



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

TESIS PARA TITULACION DE LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGIA

MEXICO D.F. AGOSTO 2008



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.

Dr. Mauricio Di Silvio López

Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Enrique Gómez Álvarez

Profesor Titular de Cardiología

Dr. Rogelio Robledo Nolasco

Asesor de Tesis

Dr. José Luis Aceves Chimal

Asesor de Tesis

Dr. Francisco Javier Garibay Guzmán

Autor de Tesis

**EFFECTOS DE LA TERAPIA DE RESINCRONIZACION CARDIACA SOBRE LOS
NIVELES DE PNB e IL-10 EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATIA DILATADA.**

AUTOR

DR. FRANCISCO JAVIER GARIBAY GUZMÁN

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

TUTORES

DR. ROGELIO ROBLEDO NOLASCO

JEFE DE HEMODINAMIA Y ELECTROFISIOLOGIA

DR JOSE LUIS ACEVES CHIMAL

MÉDICO ASCRITO AL SERVICIO DE CIRUGIA CARDIOVASCULAR

C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE

ISSSTE

MÉXICO D.F.

AGRADECIMIENTOS.

A mi querida esposa Sandra, por estar siempre conmigo, por formar parte de mi vida, por su apoyo incondicional. Te amo por todo.

A mis padres por estar conmigo incondicionalmente, a mis hermanos gracias.

La formación tutelar que obtuve de mis maestros para ser cardiólogo en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" fue determinante en mi vida y fue la mejor enseñanza que me han dado, la mejor lección de humanidad y superación, a todos ellos mil gracias. Gracias Dr. Gómez por la preocupación y atención siempre hacia sus residentes.

Gracias Dr. Aceves por su ayuda y formar parte de este trabajo, que lo hacen aún más valioso.

Al Dr. Robledo, por su gran apoyo e idea para la elaboración de este proyecto.

Dr. Montañó gracias por su apoyo.

A todos gracias

INDICE

Resumen.....	6
Abstract.....	8
Antecedentes.....	10
Problema.....	21
Hipótesis.....	21
Justificación.....	21
Objetivos.....	22
Diseño del Estudio.....	23
Criterios de Inclusión.....	23
Criterios de Exclusión.....	23
Criterios de Eliminación.....	23
Método.....	23
Análisis Estadístico.....	27
Resultados.....	27
Discusión.....	30
Limitaciones del Estudio.....	31
Conclusiones.....	32
Referencias bibliográficas.....	31

RESUMEN

La Insuficiencia Cardíaca crónica, es un problema de salud pública que provoca daño en los miocitos, intersticio o ambos, con el consiguiente aumento de enzimas, hormonas, marcadores inflamatorios y sustancias de estrés oxidativo. La Terapia de Resincronización Cardíaca, ha mostrado mejoría en la función ventricular izquierda, disminución de la remodelación cardíaca y mejoría de los diferentes mecanismos neuroendocrinos involucrados en esta patología.

METODO.- Se incluyeron pacientes con miocardiopatía dilatada sometidos a terapia de resincronización cardíaca entre el 1º de Enero del 2008 al 1º de Julio del mismo año. Se determinó Péptido Natriurético Cerebral e Interleucina 10, basal y a 30 días antes y después de la TRC. Los pacientes que rehusaron TRC fueron considerados como controles. Registramos la edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tabaquismo, tiempo de evolución, clase funcional, tratamiento médico, Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo y tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo. Utilizamos el paquete estadístico SPSS 16.0 para Windows, considerando significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS.- Analizamos 14 pacientes, 10 sometidos a TRC y 4 del grupo control. Del sexo masculino fueron 14 pacientes (Casos $n=6$ y Control $n=4$). Se observó mejoría en la prueba de 6 minutos y en la clase funcional en el grupo de TRC (NYHA III a I $n=6$ y de II a I $n=4$), mientras en el grupo control no se observaron cambios. Los niveles de PNB se

redujeron significativamente en el grupo de TRC ($p < 0.001$) y los niveles de IL-10 se elevaron en los casos sin observarse diferencias significativas entre los dos grupos ($p < 0.56$).

CONCLUSIONES: La TRC mejora la clase funcional, tolerancia de caminata en la prueba de los 6 minutos, disminuye los niveles de PNB y eleva los niveles de IL-10, en pacientes con miocardiopatía dilatada.

Palabras Clave: Terapia de Resincronización Cardíaca, Miocardiopatía Dilatada, PNB, IL-10

ABSTRACT

Chronic Heart Failure, is a health public problem and ending stage of all cardiopathies with damage in miocytes, interstisium or both, with consequent enhance on inflammatory enzymes, hormones, markers, stress and oxidation substances. The Resynchronization Heart therapy has enhanced as a treatment modality for ICC, with improvement in left ventricular function, cardiac remodeling and changes in neuroendocrin citocines.

METHOD. - We included patients with dilated cardiomyopathy that underwent to CRT from January to July 2008. Patients that rejected CRT were considered as control group. We determine Natriuretic Peptide Brain and Interleukin 10 basal and 30 days before and after CRT. We Registered age, sex, diabetes mellitus, systemic arterial hypertension, dislipidemic, smoking, NYHA functional class, medical treatment, left ventricular ejection fraction, Left Ventricle Diastolic Diameter and Left Venricular Isovolumetric Relaxation Time. We use statistical package SPSS 16.0 for Windows. We considered statistical significance with $p < 0.05$.

