



Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Valor pronóstico de los niveles de propéptido N-terminal del procolágeno tipos I y III asociados al remodelamiento ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica



Carlos A. Plata-Mosquera^{a,b,c,*}, Marcela Vivas-Mayor^b, Anyi C. Puerta-Mesa^b
y Carolina Castro-Gómez^c

^a Departamento de Cardiología. DIME Clínica Neurocardiovascular, Cali, Colombia

^b Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. DIME Clínica Neurocardiovascular, Cali, Colombia

^c Servicio de Rehabilitación Cardíaca. DIME Clínica Neurocardiovascular, Cali, Colombia

Recibido el 7 de mayo de 2017; aceptado el 18 de septiembre de 2017

Disponible en Internet el 1 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardíaca crónica;
Remodelamiento ventricular;
Matriz extracelular

Resumen

Introducción: La insuficiencia cardíaca constituye el estadio final de muchas cardiopatías. Aunque los cambios en la composición de la matriz extracelular relacionados con el proceso de remodelamiento ventricular han sido descritos, ni la evolución ni el impacto clínico de la fibrogenesis miocárdica en pacientes con IC están completamente entendidos.

Objetivo: Determinar si los precursores de la síntesis y degradación del colágeno son útiles en la predicción de hospitalización, muerte o necesidad de trasplante cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Métodos: Se estudiaron 204 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica entre 2015 y 2016; 106 con miocardiopatía isquémica y 98 con miocardiopatía dilatada. Se midieron los niveles séricos de noradrenalina, fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral, propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (PINP) y propéptido N-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP). Se determinaron volúmenes y fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clase funcional y tratamiento médico.

Resultados: Durante el seguimiento hubo 55 hospitalizaciones, 7 muertes y 9 trasplantes. La edad ($p < 0,001$), los niveles de PINP ($p = 0,04$), PIIINP ($p = 0,016$) y volúmenes del ventrículo izquierdo ($p < 0,05$), fueron significativamente mayores en los pacientes que alcanzaron el desenlace primario. En pacientes con dilatación severa del ventrículo izquierdo (IVTDVI $> 110\text{ml/m}^2$, IVTSVI $> 50\text{ml/m}^2$), niveles de PIIINP $> 6,2\text{ }\mu\text{g/L}$ y PINP $> 40\text{ }\mu\text{g/L}$ se asociaron con mayor riesgo de hospitalización, muerte o necesidad de trasplante (sobrevida libre de eventos a 12 meses: 45% versus 95%, $p < 0,0001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cplata1@gmail.com (C.A. Plata-Mosquera).

KEYWORDS

Chronic heart failure;
Ventricular
remodelling;
Extracellular matrix

Conclusiones: Los niveles circulantes de PINP y PIIINP, se correlacionan con el remodelamiento del ventrículo izquierdo y predicen desenlaces en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. © 2017 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prognostic value of procollagen types I and III N-terminal propeptide as regards ventricular remodelling in patients with chronic heart failure

Abstract

Introduction: Heart failure (HF) is the end-stage of many heart diseases. Although the changes in the composition of the extracellular matrix associated with the ventricular remodelling process have been described, neither the evolution nor the clinical impact of the myocardial fibrogenesis in patients with HF are completely understood.

Objective: To determine if the precursors of the synthesis and degradation of collagen are useful in the prediction of hospital admissions, death, or the need for a heart transplant in patients with chronic heart failure (CHF).

Methods: A total of 204 patients with chronic heart failure were studied between the years 2015 and 2016, of whom 106 had ischaemic heart disease, and 98 had dilated cardiomyopathy. Measurements were made of the serum levels of noradrenaline, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, procollagen type I N-terminal propeptide, and procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP). The left ventricular volumes and ejection fraction were determined, as well as a record made of the functional class and medical treatment.

Results: During follow-up, there were 55 hospital admissions, 7 deaths and 9 transplants. Age ($p < 0.001$), PINP levels ($p = 0.04$), PIIINP levels ($p = 0.016$), and left ventricular volumes ($p < 0.05$), were significantly higher in patients who achieved the primary outcome. In patients with severe dilation of the left ventricle (LV diastolic volume index, LVDVI $> 110 \text{ ml/m}^2$, LV systolic volume index, LVTSVI $> 50 \text{ ml/m}^2$), PIIINP levels $> 6.2 \mu\text{g/L}$ and a PINP $> 40 \mu\text{g/L}$, were associated with a higher risk of hospital admission, death, or need of a transplant (event-free survival at 12 months: 45% versus 95%, $p < 0.0001$).

