



Artículo especial

Niveles séricos de cardiotrofina-1 y su relación con la morfología septal en la miocardiopatía hipertrófica

Cardiotrophin-1 serum levels and their relationship with the septum morphology in hypertrophic cardiomyopathy

Pablo J. Sánchez-Millán*, Pedro Cabeza-Lainez, José Castillo-Ortiz, M. Amparo Pérez-Navarro, Manuel Sancho-Jaldón, Manuel Lagares-Carballo, Enrique Otero-Chulián y Rafael Vázquez-García

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de mayo de 2012

Aceptado el 16 de agosto de 2012

On-line el 5 de diciembre de 2012

Justificación del estudio

La miocardiopatía hipertrófica es una patología del miocardio de causa genética relativamente común, con una amplia variabilidad en sus características clínicas y anatómicas¹. Actualmente es la causa más frecuente de muerte súbita en gente joven, adultos y mujeres, por lo que es muy importante el diagnóstico y la estratificación del riesgo precoz. Se han descrito diferentes factores de riesgo de muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica, entre ellos la historia familiar de muerte súbita, la presencia de síncope, taquicardias ventriculares, la respuesta tensional al ejercicio anómala y la severidad de la hipertrofia ventricular (≥ 30 mm).

Para medir la distribución y la extensión de la hipertrofia ventricular izquierda se han descrito diferentes scores ecocardiográficos. Recientemente se ha observado que la morfología

septal de la miocardiopatía hipertrófica tiene implicaciones para la evaluación clínica y pronóstica de la enfermedad, habiéndose encontrado una heterogeneidad fenotípica tanto en su presentación morfológica (clasificada por ecocardiografía/cardiorresonancia magnética, según la extensión de la hipertrofia, en: neutral, apical, sigmoidea simple o catenoide) como clínica². La morfología catenoide se asocia a un peor pronóstico, una clínica más avanzada, la edad más joven para su diagnóstico, una mayor masa de ventrículo izquierdo y una mayor prevalencia y extensión del realce tardío de gadolinio por cardiorresonancia magnética. Además, se ha observado que a mayor realce tardío de gadolinio, mayor frecuencia de arritmias ventriculares y, por tanto, mayor colocación de desfibrilador automático implantable (DAI)³.

La cardiotrofina-1 (CT-1) es una citocina miembro de la familia de la IL-6 que señala la vía del factor receptor del inhibidor de leucemia gp130 dependiente⁴. Esta vía se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pjsm83@hotmail.com (P.J. Sánchez-Millán).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.08.003>

caracterizó en principio como un factor que induce crecimiento de los cardiomiocitos⁵. Actualmente se sabe que la CT-1 participa en el remodelado del ventrículo izquierdo en diferentes enfermedades como la miocardiopatía hipertrófica, la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica, la estenosis aórtica o la miocardiopatía dilatada y como marcador pronóstico de dichas entidades nosológicas⁶⁻⁹. Además, la CT-1 se expresa además en otros tejidos, como hígado, músculo esquelético o pulmón. La relación entre los niveles plasmáticos de CT-1 se ha relacionado de forma significativa con la severidad de la hipertrofia medida por ecocardiografía, asociándose niveles elevados de CT-1 con mayores grosores de hipertrofia ventricular izquierda¹⁰.

Basado en estos hechos, el propósito de este estudio es intentar determinar si los niveles circulantes de CT-1 se asocian con la morfología septal de la miocardiopatía hipertrófica objetivada por ecocardiografía y cardiorresonancia magnética, y verificar si los niveles de CT-1 son un marcador pronóstico en dichos pacientes.

Métodos

El diseño del estudio es mixto (estudio observacional transversal y estudio de pronóstico prospectivo de cohortes históricas). Transversal donde se pretende establecer la relación entre los niveles de cardiotrofina-1 y los diferentes subtipos de morfología septal por ecocardiografía y cardiorresonancia magnética. Y de pronóstico prospectivo porque partimos del posible factor pronóstico y se analizan las incidencias de episodios adversos como muerte súbita, reingresos hospitalarios o implante de DAI a lo largo de la evolución. El estudio ha sido aceptado por el comité ético del hospital donde se realiza.