RESULTS. – We analyse 14 patients. Ten patients underwent to CTR and 4 as a control group. Female were 14 patients (Case group $n=6$ and control group $n=4$). All patients in CTR group showed improvement in NYHA functional class (NYHA III a l $n=6$ y de II a l $n=4$) and in 6 minute test, while control group did not show any change. The BNP levels

showed significant reduction in CRT group ($p < 0.001$) and IL10 elevation without significant difference between both groups.

CONCLUSIONS: The CRT improves functional class, 6 minutes test walking, reduce BNP levels and increase IL-10 levels, in patients with dilated cardiomyopathy.

Key words: Cardiac Resynchronization Therapy, Dilated Cardiomyopathy, BNP and IL-10.

PROBLEMA

Cuáles son los efectos de la Terapia de Resincronización Cardíaca sobre los niveles de PNB e IL-10 en pacientes con Cardiomiopatía Dilatada.

ANTECEDENTES

La cardiomiopatía dilatada es una disfunción del músculo cardíaco debida a una variedad de causas. Recientemente la Organización Mundial de la Salud, sugirió que las miocardiopatías deberían dividirse en dos categorías: las específicas, esto es, causadas por enfermedad isquémica, valvulares, hipertensiva e inflamatoria, y las secundarias a trastornos sistémicos, que forman un grupo específico en que la enfermedad parece estar dentro del propio miocardio: dilatada, hipertrófica, restrictiva, obliterativa y arritmogénica.¹

Los conocimientos actuales sobre la patogénesis de la miocardiopatía dilatada son incompletos y en muchos casos inexistentes, denominándose como de origen idiopático. Se tiene la impresión de que algunas de estas enfermedades son posteriores a miocarditis por infecciones de virus Coxsackie, enfermedad de Chagas, relacionadas con el consumo de alcohol, autoinmunitaria, de carácter genético ligado a DNA nuclear, DNA mitocondrial y periparto.^{1,2}

Las características histológicas y anatómicas que distinguen a la miocardiopatía dilatada son: La masa del ventrículo izquierdo casi siempre está aumentada, la cavidad del ventrículo izquierdo siempre está aumentada, el grosor de la pared ventricular izquierda está disminuido, existe fibrosis intersticial, además de que parece que los miocitos están hipertrofiados por sus características nucleares, y de hecho muchos de ellos se vuelven poliploides. Aunque está claro que existen anomalías histológicas, no todas ellas se dan en

todos los casos y estos aspectos histológicos no nos dan ninguna pista sobre la causa real de la miocardiopatía dilatada.¹

Dentro de las miocardiopatías específicas, las de origen isquémico e hipertensivo tienen mayor trascendencia e impacto. Así, en la de origen isquémico, las fases iniciales disminuyen la distensibilidad ventricular por aumento del calcio intracelular, condicionando aumento de las presiones de llenado ventricular por disfunción diastólica, que se manifiestan con síntomas de congestión y/o edema agudo de pulmón, con la peculiaridad de que el gasto cardiaco se mantiene y el tamaño de la cavidad ventricular es normal, permaneciendo aún resuelta la isquemia miocárdica o posterior a alguna maniobra de reperfusión por el fenómeno de aturdimiento celular.^{2,3}

En otro sentido, si el daño inicial es muy extenso o la reserva ventricular se encuentra disminuida por infarto previo puede existir manifestaciones de congestión y/o edema pulmonar, pero con la diferencia de que al producirse pérdida de masa contráctil existe caída del gasto cardiaco, por disfunción sistólica; si además se asocia con disminución de la presión arterial se expresa como choque cardiogénico que es la máxima expresión de la insuficiencia cardiaca.²

La hipertensión arterial sistémica, es al igual que la isquémica, una de las causas principales de miocardiopatía dilatada específica. Inicialmente se produce una disfunción diastólica, misma que está dada por alteraciones de la distensibilidad ventricular, aumentando la rigidez parietal secundaria a la pérdida de la capacidad viscoelástica de ésta. En su fase inicial esta disfunción diastólica es secundaria a la hipertrofia concéntrica

del ventrículo izquierdo por la sobrecarga de presión. Con la evolución propia de esta patología, se produce en fases tardías dilatación ventricular y pérdida o disminución importante de la función sistólica del ventrículo izquierdo, que ocasiona insuficiencia cardiaca crónica.¹

La miocardiopatía de origen valvular e inflamatoria, como la miocarditis son entidades menos comunes y de sustrato fisiopatológico similar a la de origen hipertensivo e isquémico respectivamente, por lo que no redundaremos en estas.³

