultó en una intensidad de color gradual a la concentración de PICP que se halla en la muestra. Tras detener la reacción con una solución Stop, la intensidad de color, y por lo tanto la concentración de PICP, fue determinada con un lector de ELISA.

La recuperación media de 4 muestras de suero con diferentes concentraciones de PICP (1 a 40 µl/L) y mezcladas en diferentes proporciones fue del 99 %. Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron del 6 % y 6.3 %, respectivamente. La sensibilidad (límite de detección inferior) fue de 0.2 µg/L de PICP.

5.2.2 Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CITP)

La concentración de CITP en suero se determinó por RIA de acuerdo con Risteli y colaboradores⁹⁵, utilizando un antisuero específico contra el extremo carboxi-terminal del CITP (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia).

Se incubaron 100 µl de los estándares o muestras, con 200 µl de la solución de CITP marcado con ¹²⁵I y 200 µl del antisuero de conejo anti-CITP diluido durante 2 horas a 37°C. Posteriormente, se añadieron 500 µl de la suspensión del segundo anticuerpo en fase sólida (de cabra anti-conejo) a cada tubo y se agitó en vortex. Después de incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la fracción unida se separó por centrifugación (2000xg, 30 minutos, 4°C). Se descartó por decantación el sobrenadante con el marcador no unido y se midió la radiactividad del precipitado en un contador Gammachem 9612 Plus (Serenio Diagnostics).

La recuperación media de 4 muestras de suero con diferentes concentraciones de CITP (1,5 a 15 µl/L) y mezcladas en diferentes proporciones fue del 98 %. Los

coeficientes de variación inter e intraensayo fueron del 8 % y 6 %, respectivamente. La sensibilidad fue de 1.2 µg/L de CITP.

El cociente PICP:CITP se calculó como un índice del grado de equilibrio existente entre la síntesis y la degradación del colágeno tipo I^{82,96} y se determinó dividiendo la concentración sérica de PICP por la de CITP para cada paciente estudiado.

5.2.3 Metaloproteinasa de matriz tipo 1 (MMP-1)

La concentración sérica de la MMP-1 se determinó mediante un ELISA comercial como previamente han sido descrito Laviades y colaboradores⁹⁷. Se incubaron alícuotas de los estándares o muestras en un placa de ELISA preincubada con un anticuerpo anti-MMP-1 durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se lavaron cada uno de los pocillos y se añadieron 100 µl de otro anticuerpo anti-MMP-1 obtenido en conejo. Estos anticuerpos secundarios se dejaron incubar durante 2 horas a T^a ambiente. A continuación se lavaron cada uno de los pocillos y se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti-conejo marcado con la enzima peroxidasa. Después de incubar durante 1 hora a temperatura ambiente, se lavaron los pocillos y se añadió un sustrato que fue oxidado por la enzima y resultó en una intensidad de color gradual a la concentración de MMP-1 que se halla en la muestra. A los 30 minutos, se detuvo la reacción con una solución Stop. La intensidad de color que resultó, y por lo tanto la concentración de MMP-1, fue determinada con un lector de ELISA. Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron del 12 % y 6.8 %, respectivamente. La sensibilidad (límite de detección inferior) fue de 1.7 ng/ml de MMP-1.

5.2.4 Inhibidor tisular de la MMP tipo 1 (TIMP-1)

La concentración sérica del TIMP-1 se determinó mediante un ELISA comercial como previamente han sido descrito Laviades y colaboradores⁹⁷. Se incubaron alícuotas de los estándares o muestras en un placa de ELISA preincubada con un anticuerpo anti-TIMP-1 durante 2 horas a temperatura ambiente.

Posteriormente se lavaron cada uno de los pocillos y se añadieron 100 µl de otro anticuerpo anti-TIMP-1 marcado con la enzima peroxidasa. Después de incubar durante 2 hora a temperatura ambiente, se lavaron los pocillos y se añadió un sustrato que fue oxidado por la enzima y resultó en una intensidad de color gradual a la concentración de TIMP-1 que se halla en la muestra. A los 30 minutos, se detuvo la reacción con una solución Stop. La intensidad de color que resultó, y por lo tanto la concentración de TIMP-1, fue determinada con un lector de ELISA. Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron del 13.5 % y 9.7 %, respectivamente. La sensibilidad (límite de detección inferior) fue de 1.25 ng/ml de TIMP-1.

El cociente entre la MMP-1 y el TIMP-1 fue usado como un indicador del balance entre la MMP-1 y su inhibidor.

5.2.5 Metaloproteinasa de matriz tipo 2 (MMP-2)

La concentración sérica de la MMP-2 se determinó mediante un ELISA comercial (Amersham Biosciences). Se incubaron alícuotas de los estándares o muestras en un placa de ELISA preincubada con un anticuerpo anti-MMP-2 durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se lavaron cada uno de los pocillos y se añadieron 100 µl de otro anticuerpo anti-MMP-2 marcado con la enzima peroxidasa. Después de incubar durante 1 hora a temperatura ambiente, se lavaron los pocillos y se añadió un sustrato que fue oxidado por la enzima y resultó en una intensidad de color gradual a la concentración de MMP-2 que se halla en la muestra. A los 30 minutos, se detuvo la reacción con una solución Stop. La intensidad de color que resultó, y por lo tanto la concentración de MMP-2, fue determinada con un lector de ELISA. Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron del 9.8 % y 5.6 %, respectivamente. La sensibilidad (límite de detección inferior) fue de 0.37 ng/ml de MMP-2.

5.2.6 Metaloproteinasa de matriz tipo 9 (MMP-9)

La concentración plasmática de la MMP-9 se determinó mediante un ELISA comercial (Amersham Biosciences). Se incubaron alícuotas de los estándares o muestras en un placa de ELISA preincubada con un anticuerpo anti-MMP-9 durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente se lavaron cada uno de los pocillos y se añadieron 100 µl de otro anticuerpo anti-MMP-9 marcado con la enzima peroxidasa. Después de incubar durante 2 horas a temperatura ambiente, se lavaron los pocillos y se añadió un sustrato que fue oxidado por la enzima y resultó en una intensidad de color gradual a la concentración de MMP-9 que se halla en la muestra. A los 20 minutos, se detuvo la reacción con una solución Stop. La intensidad de color que resultó, y por lo tanto la concentración de MMP-9, fue determinada con un lector de ELISA. Los coeficientes de variación interensayo e intraensayo fueron del 8.8 % y 5.2 %, respectivamente. La sensibilidad (límite de detección inferior) fue de 0.6 ng/ml de MMP-9.

5.3 Determinación del fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral

La concentración de NT-proBNP en plasma se determinó por un ELISA comercial, utilizando un antisuero específico contra el extremo amino-terminal del proBNP (Biomedica Gruppe, Germany).

Los cocientes de variación inter e intraensayo fueron del 4% y 5% respectivamente. La sensibilidad fue de 5 fmol/ml de NT-proBNP.

6. ANALISIS ESTADÍSTICO

Para analizar las diferencias en los parámetros basales y al año entre los pacientes respondedores y los no respondedores se utilizó el test de la *t* de student para muestras no pareadas, una vez que se demostró la normalidad de la variable estudiada (test de Shapiro-Wilks); cuando dicha variable no seguía una distribución normal se utilizó un test no paramétrico (U de Mann-Whitney). Para analizar las diferencias entre los parámetros antes y después del tratamiento se utilizó el test de la *t* de student para muestras pareadas cuando la distribución de la variable era normal (test de Shapiro-Wilks), y un test no paramétrico cuando su distribución no era normal (test de Wilcoxon). Las variables dicotómicas o categóricas se estudiaron mediante un test de chi-cuadrado o un test exacto de Fischer en el caso de ser necesario. La correlación entre las variables con distribución continua se estudio mediante un análisis de regresión univariante, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson cuando la variable seguía una distribución normal (test de Shapiro-Wilks) y el coeficiente de correlación de Spearman cuando la distribución no era normal. Un valor de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo para el test de dos colas. Las curvas ROC (receiver operating characteristic) se emplearon para evaluar la capacidad del cociente PICP:CITP, del NT-proBNP y el del DTD para predecir la respuesta a la TRC. Los valores de corte seleccionados en las curvas para estos tres parámetros fueron los que presentaban la mejor sensibilidad y especificidad. El análisis de las curvas ROC fue realizado con el programa Analyse-it, versión 2.05. Todos los test estadísticos se realizaron en el programa estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

RESULTADOS

HALLAZGOS BASALES

1. CLASIFICACIÓN DE LA RESPUESTA A LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA.

Al año de seguimiento, los pacientes fueron clasificados en respondedores⁸⁶ si aumentaban la distancia recorrida en el test de los seis minutos más de un 10% y como no respondedores si no aumentaban la distancia en el test de los seis minutos o si murieron por una causa cardíaca antes de los 12 meses de seguimiento.

2. PARÁMETROS CLÍNICOS

2.1 Parámetros generales

Después del periodo de seguimiento, 35 pacientes (59%) fueron considerados respondedores a la terapia de resincronización cardíaca de acuerdo con los criterios previamente establecidos. Hubo 24 (41%) pacientes que fueron considerados no respondedores a TRC: 15 porque no aumentaron al final del seguimiento la distancia recorrida en el test de los seis minutos más de un 10%, 4 porque se incluyeron en el programa de trasplante cardíaco durante el periodo de seguimiento y 5 porque fallecieron durante el estudio. La causa de los fallecimientos fueron las siguientes: dos pacientes con miocardiopatía de origen no isquémica fallecieron súbitamente 4 y 7 meses después del implante. Durante este periodo, no habían sido hospitalizados por insuficiencia cardíaca. 2 pacientes fallecieron por insuficiencia cardíaca refractaria a tratamiento médico y uno por sepsis genitourinaria.

Las características clínicas se muestran en la tabla 6. Los pacientes que fueron respondedores a la terapia de resincronización cardíaca tenían mayor edad que los no respondedores, pero la diferencia no llegó a ser significativa. Los hombres predominaban en ambos subgrupos de pacientes. Aunque la clase funcional en la que se encontraban los pacientes respondedores a TRC al inicio del estudio era ligeramente superior a la de los pacientes no respondedores a TRC, la diferencia no resultó significativa. La distancia recorrida en el test de los 6 minutos era prácticamente similar en ambos subgrupos. Tampoco se observaron diferencias significativas en los valores obtenidos en el test de calidad de vida (Minnesota score test), a pesar de que los pacientes respondedores tenían unos valores basales ligeramente superiores. La presencia de cardiopatía isquémica fue porcentualmente mayor en el grupo de no respondedores si bien esta diferencia no llegó a ser significativa. El tratamiento para la insuficiencia cardíaca que seguían los pacientes al inicio del estudio era muy homogéneo y no mostraba diferencias significativas. La mayoría de los pacientes de ambos grupos estaba siendo tratado con la combinación de un diurético de asa, un betabloqueante y o bien un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista del receptor tipo I de la angiotensina II.

Tabla 6. Parámetros clínicos básicos en los pacientes con insuficiencia cardiaca separados de acuerdo a la respuesta a la terapia de resincronización cardiaca.

	Repondedores	No respondedores	p
Edad	68 ± 3	70 ± 5	0.124
Hombre/mujer (% , n)	66/34, 23/12	70/30, 17/7	0.427
Clase NYHA	3.2 ± 0.6	3.0 ± 0.6	0.116
Test de los 6 min (m)	338 ± 109	311 ± 117	0.378
Minnesota score	45 ± 10	40 ± 6	0.118
Etiología (% , n)			
Isquemico	49 , 17	54 , 13	0.432
No isquémico	51 , 18	46 , 11	
Tratamiento médico (% , n)			
IECAs/ARA II	100 , 35	100 , 24	0.856
Betabloqueantes	57 , 20	58 , 14	0.219
Espironolactona	34 , 12	38 , 9	0.128
Diuréticos de ASA	100 , 35	100 , 24	0.781
Digoxina	51 , 18	46 , 11	0.591

Los valores se expresan como media ± EEM y como número de individuos

2.2 Parámetros electrofisiológicos

El porcentaje de pacientes en fibrilación auricular fue ligeramente superior en el grupo de los pacientes no respondedores aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La duración del intervalo PR, la amplitud de complejo QRS y el porcentaje de pacientes que presentaban bloqueo completo de rama izquierda fue similar en ambos grupos. En la gran mayoría de los pacientes fue posible colocar el electrodo epicárdico ventricular izquierdo en la región lateral de dicho ventrículo, aunque este porcentaje es mayor en el grupo de pacientes respondedores a la terapia de resincronización cardiaca, estadísticamente esta diferencia no fue significativa. El porcentaje de pacientes a los que se implantó un DAI fue similar en ambos grupos (Tabla 7).

Tabla 7. Parámetros electrofisiológicos.

	Repondedores	No respondedores	p
Datos electrocardiográficos			
FA permanente (% , n)	17 , 6	20 , 5	0.192
Intervalo PR (ms)	193.8 ± 35.6	192.0 ± 41.2	0.692
Intervalo QRS (ms)	157.5 ± 33.0	159.2 ± 38.2	0.615
BCRI (% , n)	88 , 30	87 , 21	0.386
Electrodo en posición lateral (% , n)	83 , 29	75 , 18	0.329
Presencia de DAI (% , n)	57 , 20	55 , 13	0.465

Los valores se expresan como media ± EEM.

3. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Los valores de los parámetros de remodelado ventricular como el diámetro telediastólico, el diámetro telesistólico y el grado de insuficiencia mitral, eran similares en los 2 subgrupos de pacientes con insuficiencia cardiaca, por lo que la disfunción sistólica que presentaban era también similar en ambos grupos (Tabla 8). Los únicos parámetros que mostraban diferencias fueron por un lado el índice TEI que era significativamente mayor en el grupo de los respondedores ($P = 0.006$) y por otro el parámetro de asincronía retraso septo-paredlateral que era significativamente mayor en el grupo de los respondedores.