Para el estudio se incluyen sujetos de edad comprendida entre los 18 años en adelante y de cualquier género, con el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica objetivado por ecocardiografía y/o cardiorresonancia magnética (grosor máximo del ventrículo izquierdo ≥ 15 mm) en ausencia de otras causas capaces de producir hipertrofia ventricular izquierda, previa firma del consentimiento informado. No se considerará la HTA como causa de dicha hipertrofia ventricular izquierda si la hipertensión es ligera y no explica la hipertrofia.

En cuanto al cálculo del tamaño muestral, partiendo de la premisa de conseguir una potencia del 90% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: p_1 = p_2$ mediante una prueba de X^2 bilateral para 2 muestras independientes, y teniendo en cuenta un nivel de significación estadística del 5% y asumiendo que la proporción en el grupo de referencia es del 30% y la del grupo principal del 65%, y que la proporción de pacientes en el grupo de referencia respecto al total sea aproximadamente del 50%, será necesario incluir 50 pacientes en cada grupo, totalizando 100 pacientes en el estudio.

Se registrarán las siguientes variables de estudio.

Variables dependientes o de resultado

- Episodio primario: variable dicotómica compuesta por la mortalidad y/o la hospitalización por miocardiopatía hipertrófica durante el periodo de seguimiento.

- Mortalidad total (dicotómica): muerte por cualquier causa durante el periodo de seguimiento.
- Hospitalización (dicotómica): necesidad de nuevo ingreso hospitalario por la misma causa durante el seguimiento.
- Tiempo de supervivencia (cuantitativa discreta): número de días transcurridos desde la inclusión hasta la muerte.

Variables independientes o de exposición

- Variables demográficas: edad (años cumplidos en el momento de inclusión en el estudio o al recoger sus datos), género (hombre o mujer), raza.
- Variables clínicas:
 - Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia (variables dicotómicas), tabaquismo (no fumador, exfumador, fumador), obesidad (variable dicotómica medida por índice de masa corporal mayor a 30 kg/m^2), perímetro de cintura (> 102 cm en hombres, > 88 cm en mujeres), enfermedad vascular periférica (dicotómica).
 - Historia de síncope no explicados por otras causas (dicotómica).
 - Historia familiar de miocardiopatía hipertrófica (dicotómica).
 - Número de factores de riesgo de muerte súbita de miocardiopatía hipertrófica (cuantitativa discreta).
 - Parámetros de medición ecocardiográfica:
 - Mayor espesor del septo medido en milímetros.
 - Masa del ventrículo izquierdo indexada.
 - Tipo de morfología septal.
 - Score de Spirito.
 - FEVI categorizada obtenida por el método de Simpson.
 - Grado de disfunción diastólica.
 - Presencia o no de SAM.
 - Gradiente del TSVI basal y tras Valsalva.
 - Masa del ventrículo izquierdo indexada.
 - Diámetro de la aurícula izquierda.
 - Grado de insuficiencia mitral.
 - Parámetros de medición por cardiorresonancia magnética:
 - Mayor espesor del septum medido en milímetros (cuantitativa continua).
 - Masa del ventrículo izquierdo indexada por talla y peso (cuantitativa continua).
 - Tipo de morfología septal (cualitativa nominal).
 - FEVI categorizada (normal $\geq 50\%$, ligera deprimida 40-49%, moderada deprimida 30-39%, severa deprimida $< 30\%$).
 - Presencia de realce tardío de gadolinio (cuantitativa discreta).
 - Porcentaje de masa de ventrículo izquierdo con RTG (cuantitativa continua).
 - Clase funcional de insuficiencia cardíaca NYHA (cuantitativa discreta): escala de valoración de la disnea del paciente en situación de estabilidad clínica.
 - Historia de fibrilación auricular (dicotómica).
 - Respuesta tensional al ejercicio: tipo de respuesta de la presión arterial durante el ejercicio medido por ergometría (dicotómica).