La Insuficiencia Cardiaca es una de las complicaciones principales de la gran mayoría de las cardiopatías. El Comité del National Heart, Lung and blood Institute define a la Insuficiencia cardiaca como aquella que se desarrolla cuando existe una alteración de la función del corazón que provoca que éste no sea capaz de bombear la cantidad de sangre que requiere el metabolismo de los tejidos o cuando sólo lo puede hacer elevando las presiones de llenado. Esta incapacidad del corazón para bombear suficiente sangre que satisfaga la necesidad de los tejidos, puede deberse a un llenado insuficiente o a una alteración de la contracción y del llenado. Diversos mecanismos compensadores tienden a aumentar el volumen sanguíneo y a elevar las presiones de llenado, la frecuencia cardíaca y la masa cardíaca, con la finalidad de mantener la función de bomba y redistribución del flujo sanguíneo. Pese a ello la capacidad del corazón para contraerse y relajarse va disminuyendo progresivamente y la insuficiencia cardiaca tiende a empeorar.^{1,3}

La Insuficiencia Cardiaca Crónica es el resultado de una interacción compleja y progresiva entre la reducción de la función cardíaca, la activación neurohormonal

inflamatoria, genética y el deterioro de la función endotelial. Una vez establecido el daño miocárdico de cualquier origen, se activan diferentes mecanismos de adaptación a corto plazo, para mantener la función de bomba, de entre los cuales destacan, el mecanismo de Frank-Starling, en el que el aumento de la precarga ayuda a mantener la función miocárdica, por el aumento del rendimiento ventricular, esto debido a un mayor estiramiento y acortamiento de las miofibrillas. Otro mecanismo, es la activación de los sistemas neurohumorales, especialmente la liberación del neurotransmisor noradrenalina que aumenta la contractilidad miocárdica, activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona e induce otras adaptaciones neurohumorales que mantienen la presión arterial y la perfusión de los órganos vitales, mismos que provocan aumento de la actividad vasoconstrictora a nivel periférico. Un tercer mecanismo, el remodelado miocárdico con o sin dilatación de la cavidad aumenta la masa del tejido contráctil. Los dos primeros mecanismos de adaptación aparecen rápidamente, a los minutos u horas desde el comienzo de la disfunción miocárdica severa y pueden mantener el rendimiento global del corazón como bomba a niveles relativamente normales. La hipertrofia y el remodelado miocárdicos o dilatación se desarrollan de forma más lenta, a lo largo de semanas o meses, ocupando un papel importante en la adaptación a largo plazo del corazón. El equilibrio entre la respuesta del miocito y la matriz de colágeno determinará que la remodelación ventricular sea adaptativa, predominando la dilatación. Como se puede observar, la respuesta celular en la evolución de este fenómeno es muy importante, con una pérdida de miocitos que se lleva a cabo por dos mecanismos, necrosis y apoptosis.⁴

Uno de los mediadores de mayor importancia, que interactúan en este proceso de remodelación, es el estímulo neurohormonal, mediado principalmente por las catecolaminas y el sistema renina-angiotensina, principalmente por la angiotensina II. El primero, depende de los niveles de norepinefrina y tiene relación con el pronóstico del enfermo y si su estímulo persistente produce miocitólisis; en cambio la angiotensina II modifica la respuesta celular, mediante hipertrofia que al relacionarse con la liberación de factores de crecimiento influye en mantener o no el equilibrio entre el miocito y la matriz de colágeno; en el caso de perderse este proceso también deja de ser adaptativo y progresa el deterioro de la función del miocardio.⁴

Otro de los mecanismos implicados en la fisiopatología de la ICC es la disfunción endotelial, mismo que contribuyen al aumento de la vasoconstricción periférica, en parte favorecido por el aumento de sustancias vasoconstrictoras y por disminución de sustancias vasodilatadores, esto último por la disfunción endotelial. Las características de la disfunción endotelial comprenden bloqueo de la proteína $G\alpha$, disminución de la liberación de óxido nítrico, prostaciclina o factor hiperpolarizante derivado del endotelio, aumento de la liberación de endoperóxidos, incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno, aumento en la generación de endotelina I, reducción de la sensibilidad del músculo liso al óxido nítrico y a la prostaciclina. La activación del $FNT\alpha$ favorecido por la ICC, favorece la disminución del óxido nítrico y aumenta la tasa de apoptosis de miocitos.^{3,4}

Otro papel muy importante es el que juega la inflamación crónica, misma que se encuentra o actúa en la fisiopatología de numerosas dolencias cardiovasculares, sobre

todo en la cardiopatía isquémica, misma que es causa de un elevado porcentaje de nuevos casos de insuficiencia cardiaca crónica.¹⁻⁴ La diabetes mellitus junto con la cardiopatía isquémica confluyen en el papel que desempeñan los PPAR (receptores activados de peroxisomas). Estos receptores nucleares de hormonas esteroideas actúan como factores de transcripción activados por ligandos que controlan la expresión de genes diana específicos, que a su vez regulan diversas funciones celulares. Mismos que forman parte de la transcripción nuclear de la aterosclerosis, principalmente el PPAR-gamma, el cual puede producir la inflamación de la placa.⁴

Recientemente se han visto implicados, muchos más citocinas proinflamatorias, mismas que actualmente están sujetas a estudios. Sin embargo, la capacidad de estos mecanismos para mantener la función cardíaca en presencia de sobrecarga hemodinámica es limitada, y si ésta continúa, acaba siendo perjudicial.^{1,4}

En la Insuficiencia cardiaca no sólo se observa daño a nivel del miocito, sino que también se ven implicados alteraciones genéticas, neurohumorales, inflamatorias y cambios bioquímicos en el intersticio cardiaco, con el consiguiente incremento de enzimas, hormonas, sustancias biológicas y otros biomarcadores del estrés cardiaco y del malfuncionamiento de este.⁴

Morrow and Lemos,⁵ señalan 3 criterios para el uso de los diferentes biomarcadores a nivel clínico:

Primero: Que sea seguro, repetitivo, que sea aplicado en la clínica y de costo razonable.