Conclusions: The circulating levels of PINP and PIIINP are associated with left ventricular remodelling, and predict the outcomes in patients with chronic heart failure.

© 2017 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En las últimas tres décadas se han obtenido grandes progresos en la comprensión de los mecanismos involucrados en la aparición y evolución del síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) y, con base en ello, en el desarrollo de tratamientos que han logrado una disminución significativa en la morbi-mortalidad asociada a esta¹. Sin embargo, se desconoce aún por qué en algunos pacientes la enfermedad se estabiliza, y por qué en otros progresa con remodelamiento y deterioro progresivo de la función ventricular, empeorando su pronóstico².

El fenómeno de remodelamiento ventricular (RV) se entiende como la expresión genómica que deriva en cambios moleculares, celulares e intersticiales que se manifiestan estructuralmente como alteraciones en la morfología, dimensiones y función ventricular luego de una lesión. Aunque el miocito es la principal célula involucrada en el proceso, también se ven comprometidos el intersticio, los fibroblastos, el colágeno y las arterias coronarias. La respuesta a la lesión miocárdica en forma de RV es similar

independientemente de la causa, con hipertrofia de los cardiomiocitos, incremento en la apoptosis de los mismos, acumulación del colágeno intersticial y perivascular, degradación o disrupción de la red de colágeno y deterioro de la función sistólica.

El remodelamiento puede presentarse luego de un infarto de miocardio, o por sobrecarga de presión (estenosis aórtica, hipertensión arterial), o de volumen (regurgitación valvular), por enfermedad miocárdica inflamatoria (miocarditis), o miocardiopatía dilatada idiopática³.

El sistema neurohormonal se activa como mecanismo de compensación ante una disminución del gasto cardíaco. El incremento en los niveles circulantes de noradrenalina, angiotensina II, aldosterona, arginina, vasopresina y endotelina, desencadena una respuesta hemodinámica tendiente a preservar el gasto cardíaco y la presión arterial, necesarios para asegurar la concentración correcta de oxígeno en los órganos vitales⁴. Dicha activación hormonal es muy efectiva a corto plazo, pero a largo plazo promueve hipertrofia, activa fibroblastos y contribuye al deterioro de la función ventricular y al desarrollo de fibrosis en el miocardio⁵⁻⁷.

La matriz extracelular (MEC) provee el sostén para los cardiomiocitos, mantiene el balance entre la síntesis y la degradación del colágeno y es la clave para el mantenimiento de la geometría y función ventricular. La estabilidad del colágeno que constituye la MEC depende del equilibrio entre las metaloproteinasas (MMP) y sus inhibidores (TIMP). Se ha descrito previamente, que en la enfermedad cardíaca hipertensiva existe un desequilibrio en el recambio del colágeno⁸ y se ha encontrado un desbalance entre MMP/TIMP en tejido miocárdico de pacientes en estadios finales de IC⁹⁻¹².

Sin embargo, los procesos de dilatación y fibrosis siguen siendo complejos y la efectividad del tratamiento puede diferir según el estadio en que se encuentre la IC. Esta complejidad quedó en evidencia en el primer ensayo clínico que usó un inhibidor de MMP para prevenir el remodelado inicial postinfarto de miocardio (PREMIER). El uso de este inhibidor de MMP no redujo el RV y no mejoró los parámetros de los pacientes tratados¹³.

Estudios con biopsias endomiocárdicas (BEM) de pacientes con miocardiopatía dilatada, han confirmado que a mayor nivel de fibrosis mayor grado de disfunción ventricular. En BEM de pacientes con FEVI <50% los niveles totales de colágeno tipo I y III fueron mayores que en aquellos con FEVI >50%¹⁴.

En pacientes con enfermedad coronaria sometidos a revascularización quirúrgica, se compararon biopsias transmuralas de segmentos de miocardio disfuncionante con biopsias de segmentos normales. El porcentaje de colágeno de las biopsias fue significativamente mayor en los segmentos disfuncionales en comparación con los segmentos normofuncionales¹⁵.

Tanto el incremento en la acumulación de fibras de colágeno tipo I, como en la degradación de fibras de colágeno tipo III, se asocia a deterioro de la función sistólica del VI en pacientes con IC y puede ser detectado por las concentraciones séricas del péptido N-terminal del procolágeno tipos I (PINP) y III (PIIINP)¹⁶⁻²⁰.

Estudios entre la población de Framingham, en una cohorte de aproximadamente 1.000 individuos sin IC, encontraron que no había correlación de los niveles de PIIINP y parámetros ventriculares²¹, lo cual sugiere que los niveles circulantes elevados de este marcador de degradación de fibras de colágeno tipo III pueden ser detectados solo en fases avanzadas de IC con un proceso fibrótico activo y no en estadios previos.

