

11205

76

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CLÍNICA DE TRASPLANTES**

**PARÁMETROS DE FUNCION DIASTÓLICA Y PROCOLÁGENO III
EN RESPUESTA A ESPIRONOLACTONA EN PACIENTES CON
DAÑO MIOCÁRDICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA

DR. PERICLES MARTÍNEZ PÉREZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ASESOR:

DR. MARTÍN HORACIO GARRIDO GARDUÑO

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

11205

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

DR. RUBÉN ARGÜERO SÁNCHEZ

DIRECTOR

DR. JUAN CARLOS NECOECHEA ALVA

JEFE DE DIV. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ALONSO PEÑA GONZÁLEZ

SUBJEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



HOSP. DE CARDIOLOGIA
C.M.N. SIGLO XXI
DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA

TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DR. HECTOR ARIZA ANDRACA

ADJUNTO DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA

DR. MARTÍN HORACIO GARRIDO GARDUÑO

ASESOR



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

2002

RESUMEN: La insuficiencia cardiaca se considera en la actualidad una epidemia. Tiene una prevalencia del 10 % en la población mundial y su mortalidad es comparable a la de algunos tipos de cáncer. Dicha mortalidad ha disminuido del 30 % al 16 % en las últimas décadas gracias al advenimiento de medicamentos como digoxina, warfarina, nitratos, amiodarona e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. A partir del estudio RALES se ha agregado la espironolactona ya que demostró que reduce en un 30 % la mortalidad, observándose respuesta similar en pacientes isquémicos y no isquémicos.

El objetivo del estudio es comparar los parámetros de función diastólica mediante ecocardiografía en pacientes con cardiomiopatía dilatada de origen isquémico vs no isquémico, antes y después de tratamiento con espironolactona y establecer su relación con la reducción de los niveles de procolágeno tipo III (PIIINP).

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio de comparación de grupos, longitudinal, prospectivo, tipo panel antes-después. Se incluyeron en el estudio pacientes con daño miocárdico que se dividieron en 2 grupos: El grupo 1 con diagnóstico de cardiomiopatía dilatada y el grupo 2: pacientes con daño miocárdico de origen isquémico. A su vez el grupo 1 se subdividió de acuerdo a la presencia o no de falla ventricular derecha por ventriculografía radioisotópica. El grupo 1A pacientes con falla ventricular izquierda, y el grupo 1B, con falla biventricular. En todos los pacientes se realizaron mediciones ecocardiograficas de parámetros de función diastólica y determinación de niveles séricos de procolágeno III, antes y después de tratamiento con 25 mg / día de espironolactona por 8 semanas. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas de estadística no paramétrica. Todos los pacientes recibieron tratamiento convencional para insuficiencia cardiaca pero que incluyó IECA por más de 6 meses.

RESULTADOS: un total de 33 pacientes participaron en el estudio, divididos en 3 grupos. La edad promedio para el grupo 1A fue 42 años; grupo 1B: 46 años; grupo 2: 54 años. Fueron 24 hombres y 9 mujeres, en el grupo 1 A: 8 hombres y 4 mujeres. 1B: 7 hombres y 4 mujeres y en el grupo 2 ((isquémicos), 9 hombres y 4 mujeres. No hubo diferencias basales en los grupos. En la comparación del universo antes-después, hubo mejoría significativa de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), y del TRIVI de: 25.76 ± 7.02 a 30.42 ± 9.44 ($p = 0.006$ IC95%) y 0.1015 ± 0.034 a 0.1344 ± 0.048 ($p = 0.003$ IC95%) respectivamente. Al realizar el análisis por grupos se observó mejoría significativa en el grupo 1A de $9.09 \pm 8.1\%$ ($p = 0.008$) y no en los otros grupos: 1B de 1.0 ± 9 ($p=NS$) y en el grupo 2 de 3.8 ± 8 ($p=NS$). Para el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI) se observó mejoría en el grupo 1A 0.090 ± 0.03 a 0.1498 ± 0.06 ($p = 0.045$); y no en los demás grupos. En el universo se comparó la respuesta de disminución del PIIINP en más del 10%, observándose que la FEVI se incrementó de 26.17 ± 7.29 a 42.83 ± 8.7 y el TRIVI incrementó de 0.1039 ± 0.03 a 0.1412 ± 0.05 segundos ($p = 0.008$ y 0.019 respectivamente). No hubo diferencias con relación a los demás patrones evaluados como FEVD, TD (tiempo de desaceleración) y la relación E/A. En los pacientes en que disminuyó el PIIINP >15%, se observó incremento de la FEVI de 25.69 ± 7.39 a $32.75 \pm 10.65\%$ ($p = 0.012$) e incremento en el TRIVI de 0.1003 ± 0.03 a 0.1412 ± 0.05 seg. ($p = 0.020$). No hubo diferencias en los otros parámetros analizados.

CONCLUSIONES: El uso de espironolactona en pacientes con daño miocárdico, presenta diferentes respuestas de acuerdo a la etiología y funcionalidad del ventrículo derecho. La mejoría en los parámetros de función diastólica evaluados por ecocardiografía, es observable desde las 8 semanas de tratamiento con espironolactona en el grupo con cardiomiopatía dilatada sin FVD traduciéndose en mejoría de la función mecánica del corazón. Finalmente, la reducción en los niveles de PIIINP por la espironolactona se asocia con la mejoría tanto de la función ventricular izquierda como del tiempo de relajación isovolumétrica.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca en la actualidad se considera como una epidemia debida a su alta prevalencia 18 % en la población mundial octogenaria y a que se duplica cada década a partir de los 35 años (1)

La presencia de enfermedades como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y la cardiopatía isquémica son adyuvantes de la enfermedad.