Segundo: Que los diferentes biomarcadores aporten información en las diferentes patologías cardíacas.

Tercero: Que los diferentes niveles de los biomarcadores nos ayuden a tomar decisiones médicas a favor del paciente.

Las citocinas comprenden un amplio grupo de proteínas o glicoproteínas que poseen la capacidad de modular la actividad funcional de las células individuales y de los tejidos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Las citocinas son moléculas de bajo peso molecular, normalmente entre 15-30 KDa, constituidas por 120 a 180 aminoácidos.⁵ La expresión de las distintas citocinas está estrictamente regulada, siendo necesaria la activación celular para que se produzcan citocinas en cantidades suficientes como para ejercer sus efectos biológicos.⁵ Estas citocinas, tienen efecto autócrino y parácrino. Es difícil establecer una clasificación de las diferentes citocinas, debido al alto grado de pleiotropismo, más se describen 3 grupos para su mejor comprensión⁵:

1. Citocinas implicadas en el crecimiento y diferenciación hematopoyética.
2. Citocinas implicadas en la respuesta inmune innata.
3. Citocinas generadas durante respuestas inmunes adaptativas.

En relación a la respuesta inflamatoria, algunas citocinas favorecen el desarrollo de la misma (citocinas proinflamatorias), mientras que otras provocan un efecto depresor de la inflamación (citocinas inmunosupresoras). Las del primer grupo son producidas principalmente por monocitos y macrófagos activados durante las respuestas inmunes

innatas, aunque también pueden ser producidos por linfocitos activados. Las principales citocinas que participan en el proceso de inflamación son la IL1, IL6, FNT α e interferon gamma, así como algunos miembros de la familia de las quimocinas.⁶

La Proteína C Reactiva (PCR), es una proteína plasmática de fase aguda, producida por el hígado y por los adipocitos, forma parte de la familia de las pentraxinas y es miembro de los reactantes de fase aguda, aumentando en forma importante en procesos inflamatorios sistémicos. Análisis multivariados indican que el incremento de la Proteína C reactiva es un predictor independiente de eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.⁷

En el estudio Framingham,⁸ la PCR, FNT α e IL6 se identificaron en pacientes con riesgo alto de falla cardiaca y en otros estudios³, se han observado en niveles aumentados en pacientes con Insuficiencia Cardiaca Crónica y su implicación pronóstica a corto y largo plazo, además de observarse disminución de estos posterior a la TRC.

En 1990 Levine,⁹ describe la elevación de FNT α , IL1,6 y 18 en pacientes con ICC y su expresión asociada con efectos deletéreos sobre la función ventricular izquierda y aceleración de la insuficiencia cardiaca. El FNT α se ha asociado con dilatación del ventrículo izquierdo y la IL6 provoca hipertrofia del miocito³. Estas mismas citocinas aumentan la expresión de metaloproteinasas,, además de que se han identificado múltiples funciones fisiopatológicas del FNT α , mediada por receptores tipo 1 y 2, mismos que se han identificado en miocardio, macrófagos y células endoteliales; las formas solubles de estos receptores han sido identificadas en el suero y orina de los pacientes con

cardiopatía dilatada¹⁰. Por el contrario, la IL-10, una citocina antiinflamatoria, suprime o disminuye la síntesis de citocinas inflamatorias, particularmente el FNT α , además de la IL-6.^{10, 11} El Fas (APO1) juega un importante rol en la progresión de la ICC, elevándose en pacientes con ICC y con falla cardiaca severa.¹²

Estudios previos han demostrado el efecto inmune de la TRC sobre los niveles de PNB, IL6, IL8, Fas(APO1) y la correlación en la disminución de estos con la mejoría de la clase funcional y función ventricular izquierda.¹³⁻¹⁴ Sin embargo, no se ha mostrado el rol y el comportamiento de la IL-10 antes y después de la TRC, así como su relación con la mejoría clínica y funcional a nivel cardiaco. La IL-10 es producida por linfocitos del tipo Th2, así como también por monocitos/macrófagos, linfocitos B, queratinocitos y otros varios tipos celulares. Es la citocina inmunosupresora por excelencia, inhibiendo la síntesis de muchas otras citocinas, entre las que podemos citar IFN-gamma, TNF-alfa, IL-2, IL-12, IL-6 y la expresión de MHC-II y moléculas de adhesión en monocitos. Se ha demostrado una ligera disminución de la IL-6 con tratamiento a base de IECAs, sobre todo omapatrilat, así como un aumento de la IL-10 en pacientes con esta terapéutica. Además, se ha relacionado el aumento en la producción de esta interleucina, con el aumento en las concentraciones de epinefrina, misma que se encuentra aumentada en este grupo de pacientes con ICC, la cual provoca aumento del AMPc intracelular, el cual favorece aumento en la producción de IL-10.¹⁰ De igual forma la IL-10 disminuye la síntesis de FNT α a nivel de los leucocitos mononucleares por medio de acciones autócrinas y parácrinas. Ambos utilizan diferentes señales para su producción y responden a radicales libres de oxígeno, AMPc y la proteína quinasa C activada. Estas señales favorecen por un lado el

aumento en la producción de la IL-10 y disminución en la producción de FNT α , favorecido por la primera.^{15,20,21}