Aunque se han descrito cambios en la composición de la matriz extracelular relacionados con el proceso de RV, ni la evolución ni el impacto clínico de la fibrogénesis miocárdica en pacientes con IC se entienden por completo. Por consiguiente, el propósito de este estudio es determinar la relación entre los niveles séricos de los precursores de la síntesis y degradación del colágeno y el grado de RV, con el fin de establecer su utilidad para definir evolución clínica (predicción de hospitalización) y pronóstico (muerte o necesidad de trasplante) en pacientes con IC. Los resultados de esta investigación serán de utilidad para conocer los mecanismos por los cuales progresa la enfermedad y así poder en un futuro aplicar tratamientos más eficaces.

Métodos

Tamaño de la muestra

Con base en el número de pacientes con IC que son controlados en nuestra institución, se planea enrolar 200 pacientes en el estudio. Se calcula que entre 5 y 10 pacientes se trasplantarían en el periodo de dos años. Este tamaño de muestra se consideró adecuado para obtener significancia estadística ($p < 0,05$).

Pacientes

Entre enero de 2015 y octubre de 2016, 315 pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI <40%), fueron seguidos en la unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de DIME Clínica Neurocardiovascular. De esta población, 236 pacientes presentaron insuficiencia cardíaca crónica, clase funcional II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA). Se excluyeron 32 pacientes con implante reciente de marcapasos tricameral (<6 meses), hospitalización por IC (<1 mes), o con otras enfermedades concomitantes como cirrosis hepática, hipertiroidismo, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal crónica, cáncer o enfermedades autoinmunes, de modo que los 204 restantes la constituyeron la población que aceptó participar en el estudio.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Institución y contó con el consentimiento informado por escrito de cada paciente.

Criterios de inclusión

- Edad > 18 años.
- IC de etiología isquémica o idiopática (NYHA CF II-IV).
- Fracción de eyección del VI < 40%.
- Última hospitalización por IC (> 1 mes).
- Implantación de marcapasos tricameral (> 6 meses).

Criterios de exclusión

- IC derecha debida a cor-pulmonale crónico.
- IC de etiología diferente a la isquémica o dilatada.
- Embarazo.
- Insuficiencia renal crónica (creatinina > 3 mg/dl).
- Cirrosis hepática.
- Hipertiroidismo.
- Amiloidosis.
- Fibrosis pulmonar.
- Enfermedades autoinmunes.
- Cualquier otra causa que pueda poner en riesgo la salud del paciente o el desarrollo del estudio.

Se estudiaron de manera prospectiva 106 pacientes (52%) con miocardiopatía isquémica (MCI) y 98 (48%) con miocardiopatía dilatada (MCD). A todos se les realizó una historia clínica, un ecocardiograma modo M-bidimensional con doppler a color y un test de caminata de 6 minutos. Los datos clínicos como el tiempo de evolución de la IC, factores

de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus), medicación y parámetros de dilatación y función ventricular (IVTDVI, IVTSVI, FEVI), se ingresaron en conjunto con todos los resultados en una base de datos. El seguimiento para cada paciente fue al menos de seis meses. El desenlace primario del estudio fue el combinado de hospitalización o muerte por IC o necesidad de trasplante cardiaco.

Toma de muestras

Se obtuvieron las muestras de sangre en ayunas, a través de una vía antecubital y después de permanecer 45 minutos en reposo. Las muestras fueron centrifugadas y el plasma se congeló a -80°C hasta su utilización.

Determinación del propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP)

Un volumen de $350\ \mu\text{L}$ de cada muestra fue puesto en tubos de microcentrifuga de plástico estériles. Los sueros fueron centrifugados a 1.300 rpm durante 10 minutos a 4°C . Los niveles de propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) fueron determinados mediante el analizador automático Elecsys 2010 (Roche Diagnostics). Se empleó el test "Elecsys total PINP" por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA). El principio del test se basa en el uso de un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-PINP y un anticuerpo específico monoclonal anti-PINP marcado con quelato de rutenio, al que se le incorporan micropartículas recubiertas de estreptavidina, formando un complejo entre biotina y estreptavidina. La mezcla es trasladada a una celda de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente mediante un lavado con el reactivo "ProCell". Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración realizada en el sistema mediante referencia a dos puntos y una curva master incluida en el código de barras del reactivo. El tiempo de incubación empleado para obtener un resultado es 18 minutos, con un intervalo de medición de 5 a $1.200\ \mu\text{g/L}$. Las concentraciones superiores al límite de detección pueden diluirse con una dilución recomendada de 1:2. La precisión intraensayo fue de 2,3% y la interensayo de 2,8%^{16,20}.