La prevalencia en los EU. es de 2 – 3 millones de pacientes mayores de 65 - años(2) La recurrencia a los 5 años es del 65 %, con una mortalidad del 75 % para hombres y 62% para mujeres (3) La mortalidad en la clínica de transplantes del Centro Médico Nacional Siglo XXI es de 46% a 18 meses.

La evolución del tratamiento incluye digoxina nitratos(6) En 1950 se descubre la aldosterona (electrocortina) y a su antagonista, la espironolactona, frenándose las investigaciones por el descubrimiento de los IECA en la década de los 80^a predominando el concepto de sistema renina-angiotensina-aldosterona, dónde por bloqueo de la angiotensina II se inhibía la producción final de aldosterona(8) En 1981 se establece por Staessen el concepto de “escape” de aldosterona ante el bloqueo prolongado de la angiotensina II secundario al tratamiento prolongado con IECA y sus efectos deletéreos de retención de sodio, edema, pérdida de magnesio, potasio, disfunción endotelial, alteraciones de la compliancia arterial y además de la relación que existe entre los niveles de procolágeno I y III con la fibrosis miocárdica en dónde se tiene la posibilidad de mediciones séricas para el P III no así para P I, y los resultados del estudio RALES con reducción de un 30% de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con espironolactona

La ecocardiografía se utiliza para evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo mediante doppler. Si la presión de llenado del ventrículo izquierdo se eleva como sucede en la IC, entonces los patrones de velocidad de entrada al VI cambian de forma dramática, aumentando la velocidad protodiastólica con incremento de la velocidad de la onda E y reducción en la velocidad de la onda A transformando el patrón de flujo en el ventrículo izquierdo debido a la anomalía funcional de éste⁽²⁵⁾

El llenado diastólico está influido por múltiples factores, como los son, distensibilidad ventricular, relajación, función sistólica, condiciones de carga y enfermedad pericárdica.

La ecocardiografía es un método eficaz en la evaluación de la función diastólica del VI, asumiendo datos clínicos basados en el patrón de llenado por medio del doppler. Los parámetros de función diastólica que se pueden evaluar mediante la ecocardiografía son: tiempo de relajación isovolumétrica, tiempo de desaceleración, relación E/A, patrón de llenado, dP/dt.

El objetivo del estudio fue comparar los parámetros de función diastólica mediante ecocardiografía en pacientes con daño miocárdico antes y después del tratamiento con espironolactona y establecer su relación con la reducción de los niveles de PIII.

MATERIAL Y MÉTODOS: Población de estudio: El periodo de inclusión de los pacientes de la clínica de trasplantes del Hospital de cardiología del CMN S XXI fue del 1 de julio al 1 de nov del 2001. Se incluyeron en el estudio un total de 33 pacientes con función ventricular izquierda $\leq 40\%$, divididos en 2 grupos:

El grupo 1 correspondió a pacientes con cardiomiopatía dilatada; el grupo 2 fueron pacientes isquémicos con daño miocárdico severo. El grupo 1 a su vez se subdividió de acuerdo a la presencia o no de falla ventricular derecha; 1A pacientes con falla ventricular izquierda; grupo 1B pacientes con falla biventricular. Criterios de inclusión al estudio: pacientes de ambos sexos, edad entre 15 y 60 años, diagnóstico de cardiomiopatía dilatada con y sin FVD, o isquémica con daño ventricular izquierdo FE menor o igual a 40 %. Para el VD (ventrículo derecho) FE menor de 35 %, tratamiento convencional de insuficiencia cardiaca con IECA por más de 6 meses.

Exclusión: cardiomiopatías con etiología claramente identificada, valvular o hipertensiva.

Aquellos con ingesta crónica de espironolactona. Enfermedades sistémicas como como insuficiencia renal primaria, niveles de creatinina mayores a 2.5 mg/dl. Hipercalemia mayor de 5.5 meq/dl. Insuficiencia hepática, y aquellos paciente en los que la muestra sanguínea no cumplió las especificaciones de la técnica. Y los que no otorgaron el consentimiento por escrito. En todos los pacientes se realizaron mediciones ecocardiográficas de parámetros de función diastólica y determinaciones séricas de procolágeno III(PIIINP) antes y después del tratamiento con 25 mg de espironolactona por 8 semanas. Los parámetros de función diastólica fueron: tiempo de relajación isovolumetrica(TRIV), tiempo de desaceleración(TD), relación E/A y patrón de llenado diastólico.

Se consideró mejoría en cada una de las mediciones cuando se encontraban con las siguientes características:

CON
FALLA DE ORIGEN

Patrón de llenado: Se consideró mejoría cuando la determinación basal varió en la segunda determinación de patrón 1 o 3 a un patrón tipo 2.

El tiempo de relajación isovolumetrica se consideró como mejoría cuando éste se aproximó a parámetros normales establecidos en 76 ± 13 para mayores de 40 años ó 69 ± 12 en menores de 40 años.

En el tiempo de desaceleración se empleó el mismo criterio que para TRIVI con los parámetros establecidos en: 160-240.

La relación de onda E/A: Se consideró mejoría en aquellos pacientes que se encontraron en límites normales o variaron su relación E/A a valores cercanos a 1.2-1.5. En la clasificación de los grupos se empleó la ventriculografía radioisotópica para establecer la función ventricular izquierda y derecha al inicio del estudio.

Para la evaluación de cada uno de los parámetros de mejoría se utilizaron variables dicotómicas, 1= mejoría y 2 = no-mejoría. Se realizó determinaciones séricas de PIIINP antes y después de la administración de 25 mg / día de espironolactona. Para el control del riesgo de hipercalemia por la espironolactona se realizaron determinaciones séricas a las 0, 4, y 8 semanas de tratamiento.