Tabla 8. Parámetros ecocardiográficos determinados en los pacientes con insuficiencia cardiaca clasificados según la respuesta a la TRC. (DTD: diámetro telediastólico; DTS: diámetro telesistólico; RSL: retraso septo-paredlateral).

	Repondedores	No respondedores	p
DTD (mm)	69.9 ± 10.2	70.1 ± 6.0	0.875
DTS (mm)	58.8 ± 10.4	57.5 ± 7.2	0.617
Grado de insuficiencia mitral	2.1 ± 0.7	1.9 ± 0.5	0.451
Índice Tei	0.85 ± 0.23	0.69 ± 0.2	0.006
RSL (ms)	123.1 ± 35.8	72.9 ± 18.2	0.000
FE (%)	25.8 ± 5.8	24.3 ± 4.7	0.412

Los valores se expresan como media ± EEM. DTD quiere decir diámetro telediastólico; DTS diámetro telesistólico, RSL retraso septopared lateral, FE fracción de eyección.

4. NT-proBNP

El grupo de pacientes respondedores a la TRC , tendía a presentar niveles de NT- proBNP en sangre superiores a los de los no respondedores (1781 ± 1302 versus 1421 ± 1166 pg/ml), pero la diferencia no era significativa ($P = 0.335$).

5. PÉPTIDOS DERIVADOS DEL METABOLISMO DEL COLÁGENO TIPO I

5.1. PICP

Como muestra la Figura 10, la concentración sérica basal de PICP estaba aumentada significativamente ($P < 0.001$) en los pacientes respondedores a la terapia de resincronización cardiaca con respecto a los pacientes que no respondieron a la misma (85.6 ± 29.4 versus 57.8 ± 22.2 $\mu\text{g/L}$).

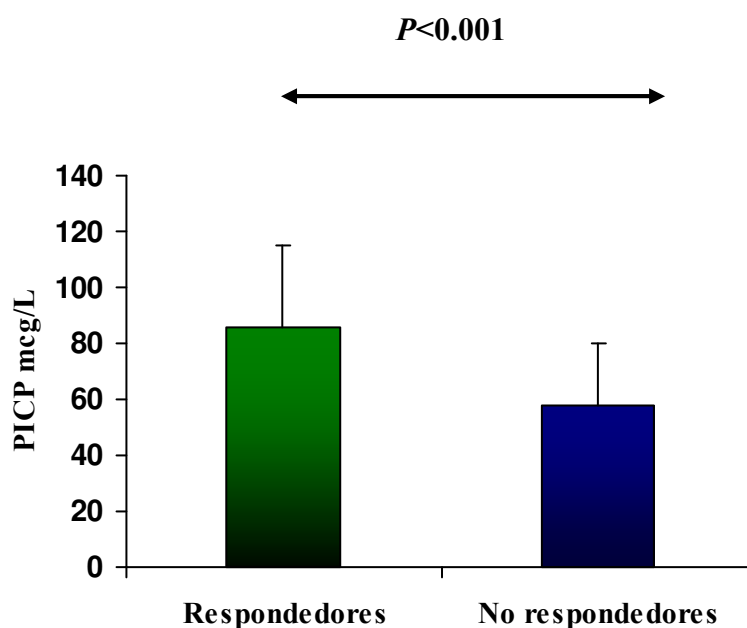


Figura 10. Concentración sérica de PICP medida en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.

5.2. CITP

La concentración sérica basal de CITP basal era inferior en el subgrupo de pacientes respondedores a la TRC que en el subgrupo de pacientes no respondedores a la TRC (4.90 ± 2.5 versus 5.25 ± 2.5), pero la diferencia no era significativa ($P = 0.511$) (Fig. 18).

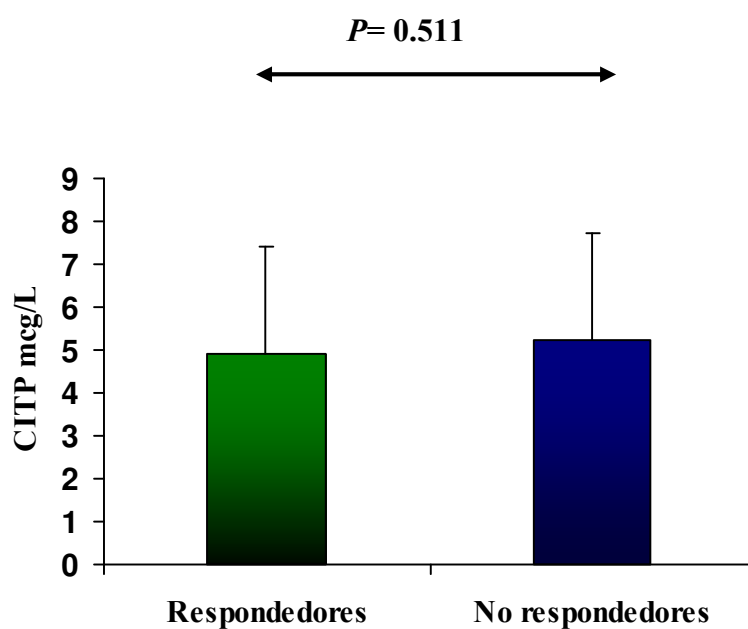


Figura 11. Concentración sérica de CITP medida en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.

5.3. Cociente PICP:CITP

El cociente entre los valores basales de PICP y de CITP, indicador del equilibrio síntesis-degradación del colágeno fibrilar tipo I, fue superior en el grupo de pacientes respondedores a TRC que en el grupo de pacientes no respondedores a la misma (24.1 ± 18.8 versus 12.2 ± 9.3), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.004$) (Figura 12).

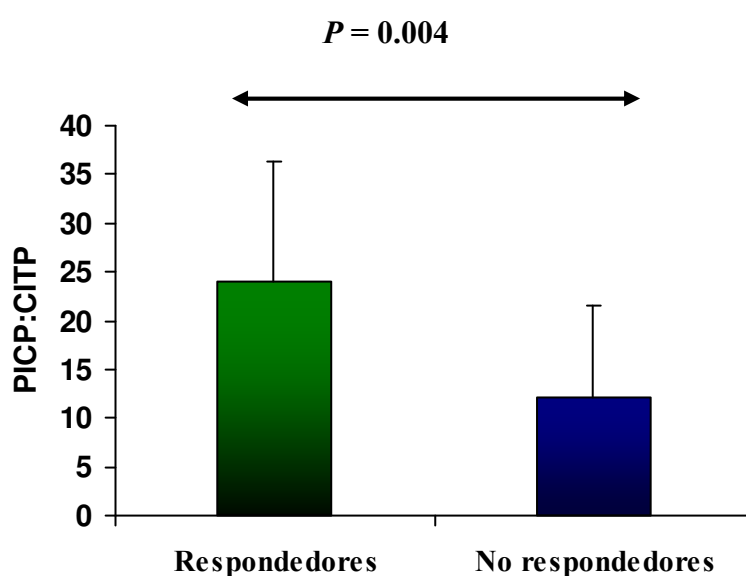


Figura 12. Cociente PICP : CITP en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.

6. METALOPROTEINASAS DE MATRIZ Y SU INHIBIDOR TISULAR

Como se muestra en la tabla 9 los niveles basales de MMP-1 y de TIMP-1 eran inferiores en el grupo de los pacientes respondedores a la TRC respecto al grupo de los pacientes no respondedores a la misma, aunque la diferencia no era estadísticamente significativa. Así mismo, el cociente basal MMP-1 : TIMP-1 era inferior en el grupo de los respondedores que en el de los no respondedores, pero la diferencia tampoco era estadísticamente significativa. Por último, los niveles basales de MMP-2 y MMP-9 tendían a ser más bajos en el grupo de los respondedores que en el de los no respondedores, aunque de nuevo la diferencia no era estadísticamente significativa.

Tabla 9. Niveles de metaloproteasas de matriz y de su inhibidor tisular en los dos grupos de pacientes

	Repondedores	No respondedores	p
MMP-1, ng/ml	7.33 ± 10.5	11.3 ± 12.5	0.174
TIMP-1, ng/ml	437.5 ± 136.5	563.8 ± 345.7	0.135
MMP-1:TIMP-1	0.004 ± 0.0007	0.0063 ± 0.0008	0.297
MMP-2, ng/ml	1393.8 ± 374.5	1496.5 ± 438.9	0.363
MMP-9, ng/ml	41.1 ± 22.8	49.9 ± 23.3	0.167

Los valores se expresan como media ± EEM.

7. ANALISIS DE LAS CURVAS ROC

El análisis de las curvas ROC permitió evaluar la capacidad del cociente PICP:CTIP, los niveles de NT-proBNP y del DTD para predecir la respuesta a la TRC (figura 13). El área bajo la curva ROC fue mayor para el cociente PICP:CTIP que para los niveles de NT-proBNP y el DTD ($P = 0.020$). Solo el área bajo la curva del cociente PICP:CTIP ($P = 0.000$) fue mayor de 0.50. A partir de las curvas ROC se obtuvieron los valores de corte de referencia para el cociente PICP:CTIP, los niveles de NT-proBNP y el DTD. La sensibilidad y la especificidad de cada uno de estos tres parámetros para predecir la respuesta a la TRC se muestran en la Tabla 7. Globalmente los valores de corte del cociente PICP:CTIP mostraron una mejor sensibilidad y especificidad. Así la probabilidad (evaluada en términos de riesgo relativo) de presentar una respuesta favorable a la TRC fue superior para los pacientes que presentaban un cociente PICP:CTIP basal > 14.4 que los pacientes que presentaban unos valores basales de NT-proBNP mayores de 1332 pg/mL o los pacientes que presentaban un DTD basal mayor de 67.5 mm.

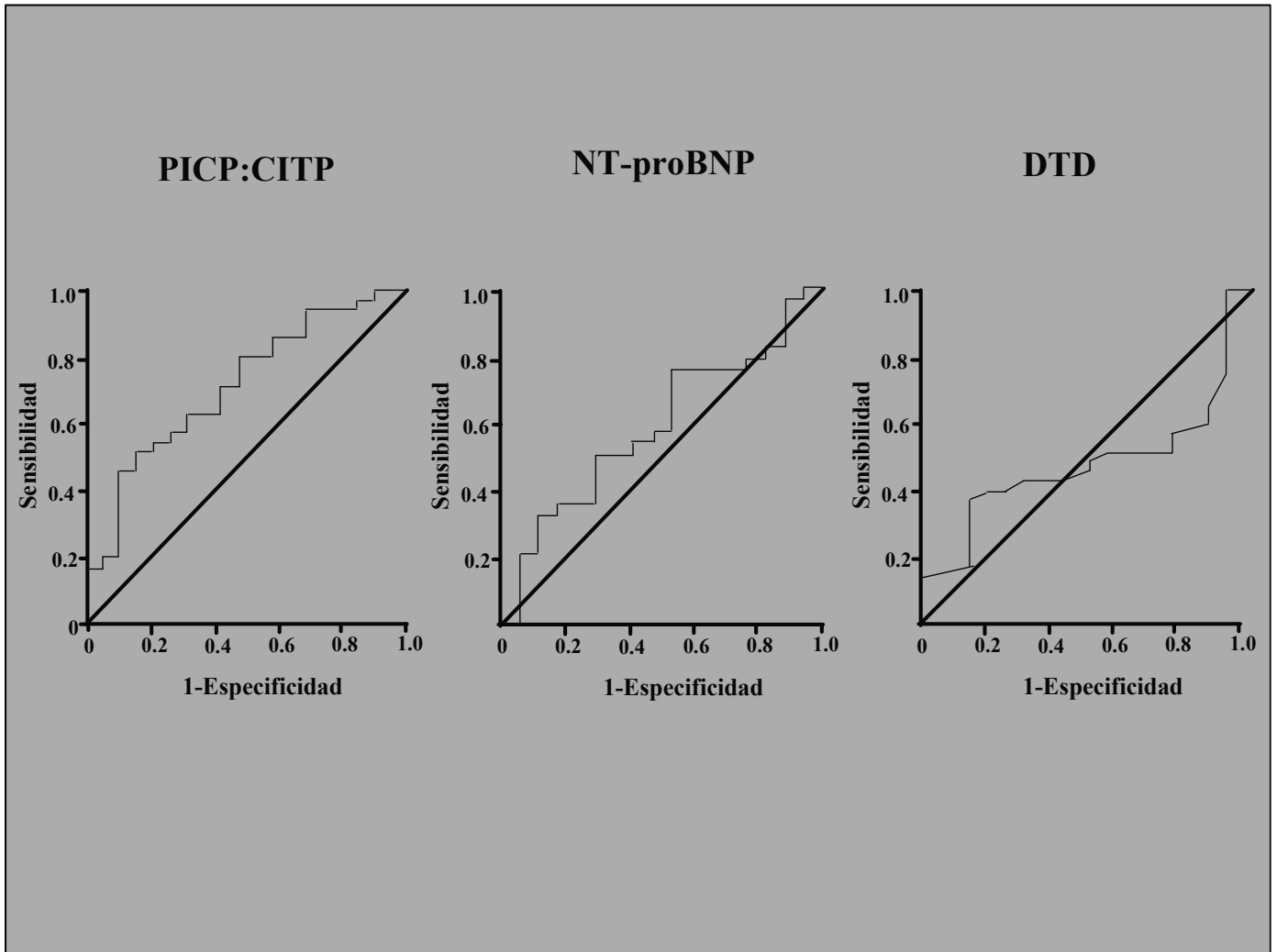


Figura 13. Representación de las curvas ROC del PICP:CTIP, el NT-proBNP y el DTD.

Tabla 10. Parámetros obtenidos a partir del análisis ROC.