El Péptido Natriuretico Cerebral (PNB), juega un papel pronóstico importante en la insuficiencia cardiaca. Consta de 32 aminoácidos y es segregado por los miocitos auriculares y ventriculares, predominantemente de este último, en respuesta al aumento de presión y/o volumen ventricular. Su vida media plasmática es de aproximadamente 20 minutos, su concentración varía entre 7 y 15 pg/ml² en el adulto sano. Sus efectos biológicos son natriúresis, diuresis, vasodilatación e inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, además de poseer una amplia gama de acciones sobre el sistema cardiovascular.^{2,16}

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca es cada vez más amplio y complejo, encaminado a mejorar la calidad de vida de los pacientes y a modificar la fisiopatología de la ICC. Los fármacos frecuentemente utilizados son: Inhibidores de la ECA, con el fin de disminuir la remodelación miocárdica, Beta bloqueadores para bloquear el sistema neurohumoral, ampliamente implicado en la fisiopatología de la ICC, antagonistas de la aldosterona, digitalicos y diuréticos de asa, mismos que han demostrado en diferentes estudio y meta-análisis su efecto sobre la mejoría de la clase funcional, calidad de vida y morbi-mortalidad.^{17,18,26}

HIPÓTESIS

La Terapia de Resincronización Cardíaca modifica los niveles de PNB e IL-10 en pacientes con Cardiomiopatía Dilatada.

HIPÓTESIS NULA

La terapia de resincronización cardíaca NO modifica los niveles de PNB e IL-10 en pacientes con Cardiomiopatía Dilatada.

JUSTIFICACION

Diferentes estudios han demostrado la relación que guardan diferentes citocinas proinflamatorias con la Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Estas citocinas juegan un papel muy importante en la fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca, incluso guardan relación pronóstica con la sobrevida. Todos los pacientes con miocardiopatía dilatada eventualmente cursan con insuficiencia cardíaca que desencadena elevación de citocinas proinflamatorias, las cuales se utilizan en la práctica médica como biomarcadores de severidad y de pronóstico de vida.^{1,4,13,14}

En pacientes sometidos a TRC, no se ha evaluado el comportamiento de la IL-10, una citocina antiinflamatoria, que interfiere con la síntesis de FNT α e IL-6 y disminuye la presencia de algunas citocinas comunes en insuficiencia cardíaca crónica. Por otro lado, se reporta en la literatura médica la posibilidad de que los niveles de PNB también se reduzcan con la misma terapia de Resincronización. Por esto, la determinación de estos biomarcadores proporcionaran información importante para establecer la utilidad de esta terapia en pacientes con asincronía cardíaca.

Se ha reportado que la disminución de citocinas proinflamatorias en pacientes con ICC, además de reducir de sus efectos fisiopatológicos deletéreos en el organismo, tienen un valor pronóstico favorable en sobrevida y en la mejoría de la calidad de vida.^{13,14,20,27,29}

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar el efecto de la Terapia de Resincronización Cardíaca sobre los niveles de PNB e IL-10 en pacientes con miocardiopatía dilatada.

ESPECIFICOS

- Determinar los efectos de la Terapia de Re-sincronización Cardíaca sobre la prueba de caminata de los 6 minutos.
- Determinar el efecto de la Terapia de Resincronización Cardíaca sobre la clase funcional de pacientes con Miocardiopatía Dilatada.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo Clínico Controlado.

POBLACION

Pacientes con miocardiopatía dilatada, sometidos a Terapia de Resincronización Cardíaca en el servicio de Electrofisiología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes con miocardiopatía dilatada.
2. Pacientes con asincronía cardíaca

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes con miocardiopatía dilatada aceptados para protocolo de trasplante cardíaco.
2. Pacientes con tratamiento antiinflamatorio crónico.
3. Pacientes con proceso infeccioso activo
4. Pacientes portadores de enfermedad de la colágena y neoplasias.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Pacientes que abandonen el seguimiento y manejo médico.
2. Pacientes que presentes proceso neoplásico o infeccioso severo durante el estudio
3. Muerte por cualquier causa.
4. Pacientes que no completen el número de muestras sanguíneas requeridas para el estudio

METODO

El protocolo fue autorizado por el comité de investigación y de ética de la Institución. A los pacientes que cumplieron los criterios de selección se les invitó a participar en el estudio, explicando en detalle el proceso de de Resincronización cardiaca, firmando carta de consentimiento de informado. A los pacientes que rehusaron el procedimiento de Resincronización Cardiaca se les invito a participar como controles, indicando que solo se someterían a obtención de muestra sanguínea para determinación de IL-10 y BNP.

