

Cartas científicas

Factor trefoil-3 y galectina-4 como nuevos candidatos para biomarcadores pronósticos en infarto de miocardio con elevación del segmento ST**Trefoil factor-3 and galectin-4 as new candidates for prognostic biomarkers in ST-segment elevation myocardial infarction****Sr. Editor:**

Se han identificado múltiples factores clínicos y de la intervención con valor pronóstico a largo plazo y varios biomarcadores pronósticos en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). Sin embargo, los modelos actuales de predicción del riesgo que se derivan de estos factores proporcionan tan solo una estimación aproximada del riesgo individual y son necesarios nuevos esfuerzos por mejorar la predicción pronóstica.

Una técnica basada en análisis de extensión de proximidad permite analizar al mismo tiempo un gran número de proteínas cardiovasculares y relacionadas con la inflamación presentes en el plasma a concentraciones < 10 ng/ml.

Se ha utilizado de manera exploratoria un método de análisis de extensión de proximidad con el objetivo de identificar posibles biomarcadores, seleccionados previamente por su relación conocida o potencial con la enfermedad cardiovascular o la inflamación, el éxito de la reperfusión y el pronóstico a largo plazo en una cohorte con IAMCEST seleccionada.

En este estudio se incluyó a pacientes con IAMCEST consecutivos a los que se practicó una angioplastia primaria en el Hospital Clínic de Valencia, España, según lo descrito en otra publicación¹. Utilizando la tecnología de análisis de extensión de proximidad, se analizaron 184 proteínas incluidas en los paneles de inflamación y de enfermedades cardiovasculares-III de Olink. El objetivo principal fue la mortalidad por cualquier causa a largo plazo. Los objetivos secundarios fueron la combinación de mortalidad por cualquier causa e infarto de miocardio espontáneo no mortal (eventos adversos cardíacos mayores [MACE]), la falta de resolución del segmento ST ($\geq 50\%$) a los 60 min y la ausencia de flujo TIMI 3 al final de la intervención. El seguimiento clínico se interrumpió 5 años después del periodo de inclusión.

De un total de 116 pacientes, se dispuso del plasma de 90 de ellos y, tras la exclusión de los controles, se pudo analizar solo a 84 pacientes de cada panel. Las medidas se expresan en una unidad arbitraria en forma de \log_2 de los valores de concentración debido a la distribución no normal. Se obtuvieron muestras de sangre periférica y de sangre coronaria casi al mismo tiempo, y se realizó un análisis de componentes principales que mostró que podían considerarse réplicas biológicas.

Se llevó a cabo un análisis univariante para identificar biomarcadores que estuvieran relacionados con los objetivos del estudio ($p < 0,10$). Se construyeron 3 modelos que se aplicaron de manera secuencial a cada objetivo y a cada biomarcador identificado: modelo 1, edad y sexo; modelo 2, modelo 1 más todas las variables relacionadas con el objetivo que evaluar ($p < 0,10$ en el análisis univariante); modelo 3, modelo 2 más las

variables que los investigadores consideraron clínicamente pertinentes (edad, sexo, diabetes mellitus, tiempo entre los síntomas y la reperfusión, diámetro del vaso culpable, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, troponina T, revascularización coronaria previa, fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el momento del alta). Se excluyeron del modelo siguiente los biomarcadores candidatos con valor de $p > 0,05$ en alguna de las 2 réplicas.

Se alcanzó la resolución del segmento ST $\geq 50\%$ en 53 pacientes (63,1%) y se observó un flujo TIMI 3 en 61 (81,0%). Se realizó un seguimiento a largo plazo durante una mediana de 4,14 [3,73–4,49] años, con una mortalidad general del 9,5% ($n = 8$) y 5 (6,0%) infartos de miocardio (IM) no mortales, con lo que la tasa de MACE fue del 14,3%.

No se observaron diferencias significativas en relación con la resolución del segmento ST o con el flujo TIMI 3 y, por consiguiente, no se realizaron análisis multivariantes para estos objetivos.