Determinación del propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIINP)

Un volumen de $300\ \mu\text{L}$ de cada muestra fue puesto en tubos de microcentrifuga de plástico estériles. Los sueros fueron centrifugados a 1.300 rpm durante 10 minutos a 4°C , aislándose el sobrenadante. Antes del ensayo tanto las muestras como los reactivos estuvieron 30 minutos a temperatura ambiente. Los niveles de propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIINP) fueron determinados mediante un radioinmunoensayo (RIA) competitivo utilizando el kit UniQ PIIINP RIA, (Orion Diagnostics). El principio del test consiste en que una cantidad conocida de PIIINP marcada

radiactivamente (^{125}I) y una cantidad desconocida de PIIINP (sin trazador radioactivo) de la muestra, compiten por los puntos de unión de alta afinidad del anticuerpo. Después de separar el antígeno libre, la cantidad de PIIINP marcada en la muestra es inversamente proporcional a la cantidad de PIIINP contenida en el suero. La obtención de los resultados en términos de concentración ($\mu\text{g/L}$) fue a partir de una representación log-logit de la curva de calibración. La curva estándar incluye siete tubos de polipropileno con suero humano reconstituido como calibradores: tubo A (unión máxima) $0\ \mu\text{g/L}$ de PIIINP, tubo B con $1,0\ \mu\text{g/L}$, tubo C con $2,5\ \mu\text{g/L}$, tubo D con $5,0\ \mu\text{g/L}$, tubo E con $10\ \mu\text{g/L}$, tubo F con $25\ \mu\text{g/L}$ y tubo G con $50\ \mu\text{g/L}$. El rango de medida del ensayo es de 1,0 a $50\ \mu\text{g/L}$. La precisión intraensayo media fue 4,7% y la interensayo 6,1%^{18,20}.

Determinación de la fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP)

Se utilizó un volumen de $150\ \mu\text{L}$ de sangre venosa completa heparinizada. Los niveles de NT-proBNP fueron determinados mediante el analizador automático Cobas h 232 (Roche Diagnostics). Se empleó el test "Cardiac proBNP+". Los resultados se obtuvieron mediante calibración del sistema con el código de barras del reactivo. El tiempo de incubación empleado para obtener un resultado fue 12 minutos, con un intervalo de concentración de 60 a $9.000\ \text{pg/mL}$. Niveles superiores al límite de detección, se informan $> 9.000\ \text{pg/mL}$. La precisión intraensayo fue de 2,1% en tanto que la interensayo de 2,6%²².

Determinación de los niveles de noradrenalina

Un volumen de $20\ \mu\text{L}$ de cada muestra fue puesto en tubos de microcentrifuga de plástico estériles. Los sueros fueron centrifugados a 3.000 rpm por 10 minutos para la obtención del sobrenadante. Este a su vez fue purificado por el protocolo de adsorción en alúmina activada con buffer Tris-HCL EDTA 2% a pH 8,5. Para separar la noradrenalina de la alúmina, se eluyó con ácido perclórico 0,2 N. Las muestras eluidas fueron cuantificadas por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los valores de normalidad fueron $253 \pm 114\ \text{pg/mL}$ ²⁴.

Ecocardiografía

El día de ingreso al estudio a cada paciente se le realizó un ecocardiograma bidimensional con Doppler color. Los volúmenes de fin de diástole y fin de sístole del ventrículo izquierdo fueron indexados de acuerdo con la superficie corporal. La fracción de eyección se calculó mediante el método Simpson modificado mientras que el análisis de la motilidad segmentaria se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía²³.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media $\pm$ desviación estándar (DE). Se hizo un análisis preliminar para detectar valores atípicos y decidir la medida más apropiada para describir