Parametros	ABC	PC	S(%)	E(%)	R(IC95%)
PICP:CTIP	0.709 (0.568-0.849)	14.4 (9.8-17.7)	63 (51-80)	70 (50-85)	2.07 (0.98-4.39)
NT-proBNP	0.588 (0.423-0.754)	1332 pg/ml	57 (50-75)	53 (47-74)	1.18 (0.586-2.36)
DTD	0.465 (0.312-0.618)	68.5 mm (64.5-75.5)	51 (36-60)	43 (9-86)	0.865 (0.44-1.72)

ABC, área bajo la curva. PC, punto de corte. S, sensibilidad. E, especificidad. RR, riesgo relativo (ic, intervalo de confianza)

HALLAZGOS TRAS EL TRATAMIENTO

1. PARÁMETROS CLÍNICOS

Como se muestra en la tabla 11 la clase funcional NYHA mejoró después de un año de seguimiento en el grupo de los respondedores de forma estadísticamente significativa. En el grupo de los no respondedores la clase funcional NYHA bajó ligeramente al año de seguimiento pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La clase funcional NYHA al año fue menor en el grupo de los pacientes respondedores que en el grupo de los pacientes no respondedores a TRC y esta diferencia fue estadísticamente significativa. De forma similar la distancia recorrida en el test de los 6 minutos mejoró sustancialmente en el grupo de los pacientes respondedores después de un año de seguimiento y esta mejora fue estadísticamente significativa. Sin embargo en los pacientes no respondedores no se observó una mejoría en la distancia recorrida después de un año de seguimiento. La diferencia de la distancia recorrida en el test de los seis minutos después de un año

de seguimiento fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes respondedores. Por último los pacientes respondedores a la terapia de resincronización cardiaca mostraron una mejoría evidente en el test de calidad de vida (Minnesota Score) después de un año de seguimiento que fue estadísticamente significativa. Los pacientes no respondedores a esta terapia mostraron una ligera mejoría de este parámetro no fue estadísticamente significativa. La diferencia después de un año de seguimiento en el test de calidad de vida después de un año de seguimiento fue estadísticamente favorable para el grupo de respondedores cuando fueron comparados con el grupo de no respondedores.

Tabla 11. Parámetros clínicos después de un año de seguimiento.

Parámetros	Respondedores			No respondedores			p 1 año
	Basal	1 año	p	Basal	1 año	p	
Edad (años)	68±3			69±6			
Hombre/Mujer (%n)	66/23, 34/12			68/13,32/6			
Clase NYHA	3.2±0.6	2.0±0.5	0.000	3.1±0.7	2.9±0.8	0.114	0.003
Test de los 6 min (m)	338±109	478±166	0.000	307±131	306±96	0.594	0.04
Minnesota score	45±10	28±6	0.000	41±9	39±8	0.096	0.026
Etiología (%n)							
Isquémico	49,17			52,10			
No isquémico	51,18			48,9			
Tratamiento médico							
IECAs/ARAI	100,35			100,19			
Betabloqueantes	57,20			58,11			
Espironolactona	34,12			37,7			
Diuréticos de ASA	100,35			100,19			
Digoxina	51,18			47,9			

Los valores se expresan como media ± EEM

2. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

2.1. Parámetros de remodelado ventricular izquierdo

Los diámetros del ventrículo izquierdo tanto sistólico como diastólico se redujeron tras un año de tratamiento en el grupo de los pacientes que respondieron a la terapia de resincronización cardiaca y esta diferencia fue estadísticamente significativa. En el grupo de pacientes no respondedores estos diámetros no se modificaron. Un año después del inicio del tratamiento los diámetros ventriculares eran significativamente menores en el grupo de respondedores cuando fueron comparados con los no respondedores. La fracción de eyección mejoró en el grupo de los respondedores al año de seguimiento de forma estadísticamente significativa. En el grupo de no respondedores la fracción de eyección mejoró ligeramente un año después del inicio del tratamiento pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La fracción de eyección al año de seguimiento fue significativamente mayor en el grupo de los respondedores que en el grupo de los no respondedores. Aunque el grado de insuficiencia mitral mostró una tendencia a la mejora en el grupo de pacientes respondedores a la terapia de resincronización cardiaca después de un año de seguimiento esta mejora no fue estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron diferencias en el grado de regurgitación mitral al año de seguimiento entre ambos grupos.

Tabla 12. Efectos del tratamiento sobre los parámetros ecocardiográficos.

Parámetros	Respondedores			No respondedores			p 1 año
	Basal	1 año	p	Basal	1 año	p	
DTD (mm)	69.9±10.2	61.4±8.4	0.000	70.2±6.3	71.1±7.6	0.698	0.000
DTS (mm)	58.8±10.4	49.1±11.2	0.000	61.4±7.6	56.1±9.6	0.937	0.019
Grado de insuficiencia mitral	2.1±0.7	1.4	0.157	1.8±0.6	1.9±0.7	0.345	0.088
Índice Tei	0.85±0.23	0.27±0.19	0.000	0.66±0.2	0.92±0.28	0.000	0.000
RSPL	123.1±35.8	42.1±25.0	0.000	71.8±19.2	75.2±27.8	0.095	0.000
FE (%)	25.8±5.8	35.1±8.6	0.000	24±4.8	27.3±11.0	0.094	0.006

Los valores se expresan como media ± EEM. *, $P < 0,05$ comparado con los valores antes del tratamiento; **, $P < 0,01$ comparado con los valores antes del tratamiento.

2.2 Índice Tei

El índice de performance miocárdico (índice Tei) mostró una mejoría significativa en el grupo de pacientes respondedores al año de seguimiento. En el grupo de no respondedores se observó un empeoramiento significativo de dicho parámetro al año de seguimiento. Cuando se compararon ambos grupos al año del inicio del tratamiento se observó una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 12).

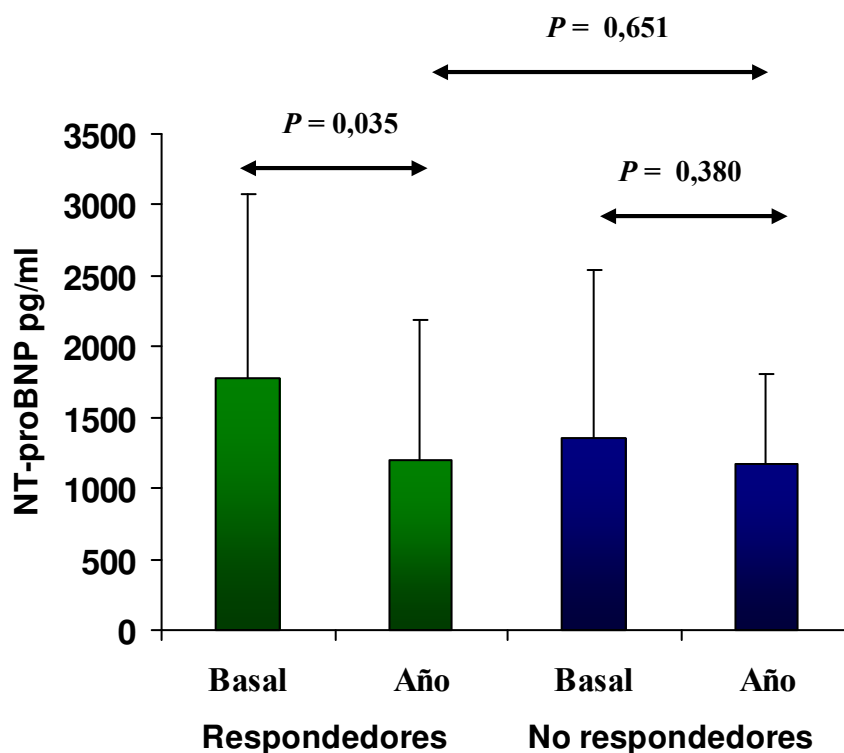
2.3 Parámetros de asincronía intraventricular.

El retraso septo-pared lateral mostró una mejoría significativa en el grupo de respondedores al año de seguimiento. En el grupo de no respondedores a la terapia de resincronización cardiaca se observó una tendencia al empeoramiento de dicho parámetro al año de seguimiento sin llegar a ser estadísticamente significativa. Cuando se compararon ambos grupos al año de seguimiento el grupo de respondedores tenía una asincronía intraventricular menor que el grupo de no respondedores y esta diferencia fue estadísticamente significativa. (Tabla 12).

3. NT-proBNP

Aunque los niveles de NT-proBNP disminuyeron en los pacientes respondedores (1781 ± 1302 versus 1204 ± 983 pg/ml; $P = 0,035$) y no cambiaron en los pacientes no respondedores (1353 ± 1190 versus 1178 ± 631 pg/ml; $P = 0,380$) después de un año, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores finales de este parámetro entre los dos grupos de pacientes (1204 ± 983 versus 1178 ± 380 pg/ml; $P = 0,651$).

Figura 14. Efecto del tratamiento sobre el NT-proBNP en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.

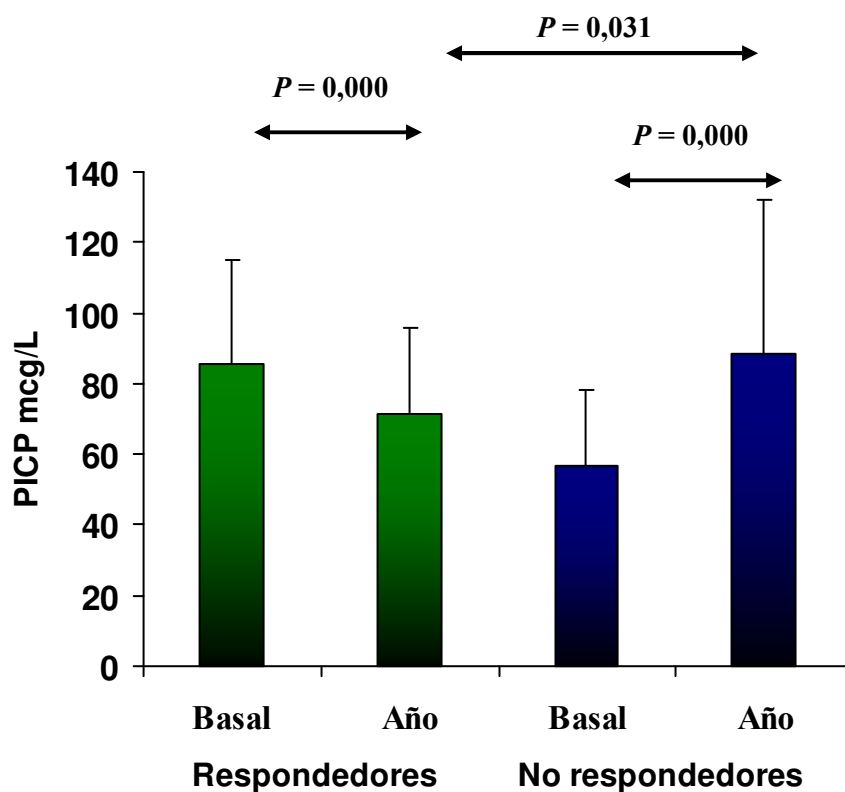


4. PÉPTIDOS DERIVADOS DEL METABOLISMO DEL COLÁGENO TIPO I

4.1. PICP

Al año de la TRC los niveles de PICP disminuyeron y aumentaron en los pacientes respondedores (85.6 ± 29.4 versus 71.5 ± 24.1 ; $P = 0.000$) y en los pacientes no respondedores (56.6 ± 21.7 versus 88.7 ± 43.5 ; $P = 0.000$), respectivamente (Figura 15). Tras un año de tratamiento los niveles de PICP fueron inferiores en los pacientes respondedores que en los no respondedores ($P = 0.031$).

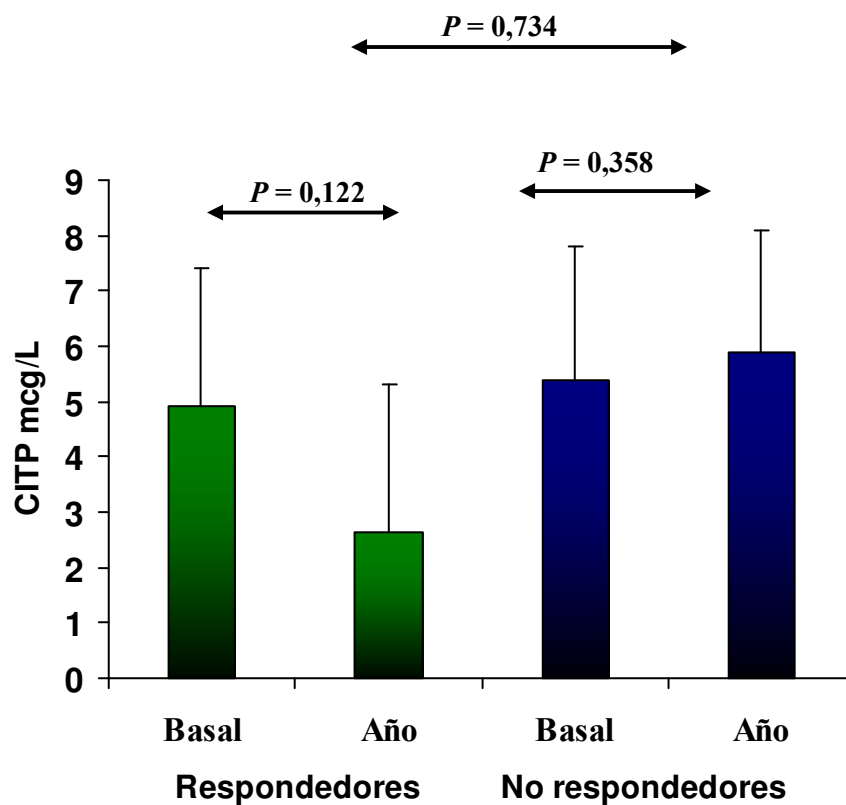
Figura 15. Efecto del tratamiento sobre el PCIP en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.



