

Efecto de la terapia de resincronización cardiaca sobre los niveles de PCN e IL-10 en pacientes con miocardiopatía dilatada

Francisco Javier Garibay-Guzmán,* Rogelio Robledo-Nolasco,* Luis Felipe Montaña-Estrada,** José Luis Aceves-Chimal*

RESUMEN

La miocardiopatía dilatada es una patología que provoca daño en miocitos, intersticio o ambos, con aumento de citocinas proinflamatorias, intensificando sus efectos deletéreos cuando se agrega asincronía cardiaca. La terapia de resincronización cardiaca (TRC) mejora la función ventricular izquierda y disminuye la remodelación cardiaca. Evaluamos el efecto de esta terapia sobre los niveles de PCN e IL10. **Material y métodos:** Incluimos pacientes con cardiomiopatía dilatada sometidos a terapia de resincronización cardiaca. Determinamos niveles de péptido natriurético cerebral e interleucina 10 basal y a 30 días. Los pacientes que rehusaron la terapia fueron considerados como controles. Registramos edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, prueba de tolerancia de caminata de 6 minutos y clase funcional. 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 en 6 casos y de II a I en 2 casos), mientras en el grupo control no se observaron cambios. En el grupo de TCR los niveles de PCN se redujeron significativamente ($p < 0.001$) y los niveles de IL-10 se elevaron en forma no significativa ($p < 0.56$).

Conclusión: La terapia de resincronización cardiaca disminuye los niveles de PCN, incrementa los de IL10, mejora la clase funcional y la tolerancia al ejercicio físico en pacientes con cardiomiopatía dilatada y asincronía cardiaca

Palabras clave: Terapia de resincronización cardiaca, miocardiopatía dilatada, péptido natriurético cerebral, interleucina 10.

ABSTRACT

Dilated myocardopathy produce damage in the miocyte, interstice or both, increasing pro-inflammatory cytokines and effects with cardiac asynchronism. The Cardiac Resynchronization Therapy improvement left ventricular function and reduce cardiac remodeling. We evaluated the effect of this therapy on PNB and IL-10 levels.

Material and methods: We included patients with dilated myocardopathy that underwent to CRT. Patients that rejected the therapy were considered as controls. We determine Natriuretic Peptide Brain and Interleukin 10 basal and 30 days. We Registered age, sex, cardiovascular risk factors, walking 6 minutes test and functional class. We used statistical package SPSS 16.0 for Windows and considered statistical significance with $p < 0.05$.

Results: We analyze 14 patients. Ten patients underwent to CRT and 4 to control group. Female were 14 patients (Case group $n = 6$ and control group $n = 4$). All patients in CRT group showed improvement in functional class (NYHA III to I $n = 6$ and II to I $n = 4$) and in tolerance walking 6 minute test, while control group did not showed any change. The PNB levels showed significant reduction in CRT group ($p < 0.001$) and IL10 elevation without significant difference between both groups.

Conclusion: The Cardiac Resynchronization Therapy reduces PNB levels, increase IL-10, improvement functional class and tolerance to physic exercise in patients with dilated cardiomyopathy and cardiac asynchronism.

Key words: Cardiac resynchronization therapy, dilated myocardopathy, peptide natriuretic brain and interleucine 10.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca crónica es el resultado de una interacción compleja y progresiva entre la reducción de la función cardiaca y la activación neurohormonal inflamatoria. En la cardiomiopatía dilatada, la activación de los sistemas neurohumorales man-

* Laboratorio de Electrofisiología y División Cardiocirugía del CMN «20 de Noviembre». ISSSTE.

** Laboratorio de Biología Celular, Fac. Medicina, UNAM.

tienen el rendimiento global del corazón como bomba a niveles relativamente normales, pero en estadios avanzados el daño del miocito y los efectos de los mediadores neurohumorales e inflamatorios condicionan insuficiencia cardíaca.¹⁻⁵

La elevación del péptido natriurético cerebral (PNC), se ha asociado con reducción de la clase funcional y tolerancia al esfuerzo físico, con un papel pronóstico importante en la insuficiencia cardíaca.^{6,7} Por otro lado, la interleucina 10 (IL-10), una citocina antiinflamatoria interfiere en la síntesis de factores proinflamatorios (FNT e IL6) reduciendo los efectos deletéreos del proceso inflamatorio crónico. Diferentes estudios han mostrado que la terapia de resincronización cardíaca (TCR) mejora la función contráctil del ventrículo izquierdo, disminuye la remodelación ventricular y mejora la clase funcional.^{8,9} En este documento reportamos los efectos de la TRC sobre los niveles de PBN e IL10 en pacientes con cardiomiopatía dilatada.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue autorizado por el Comité de Investigación y de Ética de la Institución. Incluimos pacientes con cardiomiopatía dilatada sometidos a TCR en el laboratorio de electrofisiología. Los pacientes que rehusaron el procedimiento participaron como controles.

Registramos las siguientes variables: Edad, sexo, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tabaquismo), tratamiento médico, clase funcional (NYHA), FEVI, DDVI, TRIVI, tipo de asincronía cardíaca (auriculoventricular, interventricular o intraventricular) y niveles de PNC e IL10 basal y a 30 días.

TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

Previa asepsia y antisepsia de la región subclavia, se inyectó lidocaína simple al 2% por vía subcutánea. Se incidió piel con bisturí No. 4 y con disección roma se localizó la fascia del músculo pectoral mayor. Posteriormente se obtuvo acceso de la vena subclavia con técnica de Seldinger, se introdujo un electrodo ventricular, deslizándolo hasta el tercio medio del septum interventricular en donde se determinaron umbrales (Menor de 1.5 mV, resistencias menores de 1,100 ohms y ancho de pulso de 0.4 a 0.5 segundos). Posteriormente se realizó una segunda punción de la vena clavicular, introduciendo un electrodo auricular, mismo que se colocó orientado hacia la orejuela

derecha, determinando los umbrales mencionados. A través de una tercera punción, se introdujo un catéter guía hasta el seno coronario, inyectando medio de contraste para evaluar la anatomía del sistema venoso, orientando el electrodo hacia la vena lateral o posterolateral, determinando umbrales y resistencias, los cuales deberán de cumplir las características de los primeros. Una vez colocados los tres electrodos, se conectan al generador de marcapasos (Medtronic® INSYNC III). Finalmente, se preforma una bolsa subcutánea en la parte inferior y medial de la incisión quirúrgica para introducir el generador, el cual se fija a la fascia del pectoral mayor con seda 00.

RESINCRONIZACIÓN

La programación del resincronizador cardíaco se divide en dos etapas:

1. Terapia antibradicardia: Se programa el marcapaso en modo DDDRv, con una frecuencia cardíaca mínima de 60 ± 10 lpm, frecuencia cardíaca máxima de seguimiento de 120 ± 30 lpm, frecuencia cardíaca del sensor de 140 ± 20 lpm, intervalo AV detectado en 130 ± 30 msg, intervalo AV estimulado 140 ± 20 lpm y parámetros nominales de los periodos refractarios.
2. Resincronización: Para optimizar la sincronía auriculoventricular se programa el intervalo AV, para la sincronía interventricular e intraventricular el intervalo VV (retardo de la estimulación entre el electrodo del seno coronario y el electrodo del ventrículo derecho) nominalmente en 30 ± 15 msg eligiendo aleatoriamente qué electrodo va a estimular primero, hasta alcanzar el efecto deseado.

DETERMINACIÓN DE NIVELES DE CADA BIOMARCADOR

Las muestras sanguíneas se depositaron en tubo estéril con EDTA y se centrifugó a 3,000 revoluciones por minuto durante 5 minutos, posteriormente se congeló a menos 70° C. La determinación del PNC se realizó por medio del Kit The Triage BNP Test, equipo BIOSITE y de la IL-10 con el Kit R&D Systems Quantikine.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos el paquete estadístico SPSS 16.0 para Windows. El análisis univariado se realizó con media

y DE. Para determinar diferencias entre los grupos utilizamos U- Mann-Witney y Chi cuadrada. Consideramos significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Analizamos 14 pacientes con asincronía interventricular, 10 casos y 4 controles. Del sexo masculino fueron 10 pacientes (Casos $n = 6$ y controles $n = 4$). La edad, sexo, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y variables ecocardiográficas no mostraron diferencias entre los grupos (*Cuadro I*). Todos los pacientes fueron tratados con betablo-

Cuadro I. Distribución de pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

	Casos (n)	Controles (n)	p
Diabetes mellitus 2	2	2	1.0
HAS	3	4	0.95
DLP	1	4	0.07
Tabaquismo	2	0	0.6
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

HAS = Hipertensión arterial sistémica; DLP = Dislipidemia; FEVI = Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; DDVI = Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; TRIVI = Tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo.

Cuadro II. Valores individuales de variables de estudio.

No.	NYHA		Caminata 6 min (metros)		BNP (pg/mL)		IL10 (pg/mL)	
	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.

queadores, inhibidores de la ECA, diuréticos, espirolactona y digital.

Los pacientes sometidos a terapia de resincronización cardiaca 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. Los valores de la prueba de caminata de 6 minutos, niveles de PNC y de IL-10 basal y a 30 días post TRC se observan en el *cuadro II*. La comparación de los pacientes sometidos a TRC y controles mostró diferencias significativas en la tolerancia de caminata en la prueba de 6 minutos y niveles de PNC ($p < 0.001$); los niveles de IL-10 aunque no mostraron diferencias significativas sí mostraron elevación a 30 días en 6 pacientes sometidos a TRC respecto al basal ($p < 0.56$).

DISCUSIÓN

La TRC produjo mejoría significativa de la clase funcional y tolerancia a la caminata en la prueba de los 6 minutos, reduciendo importantemente los niveles de PNC a 30 días, contrastando con el grupo control en el cual no hubo mejoría de ningún parámetro. Los niveles de IL-10 mostraron un incremento progresivo, aunque no estadísticamente significativos (*Cuadro III*).