La evaluación de los pacientes previo a la Terapia de Resincronización Cardiaca consistió de monitoreo Holter de 24 horas, ecocardiograma transtorácico bidimensional y tisular, estudio electrofisiológico y cateterismo coronario, este último solo cuando los pacientes presentaron factores de riesgo para enfermedad coronaria.

Registramos las siguientes variables: Edad, sexo, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Dislipidemia, tabaquismo), tratamiento médico, clase funcional (NYHA), anomalías en el sistema de conducción, hallazgos del cateterismo coronario, FEVI, DDVI, TRIVI, tipo de asincronía (AV, Interventricular o Intraventricular) y niveles de biomarcadores inflamatorios PNB y IL10 , basal y a 30 días post- TRC en ambos grupos.

TERAPIA DE RESINCRONIZACION CARDIACA

La TRC consiste en la implantación de un marcapasos tricameral en sala de hemodinámica. El implante de marcapasos tricameral se realiza bajo anestesia local, la incisión es subclavicular, de preferencia del lado izquierdo en personas diestras. Previa asepsia y antisepsia del área quirúrgica, se cubre el área con material estéril, se infiltra con lidocaína simple al 2% en área a intervenir y se disecciona por planos hasta llegar a la fascia del musculo pectoral mayor. Posteriormente se procede a la punción de la vena subclavia con técnica de Seldinger, una vez puncionada la vena se pasa guía e introductor. Posteriormente, se retira la guía y se procede a la colocación del electrodo ventricular , el cual cuenta con fijación activa y se deja a nivel del tercio medio del septum interventricular, se toman umbrales, el cual deberá de ser menor de 1.5 mV, resistencias menores de 1100 ohms y ancho de pulso de 0.4 a 0.5 segundos, después de la obtención de umbrales, se procede a realizar una segunda punción en el mismo sitio, realizando la misma maniobra y pasando a través del introductor el electrodo auricular, mismo que se coloca orientado hacia la orejuela derecha, el cual cuenta con fijación activa y tratando de

obtener los umbrales mencionados. Por último, a través de una tercera punción, por el introductor se pasa un catéter guía hasta canular seno coronario y por inyección de medio de contraste para evaluar anatomía del sistema venoso y de esta manera orientar el electrodo hacia la vena lateral ó posterolateral, determinando umbrales y resistencias, los cuales deberán de cumplir las mismas características que los primeros. Una vez colocados los tres electrodos, estos se conectan al generador de marcapasos (Medtronic ®INSYNC III). Finalmente, se preforma una bolsa subcutánea en la parte más inferior y medial de la incisión quirúrgica para introducir el generador, el cual se fija a ese bolsa con un punto de seda 00, para evitar movilización y desplazamiento del mismo.

La programación del resincronizador cardíaco se divide en dos segmentos:

- El primero: Terapia antibradicardia, se programa el marcapaso en modo DDDR_V, con una frecuencia cardíaca mínima de 60 ± 10 lpm (latidos por minuto) , Frecuencia cardíaca máxima de seguimiento de 120 ± 30 lpm , frecuencia cardiaca del sensor de 140 ± 20 lpm , intervalo AV detectado en 130 ± 30 msg (milisegundos), intervalo AV estimulado 140 ± 20 lpm y parámetros nominales de los periodos refractarios.
- El segundo: Resincronización para optimizar la sincronía auriculo ventricular se programa el intervalo AV (auriculoventricular) ya comentado previamente, para la sincronía interventricular e intraventricular , se programa el intervalo VV (es el retardo entre la estimulación entre el electrodo del seno coronario y el electrodo del ventrículo derecho)

nominalmente en 30 ± 15 msg y se decide que electrodo va estimular primero.

DETERMINACION DE NIVELES DE CADA BIOMARCADOR:

Las muestras sanguíneas se depositaron en tubo estéril con EDTA y se centrifugo a 3000 revoluciones por minuto durante 5 minutos, posteriormente se congelo a menos 70°C .

La medición del PNB se realizo por medio del Kit The Triage BNP Test, equipo BIOSITE. La medición de la IL-10 se realizo con el Kit R&D Systems Quantikine.

ANALISIS ESTADISTICO

Utilizamos el paquete estadístico SPSS 16.0 para Windows. El análisis univariado se realizó con media y DE. Los resultados se muestran en tablas. Para determinar diferencias entre los grupos utilizamos U- Mann Witney. Consideramos significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Repostamos un corte parcial del protocolo original que tiene considerado un mayor número de pacientes y seguimiento a un año. Analizamos 14 pacientes con Miocardiopatía Dilatada Idiopática y asincronía Inter-Ventricular, 10 casos y 4 controles. Del sexo masculino fueron 10 pacientes (Casos n= 6 y controles n=4). Los pacientes de ambos grupos presentaron factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Tabla 1

No se observaron diferencias entre los grupos en edad, tiempo de evolución de la patología cardíaca y parámetros ecocardiográficos. Tabla 2 Todos los pacientes fueron tratados con beta bloqueadores, inhibidores de la ECA, diuréticos y digital. En ningún caso se observaron anomalías en el estudio Holter, ni en el cateterismo coronario.