4.2 CITP

Al año de la TRC no se observaron cambios en los niveles séricos de CITP, ni en los pacientes respondedores (4.9 ± 2.5 versus 2.63 ± 2.7 ; $P = 0,122$), ni en los pacientes no respondedores (5.39 ± 2.4 versus 5.88 ± 2.2 ; $P = 0,358$) (Figura 16). Los valores finales de CTIP fueron similares en los pacientes respondedores que en los pacientes no respondedores ($P = 0,734$).

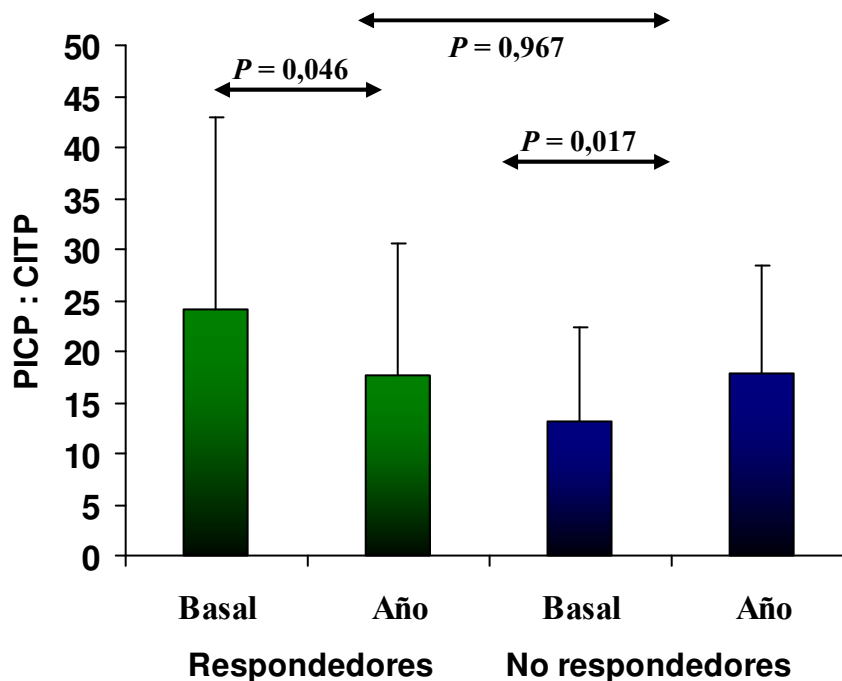
Figura 16. Efecto del tratamiento sobre el CITP en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.



4.3 Cociente PICP:CITP

Como se muestra en la figura 17, al año de la TRC el cociente PICP:CITP disminuyó en los pacientes respondedores (24.1 ± 18.8 versus 17.65 ± 13 ; $P = 0,046$) y aumentó en los pacientes no respondedores (13.2 ± 9.1 versus 17.8 ± 10.7 ; $P = 0,017$). Los valores finales del cociente PICP:CITP fueron similares en ambos grupos de pacientes ($P = 0,967$).

Figura 17. Efecto del tratamiento sobre el cociente PICP:CITP en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.

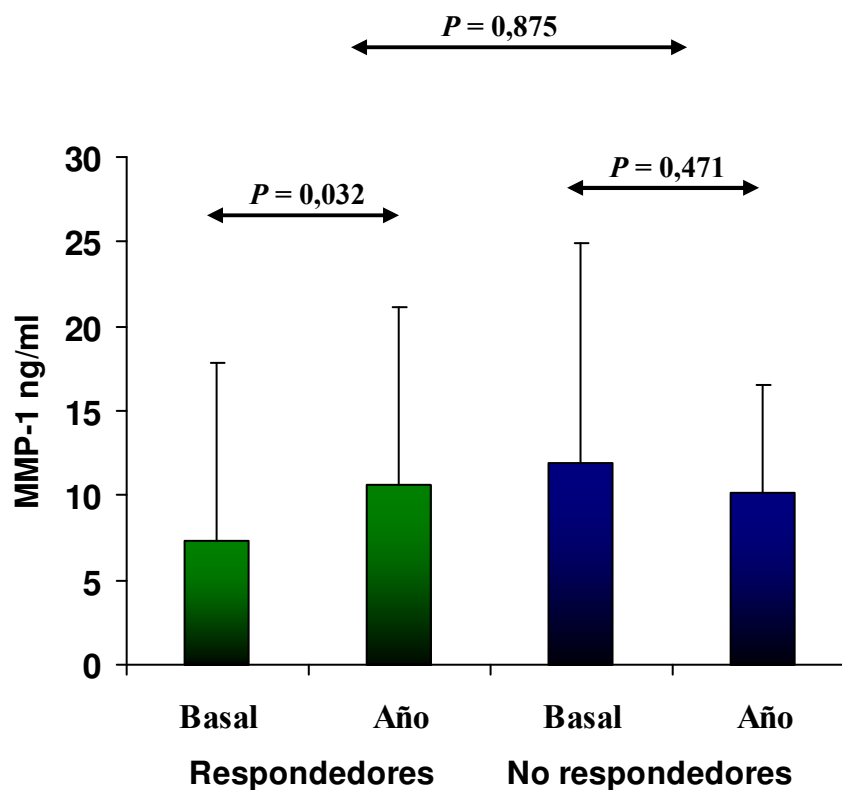


5. METALOPROTEINASAS DE MATRIZ Y SU INHIBIDOR TISULAR

5.1. MMP-1

Al año de la TRC los niveles de MMP-1 aumentaron en los pacientes respondedores (7.33 ± 10.5 versus 10.68 ± 10.5 ; $P = 0,032$) y no cambiaron en los pacientes no respondedores (11.9 ± 13 versus 10.1 ± 6.4 ; $P = 0.471$) (Figura 18). No había diferencia significativa en los valores de MMP-1 entre los dos grupos de pacientes al año de seguimiento ($P = 0,875$). Estos resultados se muestran en la siguiente figura.

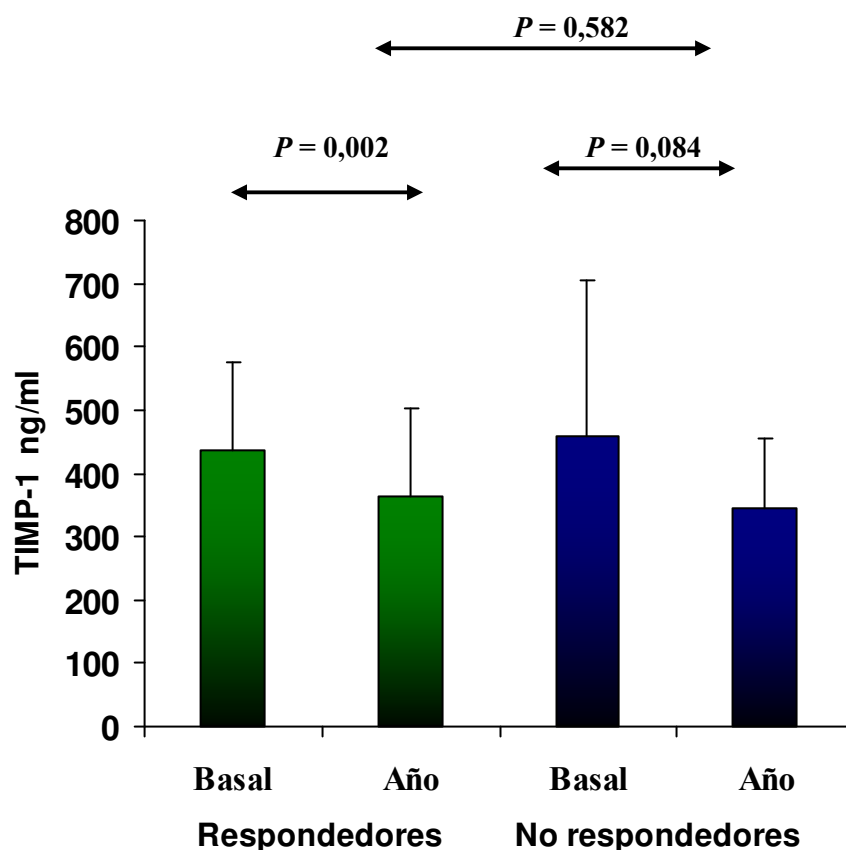
Figura 18. Efecto del tratamiento sobre los niveles de MMP-1 en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.



5.2. TIMP-1

Los niveles de TIMP-1 disminuyeron en los pacientes respondedores después de un año de tratamiento con TRC (437.5 ± 136.5 versus 365.2 ± 138.5 ; $P = 0,002$), pero no variaron en los pacientes no respondedores (457.3 ± 247.5 versus 344.8 ± 110.7 ; $P = 0,084$) (Figura 19). No se encontró ninguna diferencia en los valores finales de TIMP-1 entre los dos grupos de pacientes al año de seguimiento ($P = 0,582$).

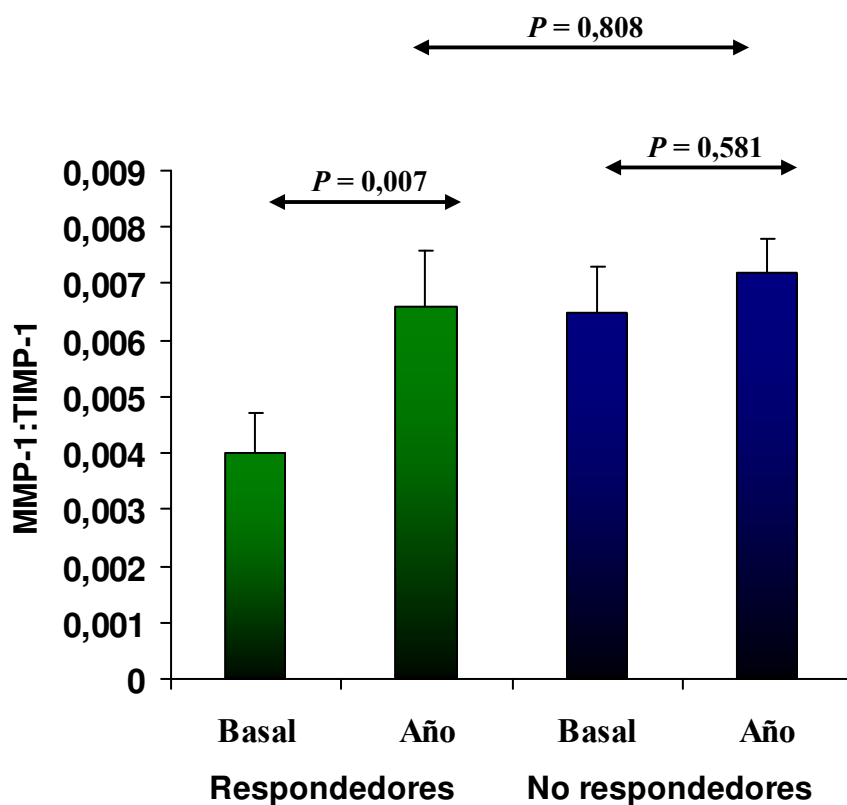
Figura 19. Efecto del tratamiento sobre los niveles de TIMP-1 en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.



5.3. Cociente MMP- 1:TIMP-1

El cociente MMP-1:TIMP-1 aumentó después de un año de tratamiento con TRC en los pacientes no respondedores (0.004 ± 0.0007 versus 0.0066 ± 0.001 ; $P = 0.007$) y no se modificó en los pacientes no respondedores (0.0065 ± 0.0008 versus 0.0072 ± 0.0006 ; $P = 0.581$) (Figura 20). No había diferencias en los valores finales de este parámetro entre los dos grupos de pacientes al año de seguimiento ($P = 0,808$).

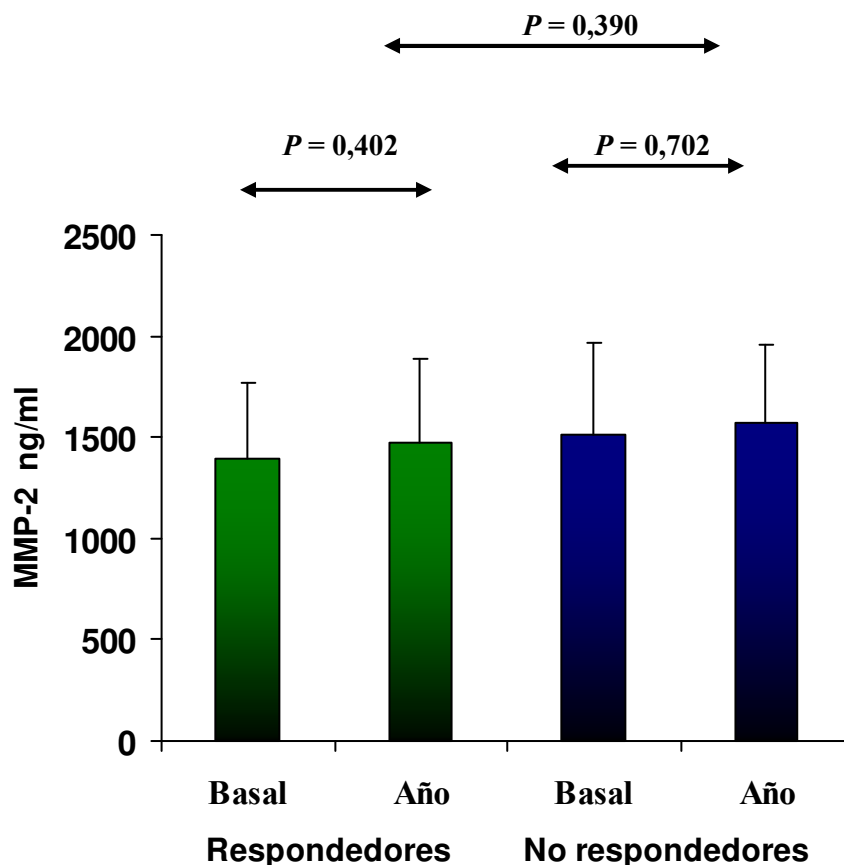
Figura 20. Efecto del tratamiento sobre el cociente MMP-1:TIMP-1 en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.



