

la IC-FEr. De hecho, actualmente está en marcha un ensayo clínico que evalúa el efecto del sacubitrilo-valsartán en la tolerancia al ejercicio durante 6 meses en pacientes con insuficiencia cardiaca (NEPRIExTo) (NCT03190304).

## FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado en parte por subvenciones de CIBER CV 16/11/00420, 16/11/00403; FEDER y PIE15/00013.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.019>

Patricia Palau<sup>a,◇</sup>, Anna Mollar<sup>b,◇</sup>, Eloy Domínguez<sup>a</sup>, Juan Sanchis<sup>b,c,d</sup>, Antoni Bayés-Genís<sup>d,e,f</sup> y Julio Núñez<sup>b,c,d,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Castellón, Universitat Jaume I, Castellón, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Valencia, España

<sup>c</sup>Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

<sup>d</sup>CIBER Cardiovascular, Madrid, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología y Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>f</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [yulnunez@gmail.com](mailto:yulnunez@gmail.com) (J. Núñez).

◇ Ambos autores han contribuido por igual en la redacción de este artículo.

On-line el 5 de marzo de 2018

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
3. Bayés-Genís A, Barallat J, Richards AM. A Test in Context: Neprilysin: Function, Inhibition, and Biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:639–653.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.019>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Seguimiento a largo plazo de pacientes sintomáticos adultos con miocardiopatía no compactada



### Long-term Follow-up of Symptomatic Adult Patients With Noncompaction Cardiomyopathy

Sr. Editor:

Se cree que la miocardiopatía no compactada (MNC) tiene su origen en una detención del proceso de compactación miocárdica normal que se produce durante la vida intrauterina<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas incluyen insuficiencia cardiaca, eventos embólicos y arritmias<sup>2</sup>. El pronóstico difiere mucho entre distintos estudios y continúa siendo en gran parte desconocido.

El objetivo de este estudio es definir mejor la evolución de los pacientes adultos sintomáticos (definidos como pacientes de edad > 18 años que presentaban insuficiencia cardiaca, arritmias auriculares o ventriculares y eventos embólicos) con MNC y compararla con la de una cohorte contemporánea de pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (MDI).

En este estudio retrospectivo se incluyó a todos los pacientes consecutivos que cumplían los criterios ecocardiográficos de MNC<sup>3</sup> tratados en 2 centros terciarios entre 2001 y 2015. Formaban el grupo de comparación todos los pacientes consecutivos con MDI sintomáticos tratados en el Programa de Insuficiencia Cardiaca de uno de los centros participantes entre 2008 y 2015. Se recogieron los datos de los eventos adversos durante el seguimiento, definidos como arritmias ventriculares sostenidas, eventos cardioembólicos, muerte cardiovascular o trasplante cardiaco. El estudio recibió la aprobación de los comités de ética de investigación clínica de ambos centros. El análisis comparativo de los 2 grupos se llevó a cabo con la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas y la de  $\chi^2$  para las variables discretas. Se realizaron análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier y se evaluaron las diferencias mediante *log-rank test*.

Para determinar si la MNC predecía los resultados en comparación con la MDI, se llevó a cabo un análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox escalonado y retrógrado.

En la [tabla](#) se muestran las características iniciales de los pacientes y el tratamiento. Un total de 75 pacientes con MNC cumplían los criterios de inclusión. En 65 (86,7%) pacientes, la insuficiencia cardiaca era el trastorno índice, mientras que 9 (12%) tenían arritmias (6 de origen auricular y 3 con taquicardia ventricular [2 con TV sostenida y estabilidad hemodinámica y 1 con episodios frecuentes de TV no sostenida sintomática]) y en 1 paciente (1,3%) el trastorno inicial fue un evento embólico (ictus); el 17% de los pacientes con MNC tenía antecedentes familiares de miocardiopatía conocidos en el momento del diagnóstico, pero no se había realizado anteriormente un examen de detección sistemática en la familia.

Los pacientes con MDI eran de más edad y tenían mayor diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo y menor fracción de eyección.

