# e-Latido

Latido

Mayo 2021



SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA

Latido

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Cardiología

Avenida de la Plata, 20 - 46013 Valencia

Editor:
FRANCISCO BUENDIA FUENTES




Se distribuye a los miembros de la S.V.C.
Secretaría Técnica: Marina Asesores y Consultores, SL
C/ Archiduque Carlos, 52, pta 3 - 46014 Valencia
Tel.: 690 674 694
E-mail: secretaria.tecnica@svcardio.org

Correspondencia con el editor:
C/ Archiduque Carlos, 52, pta 3 - 46014 Valencia

Copyright 1.989, Sociedad Valenciana Cardiología.
Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido Ref. SVR nº 495

Composición e Impresión:

arco estudio gráfico
Tel.: 664 590 665
arcoestudiografico@yahoo.es

# Sumario

## Cardioactualidad


01 HIGHLIGHTS CARDIOLÓGICOS: CUÉNTAME LO QUE NO ME PUEDA ESTUDIAR DE ARRITMIAS

02 HIGHLIGHTS EN CARDIOLOGÍA DEL DEPORTE 2020


## Comunicaciones premiadas


03 TRAYECTORIA INICIAL DEL SODIO URINARIO Y RIESGO DE EVENTOS DESFAVORABLES EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA Y DISFUNCIÓN RENAL

04 ELEVACIÓN RESIDUAL DEL SEGMENTO ST EN EL ECG PREVIO AL ALTA TRAS IAMEST: ASOCIACIÓN CON EL PRONÓSTICO A LARGO PLAZO Y CAMBIOS ESTRUCTURALES EN RMC A LOS 6 MESES

05 SEGURIDAD Y VIABILIDAD DE LA ESTIMULACIÓN PERMANENTE DE LA RAMA IZQUIERDA: ESTUDIO COMPARATIVO FRENTE A LA ESTIMULACIÓN HISIANA

06 NIVELES PLASMÁTICO DE METALOPROTEINASA 2 Y REMODELADO CARDÍACO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

07 RELACIÓN FENOTIPO Y GENOTIPO DE FBN1 EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN.

08 IMPLICACIÓN DE LA ISOFORMA ANTI-ANGIOGÉNICA VEGF-$A_{165}$B EN LA ANGIOGÉNESIS Y LA FUNCIÓN SISTÓLICA TRAS UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

# 01 Cardioactualidad

# Highlights cardiológicos: Cuéntame lo que no me pueda estudiar de arritmias

**Vicente Bertomeu González**
Sección de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Alicante, España
Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España
CIBER Cardiovascular, Madrid, España

## RESUMEN

A pesar de las circunstancias tan especiales que hemos vivido, el año 2020 ha sido muy productivo en el campo de las arritmias cardiacas. A lo largo de este artículo vamos a repasar algunas de las novedades más importantes de interés, no solo para arritmólogos, sino para todo cardiólogo clínico. Los aspectos más importantes serán los avances en la estimulación sin cables, la estimulación fisiológica a través de la captura de rama izquierda, las recomendaciones para el manejo de pacientes durante la pandemia por COVID-19, la ablación empleando la estrategia de alta energía y corta duración, la ablación precoz en pacientes con fibrilación auricular y por último las novedades en la guías de manejo de la fibrilación auricular de 2020.

## INTRODUCCIÓN

El año 2020 ha estado condicionado por la pandemia por COVID-19. Muchos de los proyectos de investigación y de los estudios clínicos en marcha se han visto interrumpidos por la pandemia. A pesar de esto, ha sido un año productivo en el campo de las arritmias cardiacas. A continuación, se van a exponer algunas de las novedades en estimulación y en el tratamiento de las arritmias cardiacas, no porque no se puedan estudiar, como pone en el título del artículo, sino más bien para despertar el interés en las mismas y que el efecto sea justo el contrario.

### Estimulación sin cables

La estimulación cardiaca sigue siendo la estrategia de elección para el tratamiento de pacientes con bradicardia, en España se estima que se implantan cerca de 40000 marcapasos al año[1]. La mayoría de los problemas relacionados con la estimulación cardiaca están focalizados en los cables o con menor medida en el bolsillo que aloja el generador[2]. La estimulación sin cables, que tenemos vigente en la práctica clínica habitual gracias al marcapasos Micra (Medtronic

Inc, Minneapolis, Estados Unidos) se está empleando con mayor o menor medida en nuestros hospitales. Sin embargo, todavía existen algunas limitaciones relacionadas con la estimulación sin cables, como la necesidad de contar con cirugía cardiaca en el centro, recurso que sólo está disponible en una minoría de los hospitales que implantan marcapasos, el elevado coste económico, la imposibilidad de explantar el dispositivo una vez endotelizado y la ausencia de sincronía aurículo-ventricular. Este año se han publicado los resultados del estudio MARVEL 2, que demuestra la posibilidad de mantener la sincronía aurículo-ventricular en pacientes con marcapasos sin cable. El sistema detecta la actividad mecánica auricular a través del acelerómetro, permitiendo así la estimulación sincrónica [3]. Este avance supone un incremento considerable en las indicaciones de marcapasos sin cables para pacientes que conserven el ritmo sinusal.

## Estimulación fisiológica a través de la captura de rama izquierda

La estimulación fisiológica mediante la captura del sistema de conducción ha sido una estrategia muy atractiva que se lleva intentado desde hace muchos años, pero hasta la fecha con muy poca difusión. Los obstáculos más importantes que ha tenido este tipo de estimulación son los relacionados con limitaciones específicas de la estimulación hisiana, o estimulación del tronco del haz de his: en comparación con el implante de un cable en el ápex, septo o tracto de salida ventricular derecho se trata de una técnica más compleja, que consume más tiempo, requiere más irradiación, presenta umbrales más elevados y menos estables, menor amplitud de la onda R y más problemas relacionados con el campo lejano auricular, y por último la posibilidad de progreso del bloqueo a zonas más distales del sistema de conducción. Ya en 2019 y más aún en el año 2020 ha habido numerosas publicaciones que explican la técnica y también los resultados de pequeñas series de estimulación fisiológica en la rama izquierda del haz de His [4,5].

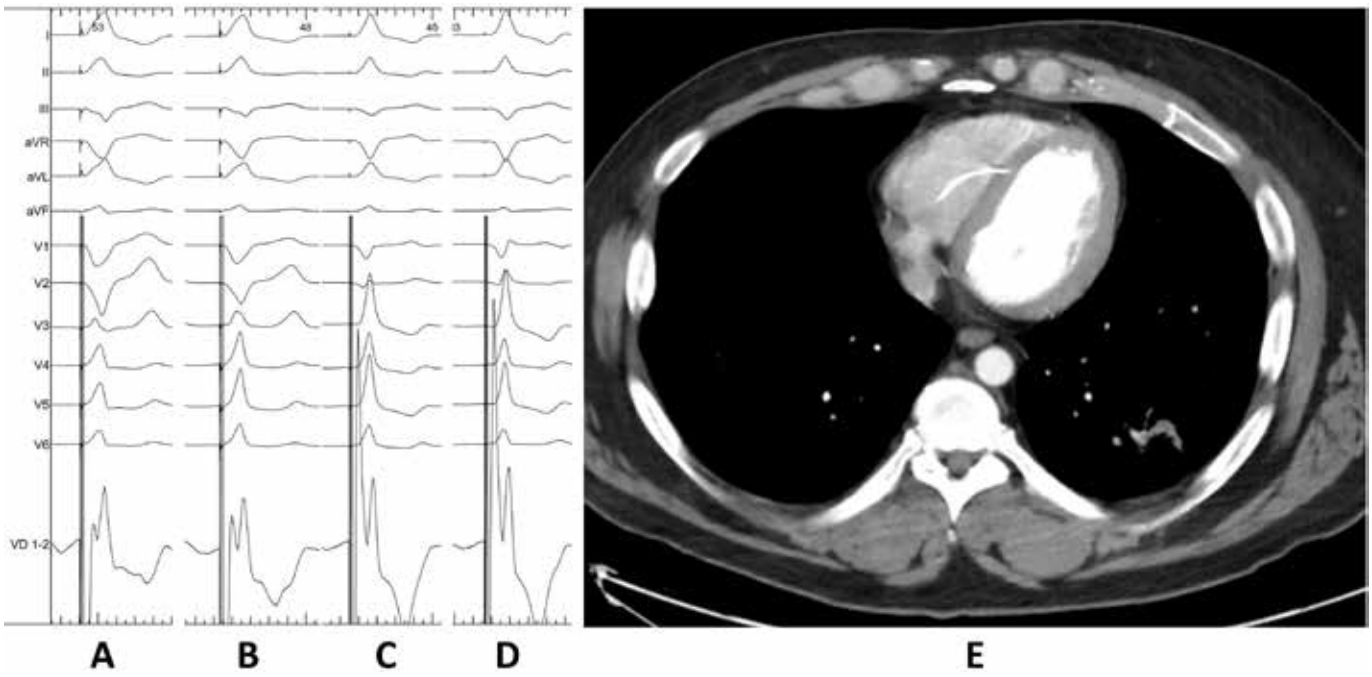



Figura 1. Estimulación fisiológica mediante captura de la rama izquierda del haz de His. Los paneles A a D muestran el electrocardiograma de 12 derivaciones y la señal local recogida por el electrodo del cable de estimulación (VD 1-2), con la inclusión progresiva de la hélice y electrodo del cable en el septo interventricular, de menos progresado (A) a más progresado (D). Se aprecia estrechamiento progresivo del complejo QRS y cambio de la morfología inicial similar a bloqueo de rama izquierda a bloqueo de rama derecha. El panel E muestra la imagen de una tomografía en la que se aprecia la impactación del cable en el septo interventricular.

La técnica de implante es algo más laboriosa que un implante convencional, pero sin llegar a la complejidad de la estimulación hisiana, y los umbrales, la morfología del complejo QRS estimulado y los resultados a corto plazo son alentadores (figura 1). Con el tiempo veremos si los resultados a largo plazo son tan buenos como esperamos.

## Documentos relacionados con la pandemia COVID-19

La irrupción de la pandemia por COVID-19 ha cambiado la vida y la asistencia sanitaria tal y como la conocíamos. Desde abril de 2020 este tema ha copado gran parte de las publicaciones de revistas de medicina de todos los ámbitos, de las que cabe destacar 3 publicaciones relacionadas con el ritmo cardiaco.

De forma conjunta la Asociación de Cardiopatía Intervencionista y la Asociación del Ritmo Cardiaco publicaron un documento de recomendaciones para la gestión de salas en procedimientos invasivos. Se trata de un documento breve, que explica con claridad y con iconografía sencilla cómo colocar y retirar correctamente los equipos de protección individual, y como seleccionar a los pacientes y asignar diferentes grados de protección en caso de requerir cateterismos cardiacos, ablaciones o implantes de dispositivos de estimulación [6].

En la Sección de Estimulación Cardiaca se propone un esquema de trabajo adecuado a la pandemia para el manejo de pacientes para implante y posterior seguimiento de dispositivos de estimulación cardiaca. El documento tiene 3 bloques fundamentales: la intervención, la hospitalización y el seguimiento posterior. La Sección apuesta fuertemente por el seguimiento remoto de dispositivos de estimulación, modalidad que está muy extendida en pacientes con desfibriladores y resincronizadores, pero que hasta la fecha es minoritaria en pacientes con marcapasos convencionales [7].

Por último, un artículo del Hospital General Universitario de Alicante, en el que se demuestra la viabilidad de la automonitorización electrocardiográfica mediante un dispositivo que realiza un electrocardiograma de 6 derivaciones, el KardiaMobile 6L (AliveCor, California, Estados Unidos). El artículo explica la técnica y muestra los resultados de una serie prospectiva de pacientes seguidos mediante este sistema [8].

## Ablación con alta potencia – corta duración

La ablación con radiofrecuencia es el tratamiento de elección de la mayoría de taquiarritmias cardiacas. Las tasas de éxito son muy variables entre diferentes sustratos, variando desde un 95-98% en arritmias como la taquicardia por reentrada nodal o la ablación de vías accesorias, hasta valores tan bajos como el 60-85% en pacientes con taquicardia ventricular o fibrilación auricular. La mejoría de la forma de administración de la energía puede contribuir a mejorar los resultados de las ablaciones más complejas. Este año se han publicado artículos acerca de la eficacia de la estrategia de aplicaciones de radiofrecuencia más breves con mayor energía. Con esta estrategia se logran lesiones más extensas, menos profundas y menos reversibles. Además, al aplicar durante menos tiempo es más fácil que el catéter se encuentre estable durante toda la aplicación, y se reducen los tiempos de procedimiento [9].

## Ablación precoz en fibrilación auricular

De los muchos artículos sobre ablación de fibrilación auricular destacan los resultados del estudio EAST-AFNET 4. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparan 2 estrategias en pacientes con fibrilación auricular de duración menor a 12 meses. En el grupo

de estudio se realizó una estrategia agresiva de control del ritmo, incluyendo fármacos antiarrítmicos y ablación precoz, y en el grupo control se limitaron las acciones al tratamiento sintomático de los pacientes. La estrategia de control de ritmo mostró menor tasa de eventos, con una reducción discreta del combinado de mortalidad cardiovascular, ictus, ingreso por insuficiencia cardiaca o síndrome coronario agudo (reducción del riesgo relativo en un 21%) [10].

### Actualización de las guías de fibrilación auricular

En el congreso europeo de Cardiología se publicaron las guías de manejo de fibrilación auricular[11]. Se trata de una actualización de las guías previas, y en ausencia de grandes novedades farmacológicas, los puntos más relevantes son los siguientes: 1) importancia de la detección precoz de la arritmia y de los programas de cribado en poblaciones de alto riesgo, el diagnóstico se confirma con un electrocardiograma de 12 derivaciones o de forma alternativa con una tira de ritmo de al menos 30 segundos; 2) valoración estructurada de los pacientes siguiendo el esquema 4S-AF, que propone la valoración de los siguientes cuatro bloques: el riesgo de ictus, la severidad de los síntomas, la carga de fibrilación auricular (duración, frecuencia, episodios eautolimitados o persistentes) y la gravedad del sustrato (tamaño y función auricular izquierdos, edad, comorbilidades); 3) la vía ABC para el manejo, en la que se proponen 3 pilares de tratamiento: 1) la prevención del ictus, fundamentalmente mediante anticoagulación; 2) el control de los síntomas y 3) el manejo de las comorbilidades.

## CONCLUSIONES

La investigación y la evolución del manejo de los pacientes con trastornos del ritmo cardiaco no se han detenido a causa de la pandemia por COVID-19. Las novedades más destacadas en el campo de las arritmias han sido la estimulación bicameral sin cables, la estimulación fisiológica con captura de la rama izquierda del haz de His, nuevas estrategias de ablación, fundamentalmente de fibrilación auricular, y la propuesta de un programa estructurado y organizado para el manejo de pacientes con fibrilación auricular.

## REFERENCIAS

1. Pombo Jiménez M, Cano Pérez Ó, Chimeno García J, Bertomeu-González V. Spanish Pacemaker Registry. 17th Official Report of the Section on Cardiac Pacing of the Spanish Society of Cardiology (2019). *Rev Española Cardiol (English Ed.* October 2020. doi:10.1016/j.rec.2020.09.010

2. Udo EO, Zuithoff NPA, Van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: The FOLLOWPACE study. *Hear Rhythm*. 2012;9(5):728-735. doi:10.1016/j.hrthm.2011.12.014

3. Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, et al. Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(1):94-106. doi:10.1016/j.jacep.2019.10.017

4. Zhang S, Zhou X, Gold MR. Left Bundle Branch Pacing: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(24):3039-3049. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.039

5. Ponnusamy SS, Arora V, Namboodiri N, Kumar V, Kapoor A, Vijayaraman P. Left bundle branch pacing: A comprehensive review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(9):2462-2473. doi:10.1111/jce.14681

6. Romaguera R, Cruz-González I, Ojeda S, et al. Gestión de las salas de procedimientos invasivos cardiológicos durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación del Ritmo Cardiaco de la Sociedad Española de Cardiología. *REC Interv Cardiol.* May 2020. doi:10.24875/RECIC.M20000114

7. Bertomeu-González V, Pombo M, Chimeno J, Lillo IM, Cano Ó. Cardiac pacing after the COVID-19 pandemic. The de-escalation proposal of the Section on Cardiac Pacing of the Spanish Society of Cardiology. *REC CardioClinics.* 2020;55(3):170-176. doi:10.1016/j.rccl.2020.05.008

8. García-Fernández A, Ramos-Ruiz P, Ibáñez-Criado A, Moreno-Pérez Ó, Cambra-Poveda C, Martínez-Martínez JG. Usefulness and safety of self-electrocardiographic monitoring during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in COVID-19 patients. *Rev Esp Cardiol.* 2020. doi:10.1016/j.recesp.2020.08.012

9. Yavin HD, Leshem E, Shapira-Daniels A, et al. Impact of High-Power Short-Duration Radiofrequency Ablation on Long-Term Lesion Durability for Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(8):973-985. doi:10.1016/j.jacep.2020.04.023

10. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-1316. doi:10.1056/nejmoa2019422

11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* August 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612

# 02 Cardioactualidad

## Highlights en Cardiología del Deporte 2020

**Beatriz Villamía Mora**
Hospital General Universitario de Alicante

Por primera vez incluimos, en esta sección de actualización en cardiología, las novedades en cardiología del deporte, una disciplina en auge y de la que vamos a oír hablar en abundancia en los próximos años.

Lo más reseñable de este año, es la publicación de las guías de cardiología del deporte para pacientes con enfermedad cardiovascular por la Sociedad Europea de Cardiología[1]. A diferencia de las guías previas de 2005[2], no se centran únicamente en el atleta, sino que incluyen a cualquier paciente con enfermedad cardiovascular. De hecho, insisten en que se debe prescribir ejercicio físico a cualquier paciente con enfermedad cardiovascular de cara a mejorar tanto su calidad de vida cómo su pronóstico. Ahora bien, esta prescripción debe efectuarse de acuerdo con el paciente y tras una evaluación detallada de los riesgos que implica. Para ayudarnos en esta prescripción de entrenamientos, la parte inicial de las guías detalla los distintos tipos de ejercicio y especifica los diferentes componentes que debemos tener en cuenta a la hora de recetarlo.

Las guías otorgan también gran importancia al ***screening*** previo a la práctica de ejercicio de alta intensidad o de competición. En jóvenes (<35años) este *screening* se centra en descartar miocardiopatías, principal causa de muerte súbita cardiaca (MSC) en jóvenes deportistas y, para ello, recomiendan la realización de anamnesis completa, exploración física y ECG. En mayores de 35años (máster), la principal causa de MSC es la cardiopatía isquémica. Para deportista máster, previamente sedentarios o con factores de riesgo cardiovascular que van a realizar ejercicio de alta intensidad, es necesario un estudio de riesgo cardiovascular con anamnesis, exploración física y riesgo SCORE. En relación a los pacientes con **cardiopatía isquémica**, insisten en la importancia de un inicio precoz de actividad física en programas de rehabilitación cardiaca tras un evento. El ejercicio de alta intensidad o de competición en estos pacientes queda restringido a aquellos con bajo riesgo (fracción de eyección (FE) >50%, sin angina inducible, sin lesiones coronarias significativas y al menos 12meses tras un evento agudo). Para los pacientes con **insuficiencia cardiaca** recomiendan instaurar un programa de ejercicio vigilado en rehabilitación cardiaca y limitan la realización de ejercicio físico intenso a los pacientes estables, con FE >40%, asintomáticos y sin arritmias ni tendencia a la hipotensión en la ergometría.

En lo que se refiere a las **valvulopatías**, dado que se desconoce el efecto del ejercicio sobre su progresión, se permite la práctica de cualquier tipo de deporte en pacientes con valvulopatías leves. Se desaconseja la realización de ejercicio moderado o intenso en pacientes con valvulopatías severas, exceptuando algunos casos asintomáticos de bajo riesgo. En el caso de valvulopatías moderadas, recomiendan una evaluación del riesgo centrada en la dilatación ventricular, la FE, la presencia de arritmias y la respuesta a la prueba de esfuerzo. Destacan que el prolapso mitral es una valvulopatía con un riesgo aumentado de arritmias y MSC en la que debemos evaluar otros factores cómo la presencia de realce tardío en la resonancia magnética. Advierten, que la evaluación de la dilatación ventricular secundaria a las valvulopatías debe ser más cuidadosa en atletas, dado que se puede confundir con el remodelado cardiaco normal secundario al entrenamiento de alta intensidad. En cuanto a las **patologías de la aorta** son muy restrictivos y recomiendan el ejercicio intenso únicamente en pacientes con aortas de diámetros inferiores a 40mm.

La novedad más controvertida de las guías quizás sea que se permite, a los pacientes con **miocardiopatía hipertrófica** de bajo riesgo, la realización de ejercicio, incluso de competición. Esta recomendación se basa en estudios recientes, uno de los cuales se ha publicado este año por A. Pellicia[3]. En él, compararon la evolución de atletas de alto nivel diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica de bajo riesgo que siguieron realizando ejercicio con aquellos deportistas que lo cesaron. Observaron que no hubo diferencias en cuanto al riesgo de MSC, arritmias, síncopes o la aparición de síntomas. Acerca de la **miocardiopatía dilatada** y la **miocardiopatía no compactada**, las guías recalcan la importancia de diferenciarlas del remodelado normal del corazón de atleta. En un artículo muy reciente de A. de la Chica[4] se demuestra que existe una asociación entre la no-compactación del ventrículo izquierdo y la realización de ejercicio físico de alta intensidad en personas sanas. Por este motivo, debemos ser cuidadosos a la hora de realizar un diagnostico de MCNC o MCD en atletas. En cuanto a la **miocardiopatía arritmogénica** (MA), las guías solo permiten el ejercicio leve-moderado, ya que sabemos que el deporte es uno de los factores agravantes de la enfermedad. Finalmente, las nuevas guías incluyen el manejo de los pacientes con genotipo positivo y fenotipo negativo, permitiendo la realización de cualquier tipo de actividad física a todos los pacientes excepto a los portadores de mutaciones de mayor riesgo arrítmico como las responsables de MA, mutaciones de la laminina o de la filamina.

También este año, la sociedad Europea de Cardiología ha publicado dos documentos de consenso sobre las recomendaciones de ejercicio en pacientes con arritmias[5-6]. En relación a las **taquicardias supraventriculares paroxísticas** (TSVP) se recomienda descartar siempre la presencia de una vía accesoria, ya que los pacientes con este tipo de TSVP tienen un riesgo de MSC. Si la hubiera, se recomienda la ablación en la mayoría de los casos. Uno de los temas más de moda en los últimos años en cardiología del deporte es la **fibrilación auricular** (FA), ya que se ha comprobado la existencia de una asociación entre la realización de actividad física de alta intensidad y la prevalencia de FA, sobre todo en hombres[7]. La tendencia actual en el manejo de la FA en deportistas es la del manejo invasivo con ablación de venas pulmonares (VVPP), dado que los atletas suelen tolerar mal los tratamientos tanto de control de ritmo como de control de frecuencia. Kyle T. Mandsager et al. publican este año un artículo en el que evalúan la eficacia y la seguridad de la realización de ablación de VVPP en atletas[8] con resultados similares a los obtenidos en la población general. Queda aún por determinar el efecto de la ablación sobre el rendimiento deportivo.

En lo que se refiere a las **canalopatías**, las recomendaciones actuales son menos restrictivas que las previas. Se permite la realización de ejercicio leve-moderado en pacientes con SQTL

(variable según el tipo de mutación) en tratamiento con betabloqueantes, si bien se favorece el deporte individual por su menor carga de estrés emocional. En pacientes con síndrome de Brugada asintomáticos desde hace más de 3 meses, se permite la realización de cualquier tipo de ejercicio que no eleve la temperatura corporal por encima de los 39ºC o genere desequilibrios hidroelectrolíticos. Los pacientes con taquicardias ventriculares polimorfas catecolaminérgicas (TVPC) son los más limitados y sólo pueden realizar ejercicio recreativo leve-moderado aquellos que no presenten TV en la ergometría. En cuanto a los pacientes genotipo positivo fenotipo negativo se permite la realización de cualquier tipo de ejercicio a pacientes con SQTL3 y Brugada y únicamente el ejercicio leve-moderado recreativo en pacientes con SQTL1 y TVPC. Otra novedad importante es que se permite la realización de casi cualquier tipo de deporte a pacientes con **marcapasos**, siempre que no dañen el dispositivo, así como a pacientes portadores de **DAI** si su patología de base no lo contraindica. Debemos recordar, sin embargo, que, si bien se permite el ejercicio a pacientes con cardiopatía, está contraindicado el deporte con riesgo aumentado en caso de síncope, como pueden ser el buceo, la escalada o el motociclismo.