- Capacidad funcional por ergometría: define el tipo de capacidad funcional según los MET alcanzados (categórica ordinal).
- Episodios arrítmicos en Holter ECG o durante el seguimiento (cualitativa nominal).
- eFG: Ecuación de MDRD-4 (ml/min/1,73 m²) (cuantitativa continua). Estimación del filtrado glomerular mediante la ecuación de 4 variables MDRD.
- Niveles circulantes de cardiotrofina-1 en plasma (cuantitativa continua) medidos por ELISA.
- ProBNP (pg/ml) (cuantitativa continua). Define los niveles sanguíneos de este péptido natriurético en la determinación sanguínea.
- Proteína C reactiva (mg/dl) (cuantitativa continua). Define los niveles sanguíneos de la proteína C reactiva.
- Tratamiento farmacológico específico de la miocardiopatía hipertrófica (cualitativa nominal).
- Implante de DAI durante el seguimiento (dicotómica).
- Terapia de reducción septal durante el seguimiento (dicotómica).

Recogida de datos

- 1 Determinación de los niveles plasmáticos de cardiotrofina-1 mediante enzimoimmunoensayo en muestras de sangre, congeladas en el momento de su extracción, en tubos de EDTA y gelosa, además del resto de parámetros bioquímicos descritos previamente.
- 2 Medición de parámetros ecocardiográficos y de cardiorresonancia magnética mediante el uso de ecocardiógrafos ubicados en el laboratorio de ecocardiografía del servicio de cardiología del Hospital Universitario Puerta del Mar y de aparatos de cardiorresonancia magnética ubicados en el Hospital y en el centro de radiodiagnóstico DADISA-Cádiz.
- 3 Determinación del porcentaje de reingresos hospitalarios, de efectos adversos y de la tasa de supervivencia mediante las revisiones de las historias clínicas.

Análisis de los datos

Se recogerán y codificarán todos los datos de las variables epidemiológicas y analíticas a fichero externo, para análisis mediante paquete estadístico SPSS. Los resultados de las variables cualitativas se expresarán como números absolutos o porcentajes. Los resultados de las variables cuantitativas se expresarán como media e intervalo de confianza al 95%. Los niveles séricos de CT-1 entre los 2 grupos se compararán mediante el test de Student para datos no apareados. La asociación entre los niveles de CT-1 y las variables ecocardiográficas y de cardiorresonancia magnética se determinarán usando modelos de regresión lineal univariable y multivariable. Las variables cualitativas ordinales se analizarán

mediante análisis de varianza o ANOVA. La correlación entre variables cuantitativas se realizará mediante el coeficiente de correlación de Pearson o en su defecto el coeficiente de Spearman. Las variables categóricas se compararán mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. El estudio de supervivencia se realizará utilizando el método de Kaplan-Meier. Se tratarán los posibles factores de confusión mediante análisis estratificado o multivariable.

Financiación

El estudio ha recibido una Beca de Investigación de la Sociedad Andaluza de Cardiología en el año 2012.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron B, McKenna WJ, Danielson G, et al. ACC/ESC expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *JACC*. 2003;42:1687-713.
2. Turer AT, Samad S, Valente AM, et al. Anatomic and clinical correlates of septal morphology in hypertrophic cardiomyopathy. *Euro J Echocard*. 2011;12:1131-239.
3. Adalbag AS, Marron B, Appelbaun E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *JACC*. 2008;51:1360-74.
4. Bristow M, Long C. Cardiotrophin in heart failure. *Circulation*. 2002;106:1430-2.
5. Jougasaki M, Tachibana I, Luchner A, et al. Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure. *Circulation*. 2000;101:14-7.
6. Talwar S, Downie P, Squire IB, et al. Plasma N-Terminal proBNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:15-9.
7. Lopez B, Castellano JM, Gonzalez A, et al. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension. *Hypertension*. 2007;50:977-83.
8. Tsunamoto T, Asai S, Tanaka T, et al. Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;7:1032-7.
9. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, et al. Association of plasma cardiotrophin-1 with stage C heart failure in hypertensive patients: potential diagnostic implications. *J Hypertens*. 2009;27:418-24.
10. Monserrat L, Lopez B, Gonzalez A, et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart Journal*. 2011;32:177-83.