Se dio seguimiento a los pacientes durante una mediana de 5 (2,4–6,7) años. Durante el seguimiento, 14 (18,7%) pacientes del grupo de MNC sufrieron un primer evento adverso (5 arritmias ventriculares, 3 muertes cardiovasculares, 4 eventos embólicos cerebrovasculares y 2 trasplantes de corazón), frente a 35 (26,7%) del grupo de MDI (13 arritmias ventriculares, 12 muertes cardiovasculares, 3 eventos embólicos cerebrovasculares y 7 trasplantes de corazón). Ninguno de los pacientes con eventos cerebrovasculares había recibido tratamiento con anticoagulantes antes del evento.

En el grupo de MNC, se implantó un DAI a 19 pacientes (25,3%), en 12 de ellos con fines de prevención primaria y en 7, para prevención secundaria. En el grupo de MDI, se implantó un DAI a 48 (36,6%), 24 en prevención primaria y 24 en prevención secundaria. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a la tasa de implante de DAI. Solo en los pacientes cuya indicación fue la prevención secundaria se observaron tratamientos del DAI durante el seguimiento.

En la [figura](#) se muestran las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin un primer evento clínico y sin muerte

**Tabla**  
Características iniciales

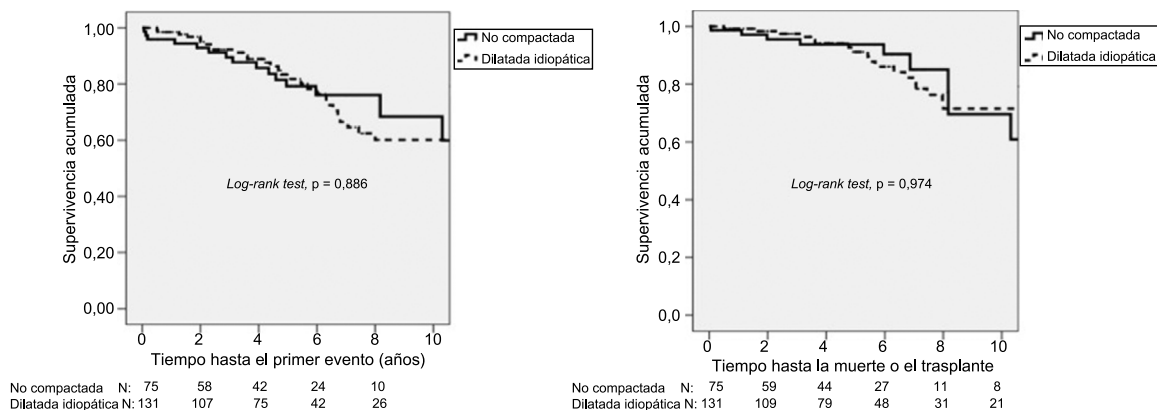
Variable	MNC (n = 75)	MDI (n = 131)	p
Sexo			0,293
Varones (%)	51 (68)	98 (74,8)	
Mujeres (%)	24 (32)	33 (25,2)	
Edad (años)	50,4 ± 14,8	57,2 ± 11,9	0,0005
Hipertensión (%)	24 (32)	45 (34,3)	0,731
Diabetes mellitus (%)	14 (18)	24 (18,3)	0,951
Dislipemia (%)	19 (25,3)	43 (32,8)	0,260
Antecedentes familiares de miocardiopatía conocidos	13 (17,3)	-	-
DTDVI (mm)	63,8 ± 9,1	68,3 ± 9,2	0,001
Fracción de eyección (%)	32 [29-34]	27 [21-32]	0,001
Diámetro de la aurícula izquierda (mm)	46,2 ± 9	44,8 ± 6	0,225
Afección biventricular (%)	23 (30,7)	50 (38,1)	0,279
Clase funcional (%)			0,96
I	10 (13,3)	21 (16)	
II	39 (52)	66 (50,4)	
III	25 (33,3)	42 (32,1)	
IV	1 (1,3)	2 (1,5)	
Creatinina sérica (μmol/l)	92,2 [85-99]	93 [78-109]	0,057
NT-proBNP (ng/l)	2.150 (1.115-2.786)	1.115 [343-2.574]	0,345
Antecedentes de fibrilación/aleteo auricular*	29 (38,7)	40 (30,5)	0,51
BRI	33 (44)	46 (35,1)	0,29
Bloqueadores beta (%)	70 (93,3)	121 (92,3)	1
IECA/ARA-II (%)	71 (94,7)	127 (97)	0,47
Antialdosterónicos (%)	45 (60)	87 (68)	0,28
Digoxina	21 (28)	50 (38)	0,17
Anticoagulantes orales (%)	40 (53,3)	58 (44)	0,245
Tratamiento antiagregante plaquetario	12 (16)	24 (18)	0,848
Diuréticos	65 (86,6)	110 (84)	0,602
Desfibrilador automático implantable	19 (25,3)	49 (38)	0,096