Tras aplicar una corrección de Benjamini-Hochberg, se seleccionaron 9 biomarcadores como candidatos a predictores de la mortalidad a largo plazo en el modelo 1. Tan solo 4 continuaron siendo significativos en el modelo 2 y la galectina-4 (Gal-4) (*hazard ratio* [HR] = 2,998; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,489–5,996; $p = 0,002$), el factor de crecimiento/diferenciación 15 (GDF-15) (HR = 2,483; IC95%, 1,072–5,753; $p = 0,034$) y el receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNFR1) (HR = 10,554; IC95%, 2,950–37,767; $p = 0,0003$) lo fueron en el modelo 3, con valores similares en los mismos análisis realizados con las réplicas biológicas (tabla 1). Por lo que respecta a los MACE, todos los biomarcadores candidatos iniciales continuaron siendo predictores significativos en los 3 modelos (GDF-15, factor trefoil 3 [TFF3] y TNFR1) (tabla 1). Se generaron gráficos de Kaplan-Meier para expresar gráficamente la asociación de los predictores con la mortalidad y los MACE (figura 1), y en la tabla 1 se presentan los valores del estadígrafo C en el modelo 3 para la mortalidad y los MACE. Los valores de corte utilizados se derivaron de las curvas de características operativas del receptor (5,331 para la Gal-4, 8,365 para el TNFR1 y 7,727 para el GDF-15 [mortalidad] y 6,362 para el TFF3, 8,365 para el TNFR1 y 8,477 para el GDF-15 [MACE]).

Este estudio identifica 2 nuevos posibles biomarcadores pronósticos a largo plazo en el IM: Gal-4 para la mortalidad general y TFF3 para los MACE. La Gal-4 es una proteína de unión a los carbohidratos que pertenece a la familia de la galectina que, hasta donde se sabe, no se ha relacionado hasta ahora con las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, se ha descrito que la Gal-4 aumenta la secreción de interleucina 6², de la que se ha demostrado un efecto nocivo en el IM. Se ha observado que el TFF3 es un biomarcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca crónica³, pero no se conoce todavía su mecanismo de acción en el IM.

Skau et al.⁴ llevaron a cabo un estudio similar con el panel de enfermedades cardiovasculares-I de Olink e identificaron el GDF-15 y el TRAIL-R2 como biomarcadores pronósticos a largo plazo, pero no estudiaron la Gal-4 ni el TFF3 y el TRAIL-R2 no se incluyó en nuestros paneles de enfermedades cardiovasculares-III o de inflamación.

Tabla 1
Análisis multivariante de la mortalidad y los MACE

Mortalidad	Cox 1, p		Cox 2, p		Cox 3, p		Cox 3, HR (IC95%)	
	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 1	Réplica 2
Gal-4	0,016179	0,004875	0,002077	0,00082	0,002077	0,005476	2,998 (1,489-5,996)	3,3378 (1,431-7,976)
GDF15	0,000016	0,000565	0,000276	0,000131	0,022067	0,000131	2,483 (1,072-5,753)	2,644 (1,607-4,352)
TNFR1	0,000038	0,000039	0,000291	0,000139	0,000291	0,000139	10,554 (2,950-37,767)	36,653 (5,747-233,735)
FABP4	0,010321	0,000174	0,000641	0,000511	NS	NS		
IGFBP2	0,031316	0,034437	0,088723	0,037646				
TFF3	0,000054	0,000046	NS	0,000144				
TGF- α	0,000241	0,003828	NS	0,002841				
TNFR2	0,001752	0,01811	NS	NS				
LTBR	0,000862	0,029051	NS	NS				

MACE	Cox 1, p		Cox 2, p		Cox 3, p		Cox 3, HR (IC95%)	
	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 1	Réplica 2
TFF3	0,001565	0,000278	0,001565	0,000278	0,017755	0,002164	6,472 (1,995-21,424)	12,192 (2,913-57,233)
GDF-15	0,000282	0,000026	0,000282	0,000026	0,000418	0,000091	2,140 (1,398-3,277)	2,658 (1,615-4,373)
TNFR1	0,001561	0,000097	0,0036	0,000097	0,000708	0,000134	5,908 (2,296-15,205)	34,406 (5,890-200,961)

Estadígrafo C	Mortalidad a largo plazo	MACE
Clínicos	0,770	0,730
TNFR1	0,918	0,778
GDF-15	0,832	0,717
Gal-4	0,817	NA
TFF3	NA	0,793

FABP4: proteínas de unión a ácidos grasos 4; Gal-4: galectina-4; GDF-15: factor de crecimiento/diferenciación 15; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IGFBP2: proteínas de unión al factor de crecimiento de tipo insulina 2; LTBR: receptor de linfotoxina beta; MACE: eventos adversos cardiacos mayores; NA: no aplicable; NS: sin significación estadística; TFF3: factor trefoil 3; TGF α : factor de crecimiento transformador alfa; TNFR1: receptor de factor de necrosis tumoral 1; TNFR2: receptor de factor de necrosis tumoral 2.