Para finalizar, no podemos hablar de novedades en el 2020 sin hablar del **SARS-CoV-2**. Tanto la Sociedad Europea de Cardiología como la Sociedad Americana de Cardiología han publicado dos documentos de consenso para asegurar la práctica segura de ejercicio físico en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2[9-10]. Se sabe que hasta un 15-30% de los pacientes afectados por la COVID-19 presentan una elevación de troponinas, probablemente de origen multifactorial en relación con la hipoxemia, la inflamación o el estado de hipercoagulabilidad entre otras causas. La presencia de afectación cardiaca supone un riesgo en pacientes que realizan actividad física de alta intensidad. Por ello, se debe realizar una evaluación previa a reanudar el ejercicio tras la fase aguda. Durante la fase aguda recomiendan únicamente la realización de ejercicio leve dado que se sospecha, por estudios en modelos animales, que la realización de deporte intenso puede aumentar la replicación viral. Tras la fase aguda, los pacientes que han pasado una enfermedad leve pueden reiniciar el ejercicio de forma progresiva. Sin embargo, aquellos que han presentado síntomas de pericarditis, miocarditis o aquellos que han tenido una enfermedad más grave deberían someterse a un estudio completo incluyendo la realización de ecocardiografía e incluso de RM cardiaca en pacientes con síntomas sugestivos de miocarditis.

Podemos decir, en conclusión, que los beneficios del ejercicio físico realizado de forma controlada y adaptada al paciente con enfermedad cardiovascular, hacen que la cardiología del deporte se haya convertido en un área en incesante expansión, en la que sin duda veremos una importante evolución los próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Antonio Pelliccia et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. European Heart Journal (2020) 00, 1- 80

2. Antonio Pelliccia et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. European Heart Journal (2005) 26, 1422–1445

3. Pelliccia A, *et al.* Clinical Outcomes in adult athletes with hypertrophic cardiomyopathy: a 7 year follow up study. *Br J Sports Med* 2020; 54:1008–1012.

4. Jose A de la Chica et al. Association between left ventricular noncompaction and vigorous physical activity. J Am Coll Cardiol, 2020;76:1723–33

5. H. Heidbuchel et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions: Part 1: Supraventricular arrhythmias.A position statement of the Section of Sports Cardiology and Exercise from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Heart Rhythm Association (EHRA), both associations of the European Society of Cardiology. European Journal of Preventive Cardiology 0(0) 1–17

6. H. Heidbuchel et al. Recommendations for participation in leisure- time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part 2: ventricular arrhythmias, channelopa-thies, and implantable defibrillators. Europace (2020) 0, 1–26

7. N.A. Mark Estes III et al. Atrial Fibrillation in Athletes. A Lesson in the Virtue of Moderation. J Am Coll Cardiol EP 2017; 3:921–8.

8. Kyle T. Mandsager et al. Outcomes of Pulmonary Vein Isolation in Athletes. J Am Coll Cardiol EP 2020; 6:1265–74.

9. Bhatia et al. Exercise in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) era: A Question and Answer session with the experts Endorsed by the section of Sports Cardiology & Exercise of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Journal of Preventive Cardiology, Vol. 27(12) 1242–1251

10. Dermot Phelan et al. A Game Plan for the Resumption of Sport and Exercise after Coronavisur Disease 2019 (COVID 19) Infection. JAMA Cardiology October 2020 Volume 5, Number 10

# 03 Comunicaciones premiadas

## Trayectoria inicial del sodio urinario y riesgo de eventos adversos en insuficiencia cardiaca aguda y disfunción renal

**Gonzalo Núñez-Marín[a] MD, Rafael de La Espriella[a] MD, Miguel Lorenzo[a] MD, Eduardo Núñez[a] MD MPH, Pau Llàcer[c] MD, Sergio García-Blas[a] MD, Silvia Ventura[d] MD, José María Núñez[e], Ruth Sánchez[f], Lorenzo Fácila[g] MD PhD, Juana María Vaquer[h], Vicent Bodí[a] MD PhD, Enrique Santas[a] MD PhD, Gema Miñana[a] MD PhD, Anna Mollar[a], Francisco J. Chorro[a] MD PhD, Jose L. Górriz[i] MD PhD, Juan Sanchis[a,b] MD PhD, Antoni Bayés-Genis[b,j] MD PhD, and Julio Núñez[a,b]* MD PhD, on behalf of IMPROVE-HF Investigators<>.**

[a] Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain.
[b] CIBER Cardiovascular
[c] Servicio de Medicina Interna, Hospital de Manises, Manises, Valencia, Spain
[d] Servicio de Medicina Interna, Hospital de La Plana, Villa-Real, Castellón, Spain
[e] Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, Alicante, Spain
[f] Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de Los Lirios, Alcoy, Alicante, Spain
[g] Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain
[h] Servicio de Bioquímica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain
[i] Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario, INCLIVA. Universitat de València. Valencia, Spain.
[j] Cardiology Service and Heart Failure Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona,

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El sodio urinario (UNa+) ha surgido como un biomarcador útil para predecir eventos clínicos desfavorables en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA). En este estudio pretendemos evaluar: a) la utilidad de una única determinación precoz de UNa+ para predecir eventos adversos en pacientes con ICA e insuficiencia renal (IR) concomitante, y b) si los cambios en el UNa+ a las 24 horas (ΔUNa24 h) añaden información pronóstica adicional sobre los valores basales.

**Métodos:** Ánalisis post-hoc del ensayo clínico multicéntrico, abierto y paralelo (IMPROVE-HF), (ClinicalTrials.gov NCT02643147) en el que 160 pacientes con ICA e IR concomitante al ingreso fueron aleatorizados a: a) estrategia diurética convencional, o b) estrategia basada en los niveles del antígeno carbohidrato 125. El objetivo primario fue la mortalidad total y el número total de ingresos recurrentes.

**Resultados:** La edad media fue 78 ± 8 años, y la tasa media de filtrado glomerular fue 34,0 ± 8,5 ml/min/1,73 $m^2$. La mediana de UNa+ fue 90 mmol/L (65-111). Tras una mediana de seguimiento de 1,73 años [IQR 0,48-2,35], se registraron 83 muertes (51,9%) y 263 reingresos totales en 110 pacientes. El UNa+ se asoció de forma independiente con la mortalidad por todas las causas (HR = 0,75, IC95%, 0,65-0,87; p < 0,001), y con las reingresos totales (HR = 0,92; IC95%, 0,88-0,96; p < 0,001). El efecto pronóstico del DUNa24 h varió de acuerdo con el UNa+ al ingreso (p para la interacción <0,05). El ΔUNa24 h se asoció de manera inversa con ambos eventos clínicos solo en el subgrupo de pacientes con valores basales de UNa+ 50 mmol/l. Por el contrario, no se encontró ningún efecto en el grupo de pacientes con UNa+ > 50 mmol/l.

**Conclusiones:** En pacientes con ICA e IR, una única determinación precoz de UNa+ > 50 mmol/l identifica a pacientes con mayor riesgo de muerte por todas las causas y hospitalizaciones recurrentes. El ΔUNa24 h añade información pronóstica adicional sobre los valores basales solo cuando el UNa+ al ingreso es ≤50 mmol/L.

## INTRODUCCIÓN

En el escenario de la insuficiencia cardiaca aguda (ICA), los diuréticos de asa constituyen la piedra angular del tratamiento[1] y el ajuste de dosis de estos fármacos así como la monitorización de la descongestión continúan siendo un problema de gran relevancia clínica todavía sin resolver. El control actual de la descongestión mediante cambios clínicos, peso y volumen de diuresis presenta importantes limitaciones[2]. En este contexto, el sodio urinario (UNa+) ha demostrado ser un biomarcador útil a la hora de identificar a pacientes en riesgo de resistencia diurética y con peores desenlaces clínicos[3-7], y la utilidad de su determinación precoz en la ICA para titular la terapia diurética está ya avalada por un reciente documento de consenso[8]. No obstante, se desconoce la utilidad clínica de la determinación seriada de este biomarcador en pacientes con disfunción renal concomitante.

En este estudio, se pretende evaluar: a) la utilidad de una única determinación precoz de UNa+ para predecir mortalidad y reingresos totales en pacientes con ICA e insuficiencia renal (IR) al ingreso, y b) si los cambios en el UNa+ a las 24 horas (ΔUNa24 h) ofrecen información pronóstica adicional sobre los valores basales.

## MÉTODOS

Este estudio es un análisis post-hoc del ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, paralelo y abierto IMPROVE-HF (NCT02643147), en el que se aleatorizó 1:1 en las primeras 24 horas de su ingreso a pacientes con ICA y disfunción renal al ingreso a: a) terapia diurética guiada por práctica clínica habitual, o b) terapia diurética guiada por la concentración plasmática de antígeno carbohidratado 125 (CA125)[2,9]. En este segundo grupo se recomendaban dosis mayores de diurético en aquellos pacientes con concentraciones de CA125 > 35 U/mL y dosis más bajas en aquellos con CA125 ≤ 35 U/ml. Se realizaron visitas de seguimiento a 72 horas y a los 30 días de la aleatorización.

Este estudio se realizó de acuerdo a la declaración de Helsinki, al comité de ética del centro responsable y a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

### Determinación del UNa+

El UNa+ se midió en el momento de la aleatorización de los pacientes y a las 24 horas. La media de tiempo desde el ingreso a la aleatorización fue de 6 ± 3 horas y la mediana [intervalo intercuartílico] de furosemida intravenosa recibida antes de la aleatorización de 40 [20-60] mg. Con base a estudios previos 3,8,11, el Una+ al ingreso se dicotomizó en 50 mmol/l (≤ 50 frente a > 50 mmol/l).

### Seguimiento y objetivos

El objetivo primario fue evaluar si una determinación de UNa+ al ingreso predice mortalidad total y número de reingresos. Como objetivo secundarios, se pretendía analizar si los ΔUNa24 h añadían información pronóstica adicional sobre los valores basales, evaluando el ΔUNa24 según el UNa+ al ingreso fuera ≤ 50 o > 50 mmol/l (UNa+50).

### Análisis estadístico

Las características basales continuas se presentan como media ± desviación estándar o como mediana [rango intercuartílico]. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se compararon según UNa+50 con la prueba de t de student o la prueba de suma de rangos según correspondiese. Las variables discretas se compararon mediante la prueba de la $\chi^2$.

Las covariables para los modelos de regresión se eligieron en base a conocimientos médicos previos[12]. Se utilizó una regresión binomial negativa bivariante para determinar la dirección y la fuerza de la asociación de las variables de exposición (UNa+ e interacción de UNa+50 con ΔUNa24 h) con las rehospitalizaciones totales y mortalidad total[13]. El tiempo de seguimiento de cada paciente se utilizó como variable de compensación en los modelos para tener en cuenta diferencias en el seguimiento. Las estimaciones de riesgo se presentan como razones de tasas de incidencia (RTI) e intervalos de confianza al 95% (IC95%). Las covariables que aparecen en cada modelo se presentan con los pies de figura correspondientes.

La forma y la dirección de la trayectoria de asociación del ΔUNa24 h (como RTI) se representan a lo largo de su continuo y se estratifican según el UNa+ (UNa+ 50 frente a > 50 mmol/l). La trayectoria por encima o por debajo de 1 en el eje de ordenadas se consideró significativa.

Se estableció un valor de p bilateral de < 0,05 como umbral de significación estadística. Se utilizó Stata 15.1 (software estadístico Stata, versión 15 [2017]; Stata Corp LP, Estados Unidos) para el análisis primario. Los análisis de reclasificación de riesgos (módulos survIDINRI y SurvC1) se implementaron en R (versión 3.5.2; R Foundation for Statistical Computing, Austria).

## RESULTADOS

### Características basales

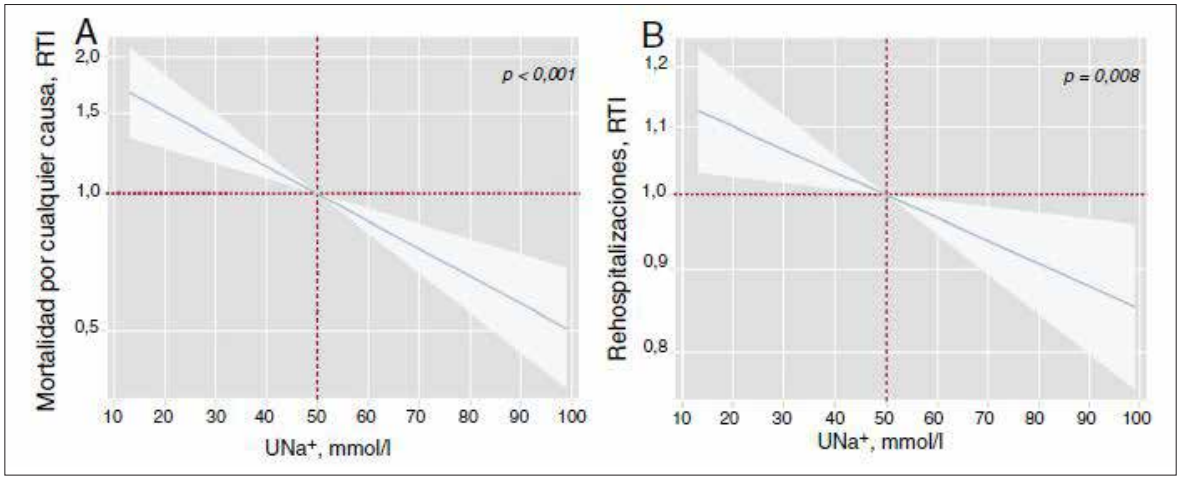
En total, 160 pacientes fueron incluidos entre marzo de 2015 y diciembre 2016 en 9 centros de España. La media de edad de la población de estudio fue de 78 ± 8 años, el 66,9% eran varones y el 46,9% tenía una fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50%. Las medianas de NTproBNP y CA125 fueron 7.765 [3.507-15.404] pg/ml y 58 [22-113] U/ml respectivamente. Las medias de nitrógeno ureico y creatinina en sangre y de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) fueron 47,3 ± 16,6 mg/dl, 1,98 ± 0,52 mg/dl y 34 ± 8,5 ml/min/1,73 $m^2$. Todos

los pacientes presentaban disfunción renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 $m^2$) y 50 (31,3%) tenían una TFGe < 30 ml/min/1,73 $m^2$ al ingreso. Un total de 106 pacientes (66,3%) presentaban enfermedad renal crónica establecida (TFGe < 60 ml/min/1,73 $m^2$ según la creatinina sérica obtenida en la última consulta ambulatoria disponible antes del ingreso y evaluada durante una fase estable de la enfermedad). Todos los pacientes recibieron furosemida intravenosa al ingreso y la mediana de dosis fue de 40 [20-60] mg. Las dosis acumuladas a las 24 y las 72 h de la aleatorización fueron 190 [120-320] y 410 [250- 640] mg.

La mediana de UNa+ en el momento de la aleatorización fue de 90 [65-111] mmol/l y 23 pacientes (14,4%) tenían el UNa+ ≤ 50 mmol/l. Los pacientes con UNa+ ≤ 50 mmol/l eran más jóvenes, presentaban peor clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y mayores valores basales de CA125. No se encontraron diferencias significativas ni en los signos clínicos de congestión ni en niveles de NTproBNP entre grupos, tampoco en respecto al tratamiento diurético previo al ingreso. Los pacientes con UNa+ ≤ 50 mmol/l mostraron una tendencia estadística a dosis equivalentes de furosemida intravenosa (DEF) mayores en las primeras 24h que no se observaba a las 72h, así como un mayor tiempo hasta la interrupción de la furosemida intravenosa.

## Valor pronóstico de UNa+ al ingreso

Tras una mediana de seguimiento de 1,73 [0,48-2,35] años, se registraron 83 muertes por cualquier causa (51,9%): 51 (61,45%) correspondieron a muertes relacionadas con insuficiencia cardiaca; 8 (9,64%) a otras causas cardiovasculares y 24 (28,92%) a muertes no cardiovasculares. El UNa+ se asoció de manera significativa, inversa y lineal con mayor riesgo de mortalidad (figura 1A). Por cada aumento del UNa+ de 20 mmol/l, se observó una disminución del 25% en la incidencia de muerte.



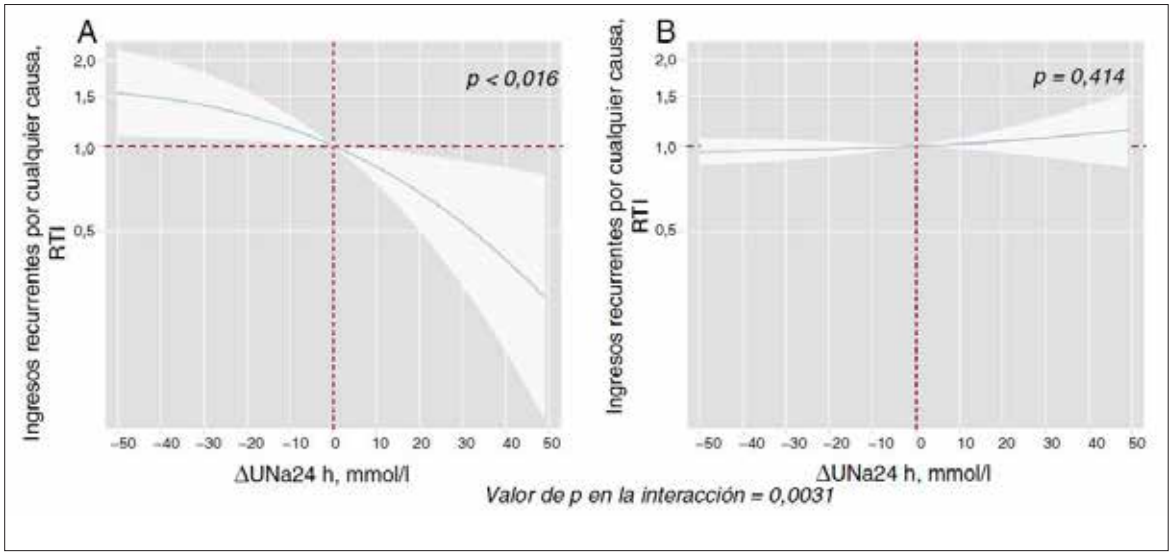

## Figura 1

Determinación precoz de UNa+ y riesgo de resultados clínicos adversos. A: determinación precoz de UNa+ y mortalidad por cualquier causa a largo plazo[a]. B: determinación precoz de UNa+ y reingresos totales a largo plazo[b].

a Modelo ajustado por centro hospitalario, edad, sexo, variable de aleatorización, ingreso anterior por insuficiencia cardiaca aguda, cardiopatía isquémica, presión arterial sistólica, tasa de filtrado glomerular, nitrógeno ureico en sangre, fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral y dosis equivalente de furosemida antes de la aleatorización (mg/24 h).

b Modelo ajustado por centro hospitalario, variable de aleatorización, ingreso anterior por insuficiencia cardiaca aguda, cardiopatía isquémica, presión arterial sistólica, tasa de filtrado glomerular, nitrógeno ureico en sangre, fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral, hemoglobina, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y dosis equivalente de furosemida antes de la aleatorización (mg/24 h).

RTI: razón de tasa de incidencias; UNa+: sodio urinario.

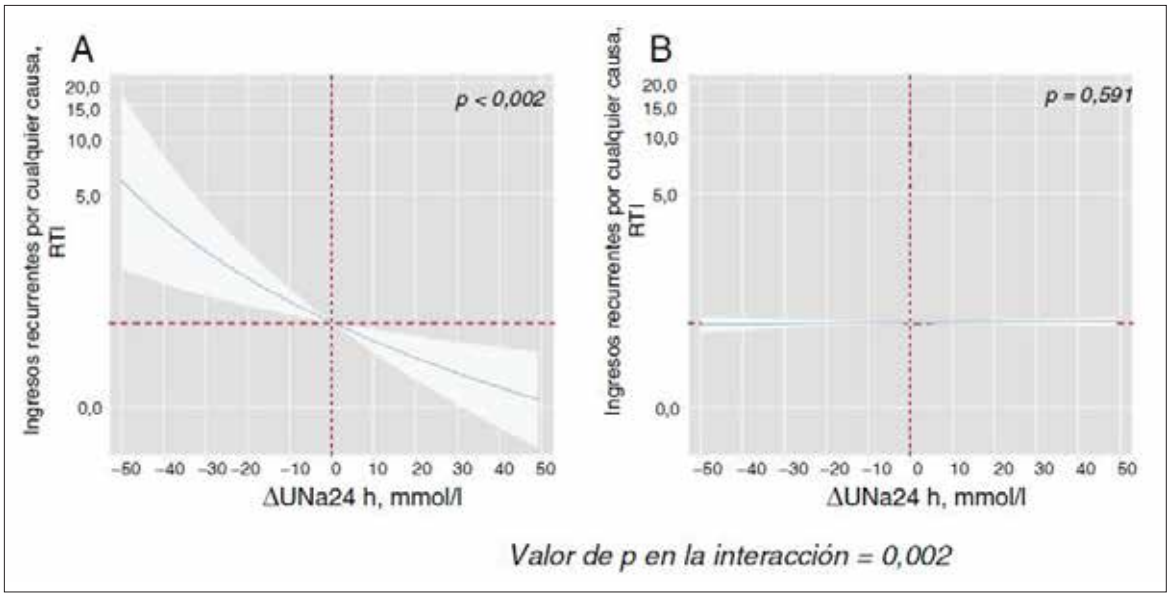



## Figura 2

Efectos diferenciales de ΔUNa24 h en la mortalidad por cualquier causa según los valores basales de UNa+. A: valores basales de UNa+ _ 50 mmol/l. B: valores basales de UNa+ > 50 mmol/l.

Representación de la RTI a lo largo de todo el proceso de ΔUNa24 h según los 2 valores basales de UNa+.El ΔUNa24 h se ha modelado con polinomiales [3] y centrado en el valor «0». El valor general para la interacción fue p = 0,031. El análisis se ajustó por centro hospitalario, variable de aleatorización, edad, sexo, presión arterial sistólica, tasa de filtrado glomerular, fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral, volumen de orina a las 24 h y DEF a las 24 h.

ΔUNa24 h: cambio en el UNa+ a las 24 h; DEF: dosis equivalente de furosemida; RTI: razón de tasa de incidencias; UNa+: sodio urinario.




## Figura 3

Efectos diferenciales de ΔUNa24 h en los reingresos por cualquier causa según los valores basales de UNa+. A: valores basales de UNa+ _ 50 mmol/l. B: valores basales de UNa+ > 50 mmol/l.

Representación de la RTI a lo largo de todo el proceso de ΔUNa24 h según los 2 valores basales de UNa+.El ΔUNa24 h se ha modelado con polinomiales [0] y centrado en el valor «0». El valor general para la interacción fue p = 0,002. El análisis se ajustó por centro hospitalario, variable de aleatorización, ingreso anterior por insuficiencia caridaca, etiología isquémica, presión arterial sistólica, hemoglobina, tasa de filtrado glomerular, fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral, volumen de orina a las 24 h y DEF a las 24 h.

ΔUNa24 h: cambio en el UNa+ a las 24 h; DEF: dosis equivalente de furosemida; RTI: razón de tasa de incidencias; UNa+: sodio urinario.