5.4. MMP-2

Los niveles de MMP-2 no cambiaron en ninguno de los dos grupos de pacientes (respondedores: 1393.8 ± 374.5 versus 1471.8 ± 418.4 , $P = 0,402$; no respondedores: 1513.9 ± 452.3 vs 1573.5 ± 384.9 , $P = 0.702$) después de un año de seguimiento (Figura 21). Los valores finales de MMP-2 eran similares en los dos grupos ($P = 0,390$).

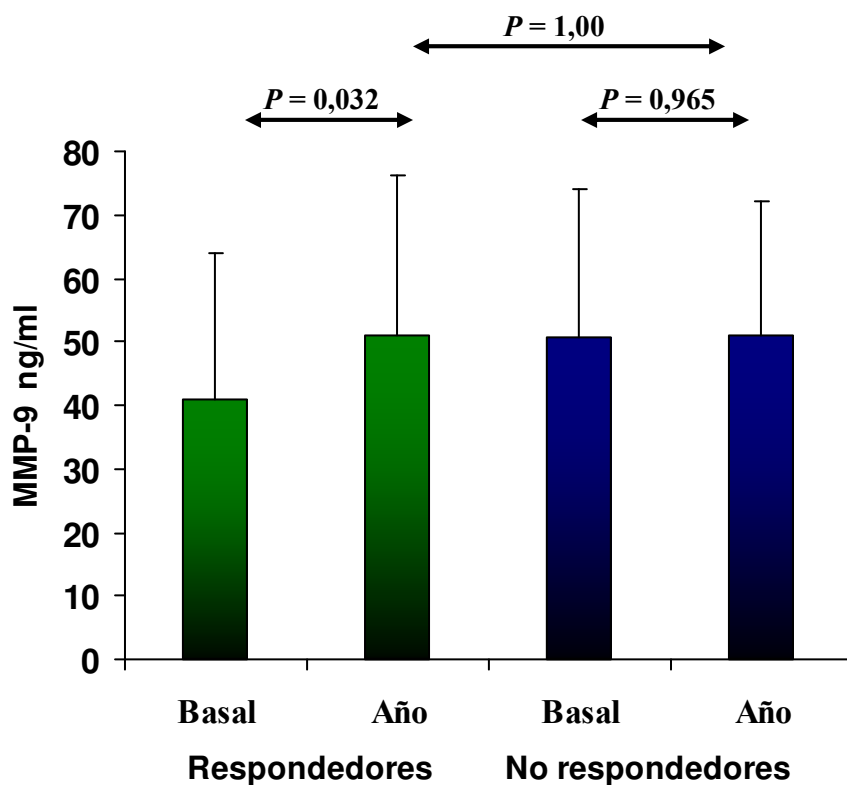
Figura 21. Efecto del tratamiento sobre los niveles de MMP-2 en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.



5.5 MMP-9

Los niveles de MMP-9 aumentaron en los pacientes respondedores (41.1 ± 22.8 versus 50.9 ± 25.2 ; $P = 0,032$) y no cambiaron en los pacientes no respondedores (50.7 ± 23.3 vs 50.9 ± 21.2 ; $P = 0,965$) después de un año de tratamiento (Figura 22). No se encontraron diferencias en los valores finales de MMP-9 entre los dos grupos de pacientes ($P = 1,00$).

Figura 22. Efecto del tratamiento sobre los niveles de MMP-9 en los pacientes respondedores y en los pacientes no respondedores a la TRC.



6. ANÁLISIS DE ASOCIACIONES

6.1 Test de los seis minutos y cociente PICP:CITP

Se encontró una correlación directa ($r = 0.289$, $P = 0.037$) entre los valores basales del cociente PICP:CITP y el cambio en la distancia recorrida en el test de los seis minutos al año de seguimiento (medida con la fórmula $[(\text{distancia final} - \text{distancia basal}) : \text{distancia basal} \times 100]$) en todos los pacientes (Figura 23), sugiriendo que el predominio de la síntesis sobre la degradación del colágeno tipo I está relacionado con la respuesta clínica de los pacientes a la TRC.

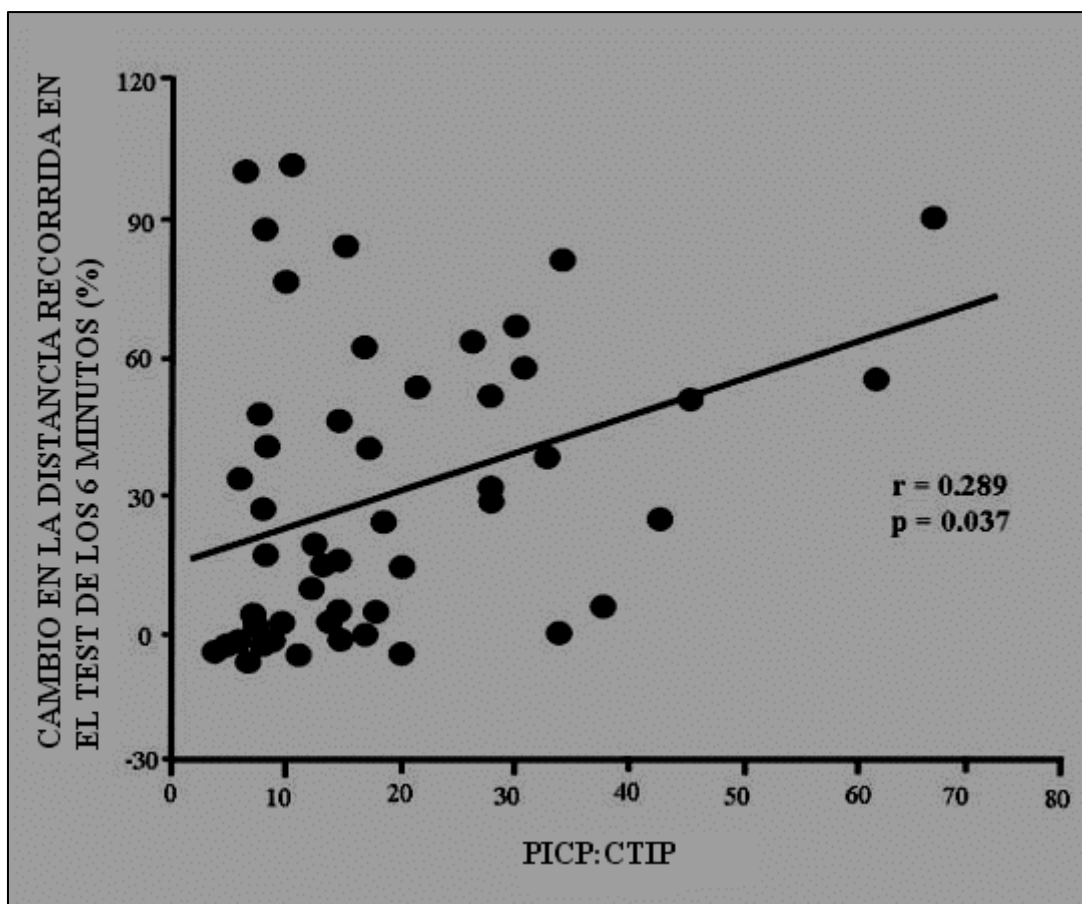
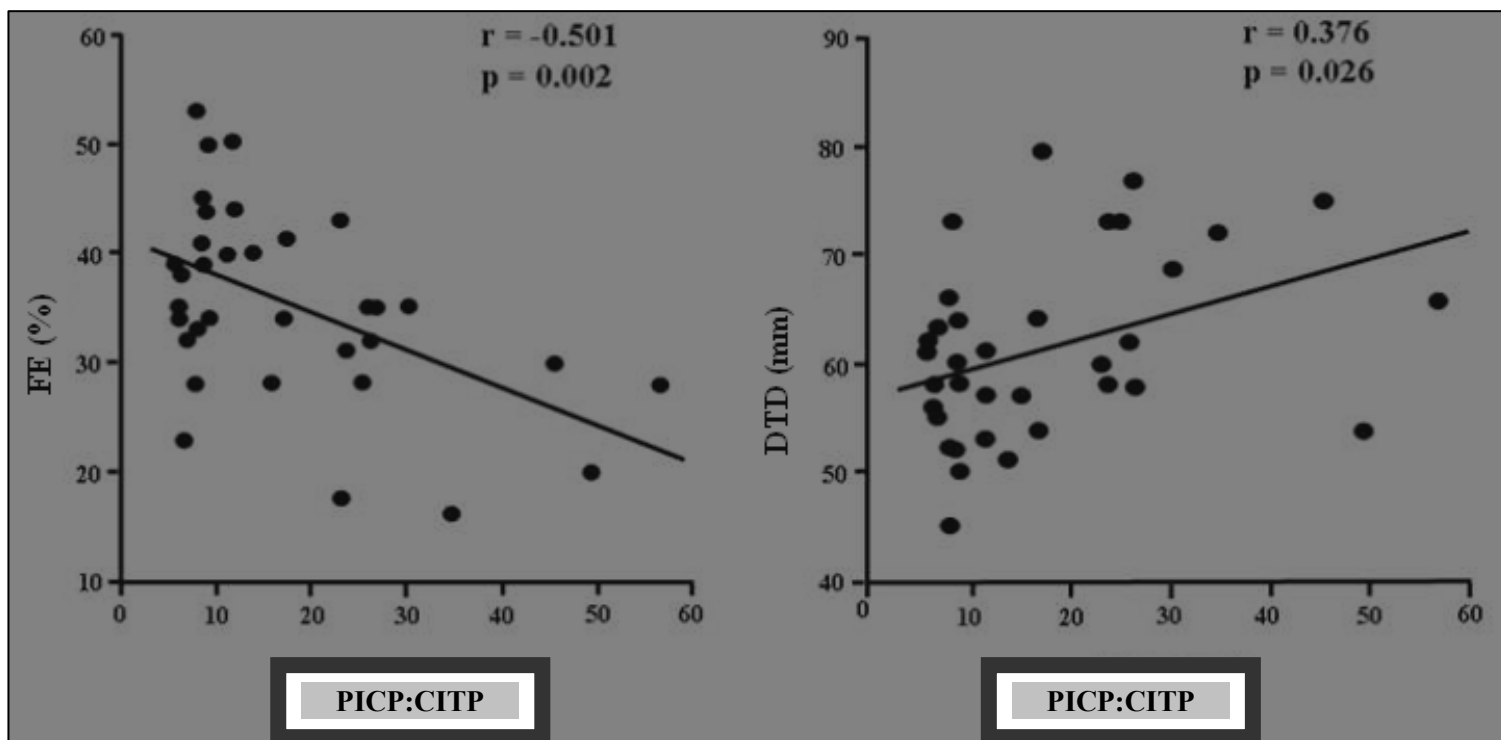


Figura 23 Correlación entre el cociente PICP:CTIP y el cambio en la distancia recorrida en el test de los 6 minutos.

6.2 Parámetros ecocardiográficos y cociente PICP:CTIP

Como se muestra en la figura 37 el cociente PICP:CTIP al año de seguimiento se correlacionaba inversamente con la fracción de eyección ($r = -0.501$, $P = 0.002$) y directamente con el DTD ($r = 0.376$, $P = 0.026$) (Figura 24) al año de seguimiento, lo que sugiere que el predominio de la síntesis sobre la degradación del colágeno tipo I se asocia con el remodelado reverso del corazón en los pacientes sometidos a TRC.

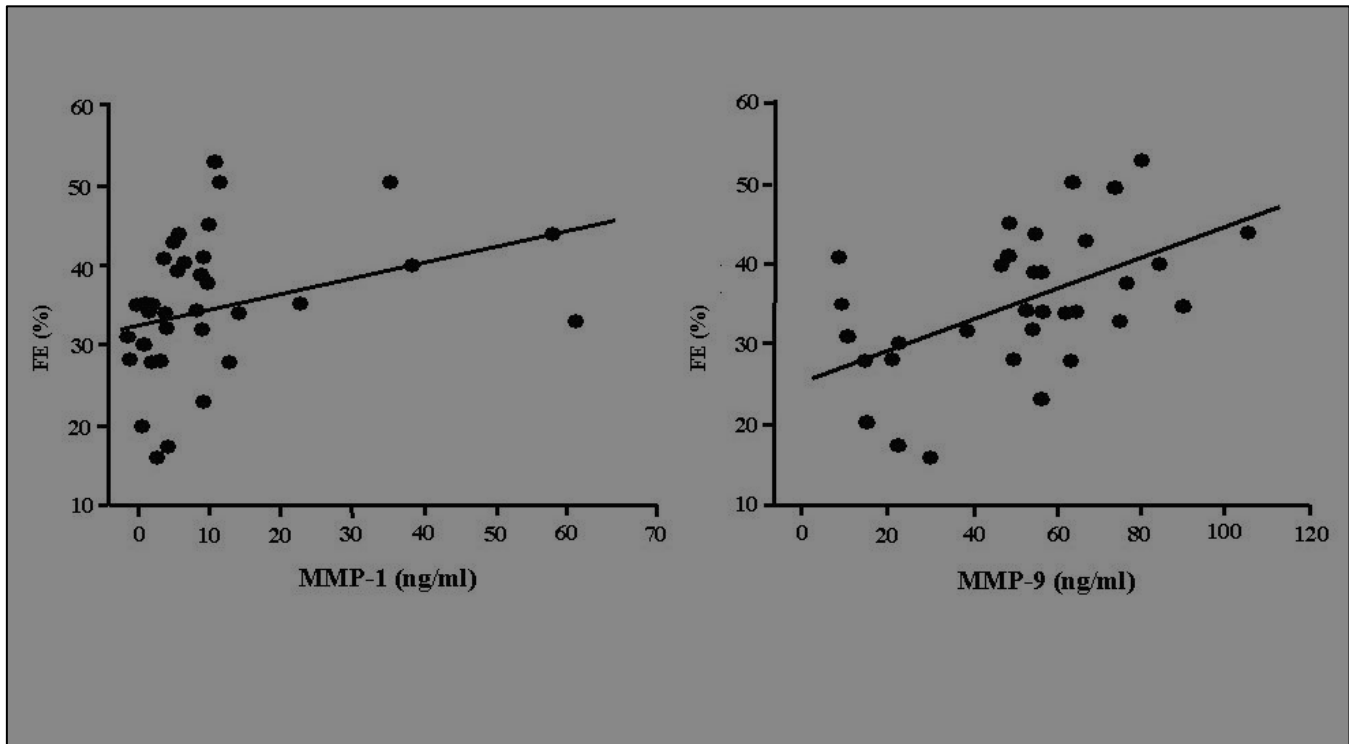
Figura 24 Correlación entre el cociente PICP:CITP y la fracción de eyección (FE) y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTD) al año de seguimiento.