Tabla 1 Variables de los pacientes estudiados

Variable	Miocardiopatía dilatada {n= 98}	Miocardiopatía isquémica {n= 106}	P	RR (IC 95o/o)
Edad (años)	55 ± 10	67 ± 14	<0,001	0,91 (0,86-0,95)
Hombres/111 mujeres	73/25	79/27	NS	NS
Presión sistólica (mmHg)	110 ± 19 70 ± 10	112 ± 17 72 ± 13	NS	NS
Frecuencia cardiaca (lat/min)				
Hipertensión	24 (25%)	63 (60,4,)	<0,01	1,06 (1,0-1,1)
Diabetes mellitus	20 (20%)	53 (50,4,)	<0,001	0,84 (0,77-0,92)
Clase funcional (NYHA)				
II	200,4,	27%	NS	
III	77%	71%	NS	
IV	3%	2%	NS	
FEVI (%)	29 ± 10	30 ± 9	NS	1,00 (1,00-1,01)
IVTDVI (ml/m2)	103 ± 34	125 ± 53	<0,05	
IVTSVI (ml/m2)	70 ± 28	84 ± 43	<0,05	1,00 (1,00-1,01)
PINP (ug/l)	45 ± 0,5	60 ± 0,5	0,04	0,33 (0,11-0,96)
PIIINP (ug/l)	6,9 ± 0,3	7,5 ± 0,3	0,016	1,43 (1,11-1,85)
NT-proBNP (pg/ml)	2098	2130	NS	2,1 (1,1-4,1)
Noradrenalina (pg/nli)	630	685	0,093	
Tiempo de evolución (meses)	50 ± 10	54 ± 15	NS	
Hospitalización por IC Muerte por IC	25 3	30 4	NS NS	
Trasplante cardiaco	5	4	NS	

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IVTDVI: índice de volumen telediastólico ventricular izquierdo; IVTSVI: índice de volumen telesistólico ventricular izquierdo; NYHA: *New York Heart Association*; PINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I; PIIINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III, NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. Los datos se expresan como el valor medio ± desviación estándar o el porcentaje.

los datos. Debido a que los valores de PINP y PIIINP no estaban distribuidos normalmente, los datos fueron sometidos a transformación logarítmica (ln) antes del análisis estadístico. Los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman se utilizaron para analizar las asociaciones entre los volúmenes del VI, los precursores de la síntesis y degradación del colágeno (PINP, PIIINP) y la FEVI, en ambos grupos. Además, se utilizó un análisis multivariado de regresión lineal para probar el poder de predicción independiente de las variables (PINP, PIIINP, IVTSVI e IVTDVI) en el remodelado ventricular de los pacientes con miocardiopatía isquémica y dilatada.

La evolución de la IC medida por el tiempo hasta el trasplante, hospitalización o muerte, se analizó mediante técnicas de supervivencia estadística. Se construyeron curvas ROC para evaluar la sensibilidad y especificidad de los valores séricos al predecir los desenlaces clínicos. Estos valores fueron usados para estratificación en las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. En todos los casos, un valor $p < 0,05$ se consideró con significancia estadística. Los datos fueron analizados con el *software* SPSS, versión 14,0 (Statistical Package for Social Sciences'', SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Resultados

Las variables demográficas, clínicas, ecocardiográficas, bioquímicas y desenlaces de la población estudiada se resumen en la [tabla 1](#). La edad promedio de los pacientes fue 61 ± 12 años, siendo significativamente mayor en el grupo

con miocardiopatía isquémica (67 ± 14 versus 55 ± 10 , $p < 0,001$), con más diabéticos (50% vs. 20%, $p < 0,001$) e hipertensos (60% vs. 25%, $p < 0,01$) en este grupo. El tiempo promedio de evolución de la IC fue similar en los dos grupos (52 meses, $p = NS$), encontrándose el 75% en clase funcional NYHA III-IV ($p = NS$), con mayor dilatación del ventrículo izquierdo en el grupo con MCI ($p < 0,05$) y FEVI promedio en ambos grupos de 30% ($p = NS$).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en el tratamiento farmacológico y uso de dispositivos ([tabla 2](#)).

Durante el seguimiento (12 ± 2 meses), 55 pacientes se hospitalizaron por IC descompensada (30 con MCI y 25 con MCD), 7 murieron por progresión de la enfermedad (4 con MCI y 3 con MCD) y 9 recibieron un trasplante cardíaco (4 con MCI y 5 con MCD), cinco de ellos con carácter urgente.

En el análisis univariado Cox ([tabla 1](#)), la edad, los niveles de PINP, PIIINP y los IVTDVI e IVTSVI, fueron significativamente mayores en los pacientes que alcanzaron el desenlace primario. Los niveles de noradrenalina, NT-proBNP, clase funcional y FEVI como variables continuas, no predijeron desenlaces.

Los pacientes de ambos grupos con niveles de PIIINP $> 6,2 \mu\text{g/L}$ tuvieron una supervivencia libre de eventos a 12 meses de 86% (IC 95% 78-93) vs. 97% (IC 95% 92-1,02) en los pacientes con niveles $\leq 6,2 \mu\text{g/L}$. Así mismo, los pacientes de ambos grupos con niveles de PINP $> 40 \mu\text{g/L}$ tuvieron una supervivencia libre de eventos a 12 meses de 82% (IC 95% 73-91) vs. 95% (IC 95% 92-98) en los pacientes con niveles $\leq 40 \mu\text{g/L}$ ([fig. 1 A, B](#)).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con cada tratamiento en ambos grupos de estudio

TRATAMIENTO	Todos los pacientes (11=204)	Miocardiopatía dilatada (11=98)	Miocardiopatía isquémica (11=106)	p
Betabloqueadores	90	88	92	NS
IECA	85	84	86	NS
ARA-II	14	13	15	NS
Antialdosterónicos	45	47	43	NS
Diuréticos	80	84	76	NS
Digoxina	35	40	30	NS
TRC-P/D	20	22	18	NS

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, TRC-P/D: terapia de resincronización cardíaca con o sin desfibrilador.