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BRI: bloqueo de rama izquierda; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MNC: miocardiopatía no compactada; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

\* Antecedentes de fibrilación o aleteo auricular (incluidos los previos al inicio del seguimiento).

cardiovascular o trasplante cardiaco en los 2 grupos. La presencia de una MNC no predijo un resultado diferente de ausencia de un primer evento en comparación con la MDI (*hazard ratio* = 1,01; intervalo de confianza del 95%, 0,49-2,10; *p* = 0,98) tras aplicar un ajuste multivariable por edad, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, fracción de eyección y creatinina sérica.

El resultado principal es que los pacientes adultos sintomáticos con MNC presentaron una incidencia de eventos adversos y una supervivencia similares a las de los pacientes con MDI. La incidencia anual de eventos tromboembólicos fue del 1,06% al año en el grupo de MNC y del 0,62% al año en el grupo de MDI. Tiene interés señalar que en ambos grupos hubo una



**Figura.** Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin un primer evento y de la supervivencia sin muerte o trasplante de corazón de los pacientes con miocardiopatía no compactada y los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática.

incidencia elevada de uso de tratamiento anticoagulante, incluso en ritmo sinusal, pero que el diagnóstico de MNC no fue una indicación para el uso de estos fármacos. La baja tasa de eventos tromboembólicos probablemente se deba a esta elevada incidencia, y la anticoagulación con un control estricto del margen terapéutico puede aportar un efecto beneficioso para los pacientes con disfunción ventricular izquierda que están en ritmo sinusal<sup>4</sup>. La prevalencia de las arritmias ventriculares y la tasa de implantes de DAI no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo con poca potencia estadística. Una limitación importante es que se usó la ecocardiografía como método de diagnóstico solo en los pacientes con MNC, lo que podría haber llevado a sobrestimar el número real de pacientes, dadas las limitaciones que tienen los criterios diagnósticos ecocardiográficos<sup>5</sup>. A pesar de que se realizó una cardiorensonancia magnética para completar el estudio diagnóstico de 50 pacientes (66,6%) con una MNC ecocardiográfica, el uso de esta técnica de imagen no fue uniforme en la cohorte. Es de destacar que la MNC se confirmó en todos los pacientes explorados por cardiorensonancia magnética. Es importante señalar que solo se llevaron a cabo pruebas genéticas de una minoría de los pacientes. Por último, no se evaluó la presencia de trastornos neuromusculares y todos los pacientes estaban y recibían seguimiento en unidades de insuficiencia cardíaca, lo que puede haber causado un posible sesgo de selección que podría haber influido en los resultados observados.

En conclusión, este estudio no muestra un efecto significativo, en comparación con la MDI, de la MNC en la mortalidad de los pacientes adultos sintomáticos seguidos en unidades especializadas de insuficiencia cardíaca.

Joel Salazar-Mendiguchía<sup>a,b,\*</sup>, José González-Costello<sup>a</sup>, Teresa Oliveras<sup>c</sup>, Francisco Gual<sup>c</sup>, Josep Lupón<sup>c</sup> y Nicolás Manito<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Área de Enfermedades del Corazón, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup>Departamento de Genética, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [jsalazarmg@gmail.com](mailto:jsalazarmg@gmail.com) (J. Salazar-Mendiguchía).