Los pacientes sometidos a Terapia de Resincronización Cardíaca mejoraron su clase funcional (De NYHA III a I n = 6 y de NYHA II a I n = 4) contrastando con los controles quienes se mantuvieron en clase funcional III de la NYHA. Tabla 3 Los pacientes que recibieron TRC mostraron mayor tolerancia de caminata en la prueba de 6 minutos, así como disminución de los niveles de PNB, contrastando en forma significativa con los controles ($p < 0.001$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en los niveles de Interleucina 10, aunque 6 pacientes que recibieron TRC los niveles se incrementaron. Tabla 3 y 4

DISCUSIÓN:

Los hallazgos del presente estudio mostraron clara mejoría en la clase funcional, tolerancia a la caminata en la prueba de los 6 minutos y disminución significativa de los niveles de PNB a los 30 días de someterse a TRC, contrastando con el grupo control en el cual no hubo mejoría de ningún parámetro. No se observaron cambios significativos en los niveles de IL-10 entre grupos de estudio, aunque con tendencia al aumento progresivo de este marcador en el grupo con TRC. Tabla 3 y 4

La mejoría clínica en la clase funcional y en la prueba de los 6 minutos en los pacientes sometidos a la Terapia de Resincronización Cardíaca coincide con lo reportado en algunos estudios, en donde además se indica una disminución en el número de hospitalizaciones y en la mortalidad en pacientes con ICC sometidos a TRC, atribuyendo la mejoría a una reducción en el remodelado ventricular izquierdo que se reflejan en los parámetros de evaluación ecocardiográfica (Diámetros telediastólicos y telesistólicos, volúmenes y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo).^{1,3,26,31}

Se ha reportado el impacto positivo que tiene la TRC sobre los niveles de citocinas proinflamatorias, evitando los efectos deletéreos de estas sobre el miocardio dilatado, mejorando consecuentemente la contractilidad tisular y favoreciendo la remodelación ventricular.^{3, 4} En este estudio, aunque no observamos diferencias significativas en los niveles de IL-10 entre los grupos de estudio, si encontramos un aumento en los niveles de citocina antiinflamatoria IL-10 en los pacientes sometidos a TRC, cambios que posiblemente tengan un impacto benéfico a largo plazo. Este incremento puede ser secundario a la disminución de la actividad inflamatoria producida por la sincronía

ventricular secundaria de la TRC, que se refleja por la disminución de la remodelación ventricular y mejoría de la función ventricular izquierda, con la consiguiente mejoría en la perfusión tisular y disminución en la estimulación inflamatoria por isquemia local, hipoperfusión y por una posible disminución de traslocación bacteriana a nivel intestinal, una vez mejorada la perfusión.¹³⁻¹⁴ Aunque los mecanismos de acción aún no son del todo claros, quizá la respuesta podría encontrarse a nivel leucocitario, al disminuir la síntesis de citocinas proinflamatorias y aumentar el nivel de citocinas antiinflamatorias, como la IL-10.^{13,14}

Se ha demostrado aumento de la IL10 en pacientes sometidos a tratamiento médico a base de enalaprilal y betabloqueadores; los pacientes de nuestro estudio que incrementaron sus niveles de esta citocina también recibieron tratamiento médico con este tipo de medicamentos, sin embargo, los pacientes control no mostraron incremento en los niveles a pesar de haber recibido tratamiento similar. Por esto consideramos que la TRC es la que produce el incremento observado en los pacientes que la recibieron. Tabla 3

Por otro lado, los niveles de PNB mostraron una reducción significativa en los pacientes tratados con TRC ($p < 0.001$) y consecuentemente los efectos fisiopatológicos deletéreos no afectaron negativamente a los pacientes sometidos a esta terapia, reflejándose en la mejoría en su clase funcional y en la tolerancia a la caminata en la prueba de 6 minutos. Tabla 4

Los hallazgos observados a 30 días son alentadores a favor de la TRC, esperando se mantenga la mejoría observada en el seguimiento de estos pacientes a un año como está planteado en el protocolo original. Además de proponer la necesidad de iniciar estudios

de investigación específicos en relación a los efectos que tendrá el incremento de los niveles de la citocina IL10, mecanismos de acción y retroalimentación con las citocinas proinflamatorias presentes en pacientes con insuficiencia y asincronía cardíaca.

CONCLUSIONES

- La terapia de Resincronización Cardíaca disminuye los niveles de PNB e incrementa los de citocina IL10 en pacientes con cardiomiopatía dilatada.
- La Terapia de Resincronización Cardíaca produce mejoría significativa en la clase funcional y tolerancia en la caminata de pacientes con cardiomiopatía dilatada.

Tabla 1 Distribución de pacientes con factores de Riesgo Cardiovascular

	Casos (n)	Controles (n)
Diabetes Mellitus II	2	2
HAS	3	4
DLP	1	4
Tabaquismo	2	0

HAS = Hipertensión Arterial Sistémica; DLP= Dislipidemia

Tabla 2 Edad, tiempo de evolución de la patología cardiaca y variables ecocardiográficas

	Casos	Control	P
Edad años	53±14	62±9	0.26
FEVI %	25±5	21±5	0.26
DDVI mm	70±10	71±2	0.81
TRIVI m/s	89±10	92±7	0.61
T. Evolución meses	4.3±2	3.5±1.7	0.57

FEVI = Fracción de Expulsión del Ventriculo Izquierdo; DDVI = Diámetro Diastólico del Ventriculo Izquierdo; TRIVI = Tiempo de Relajación Isovolumétrica del Ventriculo Izquierdo.