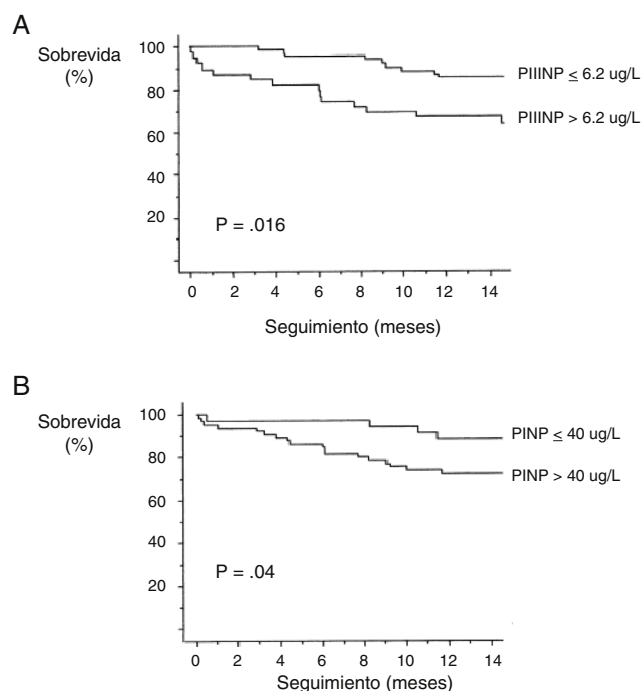


Figura 1 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes estudiados, divididas de acuerdo con los niveles circulantes de propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIINP) y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP), con puntos de corte de 6,2 $\mu\text{g/L}$ y 40 $\mu\text{g/L}$ respectivamente, obtenidos del análisis de las curvas ROC.

En el análisis multivariado, los pacientes con dilatación severa del ventrículo izquierdo (IVTDVI > 110 ml/m², IVTSVI > 50 ml/m²), niveles séricos de PIIINP > 6,2 $\mu\text{g/L}$ y PINP > 40 $\mu\text{g/L}$, tuvieron una supervivencia libre de eventos (hospitalización, muerte o necesidad de trasplante) a 12 meses de 45% (n=71) vs. 95% (n=133) ($p < .0001$), independientemente de la etiología de la miocardiopatía. La figura 2 muestra estas dos subpoblaciones.

Discusión

Los pacientes con IC en sus estadios iniciales por definición se encuentran asintomáticos. Sin embargo, los cambios en la estructura y función cardíaca posterior a una lesión (estadio B), suponen por sí mismos una mortalidad entre el 5%

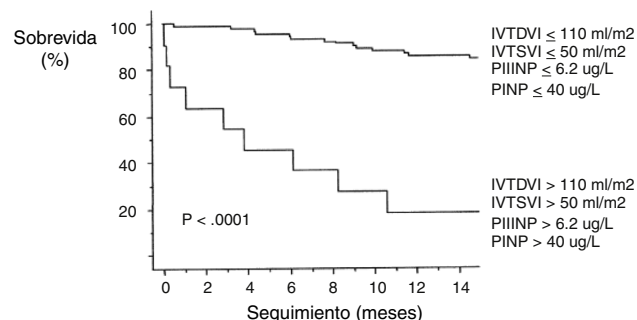


Figura 2 Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes estudiados, dividida de acuerdo con los niveles circulantes de propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIINP), propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP), índice de volumen telediastólico ventricular izquierdo (IVTDVI) e índice de volumen telesistólico ventricular izquierdo (IVTSVI), con puntos de corte de 6,2 $\mu\text{g/L}$, 40 $\mu\text{g/L}$, 110 ml/m² y 50 ml/m² respectivamente, obtenidos del análisis de las curvas ROC.