Por otro lado, se registraron 263 reingresos por cualquier causa en 110 pacientes. El UNa+ se asoció de manera significativa e inversa con un mayor riesgo de reingreso por cualquier causa (figura 1B). Por cada aumento del UNa+ de 20 mmol/l, hubo una disminución del 25% en la incidencia de muerte.

### Valor pronóstico adicional de ΔUNa24 h

En 98 pacientes (61,3%) el ΔUNa24 h disminuyó o se mantuvo sin cambios. Este subgrupo mostró una tendencia a mayores tasas de mortalidad (3,9 frente a 2,6/10 personas-año; p=0,094) pero no a reingresos por cualquier causa (17,9 frente a 14,0/10 personas-año; p=0,279). No obstante, se encontró una importante interacción entre el efecto del ΔUNa24 h sobre mortalidad y reingresos con los valores basales de UNa+. Así pues, en el grupo con UNa+ al ingreso ≤ 50 mmol/l, el ΔUNa24 h se asoció de forma significativa e inversa con la mortalidad por cualquier causa y los reingresos totales (figura 2), no encontrando efecto alguno en el grupo con UNa+ al ingreso > 50 mmol/l (figura 3).

## DISCUSIÓN

Los hallazgos principales de nuestro trabajo, en pacientes con ICA y disfunción renal concomitante, son: a) que una determinación precoz de UNa+ predice el riesgo de mortalidad por cualquier causa y reingreso; b) que la trayectoria de UNa+ a las 24 horas de tratamiento diurético añade información pronóstica adicional en aquellos pacientes que parten de un UNa+ al ingreso ≤ 50 mmol/l.

### Valor pronóstico de una determinación precoz de UNa+ en ICA

El UNa+ ha surgido como un biomarcador prometedor en pacientes con insuficiencia cardiaca[3-7]. Desde un punto de vista fisiopatológico, los valores bajos de UNa+ parecen identificar a pacientes con desregulación tubular renal secundaria a la activación neurohumoral[14-16]. A nivel clínico, valores bajos de este biomarcador identifican a un subgrupo de pacientes con mayores tasas de eventos desfavorables y riesgo de resistencia diurética[3-7]. Este trabajo confirma estos hallazgos y es además el primero que muestra una asociación entre valores bajos de UNa+ y mayor carga de rehospitalizaciones.

Desde un punto de vista práctico, aunque en este trabajo no podemos comparar la precisión discriminativa de la determinación puntual de UNa+ al ingreso frente al UNa+ de 24 horas, el primero ofrece las ventajas tanto de ser más fácil de implementar en práctica clínica diaria como de aportar información de forma más precoz.

### Valor pronóstico de la trayectoria precoz de UNa+ en ICA

La evaluación seriada del UNa+ durante un ingreso por ICA parece útil para monitorizar la respuesta al tratamiento diurético y titularlas dosis de éste último. En este sentido, un reciente documento de consenso de la Asociación de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC-HF) avala su medición seriada como parte de un algoritmo escalonado para titular los diuréticos. Cabe mencionar varios aspectos relevantes a la hora de interpretar la dinámica longitudinal del UNa+ en pacientes con ICA. En primer lugar, la composición urinaria se caracteriza por una disminución progresiva del UNa+ a lo largo del tratamiento diurético[7]. Al reducirse la sobrecarga de volumen extracelular, la natriuresis disminuye igualmente para

adecuar de nuevo la excreción de sodio a la ingesta del mismo[17]. Aunque este fenómeno es desadaptativo en el paciente con ICA, puede resultar difícil determinar si la disminución del UNa+ observada indica resistencia al tratamiento diurético o, por el contrario, representa una adaptación fisiológica. Además, la evaluación seriada del UNa+ puede resultar de difícil implementación en práctica clínica. No obstante, la determinación aislada del mismo durante las primeras horas o días de la descompensación ofrece información pronóstica útil, como se comunica en éste y otros estudios[8,18,19].

Nuestros datos apoyan la utilidad dela monitorización seriada del UNa+ en aquellos pacientes con valores basales bajos. Sin embargo, en los pacientes con UNa+ al ingreso > 50 mmol/l, los cambios precoces de este biomarcador no parecen aportar información pronóstica adicional. Es necesaria más evidencia para confirmar estos hallazgos y dilucidar el papel del UNa+ como potencial diana terapéutica.

Este estudio tiene varias limitaciones que se deben reconocer. En primer lugar, se trata de un análisis post-hoc del ensayo IMPROVE-HF, que no se diseñó para evaluar el valor pronóstico del UNa+ en pacientes con ICA, por lo que nuestros resultados han de ser tomados como exploratorios y generadores de hipótesis. Segundo, debido al limitado tamaño muestral, algunos de nuestros resultados negativos podrían deberse a una insuficiente potencia estadística. Tercero, nuestros resultados solo son aplicables a pacientes con ICA y disfunción renal concomitante, y no se puede prever su aplicabilidad a una población más amplia de pacientes con ICA. Cuarto, no se evaluó el efecto del UNa+ en otros marcadores indirectos de descongestión como el peso o las presiones venosas. Quinto, no se controló la ingesta de sodio previa a la descompensación. Sexto, se utilizaron muestras de orina puntuales sin recoger orina de 24 horas para comparar el valor de ambas. Séptimo, aunque la muestra de sodio urinario fue tomada en las primera horas (6±3 horas) tras la presentación en Urgencias, no se registró el tiempo transcurrido entre la última administración del diurético intravenoso y la toma de la muestra de orina. Por último, el umbral para la identificación de una mala respuesta diurética, aunque basado en otros trabajos, continúa siendo arbitrario, y otros estudios deberán confirmar puntos de corte óptimos.

## CONCLUSIONES

En pacientes con ICA y disfunción renal, una única determinación de UNa+ identifica a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa y reingresos. El ΔUNa24 h aporta información pronóstica sobre los valores de referencia cuando el UNa+ a la presentación es ≤ 50 mmol/l.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21:137–155.

2. García-Blas S, Bonanad C, Llàcer P, et al. Diuretic strategies in acute heart failure and renal dysfunction: conventional vs carbohydrate antigen 125-guided strategy Clinical trial design. Rev Esp Cardiol. 2017;70:1067–1073.

3. Singh D, Shrestha K, Testani JM, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. J Card Fail. 2014;20:392–399.

4. Honda S, Nagai T, Nishimura K, et al. Long-term prognostic significance of urinary sodium concentration in patients with acute heart failure. Int J Cardiol. 2018;254:189–194.

5. Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D, et al. Natriuretic response is highly variable and associated with 6-month survival. JACC: Heart Failure. 2019;7:383–391.

6. Ferreira JP, Girerd N, Medeiros PB, et al. Spot urine sodium excretion as prognostic marker in acutely decompensated heart failure: the spironolactone effect. Clin Res Cardiol. 2016;105:489–507.

7. Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Penders J, Tang WHW, Mullens W. Urinary composition during decongestive treatment in heart failure with reduced ejection fraction. Circ Heart Fail. 2014;7:766–772.

8. Biegus J, Zymlinski R, Sokolski M, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2019;21:624–633.

9. Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, et al. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. Am J Med. 2020;133:370–380e4.

10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;37:2129–2200.

11. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. Eur Heart J. 2017;38:1872– 1882.

12. Royston P, Sauerbrei W. Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables. Chichester, UK: Wiley; 2008:71–98.

13. Xu X, Hardin JW. Regression models for bivariate count outcomes. The Stata Journal. 2016;16:301–315.

14. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. The kidney in congestive heart failure: 'Are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?': Renal sodium handling in congestive heart failure. Eur J Heart Fail. 2014;16:133–142.

15. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2017;19:1014–1022.

16. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. European Heart J. 2017;38:1872–1882.

17. Pao AC, Chertow GM. Urine electrolyte composition and diuretic therapy in heart failure: back to the future? Circ Heart Fail. 2014;7:697–698.

18. Brinkley Jr DM, Burpee LJ, Chaudhry SP, et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. J Card Fail. 2018;24:349–354.

19. Luk A, Groarke JD, Desai AS, et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. Am Heart J. 2018;203:95–100.

20. Martinez Santos P, Bover Freire R, Esteban Fernandez A, et al. In-hospital mortality and readmissions for heart failure in Spain. A study of index episodes and 30-day and 1-year cardiac readmissions. Rev Esp Cardiol. 2019;72:998–1004.

# 04 Comunicaciones premiadas

## Elevación residual del segmento ST tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: asociación con el pronóstico a largo plazo y daño estructural en resonancia magnética cardiaca.

**Héctor Merenciano-González[1], Jose Gavara[2], Víctor Marcos-Garces[1], Ana Pedro Tudela[3], Ana Gabaldón-Pérez[1], Nerea Perez[2], Cesar Rios-Navarro[2], Elena De Dios[2], Jose V Monmeneu[4], Maria P Lopez-Lereu[4], Clara Bonanad[1], Paolo Racugno[1], Francisco Javier Chorro[1,2,3], Vicente Bodi[1,2,3].**

[1] Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

[2] INCLIVA, Instituto de Investigación Sanitaria, Valencia.

[3] Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

[4] Unidad de Resonancia Magnética Cardiaca, ERESA, Valencia.

### RESUMEN

**Introducción.** La elevación residual del segmento ST tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) ha sido interpretada clásicamente como un predictor de disfunción ventricular izquierda y aneurisma ventricular. Recientemente, se ha asociado con cambios estructurales más graves en resonancia magnética cardiaca (RMC) realizada de forma precoz tras el ingreso. Sin embargo, las implicaciones en el pronóstico a largo plazo y las consecuencias estructurales en RMC tardía tras el IAMEST no se han aclarado.

**Método.** Se obtuvieron datos a partir de un registro prospectivo de pacientes con IAMEST revascularizados (n=488). En el electrocardiograma (ECG) previo al alta se evaluó la elevación máxima y sumatorio del segmento ST (mm), reducción del segmento ST (%) y el número de derivaciones con onda Q y elevación residual del segmento ST > 1 mm (er-ST). Se cuantificaron parámetros de RMC a los 6 meses. Se estableció como objetivo primario la presencia de eventos cardiacos adversos mayores (ECAM), definidos como muerte por cualquier causa y/o rehospitalización por insuficiencia cardiaca, el que ocurriera en primer lugar.

**Resultados.** Durante una media y mediana de seguimiento de 7 años se registraron 92 ECAM (19%). La er-ST fue el predictor electrocardiográfico más potente. La er-ST en >1 derivación se detectó en 172 casos (35%). La er-ST en >1 derivación se asoció con mayor ratio de ECAM (26% vs 15%, p=0,002), mayor volumen indexado telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo (VTDIVI y VTSIVI), más depresión de la fracción de eyección del ventrículo izquier-

do (FEVI) y tamaño del infarto más extenso en la RMC a los 6 meses (p<0,001 para todas las comparaciones). Tras el ajuste por características basales y electrocardiográficas, la er-SR (por derivación con > 1 mm) se asoció de manera independiente (cociente de riesgo [intervalo de confianza 95%]) con mayor riesgo de ECAM a largo plazo (1,24 [1,09-1,40, p=0,001]), reducción (<40%) de la FEVI (1,26 [IC 95%: 1,02-1,56, p=0,03]) y tamaño del infarto extenso (>30% masa de ventrículo izquierdo) (1,34 [IC 95%: 1,08-1,67, p=0,008]) en la RMC a los 6 meses.

**Conclusiones.** La elevación residual del segmento ST tras un IAMEST constituye un predictor ampliamente disponible que se asocia con el pronóstico a largo plazo y remodelado ventricular izquierdo adverso en RMC tardía.

# INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en todo el mundo y su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, si bien la mortalidad se ha reducido desde hace 30 años (1). El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) es la forma de presentación más aguda y grave de enfermedad coronaria y requiere un manejo emergente. En los últimos años, la revascularización coronaria percutánea se ha establecido como la primera opción de tratamiento tras un IAMEST (2). A pesar de que las estrategias actuales han mejorado sustancialmente los resultados a corto plazo, el IAMEST continúa siendo una causa frecuente de muerte (3). El electrocardiograma (ECG) constituye la base para el diagnóstico del IAMEST. Asimismo, en él pueden observarse distintos cambios evolutivos de la enfermedad: normalización del segmento ST, inversión de ondas T o aparición de ondas Q (2). La resolución de la elevación del segmento ST es un método establecido y sencillo para evaluar la reperfusión miocárdica tras un IAMEST (4). En algunos casos, a pesar de aplicar técnicas de reperfusión, se mantienen importantes cambios en la repolarización, tales como la persistencia de la elevación del segmento ST o cambios especulares asociados al mismo (4,5). La elevación residual del segmento ST tras un IAMEST ha sido interpretada clásicamente como un predictor de disfunción ventricular izquierda y aneurisma ventricular (6,7). Recientemente, se ha asociado con cambios estructurales más graves en resonancia magnética cardiaca (RMC) realizada de forma precoz tras el ingreso (8,9). Sin embargo, las implicaciones en el pronóstico a largo plazo y las consecuencias estructurales en RMC tardía tras el IAMEST no han sido claramente definidas.

# MATERIAL Y MÉTODO

## Población de estudio.

Se obtuvieron datos a partir de un registro prospectivo de pacientes con IAMEST revascularizados mediante angioplastia primaria en un hospital terciario. Todos los pacientes fueron tratados siguiendo las últimas recomendaciones del manejo del IAMEST (2).

## Análisis electrocardiográfico.

En el ECG previo al alta se evaluó la elevación máxima y sumatorio del segmento ST (mm), resolución del segmento ST (%) y el número de derivaciones con onda Q y elevación residual del segmento ST > 1 mm (er-ST). Se clasificó a los pacientes en aquellos que presentaban 0-1 derivación o >1 derivación con er-ST.

### Resonancia magnética cardiaca

Los pacientes fueron estudiados mediante un sistema de 1,5 T (Sonata Magnetom, Siemens, Erlangen, Alemania) en el laboratorio de RMC de nuestro centro. Se realizó una RMC a los 6 meses del IAMEST siguiendo el protocolo previamente definido (10), en el que se adquirieron secuencias de cine en planos de 2, 3 y 4 cámaras y se cuantificó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI, %) y los volúmenes telediastólico y telesistólico indexados del ventrículo izquierdo (VTDIVI y VTSIVI, en ml/$m^2$). Asimismo, se calculó el tamaño del infarto (TI, en % de masa del ventrículo izquierdo) y la obstrucción microvascular (OMV, en % de masa del ventrículo izquierdo). Se definió como FEVI reducida aquella <40% y como TI extenso aquel >30% de masa del ventrículo izquierdo.

### Objetivos.

El objetivo primario del estudio fue la presencia de eventos cardiacos adversos mayores (ECAM), definidos como muerte por cualquier causa y/o rehospitalización por insuficiencia cardiaca, el que ocurriera en primer lugar. El objetivo secundario fueron los cambios estructurales en RMC a los 6 meses.

### Análisis estadístico

Se estudió la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Aquellas con distribución continua y normal se expresaron como la media ± desviación estándar de la media y se compararon mediante la prueba de t de Student para muestras apareadas y no apareadas. Los porcentajes se compararon mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según fuera más apropiado. La asociación de todas las características basales y de RMC con el tiempo hasta el evento se analizó utilizando una regresión multivariante de Cox. El estudio de supervivencia se realizó mediante el análisis de Kaplan-Meier. Se calcularon los cocientes de riesgo con los correspondientes intervalos de confianza al 95% (CR [95% IC]). Un valor de $p<0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Para el análisis se utilizó el programa SPSS (versión 20.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## RESULTADOS

El estudio final incluyó a 488 pacientes. La edad media fue de 58±12 años, el 80,3% eran varones, el tabaquismo fue el factor de riesgo cardiovascular más común (57,2%) y la puntuación media del score GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) fue alta (141,1±28,44). El resto de características basales se muestra en la Tabla 1.

Durante una media y mediana de seguimiento de 7 años se registraron 92 primeros ECAM (19%), 39 muertes y 53 rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. De las variables electrocardiográficas analizadas, sólo el sumatorio máximo del ST y la er-ST se asociaron con ECAM, siendo este último el predictor electrocardiográfico más potente (Tabla 2). La er-ST > 1 derivación se detectó en 172 casos (35%). La presencia de er-ST en >1 derivación se asoció con mayor ratio de ECAM en el análisis univariado (26% vs 15%, p=0,002). Asimismo, los pacientes con ECAM presentaban mayor edad, historia previa de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, un score GRACE y una clase Killip a la presentación más elevadas y una frecuencia cardiaca más alta. En el análisis multivariado, únicamente la edad junto con la er-ST se asociaron a mayor riesgo de ECAM. En cuanto a los parámetros de RMC, la er-ST se asocia a volúme-

nes del ventrículo izquierdo mayores (VTDIVI: 74,31±24,13 mL/m$^2$ vs 87,39±27,47 mL/m$^2$; VTSIVI: 32,53±20,85 mL/m$^2$ vs 45,45±25,24 mL/m$^2$; p<0,001), FEVI menor (58,75±12,3% vs 50,48±13,95%, p<0,001) y tamaño del infarto más extenso en a los 6 meses (14,38±11,41% vs 24,91±11,6%, p<0,001) (Figura 1).

Tras el ajuste por las características basales y electrocardiográficas, la er-ST (por derivación con > 1 mm) se asoció de manera independiente con mayor riesgo de ECAM a largo plazo (CR 1,24 [IC 95%: 1,09-1,40, p=0,001], FEVI reducida (CR 1,26 [IC 95%: 1,02-1,56, p=0,03] y tamaño del infarto extenso (CR 1,34 [IC 95%: 1,08-1,67, p=0,008] en la RMC a los 6 meses. Asimismo, la supervivencia libre de ECAM fue mayor en los pacientes con er-ST en 0-1 derivaciones en comparación con aquellos con er-ST en >1 derivación (log-rank=9,07, p=0,003, Figura 2).

## DISCUSIÓN

A pesar de que las estrategias de revascularización en el IAMEST han disminuido sustancialmente la mortalidad en las últimas décadas, el pronóstico a largo plazo sigue siendo desfavorable. La evaluación de la FEVI constituye la piedra angular en la estratificación de riesgo tras un IAMEST (11). La electrocardiografía es una técnica sencilla, universalmente accesible, barata y muy útil en el diagnóstico y seguimiento del IAMEST. Tradicionalmente, se ha empleado para evaluar el éxito de la reperfusión, considerándose la presencia de elevación del segmento ST tras la angioplastia como predictor de disfunción ventricular o aneurisma ventricular (6,7). En nuestro trabajo, la er-ST en más de una derivación en el ECG previo alta es el parámetro electrocardiográfico más potente en la predicción de eventos a largo plazo.

En la actualidad, la RMC es el método de elección para la cuantificación de la FEVI, dada su alta fiabilidad y reproducibilidad (12). Estudios recientes realizados mediante RMC han demostrado que, además de la FEVI, el tamaño del infarto, la obstrucción microvascular, la extensión de necrosis transmural o la hemorragia intramiocárdica se asocian de manera independiente con eventos precoces (10, 13-17). No obstante, en estos trabajos se hace una evaluación a corto-medio plazo, o valorando la presencia de eventos tardíos a partir de parámetros de RMC precoz. Algunas investigaciones previas de nuestro grupo han valorado parámetros de RMC a la semana y a los 6 meses, observando la tendencia de que una FEVI menor se asociaba a mayor riesgo de ECAM a partir del sexto mes (15). El principal inconveniente en nuestro medio de la evaluación mediante RMC es su escasa disponibilidad y su alto coste, si bien la FEVI por ecocardiografía podría ayudar a seleccionar a los pacientes que se benefician de esta técnica de forma precoz (18). En este estudio, además de ser un predictor de eventos, la er-ST está directamente asociada con cambios estructurales relevantes en RMC tardía tras el IAMEST, todos ellos con implicaciones pronósticas a largo plazo. La amplia disponibilidad para evaluar este parámetro electrocardiográfico puede permitir seleccionar a los pacientes que se benefician de un seguimiento más estrecho y en los que, probablemente, se obtendría mayor rentabilidad derivada de la prescripción de exploraciones complementarias que permitan realizar una valoración pronóstica exhaustiva.

Al tratarse de un registro unicéntrico prospectivo, nuestro trabajo está sujeto a diversas limitaciones. Los pacientes remitidos para RMC a los 6 meses pueden no representar a la población total de pacientes con IAMEST. Otros parámetros clínicos, bioquímicos y de imagen con valor pronóstico no se incluyeron en el estudio, si bien la RMC ha demostrado tener mayor poder en la predicción de eventos que todos ellos. Son necesarios futuros estudios para definir mejor el papel de elevación residual del segmento ST no sólo en el pronóstico clínico y estructural a largo plazo tras un infarto sino también en la toma de decisiones terapéuticas.

## CONCLUSIONES

La elevación residual del segmento ST tras un IAMEST constituye un predictor ampliamente disponible de pronóstico a largo plazo y de remodelado ventricular izquierdo adverso en RMC tardía. Los cambios electrocardiográficos podrían ayudar a seleccionar a los pacientes que más se benefician de un seguimiento estrecho.

## ANEXOS

**Tabla 1.** Características basales y resultados del análisis univariado.

| | Total (488) | No ECAM (396) | ECAM (92) | p |
|---|---|---|---|---|
| Edad | 58,85±12,43 | 57,28±11,86 | 65,63±12,58 | <0,001 |
| Varón | 392 (80,3) | 324 (81,8) | 68 (73,9) | 0,1 |
| Fumador | 279 (57,2) | 234 (59,1) | 45 (48,9) | 0,08 |
| HTA previa | 229 (46,9) | 173 (43,7) | 56 (60,9) | 0,003 |
| Hipercolesterolemia | 212 (43,4) | 169 (42,3) | 43 (46,7) | 0,479 |
| Diabetes mellitus | 96 (19,7) | 74 (18,7) | 22 (23,9) | 0,25 |
| C. Isquémica previa | 37 (7,5) | 24 (6) | 13 (14,1) | 0,01 |
| Killip | | | | <0,001 |
| I | 419 (85,8) | 352 (88,9) | 67 (72,8) | |
| II | 54 (11,1) | 40 (10,1) | 14 (15,2) | |
| III | 6 (1,2) | 1 (0,2) | 5 (5,4) | |
| IV | 9 (1,8) | 3 (0,7) | 6 (6,5) | |
| Score GRACE | 141,1±28,44 | 136,4±25,26 | 161,32±32,38 | <0,001 |
| F. cardiaca | 79,52±20,35 | 78,3±19,59 | 84,78±22,71 | 0,006 |
| Presión arterial | 130,42±29,66 | 130,88±29,18 | 128,45±38,73 | 0,479 |

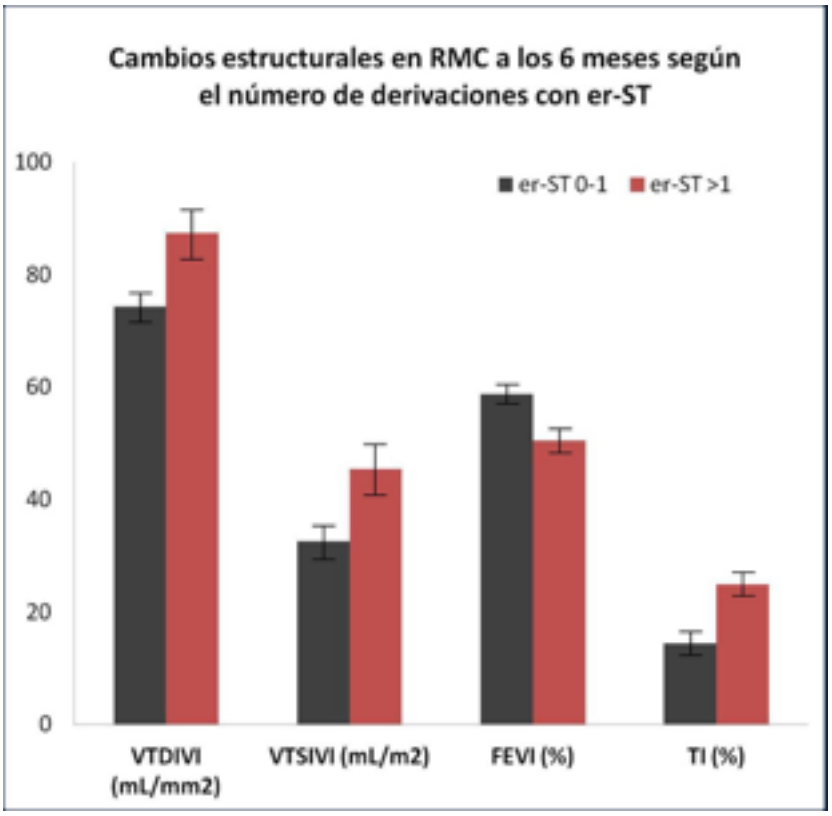
Abreviaturas: ECAM: eventos cardiacos adversos mayores. HTA: hipertensión arterial. C. Isquémica: cardiopatía isquémica. F. cardiaca: frecuencia cardiaca.