6.3. Consistencia de los hallazgos en los pacientes respondedores

Como se muestra en la figura 25, tanto los niveles de MMP-1 ($r = 0.315$, $P = 0.032$), como los de MMP-2 al año de seguimiento ($r = 0.516$, $P = 0.002$) se correlacionaban directamente con la fracción de eyección al año de seguimiento solo en los pacientes respondedores, sugiriendo que una menor degradación del colágeno se asocia con un mayor deterioro funcional del ventrículo izquierdo.

Figura 25 Correlación entre los niveles de metaloproteasa 1 (MMP-1) y la metaloproteasa 9 (MMP-9) en los pacientes respondedores a TRC al año de seguimiento y la fracción de eyección (FE).



No se encontraron otras correlaciones.

DISCUSIÓN

El hallazgo principal de este estudio es que el cociente PICP:CITP se asocia con la respuesta a la TRC. Más específicamente un aumento de este cociente antes del tratamiento (como consecuencia de un aumento de los niveles de PICP), predice la respuesta a largo plazo en la TRC. Además se ha observado que la reducción del cociente PICP:CITP como consecuencia de una disminución en los niveles de PICP, se asocia con la respuesta clínica a la TRC.

1. PARÁMETROS CLÍNICOS

1.1 Parámetros clínicos y funcionales

En este estudio se ha encontrado que la clase funcional, la distancia recorrida en el test de los seis minutos y la calidad de vida medida mediante el Minnesota Score test mejoraron después de un año en los pacientes respondedores y que esa mejoría fue mayor que en el grupo de los no respondedores. Los datos obtenidos en esta serie están en consonancia con la mayor parte de los estudios de TRC, en los que se ha demostrado que los pacientes sometidos a TRC obtienen una mejoría en la clase funcional, la calidad de vida y la capacidad de ejercicio^{28,36}. Ya en el año 2002 se publicó que los beneficios clínicos encontrados por ejemplo en el estudio MUSTIC permanecen estables al año y a los dos años de seguimiento en los pacientes que seguían vivos⁹⁸. Este efecto a largo plazo de la TRC fue confirmado con la publicación del estudio CARE-HF³⁸ en año 2005. En este estudio se encuentran los mismos resultados que los pacientes sometidos a TRC mejoran clínicamente al año de seguimiento. La magnitud de esta mejoría clínica es además similar o incluso mayor que la observada en los estudios que mostraron la eficacia de tratamientos como los IECAs o los betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca⁹⁹.

2. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

2.1 Parámetros de remodelado ventricular izquierdo

Los resultados de los estudios en TRC en los que no se incluyó grupo control muestran que la TRC revierte el remodelado patológico cardiaco que estos pacientes presentan, de manera que se observa una disminución del DTD, del volumen telesistólico y una mejoría de la FE. Estos resultados se atribuyeron a la TRC ya que al desconectar el dispositivo está medidas volvían a empeorar¹⁰⁰. Por otro lado los estudios aleatorizados con un periodo de seguimiento de hasta 6 meses han mostrado de forma consistente una reducción de hasta el 15% en el DTD del VI y una mejoría de hasta el 6% en la FE al final del seguimiento en los pacientes sometidos a TRC^{101,102}. Estos efectos fueron significativamente mayores en los pacientes con insuficiencia cardíaca de origen no isquémico¹⁰³.

Tras la publicación del estudio CARE-HF en el año 2005 se ha demostrado que el remodelado inverso que la TRC produce en los pacientes con IC siguen mejorando cuando se estudia a estos pacientes durante más tiempo. Así en dicho estudio se observó una reducción del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo del 18.2% a los 3 meses y del 26% a los 18 meses. De igual manera la FE del ventrículo izquierdo mejoró un 3.7% a los 3 meses y un 6.9% a los 18 meses.

En el estudio aquí expuesto, a pesar de no existir diferencias basales entre respondedores y no respondedores en el DTD, DTS y fracción de eyección después de un año de seguimiento se observó una mejoría de estos parámetros. Así en el grupo de respondedores el diámetro telediastólico mejoró un 12%, el diámetro telesistólico un 16% y la fracción de eyección un 9%. Por otro lado el grado de que regurgitación mitral que no presentaban diferencias basales entre los dos grupos al inicio del estudio no mejoró con la TRC.

Tabla 13. Remodelado inverso en los estudios de TRC. Los pacientes se encontraban en clase funcional NYHA III-IV.

	Basal	Seguimiento	P
MUSTIC (n=34)		9 meses	
DTD (mm)	73 ± 8	70 ± 5	< 0.001
DTS (mm)	62 ± 8	53 ± 8	< 0.001
ITV Aórtica (cm)	14.9 ± 5.6	17.9 ± 6.6	<0.001
PATH-CHF (n=25)		6 meses	
VTS (mm)	63 ± 11	58 ± 11	0.007
FA (%)	12 ± 6	15 ± 7	no significativo
Contak-CD (n=227)		6 meses	
DTD (mm)	71.5 ± 10.5	-4.9 ± 1	0.001
DTS (mm)	59.5 ± 11	-5.4 ± 1.1	0.002
FE (%)	21 ± 6	+6 ± 1.1	<0.001
MIRACLE (n=172)			
VTD (ml)	295.6 ± 102.6	-27.2	<0.05
VTS (ml)	227.7 ± 93.7	-25.6	<0.05
FE (%)	24.5 ± 6.8	+3.6	<0.05
CARE-HF (n=409)		18 meses	
VTSI (ml/m ²)	121 (92-151)	-26	0.118
EF (%)	25 (21-29)	+6.9	

Modificado de Daubert y colaboradores. DTD: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTS: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; VTD: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTS: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VTSI: índice del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

Por lo tanto estos resultados son comparables por tanto a los observados en los distintos estudios realizados hasta la fecha y permiten afirmar que la TRC tiene un efecto sostenido y progresivo sobre el remodelado cardiaco que puede contribuir a la prevención o enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia cardiaca. Es casi seguro que este remodelado inverso sea uno de los factores determinantes por los que esta terapia disminuye la morbimortalidad en estos pacientes a largo plazo.

2.2 Parámetros de asincronía ventricular

En este estudio se ha observado que el retraso septo-pared lateral medido mediante Doppler tisular es mayor al inicio del estudio en los pacientes respondedores a TRC y que en estos pacientes al año este retraso disminuye hasta casi normalizarse (42.1 ms). Sin embargo en los análisis de curvas ROC no presentaba una buena sensibilidad y especificidad para predecir la respuesta a TRC.

A pesar de toda la bibliografía existente basada en estudio unicéntricos en los que múltiples parámetros ecocardiográficos de asincronía parecían que predecían bien la respuesta a la TRC¹⁰³, después de la publicación del estudio PROSPECT¹⁰⁴ (Predictors of Response to CRT) en el que se incluyeron 498 pacientes para intentar dilucidar que parámetros ecocardiográficos de asincronía ventricular predicen mejor la respuesta a TRC cuyos resultados han sido desalentadores: la capacidad de distinguir la respuesta a TRC fue modesta y además se observó una variabilidad intraobservador e interobservador muy alta, no se puede recomendar la utilización de ningún parámetro de asincronía ecocardiográfico para mejorar la selección de los pacientes sometidos a TRC. En este sentido en el estudio objeto de esta tesis a pesar de tener un número limitado de pacientes, tampoco observamos que el RSL sea un buen predictor de respuesta a TRC.

2.3 Índice TEI como índice de rendimiento miocárdico

El potencial clínico de este índice se ha demostrado en varias situaciones clínicas como por ejemplo en pacientes con miocardiopatía dilatada¹⁰⁵, en pacientes con insuficiencia cardiaca ligera-moderada¹⁰⁶ y en pacientes con cardiopatía isquémica¹⁰⁷.

En este estudio se ha encontrado que los niveles basales del índice Tei eran mayores en los pacientes respondedores a TRC, sin embargo no fue un buen predictor de respuesta a la TRC. Después de un año de seguimiento se observó que este índice mejoraba en los pacientes respondedores a TRC y empeoraba en los pacientes no respondedores a TRC. De manera que al final del seguimiento los valores de este índice eran significativamente menores en el grupo de los pacientes respondedores a TRC respecto al grupo de no respondedores. Estos resultados están de acuerdo con distintos estudios publicados en los que se ha visto que en los pacientes respondedores aumenta el tiempo de llenado diastólico y se reducen los tiempos de contracción y relajación isovolumétrica^{108,109}.

3. PARÁMETROS HORMONALES

3.1 NT-proBNP

Los resultados de este estudio muestran que los niveles basales del NT-proBNP están más elevados al principio del estudio en los pacientes respondedores a TRC aunque la diferencia con el grupo de los no respondedores no fue significativa. Así mismo se observó que los niveles de este péptido al año disminuían de forma significativa en los pacientes respondedores a TRC, sin embargo tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos al final del seguimiento.

Como ya se ha demostrado en varios estudios el BNP es una hormona contrareguladora que se encuentra elevada en pacientes con insuficiencia cardiaca, relacionándose estrechamente con el grado funcional NYHA y el grado de disfunción ventricular¹¹⁰. Las guías europeas y americanas de insuficiencia cardiaca aguda

coinciden en señalar su utilidad para el manejo de la insuficiencia cardiaca^{111,112}. Un aumento en los niveles de esta hormona se asocian a una tasa de eventos cardiovasculares más alta^{113,114,115}. Por lo tanto es lógico que los pacientes respondedores a TRC que presentan una mejoría clínica presenten también una disminución de los niveles de esta hormona al finalizar el seguimiento. Además los estudios preliminares sugieren que el uso de los péptidos natriuréticos para guiar el tratamiento de la IC puede mejorar la morbi-mortalidad de estos pacientes^{116,117,118}.

Hay que mencionar que los resultados del estudio objeto de esta tesis están en consonancia con los encontrados por los investigadores del estudio CARE-HF¹¹⁹ donde observaron que la TRC reduce los niveles de NT-proBNP de forma precoz y sostenida. Por lo tanto como los efectos de la TRC sostenidos y progresivos en el tiempo es probable que si se hubieran seguido a estos pacientes durante más tiempo las diferencias habrían llegado a ser significativas entre los dos grupos al final del seguimiento. Esto hubiera permitido inferir que los pacientes respondedores a TRC tienen un mejor pronóstico que los no respondedores. Sin embargo en este estudio no se encontraron diferencias entre los dos grupos al final del seguimiento en los niveles de NT-proBNP.

4. MARCADORES DEL METABOLISMO MIOCÁRDICO DEL COLÁGENO

La mayoría de las cardiopatías crónicas se caracterizan por la acumulación exagerada focal (cicatriz) o difusa (fibrosis) de fibras de colágeno⁴⁷. Más aun las alteraciones de la composición y/o de la cuantía de la matriz extracelular especialmente del colágeno fibrilar de tipo I y III son una constante en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Estas alteraciones reflejan cambios en el balance fisiológico entre la síntesis y la degradación de las moléculas de colágeno inducidos por factores que estimulan la síntesis e inhiben la degradación (por ejemplo: angiotensina II, factores de crecimiento transformante β o TGF- β , aldosterona, etc) o factores de acciones opuestas (por ejemplo: óxido nítrico, TNF- α , etc)¹²⁰.

En este estudio se ha observado que los niveles de PICP sérico basales están aumentados en los pacientes respondedores a TRC. Además el cociente entre el PICP y el CTIP basal, indicador del equilibrio síntesis-degradación del colágeno fibrilar tipo I está aumentado en el grupo de pacientes respondedores a TRC. Estos datos ponen de manifiesto que el balance entre la síntesis y degradación del colágeno está alterado (síntesis > degradación) en los pacientes con insuficiencia cardíaca que requieren TRC.

Además, hemos observado que los pacientes respondedores a la TRC se produce una reducción del cociente PICP/CITP a expensas de la reducción del PICP. Esta observación sugiere que la corrección del metabolismo del colágeno tipo I en el miocardio está implicada en la respuesta a la TRC.

4.1 Péptidos séricos

Los pacientes respondedores a TRC tenían unos niveles basales de PICP más altos que los no respondedores mientras. No se encontraron diferencias en los niveles basales de CTIP entre los dos grupos. Es decir los pacientes respondedores a TRC tenían claramente un predominio de la síntesis de colágeno sobre la degradación a nivel basal (cociente PICP/CITP más alto). Este hallazgo está en consonancia con el de la mayoría de las cardiopatías crónicas que se caracterizan por la acumulación exagerada focal (cicatriz) o difusa (fibrosis) del colágeno.

Después de un año de sometidos a TRC en los pacientes respondedores se observó que los niveles de PICP disminuían mientras los pacientes no respondedores presentaban un claro aumento de estos niveles. Los niveles de CITP no cambiaron al año de seguimiento en ninguno de los dos grupos. En otras palabras en los pacientes respondedores a TRC se encontró que el predominio de la síntesis sobre la degradación del colágeno a nivel basal (cociente PICP/CITP más alto) se corregía al ser sometidos a TRC.