En el análisis estadístico utilizamos promedios, desviación estándar, mediana y porcentajes. La estadística inferencial por medio de pruebas de estadística no paramétrica, mediante la prueba de Wilcoxon para la comparación de variables continuas dependientes y prueba de Chi-cuadrada para variables nominales con un nivel de alfa de 0.05, beta de 0.2 y nivel de significancia de $p < 0.05$.

Tipos de estudio: Estudio de comparación de grupos, longitudinal, prospectivo tipo panel antes-después.

La ecocardiografía se utiliza para evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo mediante doppler. Si la presión de llenado del ventrículo izquierdo se eleva como sucede en la IC, entonces los patrones de velocidad de entrada al VI cambian de forma dramática, aumentando la velocidad protodiastólica con incremento de la velocidad de la onda E y reducción en la velocidad de la onda A transformando el patrón de flujo en el ventrículo izquierdo debido a la anomalía funcional de éste⁽²⁵⁾

El llenado diastólico está influido por múltiples factores, como los son, distensibilidad ventricular, relajación, función sistólica, condiciones de carga y enfermedad pericárdica.

La ecocardiografía es un método eficaz en la evaluación de la función diastólica del VI, asumiendo datos clínicos basados en el patrón de llenado por medio del doppler. Los parámetros de función diastólica que se pueden evaluar mediante la ecocardiografía son: tiempo de relajación isovolumétrica, tiempo de desaceleración, relación E/A, patrón de llenado, dP/dt.

El objetivo del estudio fue comparar los parámetros de función diastólica mediante ecocardiografía en pacientes con daño miocárdico antes y después del tratamiento con espironolactona y establecer su relación con la reducción de los niveles de PIII.

MATERIAL Y MÉTODOS: Población de estudio: El periodo de inclusión de los pacientes de la clínica de trasplantes del Hospital de cardiología del CMN S XXI fue del 1 de julio al 1 de nov del 2001. Se incluyeron en el estudio un total de 33 pacientes con función ventricular izquierda $\leq 40\%$, divididos en 2 grupos:

El grupo 1 correspondió a pacientes con cardiomiopatía dilatada; el grupo 2 fueron pacientes isquémicos con daño miocárdico severo. El grupo 1 a su vez se subdividió de acuerdo a la presencia o no de falla ventricular derecha; 1A pacientes con falla ventricular izquierda; grupo 1B pacientes con falla biventricular. Criterios de inclusión al estudio: pacientes de ambos sexos, edad entre 15 y 60 años, diagnóstico de cardiomiopatía dilatada con y sin FVD, o isquémica con daño ventricular izquierdo FE menor o igual a 40 %. Para el VD (ventrículo derecho) FE menor de 35 %, tratamiento convencional de insuficiencia cardiaca con IECA por más de 6 meses.

Exclusión: cardiomiopatías con etiología claramente identificada, valvular o hipertensiva.

Aquellos con ingesta crónica de espironolactona. Enfermedades sistémicas como como insuficiencia renal primaria, niveles de creatinina mayores a 2.5 mg/dl. Hipercalcemia mayor de 5.5 meq/dl. Insuficiencia hepática, y aquellos paciente en los que la muestra sanguínea no cumplió las especificaciones de la técnica. Y los que no otorgaron el consentimiento por escrito. En todos los pacientes se realizaron mediciones ecocardiográficas de parámetros de función diastólica y determinaciones séricas de procolágeno III(PIIINP) antes y después del tratamiento con 25 mg de espironolactona por 8 semanas. Los parámetros de función diastólica fueron: tiempo de relajación isovolumetrica(TRIV), tiempo de desaceleración(TD), relación E/A y patrón de llenado diastólico.

Se consideró mejoría en cada una de las mediciones cuando se encontraban con las siguientes características:

CON
FALLA DE ORIGEN

Patrón de llenado: Se consideró mejoría cuando la determinación basal varió en la segunda determinación de patrón 1 o 3 a un patrón tipo 2.

El tiempo de relajación isovolumetrica se consideró como mejoría cuando éste se aproximó a parámetros normales establecidos en 76 ± 13 para mayores de 40 años ó 69 ± 12 en menores de 40 años.

En el tiempo de desaceleración se empleó el mismo criterio que para TRIVI con los parámetros establecidos en: 160-240.

La relación de onda E/A: Se consideró mejoría en aquellos pacientes que se encontraron en límites normales o variaron su relación E/A a valores cercanos a 1.2-1.5. En la clasificación de los grupos se empleó la ventriculografía radioisotópica para establecer la función ventricular izquierda y derecha al inicio del estudio.

Para la evaluación de cada uno de los parámetros de mejoría se utilizaron variables dicotómicas, 1= mejoría y 2 = no-mejoría. Se realizó determinaciones séricas de PIIINP antes y después de la administración de 25 mg / día de espironolactona. Para el control del riesgo de hipercalemia por la espironolactona se realizaron determinaciones séricas a las 0, 4, y 8 semanas de tratamiento.

En el análisis estadístico utilizamos promedios, desviación estándar, mediana y porcentajes. La estadística inferencial por medio de pruebas de estadística no paramétrica, mediante la prueba de Wilcoxon para la comparación de variables continuas dependientes y prueba de Chi-cuadrada para variables nominales con un nivel de alfa de 0.05, beta de 0.2 y nivel de significancia de $p < 0.05$.

Tipos de estudio: Estudio de comparación de grupos, longitudinal, prospectivo tipo panel antes-después.

RESULTADOS:

Entre julio a octubre de año 2001 se asignaron 33 pacientes para ingresar al estudio.