La mejoría clínica en la clase funcional y en la prueba de los 6 minutos en los pacientes sometidos a la terapia de resincronización cardiaca es reportada en otros estudios, con disminución en el número de

Cuadro III. Tolerancia de caminata a 6 minutos, niveles del péptido natriurético cerebral y de interleucina 10.

	Casos	Controles	p
Caminata 6 min (metros)			
Basal 30 días	162 ± 17	135 ± 35	0.18
	350 ± 36	125 ± 69	0.001
PNB (pg/mL) Basal 30 días	612 ± 74	1,256 ± 800	0.11
	278 ± 46	1,067 ± 872	0.01
IL10 (pg/mL) Basal 30 días	14 ± 1.3	16 ± 3.3	0.10
	16 ± 1.8	15 ± 3.4	0.56

PNB = Péptido natriurético; IL10 = Interleucina 10.

hospitalizaciones y en la mortalidad. Esta mejoría se atribuye a una reducción en el remodelado ventricular izquierdo que se refleja en los parámetros de evaluación ecocardiográfica (diámetros telediastólicos y telesistólicos, volúmenes y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo).^{1-3,10-15}

Se ha reportado el impacto positivo que tiene la TRC sobre los niveles de citocinas proinflamatorias, evitando los efectos deletéreos de éstas sobre el tejido miocárdico dilatado, mejorando consecuentemente la contractilidad tisular y favoreciendo la remodelación ventricular.^{3,4,10-16} En este estudio observamos una reducción significativa en los niveles de PNC con incremento de la interleucina antiinflamatoria (IL-10). Este incremento puede obedecer a la reducción de la actividad inflamatoria secundaria a la sincronía ventricular producida por la TRC. Estos eventos asociados a la remodelación y mejoría de la función ventricular izquierda, mejoran la perfusión tisular y reducen la isquemia local, la hipoperfusión y una posible traslocación bacteriana a nivel intestinal.¹⁰⁻¹⁷

Aunque los mecanismos de acción de la TRC aún no son del todo claros, quizá la respuesta podría encontrarse a nivel leucocitario e intersticial, esto es, al disminuir la síntesis de PNC, sus efectos negativos no afectarán la contractilidad miocárdica y por el contrario al aumentar el nivel de IL-10, los efectos deletéreos de las citocinas proinflamatorias se neutralizarían, reduciendo a mediano y largo plazo la remodelación tisular.¹⁸⁻²⁰

Se ha reportado un incremento de IL10 en pacientes tratados con enalapril y betabloqueadores, sin embargo, en los pacientes que no fueron sometidos a TRC no mostraron este incremento a pesar de recibir el mismo tipo de tratamiento, por lo que atribuímos este beneficio a la resincronización cardíaca.²⁰

En suma, aunque el número de pacientes incluidos en el estudio fue pequeño, nuestros hallazgos

son alentadores para pacientes con cardiomiopatía dilatada que cursan con asincronía cardíaca, representando la TRC una alternativa viable para mejorar su clase funcional y tolerancia al ejercicio físico. La reducción de los niveles de PNC y la elevación de IL-10 invitan a realizar investigaciones profundas sobre los mecanismos de acción y retroalimentación con las citocinas proinflamatorias presentes en pacientes con cardiomiopatía dilatada que eventualmente desarrollarán insuficiencia y asincronía cardíaca.

CONCLUSIÓN

La terapia de resincronización cardíaca disminuye los niveles de PNC, incrementa los de IL10, mejora la clase funcional y la tolerancia al ejercicio físico en pacientes con cardiomiopatía dilatada y asincronía cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

- Lewis LP. *Heart failure*. Self study program. 2005.
- Mariell J. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-2018.
- Rivera M. Myocardial remodeling and immunologic activation in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(9): 911-918.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-2159.
- Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-952.
- Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediator in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90: 464-470
- Lee DS, Vasan RS. Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 201-210.
- Knut, Lappega RD, Hanne B. Antiinflammatory effect of cardiac resynchronization therapy. *PACE* 2006; 29: 753-758.
- Theodorakis GN. Antiinflammatory effects of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *PACE* 2006; 29: 255-261.
- Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy part 1. Issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2153-2167.
- Linde C, Braunschweig F, Gadler F. 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.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL. Cardiac CTR in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853.
- Strickberger SA. Patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; 111: 2146-2150.
- M.isabel Sá et al. Imaging techniques in cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24: 89-105
- Butter C, Auricchio A, Stellbrink C. Effects of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104: 3026-3029.
- Butter C, Auricchio A, Stellbrink C. Effects of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104: 3026-3029.

17. Strickberger SA. Patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; 111: 2146-2150.
18. Suárez. Citocinas y quimiocinas. *Nat Rev Immunol* 2007; 11: 1-20.
19. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediator in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90: 464-470
20. Yamaoka M. Antiinflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of IL-10 in association with FNT α . *Jpn Circ J* 1999; 63: 951-956.

Dirección para correspondencia:

Dr. José Luis Aceves Chimal.
División Cardiocirugía
CMN 20 de Noviembre
Av. Félix Cuevas Núm. 540
Col. Del Valle 03100
México, D.F.
Acevesch@yahoo.com