Modelo de Cox 1: edad y sexo. Modelo de Cox 2: edad, sexo, diabetes mellitus, tiempo desde los síntomas hasta la reperfusión y diámetro del vaso culpable. Modelo de Cox 3: edad, sexo, diabetes mellitus, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión, diámetro del vaso culpable, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, troponina T, revascularización coronaria previa, fracción de eyección ventricular izquierda en el momento del alta.

La HR y el IC95% se muestran tan solo para el modelo de Cox 3. Se presentan los valores de p para todos los modelos.

La réplica 1 corresponde al plasma periférico y la réplica 2, al plasma coronario.

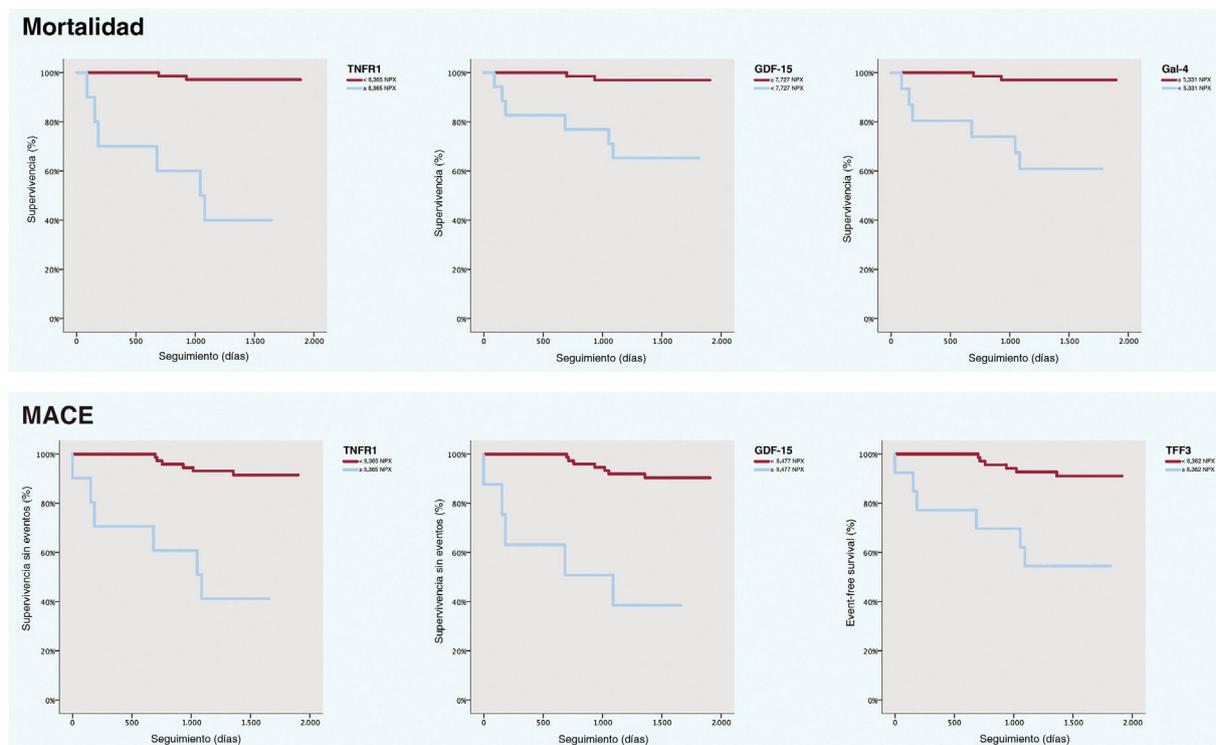


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de los biomarcadores candidatos para la mortalidad y los MACE. Gal-4: galectina-4; GDF-15: factor de crecimiento/diferenciación 15; MACE: eventos adversos cardiacos mayores; NPX: expresión de proteína normalizada; TFF3: factor trefoil 3; TNFR1: receptor del factor de necrosis tumoral 1.

El TNFR1⁵ y el GDF-15⁶ son 2 biomarcadores pronósticos bien conocidos y estudiados en el IM. A pesar de nuestro bajo número de eventos, estos biomarcadores y la Gal-4 y el TFF3, que se han analizado con un método robusto destinado a reducir al mínimo los falsos resultados, podrían ser candidatos a biomarcadores potentes en el IM y deberán realizarse estudios más amplios al respecto.