Los 33 pacientes con daño miocárdico y FEVI <40 % cumplieron estrictamente con los criterios de inclusión para el estudio, con mediciones basales y al término del estudio. Todos los pacientes recibieron tratamiento médico convencional para insuficiencia cardíaca, mismo que incluía inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por lapso mínimo de 6 meses y a todos se agregó espironolactona a dosis de 25 mg / día, durante las 8 semanas de seguimiento. Se formaron 2 grupos: el grupo 1 con 22 pacientes; el grupo 2 con 11 pacientes: El grupo 1 se subdividió en: el grupo 1A correspondió a pacientes con Cardiomiopatía dilatada con falla ventricular izquierda; el grupo 1B a pacientes con falla biventricular (FEVI): <40%, FVD<35%); el grupo 2 con daño miocárdico de origen isquémico. Las características de cada grupo se detallan en la tabla 1.

	Grupo 1A	Grupo 1B	Grupo 2	P
n	11	11	11	NS *
Masculinos	8	7	9	NS *
Femeninos	3	4	2	NS *
Edad	42 (18.08)	46 (13.09)	54 (11.39)	NS *
Talla	1.66(0.1223)	1.62(8,44)	1.66(0.1142)	NS *
Peso	72.0 (14.04)	69.50 (11.86)	67.9 (8.46)	NS *

TABLA 1. Características por grupos.

* prueba de Kruskal-wallis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El seguimiento de pacientes a 8 semanas fue del 100 %. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en ellos tuvo un mínimo de 19%, máximo de 22% y la mejoría en el total de pacientes fue de 4.6 ± 9.0 ($p = NS$).

En las variables de función diastólica medidas por ecocardiografía, se observó que para la FEVI y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI) hubo mejoría significativa posterior al tratamiento.

DIFERENCIAS ANTES-DESPUÉS DEL UNIVERSO

	FEVI	FEVD	TD	TRIVI	E/A
antes	25.76 \pm 7.02	41.27 \pm 9.77	0.135 \pm 0.07	0.1015 \pm 0.034	1.778 \pm 0.99
después	30.42 \pm 9.44	43.45 \pm 9.06	0.117 \pm 0.07	0.1344 \pm 0.048	1.770 \pm 1.05
p	*0.006	0.191	0.131	*0.003	0.926

*Prueba de Wilcoxon

TABLA 2. Mejoría del universo de trabajo para variables de función diastólica antes y después de la administración de espironolactona.

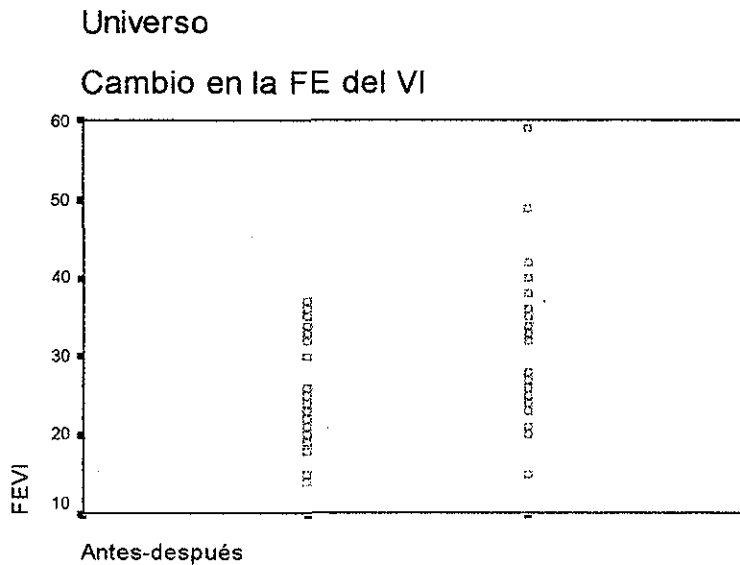


GRAFICO 1. Cambios en la función ventricular izquierda antes-después del universo

En el análisis por grupos de pacientes, se observó mejoría de la función ventricular izquierda en el grupo 1A: 9.09 ± 8 ($p = 0.008$); grupo 1B la mejoría fue de $1 \% \pm 9$ ($p = NS$) y para el grupo 2 de 3.8 ± 8 ($p = NS$).

Los valores de la función ventricular izquierda para cada grupo antes y después del inicio de espironolactona se especifican en la tabla 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FEVI	Grupo 1A	Grupo 1B	Grupo 2
antes	27.36 \pm 6.34	26.27 \pm 6.6	23.64 \pm 8.07
después	36.45 \pm 11.1	27.36 \pm 7.6	27.45 \pm 6.5
Mejoría	9.09 \pm 8.1	1.0 \pm 9	3.8 \pm 8
p	0.008	NS	NS