Así el hallazgo principal de este estudio es que el cociente PICP:CITP se asocia con la respuesta a la TRC en pacientes con insuficiencia cardíaca. Más

específicamente encontramos que un cociente basal de PICP:CITP aumentado como consecuencia de un exceso de PICP, predice la respuesta a largo plazo a la TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca. Además describimos que la reducción de cociente PICP:CITP, como resultado de un descenso en los niveles de PICP, se asocia con una respuesta positiva a la TRC en estos pacientes. Globalmente estos hallazgos sugieren que un metabolismo del colágeno tipo I alterado, medido mediante un predominio de la síntesis sobre la degradación, determina la respuesta a la TRC en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Además la capacidad de la TRC para restaurar el balance entre la síntesis y la degradación del colágeno tipo I se relaciona con los beneficios clínicos de esta terapia.

Se acepta que la fibrosis miocárdica es el resultado por un lado de un aumento de la síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos y miofibroblastos y por otro de una ausencia de aumento en la degradación del mismo o incluso una disminución de su degradación¹²¹. Por otro lado las maniobras “antifibroticas” se asocian con la inhibición de la síntesis de colágeno y/o con un aumento de la degradación del colágeno⁸⁵. Así los resultados obtenidos del cociente PICP:CTIP apoyan la idea de que la fibrosis miocárdica puede presentarse en un subgrupo de los pacientes con insuficiencia cardiaca con asincronía ventricular izquierda y que esos pacientes pueden estar más predispuestos a beneficiarse de la habilidad antifibrotica de la TRC.

El colágeno fibrilar tipo I se sintetiza en el fibroblasto como un precursor del procolágeno que contiene un propeptido aminoterminal y otro carboxiterminal⁴⁵. Después de que el precursor es secretado al espacio extracelular, los propeptidos son metabolizados por proteinasas específicas, lo que permite la integración de la rígida triples hélice de colágeno en la fibrilla que se está formando⁴⁵. Varias observaciones han llevado a que se postule que el PICP circulante que se detecta en la sangre de los pacientes con insuficiencia cardiaca es esencialmente de origen cardiaco y que el nivel serico de PICP es un índice fiable de la cantidad de colágeno tipo I presente en el miocardio^{51,79}. En este marco conceptual, los resultados aquí presentados ponen de manifiesto que los efectos clínicos y cardiacos de la TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca se asocian con una disminución de la síntesis y deposición de fibrillas de colágeno tipo I.

Es difícil especular con el mecanismo específico que se esconde detrás del efecto de la TRC en la síntesis de colágeno tipo I. Sin embargo, se puede exponer la hipótesis de que la rápida reducción de la asincronia ventricular izquierda debido a la TRC disminuye el estrés mecánico global sobre el miocardio del ventrículo izquierdo y en consecuencia disminuye la activación de las vías de señal estimuladas por el estiramiento, favoreciendo la síntesis y secreción de colágeno tipo I¹²². Por otro lado, la TRC también puede interferir sobre los factores humorales que actúan facilitando la producción y deposición de colágeno tipo I que se activan en los pacientes en insuficiencia cardíaca (p. ej. el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona)¹²³. Sin embargo, los datos obtenidos por Boriani et al¹²⁴ muestran que los beneficios clínicos y el efecto a largo plazo de la TRC no está asociado con cambios en los niveles de epinefrina plasmática, norepinefrina, la actividad de la renina y la aldosterona, lo que sugiere que el factor mecánico puede ser clave en los efectos de la TRC en la síntesis miocárdica de colágeno tipo I.

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto la utilidad diagnóstica del cociente PICP/CITP para seleccionar a los candidatos a TRC. Así como ya se ha dicho, el análisis de las curvas ROC ha demostrado que el cociente PICP:CTIP predice mejor la respuesta a la TRC que los niveles de NT-proBNP y el VTD del ventrículo izquierdo. El área bajo la curva del cociente PICP/CITP es mayor que la del NT-proBNP y que la del VTD. Además solo el área bajo la curva del cociente PICP/CITP fue mayor que 0.50 y el valor de corte 14.4 del cociente PICP/CITP mostró la mejor sensibilidad y especificidad para determinar la respuesta a la TRC.

4.2 Metaloproteinasas de matriz e inhibidor tisular

A nivel basal no se encontraron diferencias en los niveles de metaloproteasas entre los dos grupos. Sin embargo al año de seguimiento se observó que en los pacientes respondedores los niveles de MMP-1 aumentaban. Además en este grupo de pacientes se observó que al año de seguimiento disminuían los niveles de TIMP-1 y por lo tanto Aumentaba el cociente MMP-1:TIMP-1. Por último se observó que los niveles de MMP-9 aumentaban en los pacientes respondedores a TRC. Esto

hallazgos corroboran la idea anteriormente expuesta de que en estos pacientes respondedores se revierte la situación anómala basal en la que predominaba la síntesis sobre la degradación del colágeno.

La degradación del colágeno está regulada por las MMPs, la colagenasa o MMP-1 y las gelatinasas o MMP-2 y MMP-9, y puede ocurrir tanto intracelularmente como extracelularmente¹²⁵. CTIP es el péptido que se produce cuando las fibrillas de colágeno sufren hidrólisis por MMP-1 y su concentración sérica se considera un marcador específico de la degradación del colágeno tipo I¹²⁶. El paso limitante de la degradación extracelular de colágeno tipo I es el procesamiento catalítico por MMP-1¹²⁷. El nivel concreto de actividad de las proteinasas depende del balance entre la enzima activa y la familia de TIMPs, en concreto TIMP-1. Hallazgos recientes en pacientes con insuficiencia cardíaca indican que el cociente MMP-1:TIMP-1 medido en el suero refleja bien el nivel de actividad de MMP-1 en el miocardio⁷⁰. Por esto, los hallazgos de este estudio sugieren que la respuesta positiva a la TRC no se relaciona con cambios importantes en la degradación de las fibras de colágeno tipo I en el miocardio de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Se ha propuesto que la inducción de MMPs contribuye al remodelado inverso del ventrículo izquierdo que acompaña a la insuficiencia cardíaca congestiva, en concreto en la miocardiopatía dilatada¹²⁸. Sin embargo hemos encontrado que la capacidad colagenolítica (medida como el incremento en MMP-1, MMP-9 y como el cociente MMP-1:TIMP-1) se asocia con un aumento en la fracción de eyección y con una reducción en las dimensiones del ventrículo izquierdo en los pacientes respondedores. Por eso, es probable que la relación de la disregulación de las MMPs con el resultado cardíaco en los pacientes con insuficiencia cardíaca en pacientes con miocardiopatías distintas a la miocardiopatía dilatada es mucho más complejo que el expuesto.

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Es preciso reconocer algunas limitaciones de este ensayo. Este estudio ha incluido a un número relativamente pequeño de pacientes con etiologías heterogéneas que pueden haber influido en el resultado final. Sin embargo, la cardiopatía isquémica que ha demostrado ser un predictor independiente de no respuesta a TRC⁸⁶ tuvo una distribución similar en ambos grupos de pacientes. Por otro lado aunque estudios previos han demostrado que el grado de insuficiencia mitral⁸⁶ y el intervalo QRS¹²⁹ son predictores de respuesta a TRC, este estudio no confirma estos hallazgos. Estas discrepancias pueden deberse a los diferentes criterios utilizados en la literatura médica para definir a los respondedores y a que el periodo de seguimiento en nuestro estudio fue superior al de los estudios publicados.

Por último hay que señalar que no se hicieron experimentos con tejido cardiaco para dilucidar el mecanismo molecular específico que determina los cambios inducidos por la TRC en la síntesis miocárdica de colágeno tipo I.

6. PERSPECTIVAS

Aunque la TRC es un tratamiento efectivo en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento médico, hasta un 30% de los pacientes se consideran no respondedores. Esta tasa de no respondedores y la naturaleza invasiva y costosa de la TRC demandan la necesidad de identificar predictores fiables de respuesta a TRC, al seleccionar a los pacientes en que se aplicará. Hasta ahora algunos estudios han examinado predictores a medio plazo de respuesta positiva a TRC^{130,86}. Sin embargo existe poca evidencia científica sobre la eficacia de predictores de respuesta clínica a largo plazo¹³¹.

En este contexto conceptual hay que destacar varios hallazgos de interés. Primero que el cociente PICP:CTIP es el único predictor independiente de respuesta positiva a TRC. Segundo que como se ha mostrado en las curvas ROC el cociente PICP:CTIP tiene una alta sensibilidad y especificidad para identificar una respuesta positiva a largo plazo en pacientes con IC sometidos a TRC. Tercero, los pacientes

con IC que presentaban un cociente PICP:CTIP basal >14.4 tenían doble posibilidad de presentar una respuesta positiva a TRC que los pacientes con IC que tenían un cociente basal más bajo.

En conclusión, la estimación del metabolismo del colágeno tipo I a través de la medición del cociente PICP:CTIP proporciona información que predice la respuesta a la TRC en pacientes con IC y asincronia ventricular izquierda. Por ello los hallazgos descritos deberían conducir a la justificación científica preliminar para llevar a cabo estudios clínicos a gran escala para validarlos definitivamente.

CONCLUSIONES

1. En la sangre de los pacientes con insuficiencia cardíaca y asincronía mecánica se detectan alteraciones de los marcadores bioquímicos del metabolismo del colágeno tipo I.

2. En concreto, dichos pacientes presentan un exceso del marcador de la síntesis (PICP) con respecto al marcador de la degradación (CITP).

3. En la sangre de los pacientes con insuficiencia cardíaca y asincronía mecánica no se detectan alteraciones de las metaloproteinasas de matriz y de su inhibidor tisular.

4. Los pacientes con insuficiencia cardíaca y asincronía mecánica que responden a la terapia de resincronización cardíaca se caracterizan por tener basalmente un mayor exceso de PICP, con respecto al CITP que los pacientes no respondedores.

5. En los pacientes respondedores, la TRC se asocia con la corrección de dicho desequilibrio, lo que no sucede con los pacientes no respondedores. Por tanto, el cociente PICP/CTIP puede contribuir a una mejor selección de los pacientes con insuficiencia cardíaca y asincronía mecánica susceptibles de ser sometidos a terapia de resincronización cardíaca.

6. En los pacientes respondedores la TRC se asocia con el incremento de la MMP-1 activa, evaluado a partir del incremento del cociente MMP-1/TIMP-1. Este cambio, en el contexto de una menor síntesis de colágeno tipo I, sugiere un incremento relativo de la degradación del colágeno.

Bibliografía

¹ Farwell D, Patel NR, Hall A, et al. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000; 21: 1246-1250.

² Aurricchio A, Geller CJ, Reek S et al. Delayed electrical activation of left septum and lateral wall in left bundle branch block: insight from 3-D electroanatomical mapping [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:96.

³ Littman L, Symanski JD. Hemodynamic implications of the left bundle branch block. *J Electrocardiol* 2000; 33(suppl): 115-121.

⁴ Grines CL, Bashore TM, Boudulas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1999; 79:845-853.

⁵ Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, et al.: Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 53:163-170.

⁶ Francis CM, Caruana L, Kearney P, Love M, Sutherland GR, Starkey IR. Open access echocardiography in chronic heart failure in the community. *Br. Med J* 1995; 310:634-636.

⁷ Ansalone G, Giannantoni P, Rici R, Trambaiolo P, Laurenti A, Fedele F et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J* 2001; 352:1539-1549.

⁸ Takeshita A, Basta LL, Kioschos JM. Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance. *Am J Med* 1974; 56:251-255.

⁹ Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, *et al.* ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult—Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1116-1143

¹⁰ Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2000; 102:3053-3059.

¹¹ Ishikawa T, Sumita S, Kimura K et al. Critical PQ interval for the appearance of diastolic mitral regurgitation and optimal PQ interval in patients implanted with DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:1989-94.

¹² Auricchio A, Salo RW. Acute hemodynamic improvements by pacing in patients with severe congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:313-324.

¹³ Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, et al. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:281-288.

¹⁴ Grinnes CL, Bashore TM, Boudalas H, et al. Functional abnormalities in isolated left ventricular bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79:845-853.

¹⁵ Auricchio A, Geller CJ, Kloss M et al. Cardiac resynchronization therapy guided by 3-D electroanatomic nonfluoroscopic mapping [abstract]. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24:736.

¹⁶ Butter C, Auricchio A, Stelbrink C et al. Should stimulation site be tailored in the individual heart failure patient? *Am J Cardiol* 2000; 86(suppl 1): K144-151.

¹⁷ Otsuji Y, Gilon D, Jiang L et al. Restricted diastolic opening of the mitral leaflets in patients with ventricular dysfunction: evidence for increased valve tethering. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:398-404.

¹⁸ Xiao HB, Brecker SJD, Gibson DG. Differing effects of right ventricular pacing and left bundle branch block on left ventricular function. *Br Heart J* 1993; 69:166-173.

¹⁹ Panidis IP, Ross J, Munley B, et al. Diastolic mitral regurgitation in patients with atrioventricular conduction abnormalities: a common finding by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:768-774.

²⁰ Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al.: Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:1974-1979.

²¹ Holchleitner M, Hortnagi H, Hortnagi H et al.: Long term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70:1320-1325.

²² Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, et al.: Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340: 1308-1312.

²³ Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:294-300.

²⁴ Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, et al.: Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:13-21.

²⁵ Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al.: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96:3273-3277.

²⁶ Gras D, Mabo P, Tang T, 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: 2249-2255.

²⁷ Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al.: The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83:130D-135D.

²⁸ Auricchio A, Klein H, Spinelli J. Pacing for heart failure: selection of patients, techniques, and benefits. *Eur J Heart Fail* 1999; 1:275-279.

²⁹ Gras D, Cazeau S, Ritter P. Long Term results of cardiac resynchrhonization for heart failure patients: the Insync trial. *Circulation* 1999; 100(suppl):I-515.

³⁰ Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators: Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344:873-880.