y 10% al año, asociada al inicio del proceso de remodelamiento ventricular. Una vez el paciente presenta disnea (estadio C), los síntomas fluctúan de leves a severos (clases funcionales NYHA II-IV), asociados en el 50% de los casos a dilatación y deterioro progresivo de la función sistólica del VI (ICFEr), con mortalidad de hasta 40% al año en ausencia de tratamiento médico. Estos pacientes son los que más se benefician del bloqueo y/o modulación neurohormonal con IECA o ARAII, betabloqueadores, antialdosterónicos, TRC-P/D e inhibidor de neprilisina/receptor de angiotensina (ARNI), por sus conocidos efectos anti-remodelado, que en conjunto han logrado disminuir la mortalidad de 40% a 5% al año, así como los ingresos hospitalarios por descompensación. En la etapa avanzada de la enfermedad (estadio D), se presentan síntomas recurrentes con refractariedad al tratamiento, hospitalizaciones frecuentes con requerimiento de soporte inotrópico y mortalidad entre 50% y 100% al año, teniendo como únicas opciones terapéuticas el uso de asistencias ventriculares y/o trasplante cardíaco; procedimientos de alto costo y disponibilidad limitada¹. Por consiguiente, aunque el remodelado inicialmente sea una respuesta adaptativa, se convierte gradualmente en mala adaptativa, conduciendo a progresión de la enfermedad. La medición del recambio de colágeno cardíaco mediante la utilización de marcadores serológicos como el PINP y el PIIINP, es una herramienta útil para controlar la reparación

del tejido cardíaco. En el estudio RALES, 1663 pacientes con síntomas severos de IC y FEVI < 35% fueron asignados a recibir espironolactona o placebo. Hubo una reducción del 30% en la mortalidad en el grupo de espironolactona (HR 0,70, 95% IC 0,60-0,82, $p < 0,001$). Un subanálisis evaluó muestras de 261 pacientes para determinar su estado fibrótico a través de la medida de los niveles basales y a los seis meses de seguimiento del propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (PICP), PINP y PIIINP. Los niveles basales elevados del PIIINP se asociaron con incremento del riesgo de muerte. A los 6 meses estos marcadores disminuyeron en el grupo de espironolactona pero permanecieron sin cambios en el grupo placebo. Los beneficios en términos de morbilidad y la mortalidad asociados al uso de espironolactona fueron mayores en aquellos pacientes con niveles más altos de estos marcadores¹⁶. Estos hallazgos son interesantes porque de ellos se deriva que hay un subgrupo de potenciales "súper-respondedores", representados por los pacientes con marcadores elevados de la síntesis y degradación de colágeno en quienes tempranamente y bien titulado el tratamiento con espironolactona, puede proveer beneficios sustanciales en términos pronósticos.

En este contexto, hemos estudiado la relación entre el remodelamiento ventricular medido desde el punto de vista bioquímico y ecocardiográfico, y los desenlaces clínicos como hospitalización, muerte por IC o trasplante cardíaco. Se evaluó la relación entre los volúmenes del VI y los precursores de la síntesis y degradación del colágeno (PINP, PIIINP), en los pacientes con IC de etiología isquémica y dilatada.

En los resultados se comprobó que los valores de PINP, PIIINP, IVTDVI e IVTSVI estaban más elevados en el grupo isquémico que en el dilatado. Esto podría deberse al hecho de que hubo más pacientes diabéticos e hipertensos en este grupo, factores que por sí mismos inducen isquemia y/o necrosis, relacionados con el remodelamiento ventricular²⁵. Sin embargo, los pacientes de ambos grupos con valores por encima del punto de corte (PIIINP > 6,2 $\mu\text{g/L}$, PINP > 40 $\mu\text{g/L}$, IVTDVI > 110 mL/m^2 e IVTSVI > 50 mL/m^2), presentaron el desenlace primario independientemente de la etiología de la miocardiopatía. Estos hallazgos confirman lo observado por Cohn et al.³, respecto a que el proceso de RV es siempre el mismo, independientemente de la causa. De manera interesante, los niveles de noradrenalina no predijeron desenlaces en la población estudiada, hecho que puede explicarse parcialmente por los efectos anti-remodelado de los IECA/ARA II, betabloqueadores y antagonistas de aldosterona. Por tanto, en pacientes con IC crónica bajo tratamiento médico óptimo, los niveles circulantes de noradrenalina no son de utilidad para la estratificación del riesgo, mientras que PINP, PIIINP y los volúmenes del VI proveen información relevante sobre desenlaces y podrían ser útiles en la selección de candidatos a trasplante cardíaco.

Finalmente, estos hallazgos sugieren que puede haber una oportunidad para disminuir el remodelamiento ventricular en los pacientes con ICfEr, con el uso potencial del inhibidor de neprilina y receptor de angiotensina II (ARNI)²⁶, como aproximación terapéutica guiada por biomarcadores, dirigida a disminuir la actividad fibrogénica del VI y modular el proceso de RV, lo que requerirá en el futuro validación previo a su aplicación de forma rutinaria.

Conclusiones

Los niveles circulantes elevados del propéptido N-terminal del procolágeno tipo I y propéptido N-terminal del procolágeno tipo III, asociados al aumento de los volúmenes del ventrículo izquierdo, predicen el riesgo de hospitalización, muerte o necesidad de trasplante en pacientes con ICfEr de etiología isquémica o idiopática. Los resultados de esta investigación serán de utilidad para mejorar la estratificación del riesgo, definir el pronóstico y aplicar en el futuro tratamientos más eficaces, a fin de reducir la dependencia del trasplante cardíaco, mientras se mejora la sobrevida de los pacientes con IC.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Novartis de Colombia S.A.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Al Dr. Daniel Salmón Echeverri por sus aportes en el diseño metodológico del estudio y a Novartis de Colombia S.A. por su decisiva y valiosa contribución en la materialización de este proyecto.

Bibliografía

1. ESC., Guidelines for the diagnosis, treatment of acute, chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal Advance Access published May 20. 2016.
2. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. J Am Coll Cardiol. 2004;43:2022-7.
3. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol. 2000;35:569-82.

4. Katz AM. Heart failure: a hemodynamic disorder complicated by maladaptive proliferative responses. *J Cell Mol Med.* 2003;7:1–10.
5. Dostal DE. The cardiac renin-angiotensin system: novel signaling mechanisms related to cardiac growth and function. *Regulatory Peptides.* 2000;91:1–11.
6. Sernerer GG, Boddi M, Cecioni I, Cecioni I, Vanni S, Coppo M, Papa ML, et al. Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function. *Circ Res.* 2001;88:961–8.
7. Kawano H, Do YS, Kawano Y, Starnes V, Barr M, Law RE, et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation.* 2000;101:1130–7.
8. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest.* 2007;117:568–75.
9. Durcharme A, Frantz S, Aikawa M, Rabkin E, Lindsey M, Rohde LE, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2000;55:55–62.
10. Herpel E, Pritsch M, Koch A, Dengler TJ, Schirmacher P, Schnabel PA. Interstitial fibrosis in the heart: differences in extracellular matrix proteins and matrix metalloproteinases in end-stage dilated, ischaemic and valvular cardiomyopathy. *Histopathology.* 2006;48:736–47.
11. Polyakova V, Hein S, Kostin S, Ziegelhoeffer T, Schaper J. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1609–18.
12. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res.* 2002;90:520–30.
13. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W, Brum J, Cusmano L, Krzeski Piotr., et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:15–20.
14. Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, Doerner A, Poller W, Schwimmbeck PL, et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation.* 1999;99:2750–6.
15. Frangogiannis NG, Shimoni S, Chang SM, Larman M, Artiñano E, Etayo JC, et al. Active interstitial remodeling: an important process in the hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1468–74.
16. Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Larman M, Artiñano E, Etayo JC, et al. Serum N-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000;101:35–1729.
17. López B, Gonzalez A, Querejeta R, Larman M, Diez 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.
18. Ciccoira M, Rossi A, Bonapace S, Zanolla L, Golia G, Franceschini., et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2004;10:403–11.
19. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales investigators. *Circulation.* 2000;102:6–2700.
20. Klappacher G, Franzen P, Haab D, Mehrabi M, Binder M, Plesch K, et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol.* 1995;75:913–8.
21. Wang TJ, Larson MG, Benjamin EJ, Siwik DA, Safa R, Guo CY, et al. Clinical and echocardiographic correlates of plasma procollagen type III amino-terminal peptide levels in the community. *Am Heart J.* 2007;154:291–7.
22. Clerico A, Prontera C, Emdin M, Passino C, Storti S, Poletti R, Zy W, Zucchelli GC. Analytical performance and diagnostic accuracy of immunometric assays for the measurement of plasma B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP. *Clin Chem.* 2005;51:445–7.
23. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 2015;16:233–71.
24. Vidal B, Roig E, Pérez-Villa F, Orús J, Pérez J, Roqué M. Valor pronóstico de los niveles de citocinas y neurohormonas en la insuficiencia cardíaca severa. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:481–6. Vol. 55 Núm.05.
25. Abbate A, Bonanno E, Mauriello A, Bussani R, Biondi-Zoccai GG, Liuzzo G, et al. Widespread myocardial inflammation and infarct-related artery patency. *Circulation.* 2004;110:46–50.
26. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure PARADIGM-HF Investigators and Committees. *N Engl J Med.* 2014;371:11.