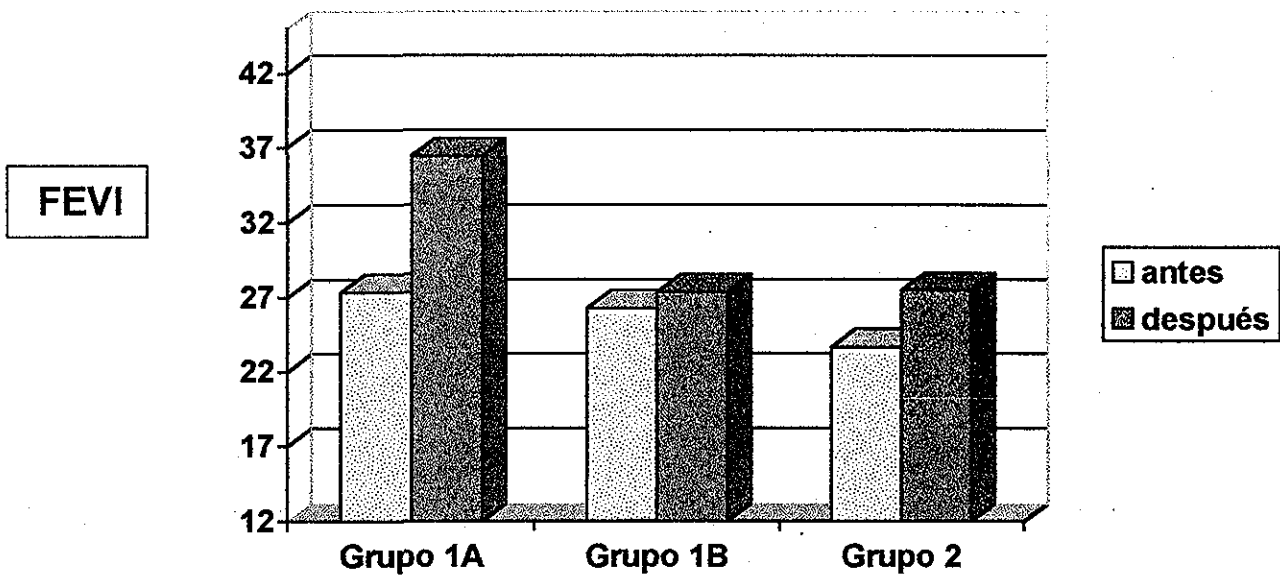
* Prueba de Wilcoxon para datos apareados

TABLA. 3. Modificación de la función ventricular izquierda por grupos de pacientes antes-después.

Se describe a continuación mediante gráfico la modificación de la FEVI con el tratamiento.

GRAFICO 2 Relación de la función ventricular izquierda antes-después por grupo.

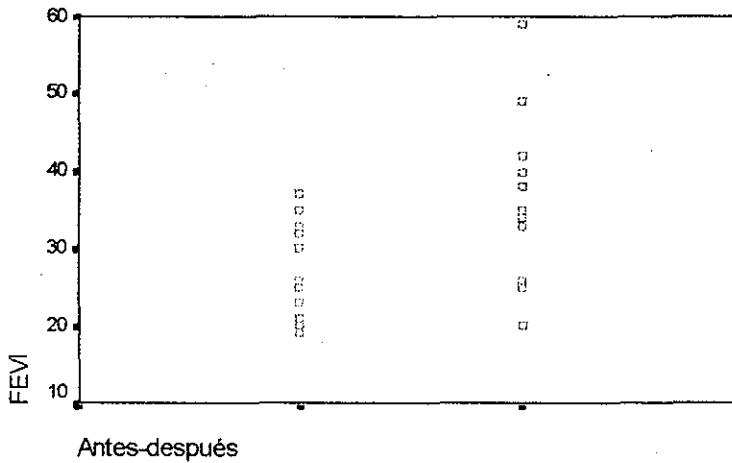
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Grupo CMD

Falla ventricular izquierda

Grupo 1A



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfico 3 . Mejoría de la FEVI del grupo 1 A antes-después

En el análisis del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI) para el universo hubo diferencias con un IC del 95% que se muestran en la tabla 4.

Tiempo de relajación isovolumétrica	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
antes	0.09 \pm 0.03	0.009 \pm 0.036	0.1080 \pm 0.03
después	0.1498 \pm 0.06	0.131 \pm 0.04	0.122 \pm 0.033
P	* 0.045	0.142	0.114

- Prueba de Wilcoxon para datos apareados.

TABLA 4. Modificación de valores del TRIVI por grupos antes-después y su mejoría.

En la siguiente grafica se muestra la mejoría del grupo 1 A en relación a TRIVI

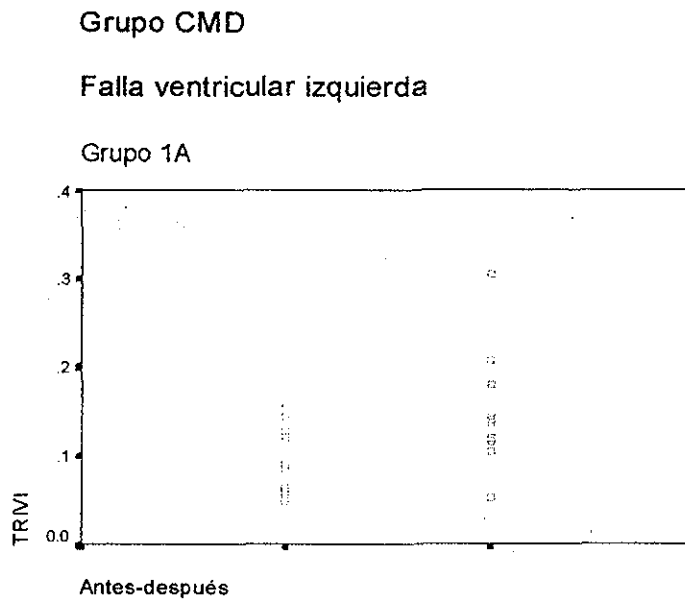


Gráfico 4. Mejoría del TRIVI en el grupo 1 A antes-después

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuando se comparó la correlación de los resultados obtenidos por grupo con la reducción en los niveles de PIIINP, un total de 18 pacientes disminuyeron a 10 % los niveles de pro-colágeno (54%), con una diferencia significativa para FEVI y TRIVI. Tabla 5

	Mejoría		n	promedio	DS	mínimo	máximo	p
FEVI	SI	antes	18	26.17	7.29	17	37	
	SI	después	18	32.8	10.01	20	59	*0.008
	NO	antes	15	25.27	6.9	14	36	
	NO	después	15	27.47	8.06	15	40	NS
TRIVI	SI	antes	18	0.1039	0.03	0.05	0.16	
	SI	después	18	0.1412	0.05	0.052	0.304	*0.019
	NO	antes	15	0.09	0.03	0.06	16	
	NO	después	15	0.126	0.04	0.036	0.208	NS

*Prueba de Wilcoxon para datos apareados.