Tabla 3 Clase funcional, tolerancia de caminata y niveles de péptido natriurético y de Interleucina 10 pre y post Terapia de Resincronización Cardíaca.

No.	NYHA		Caminata 6 min.		BNP		IL10	
	Basal	30 días	Basal	30 días	Basal	30 días	Basal	30 días
1	2	1	170	330	615	310	14.65	14.9
2	2	1	175	340	451	290	14.66	14.68
3	3	1	182	350	585	349	15.96	19.52
4	2	1	150	350	652	312	15.22	14.77
5	3	1	150	390	618	287	14.48	19.01
6	3	1	145	380	590	298	13.82	15.22
7	3	2	130	300	621	220	11.13	15.25
8	3	1	160	400	720	190	12.68	17.31
9	2	2	180	290	701	270	14.65	15.91
10	3	1	180	370	567	255	14.02	14.8
CONTROLES								
11	3	3	100	60	3100	2290	21.1	20.42
12	3	3	110	70	154	220	16.09	13.94
13	3	3	160	180	920	850	13.48	13.94
14	3	3	170	190	850	910	14.48	12.98

NYHA = Clase funcional de la New York Heart Association; BNP = Péptido Natriurético; IL10 = Interleucina 10.

Tabla 4 Comparación de casos y controles en tolerancia a la realización de caminata de 6 minutos, niveles del Péptido Natriuretico y de Interleucina 10 en pacientes sometidos a Terapia de Resincronización Cardíaca.

		Casos	Controles	P
Caminata 6 min.	Basal	162±17	135±35	0.18
	30 días	350 ±36	125±69	0.001
PNB	Basal	612±74	1256±800	0.11
	30 días	278±46	1067±872	0.01
IL10	Basal	14±1.3	16±3.3	0.10
	30 días	16±1.8	15±3.4	0.56

PNB = Péptido Natriuretico; IL10 = Interleucina 10

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richard P. Lewis, MD, et al. Heart Failure. Self study program. 2005
2. Mariell Jessup, MD. Heart Failure. N Engl J Med 2003;348:2007-18
3. Rivera M, et al. Myocardial remodeling and immunologic activation in patients with heart failure. Rev Esp Cardiol. 2006;59(9):911-918.
4. Braunwald Eugene, M.D. Biomarkers in Heart failure. N Engl J Med 2008;358:2148-59
5. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. Circulation 2007;115:949-52
6. A. Suárez, et al. Citocinas y Quimiocinas. Nat Rev Inmunol 2007
7. Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. Circulation 2005;112:1428-34.
8. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediator in chronic heart failure: an overview. Heart 2004;90:464-70
9. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990;323:236-41
10. Yamaoka M, et al. Antiinflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of IL-10 in association with FNT α . Jpn Circ J 1999;63:951-956.

- 11.** Stumpf C, Lehner C, Yilmaz A, Daniel WG, et al. Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*.2003;105:45-50.
- 12.** Okuyama M, Yamaguchi S, Nozaki N, Yamaoka M, Shirakabe M, Tomoike H. Serum levels of soluble form of Fas molecule in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1698-701.
- 13.** Knut T. Lappega RD and Hanne Bjornstad. Antiinflammatory Effect of Cardiac Resynchronization Therapy. *PACE* 2006;29:753-758.
- 14.** Theodorakis George N. Antiinflammatory effects of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *PACE* 2006;29:255-261.
- 15.** Sheth T, et al. Comparison of the effects of omapatrilat and lisinopril on circulating neurohormones and cytokines in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;90:496-500.
- 16.** David W Baker, MD. Et al. Guideline for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. ACC/AHA 2005.
- 17.** Carlos Martínez Sánchez. LAC Cardio-3 Programa Latinoamericano de actualización en cardiología.2002.
- 18.** Bax JJ, et al. cardiac resynchronization therapy part 1. Issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2153-2167.
- 19.** Mann DL. Targeted anticytokine therapy and the failing heart. *Am j Cardiol* 2005;95:suppl 9c-16c

- 20.** Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediator in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464-70
- 21.** Lee DS, Vasan RS. Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:201-10.
- 22.** Linde C, Braunschweig F, Gadler F, et al. Long term improvements in quality of life by ventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the multisite stimulation in cardiomyopathy study (MUSTIC). *Am J Cardiol* 2003;91:1090-1095.
- 23.** Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac CTR in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
- 24.** Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N engl J Med* 2001;344:873-880
- 25.** Young JV, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure. The MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685-2694.
- 26.** Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac CTR and death from progressive heart failure: A meta-analysis of randomized trial. *JAMA* 2003;289:754-766.
- 27.** Murray DR, Freeman GL. Proinflammatory cytokines. *Circulación* 2003;107:1460-1462.

- 28.** Deswal A, Peterson NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-2059.
- 29.** Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-1206.
- 30.** Strickberger S, Adam MD, et al. Patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;111:2146-2150.
- 31.** M. Isabel Sá, et al. Imaging techniques in cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:89-105
- 32.** Butter C, Auricchio A, Stellbrink C et al. Effects of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026-3029.