On-line el 9 de abril de 2018

## BIBLIOGRAFÍA

1. Almeida A, Pinto FJ. Non-compaction cardiomyopathy. *Heart*. 2013;99:1535–1542.
2. Jenni R, Oechslin N, van der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart*. 2007;93:11–15.
3. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86:666–671.
4. Homma S, Thompson JL, Qian M, et al. Quality of anticoagulation control in preventing adverse events in heart failure patients in sinus rhythm: A Warfarin Aspirin Reduced Cardiac Ejection Fraction Trial (WARCEF) substudy. *Circ Heart Fail*. 2015;8:504–509.
5. Kohli S, Pantazis A, Shah JS, et al. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J*. 2008;29:89–95.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.015>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Nanotecnología aplicada a conservar la matriz extracelular como herramienta teranóstica en el infarto agudo de miocardio



### Nanotechnology Applied to Preserve Extracellular Matrix as Theranostic Tool in Acute Myocardial Infarction

#### Sr. Editor:

La superoxigenación tras la reperfusión coronaria genera daños por reperfusión, en parte por la infiltración macrofágica que contribuye a la activación de metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), efectores principales de la necrosis ventricular<sup>1</sup>; el EMMPRIN (*Extracellular-Matrix-Metalloproteinase-Inducer*) es un factor indispensable para su activación<sup>2</sup>. En un modelo murino de isquemia/reperfusión (IR) coronaria, se ha descrito la relevancia del EMMPRIN como diana contra el infarto agudo de miocardio<sup>1</sup> y, más recientemente, el uso de nanopartículas conjugadas afines al EMMPRIN (*figura 1*), que revelan su potencial como herramienta terapéutica para prevenir la necrosis<sup>3</sup>. Antes de su estudio clínico, se pretende evaluar su efectividad en un modelo porcino de IR coronaria.

Se realizó un estudio con 15 hembras Yorkshire albinas, 5 sin infartar, y las restantes anestesiadas mediante la administración intravenosa de propofol (2 ml/kg/h)/fentanilo (50 mg/kg/h) y sometidas a 45 min de oclusión de la arteria descendente anterior media mediante inflado de balón, tras lo que se inyectaron 10 mg/kg de la nanosonda NAP9, o NAPSC (*figura 1A*), que contiene el péptido AP9 (NAP9) de unión específica al EMMPRIN<sup>3</sup>, o un péptido *scramble* (NAPSC), utilizado como control. Se evaluó mediante ecocardiografía la función miocárdica antes y 7 días tras el infarto,

y en el tejido, la presencia de las nanopartículas (microscopia confocal), la integridad del miocardio (tinción histológica con hematoxilina-eosina), la extensión del área necrosada (tinción con trifenil tetrazolio), y la expresión de EMMPRIN, MMP-9 y MMP-13, como marcadores de necrosis.

Se estudió la citotoxicidad inyectando NAP9 a 0, 10 y 50 mg/kg, midiendo las concentraciones séricas de aspartato transaminasa y alanina transaminasa como marcadores de daño hepático, creatinina como marcador renal e isoenzima MB de la creatinina como marcador de necrosis cardíaca; la ausencia total de citotoxicidad se produjo a la dosis de 10 mg/kg (*figura 1B*). La biodistribución se analizó mediante microscopia confocal en secciones de corazón, hígado, riñón, páncreas, bazo, pulmón, vejiga e intestino, tras 7 días de IR; el corazón y el pulmón resultaron ser los tejidos de mayor captación de NAP9 (*figura 1C*).

Se estudió el efecto de la NAP9 en la progresión del infarto agudo de miocardio inyectando NAP9 o NAPSC 10 mg/kg tras 15 min de reperfusión de la descendente anterior; se observó que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (estimada en modo B de Simpson biplano y en modo M [Teichholz], con similares resultados) de los cerdos inyectados con NAP9 resultó significativamente superior que la de los animales control (NAP9 IR7 frente a control IR7, el 51,7 ± 3,5 frente al 45,2 ± 2,2%; p < 0,05) (*figura 2A*), mientras que la extensión del área necrosada —expresada como porcentaje de la superficie total del ventrículo izquierdo (control frente a NAP9, el 28,05 ± 3,68 frente al 16,08 ± 4,96%; p < 0,0003) (*figura 2B*)— y la expresión de MMP-9 y MMP-13 —que indican necrosis por degradación de la matriz extracelular (*figura 2C*)— se redujeron en los cerdos tratados con NAP9.

La nanotecnología aplicada al tratamiento y la prevención de los daños por reperfusión es una disciplina con resultados promete-