TABLA 5. Valores de la función ventricular izquierda (FEVI) y tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI) en pacientes que presentaron reducción del 10 % en los niveles de procolágeno.

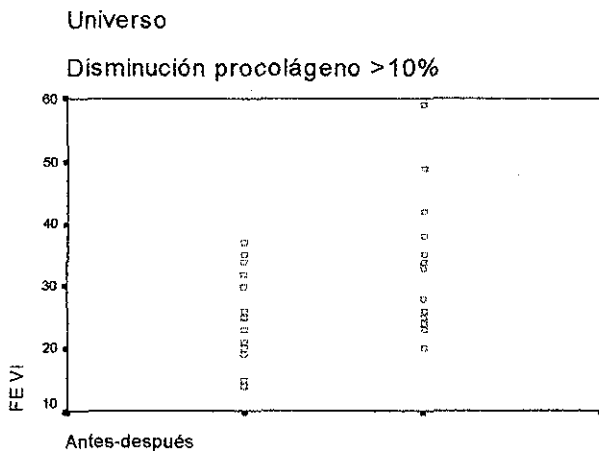


Gráfico. 5 Mejoría de la FEVI en relación con reducción > 10 % de los niveles de Procolágeno

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSO

Disminución de procolágeno >10%

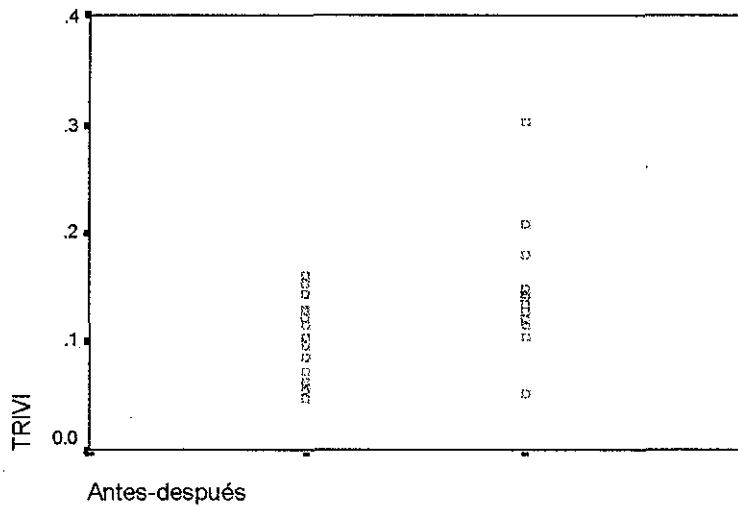


Gráfico 6. Mejoría del TRIVI en correlación a la disminución del PIINP >10%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El grupo de pacientes que redujo los niveles de PIINP >15 %, fueron 16 (48%), con diferencia significativa en el TRIVI ($p = 0.02$, IC 95%) y para la FEVI ($p = 0.012$ con IC 95%). Los valores se muestran en la tabla 6.

	Mejoría PIINP		n	promedio	DS	mínimo	máximo	p
FEVI	SI	antes	16	25.69	7.39	14	37	
	SI	después	16	32.75	10.65	20	59	*0.012
	NO	antes	17	25.82	6.88	14	36	
	NO	después	17	28.24	7.85	15	40	NS
TRIVI	SI	antes	16	0.1003	0.03	0.05	0.150	
	SI	después	16	0.141	0.054	0.52	0.304	*0.020
	NO	antes	17	0.1027	0.035	0.06	0.16	
	NO	después	17	0.128	0.042	0.036	0.208	NS

TABLA. 6. Función ventricular izquierda y tiempo de relajación isovolumétrica en pacientes con reducción de 15% en los niveles de procolágeno III.

CONCLUSIONES:

- 1) El uso de espironolactona en pacientes con daño miocárdico, presenta diferentes respuestas de acuerdo a la etiología y funcionalidad del ventrículo derecho.
- 2) La mejoría en los parámetros de función diastólica evaluado por ecocardiografía, se observó a las 8 semanas en el grupo de pacientes con cardiomiopatía dilatada sin falla ventricular derecha, traduciéndose en mejoría en la función mecánica del corazón.

	Mejoría PIINP		n	promedio	DS	mínimo	máximo	p
FEVI	SI	antes	16	25.69	7.39	14	37	
	SI	después	16	32.75	10.65	20	59	*0.012
	NO	antes	17	25.82	6.88	14	36	
	NO	después	17	28.24	7.85	15	40	NS
TRIVI	SI	antes	16	0.1003	0.03	0.05	0.150	
	SI	después	16	0.141	0.054	0.52	0.304	*0.020
	NO	antes	17	0.1027	0.035	0.06	0.16	
	NO	después	17	0.128	0.042	0.036	0.208	NS

TABLA. 6. Función ventricular izquierda y tiempo de relajación isovolumétrica en pacientes con reducción de 15% en los niveles de procolágeno III.

CONCLUSIONES:

- 1) El uso de espironolactona en pacientes con daño miocárdico, presenta diferentes respuestas de acuerdo a la etiología y funcionalidad del ventrículo derecho.
- 2) La mejoría en los parámetros de función diastólica evaluado por ecocardiografía, se observó a las 8 semanas en el grupo de pacientes con cardiomiopatía dilatada sin falla ventricular derecha, traduciéndose en mejoría en la función mecánica del corazón.