³¹ Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:111-118

³² Leclercq C, Victor F, Alonso C, et al. Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure in patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 85:1154-56.

³³ Abraham WT on behalf of the Multicente InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Investigators and Coordinators: Rationale and design of a randomized trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail* 2000; 6:369-380.

³⁴ Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Chronic Heart Failure. *JAMA* 2003; 289:2685-2694.

³⁵ Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350:2140-2150.

³⁶ Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Investigators and Coordinators: double-blind, randomized controlled trial of cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-1853.

³⁷ Auricchio A, Stellbrink C, Bolck M, et al., for the Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group: Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99:2993-3001.

³⁸ Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Cardiac Resynchronization –Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *New Engl J Med* 2005; 352:1539-1549.

³⁹ Knight BP, Desai A, Coman J, Faddis M, Yong P. Long term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:72-77.

⁴⁰ Gregoratos G, Abrams J, Epstein AF, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the Am College of Cardiology/Am Heart Association Task Force On Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002; 106:2145-2161.

⁴¹ Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Folath F, Komajda M, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida. (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:1062-1092.

⁴² Weber KT. Monitoring Tissue Repair and Fibrosis From a Distance. *Circulation* 1997; 96:2488-2492.

⁴³ Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 1997;29:5-17.

⁴⁴ McAnulty RJ, Camps JS, Cambrey AD, Laurent GJ. The effect of transforming growth factor beta b on rates of procollagen synthesis and degradation in vitro. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1091:231-235.

⁴⁵ Nimmi ME, Fibrillar collagens: their biosíntesis, molecular structure, and mode of assembly. En: Zern MA, Reid LM, editors. *Extracellular matrix.* Nueva York: Marcel Dekker, 1993; 121-148.

⁴⁶ Janicki JS. Collagen degradation in the heart. En: Eghbali-Webb M, editor. *Molecular Biology of Collagen Matrix in the Heart.* Austin: RG Lanes, 1995; 61-76.

⁴⁷ López B, Ravassa S, Arias T, González A, Querejeta R, Diez J. Alteraciones del metabolismo del colágeno fibrilar en la cardiopatía hipertensiva. Situación actual y perspectivas. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:1047-1057.

⁴⁸ Burlew BS, Weber KT. Connective tissue and the heart. Functional significance and regulatory mechanism. *Cardiol Clin* 2000; 18:435-442.

⁴⁹ Dorn GW, Robbins J, and Sugden PH. Phenotyping hypertrophy: eschew obfuscation. *Circ Res* 92: 1171-1175, 2003.

⁵⁰ López B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2028-35.

⁵¹ Querejeta R, López B, Gonzalez A, et al. Increased collagen type I síntesis in patients with heart failure of hypertensive origin. Relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004; 110:1263-8.

⁵² McLenachan JM, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens* 1990; 3:735-40.

⁵³ Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88:993-1003.

⁵⁴ Nagase H and Woessner JF. Matrix metalloproteases. *J Biol Chem* 1999; 274:21491-21494.

⁵⁵ Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteases. *Biol Chem* 1997; 378:151-160.

⁵⁶ McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol* 2001; 12:534-540.

⁵⁷ Roten L, Nemoto S, Simsic J, Coker ML, Rao V, Baicu S, Defreyte G, Soloway PJ, Zile MR, Spinale FG. Effects of gene deletion of tissue inhibitor of the matrix metalloproteinase-type 1 (TIMP-1) on left ventricular geometry and function in mice. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32:109-120.

⁵⁸ Burlew BS, Webe KT. Connective tissue and the heart. Functional significance and regulatory mechanisms. *Cardiol Clin.* 2000;18:435-442.

⁵⁹ Chapman RE, Spinale FG. Extracellular protease activation and unravelling of the myocardial interstitium: critical steps toward clinical applications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004;286:H1-10.

⁶⁰ Brilla CG, Rupp H, Maisch B. Effects of ACE inhibition versus non-ACE inhibitor antihypertensive treatment on myocardial fibrosis in patients with arterial hypertension. Retrospective analysis of 120 patients with left ventricular endomyocardial biopsies. *Herz.* 2003;28:744-753.

⁶¹ Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation.* 2000;102:1994-1999.

⁶² Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis. Functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res.* 1993; 23:13-31.

⁶³ Jimenez MF, Díez J, Delgado JF, Crespo MG. La insuficiencia cardiaca en el año 2005. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(supl 1):55-65.

⁶⁴ Isoyama S, Ito N, Satoh U, Takisima T. Collagen deposition and the reversal of coronary reserve in cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 1992; 20:491-500.

⁶⁵ Assayag P, Carré F, Chevalier B, Delcayre C, Mansier P, Swynghedouw B. Compensated cardiac hypertrophy: arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype I. Fibrosis. *Cardiovasc Res.* 1997; 34:439-444.

⁶⁶ Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditis. *Heart Disease*, edited by Braunwald E. Philadelphia, PA; Saunders, 1997, p. 1404-1463.

⁶⁷ Schwartzkopff B, Fassbach M, Pelzer B, Brehm M, Strauer BE. Elevated serum markers of collagen degradation in patients with mild to moderate cardiomyopathy. *Euro J Heart Fail* 2002; 4: 439-444.

⁶⁸ Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15:264-272.

⁶⁹ Díez J. Mechanism of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9:546-550.

⁷⁰ Díez J, Panizo A, Gil MJ, Monreal I, Hernandez M, Pardon Mindan J. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hypertensive rats: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 1996;93:1026-1032.

⁷¹ Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Artiñano E, Etayo JC et al. Serum carboxy-terminal propeptide procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;101:1729-1735.

⁷² López B, Querejeta R, Varo N, González N, González A, Larman M, Martínez Ubago JL et al. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assesment of the cardiorepative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:286-291.

⁷³ Díez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ, Monreal I. Increased serum concentration of procollagen peptides in essential hipertensión. Relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995;91:1450-1456.

⁷⁴ Laviades C, Varo N, Díez J. Transforming growth factor beta in hypertensives with cardio-renal damage. *Hypertension* 2000;36:517-522.

⁷⁵ McNulty, Mahmud A, Spiers P, Feely J. Collagen type I degradation is related to arterial stiffness in hypertensive and normotensive subjets. *J Hum Hypertens* 2006;20:867-873.

⁷⁶ Müller-Brunotte R, Kahan T, López B, Edner M, González A, Díez J et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens* 2007;25:1958-1966.

⁷⁷ Ling YH, Shiau YC, Yen RF, Lin LC, Wu CC, Ho YL et al. The relation between myocardial cyclic variations of integrated backscatter and serum concentrations of procollagen propeptides in hypertensives patients. *Ultrasound Med Biol* 2004;30:885-895.

⁷⁸ Martos R, Baugh J, Ledwige M, ÓLoughlin C, Conlon C, Patle A et al. Evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007;115:888-895.

⁷⁹ Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-dependent regresión of myocardial fibrosis and improvement of Leith ventricular stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105:2512-2517.

⁸⁰ Jesen LT, Host NB. Collagen: scaffold for repair or execution. *Cardiovasc Res* 1997;33:535-539.

⁸¹ Lindsay MM, Maxwell P, Duna FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 40:136-141.

⁸² Varo N, Etayo JC, Zalba G, Beaumont J, Iraburu MJ, Montiel GC, et al. Losartan inhibits the post-transcriptional synthesis of collagen type I and reverses left ventricular fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1999;17:107-114.

⁸³ Varo N, Irabu MJ, Varela M, López B, Etayo JC, Díez J. Chronic AT1 blockade stimulates extracellular collagen type I degradation and reverses myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000;35:1197-1202.

⁸⁴ López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the Pattern of Collagen Deposition May Contribute to the Deterioration of Systolic Function in Hypertensive Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:89-96.

⁸⁵ D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, Riccio G, Sacca L. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor- α expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *Eur Heart J* 2006;27:201-206.

⁸⁶ Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005; 95:1436-1440.

⁸⁷ Garcia Bolao I, Alegría E. Implantation of 500 consecutive cardiac pacemakers in the electrophysiology laboratory. *Acta Cardiol* 1999;54:339-345.

⁸⁸ Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace* 1999;1:126-130.

⁸⁹ Rector TS, Cohn JN. Assessment of patients outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized,, double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 1992; 124:1017-1025.

⁹⁰ ATS statement. Guidelines for the six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.

⁹¹ Shan DJ, Dr Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.

⁹² Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendation for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.

⁹³ Tei C: New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995;26:135-136.

⁹⁴ St John Sutton M, Wieggers SE. The Tei index-a role in the diagnosis of heart failure? *Eur Heart J* 2000; 21:1822-1824.

⁹⁵ Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* 1993; 39: 635-640.

⁹⁶ Díez J, Hernández M. Is the extracellular degradation of collagen type I fibers depressed in spontaneously hypertensive rats with myocardial fibrosis? *Circulation* 1996; 94: 2998.

⁹⁷ Laviades C, Varo N, Fernandez J, Mayor G, Gil MJ, Monreal I, Diez J. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 535-540.

⁹⁸ Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: Results from MUSTIC study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-118.

⁹⁹ Daubert CL, Leclercq C, Donal E, Mabo P. Cardiac resynchronization therapy in heart failure: Current status. *Heart Fail Rev* 2006;11:147-154.

¹⁰⁰ Duncan A, Wait D, Gibson D, et al. Left ventricular remodeling and hemodynamic effects of multisite pacing in patients with left systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: Sub-study of the MUSTIC trial. *Eur Heart J* 2003;24:430-441.

¹⁰¹ Stellbrink C, Breithardt O, Franke A. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1957-1965.

¹⁰² St John Sutton M, Abraham W, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-1990.

¹⁰³ Zamorano J, Pérez de Isla L, Roque C, Khanderia B. The Role of Echocardiography in the Assessment of Mechanical Dyssynchrony and Its Importance in Predicting Response to Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:91-99.

¹⁰⁴ Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008; 117:2608-2616.

¹⁰⁵ Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82:1071-1076.

¹⁰⁶ Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, et al. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:1888-1895.

¹⁰⁷ Sasao H, Noda R, Hasegawa T, Endo A, Oimatsu H, Takada T. Prognostic value of Tei index combining systolic and diastolic myocardial performance in patients with acute myocardial infarction treated by successful primary angioplasty. *Heart Vessels* 2004; 18:68-74.

¹⁰⁸ Salukhe TV, Morgan M, Dimopoulos K, et al. Instantaneous effects of resynchronization on exercise performance in heart failure patients: the mechanistic role and predictive power of total isovolumic time. *Heart* 2008; 94:56-64.

¹⁰⁹ Soliman OI, Theuns D, Ten Cate FJ, Nemes A, Caliskan K, Balk A, et al. Predictors of Cardiac Events After Cardiac Resynchronization Therapy With Tissue Doppler-Derived Parameters. *J Cardiac Fail* 2007; 13:805-811.

¹¹⁰ Winters TJ, Sallman AL, Baker BJ, Meadows J, Rico DM, Veseley DL. The N-terminus and 4000 molecular weight peptide from the mid portion of the N-terminus of the atrial natriuretic factor prohormone each circulate in humans and increase in congestive heart failure. *Circulation* 1989; 80:438-449.

¹¹¹ Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force of Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:394-416.

¹¹² Heart Failure Society of America: Evaluation and management of patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2006; 12:e86-e103.

¹¹³ Bettencourt P, Frioies F, Azevedo A, Dias P, Pimenta J, Rocha-Goncalves F, Ferreira A. Prognostic information provided by serial measurements of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 93:45-48.

¹¹⁴ Gardner RS, Chong KS, Morton JJ, McDonagh TA. A change in N-terminal pro-brain natriuretic peptide is predictive of outcome in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:266-271.

¹¹⁵ Latini R, Masson S, Wong M, Barlera S, Carretta E, Staszewsky L, Vago T, Maggioni AP, Anand IS, Tognoni G, Cohn JN. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *Am J Med* 2006; 199:e23-e30.

¹¹⁶ Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, Dargie HJ. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: Randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy.

¹¹⁷ Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 366:1126-1130.

¹¹⁸ Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lennert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment

outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:386-391.

¹¹⁹ Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, Leyva F, Freemantle N, Erdman E et al. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. *Eur Heart J* 2007; 28:1592-1597.

¹²⁰ Burlew BS, Weber KT. Connective tissue and the heart. Functional significance and regulatory mechanism. *Cardiol Clin* 2000; 18:435-442.

¹²¹ Weber KT, Eghbali M. Collagen matrix synthesis and degradation in the development and regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Rev Rep* 1991;12:61-69.

¹²² Mackenna D, Summerour SR, Villarreal FJ. Role of mechanical factors in modulating cardiac fibroblast function and extracellular matrix synthesis. *Cardiovas Res* 2000;46:257-263.

¹²³ Diez J. Mechanisms of cardiac fibrosis. *J Clin Hypertens* 2007;9:546-550.

¹²⁴ Boriani G, Regoli F, Saporito D, Martignani C, Toselli T, Biffi M, Francolini G, Dienberger I, Bacchi L, Rapezzi C, Ferrari R, Branzi A. Neurohormones and inflammatory mediators in patients with heart failure undergoing cardiac

resynchronization therapy: Time courses and prediction of response. *Peptides* 2006;27:1776-1786.

¹²⁵ Laurent GJ. Dynamic state of collagen: pathways of collagen degradation in vivo and their possible role in regulation of collagen mass. *Am J Physiol* 1987;252:C1-9.

¹²⁶ Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* 1993;39:635-640.

¹²⁷ Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J.* 1991;5:2145-2154.

¹²⁸ Deschamps AM, Spinale FG. Pathways of matrix metalloproteinase induction in heart failure: Bioactive molecules and transcriptional regulation. *Cardiovasc Res* 2006;69:666-676.

¹²⁹ Lecoq G, Leclecq C, Leray E et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1094-1100.

¹³⁰ Yu CM, Zhang Q, Fung JW et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:677-684.

¹³¹ Pitzalis MV, Iacovello M, Romito R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:65-69.