**Tabla 2.** Análisis de parámetros electrocardiográficos.

| | Total (488) | No ECAM (396) | ECAM (92) | p |
|---|---|---|---|---|
| er-ST (n der.) | | | | 0,002 |
| 0-1 | 316 (64,8) | 269 (67,9) | 47 (51) | |
| >1 | 172 (35,2) | 127 (32,1) | 45 (49) | |
| Sum. máximo (mm) | 11,28±8,17 | 10,85±7,87 | 13,14±9,19 | 0,016 |
| Sum. mínimo (mm) | 2,6±3,01 | 2,48±2,99 | 3,11±3,05 | 0,067 |
| Sum. pre-rep. (mm) | 11,72±8,66 | 11,5±8,53 | 12,75±9,25 | 0,379 |
| Sum. post-rep. (mm) | 4,96±4,64 | 4,86±4,83 | 5,51±3,74 | 0,469 |
| Reducción ST (%) | 74,76±26,73 | 75,48±26,84 | 71,67±26,15 | 0,22 |

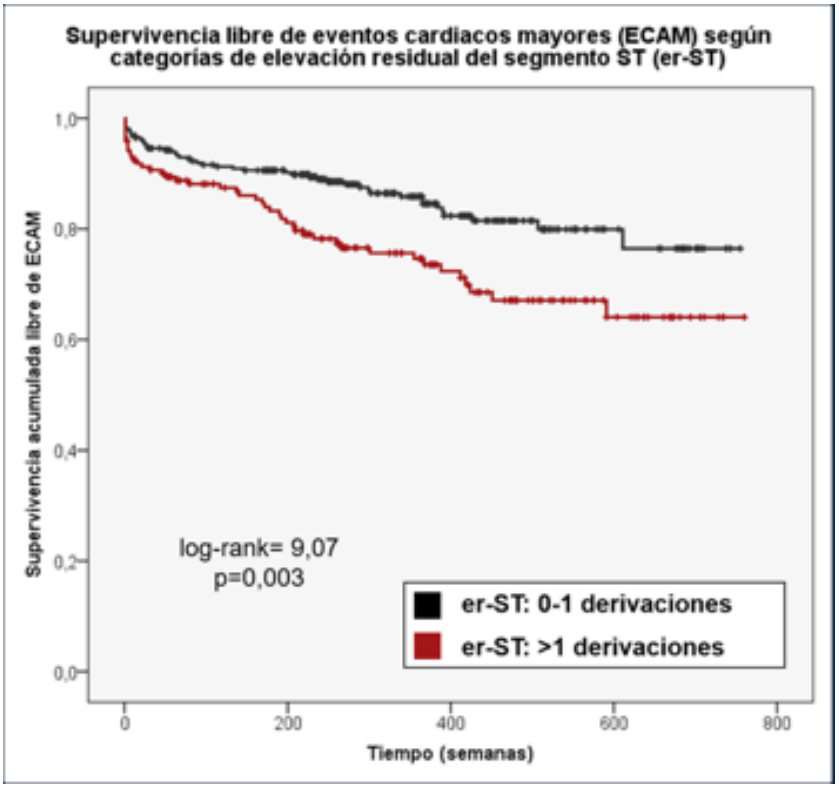
Abreviaturas: ECAM: eventos cardiacos adversos mayores. er-ST: elevación residual del segmento ST. n. der: número de derivaciones. Sum. máximo: sumatorio máximo. Sum. mínimo: sumatorio mínimo. Sum. pre-rep: sumatorio previo a la reperfusión. Sum. post-rep: sumatorio del segmento ST post-reperfusión.

**Figura 1.** Cambios estructurales en RMC a los 6 meses.




Abreviaturas: er-ST: derivaciones con elevación residual del segmento ST >1 mm. VTDIVI: volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo. VTSIVI: volumen telesistólico indexado del ventrículo izquierdo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. TI: tamaño del infarto.

**Figura 2.** Supervivencia libre de ECAM.



# BIBLIOGRAFÍA

[1] Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. N Engl J Med. 2012 Jan 5;366(1):54-63.

[2] Ibañez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119–177.

[3] Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. Eur Heart J. 2017;38(41):3056–3065.

[4] Schröder R, Dissmann R, Brüggemann T, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1994;24(2):384–391.

[5] Buller CE, Fu Y, Mahaffey KW, et al. ST-segment recovery and outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. Circulation. 2008;118(13):1335–1346.

[6] Matetzky S, Novikov M, Gruberg L, et al. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. J Am Coll Cardiol. 1999;34(7):1932–1938

[7] De Luca G, Maas AC, Suryapranata H, et al. Prognostic significance of residual cumulative ST-segment deviation after mechanical reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Am Heart J. 2005;150(6):1248–1254.

[8] Rommel KP, Baum A, Mende M, et al. Prognostic significance and relationship of worst lead residual ST segment elevation with myocardial damage assessed by cardiovascular MRI in myocardial infarction. Heart. 2014;100(16):1257–1263.

[9] Hallén J, Sejersten M, Johanson P, Atar D, et al. Influence of ST-segment recovery on infarct size and ejection fraction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2010;105(9):1223–1228.

[10] Bodi V, Sanchis J, Nunez J, et al. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. JACC Cardiovasc Imaging. 2009 Jul;2(7):835-42.

[11] Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, et al; CORE Study Investigators. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. J Am Coll Cardiol. 2002 Jan 2;39(1):30-6.

[12] Pontone G, Carità P, Rabbat MG, et al. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Myocardial Infarction. Curr Cardiol Rep. 2017 Aug 31;19(10):101.

[13] de Waha S, Eitel I, Desch S. et al. Prognosis after ST-elevation myocardial infarction: a study on cardiac magnetic resonance imaging versus clinical routine. Trials. 2014 Jun 25;15:249.

[14] Merlos P, López-Lereu MP, Monmeneu JV, et al. Valor pronóstico a largo plazo del análisis completo de los índices de resonancia magnética cardiaca tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2013 Aug;66(8):613-22.

[15] Husser O, Monmeneu JV, Bonanad C, et al. Head-to-head comparison of 1 week versus 6 months CMR-derived infarct size for prediction of late events after STEMI. Int J Cardiovasc Imaging. 2013 Oct;29(7):1499-509.

[16] Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2014 Sep 23;64(12):1217-26.

[17] Regenfus M, Schlundt C, Krähner R, et al. Six-Year Prognostic Value of Microvascular Obstruction After Reperfused ST-Elevation Myocardial Infarction as Assessed by Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance. Am J Cardiol. 2015 Oct 1;116(7):1022-7

[18] Marcos-Garces V, Gavara J, Lopez-Lereu MP, et al. Ejection Fraction by Echocardiography for a Selective Use of Magnetic Resonance After Infarction. Circ Cardiovasc Imaging. 2020 Dec;13(12):e011491.

# 05 Comunicaciones premiadas

## Seguridad y viabilidad de la estimulación permanente de la rama izquierda: estudio comparativo frente a la estimulación Hisiana

**Pérez Roselló, V; Donoso Trenado, V; Ayala, HD; Izquierdo de Francisco, MT; Osca Asensi, J; Ezzitouny, M; Navarrete Navarro, J; Martínez Dolz, L; Sancho-Tello de Carranza, MJ; Cano Pérez, O**

Hospital Universitari i Politécnic la Fe

### INTRODUCCIÓN:

La estimulación cardíaca es una parte de la cardiología en continua evolución. Desde el implante del primer marcapasos externo en 1932, pasando por el primer marcapasos interno implantable en 1958, el desarrollo de marcapasos bicamerales en la década de los 70 o los primeros marcapasos con estimulación biventricular en el 2000 [1]; ha continuado el interés en encontrar nuevos y mejores métodos de estimulación.

Son bien conocidos los efectos deletéreos de la estimulación ventricular derecha, que en algunos casos puede llegar a producir disfunción ventricular progresiva o miorcardiopatía inducida por estimulación [2]. Por otra parte, la existencia de superrespondedores a la terapia de resincronización hace pensar en la existencia de miocardiopatías inducidas por trastornos de la conducción, especialmente en el bloqueo de rama izquierda [3]. Esto ha suscitado interés en investigar técnicas para una estimulación más fisiológica, que permitan la obtención de QRS más estrechos que la estimulación convencional o que puedan incluso corregir trastornos de la conducción preexistentes.

La estimulación Hisiana (EH), descrita desde hace décadas [4] [5], es un tipo de estimulación fisiológica en la que se estimula el tronco del Haz de His. Existen trabajos que apuntan a su utilidad para la prevención de la miocardiopatía inducida por estimulación [6] e incluso, a su posible uso como sustituta de la terapia de resincronización convencional [7]. Sin embargo, faltan estudios aleatorizados que confirmen estas afirmaciones. Actualmente el electrodo más utilizado para la EH es un electrodo de fijación activa y hélice no retráctil (3830 de Medtronic) [8], aunque existen otros en desarrollo. Este se lleva mediante catéteres guía especialmente diseñados [9] [10] a la zona donde se observa el electrograma de deflexión Hisiana, siendo por tanto necesario el uso del polígrafo. El haz de His es una porción relativamente corta del

sistema de conducción y se encuentra generalmente situado en la porción membranosa del septo interventricular. En un porcentaje elevado de los casos esta porción se localiza en la aurícula, en íntima relación con la valva septal de la tricúspide [11]. Por todo esto, la EH puede presentar algunos inconvenientes como: dificultad del implante, posibilidad de detección de la señal auricular, umbrales elevados, tasas de dislocación del cable no despreciables y escasa compatibilidad con algoritmos de autocaptura y autosensado de los marcapasos actuales [12] [13]. La EH puede ser selectiva (ECG de superficie con intervalo isoeléctrico post espícula y QRS idéntico al basal) o no selectiva (QRS estimulado con presencia de pseudo onda delta con morfología similar a la de vías accesorias perihisianas). Generalmente se prefiere la EH no selectiva ya que asegura cierto grado de captura miocárdica ventricular.

En los últimos años se ha descrito una nueva modalidad de estimulación fisiológica, la estimulación de la rama izquierda (ERI) [14], en donde se intenta estimular una porción más distal del sistema de conducción. La técnica de implante para la ERI comparte muchas caracterísiticas con la EH: se utilizan los mismos catéteres guía y mismo electrodo. Aunque presenta algunas diferencias importantes:  el electrodo se libera generalmente 1-2cm más distal respecto al lugar donde se encuentra la deflexión Hisiana y este debe introducirse de forma relativamente profunda en el septo interventricular [15]. La rama izquierda es una porción del sistema de conducción que presenta mayor longitud y el hecho de que se encuentre en la porción muscular del septo interventricular asegura, en general, cierto grado de captura miocárdica ventricular. Se consideran tres criterios que indican una ERI exitosa: ECG con retraso de la conducción o bloqueo de rama derecha, visualización del potencial de la rama izquierda o hallazgo de un tiempo de activación del ventrículo izquierdo (tiempo desde la espícula de estimulación hasta el pico del QRS en V4-V6) constante y corto [16].

En el presente trabajo se ha evaluado la seguridad y viabilidad de la ERI y se han comparado ambas formas de estimulación fisiológica.

## MÉTODOS:

Estudio observacional retrospectivo en el que se han incluido todos los pacientes consecutivos en los que se intentó realizar estimulación fisiológica en nuestro centro hospitalario. En la primera fase, de agosto de 2018 a junio de 2019 la técnica utilizada fue la EH. En una segunda fase, de julio a noviembre de 2019 la técnica utilizada como primera intención fue la ERI. En ambas técnicas se utilizó el electrodo 3830 de Medtronic a través de una vaina preformada para el His (C315 de Metronic) o una vaina deflectable (C304 de Medtronic). Se consideró éxito del implante la obtención de captura selectiva o no selectiva del sistema de conducción. Se analizaron tasas de éxito en el implante, las complicaciones y parámetros eléctricos tanto al implante como a los 3 meses de seguimiento.

## RESULTADOS:

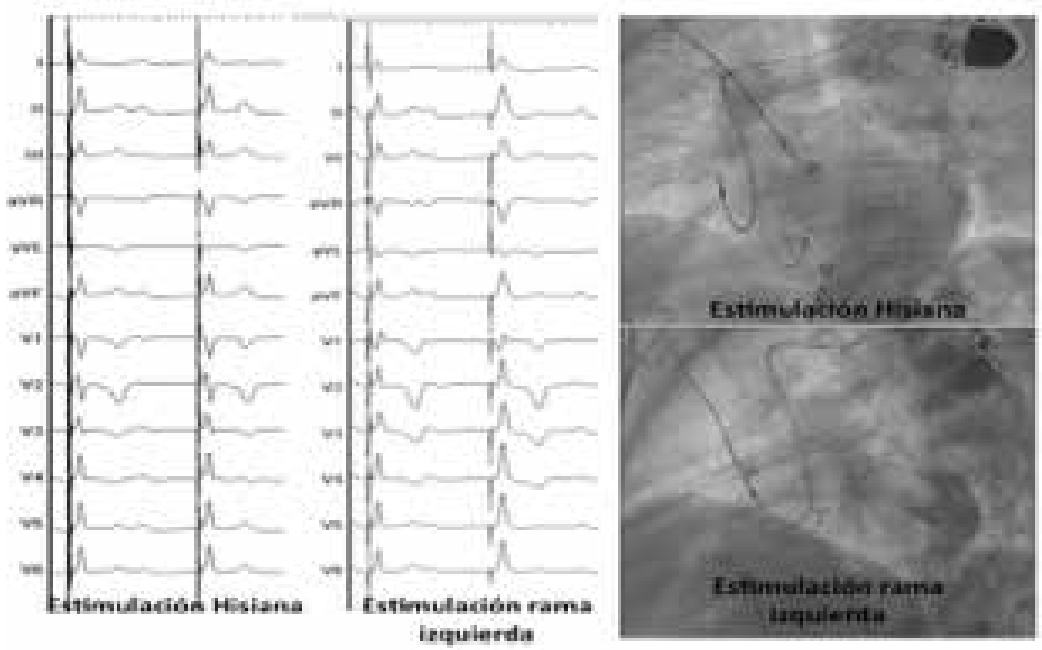
Se incluyeron un total de 155 pacientes. En 88 pacientes se realizó EH y en 67 ERI (tabla 1). La tasa de éxito en el implante fue significativamente mayor para la ERI frente a la EH. La ERI mostró umbrales de estimulación ventricular significativamente menores, así como mejores parámetros de detección de la onda R. Las impedancias de estimulación fueron significativamente mayores en la ERI. Tanto el tiempo de implante de la sonda de estimulación ventricular como la duración total del procedimiento fueron significativamente menores en la ERI.

**Tabla 1:** Características basales y parámetros al implante de la comparación de estimulación Hisiana y estimulación de la rama izquierda.

| | Estimulación Hisiana (n=89) | Estimulación rama izquierda (n=66) | p |
|---|---|---|---|
| Edad (media ±DE) | 68±18 | 69±19 | 0,65 |
| Sexo masculino (n,%) | 53 (60) | 36 (55) | 0,62 |
| Clase funcional NYHA (n,%)<br>- I-II<br>- III-IV | <br>30 (34)<br>59 (66) | <br>21 (32)<br>45 (68) | 0,78 |
| Cardiopatía estructural (n,%) | 50 (56) | 53 (79) | 0,02 |
| Prótesis valvular (n,%) | 14 (27) | 22 (33) | 0,54 |
| FEVI basal <50% | 37 (42) | 31 (47) | 0,51 |
| Indicación estimulación (n,%)<br>- enfermedad del seno<br>- bloqueo AV<br>- indicación TRC | <br>8 (9)<br>64 (72)<br>17 (19) | <br>0<br>50 (76)<br>16 (24) | 0,04 |
| Anchura QRS basal (ms)(media±DE) | 142±34 | 146±33 | 0,48 |
| Morfología QRS basal (n,%)<br>- QRS normal<br>- BRIHH<br>- BRDHH<br>- otros | <br>25 (28)<br>24 (27)<br>25 (28)<br>15 (17) | <br>14 (21)<br>26 (39)<br>11 (17)<br>15 (23) | 0,18 |
| Éxito implante (n,%) | 68 (76) | 61 (92) | 0,009 |
| Anchura QRS estimulado (ms)(media±DE) | 119±17 | 115±14 | 0,06 |
| Tiempo implante cable VD (min)(media±DE) | 26±17 | 20±10 | 0,010 |
| Umbral estim VD (V)(media±DE) | 1,45±1,59 | 0,71±0,32 | <0,0001 |
| Onda R (mV)(media±DE) | 8,9±6,9 | 12,8±7,6 | 0,002 |
| Impedancia estim VD (Ohms)(media±DE) | 689±216 | 876±225 | <0,0001 |
| Tiempo fluoroscopia (min)(media±DE) | 1315± | 118± | 0,26 |
| Umbral estim VD seguimiento (V) (media±DE) | 1,40±1,15 | 0,66±0,22 | <0,0001 |
| Onda R seguimiento (mV)(media±DE) | 8,3±5,7 | 13,6±5,8 | <0,0001 |
| Impedancia seguimiento (Ohms) (media±DE) | 445±94 | 468±94 | 0,26 |
| % estimulación VD seguimiento (media±DE) | 67±42 | 77±38 | 0,19 |

A los 3 meses de seguimiento el 100% de los pacientes con ERI exitosa al implante mantenían la captura del sistema de conducción con umbral <2,5V mientras que solo un 81% de los pacientes con EH lo presentaban. La tasa de revisión quirúrgica del cable ventricular fue del 4,5% para la EH y del 0% para la ERI aunque sin alcanzar la significación estadística (p=0,13). En el seguimiento a los 3 meses el valor medio del umbral de estimulación permaneció estable en los pacientes con EH mientras que mejoró significativamente en los pacientes con ERI.

**Fig 1:** ECG estimulados y proyecciones radiológicas comparando estimulación Hisiana con estimulación de la rama izquierda.




Un subgrupo de 20 pacientes con ERI presentaban disfunción ventricular (FEVI<50%) en el momento del implante (10 pacientes con indicación de estimulación por bloqueo auriculoventricular y 10 pacientes con indicación de TRC). En este subgrupo se observó una mejoría significativa de la FEVI a los 3 meses de seguimiento (FEVI media en el implante del 32±9% vs 43±11% a los 3 meses, p<0,001).

## CONCLUSIONES:

La ERI es una técnica de estimulación fisiológica fiable y segura que ofrece mejores parámetros eléctricos al implante (umbral, sensado de onda R) respecto a la EH en el momento del implante. Dicha tendencia se mantiene, e incluso mejora en el caso del umbral, en el seguimiento. Por todo esto, concluimos que la ERI parece ser una alternativa preferible a la EH.

Aunque en este estudio se ha observado mejoría de la función ventricular en pacientes con disfunción previa sometidos a ERI, faltan estudios comparativos a largo plazo que permitan determinar si esta puede ser una alternativa frente a la terapia de resincronización convencional.

## BIBLIOGRAFÍA:

[1] Ward C, Henderson S, Metcalfe NH. A short history on pacemakers. Int J Cardiol. 2013 Nov 15;169(4):244-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.093. Epub 2013 Sep 9. PMID: 24083883.

[2] Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, Frankel DS. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2014 Sep;11(9):1619-25. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.040. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24893122.

[3] Sanna GD, Merlo M, Moccia E, Fabris E, Masia SL, Finocchiaro G, Parodi G, Sinagra G. Left bundle branch block-induced cardiomyopathy: a diagnostic proposal for a poorly explored pathological entity. Int J Cardiol. 2020 Jan 15;299:199-205. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.06.008. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31186131

[4] Scherlag BJ, Kosowsky BD, Damato AN. A technique for ventricular pacing from the His bundle of the intact heart. J Appl Physiol. 1967 Mar;22(3):584-7. doi: 10.1152/jappl.1967.22.3.584. PMID: 6020246.

[5] Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. Circulation. 2000 Feb 29;101(8):869-77. doi: 10.1161/01.cir.101.8.869. PMID: 10694526.

[6] Vijayaraman P, Herweg B, Dandamudi G, Mittal S, Bhatt AG, Marcantoni L, Naperkowski A, Sharma PS, Zanon F. Outcomes of His-bundle pacing upgrade after long-term right ventricular pacing and/or pacing-induced cardiomyopathy: Insights into disease progression. Heart Rhythm. 2019 Oct;16(10):1554-1561. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.03.026. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30930330.

[7] Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, Lobel R, Winget J, Koehler J, Liberman E, Sheldon T. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: A crossover design comparison. Heart Rhythm. 2015 Jul;12(7):1548-57. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.048. Epub 2015 Mar 28. PMID: 25828601.

[8] Gammage MD, Lieberman RA, Yee R, Manolis AS, Compton SJ, Khazen C, Schaaf K, Oleson KA, Crossley GH; Worldwide SelectSecure Clinical Investigators. Multi-center clinical experience with a lumenless, catheter-delivered, bipolar, permanent pacemaker lead: implant safety and electrical performance. Pacing Clin Electrophysiol. 2006 Aug;29(8):858-65. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00452.x. PMID: 16923002.

[9] Devabhaktuni S, Mar PL, Shirazi J, Dandamudi G. How to Perform His Bundle Pacing: Tools and Techniques. Card Electrophysiol Clin. 2018 Sep;10(3):495-502. doi: 10.1016/j.ccep.2018.05.008. PMID: 30172286.

[10] Vijayaraman P, Dandamudi G. How to Perform Permanent His Bundle Pacing: Tips and Tricks. Pacing Clin Electrophysiol. 2016 Dec;39(12):1298-1304. doi: 10.1111/pace.12904. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27273200.

[11] Nagarajan VD, Ho SY, Ernst S. Anatomical Considerations for His Bundle Pacing. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019 Jul;12(7):e006897. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006897. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31296042.

[12] Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, Abdelrahman M, Sharma PS, Oren JW, Dandamudi G, Ellenbogen KA. Permanent His-bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. Heart Rhythm. 2018 May;15(5):696-702. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.12.022. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29274474.

[13] Burri H, Keene D, Whinnett Z, Zanon F, Vijayaraman P. Device Programming for His Bundle Pacing. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019 Feb;12(2):e006816. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006816. PMID: 30722682; PMCID: PMC6420120.

[14] Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Ellenbogen KA. A Novel Pacing Strategy With Low and Stable Output: Pacing the Left Bundle Branch Immediately Beyond the Conduction Block. Can J Cardiol. 2017 Dec;33(12):1736.e1-1736.e3. doi: 10.1016/j.cjca.2017.09.013. Epub 2017 Sep 22. PMID: 29173611.

[15] Chen K, Li Y. How to implant left bundle branch pacing lead in routine clinical practice. J Cardiovasc Electrophysiol. 2019 Nov;30(11):2569-2577. doi: 10.1111/jce.14190. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31535747.

[16] Chen X, Wu S, Su L, Su Y, Huang W. The characteristics of the electrocardiogram and the intracardiac electrogram in left bundle branch pacing. J Cardiovasc Electrophysiol. 2019 Jul;30(7):1096-1101. doi: 10.1111/jce.13956. Epub 2019 May 15. PMID: 31094058.

# 06 Comunicaciones premiadas

# Niveles plasmáticos de Metaloproteinasa-2 y remodelado cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una de las patologías cuya incidencia sigue creciendo en la actualidad1. Se estima que su prevalencia en españa es de un 4,7-6,8%, lo que supondría que medio millón de españoles se ven afectados por ella[2–4]. Es la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años lo cual genera una importante morbimortalidad e incapacidad funcional, que acarrea una importante afectación socioeconómica, disminución en la calidad de vida los/las pacientes y un elevado consumo de recursos, estimándose de un 2-7% del gasto sanitario total.

El remodelado del ventrículo izquierdo (VI) se define como un conjunto de cambios en el miocardio que ocurren secundariamente a una sobrecarga o un daño miocárdico y juega un papel fundamental en la progresión de la IC[5,6]. Aunque estos cambios primarios pueden ser inicialmente protectores para preservar el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo a los órganos vitales, a lo largo del tiempo este sistema se desequilibra y la muerte y la fibrosis de los cardiomiocitos puede ocurrir, dando como resultado el desarrollo de insuficiencia cardíaca tanto diastólica como sistólica.

Este proceso de remodelación es multifactorial y conlleva cambios biológicos en la estructura y función molecular, celular y de la matriz extracelular (MEC). La MEC puede ser definida como una red tridimensional formada por diversos componentes tales como proteoglicanos, glucosaminoglicanos, proteínas estructurales (colágenos y elastina), glicoproteínas de adhesión (fibronectina y laminina) y una familia de proteasas denominadas metaloproteinasas (MMPs). La arquitectura MEC de la pared cardíaca se basa en el equilibrio entre la síntesis y degradación de las proteínas que la conforman.

Las MMP son una familia de 25 enzimas dependientes de zinc que tienen un papel tienen un papel fundamental en el remodelado vascular[7], ya que poseen una actividad catalítica sobre los componentes de la MEC cardíaca y vascular[8,9]. Las MMPs se han clasificado en diferntes subgrupos: colagenasas (MMP-1, MMP-8, MMP13 y MMP18), gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), estromelisinas (MMP-3, MMP-10 y MMP-11), matrilisinas (MMP-7 y MMP-26), MMP de colágeno (MMP-12), MMP de membrana (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24,

y MMP-25)[10]. Las que se presentan de forma más predominante en el sistema cardiovascular son las MMP-1, -2 y -9. La MMP-2 forma parte del grupo de las gelatinasas, y tiene capacidad para degradar diferentes tipos de colágenos y componentes de la membrana basal.

El miocardio tanto en los modelos animales como en el de los pacientes con insuficiencia cardíaca, muestra un mayor contenido y actividad de MMP. Las MMP están implicadas tanto en el proceso de curación como en el remodelado adversa del ventrículo en varios procesos patológicos[11,12]. Sin embargo, la activación continua y persistente de las MMP más allá de este proceso de curación inicial y en ausencia de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP), degradan la MEC reemplazando el colágeno normal por láminas de colágeno mal estructurado y desnaturalizado dando como resultado una MEC que conducen a dilatación y disfunción ventricular[13,14].Tanto las MMP como los TIMP se han estudiado extensamente en la enfermedad cardíaca, especialmente en el contexto de infarto agudo de miocardio (IAM), la hipertrofia ventricular y la disfunción diastólica[15,16]. Sin embargo, los datos reportados en la literatura sobre las MMP en los pacientes con disfunción sistólica son aún controvertidos. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio es evaluar la asociación de los niveles de MMP-2 con parámetros de función miocárdica medidos por ecocardiografía en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida que se encuentren en fase de estabilidad clínica.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## Población a estudio:

Se llevó a cabo un análisis transversal de un estudio prospectivo y observacional en el que se incluyeron a 120 pacientes que acudían a seguimiento clínica en la Unidad de Insuficiencia cardíaca del Hospital General Universitario de Elche. El diagnóstico de IC se estableció de acuerdo a las últimas guías publicadas[17]. Para ser incluidos en el estudio todos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: a) diagnóstico de IC crónica con fracción de eyección menor al 45% de cualquier etiología, b) presentar estabilidad clínica definida como ausencia de ingresos hospitalarios por descompensación de la IC o necesidad de uso de diuréticos intravenosos durante al menos 10 meses antes de la fecha de inclusión, y c) debían estar bajo tratamiento optimizado según las guías de práctica clínica actuales, incluido tanto la terapia médica como la terapia de resincronización cardíaca (TRC) cuando estuviera indicado. Los pacientes con síndrome coronario agudo reciente (< 6 meses) o inestabilidad hemodinámica, así como cardiopatías congénitas o aquellos con evidencia de infección activa/neoplasia fueron excluidos del estudio. Se recogió el consentimiento informado firmado de cada uno de ellos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local y se ajustó a los principios descritos en la Declaración de Helsinki.

A todos los pacientes se les realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones, un ecocardiograma y una evaluación clínica. Se recopilaron datos generales como edad, sexo, índice de masa corporal y tensión arterial.

## Estudio ecocardiográfico:

Todos los pacientes fueron evaluados con una ecocardiografía estándar transtorácica 2D, 3D y Doppler color que se llevó a cabo en el equipo EPIQ 7, Phillips Ultrasound System, utilizando un transductor de 3,5MHz. Las imágenes se obtuvieron en vista paraesternal (eje largo y corto) y apical (cuatro, dos y tres cámaras). Todos los estudios fueron realizados por dos ecocardiografistas expertos. Las mediciones se obtuvieron siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Ecocardiografía[18]. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se calculó mediante el método de Simpson. La evaluación de la función sistólica del ventrículo

derecho (VD) se estimó a través del TAPSE, el cambio de área fraccional de VD y el valor de S' en el anillo triscupídeo. Para la evalución de tamaño de la aurícula izquierda (AI) se utilizó el volumen de AI en vista apical indexado por superficie corporal.

### Prueba de laboratorio:

El día de la inclusión se llevó a cabo la extracción sanguínea de sangre venosa periférica. Las muestras de sangre se recogieron en tubos con EDTA y se centrifugaron. El suero y el plasma se almacenaron a -80ºC hasta su análisis. Los niveles de MMP-2 se midieron por duplicados en cada muestra de suero utilizando un inmunoensayo enzimático tipo sándwich disponible comercialmente (R&D Systems, Bio-techne SL- Madrid).

### Análisis estadístico:

El análisis descriptivo de las variables se ha realizado calculando frecuencias para las variables cualitativas y valores mínimo, máximo, medio y desviación estándar para las variables cuantitativas. Los factores asociados a la variable principal se han analizado mediante tablas de contingencia, mediante la prueba de Chi-Cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, y comparación de valores medios para variables cuantitativas, aplicando la prueba U-Mann-Whitney. Los análisis se realizaron con el programa R v.4.2.0.

## RESULTADOS

Un total de 116 pacientes fueron finalmente incluidos en el estudio. El 72% eran varones, con una edad media de 69 año (tabla 1). Más de la mitad de los pacientes eran dislipémicos e hipertensos y menos de la mitad diabéticos. En torno a un 12% tenían hábitos tóxicos y casi un tercio presentaban fibrilación auricular. Los niveles medios de NT proBNP eran de 2.800pg/ml, con una FEVI media del 32%. La etiología más frecuente de la disfunción ventricular en esta muestra era la isquémica (51,9%), seguida de la idiopática (36,5%).

| | N = 116 |
|---|---|
| Hombres | 83 (71,6%) |
| Edad (años) | 69 ± 12 |
| Hta | 78 (67,2%) |
| Diabetes | 43 (37,1%) |
| Dislipemia | 78 (67,2%) |
| Fumador activo | 13 (11,2%) |
| Alcohol | 16 (13,8%) |
| IMC | 27,8 ± 4,9 |
| FA | 31 (26,7%) |
| EPOC | 18 (15,5%) |
| TAS (mmhg) | 129 ± 19 |
| FG (ml) | 66,4 ± 22,9 |

| | |
|---|---|
| LDL | 75,5 ± 34,2 |
| HbA1c | 6,1 ± 1,0 |
| NT-proBNP | 2805,5 ± 5865,7 |
| FEVI basal (%) | 32 ± 8 |
| VTDVI (m) | 162,2 ± 61,5 |
| TAPSE (mm) | 20 ± 5 |
| B-bloqueantes | 100 (86,2%) |
| IECA/ARA II | 81 (69,8%) |
| ARNI | 17 (14,7%) |
| ARM | 89 (76,7%) |
| DAI | 49 (42,2%) |
| TRC | 16 (13,8%) |

HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; FA: fibrilación auricular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva, TAS: tensión arterial sistólica; FG: filtrado glomerular; HbA1c; hemoglobina glicosilada; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; VTDI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; IECA/ARA II: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; DAI: desfibrilador automático implantable; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

Los niveles medios de MMP-2 en los pacientes de etiología isquémica eran de 247,6 ± 69,6 ng/ml. La tabla 2 muestra las correlaciones entre MMP-2 y los parámetros ecocardiográficos. Se observó una correlación negativa entre los niveles de MMP-2 y la FEVI evaluada tanto en 2D como en 3D (r= -0.25, IC 95% [-0.26; -0.24] r=-0.25IC 95% [-0.26; -0.25] respectivamente). Del mismo modo, también se observó una correlación negativa entre los niveles de MMP-2 y la función ventricular derecha (VD) evaluada a través del TAPSE, cambio del área fraccional del VD y S' del VD (r= -0.25, IC 95% [-0.26; -0.24]; r=-0.28, IC 95% [-0.29; -0.28]; r=-0.32, IC 95% [-0.31; -0.29] respectivamente). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los valores de MMP-2 con el volumen telediastólico del VI evaluado tanto en 2D como en 3D (r= 0.01, IC 95% [- 0.01; 0.01], (r= 0.03, IC 95% [0.02; 0.04] respectivamente), sin embargo, se observó una correlación positiva con el diámetro basal del VD y con el volumen de AI (r= 0.28, IC 95% [0.28; 0.29], r= 0.32, IC 95% [0.31; 0.33] respectivamente).

| Variables | Corr. | IC 95% | Sig. |
|---|---|---|---|
| FEVI | -0.25 | (-0.26 ; -0.24) | * |
| FEVI 3D | -0.25 | (-0.26 ; -0.25) | * |
| TAPSE | -0.25 | (-0.26 ; -0.24) | * |
| Cambio del área fraccional | -0.28 | (-0.29 ; -0.28) | * |
| S' VD | -0.32 | (-0.31 ; -0.29) | * |
| VTDVI | 0.01 | (-0.01 ; 0.01) | |
| VTDVI 3D | 0.03 | (0.02 ; 0.04) | |
| Diámetro basal VD | 0.28 | (0.28 ; 0.29) | * |
| Volumen AI indexado | 0.32 | (0.31 ; 0.33) | * |
| Volumen AI indexado 3D | 0.30 | (0.29 ; 0.31) | * |

## DISCUSIÓN

Este trabajo tiene como objetivo a evaluar la asociación de los niveles plasmático de MMP-2 con parámetros de remodelado ventricular medidos por ecocardiografía en una población no ampliamente estudiada como son los pacientes con disfunción ventricular que se encuentran en fase de estabilidad clínica. Los resultados del mismo muestran que en estos pacientes cuya etiología de la disfunción es la etiología isquémica, los niveles plasmáticos de MMP-2 se correlacionan con el grado de disfunción ventricular. De este modo los pacientes con mayores niveles de MMP-2 en sangre periférica presentan una mayor disfunción biventricular. Mayores niveles de MMP-2 se correlacionan con mayor disfunción de ventrículo izquierdo evaluado tanto por FEVI 2D como FEVI 3D, no habiéndose encontrado asociación con el volumen ventricular izquierdo obtenido tanto en ecocardiografía 2D como 3D. Así mismo, valores más elevados de MMP-2 se asocian con una peor función ventricular derecha estimada a través del TAPSE, el cambio del área fraccional del VD y el valor de S' del anillo tricuspídeo, encontrando así mismo una correlación significativa con el diámetro basal del VD. Por otro lado, en estos pacientes a mayores niveles de MMP-2 también parece asociarse a un mayor volumen de AI.

Podemos por tanto concluir que los pacientes con IC crónica de etiología isquémica con FEVI deprimida en fase de estabilidad clínica los niveles de MMP-2 se correlacionan con parámetros de función sistólica, de tal modo que mayores niveles de esta MMP se asocian a peor función biventricular, ventrículos derechos más dilatados y aurículas izquierda de mayor volumen. Así pues, los niveles de MMP-2 podrían representar un marcador útil del remodelado cardíaco en los pacientes con disfunción sistólica crónica y estabilidad clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gomez-Soto, F. M. et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. *Int. J. Cardiol.* 151, 40–45 (2011).

2. Savarese, G. & Lund, L. H. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card. Fail. Rev.* 03, 7 (2017).

3. Anguita Sánchez, M. et al. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general Española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev. Esp. Cardiol.* 61, 1041–1049 (2008).

4. González-Juanatey, J. R. et al. Insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. *Rev. Española Cardiol.* 61, 611–619 (2008).

5. Spinale, F. G. et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation* 102, 1944–1949 (2000).

6. Peterson, J. T., Li, H., Dillon, L. & Bryant, J. W. Evolution of matrix metalloprotease and tissue inhibitor expression during heart failure progression in the infarcted rat. *Cardiovasc. Res.* 46, 307–15 (2000).

7. Spinale, F. G. & Zile, M. R. Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. *Circ. Res.* 113, 725–738 (2013).

8. Manhenke, C. et al. The prognostic value of circulating markers of collagen turnover after acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 150, 277–282 (2011).

9. Romanic, A. M., Burns-Kurtis, C. L., Gout, B., Berrebi-Bertrand, I. & Ohlstein, E. H. Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit. *Life Sci.* 68, 799–814 (2001).

10. Spinale, F. G. Matrix metalloproteinases: Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circulation Research* vol. 90 520–530 (2002).

11. Mukherjee, R. et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation* 107, 618–625 (2003).

12. Ushakov, A. V, Ivanchenko, V. S. & Gagarina, A. A. Regulation of myocardial extracellular matrix dynamic changes in myocardial infarction and postinfarct remodeling. *Curr. Cardiol. Rev.* (2019).

13. Osmancik, P. & Louckova, A. Biomarkers of apoptosis, inflammation, and cardiac extracellular matrix remodelling in the prognosis of heart failure. *Kardiologia Polska* vol. 75 295–305 (2017).

14. 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.* 48, 89–96 (2006).

15. Krebber, M. M. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in extracellular matrix remodeling during left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21 1–22 (2020).

16. Zile, M. R. et al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Circ. Hear. Fail.* 4, 246–256 (2011).

17. Ponikowski, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 18, 891–975 (2016).

18. Lang, R. M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 16, 233–271 (2015).

# 07 Comunicaciones premiadas

## Relación fenotipo y genotipo de FBN1 en una cohorte de pacientes con Síndrome de Marfan.

**Hernándiz Martínez A[1], Zúñiga Cabrera A[2], Miró Palau V[3], Domingo Valero D[3], Ontoria Oviedo I[1], Valera Martínez F[4], Marí Cotino JF[5], Román Iborra J[6], Calvo Penedés I[7], Sepúlveda Sanchis P[1].**

[1] Unidad de Regeneración y Trasplante cardíaco, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

[2] Unidad de Genética. Hospital Universitario La Fe, Valencia, España,

[3] Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

[4] Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

[5] Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

[6] Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

[7] Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Este artículo forma parte de un artículo que ha sido publicado previamente
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cge.13879
"Genotype FBN1/phenotype relationship in a cohort of patients with Marfan syndrome"
Contributor: Hernándiz A; et al. Owner: Clinical Genetics, february 2021, vol. 99, 2: 269-280.
Copyright © 1999-2121 John Wiley & Sons, INc. All rights reserved

## RESUMEN

El síndrome de Marfan (SMF) es una enfermedad del tejido conectivo causada por mutaciones del gen *FBN1* y que afecta a diversos órganos, la afectación aórtica es la principal causa de morbi/mortalidad. Objetivos: Evaluar el impacto de las mutaciones de FBN1 sobre la afectación aórtica y los eventos cardiovasculares en una cohorte de pacientes con SMF.

**Métodos:** Se han incluido todos los pacientes con SMF confirmado por estudio genético y criterios clínicos que han sido atendidos/registrados en nuestro hospital entre 2016-2018. Se han analizado los genes *FBN1* mediante técnica de secuenciación masiva con hibridación y captura con un panel personalizado. La clasificación de las variantes genéticas se realizó en base a la American College of Medical Genetics. Las variantes causales de SMF se han agrupado en mutaciones que generan haploinsuficiencia con menos fibrilina (grupo HI) y mutaciones que generan cambio en aminoácidos denominadas dominantes negativas (DN) con fibrilina alterada. La información del fenotipo se ha obtenido de las historias clínicas y valoración clínica presencial.

**Resultados:** En 61 pacientes se han identificado 43 variantes diferentes de FBN1consideradas patogénicas, 17 de ellas no estaban descritas previamente. Once variantes detectadas eran familiares. Hemos considerado las mutaciones tipo missense como DN (28 variantes en 38 casos), las mutaciones tipo nonsense, splicing y deletions formaron el grupo HI (15 variantes en 23 casos).

El grupo HI presentó respecto al grupo DN mayor porcentaje de pacientes con score sistémico (fenotipo) positivo; no hubo diferencias en cuanto a los casos con afectación cardio/aórtica, pero el grupo HI presentó más casos con disecciones aórticas (Tipo A 19% vs. 13.2%; Tipo B 9.5% vs. 2.6%). La edad a la que se produjo una disección aortica tipo A fue significativamente menor en el grupo HI (29 (19,25-38,75) años que en DN (35,5 (34,2-39,7) años.

La valoración del riesgo de sufrir un evento considerando: disección aórtica, cirugía aórtica y/o muerte no mostró diferencias estadísticamente significativas dependiendo del tipo de mutación de *FBN1*.

**Conclusiones:** las mutaciones del gen *FBN1* causantes de haploinsuficiencia se relacionan con mayor afectación aórtica, mas disecciones y a edad más temprana que las mutaciones relacionadas con alteración de la fibrilina.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfan (SMF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que afecta el tejido conectivo, causada por mutaciones del gen *FBN1*. Se considera enfermedad rara, tiene una prevalencia de 1/5000-10000 nacidos vivos[1,2], sin preferencia de género, raza o grupo étnico[2]. En un 25% de casos de SMF las variantes patogénicas de *FBN1* se presentan "de novo"[3,4]. La presencia de mutaciones de *FBN1* afecta a diversos órganos o sistemas (cardiovascular, musculo-esquelético, ojos, sistema nervioso, pulmones, piel y tejidos)[5]. El gen *FBN1* codifica la formación de la proteína fibrilina-1; fibrilina-1 es una macromolécula estructural que sirve de soporte a elastina y junto a ella forma microfibrillas y fibras elásticas que son responsables de la elasticidad y fuerza del tejido conectivo. Fibrilina-1 influye en la homeostasis de factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante β (TGFβ ); cambios en fibrilina-1 dan lugar a incremento en la expresión y acción de TGFβ[4,6,7], se produce aumento de fibrosis, disminución de la degradación de colágeno e incremento de la actividad de proteasas en la matriz extracelular.

Se han descrito más de 3000 variantes del gen *FBN1*[8]; dependiendo del tipo de variante de FBN1 la formación de fibrilina-1 puede ser anómala en su función o en su cantidad. Las mutaciones dominantes-negativas (DN) o missense pueden dar lugar a una función anormal de la fibrilina-1 resultante de una fibrilina estructuralmente alterada, que se incorpora junto con la fibrilina-1 normal derivada del alelo no mutado. Por el contrario, las mutaciones de *FBN1* que dan lugar a la haploinsuficiencia (HI) afectan la cantidad de fibrilina-1[9,10].

Las manifestaciones clínicas de este síndrome se deben a la afectación de distintos sistemas y se expresan de forma variada y con distinto grado de severidad incluso en los miembros de una misma familia[10], la mortalidad y morbilidad dependen sobre todo de la afectación aórtica debido a su dilatación, disección o rotura[11]. Las complicaciones pulmonares, esqueléticas y aórticas son mas prevalentes en adultos con SMF que en niños, los hombres adultos desarrollan con mas frecuencia dilatación de raíz aórtica que las mujeres y necesitan reemplazamiento quirúrgico preventivo[12,13].

El diagnóstico del SMF se basa en el cumplimiento de los criterios de Ghent[2] de 2010; donde se indica la importancia de la presencia de variantes patogénicas en el gen *FBN1*. Más del 97% de los casos que cumplen los criterios clínicos son portadores de mutaciones de *FBN1*[12]; por ello la secuenciación del gen es de gran importancia en el diagnóstico de este síndrome, especialmente en jóvenes que no presentan suficientes manifestaciones clínicas para su diagnóstico. Se han asociado diferentes mutaciones de *FBN1* con un amplio abanico de fenotipos

de SMF clásico[14-19] y aunque se conocen algunas correlaciones entre el genotipo de *FBN1* y el fenotipo, pocos son predictivos. Una excepción son las mutaciones en los exones 24-32 que se han asociado a Marfan neonatal; algunos estudios han mostrado que las variantes con sustitución de cisteína (Cys) están asociadas con mayor frecuencia a la presencia de *ectopia lentis* (desplazamiento parcial o completo de los cristalinos)[20] ; también las variantes HI parecen estar asociadas a peor pronóstico cardiovascular[21].

La posibilidad de cirugía aórtica preventiva previa a su rotura ha hecho que la esperanza de vida en estos pacientes se amplíe considerablemente. En ausencia de complicaciones se recomienda el seguimiento cardiovascular anual por ecocardiografía y/o resonancia magnética cada dos años. Como tratamiento farmacológico se utilizan β bloqueantes y bloqueadores del receptor de angiotensina II (losartan)[3,22] ambos han mostrado en estudios clínicos y experimentales que retrasan la afectación aórtica[6,22,23].

En este estudio se describe una cohorte de pacientes con SMF que forman parte de un registro hospitalario de la Comunidad Valenciana y se evalúa el impacto de las variantes del gen *FBN1* sobre la afectación aórtica y los eventos cardiovasculares

# MATERIAL Y MÉTODOS

## Población de estudio

Cuando se estableció la Unidad de Marfan en nuestro hospital habían contabilizados un total de 230 pacientes con diagnóstico de SMF en el periodo de 2006-2016 según las historias clínicas. La ausencia de una unidad especializada y el hecho de que estos pacientes fueran tratados en diversos servicios dieron lugar a una importante pérdida de información. En 2016 se estableció la Unidad de Marfan en el hospital universitario La Fe y a partir de entonces la información de los pacientes que han pasado por la Unidad se ha registrado sistemáticamente.

Se han incluido 61 pacientes con diagnóstico de SMF confirmado por criterios clínicos y por el estudio genético, en el periodo de 2016-2019 y que estaban incluidos en el Registro hospitalario de SMF. La información del fenotipo se obtuvo a partir de las historias clínicas y del examen físico. Se estableció el diagnóstico según la nosología de Ghent revisada[12], que se basa en la presencia de manifestaciones clínicas o fenotipo para evaluar el score sistémico (positivo si > 7 puntos) y la presencia de afectación aórtica incluyendo dilatación/aneurisma, disección o cirugía aórtica; la presencia de ectopia lentis, los antecedentes familiares de SMF y el estudio del gen *FBN1*. Se ha considerado evento cardiovascular a la presencia de disección aórtica, la presencia de cirugía preventiva de raíz aórtica y la presencia de muerte por causa cardiovascular. El estudio fue aprobado por el Comité ético de investigación biomédica (2016/0114) y se obtuvo la firma del consentimiento informado de los pacientes para su inclusión en el registro y para la realización del estudio genético. Se han cumplido todas las regulaciones legales para mantener la confidencialidad de la información de los pacientes.

## Secuenciación de *FBN1*

El estudio genético consistió en la extracción de ADN genómico a partir de sangre periférica por los protocolos estándar. Se analizaron FBN1, TGFBR1 y TGFBR2 mediante secuenciación masiva (next generation sequencing NGS) con hibridación y enriquecimiento de dianas basado en la captura utilizando un panel personalizado ((Sure Select Custom Panel QXT, Agilent Techno-

logies, Santa Clara, CA). La secuenciación se llevó a cabo en la plataforma MiSeq (Illumina, San Diego, CA) y los datos se analizaron con el software Alissa (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). La clasificación de las nuevas variantes genéticas se realizó según las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG)[24], utilizando VarSome y otros software bioinformáticos[25]. Todas las variantes notificadas se confirmaron mediante secuenciación bidireccional de Sanger y se anotaron basándose en la transcripción de *FBN1* (GenBank: NM_000138.4; GenPept: NM_000138.4). Las nuevas variantes se han depositado en la base de datos de variaciones FBN1 en línea (https://databases.lovd.nl/shared/genes/FBN1).

Las variantes causales del SMF se clasificaron en dos grupos: las que generaron una haploinsuficiencia (HI) con menor cantidad de fibrilina producida y que incluyen variantes nonsense, deletion, splicing, y las variantes que generan un cambio de aminoácido (mutaciones DN, missense) que se traduce en alteración en la función de la fibrilina.[1, 26, 27]

### Análisis estadístico

Se presentan los datos de las variables cuantitativas como media y desviación estandar o como mediana y 1er, 3er cuartil; las variable cualitativas se presentan por frecuencias (%). Para la comparación entre grupos dependiendo del tipo de variable, se aplicó el test "t" de Student o el test $Xi^2$. Para relacionar la presencia de los distintos criterios (antecedentes familiares, score sistémico, afectación aórtica y *ectopia lentis*) con el tipo de mutación, los modelos de regresión logística se ajustaron por edad y sexo como posibles factores de confusión. Los resultados de la regresión logística se presentan como odds ratio (OR), intervalos de confianza y valores p. Se realizó un análisis de sensibilidad bajo la perspectiva bayesiana (regresión logística) para evaluar la robustez de los resultados. Se realizó un análisis multivariante (riesgos proporcionales de Cox) para evaluar los factores asociados al riesgo de eventos y calcular los cocientes de riesgos (HR), que se representaron mediante curvas de Kaplan-Meier. Un valor p <0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico R (RTeam core 2012, versión 3.6.1) con los paquetes click R (0.4.32) y survival (3.1-7).

## RESULTADOS

En este estudio se han analizado los datos de una cohorte de 61 pacientes con variante patogénica de *FBN1* y criterios clínicos de SMF. Se excluyeron los pacientes de presentaron variantes de *TGFBR1* y *TGFBR2* con diagnóstico de Síndrome de Loeys Dietz. Se han identificado 43 variantes diferentes 17 de ellas no se habían descrito previamente.

En la figura 1 se muestra la distribución de las variantes identificadas y la localización en el gen *FBN1* de las variantes descritas por vez primera. De las 43 variantes diferentes detectadas, 28 eran missense (12 de ellas no descritas), 6 fueron nonsense (2 de ellas no descritas), 6 splicing (2 no descritas) y 3 deletion (1 de ellas no descrita). Consideramos las mutaciones tipo missense como DN estaban presentes en 38 pacientes y las variantes nonsense, deletion y splicing como HI presentes en 23 pacientes. La patogeneicidad de las variantes se clasificó según las guías de ACMG.

En el momento del reclutamiento, los pacientes del grupo HI (23 casos, que representan el 37,7% del total) tenían una edad media de 32,1±15,8 años, y el 56,5% eran varones. Los pacientes del grupo de DN (38 casos, que representan el 62,3% del total) tenían una edad media de 32,6±15,9 años, y el 57,9% eran varones. Cuatro casos del grupo DN (10,5%) murieron du-

rante el periodo de análisis por: muerte súbita un caso, complicaciones por cirugía cardio-aórtica 2 casos, encefalopatía y complicaciones cardiacas un caso; en el grupo HI un caso había fallecido (4,3%) por miocardiopatía isquémica.

Cuando comparamos ambos grupos (DN y HI) por sus características clínicas no se mostraron diferencias significativas Tabla1; aunque el grupo HI presenta mayor porcentaje de casos con score sistémico positivo (> 7) pero con un odds ratio no significativo (OR=2.21, 95% CI [0.65–7.95], p=0.21). Sin embargo, basándonos en el análisis de sensibilidad bayesiano, obtuvimos un 90% de certeza (ratio de evidencia 9,26) de que la presencia de un score sistémico positivo era mayor en el grupo HI que en el grupo DN. Ni la afectación aórtica (OR=1,28, IC 95% [0,33-5,33], p=0,72) ni la *ectopia lentis* (OR=0,75, IC 95% [0,24-2,27], p=0,62) ni antecedentes familiares de SMF (OR=0,672, IC 95% 0,26-2,25], p=0,51) estaban significativamente influidos por el tipo de variante genética. Sin embargo, el análisis de sensibilidad bayesiano mostró un 88% de certeza (ratio de evidencia 7,51) de que el grupo con la variante DN tenía más probabilidades de tener *ectopia lentis* que el grupo HI y un 74% de certeza (ratio de evidencia 2,88) de que los pacientes con variantes DN tenían más probabilidades de tener antecedentes familiares de SM que los pacientes con HI. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la probabilidad de afectación de la aorta.

Aunque no significativamente, el grupo HI mostró mayor porcentaje de disección aórtica que el grupo DN (disección Tipo A, 17,4% vs. 13,1%, p=0,622; y disección Tipo B 17,4% vs 2,6%. p=0,105) (tabla 1). Además, hubo más casos sin afectación cardio-aórtica en el grupo DN (18,4%) que en el grupo HI (8,7%) (p=0,053). No obstante, la edad a la que se realizó la cirugía profiláctica fue similar en ambos grupos y la edad a la que se produjo una disección aórtica de tipo A fue menor en el grupo HI (29 (19,25, 38,75)) que en el grupo DN (35,5 (34,2, 39,7)), aunque sin significación estadística (p=0.132).

Se evaluó el riesgo de eventos entre los grupos de DN y HI, incluyendo la disección aórtica, la cirugía profiláctica aórtica o la muerte, mediante un análisis de regresión de Cox y se visualizaron los resultados mediante curvas de Kaplan-Meier (Figura 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de DN y HI en cuanto al riesgo de evento (HR 1,49, IC 95% [0,66-3,36], p=0,33). Independientemente del grupo de variante de FBN1 y para toda la cohorte hay asociación positiva de la edad con la probabilidad de tener afectación aórtica (OR 1,065, IC del 95% [1,016, 1,127], p=0,015).

## DISCUSIÓN

El estudio que presentamos es un estudio observacional y transversal en una cohorte de 61 pacientes con SMF; todos presentaban variantes patogénicas del gen *FBN1* y habían sido diagnosticados según la nosología de Ghent revisada[12]. Se ha analizado la asociación entre el fenotipo y el genotipo utilizando análisis molecular que nos ha revelado la presencia de 43 variantes de *FBN1* diferentes y de ellas 17 eran nuevas. Este alto porcentaje de variantes nuevas podría explicarse por el hecho de que nuestra población no ha sido estudiada de una forma sistemática a nivel genético. Las nuevas variantes estaban presentes en un tercio de nuestra cohorte, pero sin rasgos distintivos en comparación con los otros dos tercios. Ninguna de las mutaciones encontradas se repitió en casos ajenos a las familias donde se encontraron. Para facilitar el estudio de la relación entre el fenotipo y las mutaciones del *FBN1*, agrupamos las mutaciones en las que tienen un efecto DN con alteración en la función de la proteína y las que conducen a HI con disminución en la cantidad de proteína.

Como en otros estudios[7,28] la mayoría de las nuevas variantes en nuestra cohorte fueron missense destacando el alto porcentaje de residuos de Cys implicados (sustituyendo o produciendo). Los residuos de cisteína desempeñan un papel importante en la estabilización de las proteínas y suelen ser patógenos en *FBN1*[29].

En consonancia con un estudio anterior[15], en el grupo de DN los casos con sustitución de Cys mayor porcentaje de pacientes presentaron *ectopia lentis,* pero sin diferencias en la gravedad de la afectación aórtica. Otro estudio demostró que las variantes que afectan o que creaban residuos de Cys conducían a un mayor riesgo (6,3 veces mayor) de eventos aórticos graves (sustitución de la raíz aórtica, disección de tipo A y muertes relacionadas) que las variaciones sin cambios en los residuos de Cys[10]. Nuestro grupo con las variantes de DN con sustitución de Cys no mostró diferencias en el riesgo de eventos con respecto a los otros grupos.

Algunos casos no cumplían todos los criterios clínicos de Gante y, como se ha descrito anteriormente, la heterogeneidad clínica era importante [3, 30]. Una posible explicación es la edad de los pacientes, ya que 27,8% de ellos tenían menos de 18 años y probablemente no han desarrollado aún las manifestaciones clínicas características de los pacientes con SM que aparecen a lo largo de la vida. No obstante, hubo una asociación positiva entre la edad y la probabilidad de sufrir afectación aórtica. Al igual que en otro estudio [20], no se encontraron diferencias de sexo en la incidencia o edad de diagnóstico en la cohorte estudiada.

El pronóstico de los pacientes con SMF ha mejorado no sólo por la optimización de los tratamientos médicos y quirúrgicos, sino también por un diagnóstico mejor y más temprano[31]. Describimos aquí 17 nuevas variantes en el gen *FBN1* en una población que no ha sido estudiada previamente, y que pueden contribuir a una mejor comprensión de las causas del SMF. Nuestro estudio también aporta pruebas del diferente comportamiento clínico de los pacientes con variantes de *FBN1* según se trate de mutaciones DN o HI.

## Limitaciones del estudio

Hemos incluido pacientes con un amplio rango de edad y un alto porcentaje de nuestros pacientes eran menores de 18 años; esto puede haber influido en la presencia de ciertos parámetros clínicos como es la presencia de afectación aórtica o de eventos. Aunque nuestro estudio tiene un tamaño de muestra pequeño, lo que limita la potencia estadística, creemos que ofrece información valiosa sobre las características clínicas y el tipo de mutaciones de FBN1 en los pacientes. Debido a la limitación en el número de pacientes incluidos, simplificamos la clasificación del tipo de variante en los dos grupos mencionados. El estudio es transversal y la evolución de la propia enfermedad varía de un caso a otro y a lo largo de la vida. Es necesario desarrollar más estudios prospectivos y ampliar el número de pacientes mediante el desarrollo y la centralización regional de unidades específicas de SMF.

En conclusión: Se han descrito 17 nuevas variantes del gen FBN1 no conocidas previamente. Aportamos pruebas del diferente comportamiento clínico de los pacientes con mutación de FBN1 tipo DN o HI. En general, nuestros resultados están en línea con estudios anteriores en los que las variantes de residuos de Cys se asocian con una mayor predisposición a desarrollar *ectopia lentis*.

**Tabla 1. -** Características clínicas de pacientes con síndrome de Marfan según variantes de gen *FBN1*

| | variante DN (n 38) | variant HI (n 23) | P value |
|---|---|---|---|
| Edad (años) | 36 (17, 43) | 34 (18, 47) | 0.982 |
| Sexo (hombres) | 22 (57.9%) | 13 (56.5%) | 0.993 |
| HF evento aórtico/SMF | 25/35 (71.4%) | 14/22 (63.6%) | 0.787 |
| Ectopia Lentis | 17/36 (47.2%) | 10/23 (43.5%) | 0.709 |
| Score sistémico≥7 | 14/33 (42.4%) | 14/22 (61.9%) | 0.286 |
| Afectación aórtica | 28/38 (73.7%) | 18/23 (78.3%) | 0.574 |
| DATA | 5/38 (13.1%) | 4/23 (17.4%) | 0.622 |
| DATB | 1/38 (2.6%) | 4/23 (17.4%) | 0.105 |
| DA/AAP | 22/38 (57.9%) | 16/23 (69.6%) | 0.495 |
| AT | 3/38 (7.9%) | 2/23 (8.7%) | 0.581 |
| PVM | 5/38 (13.2%) | 3/23 (13.0%) | 0.800 |
| PVT | 2/38 (5.3%) | 1/23 (4.3%) | 0.890 |
| No afectación aórtica | 7/38 (18.4%) | 2/23 (8.7%) | 0.053 |
| Muerte | 4/38 (10.5%) | 1/23 (4.3%) | 0.409 |
| Cirugía preventiva | 9/38 (23.7%) | 8/23 (34.8%) | 0.522 |
| β bloqueadores | 16/36 (44.4%) | 15/23 (65.2%) | 0.136 |
| ARAII | 10/36 (27.8%) | 7/23 (30.4%) | 0.522 |
| Otros (IECA, Ca ant,) | 8/36 (22.2%) | 7/23 (30.4%) | 0.404 |
| HTA | 4/35 (11.4%) | 5/23 (21.7%) | 0.383 |
| Dislipemia | 3/35 (8.6%) | 3/23 (13.0%) | 0.525 |
| DMT2 | 1/35 (2.8%) | 0 | 0.395 |
| Tabaquismo | 5/38 (13.2%) | 5/23 (21.7%) | 0.383 |
| Edad de cirugía | 33.5 (27.5, 39) | 34.5 (28.5, 38.7) | 0.453 |
| Edad de DATA | 35.5 (34.5, 39.7) | 29 (19.2, 38.7) | 0.132 |

DN dominante negativa; HI haploinsuficiencia; DA/AAP, dilatación aórtica/aneurisma aorta proximal; IECA, inhibidores enzima convertidora de angiotensina ; ARAII, antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II; Ca ant., Calcio antagonistas; DMT2, diabetes mellitus tipo 2; DN, variantes dominante negativa; HF, antecedentes familiares de síndrome de Marfan; variantes de haploinsuficiencia HI; HTA, hipertensión arterial; SMF, síndrome de Marfan; PVM, prolapso de válvula mitral; AT , aorta torácica/aneurisma aorta descendente; DATA disección aórtica tipo A; DATB; disección aórtica tipo B; PVT prolapso válvula tricúspide. Edad como mediana (1º y 3º cuartiles).

**Figura 1.** Representación gráfica de las variantes de *FBN1* (porcentaje) y el cambio de nucleótidos en cada tipo de variante (A). Distribución de las nuevas variantes en todo el gen FBN1 (B).

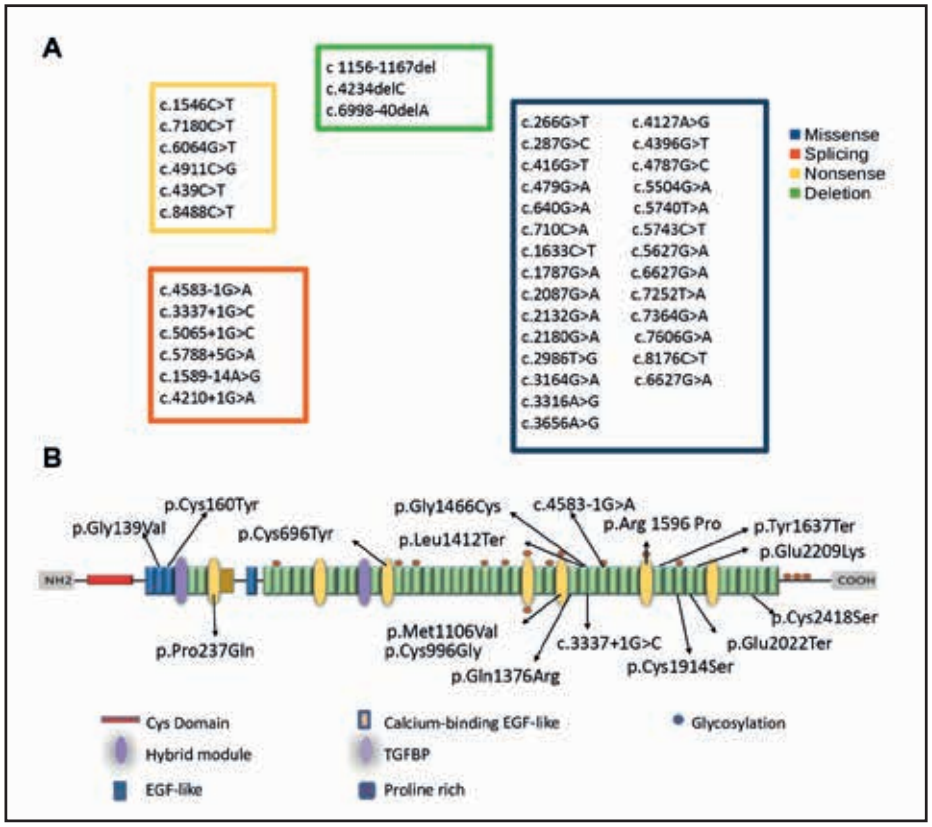
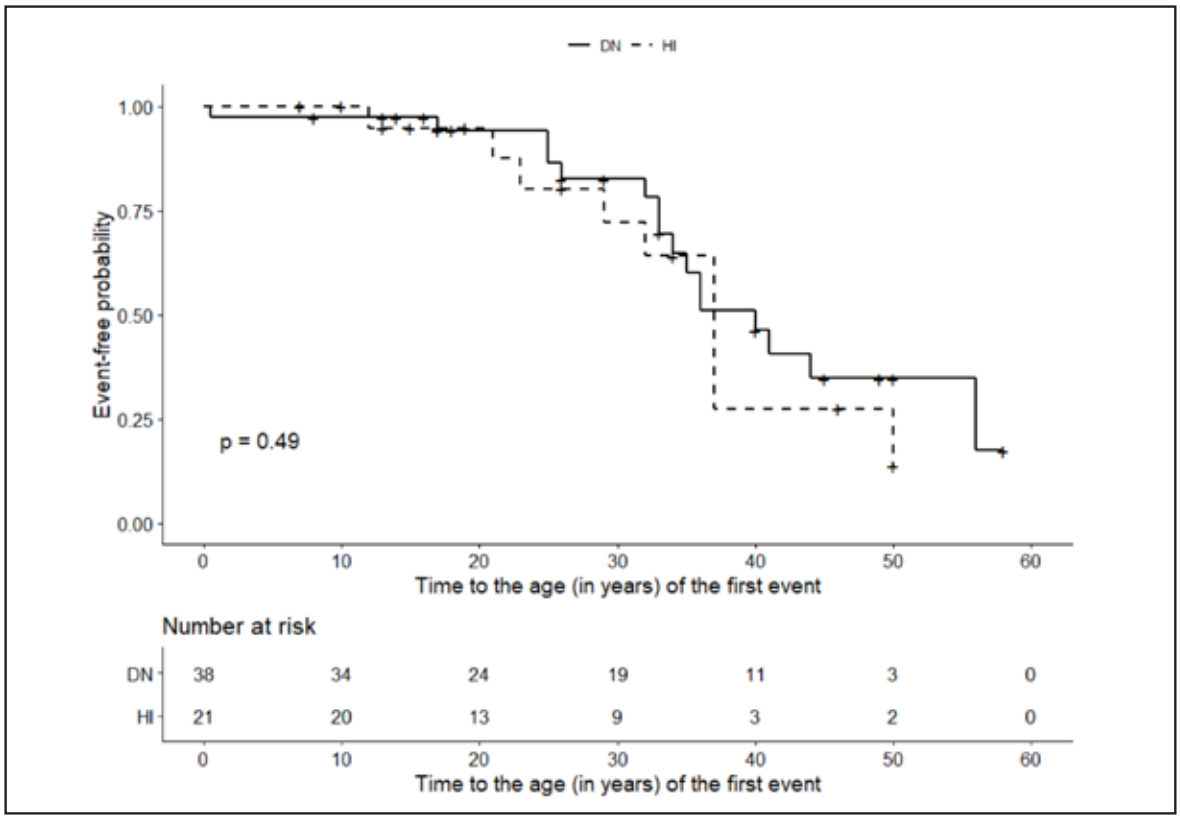



**Figura 2.** Representación gráfica de la probabilidad de tener un evento (cirugía aórtica disección aórtica o muerte) en función de las mutaciones agrupadas del *FBN1*. La línea plana indica el grupo dominante-negativo (ND) y la línea punteada el grupo de haploinsuficiencia (HI).



# BIBLIOGRAFÍA

1. Groth KA, Hove H, Kyhl K, et al. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):153. doi:10.1186/s13023-015-0369-8

2. Dietz H. *Marfan Syndrome - GeneReviews® - NCBI Bookshelf*. (University of Washington S 1993–2020, ed.).; 2017. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301510/

3. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of marfan syndrome. *Circulation*. 2008;117(21):2802-2813. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693523

4. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*. 2016;592(1):279-291.doi:10.1016/j.gene.2016.07.033

5. Kodolitsch Y Von, De Backer J, Schüler H, et al. Perspectives on the revised ghent criteria for the diagnosis of marfan syndrome. *Appl Clin Genet*. 2015;8:137-155. doi:10.2147/TACG.S60472

6. Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, et al. Circulating transforming growth factor-β in marfan syndrome. *Circulation*. 2009;120(6):526-532. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841981

7. Takeda N, Hara H, Fujiwara T, Kanaya T, Maemura S, Komuro I. TGF-β Signaling-Related Genes and Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2125. doi:10.3390/ijms19072125

8. Franken R, Groenink M, ... V de W-E heart, 2016 U. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *Eur Heart J*. 2016;37(43):3285-3290.

9. Judge D, Biery N, ... DK-TJ of, 2004 U. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(2):172-181.

10. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, et al. Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circ Genomic Precis Med*. 2018;11(6):e002058. doi:10.1161/CIRCGEN.117.002058

11. Groth KA, Stochholm K, Hove H, Andersen NH, Gravholt CH. Causes of Mortality in the Marfan Syndrome(from a Nationwide Register Study). *Am J Cardiol*. 2018;122(7):1231-1235. doi:10.1016/j.amjcard.2018.06.034

12. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for theMarfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-485. doi:10.1136/jmg.2009.072785

13. Roman MJ, Devereux RB, Preiss LR, et al. Associations of Age and Sex with Marfan Phenotype: The National Heart, Lung, and Blood Institute GenTAC (Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions) Registry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017; 10(3):e001647. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001647

14. Booms P, Cisler J, Mathews KR, et al. Novel exon skipping mutation in the fibrillin-1 gene: Two "hot spots" for the neonatal Marfan syndrome. *Clin Genet*. 1999;55(2):110-117. doi:10.1034/j.1399-0004.1999.550207

15. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys B, ... AC-TAJ of, 2007 U. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international. *Am J Hum Genet*. 2007;81:454-466.

16. Hayward C, Porteous M, Probes DB-M and cellular, 1994 U. A novel mutation in the fibrillin gene (FBN1) in familial arachnodactyly. *Mol Cell Probes*. 1994;8(4):325-327.

17. Lonnqvist L, Child A, Kainulainen K, Genomics RD-, 1994 U. A novel mutation of the fibrillin gene causing ectopia lentis. *Genomics*. 1994;19(3):573-576.

18. Milewicz DM, Grossfield J, Cao S-N, Kielty C, Covitz W, Jewett T. A Mutation in FBN1 Disrupts Profibrillin Processing and Results in Isolated Skeletal Features of the Marfan Syndrome. *J Clin Invest*. 1995; 95(5):2373-2378.

19. Milewicz DM, Michael K, Fisher N, Coselli JS, Markello T, Biddinger A. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation*. 1996;94(11):2708-2711. doi:10.1161/01.CIR.94.11.2708

20. Schrijver I, Liu W, Odom R, Brenn T, ... PO-TAJ of, 2002 U. Premature termination mutations in FBN1: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2002;71(2):223-237.

21. Detaint D, Faivre L, ... GC-B-E heart, 2010 U. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2223-2229.

22. Yacoub M, Radford M. COMPARE and Pediatric Heart Network Investigator trials: Losartan finally validated in humans with Marfan, but much work remains! *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;2014(4):51. doi:10.5339/gcsp.2014.51

23. Bolar N, Van Laer L, Loeys BL. Marfan syndrome: From gene to therapy. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(4):498-504. doi:10.1097/MOP.0b013e3283557d4c

24. Groenink M, Hartog A den, ... RF-E heart, 2013 U. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3491-3500.

25. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(8):645-658. doi:10.1093/ejechocard/jeq056

26. Baudhuin LM, Kotzer KE, Lagerstedt SA. Increased frequency of FBN1 truncating and splicing variants in Marfan syndrome patients with aortic events. *Genet Med.* 2015;17(3):177-187. doi:10.1038/gim.2014.91

27. Franken R, Teixido-Tura G, Brion M, Heart AF-, 2017 U. Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *Heart.* 2017;103(22):1795-1799.

28. Mannucci L, Luciano S, Salehi LB, et al. Mutation analysis of the FBN1 gene in a cohort of patients with Marfan Syndrome: A 10-year single center experience. *Clin Chim Acta.* 2020;501:154-164. doi:https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.037

29. Vollbrandt T, Tiedemann K, El-Hallous E, et al. Consequences of Cysteine Mutations in Calcium-binding Epidermal Growth Factor Modules of Fibrillin-1. *J Biol Chem.* 2004;279(31):32924-32931. doi:10.1074/jbc.M405239200

30. Becerra-Muñoz VM, Gómez-Doblas JJ, Porras-Martín C, et al. The importance of genotype-phenotype correlation in the clinical management of Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):16. doi:10.1186/s13023-017-0754-6

31. De Backer J, Campens L, Muiño Mosquera L. Looking for the Missing Links: Challenges in the Search for Genotype-Phenotype Correlation in Marfan Syndrome. *Circ Genomic Precis Med.* 2018;11(6):e002185. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002185

# 08 Comunicaciones premiadas

# El bloqueo de la isoforma anti-angiogénica VEGF-$A_{165}$b mejora el tamaño de infarto, la función sistólica y la angiogénesis en un modelo murino de infarto de miocardio reperfundido

**Cesar Rios-Navarro[a*], Luisa Hueso[a*], Ana Diaz[b], Víctor Marcos-Garces[c], Clara Bonanad[a,c,d], Amparo Ruiz-Sauri[a,e], María J Sanz[a,f,g], Francisco J Chorro[a,c,d,h], Laura Piqueras[a,f,g,#], Vicente Bodi[a,c,d,h,#]**

[a] Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.

[b] Unidad Central de Investigación Biomédica (UCIM). Universidad de Valencia, Valencia, España.

[c] Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España.

[d] Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia, España.

[e] Departamento de Patología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia, España.

[f] Centro de Investigación Biomédica en Red – Diabetes y enfermedades metabólicas asociadas (CIBER-DEM), Madrid, España.

[g] Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia, Valencia, España.

[h] Centro de Investigación Biomédica en Red - Cardiovascular (CIBER-CV), Madrid, España.

*Ambos autores contribuyeron como primer autor del trabajo.

# Autores de correspondencia:

- Dra. Laura Piqueras. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Avda. Menéndez Pelayo 4acc, 46010 Valencia. Teléfono: +34 96-3864629. E-mail: piqueras_lau@gva.es.
- Dr. Vicente Bodi. Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, INCLIVA. Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia. Teléfono: +34 961973523. E-mail: vicente.bodi@uv.es.

## RESUMEN

**Objetivos:** La angiogénesis está implicada en la recuperación de la microcirculación tras un infarto agudo de miocardio (IAM). Uno de los factores pro-angiogénicos clásicos es el "vascular endothelial growth factor" (VEGF). Sin embargo, se ha descrito recientemente la isoforma anti-angiogénica VEGF-$A_{165}$b en patologías como el cáncer y la retinopatía diabética. El objetivo de este estudio fue evaluar la implicación de esta isoforma anti-angiogénica en modelos murinos de IAM reperfundido y no reperfundido.

**Métodos:** Se realizaron dos modelos de IAM: IAM no reperfundido (ligadura permanente de la arteria coronaria descendente anterior) e IAM reperfundido (45-min de oclusión de la arteria coronaria y posterior reperfusión del flujo sanguíneo). En ambos grupos de IAM, se incluyeron

dos subgrupos: uno sin tratamiento y otro tratado intraperitonealmente con un anticuerpo bloqueador de la isoforma VEGF-$A_{165}$b (n=8/grupo). A los cuatro grupos, se les realizó una ecocardiografía previa al sacrificio para evaluar la función sistólica. Asimismo también se cuantificó el tamaño de infarto macroscópica y microscópicamente así como la vascularización en la zona infartada mediante inmunohistoquímica.

**Resultados:** En ambos modelos de IAM, se observó un incremento de los valores circulantes y miocárdicos de este factor anti-angiogénico en comparación con ratones control. Asimismo, el bloqueo de VEGF-$A_{165}$b en el modelo de IAM reperfundido, pero no en el IAM no reperfundido, mejoró la función sistólica evaluada mediante la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($p<0,05$) y la fracción de acortamiento ($p<0,05$). La neutralización de esta forma isoforma anti-angiogénica también produjo una reducción del tamaño de infarto ($p<0,01$) y un aumento del número de vasos ($p<0,05$) en el tejido infarto en el modelo de IAM reperfundido, pero no en el no reperfundido.

**Conclusiones:** El bloqueo del factor VEGF-$A_{165}$b mejora la angiogénesis, reduce el tamaño de infarto e incrementa la función sistólica en el modelo de IAM reperfundido, pero no en el de IAM no reperfundido. En consecuencia, la neutralización de la isoforma anti-angiogénica VEGF-$A_{165}$b representa una potencial terapia co-adyuvante a la reperfusión coronaria.

PALABRAS CLAVE
Infarto de miocardio. Angiogenesis. VEGF-$A_{165}$b.

ABREVIATURAS
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
IAM: infarto agudo de miocardio
IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
OMV: obstrucción microvascular
VEGF: vascular endothelial growth factor
VI: ventrículo izquierdo

## INTRODUCCIÓN

El infarto agudo de miocardio (IAM) constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro entorno (1). A pesar de que se han hecho grandes avances en el tratamiento de reperfusión coronaria mediante revascularización percutánea, entre el 30-50% de los pacientes sufren un importante daño de la microcirculación conocido como obstrucción microvascular (OMV). Este fenómeno ejerce efectos deletéreos a nivel estructural y pronóstico (2-4). Por ello, resulta necesario seguir avanzando para completar el paradigma actual en el manejo del IAM, la reperfusión precoz, mediante un abordaje que permita solucionar también la OMV.

La angiogénesis tiene un papel central en la restauración de la microvasculatura a nivel cardiaco. En el adulto, la red vascular está en estado quiescente. Por contra, ante determinados estímulos, tales como la falta de oxígeno que ocurre durante la oclusión de la arteria coronaria, el proceso de angiogénesis se puede activar. Uno de los marcadores pro-angiogénicos tradicionales es el vascular endothelial growth factor (VEGF) (5). Se ha demostrado que los niveles de este factor están aumentados en el miocardio isquémico así como en suero de pacientes con un IAM con elevación del ST (IAMEST) (6-8). Sin embargo, a pesar del incremento de los valores séricos de este factor pro-angiogénico tras un IAM, se ha observado que existe una deficiente vascularización en el miocardio infartado (9).

Recientemente se ha descrito una isoforma anti-angiogénica de este factor, el VEGF-$A_{165}$b, cuyo déficit se ha correlacionado con una mayor capacidad angiogénica en algunas patologías tales como el cáncer y la retinopatía diabética (10,11). Concretamente en el campo de las enfermedades cardiovasculares, un incremento de la isoforma VEGF-$A_{165}$b se ha asociado con una menor vascularización en pacientes con enfermedad arterial periférica (12,13). En el contexto del IAM, un estudio previo del grupo en pacientes con IAMEST demostró el incremento de esta isoforma en fases hiperagudas post-reperfusión y que los valores son más altos en aquellos pacientes que presentan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) más reducida y con una mayor tasa de eventos adversos durante el seguimiento (14).

En consecuencia, el objetivo principal de este trabajo es demostrar la implicación de la isoforma VEGF-$A_{165}$b en dos modelos murinos, IAM reperfundido e IAM no reperfundido, así como estudiar el potencial efecto beneficioso de su bloqueo en cuanto al tamaño de infarto, la función sistólica y la densidad microvascular en el tejido infartado.

# MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Experimentación Animal de la Universidad de Valencia (número de protocolo: 2016/VCS/PEA/00075) y se realizó siguiendo las guías de la Directiva 2010/63/EU.

Los ratones C57BL/6J (Charles River Laboratories, Châtillon-sur-Chalaronne, Francia) tenían 16±2 semanas y se criaron y mantuvieron en condiciones específicas libres de patógenos, a una temperatura constante de 22±2°C y humedad del 60-65% con un ciclo de luz/oscuridad de 12h y con acceso libre a la comida normal y al agua esterilizada en autoclave.

## Modelo murino de IAM

Se indujo IAM en ratones (n=37) por ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda, pero 5 de ellos fallecieron antes de la finalización del protocolo experimental. Los ratones se separaron en dos grupos: a) IAM no reperfundido (ligadura coronaria permanente sin permitir la reperfusión) y b) IAM reperfundido (oclusión transitoria durante 45 minutos de la coronaria izquierda y posterior reperfusión). En el modelo de IAM no reperfundido, se apretó el nudo, con la consiguiente oclusión del flujo coronario. En el modelo de IAM reperfundido, se colocó un tubo de 23 G entre la arteria coronaria y la sutura de seda 6-0. Cuando finalizó el tiempo de isquemia (45 minutos), se eliminó el tubo para permitir una reperfusión completa. En ambos modelos, la isquemia se confirmó mediante la elevación del segmento ST en el electrocardiograma (14).

Además se incluyó en el estudio un grupo de animales control (n=8). A estos animales se les aplicó el mismo protocolo quirúrgico, excepto por la oclusión coronaria.

## Grupos experimentales

Se aleatorizó a los ratones en los siguientes grupos de tratamiento: a) grupo control; b) IAM no reperfundido tratado intraperitonealmente con anticuerpo anti-IgG; c) IAM no reperfundido con anticuerpo bloqueador anti-VEGF-$A_{165}$b; d) IAM reperfundido tratado intraperitonealmente con anticuerpo anti-IgG; e) IAM reperfundido con anticuerpo bloqueador anti-VEGF-$A_{165}$b. Cada grupo experimental constaba de 8 animales, por lo que el grupo de estudio definitivo estaba formado por 40 ratones.

## Ecocardiografía

Antes del sacrificio, los ratones fueron anestesiados con isoflurano y se obtuvo una ecocardiografía transtorácica del ventrículo izquierdo (VI) utilizando un cabezal de exploración de matriz lineal de 50 MHz interconectado con un equipo Vivid S5 (GE Healthcare, Chicago, IL) (14). Los ratones se colocaron sobre una almohadilla térmica bajo anestesia ligera con isoflurano. A partir de las imágenes en modo M, se calcularon el diámetro telediastólico y telesistólico del VI, la fracción de acortamiento del VI y la FEVI.

## Muestras de sangre

Veintiún días después de la inducción del IAM, los animales se volvieron a anestesiar, se colocaron en posición supina y se extrajo una muestra de sangre de la vena cava. A continuación, los ratones anestesiados se sacrificaron mediante dislocación cervical. La sangre se centrifugó a 2.500 rpm durante 15 min y el suero se almacenó a -80°C.

## Cuantificación del tamaño de infarto

Después del sacrificio, se extrajeron los corazones y se cortaron en rodajas de eje corto de 1 mm de espesor. En primer lugar, cada sección se fotografío en luz natural. En segundo lugar, las rodajas se incubaron en una solución al 2% de cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (Sigma Aldrich, San Luis, MO) a durante 20 min y fueron también fotografiadas en luz natural.

Posteriormente, las muestras fueron fijadas en ácido paraformaldehído al 4%, se incluyeron en parafina, se seccionaron (5 μm) y se montaron en portaobjetos de vidrio. Para caracterizar aún más el miocardio de los ratones, las muestras de corazón se tiñeron con hematoxilina-eosina (Sigma Aldrich, San Luis, MO) para cuantificar el tamaño del infarto y con la tinción de tricrómico de Masson (PanReac AppliChem, Chicago, IL) para detectar la presencia de fibrosis (14).

Después de digitalizar las imágenes, la cuantificación manual de todas las imágenes microscópicas se realizó en un laboratorio dedicado por un observador que desconocía el protocolo experimental utilizando el software de análisis Image-Pro Plus (Media Cybernetics Inc, Rockville, MD).

## Detección de VEGF-$A_{165}$b

Los niveles séricos de VEGF-$A_{165}$b se midieron usando un kit ELISA disponible comercialmente (cat #MBS9357293 MyBiosource Inc. San Diego, CA), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

## Detección de VEGF-$A_{165}$b y cuantificación de neoangiogénesis en muestras de tejido miocárdico

Para la detección de la neovascularización, las secciones deshidratadas se trataron con proteinasa K (cat # s3020, Dako, Agilent Technologies, Santa Clara, CA) durante 30 minutos a temperatura ambiente para la recuperación del antígeno. Después de la incubación con solución de bloqueo de peroxidasa (cat #s3023, Dako, Agilent Technologies, Santa Clara, CA) y el bloqueo con suero de cabra (15%) (cat #ab7481, Abcam, Cambridge, Reino Unido), las muestras se incubaron durante la noche (4°C) con el anticuerpo policlonal de conejo anti-ratón-CD31 (dilución 1:50, cat #ab28364, Abcam) diluido en Antibody Diluent (cat #s2022, Dako, Agilent

Technologies, Santa Clara, CA). El marcaje específico se detectó con un anticuerpo secundario anti-conejo de polímero-HRP marcado y se reveló con 3,3'-diaminobencidina (cat #4010, Dako, Agilent Technologies, Santa Clara, CA).

Para la detección de VEGF-$A_{165}$b se realizó un análisis de doble inmunofluorescencia, las muestras se incubaron durante la noche (4ºC) con anticuerpo anti-VEGF-$A_{165}$b de ratón, clon 56/1 (dilución 1:50, gato MABC595, Sigma Aldrich, San Luis, MO) y anti-CD31 de ratón policlonal de conejo (dilución 1:50, cat # ab28364, Abcam). El marcaje específico se detectó con un anticuerpo secundario anti-ratón de cabra Alexa Fluor 488 (dilución 1:1000, cat #A11001, ThermoFisher Scientific, MA) o un anticuerpo secundario anti-conejo de cabra Alexa Fluor 594 (dilución 1:1000, cat #A11037, ThermoFisher Scientific, MA). Los núcleos se tiñeron con DAPI. Para confirmar la especificidad de los anticuerpos, solo se utilizaron controles de isotipo (cat #172730, Abcam, Cambridge, Reino Unido) o anticuerpos secundarios como controles negativos. Se capturaron cinco campos independientes de cada sección (Axio Observer A1, Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania), se digitalizaron y luego se analizaron con el software de análisis Image-Pro Plus (Media Cybernetics Inc, Rockville, MD).

### Análisis estadístico

Se evaluó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos continuos con distribución normal se expresan como media±desviación estándar de la media y se compararon utilizando la aprueba de la t de Student para datos no emparejados o el ANOVA unilateral. Se evaluaron las correlaciones lineales utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró que había significación estadística con valores bilaterales de $p<0,05$. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con SPSS 19.0.

## RESULTADOS

**Los niveles circulantes de VEGF-$A_{165}$b aumentaron después del IAM y se asociaron con una función sistólica reducida**

Los niveles circulantes de VEGF-$A_{165}$b aumentaron significativamente 21 días después de la inducción del IAM en ambos grupos experimentales: IAM no reperfundido (212±10 pg/ml, p-valor<0,01) e IAM reperfundido (213±12 pg/ml, p-valor<0,05) en comparación a el grupo control (167±7 pg/mL) (Fig. 1A). A continuación, se exploró la asociación entre los parámetros derivados de la ecocardiografía y los valores circulantes de VEGF-$A_{165}$b antes del sacrificio. Se obtuvo una correlación inversa entre los niveles séricos de VEGF-$A_{165}$b con la FEVI (Fig. 1B) y con la fracción de acortamiento del VI (Fig. 1C).

**La expresión de VEGF-$A_{165}$b aumenta en las células endoteliales en ambos modelos experimentales de IAM**

Los estudios de inmunofluorescencia revelaron que, aunque se observó una expresión constitutiva débil de VEGF-$A_{165}$b en los controles, la presencia de VEGF-$A_{165}$b se intensificó en las áreas de infarto de ambos grupos de IAM (p-valor<0,05, Figs. 1D y 1E). Además, la colocalización con inmunofluorescencia confirmó la expresión de VEGF-$A_{165}$b en las células endoteliales (CD31+) (Fig. 1F).

El bloqueo de la actividad de VEGF-$A_{165}$b mejoró la angiogénesis, la función sistólica y el tamaño del infarto en ratones sometidos a IAM reperfundido, pero no a IAM no reperfundido

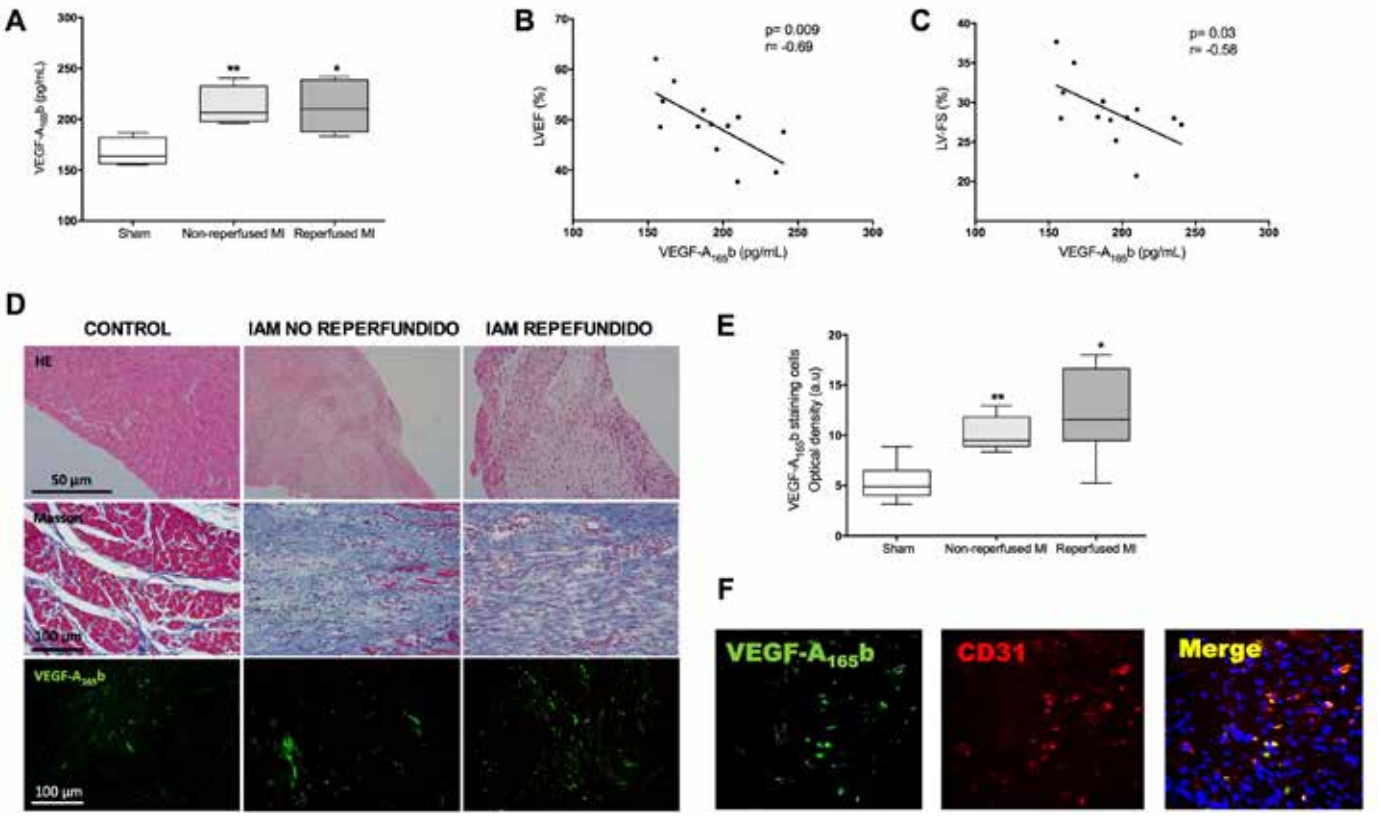



**Figura 1.** Los niveles séricos y miocárdicos de la isoforma vascular *endothelial growth factor* (VEGF)-$A_{165}$b aumentan en modelos experimentales de infarto agudo de miocardio (IAM).

(A) Los niveles séricos de VEGF-$A_{165}$b antes del sacrificio estaban elevados en ratones sometidos a IAM en comparación con los controles. Además, los niveles circulantes de VEGF-$A_{165}$b se asociaron indirectamente con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, B) y la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (LV-FS, C) evaluados ambos parámetros por ecocardiografía transtorácica previa al sacrificio.

(D) Imágenes representativas de hematoxilina-eosina (panel superior), tricrómico de Masson (panel central) e inmunofluorescencia específica para VEGF-$A_{165}$b (panel inferior, verde). (E) Los análisis de inmunofluorescencia revelaron una mayor presencia de VEGF-$A_{165}$b en el tejido infartado de ambos modelos de IAM en comparación con los controles. (F) Imágenes representativas que muestran la colocación de CD31 / VEGF-$A_{165}$b en tejido de miocardio de infarto. La inmunorreactividad se visualizó usando anticuerpos secundarios Alexa Fluor 594 (CD31, rojo) y Alexa Fluor 488 (VEGF-$A_{165}$b, verde). Los núcleos se tiñeron con DAPI (azul).

La correlación de VEGF-$A_{165}$b con las variables derivadas de la ecocardiografía (B, C) se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Los datos continuos distribuidos normalmente (n=8 animales/grupo) se expresan como media ± desviación estándar y se analizaron mediante análisis ANOVA de una vía seguido de la prueba de Bonferroni. *p-valor<0.05, **p-valor<0.01 vs. control.

### Efectos sobre la función sistólica y el tamaño del infarto

En el modelo de IAM reperfundido, el tratamiento con un anticuerpo anti-VEGF-$A_{165}$b dio como resultado una mejor FEVI (57,2±9,6% frente a 48,1±5,9%, p-valor<0,05) (Figs. 2D y 2E) y una fracción de acortamiento del VI (34,2±7,0% frente a 27,6±4,1%, p-valor<0,05) en comparación con los animales tratados con anticuerpo anti-IgG (Figs. 2D y 2F). Por el contrario, a pesar del bloqueo de VEGF-$A_{165}$b, no se observó ninguna mejora en la función sistólica entre ambos grupos de animales sometidos a un IAM no reperfundido.

A continuación, se realizó el análisis macroscópico de corazones aislados de los cuatro grupos experimentales (Fig. 2A). El tratamiento con un anticuerpo específico anti-VEGF-$A_{165}$b en el modelo de IAM reperfundido resultó en una reducción del tamaño del infarto en comparación con el tratamiento con anticuerpo anti-IgG (10,2±2,8% frente a 20,0±4,6%, p-valor<0,01) (Figs. 2A y 2B), pero no se detectaron cambios en el grosor de la pared (0,5±0,1 mm frente a

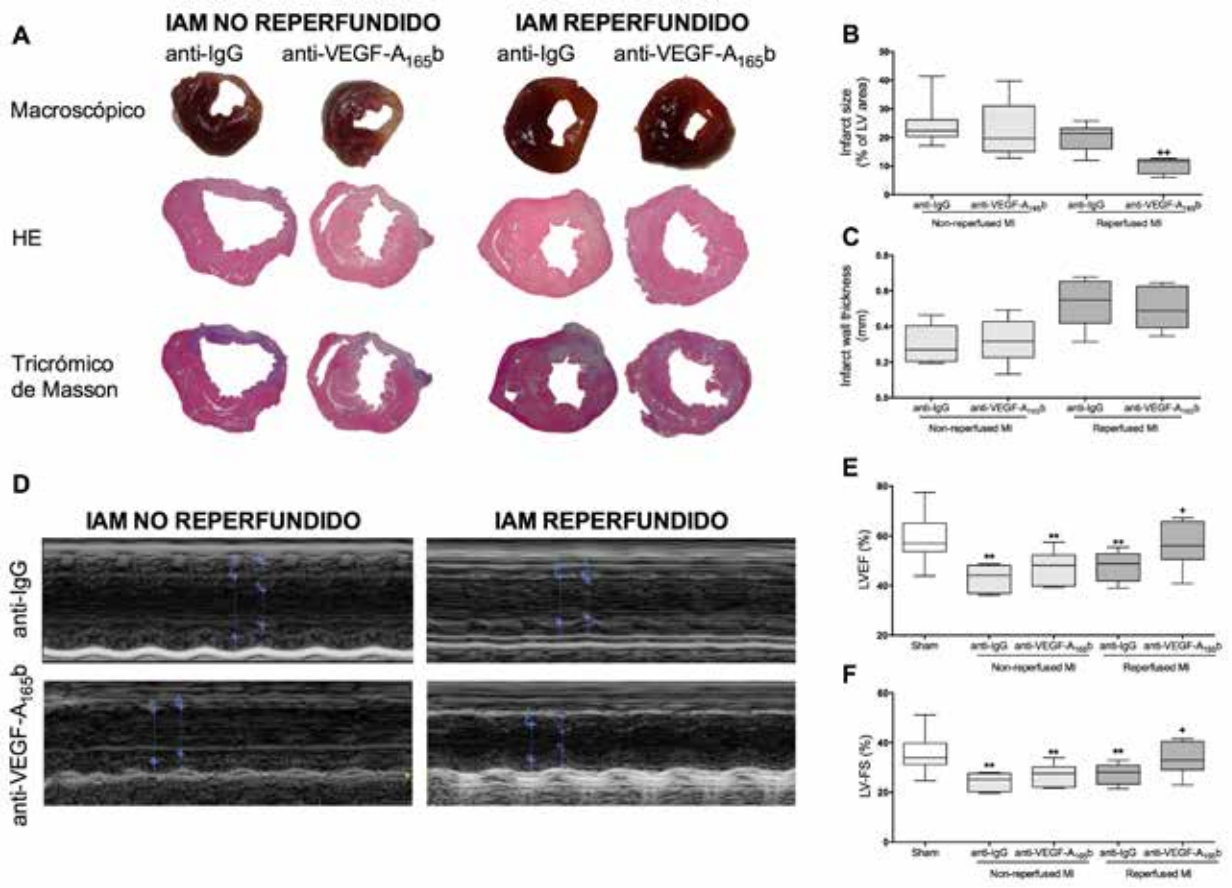



**Figura 2.** El bloqueo de la isoforma *vascular endothelial growth factor* (VEGF)-$A_{165}$b en modelos de infarto agudo de miocardio (IAM) reperfundido, pero no en IAM no reperfundido, dio como resultado un menor tamaño del infarto y una mejor función sistólica.

(A) Imágenes representativas a nivel macroscópico (panel superior) y microscópico teñidas con hematoxilina-eosina (HE, panel central) y tricrómico de Masson (panel inferior). En el modelo de IAM reperfundido, el tratamiento con un anticuerpo anti-VEGF-$A_{165}$b dio como resultado una reducción del tamaño del infarto (B), mientras que no se observaron cambios en el espesor de la pared de la zona infartada (C). (D) Imágenes representativas de ecocardiografía en modo M. Antes del sacrificio, la función sistólica se evaluó mediante ecocardiografía transtorácica. En el modelo de IAM reperfundido, el tratamiento con el anticuerpo anti-VEGF-$A_{165}$b resultó en una mejora de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) (E) y de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (LV-FS) (F), mientras que este tratamiento no tuvo ningún efecto en el modelo de IAM no reperfundido.

Los datos continuos distribuidos normalmente (n=8 animales/grupo) se expresan como media ± desviación estándar y se analizaron mediante la prueba t-Student para datos no apareados. **p-valor <0,01 frente al grupo control. +p-valor <0,05, ++p-valor<0,01 frente a animales sometidos a IAM reperfundido tratados con anticuerpo anti-IgG.

Abreviatura: LV=ventrículo izquierdo.

0,6±0,1 mm) (Figs. 2A y 2C). Por el contrario, en el modelo de MI no reperfundido, el bloqueo de la isoforma anti-angiogénica de VEGF-$A_{165}$b no tiene ningún efecto sobre el tamaño del infarto o el grosor de la pared (Fig. 2).

### Implicaciones del bloqueo de VEGF-$A_{165}$b in vivo en la neoangiogénesis

En el modelo de IAM reperfundido, la densidad capilar evaluada por inmunohistoquímica aumentó significativamente en animales tratados con anticuerpo anti-VEGF-$A_{165}$b (666±211 células/mm$^2$, p-valor<0,05) en comparación con anti-IgG (451±115 células/mm$^2$). Sin embargo, el bloqueo de VEGF-$A_{165}$b no tuvo efecto sobre la densidad capilar en el modelo de IAM no reperfundido (anti-VEGF-$A_{165}$b: 377±60 células/mm$^2$ frente a anti-IgG: 478±75 células/mm$^2$) (Fig. 3).

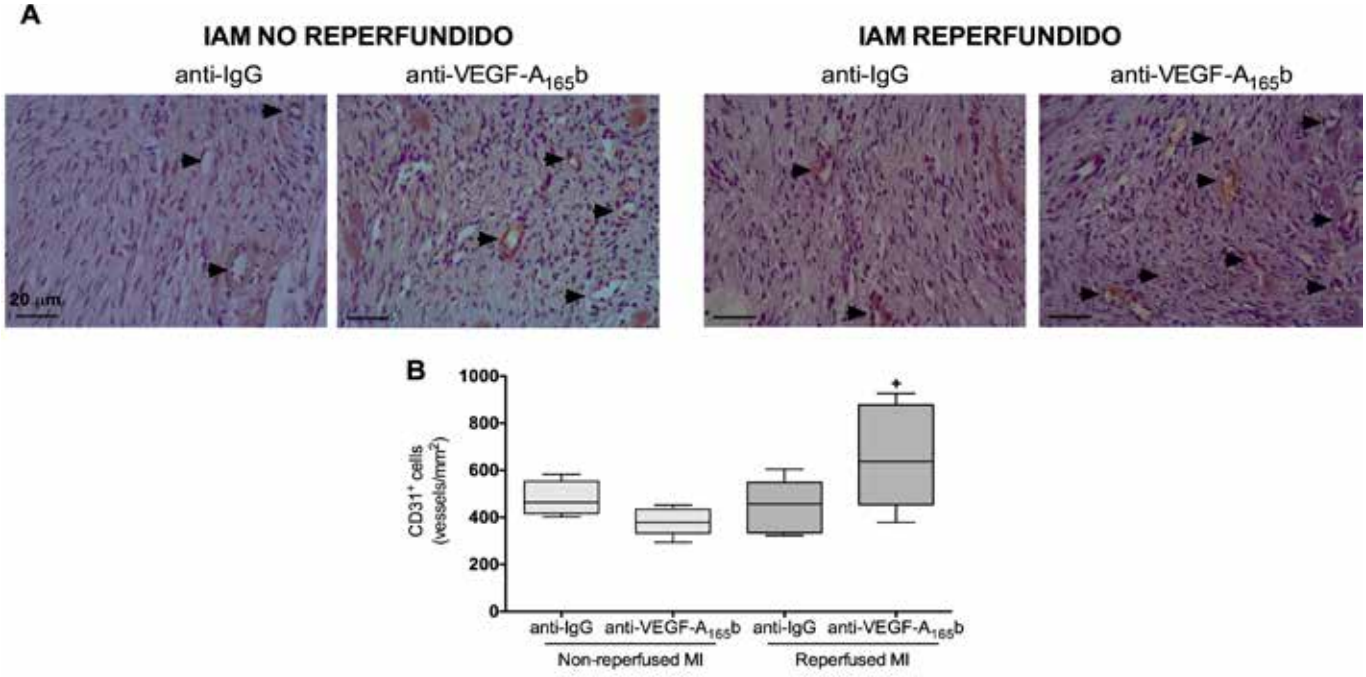



**Figura 3.** La neutralización de la isoforma *vascular endothelial growth factor* (VEGF)-$A_{165}$b en animales sometidos infarto de miocardio (IAM) reperfundido, pero no a IAM no reperfundido, aumentó de la densidad capilar.

(A) Imágenes representativas de tejido infartado aislados de los cuatro grupos experimentales teñidos con el marcador vascular específico CD31. Las flechas indican las células CD31 positivas. (B) Cuantificación de vasos CD31+. Se tomaron cinco imágenes independientes del área infartada aisladas de los cuatro grupos IAM. En el grupo IAM reperfundido, los animales tratados con un anticuerpo bloqueante anti-VEGF-$A_{165}$b mostraron un aumento de vasos CD31+ en comparación con los tratados con anticuerpo anti-IgG. Estos efectos no se detectaron en ninguno de los grupos sometidos a IAM no reperfundido.

Los datos continuos distribuidos normalmente (n=8 animales/grupo) se expresan como media ± desviación estándar y se analizaron mediante la prueba t-Student para datos no apareados. ++p-valor <0,01 frente a animales sometidos a IAM reperfundido tratados con anticuerpo anti-IgG.

## DISCUSIÓN

En este estudio, se explora la implicación de la isoforma anti-angiogénica VEGF-$A_{165}$b en dos modelos murinos de IAM (reperfundido y no reperfundido). Los niveles séricos y miocárdicos de VEGF-$A_{165}$b se incrementan notablemente en ambos modelos experimentales (IAM no reperfundido y reperfundido) y se asocian con una peor función sistólica evaluada por ecocardiografía. El bloqueo de VEGF-$A_{165}$b in vivo incrementa la densidad capilar, reduce el tamaño del infarto y mejora la función sistólica en el modelo de IAM reperfundido, pero no en el no reperfundido (Fig. 4).

### Angiogénesis como posible terapia co-adyuvante para reparar el daño microvascular post-IAM

El IAM constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro entorno. Como consecuencia del aumento de la esperanza de vida, esta tendencia será más acusada en los próximos años. Es por ello que esta patología se encuentra entre las entidades que demandan una mayor atención en nuestro sistema sanitario (1). El tratamiento indicado consiste en la reperfusión precoz de la arteria epicárdica ocluida, idealmente mediante procedimientos mecánicos, como es el caso de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (15,16). Sin

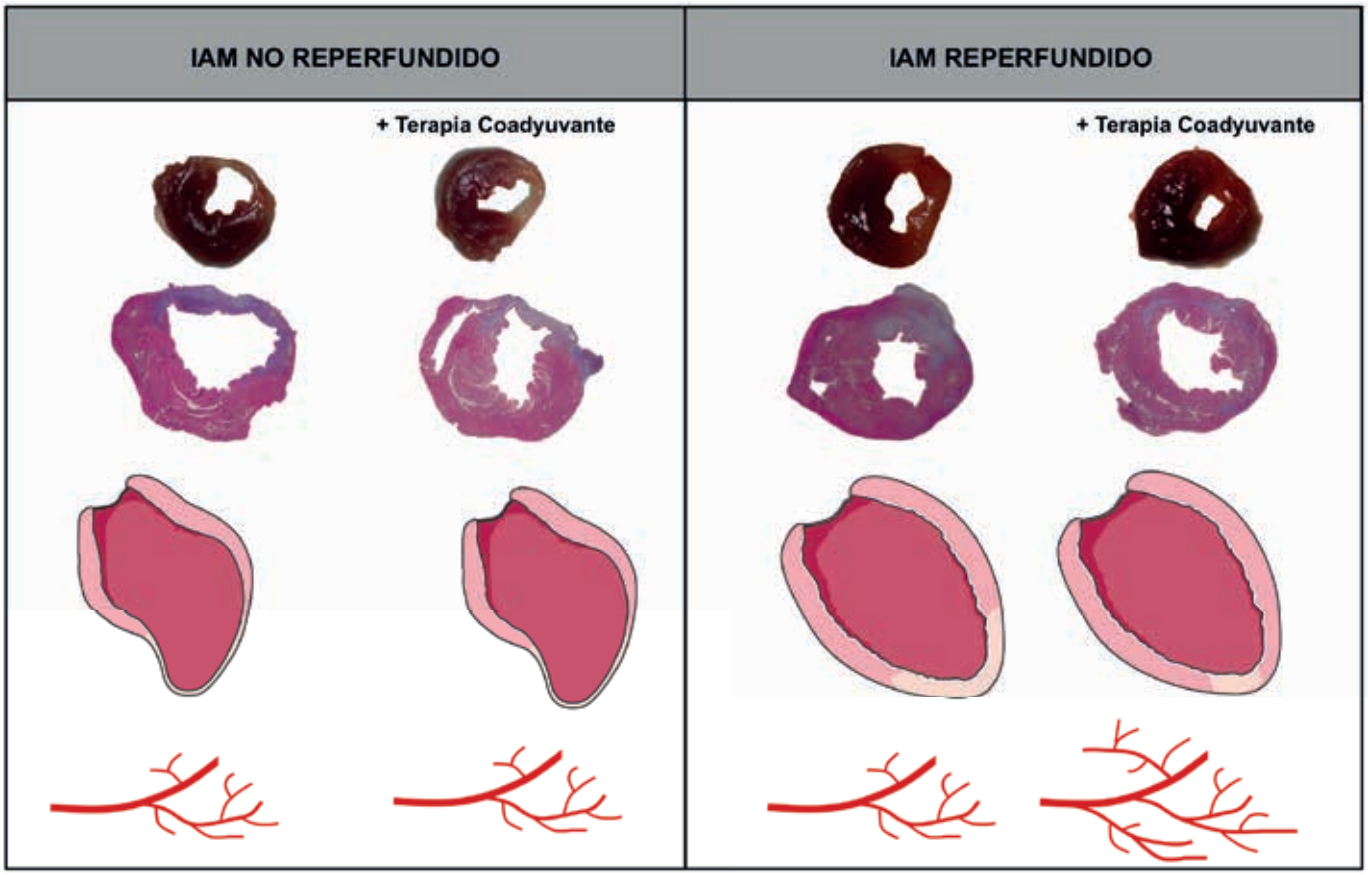



**Figura 4.** Resumen gráfico

En comparación con el grupo de infarto agudo de miocardio (IAM) no reperfundido, los ratones sometidos a reperfusión coronaria mostraron un aumento en el grosor de la pared de la zona infartada, mientras que la función sistólica y el tamaño del infarto todavía estaban comprometidos. El bloqueo de la isoforma vascular endothelial growth factor (VEGF)-A165b aumentó la densidad capilar, redujo el tamaño del infarto y mejoró la función sistólica; sin embargo, el bloqueo de este factor no tuvo efectos sobre los animales del grupo de IAM no reperfundido. A pesar de que la reperfusión coronaria es el principal objetivo terapéutico después de un IAM, el descubrimiento de terapias co-adyuvantes o estrategias más allá de la reperfusión es esencial para minimizar la lesión cardíaca.

embargo, en el 30-50% de los casos se sigue produciendo un daño severo a nivel de la microcirculación, conocido como OMV, que impide la llegada de sangre a los cardiomiocitos, a pesar de haberse logrado la re-apertura de la arteria coronaria (2,3). La aparición de la OMV se ha relacionado con un aumento de efectos adversos a nivel estructural cardiaco y en el pronóstico de los pacientes (4).

Mediante técnicas de imagen, se ha demostrado en pacientes con IAMEST que la OMV tiende a desaparecer de forma espontánea en fases tardías (semanas o meses) después del evento cardiovascular (3,4,17). Con todo ello, resulta necesario seguir avanzando para completar el paradigma actual en el manejo del IAM, la reperfusión precoz, mediante un abordaje que permita también solucionar la OMV y, de esta manera, mejorar el pronóstico de los pacientes post-IAM.

La angiogénesis puede tener un papel central en la restauración de la microvasculatura a nivel cardiaco (18,19). En el adulto, la red vascular está en estado quiescente. Por contra, ante determinados estímulos, tales como la falta de oxígeno que ocurre durante la oclusión de la arteria coronaria, el proceso de angiogénesis se puede activar en función de un equilibrio dinámico entre señales pro- y anti-angiogénicas (18,19).

## Papel anti-angiogénico de la novedosa isoforma VEGF-$A_{165}$b

Uno de los marcadores típicos encargados de regular la formación de nuevas estructuras vasculares tanto en condiciones fisiológicas como fisiopatológicas es el VEGF (19,20). Se ha demostrado que los niveles de este factor están aumentados en el miocárdico isquémico así como en suero de pacientes con un IAMEST (7). Sin embargo, a pesar de este incremento de los valores séricos de este factor pro-angiogénico tras un infarto, se ha observado que existe una deficiente neovascularización en miocardio dañado (9).

Se ha apuntado que el gen se trascribe en múltiples isoformas de mRNA que están reguladas por splicing alternativo. Cuando el mRNA que se va a traducir contiene la porción proximal del exón 8, resulta en una forma pro-angiogénica de VEGF-165a, sin embargo, cuando incluye la porción distal de este exón, se traducirá en una isoforma anti-angiogénica, VEGF-$A_{165}$b (21). La isoforma anti-angiogénica tiene una estructura tridimensional que le permite tener una afinidad similar por el receptor VEGFR-2 que VEGF-165a; en cambio, no tiene la capacidad de activar a este receptor y en consecuencia impide la iniciación del proceso de angiogénesis post-IAM (22).

En el ámbito clínico, el déficit de este factor se ha correlacionado con una mayor capacidad angiogénica en algunas patologías tales como cáncer y retinopatía diabética proliferativa (10,23,24). Concretamente en el campo de las enfermedades cardiovasculares, un incremento de la isoforma VEGF-$A_{165}$b se ha asociado con una menor vascularización en pacientes con enfermedad arterial periférica (12).

En la cardiopatía isquémica y en particular, en el IAMEST, un estudio previo de nuestro grupo con una cohorte de 106 pacientes a los que se les extrajo sangre 24h tras un IAMEST se ha observado un incremento en los niveles circulantes de este factor anti-angiogénico (14,25). Además, observamos una correlación negativa entre los niveles de este factor y laFEVI en fase aguda (1 semana) y crónica (6 meses) del evento cardiovascular, ambos parámetros medidos por resonancia magnética cardiaca (14). En base a estos resultados, nos planteamos explorar su implicación en dos modelos experimentales de IAM (reperfundido y no reperfundido) así como el potencial efecto beneficioso de su bloqueo.

## Implicación del VEGF-$A_{165}$b en modelos experimentales de IAM

Según nuestros resultados, los niveles circulantes de VEGF-$A_{165}$b aumentan en ambos modelos experimentales, y los niveles séricos más altos de este factor antiangiogénico se asocian con una menor FEVI y menor fracción acortamiento del VI. Además, al evaluar el miocardio infartado de ambos modelos de IAM, se detectó un aumento de expresión de VEGF-$A_{165}$b, principalmente presente en las células endoteliales.

De acuerdo con los resultados clínicos (14,25) y experimentales previos, una concentración circulante elevada del factor VEGF-$A_{165}$b podría ralentizar la tendencia endógena hacia la recuperación espontánea de la m icrocirculación y por ende de una correcta perfusión microvascular. De hecho, cuando se utilizó un ensayo in vitro de diferenciación de células endoteliales, el bloqueo del VEGF-$A_{165}$b aumentó la capacidad angiogénica del suero de los pacientes con IAMEST (25). Por lo tanto, el siguiente paso fue investigar si el bloqueo funcional del VEGF-$A_{165}$b, mediante la administración de un anticuerpo neutralizante de la función en ambos modelos experimentales de IAM, tenía efectos beneficiosos y, en consecuencia, podría suponer el primer paso para descubrir una nueva y prometedora opción terapéutica para acelerar la neoangiogénesis en el área infartada.

En este contexto, se observó que el bloqueo de la actividad del VEGF-$A_{165}$b en ratones sometidos a 45 minutos de isquemia seguido de 21 días de reperfusión coronaria aumentaba considerablemente la densidad de los capilares en el tejido dañado, disminuía el tamaño del infarto y mejoraba la función sistólica. No obstante, no se observaron estos efectos favorables en el modelo de IAM no reperfundido. Según estos resultados in vivo, el VEGF-$A_{165}$b podría ser un prometedor tratamiento complementario a la reperfusión para disminuir aún más el tamaño del infarto y el daño microvascular.

## CONCLUSIONES

La isoforma anti-angiogénica VEFG-$A_{165}$b está elevada a nivel miocárdico y sérico en modelos experimentales de IAM. Su neutralización in vivo promueve la angiogénesis, reduce el tamaño del infarto y mejora la función sistólica siempre que se permita la reperfusión coronaria. La modulación farmacológica de VEGF-$A_{165}$b podría representar una nueva potencial terapia co-adyuvante a la reperfusión coronaria en el contexto del IAM.

## REFERENCIAS

1. OMS: The World Health Report 2004 – Changing History. 20014:120-4.

2. van Kranenburg M, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7:930-9.

3. Niccoli G, et al. Myocardial no-reflow in humans. J Am Coll Cardiol. 2009;54:281-92.

4. Rios-Navarro C, et al. Microvascular Obstruction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Looking Back to Move Forward. Focus on CMR. J Clin Med. 2019;8:1805.

5. Apte RS, et al. VEGF in signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. Cell. 2019;176:1248-64.

6. Hashimoto E, et al. Rapid induction of vascular endothelial growth factor expression by transient ischemia in rat heart. Am J Physiol. 1994:267:H1948-54.

7. Banai S, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor expression induced by myocardial ischaemia: implications for coronary angiogenesis. Cardiovasc. Res. 1994:28:1176-9.

8. Lee SH, et al. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction. N Engl J Med. 2000:342:626-33.

9. Rios-Navarro C, et al. Coronary Serum Obtained After Myocardial Infarction Induces Angiogenesis and Microvascular Obstruction Repair. Role of Hypoxia-inducible Factor-1A. Rev Esp Cardiol. 2018;71:440-9.

10. Bates DO, et al. VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, is down-regulated in renal cell carcinoma. Cancer Res. 2002;62:4123-31.

11. Ved N, et al. Vascular endothelial growth factor-A165b ameliorates outer-retinal barrier and vascular dysfunction in the diabetic retina. Clin Sci. 2017;131:1225-43.

12. Kikuchi R, et al. An antiangiogenic isoform of VEGF-A contributes to impaired vascularization in peripheral artery disease. Nat Med. 2014;20:1464-71.

13. Ganta VC, et al. VEGF165b modulates endothelial VEGFR1-STAT3 signaling pathway and angiogenesis in human and experimental peripheral arterial disease. Circ Res. 2017;120:282-95.

14. Rios-Navarro C, et al. Role of antiangiogenic VEGF-A165b in angiogenesis and systolic function after reperfused

myocardial infarction. Rev Esp Cardiol. 2021;74:131-9.

15. Ibáñez B, et al. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. J Am Coll Cardiol. 2015;65(14):1454-71.

16. Niccoli G, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2016;37(13):1024-33.

17. Bodí V, et al. Evolution of 5 cardiovascular magnetic resonance-derived viability indexes after reperfused myocardial infarction. Am Heart J. 2007;153(4):649-55.

18. Loor G, et al. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. Cell Death Differ. 2008;15(4):686-90.

19. Cochain C, et al. Angiogenesis in the infarcted myocardium. Antioxid Redox Signal. 2013;18(9):1100-13.

20. Ferrara N, et al. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669-76.

21. Qiu Y, et al. The anti-angiogenic isoforms of VEGF in health and disease. Biochem Soc Trans. 2009;37(Pt 6):1207-13.

22. Rennel ES, et al. Therapeutic potential of manipulating VEGF splice isoforms in oncology. Future Oncol. 2009;5(5):703-12.

23. Karsten MM, et al. VEGF-A165b levels are reduced in breast cancer patients at primary diagnosis but increase after completion of cancer treatment. Sci Rep. 2020;10(1):3635.

24. Beazley-Long N, et al. VEGF-A165b is an endogenous neuroprotective splice isoform of vascular endothelial growth factor A in vivo and in vitro. Am J Pathol. 2013;183(3):918-29.

26. Hueso L, et al. Dynamics and implications of circulating anti-angiogenic VEGF-A165b isoform in patients with ST-elevation myocardial infarction. Sci Rep. 2017 Aug 30;7(1):9962.


SOCIEDAD
VALENCIANA DE
CARDIOLOGÍA