3) La reducción de los niveles de procolágeno tipo III en 10% y 15% con el uso de espironolactona, se asocia a la mejoría tanto de la función ventricular izquierda, como del tiempo de relajación isovolumétrica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN:

Este estudio demostró que los pacientes que reciben tratamiento basado en espironolactona presentan a las 8 semanas una mejoría detectable por ecocardiografía en la función sistólica y diastólica, pero evidenciable solo en el grupo 1A o en el universo, cuando medió la disminución en los niveles séricos de PIIINP. La respuesta a la espironolactona fue diferente en los 3 grupos, con una mejor respuesta en el grupo de pacientes con Cardiomiopatía dilatada sin falla ventricular derecha. Lo que hace suponer que la funcionalidad del ventrículo derecho y la causa del daño juegan un papel importante en el comportamiento clínico de estos pacientes (17,21). Parte de este comportamiento es explicado por el mecanismo de interdependencia ventricular en combinación con la reducción de los efectos nocivos de la aldosterona, tales como el bloqueo de la recaptura neuronal de noradrenalina por la célula, reduciendo con esto la arritmogenicidad (por depleción de magnesio debido al tratamiento de la Insuficiencia cardiaca con diuréticos de asa) sobre el miocardio, pero consideramos existen otros mecanismos que intervienen, como son factores de crecimiento derivados de plaquetas, factor de crecimiento beta, así como la alteración en la permeabilidad coronaria a proteínas como B-lipoproteínas, no permiten una respuesta uniforme en los grupos estudiados siendo esta mejor en el grupo IA. (12,15,16)

3) La reducción de los niveles de procolágeno tipo III en 10% y 15% con el uso de espironolactona, se asocia a la mejoría tanto de la función ventricular izquierda, como del tiempo de relajación isovolumétrica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN:

Este estudio demostró que los pacientes que reciben tratamiento basado en espironolactona presentan a las 8 semanas una mejoría detectable por ecocardiografía en la función sistólica y diastólica, pero evidenciable solo en el grupo 1A o en el universo, cuando medió la disminución en los niveles séricos de PIIINP. La respuesta a la espironolactona fue diferente en los 3 grupos, con una mejor respuesta en el grupo de pacientes con Cardiomiopatía dilatada sin falla ventricular derecha. Lo que hace suponer que la funcionalidad del ventrículo derecho y la causa del daño juegan un papel importante en el comportamiento clínico de estos pacientes (17,21). Parte de este comportamiento es explicado por el mecanismo de interdependencia ventricular en combinación con la reducción de los efectos nocivos de la aldosterona, tales como el bloqueo de la recaptura neuronal de noradrenalina por la célula, reduciendo con esto la arritmogenicidad (por depleción de magnesio debido al tratamiento de la Insuficiencia cardiaca con diuréticos de asa) sobre el miocardio, pero consideramos existen otros mecanismos que intervienen, como son factores de crecimiento derivados de plaquetas, factor de crecimiento beta, así como la alteración en la permeabilidad coronaria a proteínas como B-lipoproteínas, no permiten una respuesta uniforme en los grupos estudiados siendo esta mejor en el grupo IA. (12,15,16)

En el estudio realizado en modelo murino por Brilla.G. Christian, reportó que las alteraciones provocadas por el aumento en los niveles de aldosterona sobre los fibroblastos cardiacos se traducen en mayor rigidez miocárdica debido a reacción de tejido fibrótico. Las ratas respondieron a la administración de espironolactona con reducción de hidroxiprolina y de la fracción de colágeno intersticial, siendo la espironolactona capaz de prevenir la fibrosis miocárdica sin modificar la presión arterial o prevenir la hipertrofia ventricular izquierda. Lo que confirma que en ese modelo murino la hipertensión arterial no se relaciona con la respuesta del tejido fibrótico⁽¹⁵⁾.

Todos nuestros pacientes presentaban trastornos severos de la función diastólica del ventrículo izquierdo por ecocardiografía, en los cuales se observó mejoría significativa en el TRIVI así como en la función ventricular izquierda en los pacientes del grupo 1A por el empleo del medicamento. Esto se asocia con la disminución de los niveles séricos de procolágeno tipo III (marcador del intercambio de colágeno en el miocardio) por el efecto de la espironolactona que bloquea los efectos de la aldosterona (fibrosis intersticial como respuesta de los fibroblastos cardiacos al estímulo prolongado de aldosterona). En estos pacientes probamos además la existencia del fenómeno de escape de aldosterona, producida por fuentes esteroideogénicas independientes del sistema renina-angotensina-aldosterona, ya que en estos pacientes se exigió de entrada, un tratamiento prolongado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, lo cual bloquea el sistema RAA y por la duración del tratamiento se corrobora el fenómeno de escape. El bloqueo por la espironolactona de los efectos de la aldosterona es la causa a la que atribuimos el efecto de la mejoría de la función

diastólica, la reducción en la rigidez miocárdica observada en los pacientes tratados con IECA y espironolactona (12,13,17,23), pero solo cuando fue mediada por la reducción del procolágeno III.

La actividad mineralocorticoide de la aldosterona regula el transporte de sodio en el riñón, glándulas salivales, sudoríparas y colon. La respuesta de las células epiteliales a la aldosterona está mediada por almacenamiento sodio-dependiente y síntesis de la bomba de sodio (11).