FINANCIACIÓN

Trabajo financiado por subvenciones del Ministerio de Economía y Competitividad de España a través del Instituto de Salud Carlos III: RD12/0042/0010 y CB16/11/00420; FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional); Fondo de Investigaciones Sanitarias.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Núñez declara pagos personales de Novartis, pagos personales de Vifor y pagos personales de Boehringer Ingelheim, sin relación con el trabajo presentado. Los demás autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Agustín Fernández Cisnal^{a,b,c,*}, Sergio García-Blas^{a,b,c}, Ernesto Valero^{a,b,c}, Gema Miñana^{a,b,c}, Julio Núñez^{a,b,c} y Juan Sanchis Forés^{a,b,c}

^aHospital Clínic i Universitari de València - Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

^bUniversidad de Valencia, Valencia, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: fecia82@gmail.com (A. Fernández Cisnal).

On-line el 22 de febrero 2020

BIBLIOGRAFÍA

- Sanchis J, García-Blas S, Ortega-Paz L, et al. Cell-free DNA and Microvascular Damage in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:317–323.
- Hokama A, Mizoguchi E, Sugimoto K, et al. Induced reactivity of intestinal CD4(+) T cells with an epithelial cell lectin, galectin-4, contributes to exacerbation of intestinal inflammation. *Immunity.* 2004;20:681–693.
- Brankovic M, Martijn Akkerhuis K, Mouthaan H, et al. Utility of temporal profiles of new cardio-renal and pulmonary candidate biomarkers in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2019;276:157–165.
- Skau E, Henriksen E, Wagner P, Hedberg P, Siegbahn A, Leppert J. GDF-15 and TRAIL-R2 are powerful predictors of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:1576–1583.
- Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation.* 2005;111:863–870.
- Khan SQ, Ng K, Dhillon O, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009;30:1057–1065.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.012>
0300-8932/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Experiencia en la intervención coronaria percutánea en población pediátrica y adolescente en un centro de referencia de cardiopatías congénitas



Experience of percutaneous coronary intervention in the pediatric and adolescent population in a referral center for congenital heart disease

Sr. Editor:

La intervención coronaria percutánea (ICP) está claramente establecida en la población adulta para el tratamiento de la enfermedad coronaria de todas las etiologías (con predominio de la arterioesclerosis) con mejoría demostrada tanto a nivel de síntomas como de supervivencia sobre todo en el caso del infarto agudo de miocardio. La ICP pediátrica no está universalmente extendida y se limita a casos aislados por el hándicap del tamaño.

En la población pediátrica, la prevalencia de la enfermedad coronaria arterioesclerótica es extremadamente baja, con etiologías que abarcan un amplio espectro; anomalías coronarias, enfermedad de Kawasaki, la enfermedad vascular del injerto (EVI) en pacientes portadores de trasplante cardiaco, por compresión extrínseca por conductos a nivel de tracto de salida del ventrículo derecho y secundario a cirugía cardiaca que requiere manipulación coronaria como son el *switch* arterial en la D-transposición de grandes vasos y la intervención de Ross en pacientes con valvulopatía aórtica^{1,2}.

Se presenta la experiencia de los últimos tiempos (2005–2018) en ICP en pacientes menores de 18 años en un centro de alto volumen exclusivamente dedicado al intervencionismo pediátrico (tabla 1). Se realizó un total de 18 cateterismos en 15 pacientes, en

Tabla 1

Características de la población sometida a intervención coronaria percutánea

Edad	7 años (13 días-17 años)
Sexo	12 varones/3 mujeres
Peso	26,6 (3,3-90,0) kg
Defecto cardiaco de base	
D-TGV	4
Valvulopatía aórtica congénita (estenosis, insuficiencia o doble lesión)	5
Anomalía coronaria	1
Enfermedad de Kawasaki	1
Trasplante cardiaco	4
Localización de la lesión coronaria	
Tronco coronario	4
Descendente anterior	4
Circunfleja	2
Coronaria derecha	9
Mecanismo de la lesión coronaria	
Posquirúrgica	9
Switch arterial de Jatene	4
Precoz	2
Tardío	2
Intervención de Ross	4
Reinserción coronaria	1
Posvalvuloplastia aórtica percutánea	1
Enfermedad vascular del injerto	4
Vasculitis (enfermedad de Kawasaki)	1