La actividad creciente de la aldosterona incluye a las células no-epiteliales. La elevación sostenida por más de 3 semanas de aldosterona en la circulación y la ingesta de sodio en la dieta se acompañan de proliferación de fibroblastos y subsecuentemente de remodelamiento auricular, ventricular, grandes vasos y órganos. La fibrosis perivascular puede prevenirse con la administración de la espironolactona modificando con esto las condiciones mecánicas y hemodinámicas, detectables por la mejoría de los parámetros de función diastólica por ecocardiografía (11,12,15,16). En la actualidad se sabe que la angiotensina II y la aldosterona son, per se, capaces de promover la fibrosis miocárdica.

Con relación al procolágeno tipo III, que es un péptido amino terminal cuya correlación con el colágeno tipo III del miocárdico ha sido comprobado por Kapplacher y colaboradores en los pacientes con insuficiencia cardíaca, así como la relación estrecha de los niveles de PIIINP con la sobrevida en estos pacientes (24).

En estudios realizados por Host se observó que en los pacientes que presentaron un infarto agudo del miocardio, existían niveles séricos elevados de PIIINP y tuvieron pobres resultados en su evolución clínica. Esta elevación temprana en el

infarto puede atribuirse a un efecto de reparación fibrótica en el miocardio de pacientes isquémicos. Los niveles de PIIINP se correlacionaron no solo con la masa ventricular izquierda, sino también de forma inversamente proporcional con el llenado ventricular izquierdo (15,23,24).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio concuerdan con los referidos de estudios previos, apoyando con ésto el uso de la espironolactona e IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca. Una aportación de nuestro estudio, es que el PIIINP puede ser considerado un objetivo terapéutico, ya que su disminución en >10% está relacionada a la mejoría de parámetros de función diastólica valorables por un método no invasivo, como la ecocardiografía. Así mismo, la cardiomiopatía dilatada es una entidad modelo con respecto a la funcionalidad ventricular y aunque es el grupo con mejor respuesta a la espironolactona, ésta no se mantiene cuando existe daño ventricular derecho. No sabemos si esto ocurre tan solo por ser un mayor grado de disfunción endotelial y la dosis de espironolactona no alcanza a bloquear el efecto de la aldosterona, o si el mecanismo de fibrosis tiene más componentes cuando está involucrado el ventrículo derecho. Con respecto al diferente comportamiento en las concentraciones de procolágeno III y respuesta de los parámetros de función diastólica, la etiología del daño miocárdico tiene gran influencia, por lo que debemos separar estos grupos para su estudio, a pesar de coincidir el daño ventricular ya que existen diferentes mecanismos alterados.

Referencias Bibliográficas :

- 1) National Heart Lung and Blood Institute: Morbidity and Mortality Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Disease, 1990; NHLBI, Bethesda, 1992.
- 2) Schocken D.D, Arrieta M.I, Leaverton P.E: Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301-306.
- 3) Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB: Prognostic implications of baseline ECG features and their serial changes in subject with ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-1793.
- 4) La Salud en las Américas, México. OMS, 1998:180-202.
- 5) Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1417-23.
- 6) Hope JA: Treatise on the diseases of the Heart and great Vessels. William Kidd, London, 1832.
- 7) McKenzie J: Diseases of the Heart. Oxford Medical Publications. Oxford; 1913.
- 8) Guyton A, Tratado de Fisiología Médica, Ed. Interamericana, 7ª edición, México, 900-908.
- 9) Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol.* 1981;91:457-467.
- 10) Zannad F. Aldosterone and Heart Failure. *Eur Heart J.* 1995;16 (suppl):98-102.
- 11) Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991;83:1849-1865.
- 12) Pitt B. "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1995;9:145-149.
- 13) Robledo GA, Charria DJ. Role of spironolactone in the management of hypertension: its impact on diastolic left ventricular function and cardiac structure. *Realites Cardiologiques.* 1996;99:1-5.
- 14) Hiltgen M, Gallet B, Capron MH. Régression sous spironolactone de l'hypertrophie ventriculaire gauche dans l'hypertension artérielle modérée à moyenne: étude échocardiographique de 125 cas. *Réalités Cardiologiques.* 1995;73, 1-8.
- 15) Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol.* 1993;25:563-575.
- 16) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Eng J Med.* 1999;341:709-717.
- 17) Gradman A, Prakash C. Predictors of mortality in patients with Heart Failure. *Cardiology Clinics,*1994;12:25-35.

- 18) Chikamori T, Doi Y, Yonezawa Y, Yamada M, Seo H and Ozawa T. Value of Dipyridamole Thallium-201 imaging in noninvasive differentiation of idiopathic Dilated Cardiomyopathy from coronary Artery Disease with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 1992;69:650-653.
- 19) Chokshi S, Nazari J, Mattioni T, Zheutlin T, Haffajee C and Kehoe R. Arrhythmias in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *CVR&R*, 1990, August, 55-66.
- 20) Lewis J, Dixon J, Sutton L, Chesoni S. and Curry C. Discordance in Degree of right and left Ventricular Dilation in Patients With Dilated Cardiomyopathy : Recognition and Clinical Implications. *JACC* 1993;21:649-54.
- 21) Pascal G, Millaire A, Foucher C, Nugue O, Marchandise X et al. Right ventricular Ejection Fraction is an independent predictor of Survival in patients with moderate Heart Failure. *JACC*, 1998;32:948-54.
- 22) Dell'Italia L and santamore P. Can Indices of Left Ventricular Function Be Applied to the Right Ventricle?. *Progress Cardio Dis*, 1998;40:309-324.
- 23) MacFadyen J. R. Barr S. C. Struthers D. A. Aldosterone blockade reduce vascular collagen turnover, improve heart rate and reduce early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovascular research* 1997;35:30-34.
- 24) Jensen L.T. et.al. Serum aminoterminal type III procollagen peptide reflects repair after acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;81:52-57.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN