



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Estudio de Biomarcadores Predictores de
Miocardiopatías en Pacientes
Genotipados**

D. Julio Alberto Díaz Muñoz
2021

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE BIOMARCADORES PREDICTORES DE MIOCARDIOPATÍAS EN PACIENTES GENOTIPADOS

Memoria para optar al grado de doctor
presentada por

Julio Alberto Díaz Muñoz

Bajo la dirección de los Doctores:

Dr. Francisco Ruiz Espejo
Dr. Juan Ramón Gimeno Blanes
Dra. María Sabater Molina

Murcia, 2021



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. FRANCISCO RUÍZ ESPEJO, facultativo especialista de Análisis Clínicos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en Murcia, Doctor de Universidad del Área de Bioquímica Clínica en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "ESTUDIO DE BIOMARCADORES PREDICTORES DE MIOCARDIOPATÍAS EN PACIENTES GENOTIPADOS", realizada por D. JULIO ALBERTO DÍAZ MUÑOZ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 2 de marzo de 2021



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. MARÍA SABATER MOLINA, Doctor de Universidad del Área de Genética en el Departamento de Genética y Microbiología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "ESTUDIO DE BIOMARCADORES PREDICTORES DE MIOCARDIOPATÍAS EN PACIENTES GENOTIPADOS", realizada por D. JULIO ALBERTO DÍAZ MUÑOZ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 2 de marzo de 2021



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. JUAN RAMÓN GIMENO BLANES, facultativo especialista de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en Murcia, Doctor de Universidad del Área de MEDICINA en el Departamento de MEDICINA INTERNA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "ESTUDIO DE BIOMARCADORES PREDICTORES DE MIOCARDIOPATÍAS EN PACIENTES GENOTIPADOS", realizada por D. JULIO ALBERTO DÍAZ MUÑOZ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 2 de marzo de 2021

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Jimeno", enclosed within a circular scribble.

No es la especie más fuerte la que sobrevive,
ni la más inteligente,
sino la que mejor se adapta al cambio

Charles Darwin
(1809-1882)

A mis padres.

A mis hermanos y sobrinos.

A Lidia.

AGRADECIMIENTOS

A Juan Ramón Gimeno, María Sabater y Paco Ruiz por la ayuda y el apoyo recibido para llevar a término este proyecto siempre, a pesar de los reiterados parones a los que lo he tenido que someter. Gracias por confiar en mí, por vuestro tiempo, atención y dedicación.

A mis compañeros de residencia y todos los integrantes del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Virgen de la Arrixaca, por haber participado de algún modo en la elaboración de esta tesis.

A todo el personal del Laboratorio de Diagnóstico Molecular, por hacerme sentir tan especial siempre que me puedo dejar caer por allí. Sin vuestra ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

A Xavi, Cari y María, mi familia dentro y fuera del hospital durante los años de residencia, y por continuar siéndolo espero que por muchos años más.

A mis amigos de siempre, Jose, Libo y Juanfran, por hacerme creer en la amistad por mucho tiempo y distancia que nos separe.

A mi familia murciana, los "follones" y los "arrimaos", por hacerme sentir desde el principio como uno más de vosotros, y por todo el cariño y buenos ratos que pasamos juntos.

A mi suegra Carmen por tratarme siempre como a un hijo.

A mis padres y mis hermanos, por estar siempre ahí, por vuestro cariño y por transmitirme los valores que me han formado como persona. Gracias por ser una guía tan importante para mí.

A mis sobrinos, por hacerme sentir como un niño cuando podemos vernos, y sentirme cerca aún en la distancia.

A Lidia, mi pareja, por tu paciencia, por apoyarme tanto para acabar este proyecto (y otros...), por todo el tiempo que mis metas nos roban de disfrutar juntos, y por ser mi compañera incondicional del viaje de la vida.

ÍNDICES

ÍNDICES

I. INTRODUCCIÓN	2
1.1. MIOCARDIOPATÍAS.....	4
1.1.1 Definición	4
1.1.2 Clasificación.....	5
1.1.3 Miocardiopatía arritmogénica.....	8
1.1.3.1 Descripción.....	8
1.1.3.2 Fisiopatología molecular	9
1.1.3.3 Genética	10
1.1.4 Miocardiopatía dilatada	15
1.1.4.1 Descripción.....	15
1.1.4.2 Fisiopatología molecular	16
1.1.4.3 Genética	16
1.1.5 Miocardiopatía hipertrófica	22
1.1.5.1 Descripción.....	22
1.1.5.2 Fisiopatología molecular	23
1.1.5.3 Genética	25
1.2. GENOMA, FENOMA Y PROTEOMA.....	29
1.3. BIOMARCADORES EN MIOCARDIOPATIAS.....	30
1.3.1 Generalidades	30
1.3.2 Marcadores de inflamación.....	31
1.3.2.1 Citoquinas	32
1.3.2.2 Inhibidores de citoquinas: SOCS3	37
1.3.3 Marcadores de estrés parietal	39
1.3.3.1 Péptido natriurético cerebral y fracción amino terminal del Péptido Natriurético Cerebral.	39
1.3.3.2 Proteína ST2	39
1.3.4 Marcadores de mionecrosis o de necrosis en miocitos: Troponinas	41

1.3.5 Biomarcadores de fibrosis.....	43
1.3.5.1 Generalidades	43
1.3.5.2 Síntesis de colágeno.....	46
1.3.5.3 Degradación de colágeno.....	49
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	52
2.1 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....	54
2.2 OBJETIVOS.....	54
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	56
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	58
3.2. GRUPOS DE ESTUDIO	58
3.2.1 Características clínicas	58
3.2.2 Diagnóstico genético	61
3.3. MÉTODO.....	63
3.3.1 Recogida y procesamiento de las muestras.....	63
3.3.2 Parámetros de estudio.....	63
3.3.2.1 Variables Clínicas.....	63
3.3.2.2 Parámetros de Laboratorio: Medida de biomarcadores.	65
3.3.3 Análisis estadístico	72
3.3.4 Confidencialidad y consentimiento informado del estudio.....	75
IV. RESULTADOS.....	76
4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	79
4.1.1 Características generales de la población de estudio y grupo control.	79
4.2. EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE BIOMARCADORES EN LAS DISTINTAS PATOLOGÍAS.....	82
4.2.1 Marcadores de inflamación	82
4.2.1.1 Citoquinas	82
4.2.1.2 Inhibidores de citoquinas: SOCS3	94
4.2.1.3 Ratio CT-1/SOCS3	97

4.2.2 Marcadores de estrés parietal	100
4.2.2.1 Péptido natriurético cerebral y fracción amino terminal del Péptido Natriurético Cerebral	100
4.2.2.2 Proteína ST2	103
4.2.3 Marcadores de mionecrosis o de necrosis en miocitos: Troponinas	106
4.2.3.1 TnThs cuantitativa	106
4.2.3.2 TnThs cualitativa	110
4.2.4 Biomarcadores de fibrosis.....	114
4.2.4.1 Síntesis de colágeno	114
4.2.4.2 Degradación de colágeno.....	123
4.2.4.3 Ratio CICP / NTX	127
4.3. ESTUDIO DE CONCENTRACIONES DE BIOMARCADORES SEGÚN CLASIFICACIÓN DE LA ESCALA NYHA DE LOS PORTADORES AFECTADOS.....	130
4.4. EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE BIOMARCADORES Y SU ASOCIACIÓN A VARIABLES CLÍNICAS	131
4.4.1 MCA.....	131
4.4.2 MCD.....	132
4.4.3 MCH.....	133
V. DISCUSIÓN	136
5.1. EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE BIOMARCADORES EN LAS DISTINTAS PATOLOGÍAS.....	138
5.1.1 Marcadores de inflamación.....	138
5.1.1.1 Citoquinas.....	138
5.1.1.2 Inhibidores de citoquinas: SOCS3	142
5.1.1.3 Ratio CT-1/SOCS3	143
5.1.2 Marcadores de estrés parietal	145
5.1.2.1 Péptido natriurético cerebral y fracción amino terminal del Péptido Natriurético Cerebral	145
5.1.2.2 Proteína ST2	147
5.1.3 Marcadores de mionecrosis o de necrosis en miocitos: Troponinas.....	148

5.1.4 Biomarcadores de fibrosis.....	150
5.1.4.1 Síntesis de colágeno.....	150
5.1.4.2 Degradación de colágeno.....	152
5.1.4.3 Ratio CICP/ NTX.....	153
5.2. EVALUACIÓN DEL USO DE LOS BIOMARCADORES ESTUDIADOS COMO DIAGNÓSTICO DE FASES PRESINTOMÁTICAS.....	154
5.2.1 MCA.....	154
5.2.2 MCD.....	155
5.2.3 MCH.....	156
5.3. EVALUACIÓN DEL USO DE LOS BIOMARCADORES ESTUDIADOS COMO ESTRATIFICADORES DE LA SEVERIDAD.....	156
5.3.1 MCA.....	156
5.3.2 MCD.....	157
5.3.3 MCH.....	158
VI. CONCLUSIONES.....	160
VII. ANEXOS	164
VIII. BIBLIOGRAFÍA	184

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACTC	Gen de la Actina cardiaca
ACV	Accidente cerebrovascular
AHA	Sociedad Americana del Corazón
ATPasa	Enzima adenosintrifosfatasa
BNP	Péptido natriurético cerebral
CICP	Propéptido carboxiterminal de procolágeno tipo I
CSRP3	Gen de la proteína muscular LIM
CT-1	Cardiotrofina-1
CTX	Telopéptido entrecruzado del extremo carboxiterminal de la molécula de colágeno tipo I
DAI	Desfibrilador Automático Implantable
DES	Gen de la Desmina
DSC2	Gen de la Desmocolina-2
DSG2	Gen de la desmogleína-2
DSP	Gen de la desmoplaquina
DTD	Diámetro telediastólico
DTDVI	Diámetro telediastólico del VI
DVI	Dilatación del ventrículo izquierdo
ECG	Electrocardiograma
ECO	Ecocardiografía
ECO-Doppler	Ecocardiografía-Doppler
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
FA	Fibrilación Auricular
FAO	Fosfatasa Alcalina Ósea
FEVI	Fracción de eyección del VI
HVI	Hipertrofia del ventrículo izquierdo
IC	Insuficiencia cardiaca
IL-6	Interleuquina 6
JAKs	Familia de las janus cinasas
JPH2	Gen de la junctofilina
JUP	Gen de la Placoglobina de unión
LDB3	Gen de Cypher/ZASP
LMNA	Gen de las laminas A/C
MAPK	familia de las proteínas cinasas
MAVD	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
MAVI/D	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo/derecho
MCD	Miocardiopatía dilatada
MCH	Miocardiopatía hipertrófica
MCP	Miocardiopatía
MCR	Miocardiopatía Restrictiva
MSC	Muerte súbita cardiaca
MYBPC3	Gen de la Proteína C de unión a la miosina
MYH6	Gen de la cadena pesada de α -miosina

MYH7	Gen de la Isoforma beta de la cadena pesada de miosina cardiaca
NT-proBNP	Fracción amino terminal del Péptido Natriurético Cerebral
NTX	Telopéptido entrecruzado del extremo aminoterminal de la molécula de colágeno tipo I
OMS	Organización mundial de la Salud
PIIINP	Fragmento de propéptido aminoterminal del procolágeno III
PINP	Propéptido amino terminal del procolágeno I
PINPi	Propéptido amino terminal del procolágeno I intacto
PINPt	Propéptido amino terminal del procolágeno I total
PKP2	Gen de la placofilina-2
PLN	Gen del Fosfolambán
RE	Retículo endoplasmático
RIC	Rango intercuartílico
RYR2	Gen del receptor de Rianodida
SCN5A	Gen del canal de sodio cardíaco
SERCA2	Isoforma 2 de la enzima Ca ²⁺ adenosintrifosfatasa del retículo endoplasmático
SOCS	Proteínas supresoras de la señalización por citocinas
SOCS3	Proteína supresora de la señalización por citocinas tipo 3
sST2	Forma soluble de la proteína ST2
ST2	Proteína ST2
ST2L	Forma anclada a la membrana de la proteína ST2
STATs	familia de los factores de transcripción citosólicos
TAMAI	Diámetro aurícula izquierda
TCAP	Gen de la teletonina
TGF-β	Factores de Crecimiento Transformante β
TGF-β3	Gen del Factor de transformación de crecimiento B3
TMEM43	Gen de la Proteína transmembrana 43
TMPO	Gen de la timopoyetina
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α
TNF-β	Factor de Necrosis Tumoral β
TNNC1	Gen de la Troponina C
TNNI3	Gen de la Troponina I cardiaca
TNNT2	Gen de la Troponina T cardiaca
TnT	Troponina T
TnThs	Troponina T ultrasensible
TPM1	Gen de la α-Tropomiosina
TTN	Gen de la titina
VCL	Gen de la vinculina
VI	Ventrículo Izquierdo
WHF	Federación Mundial del corazón

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Morfología de las MCPs.....	6
Figura 2. Esquema de la clasificación propuesta por la ESC.	7
Figura 3.- Impacto de la actividad deportiva en la MCA	9
Figura 5. Patogénesis molecular de la MCA.....	13
Figura 6. Resumen de los principales genes implicados en cada una de las tres MCPs estudiadas	14
Figura 7. Representación en su contexto celular y molecular del heterogéneo conjunto de proteínas y sus correspondientes genes que al alterarse pueden producir MCD.	17
Figura 8. Bases moleculares de la homeostasis del Ca ²⁺ intracelular.	21
Figura 9. Representación gráfica de los tres patrones de distribución de la HVI más frecuentes.	22
Figura 10. Patogénesis de la MCH.....	24
Figura 11. Modelo convencional mediante el cual mutaciones que conllevan hipocontractilidad podrían desencadenar una hipertrofia compensatoria en MCH.....	25
Figura 12. El sarcómero es una diana para las mutaciones que producen MCPs.....	27
Figura 13. Esquema de la evolución de los biomarcadores para reflejar la enfermedad, y la interrelación entre genética y factores ambientales durante la progresión de la misma.....	30
Figura 14. Representación esquemática de los diversos efectos que se producen a raíz de distintas alteraciones patológicas, entre ellas la inflamación.....	32
Figura 15. Vías de señalización activadas por las citocinas de la superfamilia de la IL-6.....	35
Figura 16. Diversas funciones del TGF-B.	37
Figura 17. Regulación negativa por retroalimentación gracias a la cual las proteínas SOCS regulan la duración y la intensidad de la señal JAK-STAT inducida por CT-1	38
Figura 18.- Esquema del eje ST2 en condiciones fisiológicas normales y patológicas.....	40
Figura 19. Estructura y localización del complejo troponina.	41
Figura 20. Conceptos actuales de los mecanismos de liberación de troponinas como consecuencia de un daño miocárdico.....	43
Figura 21. La matriz de colágeno fibrilar.....	44
Figura 22. Representación esquemática del recambio sufrido por las fibras de colágeno, y las distintas células y moléculas que intervienen en el mismo.....	45
Figura 23.- El proceso de producción de marcadores de síntesis de colágeno mediante escisión enzimática.	47
Figura 24. Esquema ilustrativo de la procedencia de los biomarcadores indicadores de la síntesis de colágeno (CICP y PINP) y de los biomarcadores indicadores de degradación de colágeno (CTX y NTX).	48
Figura 25. Bases moleculares de la procedencia de los péptidos usados como indicadores de degradación de colágeno tipo I.....	50
Figura 26.- Diagrama de flujo.....	61
Figura 27.- Representación de una reacción ELISA.....	67
Figura 28.- Representación esquemática de una reacción quimioluminiscente.	70
Figura 29.- Representación esquemática de un autoanalizador.....	71
Figura 30.- Comparación de las concentraciones de IL-6 entre los diferentes grupos de cada patología.....	83

Figura 31.- Concentración de IL-6 en los tres grupos de MCD y MCH, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos.....	85
Figura 32.- Porcentaje de IL-6 para una concentración crítica de 1.5pg/ml en cada uno de los grupos de cada patología.	87
Figura 33.- Concentración de CT-1 en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos.	89
Figura 34.- Concentración de TGF-B en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos.	92
Figura 35.- Concentración de SOCS3 en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos	95
Figura 36.- Concentración de SOCS3 en los tres grupos de MCA, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos.....	96
Figura 37.- Medida de la ratio CT-1/SOCS3 en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos	98
Figura 38.- Medida de la ratio CT-1/SOCS3 en los dos grupos de MCA, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos.....	99
Figura 39.- Concentración de NT-proBNP en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos	101
Figura 40.- Concentración de NT-proBNP en los dos grupos de cada patología, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos	103
Figura 41.- Concentración de ST2 en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos.	104
Figura 42.- Concentración de ST2 en los tres grupos de cada patología según severidad de afectados, y en el grupo de sanos.....	106
Figura 43.- Concentración de TnThs en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos	107
Figura 44.- Concentración de TnThs en los tres grupos de cada patología, con severidad de afectados, y en el grupo de sanos.....	110
Figura 45.- Porcentaje de TnThs para una concentración crítica de 6 pg/ml en cada uno de los grupos de cada patología.	112
Figura 46.- Porcentaje de TnThs para una concentración crítica de 6 pg/ml en cada uno de los grupos de cada patología, según severidad de los afectados, y para el grupo de sanos.....	114
Figura 47.- Concentración de CACP normalizado en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos.....	116
Figura 48.- Concentración de CACP normalizado en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos.....	118
Figura 49.- Concentración de PINPi normalizado en los dos grupos de MCH y en el grupo de sanos	119
Figura 50.- Concentración de PINPi normalizado en los tres grupos de MCH, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos.....	120
Figura 51.- Concentración de PINPt normalizado en los grupos de MCA y MCD, y en el grupo de sanos.	121
Figura 52.- Concentración de PINPt normalizado en los grupos de MCA y MCD, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos.	123

Figura 53.- Concentración de NTX normalizado en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos	124
Figura 54.- Concentración de CTX normalizado en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos.	126
Figura 55.- Concentración de CTX normalizado en los tres grupos de cada patología, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos.	127
Figura 56.- Medida de la ratio CICP/NTX en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos.	128
Figura 57.- Medida de la ratio CICP/NTX en los dos grupos de MCA y MCD, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos.	130

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los principales genes afectados en MCA.....	11
Tabla 2. Características de los principales genes afectados en MCD. Abreviaturas; ND, no disponible.....	19
Tabla 3. Características de los principales genes afectados en MCH.	28
Tabla 4.- Frecuencia de las mutaciones en los grupos de estudio.....	62
Tabla 5.- Valores por marcador y patología de los criterios de normalidad de las distintas variables.....	74
Tabla 6.- Características de los pacientes afectados clínicamente I.....	80
Tabla 7.- Características de los pacientes afectados clínicamente II.....	81
Tabla 8.- Relación de concentraciones de IL-6 estudiados entre los distintos grupos.	82
Tabla 9.- Relación de concentraciones de IL-6 estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos.....	84
Tabla 10.- Relación de valores de IL-6<1.5 pg/ml y de IL-6>1.5 pg/ml estudiados entre los distintos grupos y sus porcentajes para los grupos de cada patología.....	86
Tabla 11.- Relación de valores de IL-6<1.5 pg/ml y de IL-6>1.5 pg/ml estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de sanos, con los respectivos porcentajes para los grupos de cada patología	88
Tabla 12.- Relación de concentraciones de CT-1 estudiados entre los distintos grupos.....	90
Tabla 13.- Relación de concentraciones de CT-1 estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos.....	91
Tabla 14.- Relación de concentraciones de TGF-β estudiados entre los distintos grupos. ...	92
Tabla 15.- Relación de concentraciones de TGF-β estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos.....	93
Tabla 16.- Relación de concentraciones de SOCS3 estudiados entre los distintos grupos....	94
Tabla 17.- Relación de concentraciones de SOCS3 estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos.....	96
Tabla 18.- Relación de concentraciones de ratio CT-1/SOCS3 estudiados entre los distintos grupos.	97
Tabla 19.- Relación de concentraciones de CT-1/SOCS3 estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos.....	99
Tabla 20.- Relación de concentraciones de NT-proBNP estudiados entre los distintos grupos y su correspondiente significación estadística (p), para el test de U de Mann-Whitney. ...	100
Tabla 21.- Relación de concentraciones de NT-proBNP estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos.....	102
Tabla 22.- Relación de concentraciones de ST2 estudiados entre los distintos grupos.	104
Tabla 23.- Relación de concentraciones de ST2 estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos.....	105
Tabla 24.- Relación de concentraciones de TnThs estudiados entre los distintos grupos. .	108
Tabla 25.- Relación de concentraciones de TnThs estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos.....	109
Tabla 26.- Relación de valores de TnThs<6 pg/ml y de TnThs>6 pg/ estudiados entre los distintos grupos y sus porcentajes para cada grupo de cada patología.....	111

Tabla 27.- Relación de valores de TnThs<6 pg/ml y de TnThs>6 pg/ml estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos, con los respectivos porcentajes para los grupos de cada patología.....	113
Tabla 28.- Relación de concentraciones de CICP estudiados entre los distintos grupos.	115
Tabla 29.- Relación de concentraciones de CICP estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y el grupo de portadores no afectados	117
Tabla 30.- Relación de concentraciones de estudiados entre los distintos grupos.	119
Tabla 31.- Relación de concentraciones de PINPi estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos.	120
Tabla 32.- Relación de concentraciones de estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de PINPt normalizado se expresan mediante la mediana (RIC).	121
Tabla 33.- Relación de concentraciones de PINPt normalizado estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos .	122
Tabla 34.- Relación de concentraciones de NTX estudiados entre los distintos grupos.....	124
Tabla 35.- Relación de concentraciones de NTX estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos	125
Tabla 36.-Relación de concentraciones de CTX estudiados entre los distintos grupos.....	125
Tabla 37.- Relación de concentraciones de CTX estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos	126
Tabla 38.- Relación de la ratio CICP/NTX estudiada entre los distintos grupos.....	128
Tabla 39.- Relación de la ratio de CICP/NTX estudiada entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos.	129

I. INTRODUCCIÓN

Las denominadas cardiopatías familiares son un grupo de enfermedades del corazón que incluyen las miocardiopatías (enfermedades del miocardio o músculo cardíaco), las canalopatías (enfermedades de los “canales” del corazón, responsables de la transmisión de los impulsos eléctricos) y otros síndromes con afectación vascular que se caracterizan por tener una base genética y una afectación familiar, además de una manifestación clínica muy heterogénea y una evolución difícil de predecir. Estas enfermedades presentan morbilidad con desarrollo de fallo cardíaco y evolución al trasplante, además de englobar la mayor parte de las causas de muerte súbita en individuos jóvenes, siendo también importantes como causa de muerte súbita en pacientes de mayor edad.

1.1. MIOCARDIOPATÍAS

1.1.1 Definición

La miocardiopatía (MCP) se definió originalmente por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) como "enfermedad del músculo cardíaco de causa desconocida", distinguiéndose así de las demás enfermedades del corazón causadas por una etiología específica, tales como la enfermedad isquémica (1).

Sin embargo, las definiciones siempre están regidas por el nivel de conocimiento con el que se cuenta, por ello, los nuevos enfoques basados en técnicas de biología molecular que se han desarrollado durante las últimas dos décadas, han llevado a nuevos hallazgos relacionados con la etiología y la patogénesis de las diversas MCPs, haciendo dificultosa la diferencia entre la definición de MCP y de enfermedad cardíaca específica, y resultando en diversas definiciones del término MCP actualmente disponibles en la bibliografía.

Por su parte, la OMS actualizó la anterior definición en 1995 (2), enmarcando a las MCPs como "enfermedades del miocardio asociadas a disfunción cardíaca", es decir, enfermedades cardíacas en las que la enfermedad del músculo cardíaco y/o deterioro medible en su función, se produce debido a las mutaciones genéticas y esporádicas en las proteínas musculares, así como factores externos tales como la hipertensión, la isquemia, y la inflamación. Con esta definición se alcanzó cierto grado de consenso entre las principales

sociedades mundiales de cardiología, la *Sociedad Americana del Corazón (AHA)* y la *Sociedad Europea de Cardiología (ESC)*.

No obstante, en 2006, la AHA propone como definición: "Grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas con disfunción mecánica y/o eléctrica, que usualmente (pero no invariablemente) exhiben hipertrofia o dilatación ventricular inapropiadas, debidas a una variedad de etiologías que frecuentemente son genéticas. Las MCPs, por tanto, pueden estar confinadas al corazón o como parte de desórdenes sistémicos generalizados, y a menudo llevan a fallo cardíaco progresivo con la discapacidad relacionada o a muerte cardíaca" (3).

Esta propuesta creó un gran debate entre la AHA y la ESC, rompiendo categóricamente un consenso de 11 años, lo cual llevó a esta última a presentar en 2008, la siguiente definición de MCP: "Desorden miocárdico en el cual el músculo del corazón es estructural y funcionalmente anormal en ausencia de enfermedad arterial coronaria, hipertensión, enfermedad valvular o cardiopatía congénita" (4).

La definición más reciente es la propuesta por la *Federación Mundial del corazón (WHF)* en 2013: "Enfermedad del músculo del corazón capaz de causar trastornos caracterizados por un miocardio morfológica y funcionalmente anormal en ausencia de cualquier otra enfermedad que sea suficiente, por ella misma, para causar el fenotipo observado" (5).

1.1.2 Clasificación

La AHA clasifica las MCPs como MCPs primarias (el corazón es el único órgano afectado) y MCPs secundarias (el corazón se ve afectado como parte de una enfermedad sistémica). Las MCPs primarias pueden ser clasificadas de acuerdo a su anatomía y deterioro funcional en MCP hipertrófica (MCH), MCP dilatada (MCD), MCP restrictiva (MCR), MCP arritmogénica del ventrículo derecho/displasia (MAVD/D) y los trastornos de los canales iónicos (*Figura 1*). Las MCPs secundarias son las que se encuentran en distrofias musculares y trastornos mitocondriales entre otros (3).

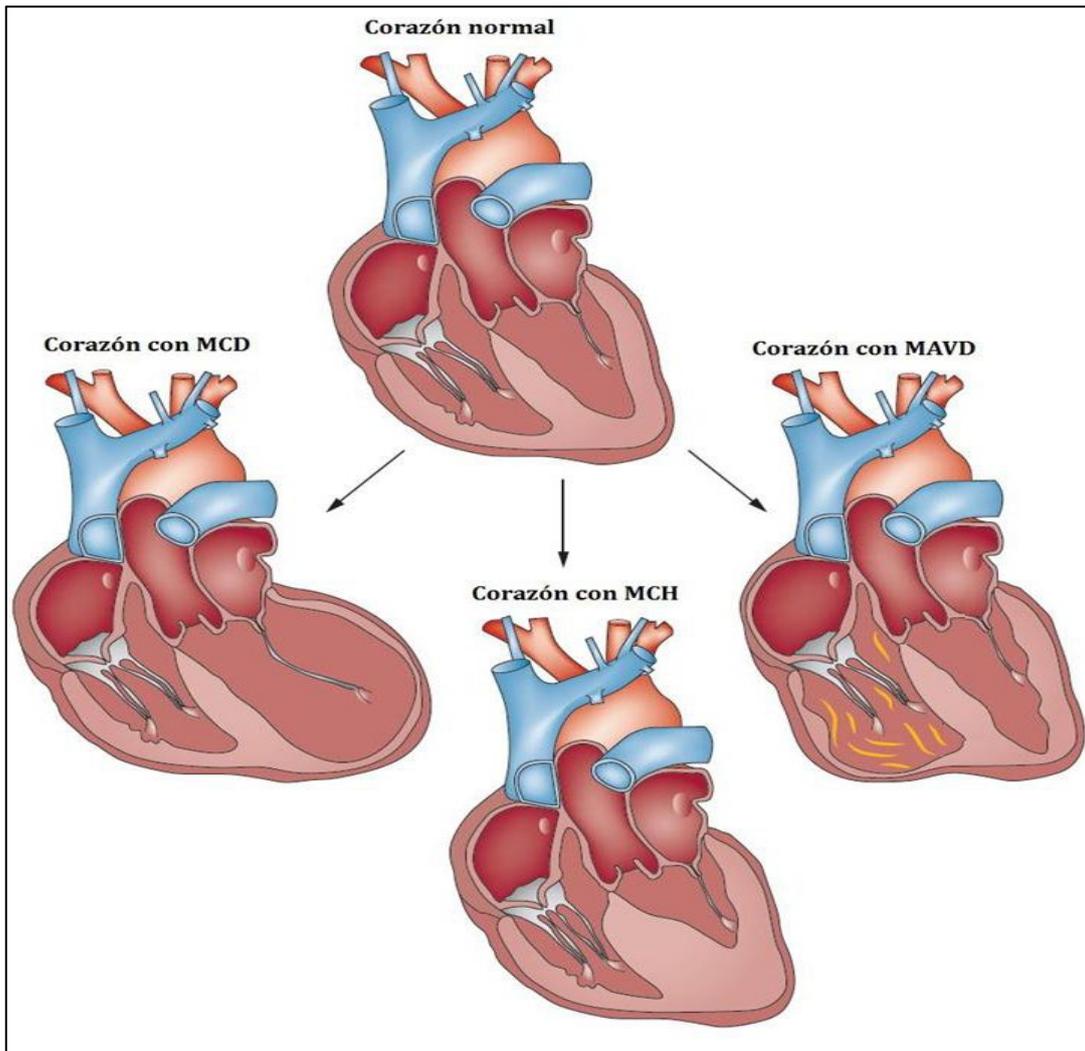


Figura 1. Morfología de las MCPs. El ventrículo izquierdo (VI) sano puede dilatar (MCD), hipertrofiar (MCH), o degenerar debido a una infiltración fibroadiposa, tanto en el VI como en el derecho (MAVI/D). La MCD se caracteriza por la ampliación del VI, lo que aumenta la dimensión diastólica final. Casi todos los pacientes presentan una disminución en la función sistólica, la cual es fácil de medir clínicamente como una reducción en la fracción de eyección. En la MCH, la dimensión diastólica final del VI puede reducirse y la función sistólica aumenta o se conserva. En la MAVI/D, que afecta principalmente al ventrículo derecho, se presenta dilatación del mismo y disfunción sistólica en los estadios avanzados de la enfermedad. La disfunción ventricular izquierda también está presente a veces, lo que puede conducir a la dilatación del VI y disfunción sistólica, imitando la MCD. Adaptado de *Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture*; Hershberger, R.E. *Nat Rev Cardiol* 2013 (6).

La ESC las agrupa en fenotipos morfológicos y funcionales, relacionados con su fisiopatología (4). Cada fenotipo se subclasifica en formas familiares y no familiares. En este contexto, familiar se refiere a la aparición en más de un miembro de la familia, ya sea del mismo trastorno o de un fenotipo que es (o

puede ser) causado por la misma mutación genética familiar, y no a las enfermedades cardíacas adquiridas o sistémicas en el que el fenotipo clínico está influenciado por el polimorfismo genético (*Figura 2*).

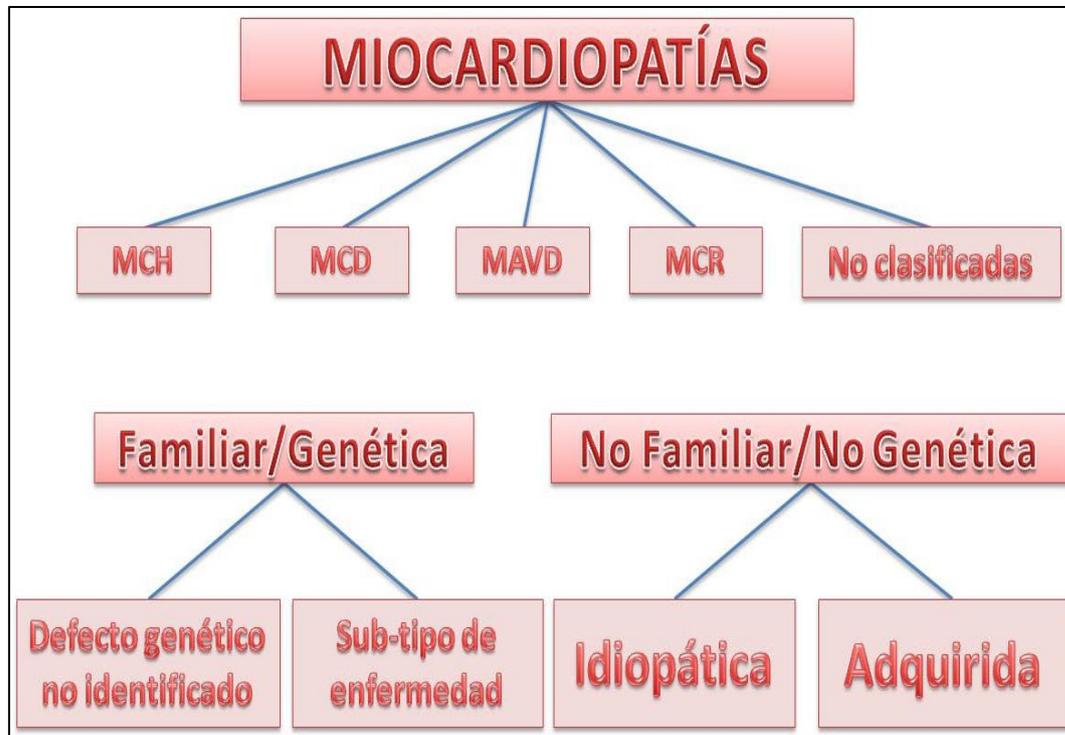


Figura 2. Esquema de la clasificación propuesta por la ESC. MAVD, MCP Arritmogénica del Ventrículo Derecho; MCD, MCP Dilatada; MCH, MCP Hipertrófica; MCR, MCP Restrictiva. Adaptado de *Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases; Elliott, P. y col. Eur Heart J 2008 (4)*.

En muchas de las MCPs familiares un defecto genético es suficiente para causarlas, denominándose por ello enfermedades monogénicas. Éstas pueden ser esporádicas cuando la mutación causal es de “*novo*”, esto es, se ha producido en un individuo por primera vez dentro de la familia, o a nivel germinal en uno de los padres. Aquellos pacientes con estas mutaciones se asignan a la categoría familiar, ya que su trastorno puede ser posteriormente transmitido a su descendencia.

Las MCPs no familiares se definen clínicamente por la presencia de una MCP en el paciente índice y la ausencia de enfermedad en otros miembros de la familia. Se subdividen en idiopáticas (de causa no identificada) y adquiridas, en

las que la disfunción ventricular es una complicación de la enfermedad, en lugar de una característica intrínseca de la misma.

1.1.3 Miocardiopatía arritmogénica

1.1.3.1 Descripción

El espectro clínico de la MCP Arritmogénica (MCA) es variable, pero se caracteriza por anomalías electro-anatómicas, arritmia ventricular y, en algunos casos, fallo cardíaco y muerte súbita cardíaca (MSC). Los fenotipos de la enfermedad incluye, entre otros, la forma clásica derecha-dominante conocida como MAVD (7).

La MCA es una enfermedad genética primaria del miocardio, que se caracteriza por el único fenotipo de sustitución de fibroadipocitos por cardiomiocitos, principalmente en el ventrículo derecho. La prevalencia de la enfermedad es 1:5000 individuos de la población general. El fenotipo clínico se caracteriza por palpitaciones, síncope por arritmias ventriculares, y por insuficiencia cardíaca (IC) en etapas avanzadas. La MSC es la primera manifestación en aproximadamente un cuarto de los pacientes (8). La MCA contribuye de forma importante a la MSC en los jóvenes y atletas (9), representando alrededor del 17% de MSC en atletas jóvenes de EE.UU (*Figura 3*).

La MCA es una enfermedad difícil de diagnosticar y que, cuando afecta al ventrículo izquierdo (VI), es difícil de distinguir de la MCD. Es muy raro que con una sola prueba pueda diagnosticarse o excluirse la presencia de la MCA. El estudio básico lo componen el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, el ECG de señal promediada, el ECG Holter, la prueba de esfuerzo, y la ecocardiografía (ECO). El cateterismo cardíaco y el estudio electrofisiológico son pruebas invasivas que no son necesarias en todos los pacientes.

Las personas afectadas, por lo general, suelen responder adecuadamente a tratamiento médico. En ocasiones es preciso la implantación de un desfibrilador automático implantable (DAI) o a la ablación de la arritmia para reducir el riesgo de MSC, y, en las etapas avanzadas, al trasplante cardíaco (8).

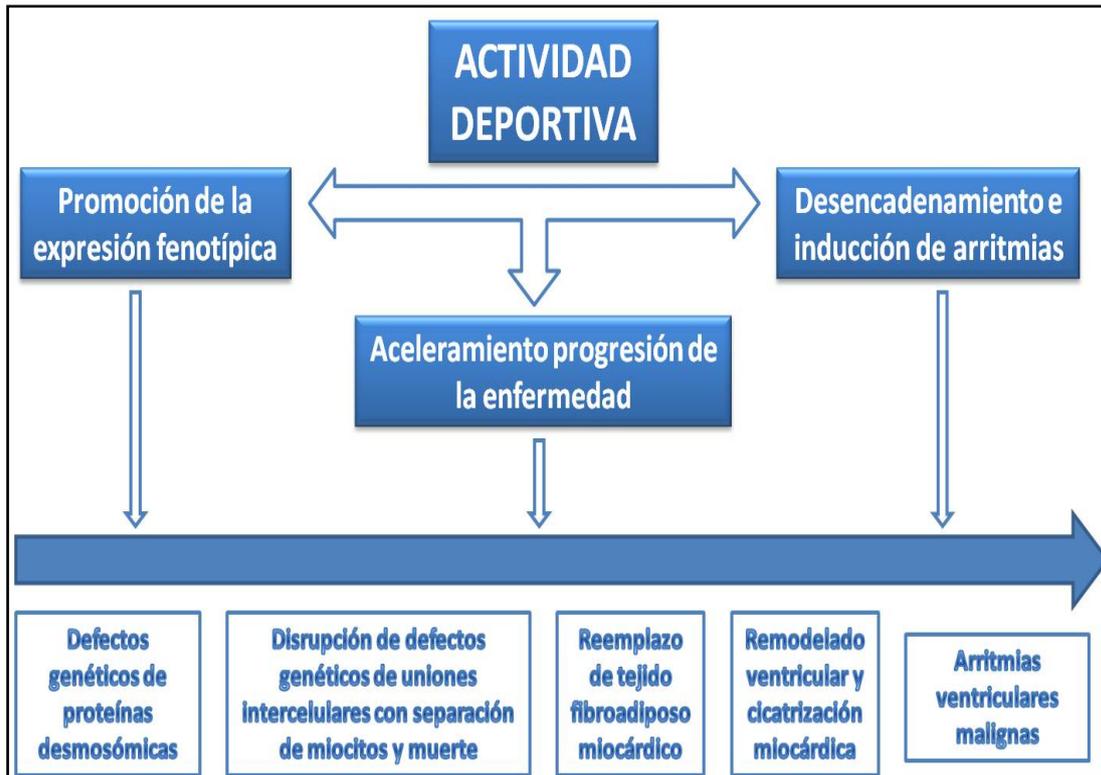


Figura 3.- Impacto de la actividad deportiva en la MCA. Representación esquemática de la historia natural de la MCA desde las mutaciones desmosómicas a la expresión fenotípica y a la arritmia ventricular potencialmente mortal. La actividad deportiva puede influir en el curso de la enfermedad promocionando la expresión fenotípica, acelerando la progresión de la enfermedad y desencadenando arritmias ventriculares malignas. Adaptado de *Arrhythmogenic Cardiomyopathy*, Domenico Corrado y col. *Circ Res* 2017 (10).

1.1.3.2 Fisiopatología molecular

Los desmosomas son el complejo de proteínas responsable de las adhesiones entre células, siendo éstos esenciales para los tejidos que experimentan estrés mecánico, como el miocardio. Están compuestos por más de una docena de proteínas, que se agrupan en tres grandes grupos: la familia de las “cadherinas” formada por proteínas transmembrana responsables del anclaje de la estructura a la misma, la familia “armadillo” la cual contiene dominios armadillo repetidos y por último la familia de las “plakinas” la cual es la responsable del anclaje de los desmosomas a los filamentos intermedios como actinas y desminas (11) (Figura 4).

Las anomalías arrítmicas y estructurales observadas en la MCA pueden explicarse en parte por la interrupción de transmisión de la fuerza, la comunicación intercelular, en las corrientes iónicas y la proliferación /diferenciación celular. Parece cada vez más claro que el mecanismo responsable de estos efectos no sólo depende de las anomalías primarias del desmosoma, sino también de la estrecha relación entre los desmosomas, uniones comunicantes y uniones adherentes. Fisiológicamente, la integridad del disco intercalar, y por tanto su importantísimo papel en la estabilidad celular mecánica y eléctrica, depende de la adecuada comunicación entre el desmosoma cardíaco y las uniones adherentes y tipo gap (12).

Por otra parte, la activación de ciertas vías (como la vía canónica Wnt/ β -catenina) desembocan en una degeneración fibrosa y grasa del músculo cardíaco (13) (*Figura 5*).

1.1.3.3 Genética

La MCA es una enfermedad autosómica dominante en aproximadamente el 50% de los casos. La base genética de la MCA se ha dilucidado parcialmente, en la última década. Después del descubrimiento de la placoglobina como el primer gen causal de la enfermedad (14), la investigación genética se ha desplazado hacia los genes que codifican las proteínas de los desmosomas.

Se han identificado mutaciones causales en seis genes desmosómicos: placoglobina (*JUP*), desmoplaquina (*DSP*), placofilina 2 (*PKP2*), desmogleína 2 (*DSG2*), desmocolina 2 (*DSC2*) y desmina (*DES*) (8, 14-19). Las mutaciones en *PKP2* son las más comunes, con una frecuencia de hasta el 43%; las mutaciones en *DSG2* y *DSC2* representan el 10-15%, mientras que las mutaciones en *DSP* representan aproximadamente el 5% de los casos de MCA; las mutaciones en *JUP* y en *DES* son poco frecuentes (20) (*Figura 4 y Tabla 1*).

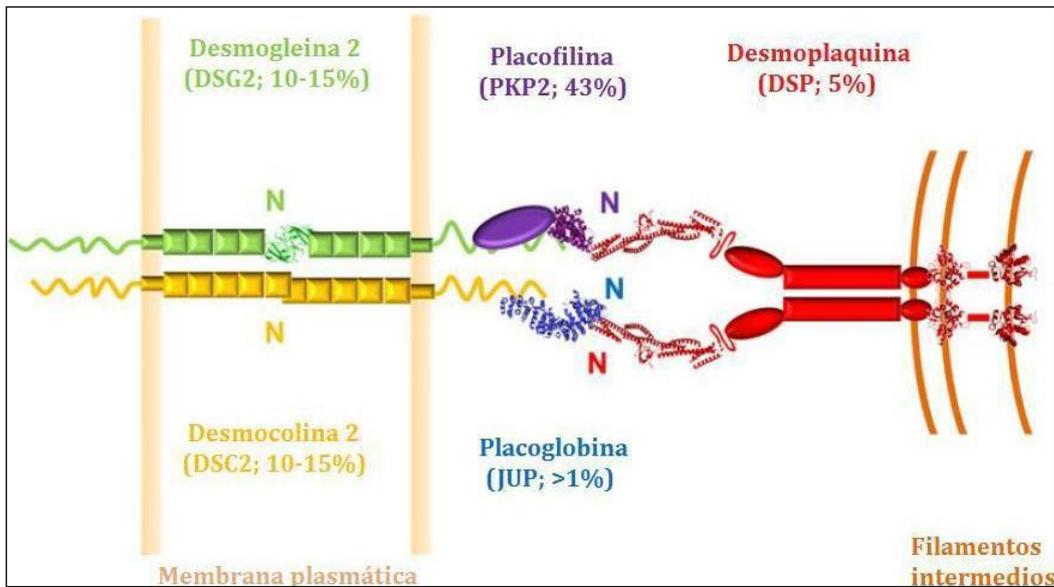


Figura 4. Esquema de la estructura desmosómica. Se muestran las proteínas constituyentes del desmosoma que han sido asociadas con MCA. Las Cadherinas transmembrana desmosómicas, DSC2 y DSG2, se unen a la familia de proteínas armadillo JUP y PKP2, que a su vez enlazan con la proteína DSP, el cual pertenece a la familia plaquina. DSP ancla el citoesqueleto de filamentos intermedios al desmosoma. Las mutaciones responsables en PKP2 causan la mayoría de los casos de MCA, seguido por las mutaciones en DSC2 y DSG2, y, por último, las mutaciones en DSP representan una minoría. Las mutaciones en JUP son muy raras. Adaptado de *Mechanistic basis of desmosome-targeted diseases*; Al-Jassar, C. *J Mol Biol* 2013 (21).

Tabla 1. Características de los principales genes afectados en MCA.

Tipo de proteínas	Simbología del gen	Proteína que codifica	Locus cromosómico	% Prevalencia
Desmosómicas	DSP	Desmoplaquina	6p24.3	5
	JUP	Placoglobina	17q21.2	<1
	DSC2	Desmocolina-2	18q12.1	10-15
	PKP2	Placofilina	12p11.21	43
	DSG2	Desmogleina-2	18q12.1	10-15
	DES	Desmina	2q35	<1
No desmosómicas	TGFB3	Factor de crecimiento transformante Beta-3	14q2	ND
	TMEM43	Proteína transmembrana 43	3p25.1	ND
	RYR2	Receptor 2 de rianodina	1q43	ND
	LMNA	Lamina A y lamina C	1q21	ND
	PLN	Fosfolamban cardiaco	On 6q22.1	ND

ND, no disponible.

Aunque, según los hallazgos genéticos descritos, la MCA se considera un trastorno de los desmosomas cardiacos, también existen genes no desmosómicos implicados en el desarrollo de la enfermedad, incluyendo los responsables del factor de transformación de crecimiento B3 (*TGFB3*) y de la proteína transmembrana 43 (*TMEM43*) (8, 22, 23). El Factor de crecimiento transformante B3 modula la regulación de proteínas desmosómicos, y esta es la presunta vía patogénica cuando su gen está mutado. De la proteína transmembrana 43 se sabe que responde a las señales del proliferador activado del receptor γ , y la desregulación en esta vía explica los cambios observados en la histopatología fibrolipídica implicando una patogénesis de transdiferenciación (**Figura 5**).

Además, se han relacionado algunas mutaciones en el gen Receptor 2 de rianodina (*RYR2*) con el fenotipo patológico de la MCA, a pesar de que la base fisiopatológica de esta asociación no está clara (24).

Por otro lado existen evidencias de que portadores de mutaciones en lamina A y lamina C (LMNA) tengan un alto riesgo de sufrir MCA (25, 26), así como pacientes diagnosticados con MCD que muestran un fenotipo arritmogénico al ser portadores de determinadas mutaciones en Fosfolamban cardiaco (PLN) (27).

Las pruebas genéticas en la MCA permiten la detección de mutaciones familiares, y son un criterio mayor de diagnóstico de la enfermedad. Además en ocasiones presentan un valor pronóstico importante (28).

En la **Figura 6** se muestran los principales genes implicados en cada MCP a modo de resumen.

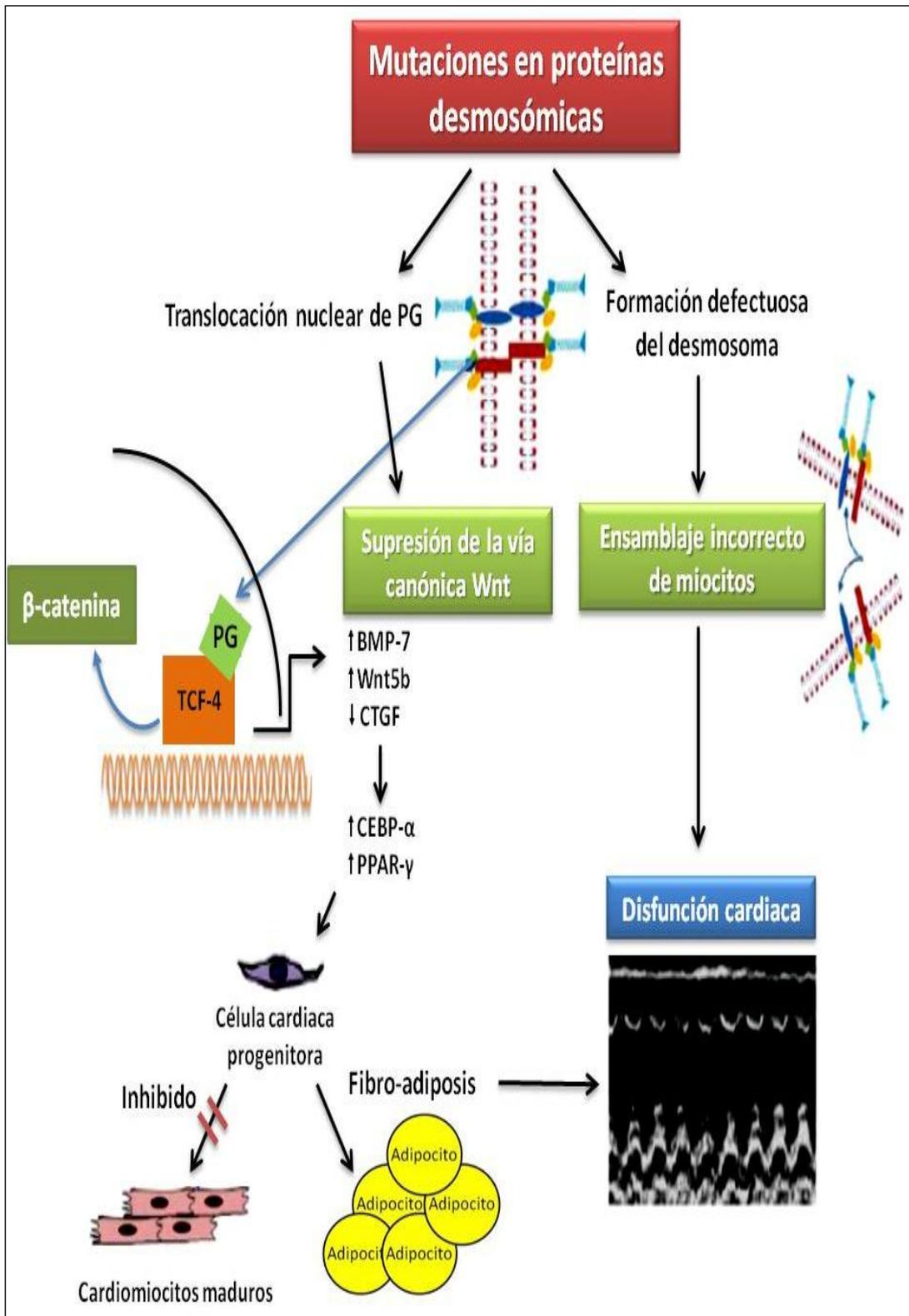


Figura 5. Patogénesis molecular de la MCA. Adaptado de *Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a disease of cardiac stem cells*; Lombardi, R. y col, 2011 (8)

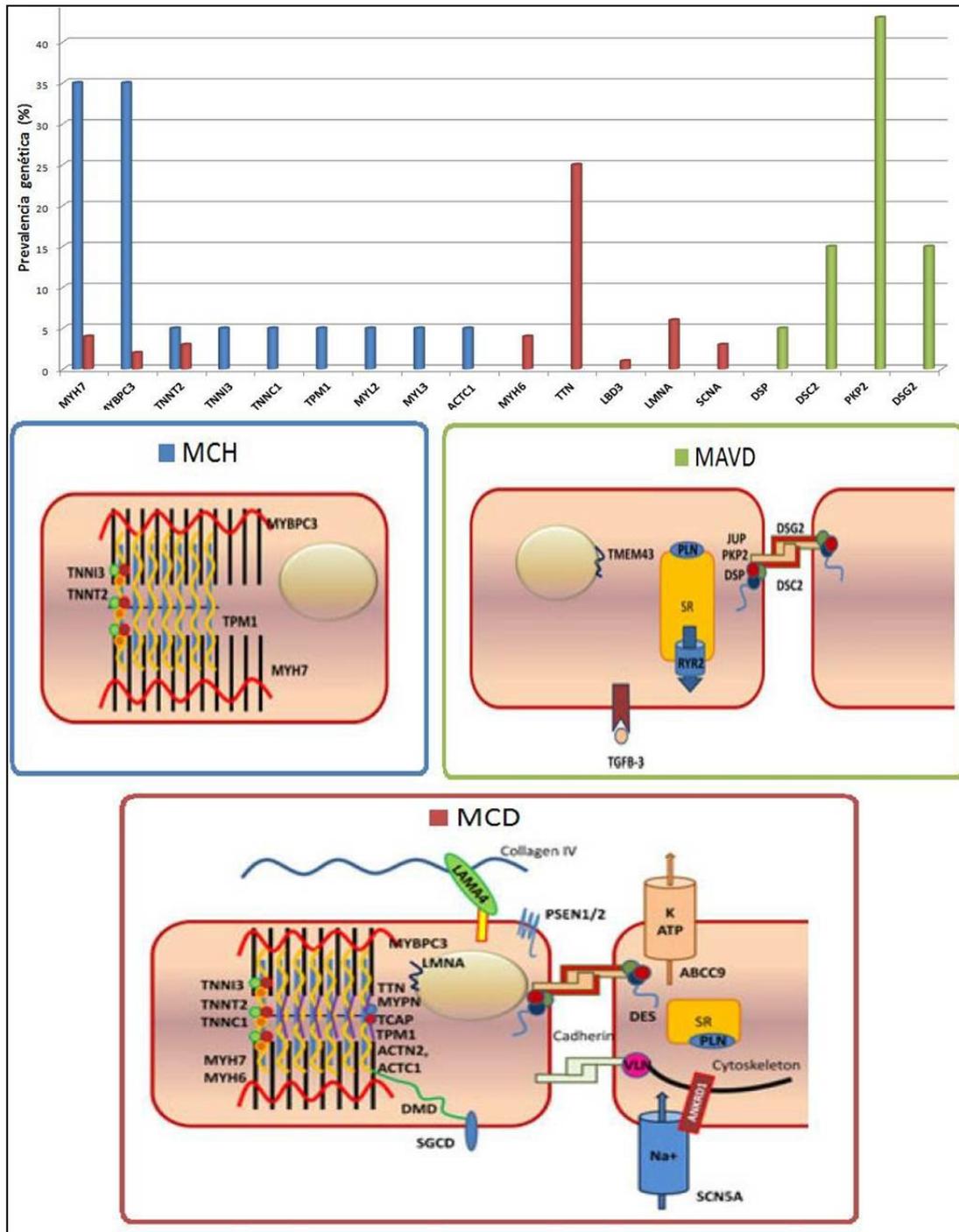


Figura 6. Resumen de los principales genes implicados en cada una de las tres MCPs estudiadas. El gráfico muestra la prevalencia genética en cada una de las enfermedades, siendo el color azul para la MCH, el color rojo para la MCD y el color verde para la MCA. Solo se ilustran los genes con prevalencia mayor al 1%. Las figuras representan de modo esquemático, la ubicación de las proteínas que resultan de la traducción de dichos genes, dentro de la célula, nuevamente para cada patología. Adaptado de *Genetic etiology and evaluation of sudden cardiac death*; Dolmatova E. y col. *Curr Cardiol Rep* 2013 (29).

1.1.4 Miocardiopatía dilatada

1.1.4.1 Descripción

La MCD es una enfermedad primaria del miocardio que se caracteriza clínicamente por la dilatación de la cámara ventricular cardiaca y la reducción de la función sistólica. La dilatación del ventrículo izquierdo (DVI) puede estar presente mucho antes de que los síntomas aparezcan, cuando fallan los mecanismos de compensación, se produce una IC progresiva con síntomas de congestión y/o disminución del gasto cardíaco, como edema, ortopnea, fatiga y disnea de esfuerzo; otras manifestaciones clínicas son la enfermedad del sistema de conducción y las arritmias, que pueden desencadenar síncope o MSC, y complicaciones tromboembólicas.

La prevalencia de la MCD es de aproximadamente 1:2500, es la tercera causa más frecuente de IC (después de la enfermedad coronaria y la hipertensión), la causa más frecuente de daño miocárdico primario y MSC, y la razón más común para el trasplante cardíaco en adultos y en niños (20). El diagnóstico incluye una exploración física, junto a análisis de sangre (hemograma, función renal, hormonas tiroideas, y determinaciones para descartar causas raras de MCD como la hemocromatosis y la sarcoidosis) y pruebas de imagen, siendo la ECO la prueba más importante en la MCD ya que confirma la existencia de un corazón agrandado y debilitado.

La MCD puede estar presente como un hallazgo aislado o como parte de un síndrome. Se sabe que la enfermedad de la arteria coronaria, la enfermedad inflamatoria del corazón y las toxinas que afectan al miocardio, pueden causar MCD en pacientes adultos. Por el contrario, las causas más comunes de MCD en los niños son miocarditis y las enfermedades neuromusculares como las distrofias musculares de “Duchenne” o “Becker”, causadas ambas por mutaciones en la proteína estructural distrofina, y la distrofia muscular de “Emery-Dreifuss”, causada por mutaciones en las proteínas de la membrana nuclear, lamina A y lamina C (30).

Es un hecho bien conocido en la literatura que los pacientes con MCD son propensos a la MSC (3, 7, 31), así que un tratamiento médico precoz puede prevenir la progresión y, en algunos casos, revertir el fenotipo, por lo que un diagnóstico presintomático es fundamental para el seguimiento clínico de los pacientes con MCD con el fin de prevenir las complicaciones.

1.1.4.2 Fisiopatología molecular

Como se expondrá en el siguiente apartado, existen multitud de mutaciones causantes de la MCD (**Figura 7**), dando lugar a distintos mecanismos causantes de la enfermedad, y aunque su funcionamiento no se conoce con exactitud, una de las posibles hipótesis es que cuando existen defectos en proteínas que intervienen en la generación y/o transmisión de la fuerza contráctil en la fibra miocárdica, tiene lugar una contracción no uniforme y una mayor susceptibilidad al estrés mecánico, pudiendo acompañarse además por cambios en determinadas vías de señalización celular y la inducción de apoptosis (32). Por ello, la lesión del miocardio es siempre el resultado final (33).

1.1.4.3 Genética

La mayoría de las mutaciones de MCD se transmiten como rasgos autosómicos dominantes, pero también como rasgos recesivos ligados al cromosoma X y mediante transmisión por vía materna. Es una enfermedad con una penetrancia que puede ser incompleta y una expresión variable, ya que genéticamente es muy heterogénea, con más de 50 genes causales responsables de la codificación de proteínas del citoesqueleto, sarcómero, lámina nuclear, el retículo sarcoplásmico y proteínas mitocondriales (**Figura 7**).

El tipo de mutaciones identificadas han sido de cambio de sentido (*missense*), sin sentido (*nonsense*), de desplazamiento de la fase de lectura (*frameshift*) e inserciones o deleciones de tamaño variable.

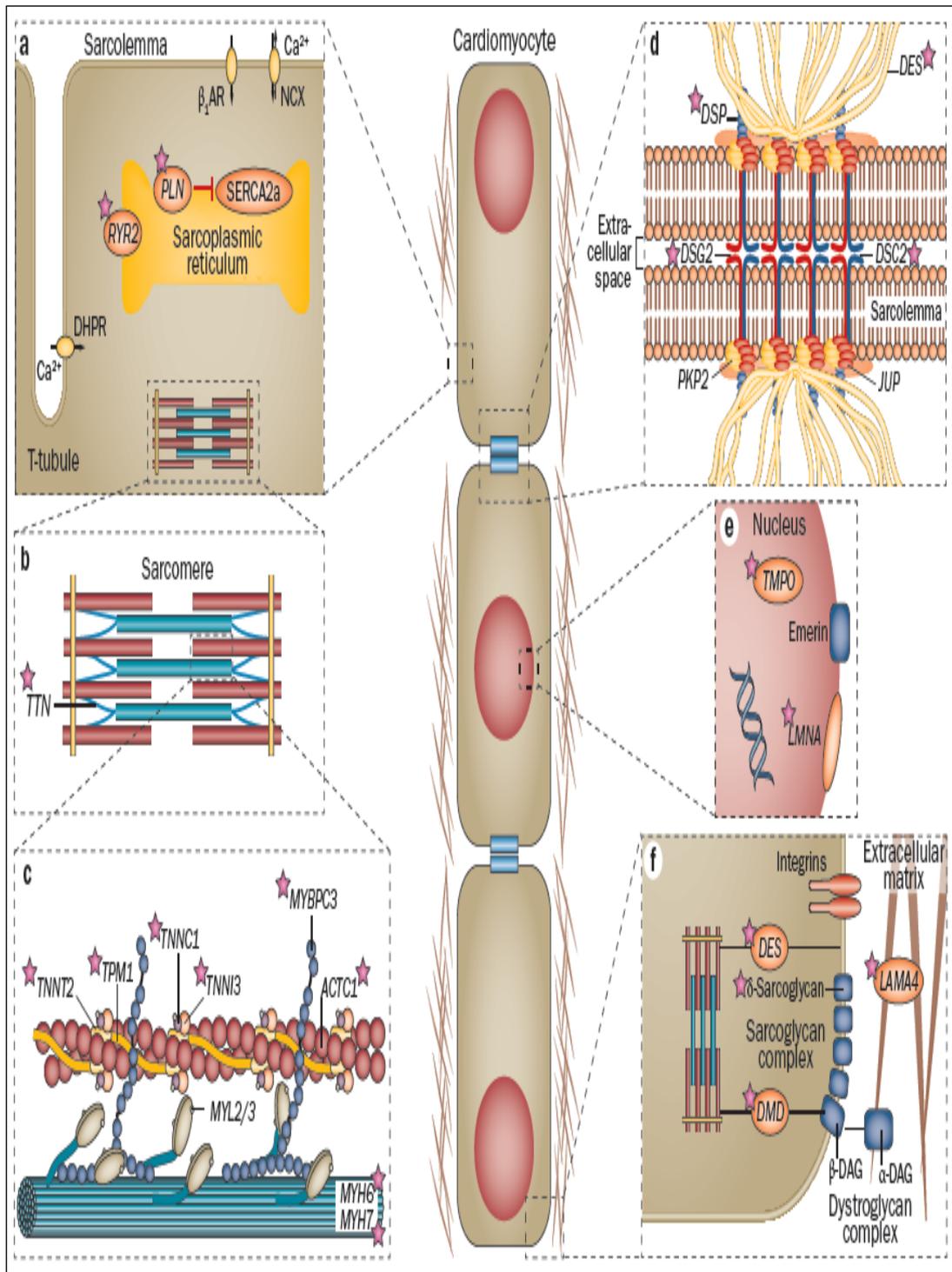


Figura 7. Representación en su contexto celular y molecular del heterogéneo conjunto de proteínas y sus correspondientes genes que al alterarse pueden producir MCD. Los genes en los cuales se han encontrado alguna mutación relacionada con la MCD genética en su secuencia codificante se han indicado con estrella. **a)** La membrana de los cardiomiocitos (sarcolemma), el túbulo T transversal, y el retículo endoplasmático. Las mutaciones en los genes que codifican proteínas importantes en la regulación del calcio intracelular, como el receptor de rianodina y fosfolamban (RyR2 , PLN), son conocidos por causar MCD. **b)** y **c)** El sarcómero: la

estructura generadora de fuerza en los cardiomiocitos. **d)** Los desmosomas son uniones intercelulares que ayudan en la transmisión de la fuerza durante la contracción muscular. Las variantes en los genes que codifican las proteínas de los desmosomas, incluyendo *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *JUP*, y *PKP2*, están más comúnmente asociados con MCA, pero las mutaciones en algunos de estos genes han sido implicados también en MCD. **e)** El núcleo de los cardiomiocitos. El gen *LMNA*, que codifica filamentos de la estructura de la proteína asociada a la membrana nuclear interna, como la lamina A y C, se encuentra entre los genes más comúnmente asociados con MCD, aunque el mecanismo patogénico subyacente es incierto. Un gen que codifica una proteína nuclear adicional implicada en MCD, el gen de la timopoyetina (*TMPO*), codifica tres variantes de la proteína timopoyetina: la forma α se difunde por todo el núcleo, mientras que las formas β y γ están ancladas a la membrana nuclear. **f)** El sarcolema y las proteínas de la matriz extracelular. Las proteínas codificadas por *DES* y *DMD* están conectados al sarcómero y a la membrana nuclear interna, y las mutaciones en ambos son conocidas por causar MCD. Adaptado de *Genetic etiology and evaluation of sudden cardiac death*; Dolmatova E. y col. *Curr Cardiol Rep* 2013 (29).

La complejidad genética y el gran tamaño de muchos genes de MCD complican el diagnóstico genético, pero debido a la creciente aplicación de tecnologías de secuenciación de nueva generación (“*Next Generation Sequencing*” o NGS), la identificación de una mutación causal está mejorando rápidamente. Se estima que entre un 35%-40% de las MCD de causa genéticas pueden ser debido a mutaciones en genes sarcoméricos, y la mayoría (un 25%) se atribuyen al gen de la titina (*TTN*) (34), el cual contiene 281 kb, 363 exones, y codifica para la titina, la proteína más grande que se conoce. Ésta se localiza en los músculos cardiacos y esqueléticos, y se extiende por el centro del sarcómero, desde la línea Z a la línea M.

Otras mutaciones sarcoméricas identificadas como causa de MCD familiar incluyen la isoforma beta de la cadena pesada de miosina cardiaca (*MYH7*), la troponina T cardiaca (*TNNT2*), troponina C cardiaca (*TNNC1*), troponina I cardiaca (*TNNI3*), α -tropomiosina (*TPM1*), y la actina cardiaca (*ACTC*). De ellos, el gen *MYH7* es el más frecuentemente mutado (aproximadamente en el 10 % de los casos), pero posee una menor penetrancia que las mutaciones en los genes *TNNT2* y *TNNC1* (30) (**Tabla 2**).

Aunque se sabe que las alteraciones en genes de proteínas sarcoméricas muestran coincidencias entre MCH y MCD, los mecanismos subyacentes responsables de las diferencias entre estas patologías aún no se entienden. El

mecanismo de acción de algunas mutaciones sarcoméricas es negativo dominante. Esto significa que una ganancia de la función de la proteína producida a partir del alelo mutante interfiere con la formación y función del sarcómero (31).

Tabla 2. Características de los principales genes afectados en MCD. Abreviaturas; ND, no disponible.

TIPO DE PROTEÍNAS	Simbología del gen	Proteína que codifica	Locus cromosómico	% Prevalencia
SARCÓMICAS	MYH6	Cadena pesada de la α -miosina cardiaca	14q12	4
	TNNT2	Troponina cardiaca T	1q32	3
	TTN	Titina	2q31	25
	ACTC1	α -actina 1 cardiaca	15q14	<1
	ACTN2	α -actina 2	1q42-q43	ND
	MYH7	Cadena pesada de la β -Miosina	14q12	4
	TPM1	α -tropomiosina	15q22.1	<1
	TNNC1	Troponina-C tipo 1	3p21.3-p14.3	<1
	MYPBC3	Proteína C de unión a miosina cardiaca	11p.11.2	2
	TNNI3	Troponina I	19q13.4	<1
ESTRUCTURALES	DES	Desmina	2q35	<1
	LDB3	Dominio de unión de LIM 3	10q22-q23	1
	DMD	Distrofina	Xp21.2	ND
	CSRP3	Proteína 3 rica en cisteína y glicina (LIM 3)	11p15.1	<1
	LMNA	Lamina A y lamina C	1q21	6
	TMPO	Timopoyetina	12q22	1
METABOLISMO DEL CALCIO	SCNA	Subunidad α de la proteína de canal de sodio tipo 5	3p	2-3
	PLN	Fosfolamban cardiaco	On 6q22.1	<1
	RYR2	Receptor de Rianodina	1q43	ND
	ABCC9	Casete de unión al ATP, Subfamilia C, miembro9	On 12p12.1	<1
PROTEASAS	PSEN1	Presenilina-1	14q24.3	<1
	PSEN2	Presenilina-2	1q31-q42	<1

También se han descrito como responsables de MCD mutaciones en genes de proteínas estructurales, tales como las proteínas del filamento intermedio y del complejo glicoproteico asociado a la distrofina. Los filamentos intermedios son

componentes importantes del citoesqueleto, que estabiliza orgánulos mediante la vinculación del disco Z al sarcolema. Así, como ejemplo de alteraciones en componentes de los filamentos intermedios tipo III, se observan mutaciones en el gen *DES* (35), y como ejemplo de alteraciones en componentes del disco Z, se han encontrado mutaciones en el gen *Cypher/ZASP (LDB3)* (36), y en el gen de la proteína muscular *LIM (CSRP3)* (37).

Las láminas nucleares son proteínas de los filamentos intermedios que polimerizan para formar la lámina nuclear en la cara interna de la membrana nuclear interna. Se cree que son esenciales para el mantenimiento de la estructura nuclear y para el montaje/desmontaje durante la mitosis. Las laminas A/C están codificadas por el gen *LMNA*, y sólo se diferencian en su extremo carboxi. Numerosos tipos de mutaciones en *LMNA* causan una amplia gama de enfermedades, que puede denominarse laminopatías, suponiendo un 5-8% de las MCD familiares (38). En los pacientes con mutaciones en *LMNA*, se observan a menudo graves defectos del sistema de la conducción que se asocian con la MSC.

Distintas alteraciones en la función de los canales iónicos se han identificado también como causa de MCD. El fosfolamban (*PLN*) es conocido como un regulador de la absorción de calcio en el retículo endoplasmático (RE), a través de la inhibición de la isoforma 2 de la enzima Ca^{2+} adenosintrifosfatasa (ATPasa) del RE (*SERCA2*) en cardiomiocitos (**Figura 8**). Así, mutaciones en *PLN* conducen a la MCD a través de la desregulación del calcio de los cardiomiocitos (39). Esta desregulación también se puede dar por mutaciones en el gen que codifica la subunidad α del canal de sodio cardíaco (*SCN5A*), estando éstas asociadas también con la susceptibilidad a MCD (40).

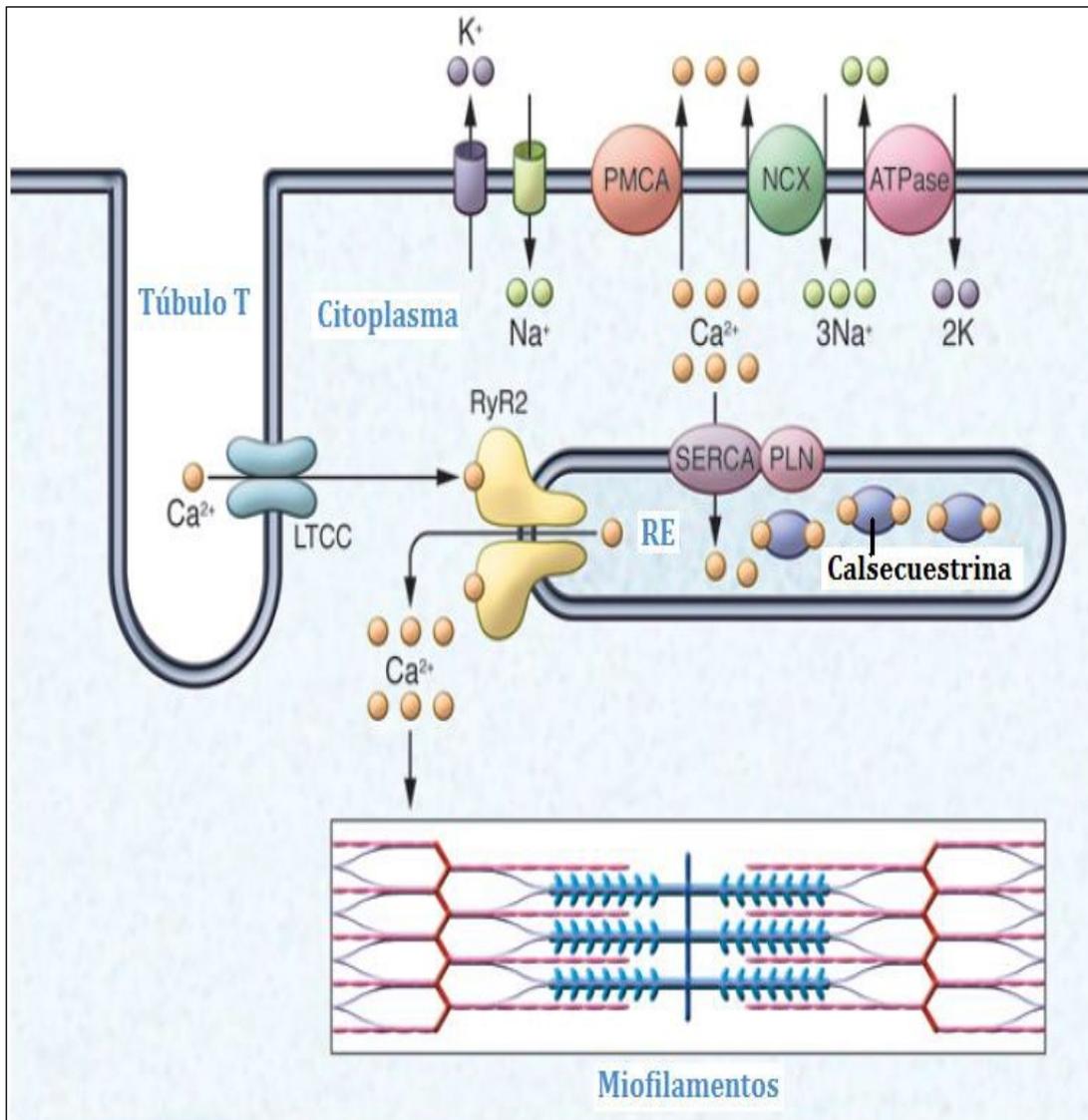


Figura 8. Bases moleculares de la homeostasis del Ca^{2+} intracelular. Ilustración del túbulo T junto al RE, el cual contiene RYR2, el canal de liberación del Ca^{2+} , calsequestrina, proteína de unión al Ca^{2+} , y la bomba de Ca^{2+} (SERCA) junto a la proteína reguladora fosfolamban (PLN). El electrogénico NCX se representa en la superficie de la membrana plasmática. Los impulsos eléctricos incidentes en los túbulos T, desencadenan una ola de Ca^{2+} , debido los canales de Ca^{2+} voltagenodependientes tipo L (LTCC) que promueve la liberación de Ca^{2+} a través de RYR2. Esta liberación de Ca^{2+} desde el RE promueve la contracción de los miocitos. La posterior eliminación de Ca^{2+} citosólico, sobre todo por la recaptación en el RE por la SERCA y mediante el bombeo fuera de la célula por la ATPasa de la membrana plasmática Ca^{2+} (PMCA), y el intercambio de Na^+ extracelular por un NCX electrogénico en la membrana plasmática, termina la contracción. Adaptado de Molecular and genetic basis of sudden cardiac death; George AL, Jr. J Clin Invest 2013 (9).

1.1.5 Miocardiopatía hipertrófica

1.1.5.1 Descripción

La MCH es una enfermedad primaria del corazón heterogénea, monogénica, autosómica y dominante, que se caracteriza por una inexplicable, y por lo general asimétrica, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), siendo esta hipertrofia desproporcionada a la carga hemodinámica que existe. Tiene una expresión morfológica muy heterogénea, y existen varios tipos anatomopatológicos de distribución de la hipertrofia: asimétrica (septal, apical o medio-ventricular) y la simétrica o concéntrica (**Figura 9**).

Según algunos autores, la forma de hipertrofia más común es la hipertrofia septal asimétrica (70%), donde el engrosamiento del músculo afecta predominantemente al tabique o pared que divide los lados derecho e izquierdo del corazón. En otros pacientes el engrosamiento del músculo se distribuye de forma homogénea a lo largo del ventrículo, lo que se conoce como HVI simétrica o concéntrica (20% de los casos). La hipertrofia apical es más rara, y en ella el engrosamiento afecta predominantemente a la punta (ápex) del VI, que aparece como una cavidad afilada en forma de “as de picas” (41). Las hipertrofias concéntrica y apical supondrían menos del 30% de los casos. Estas cifras varían entre los estudios y países.

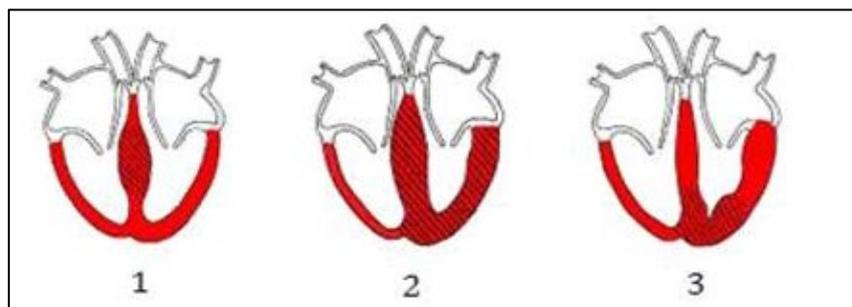


Figura 9. Representación gráfica de los tres patrones de distribución de la HVI más frecuentes. (1) Hipertrofia septal asimétrica. (2) Hipertrofia concéntrica. (3) Hipertrofia apical

Las características histológicas de la MCH son la fibrosis miocárdica con hipertrofia y desorganización de cardiomiocitos (20). El diagnóstico se sospecha por un examen físico y un ECG anormal, sin embargo el examen principal es la

ECO (42), ya que permite medir el engrosamiento excesivo del músculo con facilidad. Además, la ecocardiografía-Doppler (ECO-Doppler) permite medir la contracción, el llenado cardiaco, y detectar flujos turbulentos.

Estudiada durante más de 50 años, la MCH tiene una prevalencia de aproximadamente 1:500 en la población general. La mayoría de los pacientes con MCH se hayan asintomáticos o solo con síntomas ligeros, como disnea o dolor torácico. No obstante, la primera manifestación clínica de la enfermedad en algunos individuos puede ser MSC, siendo la MCH una de las principales causas de MSC en los jóvenes adultos y atletas, además de ser una causa importante de arritmia, IC y fibrilación auricular (FA) (41).

1.1.5.2 Fisiopatología molecular

La MCH es una enfermedad compleja con características fisiopatológicas únicas y una gran diversidad de características morfológicas, funcionales y clínicas. Los mecanismos que causan MCH aún no se entienden completamente, y casi todo el conocimiento que se tiene de ellos ha sido obtenido principalmente de modelos animales. Los efectos causados por las mutaciones en las proteínas son diversos, pero un camino de patogénesis común los hace converger en último término hacia el deterioro de la función de los cardiomiocitos (43)(**Figura 10**).

En estudios funcionales “in vitro” se ha demostrado que en portadores de mutaciones relacionadas con MCH, la función del sarcómero se altera primero por la disminución de la actividad o la fuerza del filamento translocado, que conduce a una reducción de la producción de energía. Por otra parte, también puede aumentar la tasa de motilidad in vitro de deslizamiento de los filamentos (44).

Los cambios moleculares subyacentes a estas observaciones parecen variar e incluyen una reducción de la cinética de entrecruzamiento (45) menor actividad ATPasa, sensibilidad alterada del calcio (Ca^{2+}), atrofia del miocito (44) y problemas del acoplamiento excitación-contracción (46) (**Figura 11**).

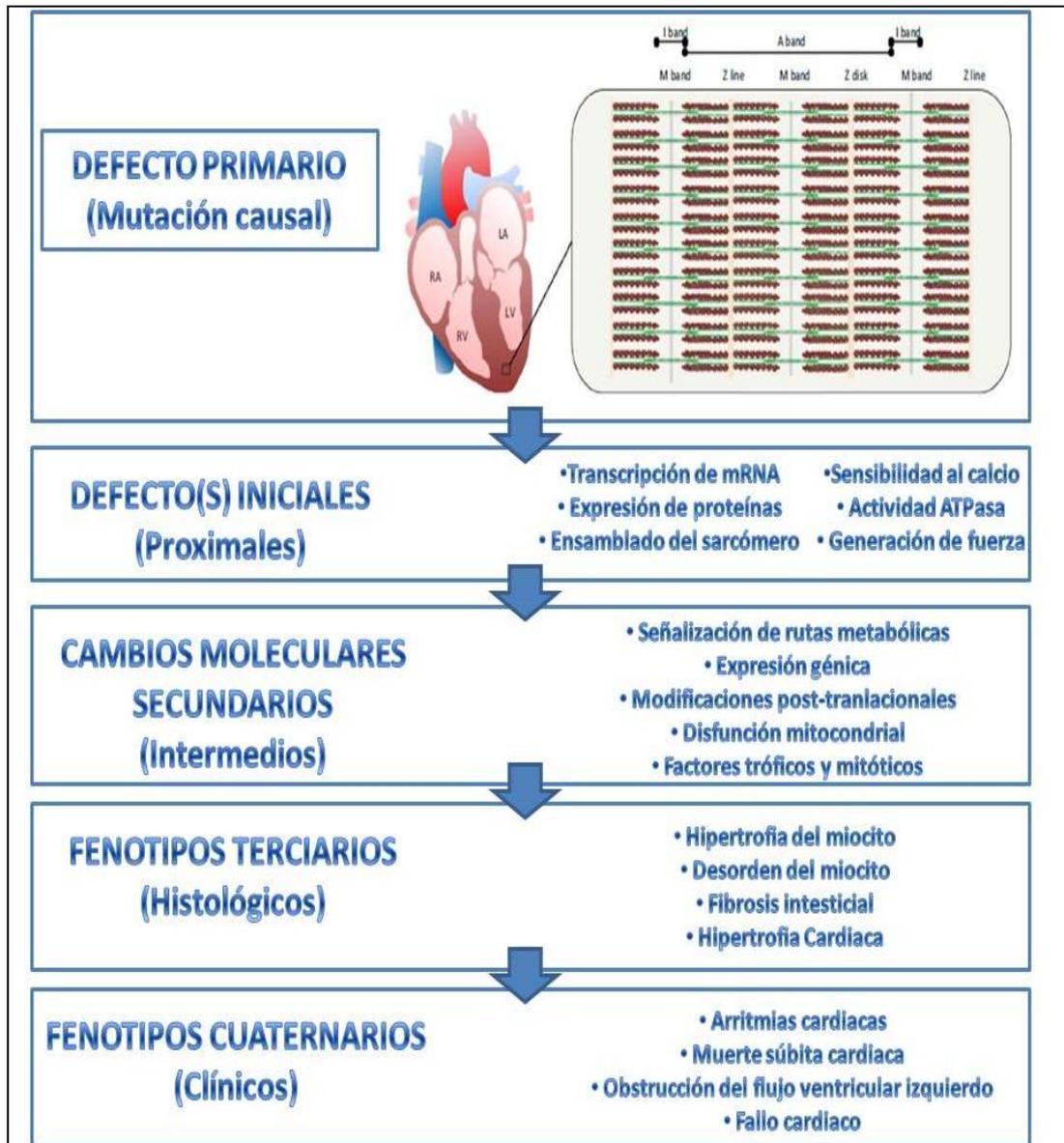


Figura 10. Patogénesis de la MCH. El defecto primario es una mutación en el sarcómero, compuesto por los filamentos gruesos, delgados y los discos Z. Un cambio en la secuencia de aminoácidos de una proteína sarcomérica (defecto primario) provoca una serie de defectos iniciales o proximales, tales como niveles alterados de la proteína sarcomérica, sensibilidad al calcio o actividad ATPasa. Estos defectos iniciales activan la expresión de una serie de cambios moleculares secundarios o intermedios, como puede ser una alteración de transcritos o de señalizadores de vías metabólicas. El último conjunto de cambios moleculares induce cambios histológicos y morfológicos en el miocardio, como la hipertrofia de miocitos y la fibrosis, que pueden considerarse como fenotipos terciarios. Estos cambios moleculares e histológicos conducen a los fenotipos clínicos o cuaternarios en la MCH, como las arritmias cardíacas y la IC. Adaptado de Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. Marian AJ y col. Circulation Research 2017 (47) y de Clinical outcomes

associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. Sedaghat-Hamedani F y col. Clin Res Cardiol 2018; (48).

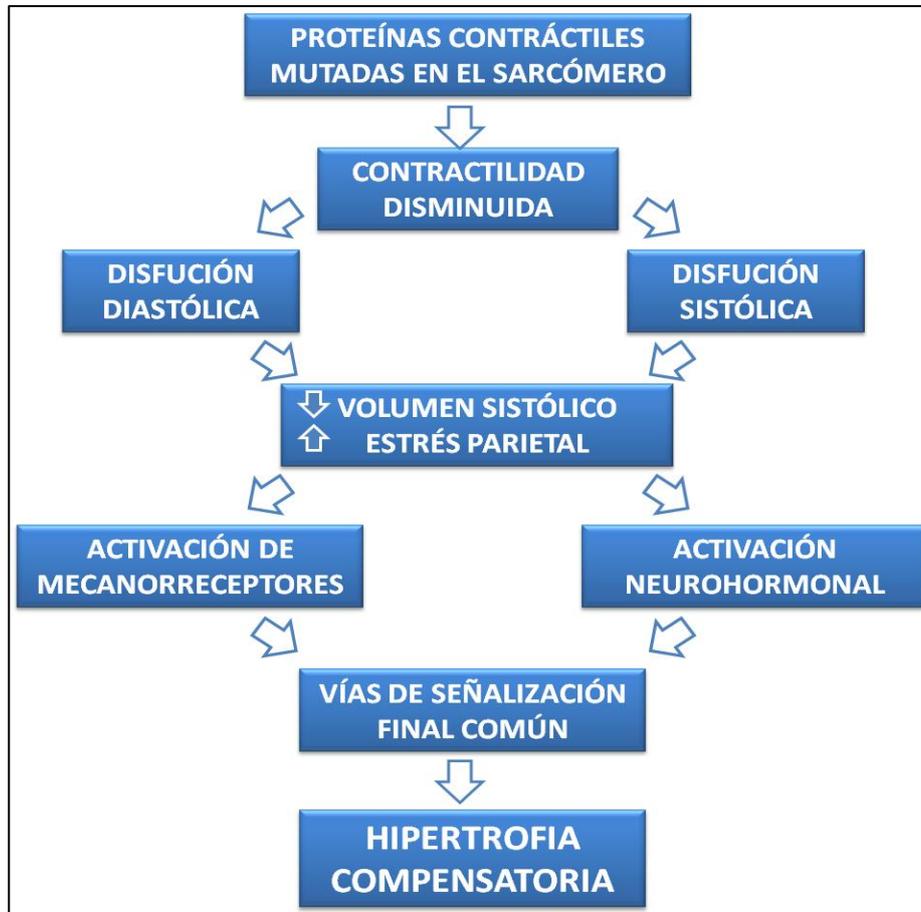


Figura 11. Modelo convencional mediante el cual mutaciones que conllevan hipocontractilidad podrían desencadenar una hipertrofia compensatoria en MCH. Adaptado de Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion; Ashraftan H. y cols. Trends in Genetics. 2003 (46).

1.1.5.3 Genética

La era molecular para la MCH, surgió hace aproximadamente 20 años, con la identificación hasta la fecha de mutaciones dominantes en más de 20 genes, y debido a que la mayoría de estos genes codifican proteínas sarcoméricas, la MCH se consideró una enfermedad del sarcómero. El sarcómero es la unidad de contracción del músculo estriado (**Figura 12**), y tiene una estructura compleja en la que las proteínas que la componen interactúan entre sí.

La mayoría de las mutaciones en MCH son características de cada familia y hay heterogeneidad clínica dentro de los miembros de la familia. Por lo que, además de la complejidad genética, la MCH presenta una considerable variabilidad fenotípica (49).

La herencia responde a un patrón mendeliano autosómico dominante con un grado de severidad entre los portadores de mutación afectados (expresividad) variable, y una proporción de los individuos portadores con el fenotipo patológico de entre todos los individuos positivos para la mutación (penetrancia) relacionada con la edad. La descendencia de un individuo afectado tiene un 50% de probabilidad de heredar la mutación y el riesgo de enfermedad. Por otro lado, los casos esporádicos pueden deberse a mutaciones de “novo” en el probando, ausente en los padres (50).

Se han identificado alrededor de 1400 mutaciones causales, produciéndose un 70% de estas mutaciones en los genes que codifican la *MYH7* y la proteína C de unión a la miosina (*MYBPC3*), mientras que las mutaciones en los genes que codifican *TNNT2*, *TNNI3* y *TPM1*, representan una pequeña proporción de pacientes (1% a 5%) de los casos de MCH; las mutaciones en los genes restantes, incluyendo el de la cadena pesada de α -miosina (*MYH6*), *TTN*, vinculina (*VCL*) o junctifilina (*JPH2*) presentan menos evidencia de patogenicidad (**Figura 12**).

Recientemente, el espectro de mutaciones causales de MCH se ha ampliado, incluyendo genes de proteínas de disco Z, como *CSRP3* y la teletonina (*TCAP*) (41) (**Tabla 3**).

Aproximadamente el 90% de las mutaciones patógenas que alteran las propiedades físicas y funcionales de proteínas son con cambio de sentido, en las cuales un solo aminoácido se intercambia por otro. No obstante, aunque sean minoría, las mutaciones que producen un desplazamiento del marco de lectura son más radicales, ya que afectan a diversos aminoácidos en la proteína, y desencadenan consecuencias clínicamente más importantes (50).

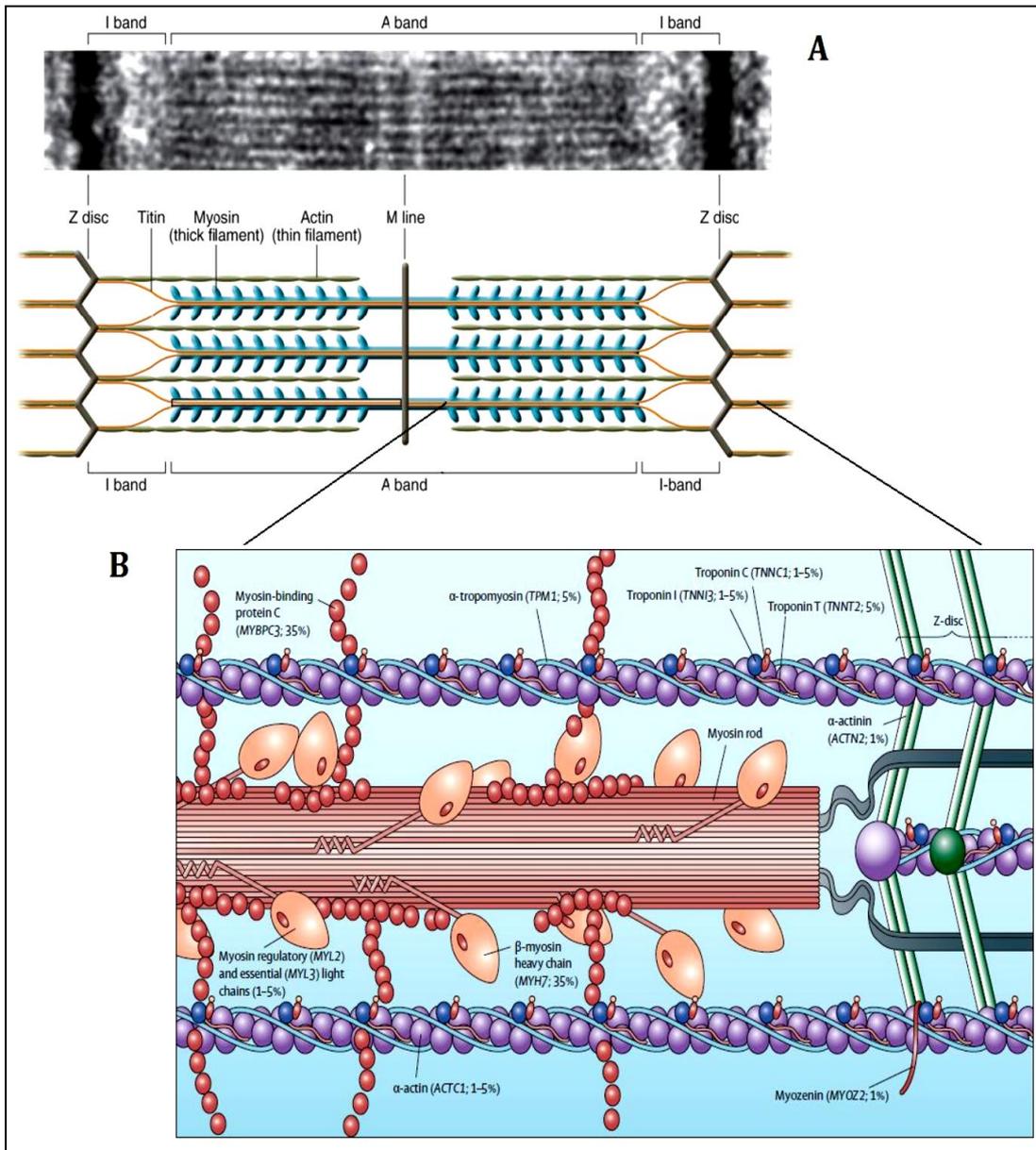


Figura 12. El sarcómero es una diana para las mutaciones que producen MCPs. **(A)** El sarcómero desde un disco Z a otro disco Z. Micrografía electrónica de un sarcómero de un corazón humano. La actina filamentosa emana de la banda Z, y forma el núcleo de los filamentos delgados, mientras que la tropomiosina y las subunidades de troponina proporcionan la regulación del calcio en la interfaz de actomiosina. El núcleo del filamento grueso está formado por β -miosina de cadena pesada, junto a la proteína C de unión a la miosina, encontrándose ésta muy concentrada en la región de la línea M. La enorme proteína titina se extiende por toda la longitud de la mitad del sarcómero, y actúa como un sensor de estiramiento, transmitiendo señales desde su anclaje en la banda Z hasta su dominio quinasa carboxiterminal. Adaptado de McNally EM, y cols. *J Clin Invest* 2013. **(B)** Ubicación de las proteínas, con sus correspondientes genes y prevalencia de mutación entre paréntesis, para la MCH. Adaptado de *Hypertrophic cardiomyopathy*; Maron BJ y cols. *Hypertrophic cardiomyopathy*. *Lancet* 2013 (41).

Tabla 3. Características de los principales genes afectados en MCH.

TIPO DE PROTEÍNAS	Simbología del Gen	Proteína codificada	Locus cromosómico	% Prevalencia
Sarcómero	MYH7	Cadena pesada de la betamiosina cardiaca	14q2	35
	MYBPC3	Proteína C de unión a la miosina cardiaca	11p.11.2	35
	TNNT2	Troponina T, músculo cardiaco	1q32	5
	TNNI3	Troponina I, músculo cardiaco	19q13.4	1-5
	TNNC1	Troponina C, músculo esquelético y cardiaco	3p21.1	1-5
	TPM1	Cadena α de la tropomiosina	15q22.1	5
	MYL2	Cadena 2 ligera reguladora de la miosina, músculo cardiaco (ventricular)	12q24.3	1-5
	MYL3	Cadena ligera 3 esencial de la miosina	3p21.5	1-5
	ACTC1	α -actina, músculo cardiaco	15q14	1-5
	TTN	Titina	2q24.3	<1
Disco Z	MYH6	Cadena pesada de α -miosina, músculo cardiaco	14q12	<1
	CSRP3	Proteína del músculo LIM	11p15	<1
Homeostasis del calcio	TCAP	Teletonina	17q12.1	<1
	JPH2	Junctofilina	16q24	<1

El estudio genético en individuos con riesgo de ser portadores de mutación es muy importante, debido a que el diagnóstico clínico depende de la identificación de la HVI, pero este resultado está presente sólo en las personas con la enfermedad establecida y es típico que esté ausente durante la infancia. Por el contrario, el diagnóstico genético identifica mutaciones patógenas en personas a cualquier edad, tanto a portadores de la mutación ya afectados con MCH como a portadores de la mutación sin MCH, los cuales están en alto riesgo de desarrollarla. El estudio de estos últimos portadores puede dar una idea de la fisiopatología de la enfermedad, revelando sutiles manifestaciones tempranas de mutaciones, que preceden a la remodelación patológica clínicamente diagnosticable. Por ejemplo, la relajación ventricular izquierda se ve afectada en portadores sin HVI, lo que indica que las mutaciones del sarcómero afectan directamente a la función diastólica (51).

1.2. GENOMA, FENOMA Y PROTEOMA.

Las variaciones del repertorio genético, denominado *genoma*, junto con las consecuencias biológicas y las interacciones con el medio ambiente, conducen a manifestaciones moleculares, bioquímicas, fisiológicas y clínicas que se conocen con el nombre de *fenoma*. Éste se puede describir como los datos recogidos por dichas manifestaciones a escala multi-dimensional para todo el organismo, a partir de células, tejidos, órganos y el individuo completo, incluyendo en este último nivel datos epidemiológicos y características clínicas del mismo; de tal forma que esta información recoge la expresión génica (transcriptómica), las redes de genes (genómica de integración), y un orden superior de interacciones entre *proteómica* (estudio a gran escala de la estructura y función de las proteínas) y *metabolómica* (estudio sistemático de los procesos bioquímicos que involucran metabolitos procedentes de procesos celulares) (52).

En este contexto, el estudio de la *genómica* implica analizar el código genético de variantes comunes y raras, así como cambios de un solo nucleótido o más cambios estructurales (como la variación en el número de copias), y comprender el impacto total que tienen las variantes genéticas dentro del fenoma. Por lo tanto, el fenoma integra las interacciones de orden superior o sistemas de redes biológicas (53) para definir mejor los mecanismos de transición a la enfermedad (**Figura 13**).

Por último, el producto final de la interacción genética y el medio ambiente dan lugar a las interacciones proteína-proteína que determinan los parámetros estructurales, de señalización, funcionales y de remodelación, los cuales también contribuyen al fenoma (54).

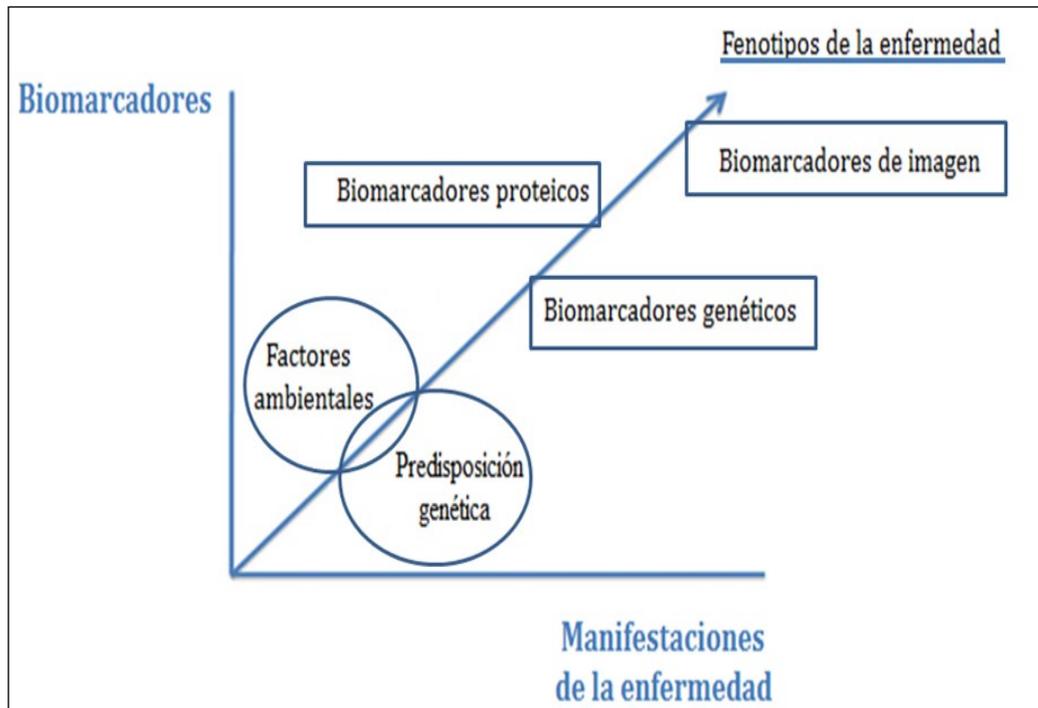


Figura 13. Esquema de la evolución de los biomarcadores para reflejar la enfermedad, y la interrelación entre genética y factores ambientales durante la progresión de la misma. Adaptado de *Where genome meets phenome: rationale for integrating genetic and protein biomarkers in the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy and heart failure*. Piran S, y col. *J Am Coll Cardiol* 2012(54).

1.3. BIOMARCADORES EN MIOCARDIOPATIAS.

1.3.1 Generalidades

Los biomarcadores son moléculas que pueden ser medidas mediante técnicas de laboratorio de manera fácil y objetiva, y que nos pueden dar información útil acerca de procesos biológicos normales, mecanismos fisiopatológicos de diversas enfermedades, y pueden ser útiles a la hora de realizar un diagnóstico diferencial asistido o incluso de añadir un valor pronóstico a nuestra práctica clínica. Los biomarcadores encuentran gran aplicación en medicina cardiovascular, donde son muy útiles para la enfermedad isquémica del corazón e IC (43).

Las características clínicas y patológicas de las MCPs podrían implicar un número de diversos mecanismos fisiopatológicos como pueden ser la inflamación, la disfunción endotelial, la fibrosis, y la degradación de la matriz

extracelular, así como la coagulación y la activación de las plaquetas. En cada uno de estos procesos, diferentes moléculas que participan en las diferentes vías fisiopatológicas pueden detectarse en la sangre, lo cual nos puede proporcionar información sobre los subgrupos de pacientes que pueden estar en mayor riesgo de eventos cardiovasculares posteriores. La detección de biomarcadores apropiados podría proporcionar herramientas para diagnosticar y estratificar a estos pacientes (43).

Gracias al avance en las últimas décadas de los estudios genéticos, podemos conocer aquellos individuos que son portadores de mutaciones causantes de enfermedad en genes relacionados con las MCPs. Esta información es muy útil principalmente en individuos portadores de tales mutaciones, pero que aún no han desarrollado enfermedad alguna (*Figura 13*). Así, podemos tener marcados genéticamente a un grupo de riesgo, para el cual sería muy interesante el desarrollo de biomarcadores que aporten información acerca de la posible evolución de una MCP.

Para los tres tipos de MCPs, existe bibliografía diversa acerca de distintos tipos de moléculas propuestas como biomarcadores, los cuales se describen en el siguiente apartado.

1.3.2 Marcadores de inflamación

La inflamación es parte de la respuesta inmune no específica que se produce en la reacción a cualquier tipo de lesiones corporales. Esta respuesta inflamatoria aumenta el flujo de sangre, eleva el metabolismo celular, produce vasodilatación, libera mediadores solubles, induce extravasación de líquidos y genera afluencia celular.

Durante la última década la respuesta inflamatoria inmune ha sido implicada en varios aspectos de las enfermedades cardiovasculares. Los conceptos actuales proponen que la inflamación es aséptica y no es causada directamente por organismos infecciosos. Sin embargo, la relación exacta entre inflamación, organismos patógenos y enfermedad cardiovascular sigue sin ser del todo comprendida. Se cree que, dependiendo de la enfermedad específica, son de

relevancia unas u otras vías inflamatorias. Muchas de las manifestaciones de enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión y cardiopatía isquémica, ahora se consideran que están relacionadas con la inflamación (55) (Figura 14). Dicha relación ha derivado en estudios recientes que asocian marcadores de inflamación a MCPs, como se referencia en los siguientes apartados.

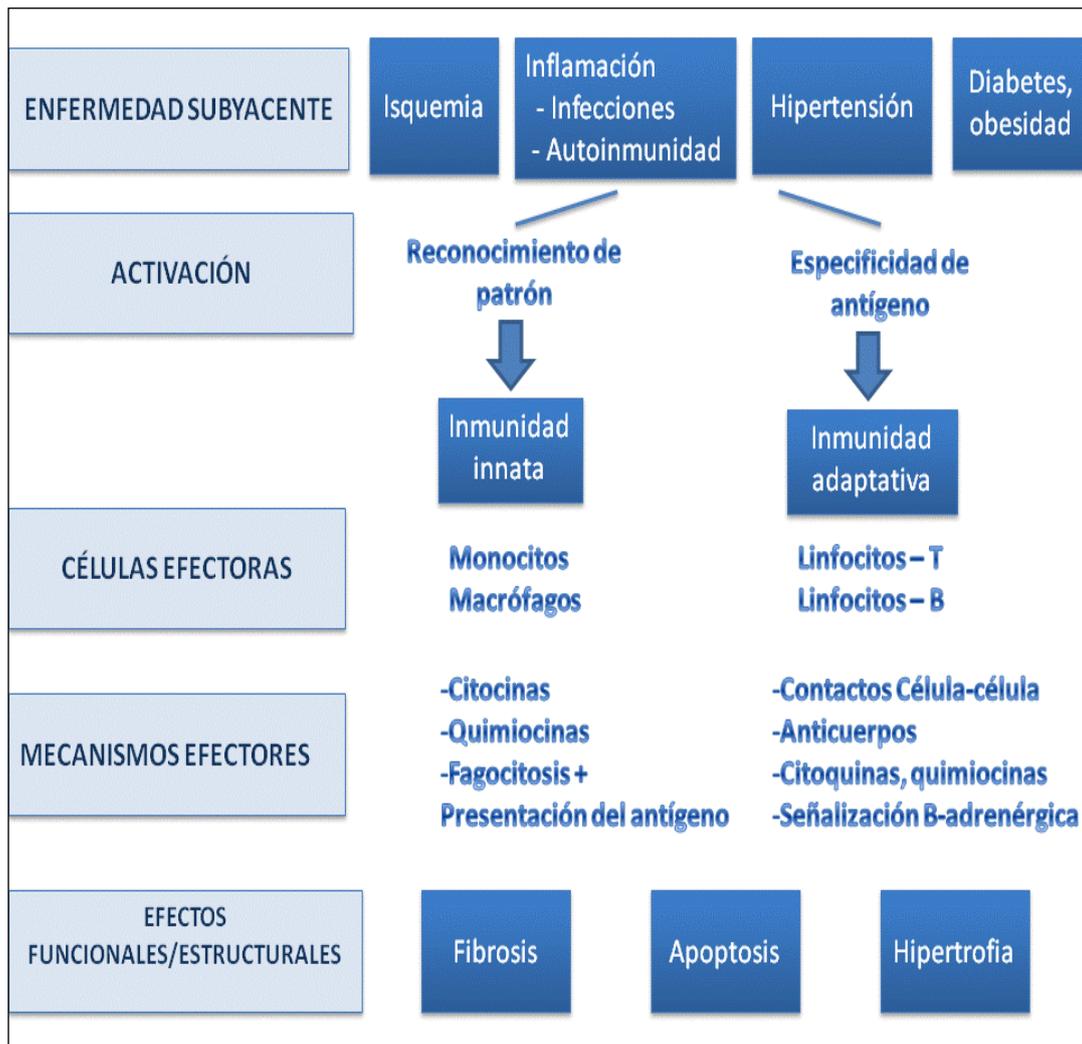


Figura 14. Representación esquemática de los diversos efectos que se producen a raíz de distintas alteraciones patológicas, entre ellas la inflamación. Adaptado de How can we cure a heart “in flame”? A translational view on inflammation in heart failure. Hofmann U. y col. *Basic Res Cardiol* (2013).

1.3.2.1 Citoquinas

Las citoquinas representan una amplia variedad de proteínas pequeñas (aproximadamente de 30kDa), las cuales median como señalizadoras para la

regulación de la función celular tanto en procesos fisiológicos normales como patológicos, estando relacionadas, entre otras, con enfermedades del corazón entre las que se incluyen las MCPs (56).

Las citoquinas pro-inflamatorias son importantes contribuyentes a la disfunción cardíaca en numerosos trastornos cardiovasculares. El papel patogénico de las citocinas en enfermedades del corazón está relacionado con su capacidad para modular, induciendo o inhibiendo, el proceso de la apoptosis de los miocitos cardíacos (57).

La inflamación comienza con una respuesta de fase aguda, durante la cual, se inicia una rápida liberación de citoquinas pro-inflamatorias (entre otras, la interleuquina 6 (IL-6), la cardiotrofina-1 (CT-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)), así como de citoquinas inmunológicas (como el factor de necrosis tumoral β (TNF- β)).

Teniendo en cuenta el hecho de que las citoquinas se producen simultáneamente durante el curso de las enfermedades del corazón, el efecto global podría ser debido a las complejas interacciones entre citoquinas pro-apoptóticas y anti-apoptóticas, y también de receptores solubles de citoquinas. Los mecanismos patológicos de la MCD y MCH no son los mismos, y todavía no se entienden completamente los roles exactos de las citoquinas en estos trastornos (57).

Además de los procesos inflamatorios con los que se clasifican normalmente a estos marcadores, cobran especial relevancia en este estudio su papel en los procesos de fibrosis con los que se asocian estrechamente con las MCPs (58, 59). Este hecho hace que se pudieran clasificar dentro del apartado último de marcadores de fibrosis, no obstante, se considera que ésta es una consecuencia última del proceso inflamatorio, por lo que se han preferido ubicar dentro de este apartado de marcadores de inflamación.

1.3.2.1.1 Interleuquina 6

La IL-6 está codificada por un único gen cuyo producto proteico consta de 212 aminoácidos, que se desdobra en el extremo aminoterminal originando un

péptido de 184 aminoácidos con peso molecular aproximado entre 22 y 27 kDa. Esta proteína pertenece a una gran familia de citoquinas, caracterizada porque en su complejo de receptores, poseen una subunidad común, la glicoproteína gp130, encargada de traducir la señal al interior de la célula mediante la activación de tres vías de señalización principales: el eje JAK-STAT (formado por la familia de las janus cinasas (JAKs) y la de los factores de transcripción citosólicos (STATs)), la cascada de señalización MAPK (formada por las proteínas cinasas) y la ruta PI3K/AKT (fosfatidil inositol 3 cinasa/proteína cinasa B) (**Figura 15**) (60, 61). Esta superfamilia tiene propiedades tanto pro, como anti-inflamatorias e intervienen activamente en la hematopoyesis, así como en la respuesta inmunitaria y de fase aguda del organismo.

Un aumento agudo de IL-6 tiene un papel cardioprotector y previene la apoptosis de cardiomiocitos; pero cuando este aumento se vuelve crónico, desempeña una función patogénica en el miocardio, disminuyendo su contractibilidad, e induciendo hipertrofia (62). Por otra parte, una alteración en la activación de la vía de IL-6 se ha implicado también en la patogénesis de MCD (63). Además en algunos pacientes con MCA se han encontrado niveles elevados de esta citocina (64).

Empana y col. demostraron que la IL-6 es un predictor independiente de MSC en los hombres europeos asintomáticos (65).

1.3.2.1.2 Cardiotrofina

La CT-1 es una citocina miembro de la superfamilia de la IL-6, y por ello poseen en común la glicoproteína gp130, por lo que también produce la activación de las tres vías de señalización comentadas anteriormente (**Figura 15**). Sin embargo, su expresión se regula a nivel transcripcional de forma diferente a otras citocinas de su misma superfamilia (66), y se caracteriza por altos niveles de expresión constitutiva en tejidos de corazón, hígado, músculo esquelético, próstata y ovario, con múltiples efectos en cada uno de ellos.

La CT-1 está involucrada en la protección del miocardio, induciendo efectos hemodinámicos y con propiedades endocrinas, pero también se asocia en diversas patologías cardiovasculares.

Además, la CT-1 induce hipertrofia cardíaca, que puede ser beneficiosa como mecanismo de compensación de las funciones cardíacas, adoptando un papel cardioprotector cuando se produce por ejemplo en el periodo inicial de una hipoxia de miocardio (67), o puede ser perjudicial cuando este proceso se prolonga. Actualmente se sabe que la CT-1 participa en el remodelado del VI en diferentes enfermedades como la MCP hipertrófica, la IC, la cardiopatía isquémica, la estenosis aórtica o la MCP dilatada y como marcador pronóstico de dichas entidades nosológicas (68-70). La relación entre los niveles plasmáticos de CT-1 se ha relacionado de forma significativa con la severidad de la hipertrofia medida por ECO, asociándose niveles elevados de CT-1 con mayores grosores de hipertrofia ventricular izquierda (71).

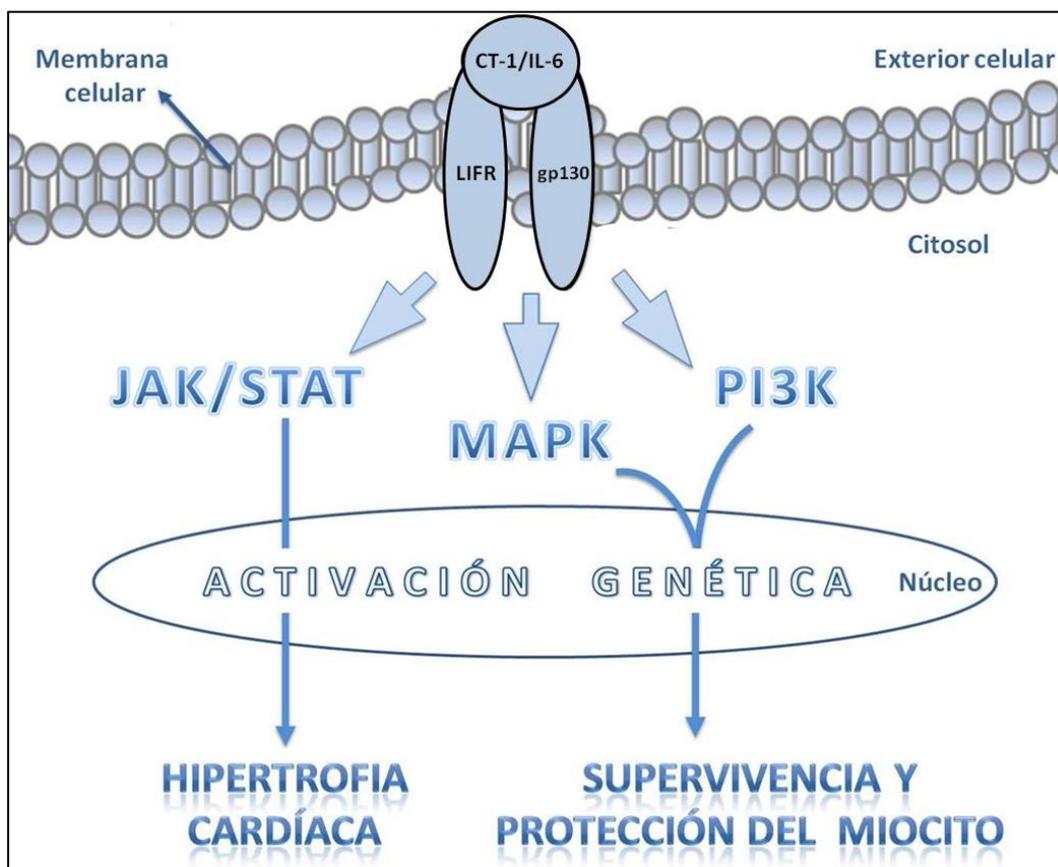


Figura 15. Vías de señalización activadas por las citocinas de la superfamilia de la IL-6. Al unirse a su receptor, estas citoquinas producen la activación de tres vías de señalización

principales: el eje JAK-STAT, la cascada de señalización MAPK y la ruta PI3K/AKT. Aunque es probable que esta familia lleve a cabo sus efectos mediante una combinación de las rutas de señalización, y a pesar de que los mecanismos exactos por los que se induce la hipertrofia en cardiomiocitos no están del todo claro, existe evidencia científica que indica que la vía JAK/STAT es la principal responsable de los mecanismos inductores de ésta, y que las vías MAPK y PI3K/AKT juegan un papel esencial en la supervivencia y protección del miocito. Adaptado de Different contributions of STAT3, ERK1/2, and PI3-K signaling to cardiomyocyte hypertrophy by cardiotrophin-1. Ian ZJ y col. Acta Pharmacol Sin 2004 (72).

1.3.2.1.3 Factores de crecimiento.

Los factores de crecimiento transformante β (TGF- β) son algunas de las citoquinas más pleiotrópicas y multifuncionales conocidas. Tienen efectos diversos y potentes en muchos tipos de células diferentes, y están involucrados en una amplia variedad de procesos biológicos, tales como el desarrollo embrionario, el crecimiento y la diferenciación celular, la proliferación y la supervivencia celular, la fibrosis, la regulación de la respuesta inmune y la respuesta inflamatoria. Las acciones del TGF- β en un tipo celular específico se ven afectadas por su estado de diferenciación y por el entorno de citoquinas en el cual se encuentre (73).

Han sido identificados en mamíferos tres isoformas estructuralmente similares de TGF- β (TGF- β 1, 2 y 3), codificadas por tres genes distintos. TGF- β 1 es la isoforma predominante y se encuentra casi ubicua, mientras que las demás isoformas se expresan en un espectro más limitado de células y tejidos (73).

A través de sus efectos en los cardiomiocitos, mesénquima y células inmunes, el TGF- β juega un papel importante en la patogénesis de la remodelación cardíaca y la fibrosis. El TGF- β endógeno juega un papel importante en la patogénesis de la fibrosis cardíaca y la remodelación hipertrófica, y modula el metabolismo de la matriz celular cuando se somete al corazón a presión de sobrecarga. En el corazón infartado, el TGF- β desactiva a los macrófagos inflamatorios, mientras que promueve la transdiferenciación de miofibroblastos y la síntesis de matriz (**Figura 16**) (58, 73).

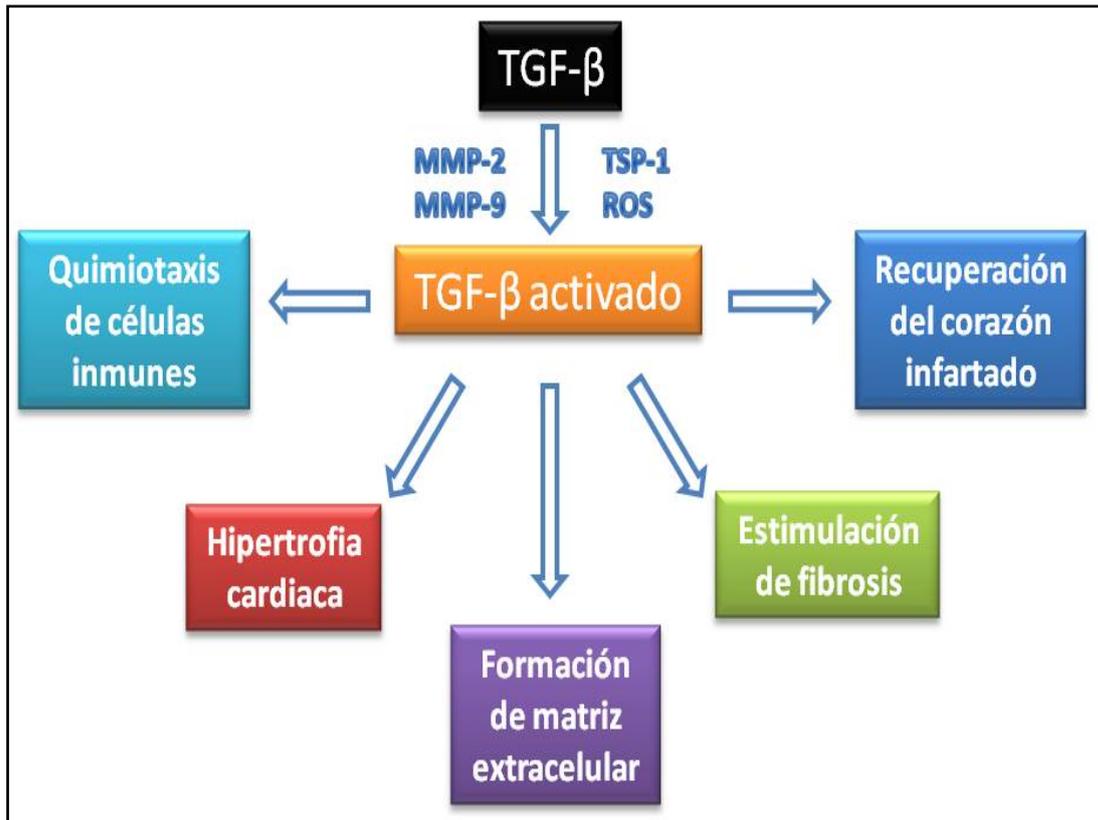


Figura 16. Diversas funciones del TGF- β . TGF- β es activado por la metaloproteinasa de matriz 2 (MMP-2), la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9), la trombospondina-1 (TSP-1) y las especies reactivas de oxígeno (ROS). Una vez activado, el TGF- β juega un importante papel en la quimiotaxis de células inmunes, la fibrosis cardíaca, la formación de matriz extracelular, la estimulación de fibrosis y la recuperación del corazón infartado. Adaptado de Rai V. y col. *Relevance of mouse models of cardiac fibrosis and hypertrophy in cardiac research. Mol Cell Biochem* 2017 (74).

1.3.2.2 Inhibidores de citoquinas: SOCS3

Las proteínas supresoras de la señalización por citoquinas (SOCS) componen una familia de 8 miembros (citoquina-SH2 inducible (CIS) y SOCS1-SOCS7) que poseen un dominio SH2 común. Una de las características más importantes de esta familia es que su expresión está regulada positivamente por las STATs, estableciéndose así un circuito de retroalimentación negativa (75).

Su función es la de inhibir la señalización de las citoquinas a través de varios mecanismos intracelulares: mediante la unión e inhibición de la actividad de las JAKs, evitando la dimerización de los STAT y uniéndose a los receptores de citoquina para la ubiquitinación y posterior degradación por el proteasoma (76).

SOCS3 es una proteína intracelular que está inducida por la superfamilia de IL-6 y CT-1, y que, por unión directa al receptor gp130, produce una inhibición de la ruta JAK-STAT activada por dichas citoquinas (**Figura 17**) (77, 78).

Algunos estudios han demostrado una relación entre SOCS3 e hipertrofia cardíaca e IC (79).

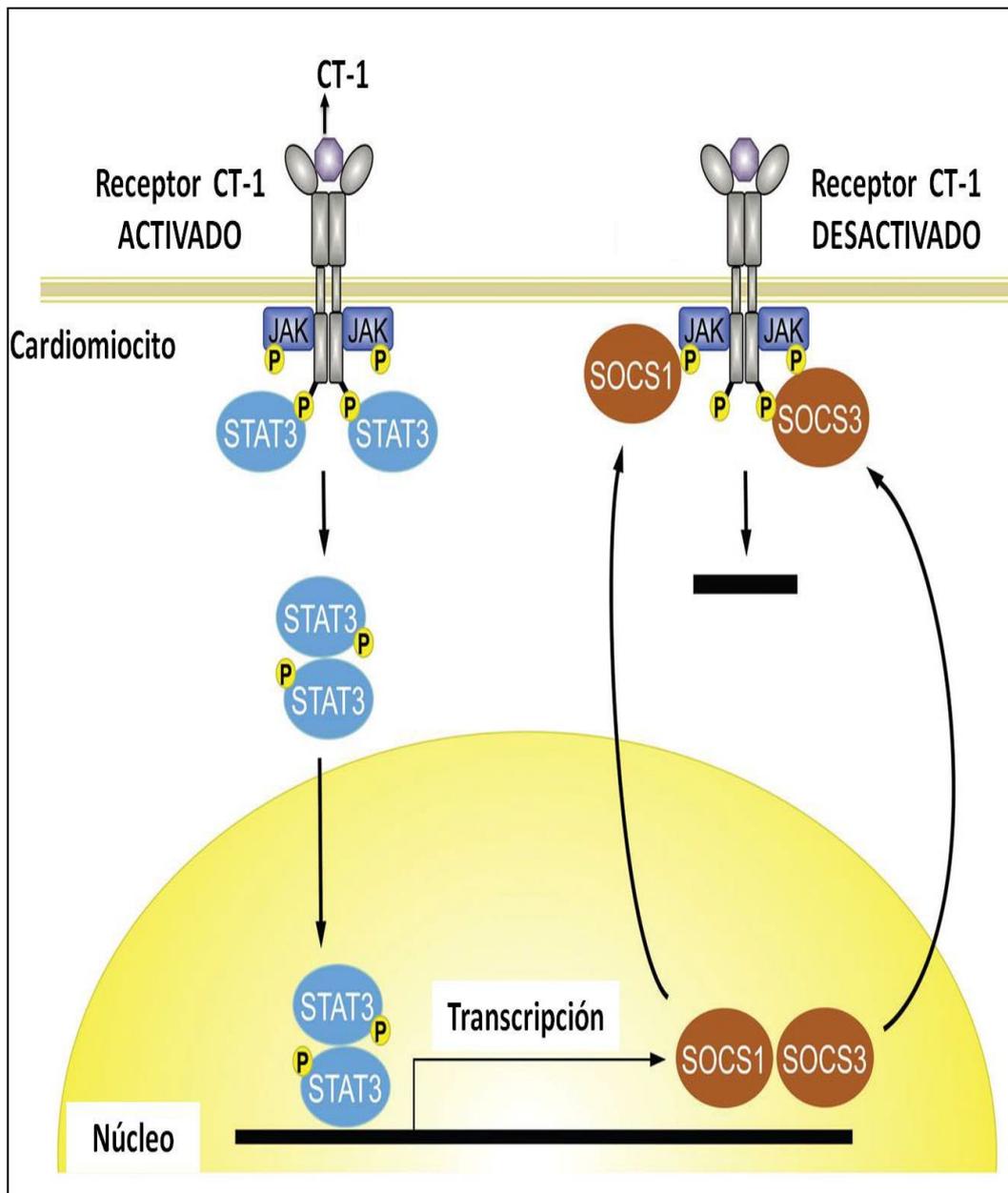


Figura 17. Regulación negativa por retroalimentación gracias a la cual las proteínas SOCS regulan la duración y la intensidad de la señal JAK-STAT inducida por CT-1. Adaptado de SOCS3: A novel therapeutic target for cardioprotection. Yasukawa H, y col. JAKSTAT 2012 (80).

1.3.3 Marcadores de estrés parietal

1.3.3.1 Péptido natriurético cerebral y fracción amino terminal del Péptido Natriurético Cerebral.

El péptido natriurético cerebral (BNP) es un polipéptido de 32 aminoácidos, que contiene una estructura de anillo de 17 aminoácidos comunes a todos los péptidos natriuréticos. A diferencia de los péptidos natriuréticos atriales, los cuales se almacenan mayormente en las aurículas y los ventrículos, el BNP existente en el plasma procede principalmente de los ventrículos cardíacos. Esto sugiere que el BNP es un indicador más sensible y específico para los trastornos ventriculares que otros péptidos natriuréticos.

Durante el mecanismo de sobrecarga de presión, como resultado de la tensión de la pared ventricular, se inicia la síntesis de pre-proBNP en el miocardio ventricular, y, tras la escisión de esta última por una proteasa, se produce la liberación de BNP y de la fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), siendo la concentración de ambas moléculas directamente proporcional a la expansión de volumen o sobrecarga de presión del ventrículo (81).

BNP tiene efectos vasodilatadores y acciones natriuréticas y diuréticas. Está elevado en los pacientes con IC congestiva, enfermedad arterial coronaria, FA, enfermedad cardíaca valvular e hipertensión. Los niveles de BNP y de NT-proBNP, también están elevados en pacientes con MCH y se ha demostrado que los niveles se correlacionan con la severidad de la hipertrofia y el gradiente del tracto de salida del VI (82, 83).

1.3.3.2 Proteína ST2

La proteína ST2 pertenece a la familia de los receptores IL-1, y como tal, tiene una forma soluble (sST2), y una forma anclada a la membrana (ST2L). La familia de receptores IL-1 regula el estado inmune en multitud de procesos inflamatorios en humanos (84).

ST2, en ambas isoformas, es un receptor para la interleuquina 33 (IL-33), una citoquina proinflamatoria de la familia de proteínas IL-1. La interacción entre ST2L y la IL-33 ha demostrado ser cardioprotectora en modelos experimentales, dando lugar a prevención de fibrosis miocárdica, hipertrofia y apoptosis (85, 86).

Sin embargo, sST2 tiene una alta afinidad por unirse a la IL-33, lo que produce un bloqueo en la unión entre IL-33 y ST2L, por lo que sST2 ejerce como un “receptor señuelo” evitando los efectos favorables de la unión IL-33-ST2L (**Figura 18**) (87).

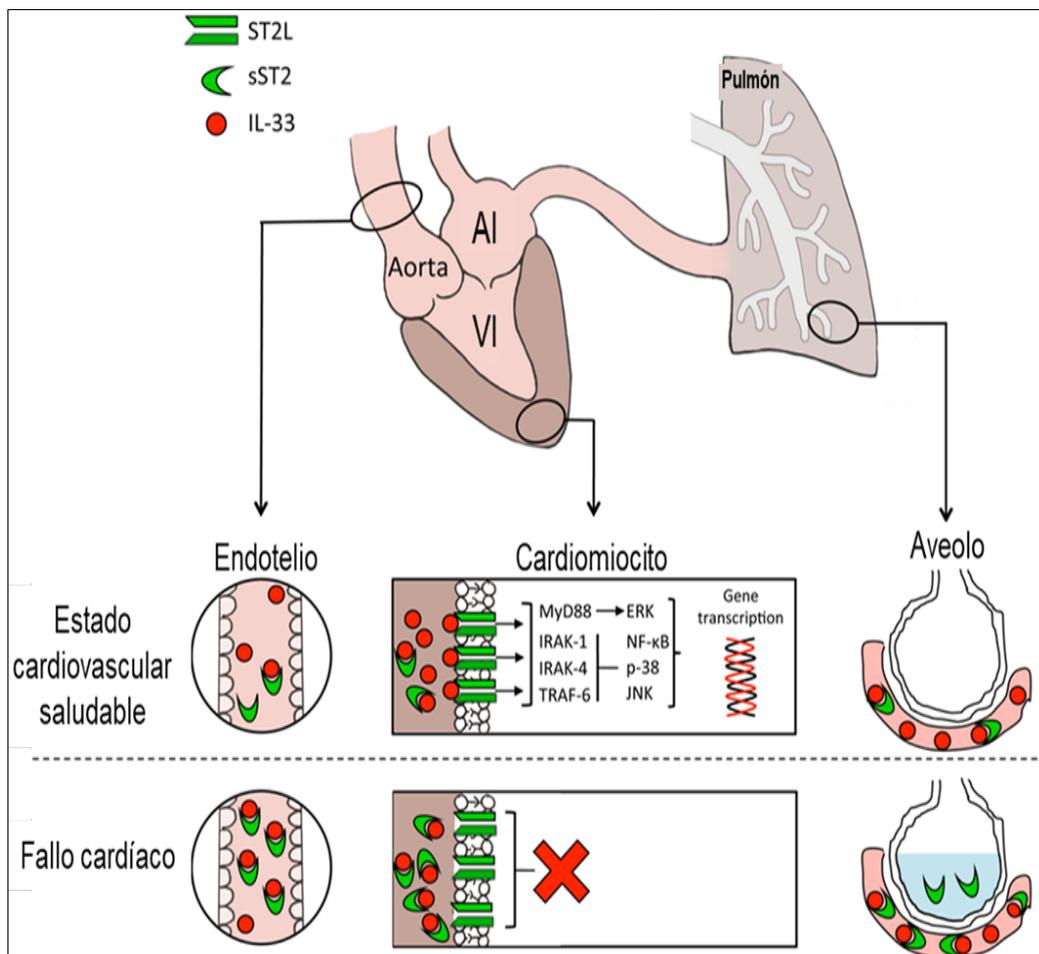


Figura 18.- Esquema del eje ST2 en condiciones fisiológicas normales y patológicas. En condiciones cardiovasculares saludables, la síntesis de sST2 por parte del endotelio y los pulmones es baja, lo cual permite que sea posible la interacción IL-33/ST2L a nivel del cardiomiocito, lo cual conduce a la activación de la cascada cardioprotectora intracelular por activación de multitud de kinasas y factores. Un fallo cardíaco provoca una desregulación en la producción de sST2 por el endotelio y los pulmones, lo que produce una unión IL-33/sST2 que limita la unión IL-33/ST2L y por ello la activación de la cascada cardioprotectora intracelular. ERK indica kinasa reguladora de señal

extracelular; IRAK, receptor kinasa asociada a interleuquina 1; JNK kinasa N-terminal c-Jun; AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo; MYD88, gen responsable de la diferenciación mieloide 88; NF- κ B, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células B activadas; and TRAF-6, factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral. Adaptado de ST2 in Heart Failure. Bayes-Genis A. y col. *J. Circ Heart Fail* 2018 (87).

sST2 está inducida por estrés mecánico en fibroblastos cardiacos, cardiomiocitos y células vasculares endoteliales (88), encontrándose cantidades elevadas de sST2 en suero asociadas con el fallo cardíaco en distintas formas, incluyendo estenosis aórtica y fallo cardíaco congestivo (89-91). En pacientes con IC, un mayor nivel de ST2 es un predictor independiente de muerte (54, 92).

1.3.4 Marcadores de mionecrosis o de necrosis en miocitos: Troponinas

La Troponina es el complejo proteínico regulador de la función contráctil del músculo estriado. Está compuesto por tres componentes polipeptídicos distintos: la Troponina T (TnT) que se une a la tropomiosina y liga por tanto el complejo troponina a los filamentos de miosina (tropomiosina); la troponina I que se une a la actina e inhibe la interacción actina-miosina; y la troponina C que se une al Ca^{2+} (**Figura 19**) (93).

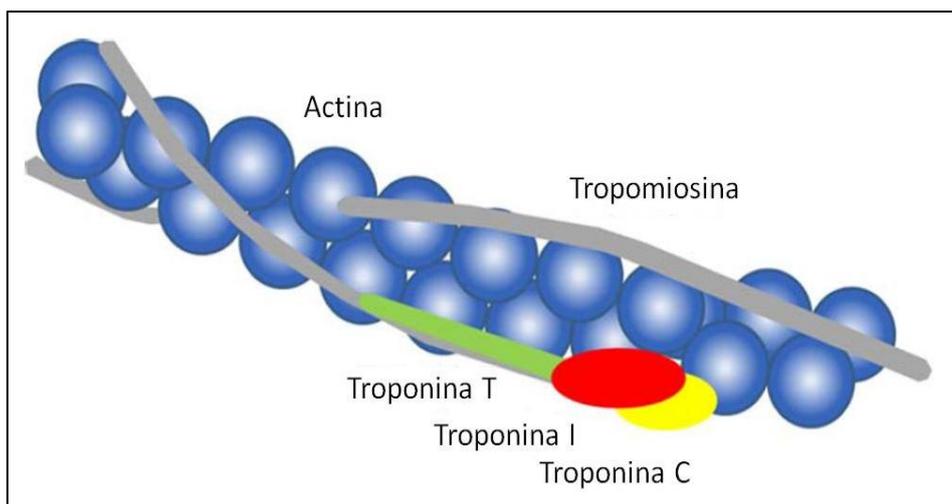


Figura 19. Estructura y localización del complejo troponina. Adaptado de *Cardiac troponins- Translational biomarkers in cardiology: Theory and practice of cardiac troponin high-sensitivity assays.* Adamcova, M. y col *Biofactors* 2016 (94).

Existen dos isoenzimas específicas del músculo cardíaco, la TnT tipo 2 (cTnT), y la troponina I tipo 3 (cTnI), conocidas como troponinas cardíacas. Debido a esta gran especificidad tisular, el límite de referencia para determinar su aumento está muy cercano al mínimo valor de detección de cada ensayo, lo cual permite establecer con bastante precisión pequeños aumentos del mínimo nivel «de ruido» presente en la sangre periférica en situaciones normales.

Por otra parte, las troponinas cardíacas tienen un único código genético que permite el desarrollo de unos anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra los epítomos de dichas troponinas, lo cual ha permitido establecer técnicas de determinación cuantitativa para ambas con una alta especificidad tanto en el diagnóstico de diversas patologías cardíacas (como infarto de miocardio), la valoración pronóstica, como para guía de actuaciones terapéuticas (95). Esto es debido a que cuando ocurre la pérdida de integridad de la membrana celular hace que estos marcadores bioquímicos cardíacos pasen a la linfa y a la sangre, mostrando un patrón de liberación en dos fases, con un primer pico de liberación rápida en relación con la fracción de troponina disuelta en el citoplasma de los cardiomiocitos, seguido de un segundo pico más sostenido, secundario a la liberación de la fracción mayoritaria que corresponde a la estructuralmente unida al complejo tropomiosina. Esto les proporciona una determinada precocidad en la detección en suero como marcadores bioquímicos del daño miocárdico tanto en lesiones reversibles (isquemia), como en lesiones irreversibles (necrosis), alcanzando sus niveles de determinación por encima de las 4 horas y permanecen elevadas en sangre entre 10-14 días la Tn-T y entre 7-10 días la Tn-I (*Figura 20*)(96).

Son numerosas las publicaciones que utilizan el ensayo de TnT ultrasensible (TnTus) (capaz de identificar y medir con alta precisión concentraciones no detectadas por los test de TnT convencionales) para diversas patologías cardíacas. Por ejemplo, se sabe que concentraciones ligeramente elevadas de troponina T permiten predecir de forma independiente episodios cardiovasculares (97), así como relacionar estas elevaciones con la cardiopatía hipertrófica (98-100).

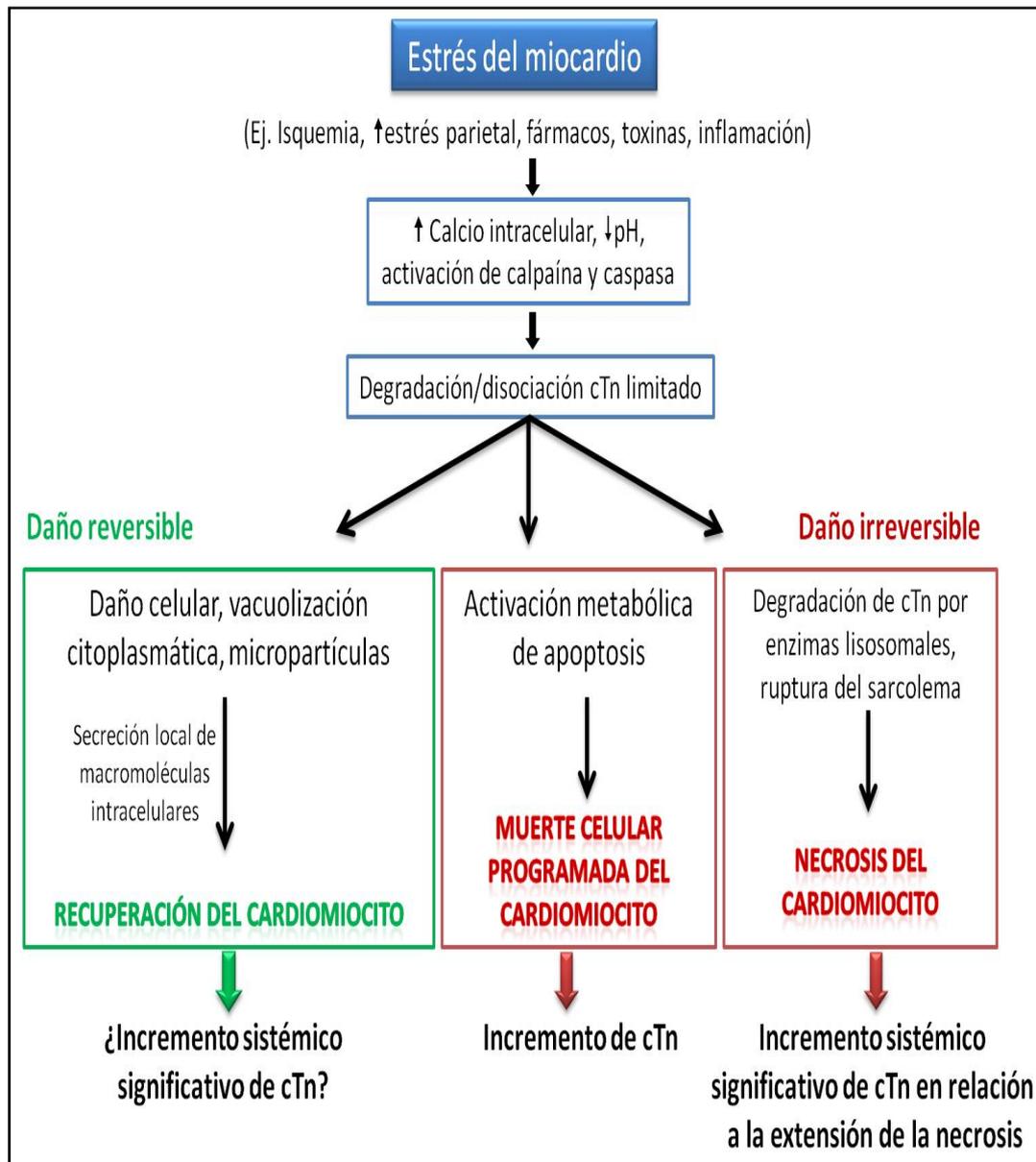


Figura 20. Conceptos actuales de los mecanismos de liberación de troponinas como consecuencia de un daño miocárdico. Adaptado de How is cardiac troponin released from injured myocardium? Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2018 (101)

1.3.5 Biomarcadores de fibrosis

1.3.5.1 Generalidades

Los cardiomiocitos y la vasculatura coronaria intramural del corazón están inmersos dentro de una matriz extracelular que consiste en una red de proteínas estables estructurales (colágeno y elastina) y algunas macromoléculas (tales como proteoglicanos, glicoproteínas y moléculas de señalización

bioactivas) (**Figura 21**). El constituyente principal de la matriz es el colágeno fibrilar. Esta red de colágeno proporciona fuerza cardíaca y participa en la comunicación intercelular (102).

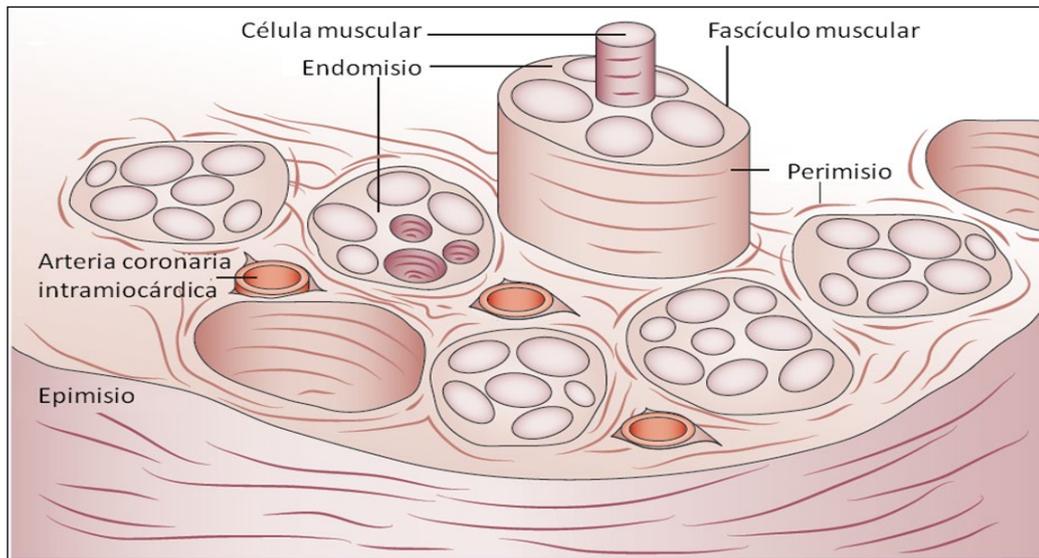


Figura 21. La matriz de colágeno fibrilar. La matriz extracelular consiste en un endomisiso, perimisiso, y epimisiso dispuestos alrededor de la miofibras y la microvasculatura coronaria. El endomisiso rodea e interconecta los cardiomiocitos el uno al otro y los capilares adyacentes. Un tejido perimisial rodea y segrega miofibras en grupos. Una armadura epimisial rodea y agrupa un gran número de miofibras. Adaptado de *Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart*. Weber KT y col. *Nat Rev Cardiol* 2013 (103).

La red de colágeno es una estructura metabólicamente activa, en el sentido de que el equilibrio entre la síntesis y la degradación de colágeno determina su recambio (o “turnover”), el cual se estima que dura de 80 a 120 días. Este recambio está regulado por los fibroblastos y por fibroblastos diferenciados a miofibroblastos. Estas células responden a estiramiento mecánico, factores autocrinos y paracrinos generados localmente (como TGF- β) y hormonas derivadas de la circulación. Además, un número de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) secretadas por monocitos y los macrófagos también influyen en la función de los fibroblastos y miofibroblastos (104).

Las respuestas de estas células a todos los factores antes mencionados incluyen cambios en sus tasas de proliferación y migración, y modificaciones en su capacidad para sintetizar y secretar precursores de colágeno fibrilar, así como enzimas que procesan precursores de procolágeno (para madurar a colágeno

capaz de formar fibrillas y fibras), enzimas que degradan las moléculas de colágeno dentro de las fibras, y moléculas de señalización que regulan la interacción de la matriz extracelular con las células parenquimatosas (**Figura 22**).

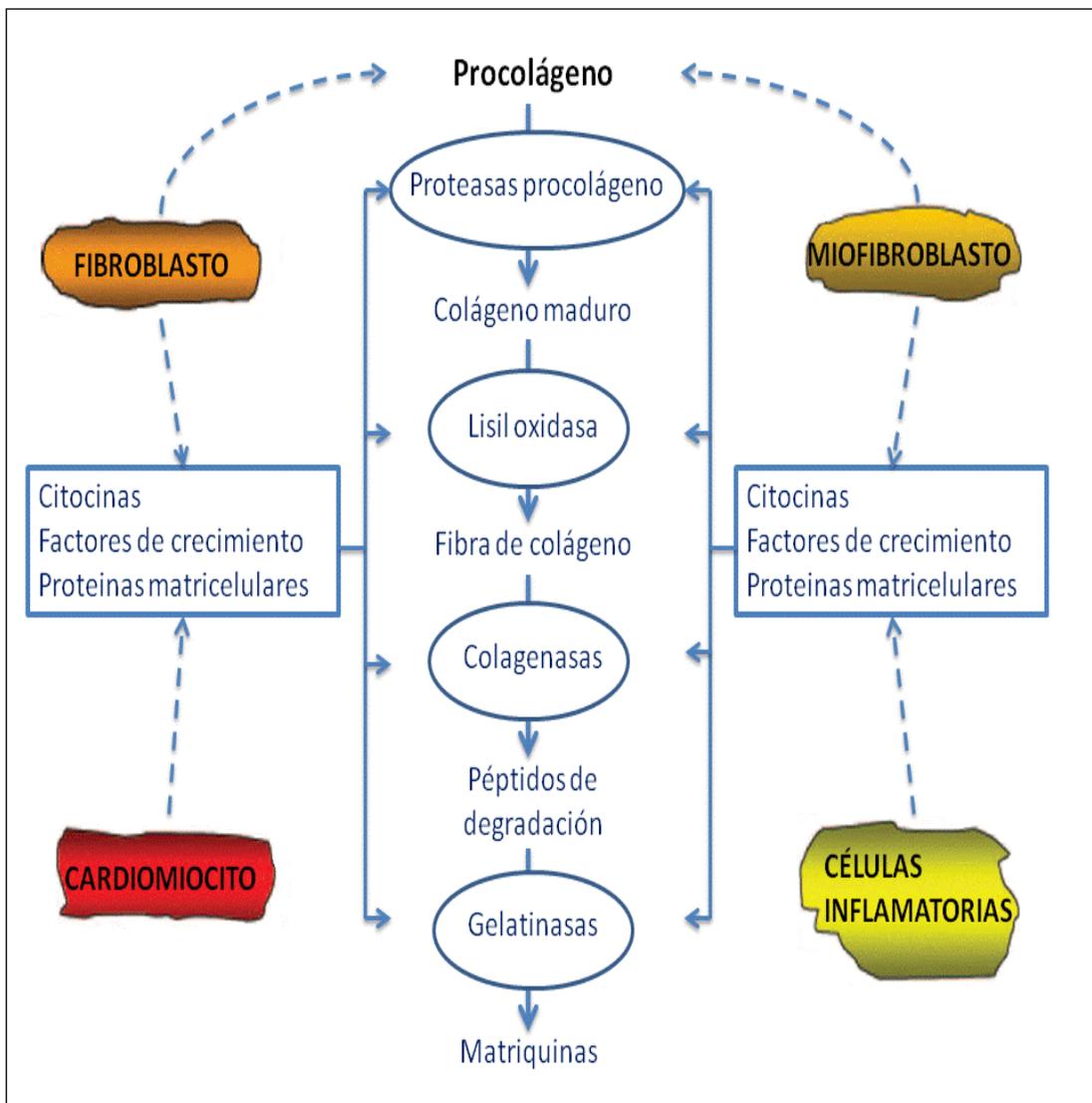


Figura 22. Representación esquemática del recambio sufrido por las fibras de colágeno, y las distintas células y moléculas que intervienen en el mismo. Adaptado de *Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases*. Lopez B y Col. *Circulation* 2010 (104).

La investigación clínica de los biomarcadores metabólicos de colágeno en sangre ha proporcionado un número de moléculas candidatas que se pueden clasificar en 2 categorías: por un lado los biomarcadores relacionados con la síntesis de las moléculas de colágeno que formarán las nuevas fibras de colágeno, y por otro los biomarcadores relacionados con la degradación de los moléculas de colágeno que integran las antiguas fibras (**Figura 24**) (104).

1.3.5.2 Síntesis de colágeno

El colágeno se puede dividir en varias clases: colágeno fibrilar, colágeno de fibrillas asociadas, colágeno de fibrillas con estructura de red, colágeno filamentososo, colágeno de cadena corta y el colágeno de cadena larga. Se conocen al menos 18 tipos de colágeno hasta ahora. Un tipo de colágeno fibrilar, el colágeno tipo I, es el más abundantemente expresado en el tejido conectivo humano adulto. Todo conocimiento acerca de colágeno fibrilar se obtiene principalmente a partir de estudios de este tipo de colágeno.

La matriz extracelular cardiaca esta predominantemente compuesta de colágeno fibrilar de tipo I (85%), y en menor medida de tipo III (11%). Aunque ambos colágenos pertenecen al tipo fibrilar, tienen diferentes estructuras. El colágeno tipo I forma fibras más gruesas que el tipo III y tiene un alto grado de reticulación entre las fibras. Este tipo es el principal responsable de la resistencia a la fuerza de tracción del corazón. Las fibras de colágeno tipo III tienen un diámetro relativamente pequeño, proporcionando elasticidad en el miocardio, y estas fibras crean una red que proporciona la integridad estructural de la red de colágeno y, por lo tanto, del corazón (102).

En el miocardio las fibras de colágeno de tipo I y III se sintetizan mediante los fibroblastos cardíacos, observándose sólo en estas células ARNm de colágeno tipo I y III (105). El colágeno fibrilar es sintetizado como un pre-procolágeno, una cadena de pro- α -colágeno. En el retículo endoplásmico, 3 pro- α -cadenas forman una triple estructura de hélice, conocido como procolágeno. Todos los tipos fibrilares de procolágeno contienen inicialmente 2 propéptidos: el amino-(N)-propéptido y el carboxi-(C)-propéptido. Una vez que el procolágeno se localiza en la matriz extracelular, estos propéptidos son escindidos por proteasas en una estequiometría 1:1. La escisión de los C-propéptidos es un requisito previo para la formación de fibras de colágeno de tipo I y III, y se realiza por procolágeno C-proteinasas. Sin embargo, el fragmento de propéptido amino-terminal del procolágeno III (PIIINP), y también el de propéptido amino terminal del procolágeno I (PINP), no se eliminan por completo hasta que la molécula de procolágeno se une a la superficie de la fibra, y se escinden por miembros de la

familia ADAMTS (unas desintegrinas y metaloproteinasas con repeticiones trombospondina tipo I) (**Figura 23**) (106).

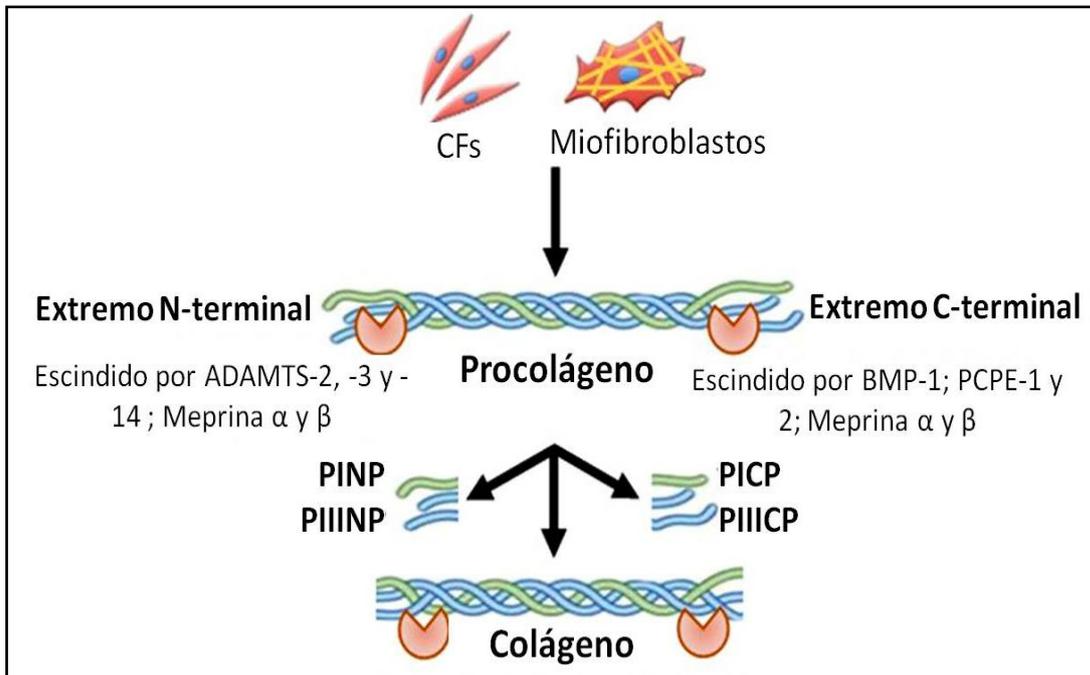


Figura 23.- El proceso de producción de marcadores de síntesis de colágeno mediante escisión enzimática. Adaptado de Li L. y col, *Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. Matrix Biol* 2018 (106).

Después de la escisión de los propéptidos, estos son liberados en la sangre, ya sea directamente o a través de la vía linfática. Finalmente, son degradados por el hígado y eliminados a través de los riñones (102)(**Figura 24**).

El PINP recién escindido presenta una estructura trimérica (derivada de la estructura sin escindir del colágeno) que recibe el nombre de PINP intacto (PINPi). Éste, posteriormente se vuelve a degradar, dando lugar a monómeros, siendo la cantidad de estos más la de PINPi, lo que se conoce como PINP total (PINPt).

Actualmente PINP es considerado el marcador más sensible de formación ósea y es particularmente útil para monitorizar terapias que ralentizan la pérdida gradual de hueso en pacientes con osteoporosis (107). Además, concentraciones séricas de PIIINP se encuentran significativamente elevadas en pacientes con fallo cardíaco, MCH y MCD (108).

El propéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I (CICP) presenta baja sensibilidad en situaciones clínicas con aumento del remodelado óseo, y no se ha encontrado variaciones de concentración en MCH ni MCD con respecto a controles sanos, por lo que no se usa en este ámbito como biomarcador (108).

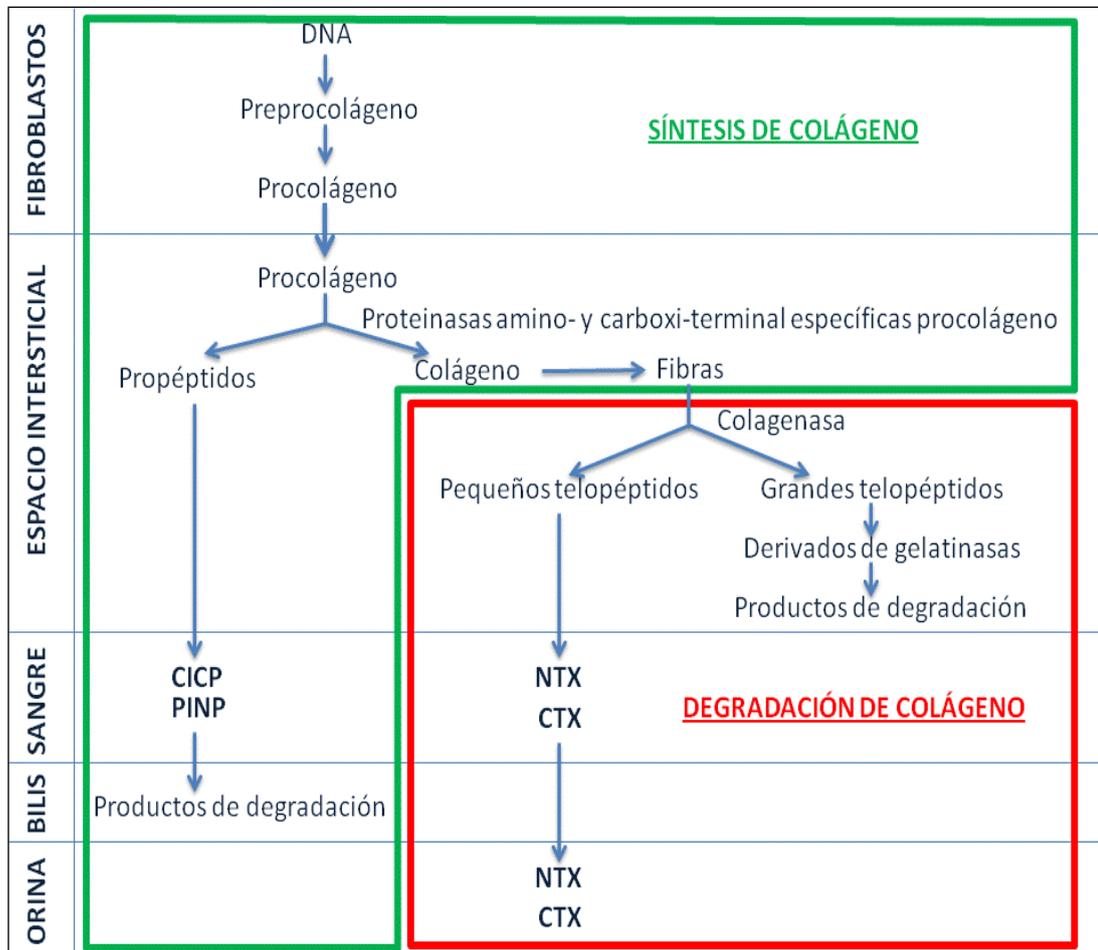


Figura 24. Esquema ilustrativo de la procedencia de los biomarcadores indicadores de la síntesis de colágeno (CICP y PINP) y de los biomarcadores indicadores de degradación de colágeno (CTX y NTX). Adaptado de *Induction of Cardiac Fibrosis by Transforming Growth Factor-β1*. Lijnen P. J. y Col. *Molecular Genetics and Metabolism* (2000) (109).

El colágeno tipo I es el mayor componente del hueso, por lo que niveles de marcadores de síntesis de colágeno, pueden reflejar formación de hueso, especialmente en niños en edad de crecimiento y adolescentes. Para minimizar dicho efecto, se miden simultáneamente los niveles de fosfatasa alcalina ósea (FAO), la cual es un marcador específico de la actividad metabólica ósea. Posteriormente se determina el ratio obtenido entre el marcador de síntesis de

colágeno y la FAO, y de esta forma se compensa la posible influencia de la posible renovación de colágeno ósea, sobre el metabolismo de colágeno cardiaco (110).

Una desventaja de estos marcadores es que no siempre son totalmente eliminados del procolágeno, por lo que una cierta cantidad acaban formando parte de las fibras de colágeno, por lo que la síntesis de colágeno no es totalmente proporcional a la concentración sérica de los mismo (108).

1. 3.5.3 Degradación de colágeno

La degradación de la matriz extracelular ocurre mediante ciertas proteasas, entre las que se encuentran las metaloproteinasas de matriz (MMPs). Las MMP son enzimas dependientes de cinc y se puede sintetizar no sólo por los fibroblastos, sino también por otras células, como los leucocitos. También conocida como colagenasas, son altamente específicas de colágeno tipo I y III, y escinden el colágeno en dos fragmentos (102). La colagenasa intersticial (MMP-1), colagenasa de neutrófilos (MMP-8), y colagenasa-3 (MMP-13) inician la digestión de colágeno hidrolizando el enlace peptídico situado tras un residuo de glicina.

Tras la hidrólisis, se derivan, entre otros, los telopéptidos entrecruzados del colágeno tipo I de regiones específicas de la molécula de colágeno tipo I, que, dependiendo del extremo de donde procedan, dan lugar al telopéptido entrecruzado del extremo aminoterminal de la molécula de colágeno tipo I (NTX) y al telopéptido entrecruzado del extremo carboxiterminal de la molécula de colágeno tipo I (CTX) (**Figura 25**). Frente a los marcadores de síntesis de colágeno, presentan la ventaja de que existe relación estequiométrica de 1:1 entre el número de moléculas degradadas de colágeno tipo I y el de moléculas NTX y de CTX, siendo por tanto la cantidad que alcanza la circulación de estos, proporcional al colágeno degradado (**Figura 24**).

CTX y NTX han mostrado ser los marcadores de resorción ósea más sensibles y específicos en la mayoría de patologías óseas. Actualmente, la determinación de NTX en orina es una de las más usadas en la práctica clínica

para, entre otras, la predicción de pérdida ósea, riesgo de fractura, selección de pacientes para terapia anti-reabsortiva y monitorización de ésta, etc. (107).

Además, concentraciones séricas de CTX se encuentran significativamente elevadas en pacientes con MCH y MCD (108).

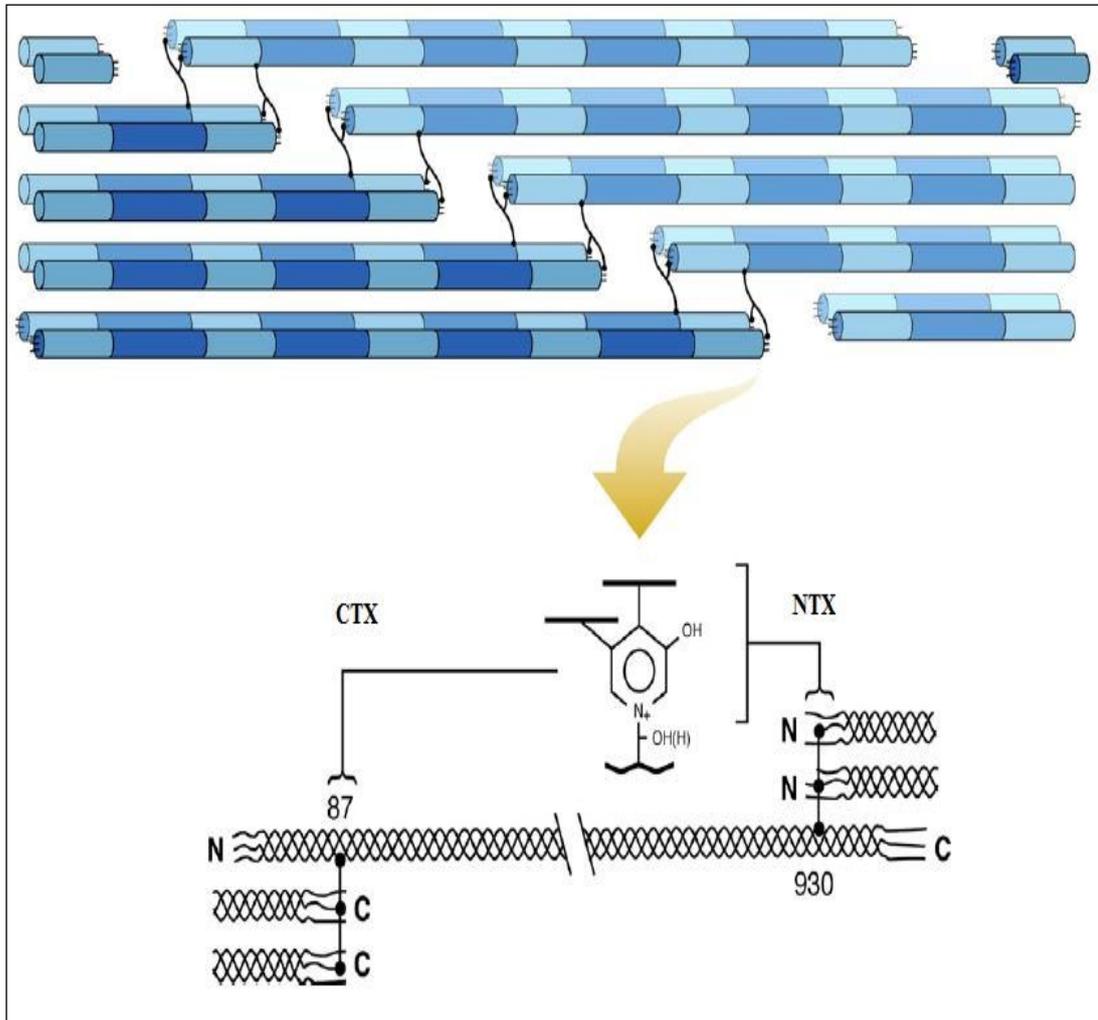


Figura 25. Bases moleculares de la procedencia de los péptidos usados como indicadores de degradación de colágeno tipo I. Ilustración superior: relaciones axiales requeridas entre las moléculas de colágeno vecinas, las cuales forman enlaces intermoleculares trifuncionales cruzados para formar las largas fibras de colágeno. El patrón espacial 3D exacto de los enlaces de reticulación todavía no está claro. Ilustración Inferior: Detalle del escalonamiento axial de las moléculas de colágeno individuales requeridas para el entrecruzamiento de piridinolina. Adaptado de *Advances in collagen cross-link analysis*. Eyre DR y col. *Methods* 2008 (111).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Las MCPs son enfermedades del músculo cardiaco que presentan como características clínicas más comunes la dilatación ventricular, hipertrofia y arritmia cardiaca, sufriendo a menudo fallo cardíaco y MSC. Además, habitualmente, los pacientes requieren de trasplante durante el desarrollo de la enfermedad. En general, para las MCPs es fundamental un diagnóstico diferencial temprano, pero, en individuos sanos portadores de mutaciones patogénicas, es crítico un seguimiento clínico periódico. Hasta ahora, la anamnesis, la evaluación clínica y las técnicas de imagen han sido las herramientas fundamentales para pronosticar el desarrollo de la enfermedad, pero están muy limitadas a la hora de adelantarse al inicio clínico de la misma.

La irrupción en la clínica de nuevas técnicas diagnósticas como los biomarcadores séricos podría proporcionar una información adicional fundamental para estados presintomáticos de las MCPs, ayudando a diagnosticar y estratificar a este tipo de pacientes de forma rápida y fiable. No obstante, en la actualidad no hay ningún biomarcador que cumpla estas características.

Por ello, este trabajo pretende realizar un estudio de biomarcadores relacionados con inflamación, estrés parietal, daño miocárdico y fibrosis en pacientes de MCA, MCD y MCH, y evaluar su utilidad clínica, además de correlacionarlos con las variables clínicas de las diversas enfermedades.

2.2 OBJETIVOS

- 1) Estudiar los valores de los biomarcadores analizados, comparando sus valores en pacientes portadores afectados, portadores no afectados y un grupo control de no portadores sanos para cada una de las tres MCPs (MCA, MCD Y MCH).
- 2) Analizar el uso de los biomarcadores estudiados para identificar enfermedad subclínica en portadores de mutaciones patogénicas no afectados en las tres patologías.
- 3) Determinar la severidad de la enfermedad en base a las concentraciones de los distintos biomarcadores.

- 4) Relacionar la concentración de los distintos biomarcadores con la capacidad funcional, según la escala NYHA en cada una de las tres patologías.
- 5) Estudiar la posible asociación de los biomarcadores con las variables clínicas de las MCPs.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional transversal incluyendo pacientes evaluados prospectivamente en la consulta de cardiopatías hereditarias del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) (Murcia) desde 2005 hasta 2013 con diagnóstico MCH, MCD o MCA y diagnóstico genético. Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Diagnóstico Genético del Servicio de Análisis Clínicos del HCUVA, Murcia.

3.2. GRUPOS DE ESTUDIO

3.2.1 Características clínicas

En este estudio, se incluyeron familias que tuvieran los siguientes requisitos:

1. Presentar un afectado con diagnóstico definitivo de MCH, MCD o MCA.
2. Presentar diagnóstico genético en el que se haya identificado una variante considerada patogénica.
3. Que cada familia presentara al menos un individuo de cada uno de los grupos, es decir un afectado, un portador genético no afectado y un sano no portador.

La selección en el momento en que se hizo fue consecutiva, identificando todas las familias que cumplían esos requisitos, resultando un total de 70 familias seleccionadas, con una suma de 213 pacientes.

Para llevar a cabo el estudio los individuos se clasificaron en 3 grupos:

- **Grupo 1:** Portadores afectados.
- **Grupo 2:** Portadores sanos.
- **Grupo 3:** Grupo control (sanos no portadores).

En el **grupo 1** se incluyeron un total de 105 pacientes, de los cuales 40 eran pacientes índice con diagnóstico de MCA (n=12), MCD (n=7) o MCH (n=21)

y 65 eran pacientes portadores afectados con diagnóstico de MCA (n=8), MCD (n=23) o MCH (n=34).

Para el subgrupo diagnosticado con MCA, el carácter inespecífico de la mayor parte de los signos clínicos y la ausencia de una prueba diagnóstica única hacen que el diagnóstico de esta enfermedad resulte siempre difícil. Por ello el diagnóstico se hizo en base a los criterios propuestos por el panel de expertos del Task Force (28) (ver *anexo I*).

- Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores, o cuatro criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.
- Diagnóstico limítrofe: un criterio mayor y un criterio menor, o tres criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.
- Diagnóstico posible: un criterio mayor o dos criterios menores de categorías diagnósticas diferentes.

Para el subgrupo de MCD, el diagnóstico está basado en la presencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $<0,45$ ($>2SD$) y/o fracción de acortamiento $<25\%$ ($>2SD$), junto con un diámetro diastólico final ventricular izquierdo (DTDVI) $>117\%$ del valor previsto corregido (el cual varía dependiendo de la edad y de la superficie corporal).

La MCD se considera familiar cuando hay dos o más miembros de una familia afectados, o un solo miembro más el antecedente familiar de MSC en < 35 años(112) .

Con respecto al subgrupo diagnosticado con MCH, todos ellos cumplían con los criterios de diagnóstico clásicos para la MCH familiar: un septo interventricular ≥ 15 mm para los probandos o ≥ 13 mm para los familiares, y siempre la hipertrofia no fuera secundaria a otra enfermedad cardiaca o sistémica capaz de producir HVI (como hipertensión, enfermedad valvular e IC)(113) .

Además, dentro del grupo 1, se diferenció un subgrupo de severidad, en base a criterios morfológicos:

Para la MCA, se consideró pacientes con enfermedad severa a aquellos con cualquiera de los siguientes criterios morfológicos:

- FEVI < 50%,
- Diámetro telediastólico (DTD) > 55mm

Para la MCD, se consideró pacientes con enfermedad severa a aquellos con cualquiera de los siguientes criterios morfológicos:

- Disfunción sistólica severa, FEVI < 40%.
- Dilatación severa DTD > 60 mm.

Para la MCH, se consideró pacientes con enfermedad severa a aquellos con cualquiera de los siguientes criterios morfológicos:

- Hipertrofia ventricular severa > 20 mm de grosor,
- Obstrucción severa > 50 mmhg,
- Disfunción sistólica FEVI < 50%
- Dilatación auricular severa AI>50 mm.

En base a la presencia de síntomas o complicaciones, se consideró síntoma severo cualquier limitación funcional como disnea limitante, síncope o NYHA 3-4; complicación severa se agrupó con presencia de FA, accidente cerebrovascular (ACV), trasplante cardiaco, muerte relacionada, parada resucitada o taquicardia ventricular sostenida; y por último complicaciones arrítmicas severas implicaron taquicardias, MSC, parada resucitada o presencia de DAI.

Se realizó estudio clínico y genético a los familiares de primer grado de los casos índice, incluyéndose en el **grupo 2** del estudio a 108 individuos sanos portadores de mutaciones causantes de MCH(n=53), MCD (n=26) y MCA (n=29).

Se incluyeron en el **grupo 3** del estudio una serie de 66 pacientes sanos control, de las mismas familias que incluye el estudio, reclutados en nuestro laboratorio, utilizando los mismos criterios de exclusión usados para los pacientes, además de un análisis genético para descartar variantes génicas

patogénicas en los genes estudiados, así como una historia clínica y exploración física completa, para descartar que fueran cardiópatas.

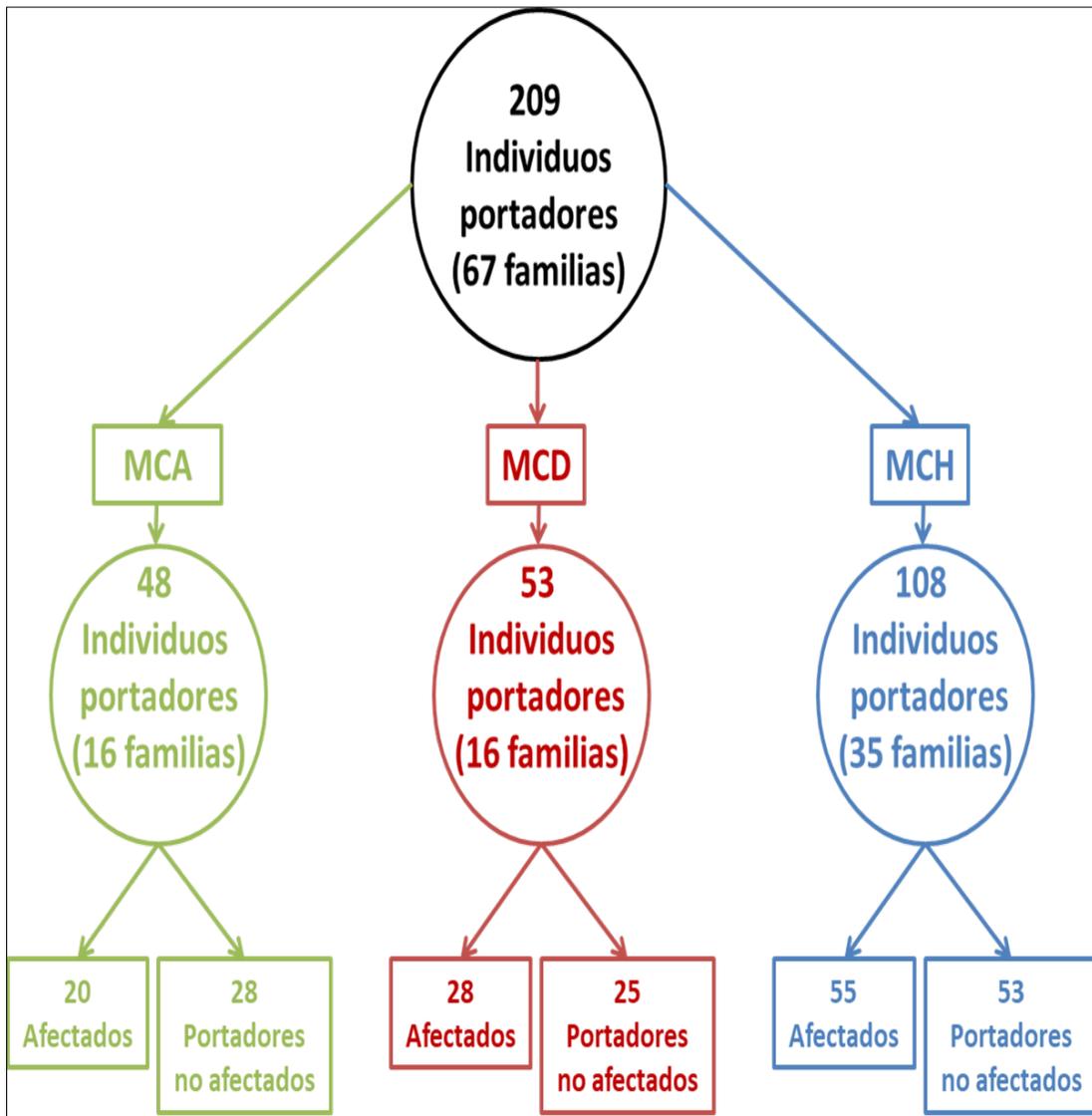


Figura 26.- Diagrama de flujo

3.2.2 Diagnóstico genético

Para el estudio genético de los casos índice, se realizó la secuenciación de los principales genes implicados en cada patología, dividiéndose en genes desmosómicos para MCA, genes sarcoméricos para MCH, y genes sarcoméricos, estructurales y relacionados con el metabolismo del calcio para MCD. (*Tabla 4*).

Tabla 4.- Frecuencia de las mutaciones en los grupos de estudio

GEN	MUTACIÓN	MCH			MCD			ARVD		
		TODOS	AFECTADOS	PORT NO AFECT	TODOS	AFECTADOS	PORT NO AFECT	TODOS	AFECTADOS	PORT NO AFECT
		Recuento [% todos MCH]	Recuento [% afectados MCH]	Recuento [% port no afect MCH]	Recuento [% todos MCD]	Recuento [% afectados MCD]	Recuento [% port no afect MCD]	Recuento [% todos ARVD]	Recuento [% afectados ARVD]	Recuento [% port no afect ARVD]
aGalA	Asp313Tyr	8 (7,4)	2 (3,6)	6 (11,3)						
FHL1	c.689-3delC	1(0,9)	1 (1,8)							
MYH6	A1004S	3 (2,8)		3 (5,6)						
MYH7	D309G	1(0,9)		1 (1,9)						
	D928N	3 (2,8)	3 (5,5)							
	E1348Q	2 (1,9)		2 (3,8)						
	T1377M	7 (6,5)	5 (9,1)	2 (3,8)						
MYBPC3	Pro108Alafs*9	9 (8,4)	5 (9,1)	4 (7,6)						
	Arg891fs	20 (18,5)	11 (20,0)	9 (17,0)	3 (5,7)	1 (3,6)	2 (8,0)			
	E258K	5 (4,6)	2 (3,6)	3 (5,7)						
	G1248R	3 (2,8)		3 (5,6)						
	I852fs	2 (1,9)		2 (3,7)						
	IVS23+1G>A	40 (37,0)	22 (40,0)	18 (34,0)	1 (1,9)		1 (4,0)			
	P187R	3 (2,8)	3 (5,5)							
	R502Q	1(0,9)	1 (1,8)							
LMNA	R545H				3 (5,7)	1 (3,6)	2 (8,0)			
Desmoglein-2	G638R				1 (1,9)	1 (3,6)				
SCN5A	R620H				1 (1,9)		1 (4,0)			
TAZ	Arg94Cys				4 (7,5)		4 (16,0)			
TNNT2	Arg173Gln				8 (15,1)	5 (17,9)	3 (12,0)			
TPM1	L113V				2 (3,8)	2 (7,1)				
TTN	Ser15484X				1 (1,9)		1 (4,0)			
MIB1	Arg530X				1 (1,9)	1 (3,6)				
	Val943Phe				3 (5,7)	2 (7,1)	1 (4,0)			
PLN	R14del				2 (3,8)		2 (8,0)	5 (10,4)	2 (10,0)	3 (10,7)
Cypher/ZASP	D117N				18 (34)	15 (53,6)	3 (12,0)			
	Ile558Val				1 (1,9)		1 (4,0)			
	Thr351Ala							6 (12,5)	5 (25,0)	1 (3,6)
Desmocollin-2	A133T				3 (5,7)		3 (12,0)			
	E896fsX900							8 (16,7)	2 (10,0)	6 (21,4)
Desmoplakin	IVS8-1G>A				1 (1,9)		1 (4,0)			
	A1074SfsX1087							6 (12,5)	2 (10,0)	4 (14,3)
	Q1925X/g41399c>T							3 (6,3)	1 (5,0)	2 (7,1)
	Q447X							4 (8,3)	3 (15,0)	1 (3,6)
	R425X							1 (2,1)	1 (5,0)	
JUP	P35T							2 (4,2)		2 (7,1)
Plakophilin-2	A418D/g45956C>A							2 (4,2)	1 (5,0)	1 (3,6)
	D26N							1 (2,1)	1 (5,0)	
	G712R							5 (10,4)		5 (17,9)
	R79X							1 (2,1)	1 (5,0)	
	S140F							4 (8,3)	1 (5,0)	3 (10,7)

3.3. MÉTODO

3.3.1 Recogida y procesamiento de las muestras

Se llevó a cabo la extracción de cuatro muestras de sangre periférica recogidas a cada paciente en un tubo con anticoagulante EDTA, y un tubo seco con gel. Se centrifugaron a 3500 rpm 5 min, se separó el plasma/suero, y fue congelado a -80°C hasta ser procesado.

Con la capa de leucocitos del tubo de EDTA se realizó la extracción, aislamiento y purificación de ADN siguiendo los métodos estándar. El ADN fue almacenado a -40°C hasta ser utilizado para el estudio genético.

3.3.2 Parámetros de estudio

3.3.2.1 Variables Clínicas

a) Evaluación clínica y principales variables estudiadas

En todos los probandos, la revisión clínica consistió en la realización de una historia completa (preguntas sobre sus síntomas, antecedentes clínicos, historia de hipertensión) y un examen clínico que incluía un ECG de 12 derivaciones, ecocardiograma bidimensional, prueba de esfuerzo y un Holter-ECG de 24 horas.

Se clasificó la disnea o capacidad funcional por medio del sistema propuesto por la “*New York Heart Association*” (clase NYHA), y se les interrogó acerca de las causas de los fallecimientos de los familiares.

En todos los pacientes se recogieron una serie de variables en relación a la caracterización del fenotipo, que incluyeron: edad al diagnóstico, sexo, consanguinidad, forma de presentación (casual, gracias al “*screening*” familiar o presencia de síntomas) y antecedentes familiares de MSC no explicada.

En el estudio ecocardiográfico, las variables que se midieron fueron: severidad de la hipertrofia del VI, situación clínica al final del seguimiento (síncope, clase funcional NYHA) función sistólica (FEVI) y diastólica (DTDVI)

(mm), diámetro aurícula izquierda (TAMAI)(mm)) y presencia/ausencia de obstrucción del tracto de salida del VI (OTSVI), estando presente con OTSVI>30mmHg. También se evaluó la presencia/ausencia de taquicardia ventricular no sostenida en Holter ECG de 24 horas y presencia/ausencia de respuesta presora anormal al esfuerzo, al igual que eventos arrítmicos y complicaciones durante el seguimiento como FA, ACV, MSC resucitada y NYHA III-IV.

b) Estudio ecocardiográfico.

Las técnicas de ECO-Doppler constituyen una herramienta fundamental en los programas de cribado familiar, ya que es un método no invasivo idóneo no sólo para el diagnóstico de las MCPs, sino para la comprensión de su fisiopatología, seguimiento y pronóstico, permitiendo además realizar un estudio hemodinámico no invasivo. Así, representa un instrumento de diagnóstico válido para distinguir los tres tipos fundamentales de MCPs atendiendo a tres parámetros relativos al VI, las dimensiones de la cavidad, el espesor de las paredes y la fracción de acortamiento.

c) Registro de ECG tipo Holter

El Holter ECG de 24 horas se realiza para detectar arritmias ventriculares y una posible taquicardia ventricular no sostenida, que pueden explicar el mecanismo de la MS. Es superior a la prueba de esfuerzo para este objetivo. Por medio de este dispositivo se recoge ininterrumpidamente el registro eléctrico ambulatorio del corazón durante 24 o 48 horas.

Todos los pacientes se sometieron a 24 horas de monitorización ambulatoria mediante Holter en el desempeño de las actividades diarias normales.

d) Ergonometría o prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo desempeña un papel relevante en el estudio de las cardiopatías ya que es importante conocer la respuesta al ejercicio para determinar el nivel de esfuerzo tolerable sin efectos adversos. Las variables más

importantes que esta prueba permite evaluar son la capacidad funcional y sobre todo el comportamiento de la presión arterial sistémica con importancia pronóstica.

e) Estudio de imagen de resonancia magnética cardíaca

La resonancia cardíaca magnética (RCM) es una técnica no invasiva que permite diferenciar el músculo cardíaco de la cavidad ventricular sin la necesidad de utilizar medios de contraste. Logra una excelente caracterización de tejidos blandos, el buen contraste natural entre la sangre y las estructuras cardíacas y la obtención de imágenes en múltiples planos.

3.3.2.2 Parámetros de Laboratorio: Medida de biomarcadores.

Las características técnicas de los ensayos de los biomarcadores determinados se muestran en el *anexo II*.

a) Enzimoimmunoensayo tipo ELISA manual para la determinación de CICP, NTX, TGF-B, CT-1, ST2 y SOCS3.

Mediante técnicas de enzimoimmunoensayo (ELISA) se determinaron las concentraciones en suero de todos los marcadores relacionados con la fibrosis (CICP, CTX Y NTX), alguno de estrés parietal (ST2) y algunas citoquinas (TGF-B y CT-1).

La técnica ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, Ensayo por inmovinoabsorción ligado a enzimas) se basa en el uso de antígenos o anticuerpos marcados con una enzima, de forma que los conjugados resultantes tengan actividad tanto inmunológica como enzimática. Así, un componente (antígeno o anticuerpo), se encuentra inmovilizado sobre un soporte sólido (microplacas), quedando así la reacción antígeno-anticuerpo fijada. Posteriormente mediante la adición del sustrato específico de la enzima, se lleva a cabo una reacción enzimática que producirá un color cuantificable mediante espectrofotometría.

Existen diversos tipos de ELISA: si el antígeno está unido a la placa, se puede detectar mediante un anticuerpo anti-antígeno marcado, y hablaríamos de un ELISA directo. Si se emplea un anticuerpo primario anti-antígeno y uno secundario anti-primario marcado, hablaríamos de un ELISA indirecto. Sin embargo, cuando tenemos un ELISA tipo 'sándwich', el ensayo consiste en una captura de antígeno y posterior detección mediante inmunocomplejos. En este tipo de ELISA se recubren los pocillos con un primer anticuerpo anti-antígeno.

La técnica de ELISA tipo "sándwich" consta de las siguientes fases:

A. Fijación al soporte insoluble de anticuerpos específicos de la molécula de interés (antígeno) a detectar. Lavado para eliminar los anticuerpos fijados deficientemente o no fijados.

Los kits comerciales incluyen una microplaca con pocillos que poseen el primer anticuerpo unido en su fondo. Así, al aplicar la muestra problema en la que se encuentra el antígeno, éste será retenido en el pocillo al ser reconocido por el primer anticuerpo (*Figura 27.A*).

B. Adición de la muestra problema (suero en nuestro caso) de tal forma que si está presente el antígeno, y después de un tiempo de incubación, reaccionará específicamente con los anticuerpos fijados al soporte (anticuerpos primarios). Finalmente, un lavado eliminará los antígenos que no hayan reaccionado y los restos de la muestra no fijados (*Figura 27.B*).

C. Adición de anticuerpos (secundarios) específicos del antígeno a detectar conjugados con una enzima, los cuales, tras otro periodo de incubación, reaccionan con los antígenos fijados a los anticuerpos primarios (*Figura 27C*). Lavado para eliminar los anticuerpos marcados que no hayan reaccionado.

Los anticuerpos secundarios deben tener un epítipo diferente de los anticuerpos con los que se han tapizado el soporte. La enzima escogida como marcador debe unirse fácilmente a antígenos y anticuerpos, encontrarse en estado puro a un precio razonable y tener un substrato cromogénico o fluorogénico conveniente y de fácil preparación. Las enzimas más utilizadas son fosfatas alcalina, peroxidasa de rábano y la β -galactosidasa.

D. Revelado de la reacción enzimática: Adición de un sustrato sobre el que sea capaz de actuar la enzima marcador. Tras un tiempo de incubación, mediante la adición de una solución de parada, se detiene la reacción. El resultado de esta etapa, es la obtención de productos solubles coloreados (**Figura 27.D**).

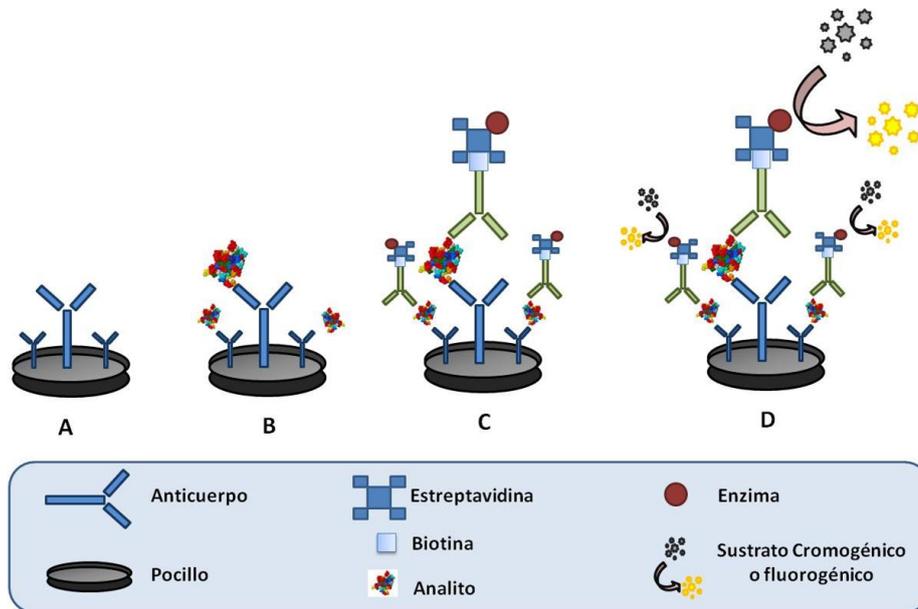


Figura 27.- Representación de una reacción ELISA

E. Lectura espectrofotométrica del producto final coloreado. Para ensayos colorimétricos, la tasa de desarrollo de color es proporcional, dentro de un cierto rango, a la cantidad de conjugado enzimático presente. Así, mediante la lectura de la densidad óptica (D.O.) mediante espectrofotometría, podemos asignar una determinada concentración de analito a cada pocillo, mediante una curva de calibración.

Para este paso, se utilizó el lector de placas de ELISA μ Quant (Biotek Instruments Inc.) con el programa de interpretación de datos informático KCjunior.

Los kits comerciales usados para el análisis de cada uno de los marcadores de interés, fueron los siguientes:

-**CICP**: para el análisis de este marcador, usamos el kit MicroVue™ CICP EIA de QUIDEL (San Diego, USA), el cual proporciona un método cuantitativo para determinar los niveles de PICP (propéptido C-terminal del colágeno tipo I) en

suero. Es un enzimoimmunoensayo tipo sándwich en placa de microtitulación que utiliza un anticuerpo anti-PICP monoclonal recubierto sobre la placa, un antisuero anti-PICP de conejo, un conjugado de fosfatasa alcalina anti-conejo de cabra y un sustrato pNPP para la cuantificación del PICP en suero humano.

- **TGF- β 1 Humano:** se usó el kit Quantikine[®]ELISA Human TGF- β 1 de R&D SYSTEMS (Abingdon, UK), para la determinación cuantitativa de TGF- β 1 en suero o plasma. Es una técnica de enzimoimmunoensayo tipo sándwich que usa un anticuerpo monoclonal específico anti-TGF- β 1 humana fijado al fondo de cada pocillo de la placa, un conjugado de peroxidasa de rábano unido a un anticuerpo monoclonal anti-TGF- β 1 humana, y peróxido de hidrógeno junto a tetrametilbenceno como cromógenos.

- **CT-1:** se usó el kit de ELISA Cardiotrophin 1 Human de Abcam[®] (Cambridge, UK), para la determinación cuantitativa de Cardiotrofina 1 humana en suero o plasma, es una técnica de enzimoimmunoensayo tipo sándwich que usa un anticuerpo monoclonal específico anti-Cardiotrofina humana fijado al fondo de cada pocillo de la placa, un anticuerpo monoclonal anti-Cardiotrofina humana conjugado con biotina, un conjugado de peroxidasa de rábano unida a estreptavidina y solución 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) como cromógeno.

- **ST2:** se usó el kit de Quantikine[®] Human ST2/IL-1 R4 R&D SYSTEMS (Abingdon, UK) para la determinación cuantitativa de ST2 en suero o plasma. Es una técnica de enzimoimmunoensayo tipo sándwich que usa que usa un anticuerpo monoclonal específico anti-ST2 humano fijado al fondo de cada pocillo de la placa, un conjugado de peroxidasa de rábano unido a un anticuerpo monoclonal anti-ST2 humano, y peróxido de hidrógeno junto a tetrametilbenceno como cromógenos.

- **SOCS3:** se utilizó el ELISA kit de CUSABIO BIOTECH CO. para la determinación cuantitativa de SOCS3 en suero o plasma. Es una técnica de enzimo-immunoensayo tipo sándwich que usa un anticuerpo monoclonal específico SOCS3 humana fijado al fondo de cada pocillo de la placa, un conjugado de peroxidasa de rábano unido a un anticuerpo monoclonal anti-SOCS3 humana, y peróxido de hidrógeno junto a tetrametilbenceno como cromógenos.

- **NTX:** Este marcador fue determinado mediante el kit de ELISA NTX-Serum de OSTEOMARK®. Es una técnica de enzimoimmunoensayo tipo sándwich que usa un anticuerpo monoclonal específico anti-NTX humana fijado al fondo de cada pocillo de la placa, un anticuerpo monoclonal anti-NTX humana conjugado con biotina, un conjugado de peroxidasa de rábano unida a estreptavidina y solución 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) como cromógeno.

b) Electroquimioluminiscencia (ECLIA) para la determinación de IL-6, PINPi, PINPt, NT-proBNP, TnT_{hs}, CTX y FAO.

Las mediciones de los niveles de IL-6, PINPt, NT-proBNP, TnT_{hs} y CTX se llevaron a cabo mediante una técnica de electroquimioluminiscencia (ECLIA, electrochemiluminescence immunoassay), en autoanalizadores Hitachi/Cobas Roche Diagnostics®. Los niveles de PINP intacto fueron medidos en un autoanalizador IDS-iSYS Fully Automated Immunoassay System de Immuno Diagnostic Systems. Por quimioluminiscencia se determinaron FAO, en el autoanalizador LIAISON® de DiaSorin, y PINPi en un autoanalizador IDS-ISYS Multidiscipline Automated System®

El inmunoensayo ECLIA, combina la reacción convencional Ag-Ac sobre la superficie de una micropartícula magnética con la reacción electroquímica sobre la superficie de un electrodo para generar luminiscencia. Es un método basado en la interacción entre un quelato de rutenio y tripropilamina (TPA) sobre la superficie de un electrodo de platino.

El quelato de rutenio produce sales altamente estables que pueden acoplarse fácilmente a muchas especies biológicas. Para desencadenar la reacción ECLIA sólo se requiere una simple excitación eléctrica (**Figura 28**).

Las reacciones quimioluminiscentes que llevan a la emisión de luz a partir del marcador de rutenio son activadas eléctricamente, por aplicación de un voltaje a la mezcla de reacción. El producto final de la reacción se forma en la misma fase de medida. La emisión de luz se mide con un fotomultiplicador situado por encima de la célula de excitación (**Figura 29**).

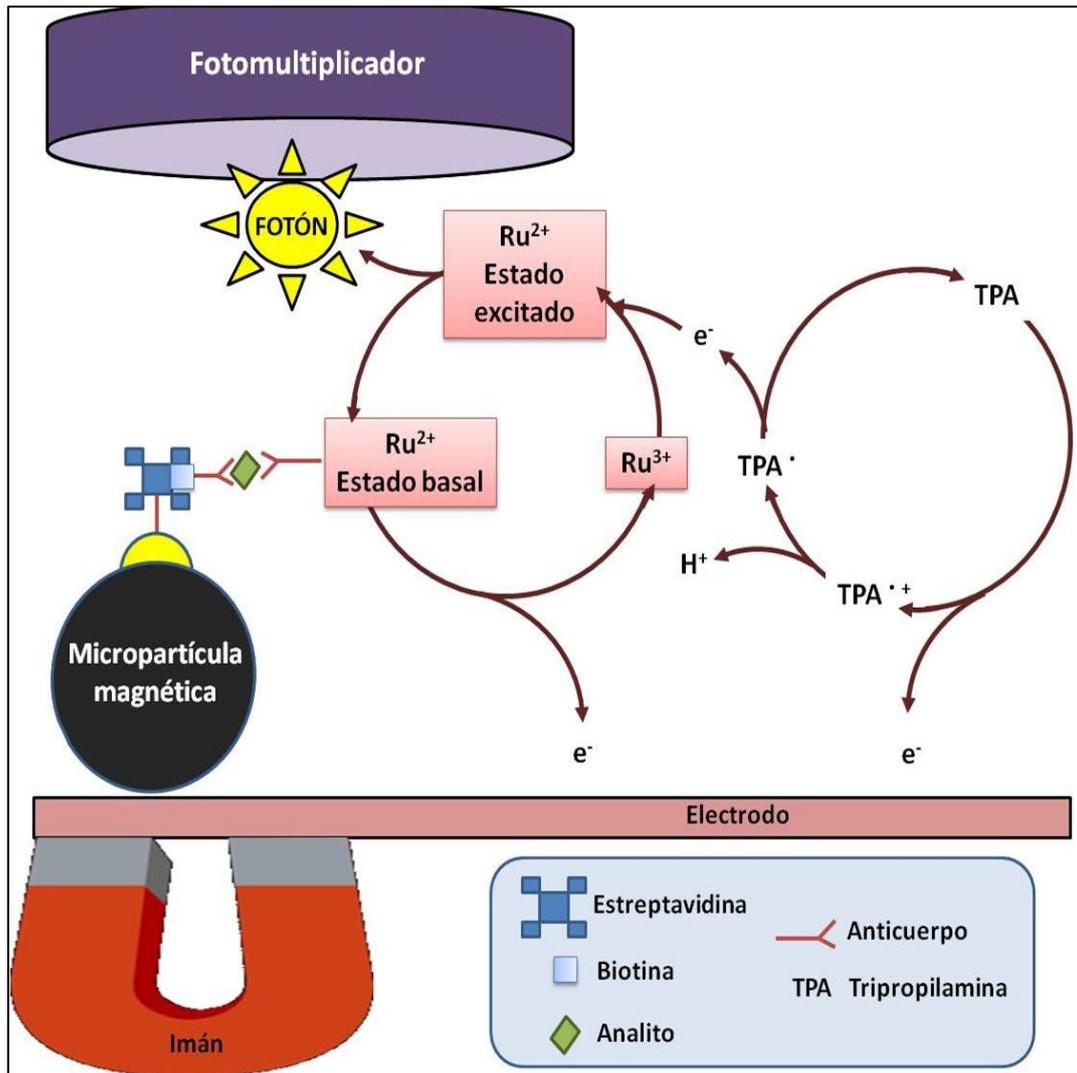


Figura 28.- Representación esquemática de una reacción quimioluminiscente.

Para la determinación analítica de las muestras, se procedió a la descongelación de las mismas, manteniéndolas a una temperatura de 8-10°C durante 12 horas. Posteriormente, se centrifugaron a 3500 rpm durante 5 minutos, para recoger el plasma lo más mínimamente contaminado con fibrina, con objeto de evitar la posible obstrucción de los microconductos del autoanalizador.

Los ensayos ECLIA usados para cada uno de los marcadores de interés fueron los siguientes:

-IL-6: se realizaron mediante un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de IL-6 en suero y plasma humanos. Es un inmunoensayo altamente sensible de electroquimioluminiscencia (ECLIA) tipo

sándwich, para su uso en los analizadores automáticos Cobas 6000 de Roche Diagnostics®.

-PINPt: se realizaron mediante un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa total en suero y plasma humanos. Es un inmunoensayo ECLIA de electroquimio-luminiscencia concebido para su uso en inmunoanalizadores tipo Cobas de Roche Diagnostics®.

-NT-proBNP: se realizaron mediante un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de NT-proBNP en suero y plasma humanos. Es un ECLIA tipo sándwich, para su uso en los analizadores automáticos Cobas/Hitachi de Roche Diagnostics®.

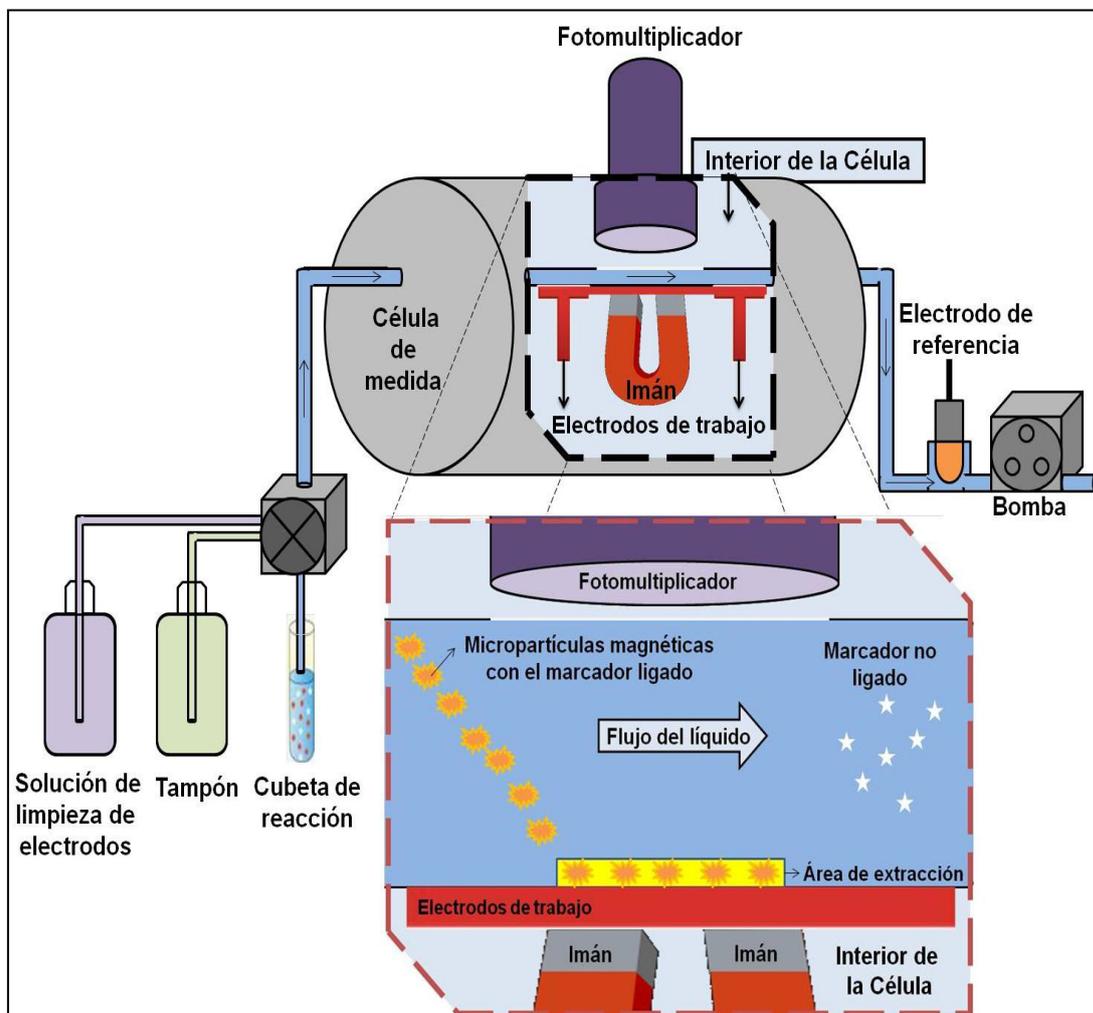


Figura 29.- Representación esquemática de un autoanalizador

-Troponina T ultrasensible (TnThs): se realizaron mediante un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de TnThs en suero y

plasma humanos. Es un inmunoensayo altamente sensible de electroquimioluminiscencia (ECLIA) tipo sándwich, para su uso en los analizadores automáticos Cobas 6000 de Roche Diagnostics®.

-CTX: se realizaron mediante un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de los productos de degradación del colágeno de tipo I (CTX) en suero y plasma humanos. Es un ECLIA tipo sándwich, para su uso en los analizadores automáticos Cobas/Hitachi de Roche Diagnostics®.

Las anteriores medidas de ECLIA se llevaron a cabo en el autoanalizador cobas e 411 de Roche Diagnostics®.

-PINPi: se realizaron mediante un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa total en suero y plasma humanos. Es un inmunoensayo automatizado de quimio-luminiscencia concebido para su uso en inmunoanalizadores IDS-ISYS Multidiscipline Automated System®, donde se realizaron las medidas de este marcador.

-FAO: se realizaron mediante un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de La fosfatasa alcalina ósea en suero humanos. Es un inmunoensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich, para su uso en los analizadores automáticos de la serie de instrumentos LIAISON® de DiaSorin. Las medidas se llevaron a cabo en el autoanalizador LIAISON® XL.

3.3.3 Análisis estadístico

Se analizaron las distintas variables de estudio mediante el cálculo de estadísticos descriptivos básicos.

Las variables cuantitativas con una distribución normal se describieron mediante la media y la desviación estándar de la media. Las variables cuantitativas que no siguieron una distribución normal se describieron mediante mediana y rango intercuartílico (RIC: percentiles 25-75). Respecto a las variables cualitativas, tanto las categóricas como las ordinales, fueron descritas sus frecuencias absolutas y porcentajes de cada una de las categorías.

Las condiciones de aplicación de los análisis estadísticos se verificaron previamente a los mismos.

La distribución normal se consideró cuando se cumplían en su totalidad los siguientes criterios:

- El tamaño de muestra era mayor a 30 ($n > 30$).
- Había normalidad de los residuales, comprobado cuando el test de Kolmogorov-Smirnov no resultó significativo ($p > 0,05$).
- Las varianzas de los grupos eran claramente homogéneas, comprobado cuando el test de Levene no resultó significativo ($p > 0,05$).

Ninguno de los grupos mostró distribución normal para todos los marcadores analizados, por lo que se analizaron mediante test no paramétricos (Tabla 5).

Se consideraron como *outliers* o valores periféricos aquellos que excedían más de 1.5 veces el RIC al percentil 75.

Para comparaciones entre más de dos grupos se procedió al análisis mediante Kruskal-Wallis. En caso de encontrarse diferencias significativas, las comparaciones entre dos grupos se analizaron mediante el test de U-Mann-Whitney entre los dos brazos de estudio.

En el caso de las variables cualitativas se compararon mediante el test exacto de Fisher.

Las correlaciones entre variables continuas se realizaron mediante el coeficiente de correlación Spearman.

En todos los estudios, las diferencias fueron consideradas significativas cuando el valor de p asociado a la prueba estadística de contraste era menor de 0,05.

Todos los análisis estadísticos fueron llevados a cabo con el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics para Windows (v.26.0).

Tabla 5.- Valores por marcador y patología de los criterios de normalidad de las distintas variables.
Se resalta en rojo cuando no se cumple alguno de los criterios establecidos.

MARCADOR	PATOLOGÍA	1.Afect-Port		2.Port. NA		3.Sano		Test Levene
		n	Test K-S	n	Test K-S	n	Test K-S	
IL-6	MCA	10	0.200	19	0.200	16	0.200	0.862
	MCD	22	0.011	14	0.200		0.200	0.005
	MCH	28	0.003	18	0.200		0.200	0.000
CT-1	MCA	13	0.200	21	0.001	21	0.200	0.000
	MCD	13	0.200	16	0.200		0.200	0.001
	MCH	25	0.200	21	0.134		0.200	0.128
TGF-B	MCA	20	0.200	29	0.200	23	0.200	0.919
	MCD	25	0.200	21	0.200		0.200	0.044
	MCH	20	0.200	17	0.148		0.200	0.075
SOCS3	MCA	17	0.200	21	0.200	28	0.200	0.010
	MCD	18	0.200	15	0.200		0.200	0.529
	MCH	16	0.200	12	0.200		0.200	0.102
NTproBNP	MCA	11	0.200	22	0.006	60	0.005	0.000
	MCD	24	0.200	21	0.000		0.005	0.000
	MCH	49	0.000	46	0.038		0.005	0.000
ST2	MCA	9	0.200	16	0.200	35	0.200	0.632
	MCD	17	0.051	13	0.133		0.200	0.420
	MCH	21	0.200	21	0.200		0.200	0.123
TnThs	MCA	8	0.200	7	0.200	16	0.130	0.001
	MCD	15	0.054	14	0.017		0.130	0.133
	MCH	31	0.200	21	0.001		0.130	0.000
CICP	MCA	17	0.140	27	0.196	57	0.008	0.815
	MCD	29	0.200	25	0.158		0.008	0.012
	MCH	47	0.200	51	0.001		0.008	0.016
PINPi	MCA					32		
	MCD							
	MCH	25	0.200	24	0.186		0.012	0.001
PINPt	MCA	12	0.200	17	0.200	18	0.002	0.020
	MCD	13	0.075	13	0.200		0.002	0.105
	MCH							
NTX	MCA	8	0.200	15	0.200	30	0.009	0.083
	MCD	22	0.200	9	0.200		0.009	0.068
	MCH	27	0.056	26	0.003		0.009	0.072
CTX	MCA	6	0.200	12	0.200	31	0.056	0.288
	MCD		-		-		-	-
	MCH	51	0.055	38	0.001		0.056	0.039

3.3.4 Confidencialidad y consentimiento informado del estudio

La inclusión en este estudio no ha supuesto riesgo alguno para los pacientes. Los datos clínicos han sido almacenados en una base de datos diseñada para el estudio de las cardiopatías hereditarias, y sólo han tenido acceso a ellos, los facultativos del Servicio de Análisis Clínicos y Cardiología que han participado en este ensayo, asegurando la confidencialidad de los mismos, estableciendo el protocolo pertinente para ello.

Todos los individuos participantes en el estudio recibieron información detallada de su patología en caso de haberla, han sido informados de los objetivos del estudio y dieron su consentimiento por escrito para la participación en el estudio genético (*anexos III-V*).

IV. RESULTADOS

Estrategia de análisis de resultados

Se realizó un estudio observacional transversal, comparativo, de las variables del estudio y su distribución en función del grupo de portadores afectados, del grupo de portadores no afectados y del grupo control sano, participantes en el mismo. Se realizó el estudio por duplicado, incluyendo los valores periféricos, y sin incluirlos, obteniéndose la misma significación estadística en ambos casos.

También se realizó otro estudio de las mismas características, pero incluyendo únicamente los pacientes que tenían algún resultado considerado como valor periférico.

Además, los grupos de portadores afectados se subdividieron a su vez en afectados severos y no severos, y se incluyó un análisis de los valores de los marcadores en función de los subgrupos de severidad, del grupo de portadores no afectados y del grupo de control, con el objetivo de estudiar si los valores de los marcadores variaban en función de la severidad del fenotipo en las distintas patologías. En este análisis, quedan explicados muchos de los valores que resultaban como periféricos anteriormente. Por simplicidad, no se vuelve a incluir la significación estadística determinada entre el grupo de portadores no afectados de cada patología y de sanos.

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

4.1.1 Características generales de la población de estudio y grupo control.

Los parámetros demográficos y clínicos de los 105 portadores afectados que se incluyen en el grupo 1 se resumen en *Tabla 6* y en la *Tabla 7*.

Para aquellos pacientes con diagnóstico de MCA, el diagnóstico se hizo a una edad media de 44.9 ± 18.5 (rango 16-90). No hubo predominancia del género femenino (13 (65.0%) mujeres vs 7 (35.0%) hombres, $p=0.18$). 14 pacientes (70%) presentaban afectación del ventrículo derecho, y 6 pacientes presentaban afectación del VI. 6 pacientes (30.0%) habían presentado enfermedad severa, 6 (30.0%) síntomas severos, 9 (45.0%) complicaciones severas y 7 (35.0%) complicaciones arrítmicas severas. 2 pacientes (10.0%) habían desarrollado una clase funcional NYHA III-IV previa o en el momento de la primera evaluación.

Para aquellos pacientes con diagnóstico de MCD, el diagnóstico se hizo a una edad media de 39.7 ± 18.5 (rango 11-74). No hubo predominancia del género masculino (15 (50%) varones vs 15 (50%) mujeres, $p=1$). El estudio ecocardiográfico mostró una FEVI de 47.0 ± 8.3 y un DTD de 53.7 ± 6.5 mm. Por otro lado, 4 pacientes (13.3%) habían presentado enfermedad severa, 3 (10.0%) síntomas severos, 4 (13.3%) complicaciones severas y 3 (10.0%) complicaciones arrítmicas severas. 3 pacientes (10.0%) habían desarrollado una clase funcional NYHA III-IV previa o en el momento de la primera evaluación.

Para aquellos pacientes con diagnóstico de MCH, el diagnóstico se hizo a una edad media de 40.5 ± 16.9 (rango 15-75). Hubo predominancia del género masculino (36 (65.5%) varones vs 19 (34.5%) mujeres, $p=0.022$). El estudio ecocardiográfico mostró un grosor miocárdico máximo de 21.5 ± 6.2 mm. 38 pacientes (69.1%) habían presentado enfermedad severa, 17 (30.9%) síntomas severos, 24 (43.6%) complicaciones severas y 6 (10.9%) complicaciones arrítmicas severas. 13 pacientes (23.6%) habían desarrollado una clase funcional NYHA III-IV previa o en el momento de la primera evaluación.

Tabla 6.- Características de los pacientes afectados clínicamente I.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS	MCA		MCD		MCH		GLOBAL	
	n(%)	Media(SD)	n(%)	Media(SD)	n (%)	Media(SD)	n (%)	Media (SD)
n	20		30		55		105	
Género masculino	7 (35.0%)		15 (50.0%)		36 (65.5%)		58 (56.3%)	
Edad en toma de muestra(años)		46.2 (19.4)		39.7 (18.5)		46.7 (16.6)		44.6 (17.8)
Edad diagnóstico (años)		44.9 (18.5)		36.8 (17.4)		40.5 (16.9)		40.3 (17.4)
Edad diagnóstico ≥ 40 años	13 (65.0%)		14 (46.7%)		31 (56.4%)		58 (56.3%)	
PRESENCIA DE SÍNTOMAS O COMPLICACIONES	MCA		MCD		MCH		GLOBAL	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
Enfermedad Severa*	6 (30.0%)		4 (13.3%)		38 (69.1%)		48 (45.7%)	
Síntomas Severos**	6 (30.0%)		3 (10.0%)		17 (30.9%)		26 (24.4%)	
Complicaciones severas***	9 (45.0%)		4 (13.3%)		24 (43.6%)		37 (35.2%)	
Complicaciones arrítmicas severas****	7 (35.0%)		3 (10.0%)		6 (10.9%)		16(15.2%)	
NYHA								
I	15 (75.0%)		18 (60.0%)		26 (47.3%)		59 (56.2%)	
II	2 (15.0%)		9 (30.0%)		16 (29.1%)		28 (26.7%)	
III-IV	2 (10.0%)		3 (10.0%)		13 (23.6%)		18 (17.2%)	
CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS	MCA		MCD		MCH		GLOBAL	
	Media (SD)		Media (SD)		Media (SD)		Media (SD)	
Grosor miocárdico máximo (mm)	10.3 (2.1)		8.8 (2.1)		21.5 (6.2)		17.0 (7.8)	
DTD (mm)	47.9 (4.9)		53.7 (6.5)		43.6 (5.4)		47.4 (7.2)	
FEVI(%)	53.1 (14.0)		47.0 (8.3)		59.0 (9.8)		53.8 (11.4)	
TAMAI (mm)	36.3 (4.9)		36.9 (6.9)		43.9 (6.9)		41.2 (7.5)	

CARACTERÍSTICAS DE RESONANCIA	MCA n (%)	MCD n (%)	MCH n (%)	GLOBAL n (%)
Fibrosis	3 (15.0%)	2 (6.7%)	10 (18.2%)	15 (14.3%)
PRESENCIA DE DISPOSITIVOS	MCA Media (SD)	MCD Media (SD)	MCH Media (SD)	GLOBAL Media (SD)
DAI	11 (55%)	4 (13.3%)	16 (29.1%)	31 (29.5%)
Marcapasos	2 (10.0%)	1 (3.3%)	3 (5.5%)	6 (5.7%)

**Afectación morfológica; **Limitación funcional: disnea limitante, síncope o NYHA 3-4;
FA, ACV, trasplante cardiaco, muerte relacionada, parada resucitada, taquicardia ventricular sostenida; *Taquicardias, MS, parada resucitada o DAI*

Tabla 7.- Características de los pacientes afectados clínicamente II.

EVENTOS	MCA n (%)	MCD n (%)	MCH n (%)	GLOBAL n (%)
Taquicardia ventricular sostenida	6 (30.0%)	2 (6.7%)	3 (5.6%)	11 (10.5%)
Descarga de DAI	1 (5.0%)		1 (1.8%)	2 (1.9%)
Paro cardíaco resucitado	1 (5.0%)	2 (6.7%)	2 (3.6%)	5 (4.8%)
MSC			1 (1.8%)	1 (0.9%)
Trasplante			1 (1.8%)	1 (0.9%)
Muerte por fallo cardíaco		1 (3.3%)	1 (1.8%)	2 (1.9%)
ACV	1 (5.0%)		2 (3.9%)	3 (2.9%)
Muerte en relación con algún procedimiento	1 (5.0%)		1 (1.8%)	2 (1.9%)
Muerte no relacionada		1 (3.3%)	1 (1.8%)	2 (1.9%)

4.2. EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE BIOMARCADORES EN LAS DISTINTAS PATOLOGÍAS.

4.2.1 Marcadores de inflamación

4.2.1.1 Citoquinas

4.2.1.1.1 Interleuquina 6

a) IL-6 cuantitativa

Se encontraron diferencias en estos valores de las medianas de IL-6 en el grupo de MCD, siendo los valores más elevados en el grupo de portadores no afectados que en el grupo de portadores afectados ($p=0.015$) y el grupo control ($p=0.004$) (*Tabla 8 y Figura 30*).

Tabla 8.- Relación de concentraciones de IL-6 estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de IL-6 se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	IL-6	N	IL-6	N	IL-6
MCA	15	2.68 (2.17-3.38)	19	2.46 (2.10-3.50)	15	2.89 (2.34-3.30)
MCD	18	2.49 †** (1.83-3.50)	14	5.19 ‡** (3.36-6.44)	15	2.89 (2.34-3.30)
MCH	28	3.20 (2.37-5.89)	18	2.93 (2.00-3.73)	15	2.89 (2.34-3.30)

† Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 2, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3, ** $p<0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

Un aumento agudo de IL-6 implica una función cardioprotectora, que cuando se vuelve crónica, puede implicar un mecanismo patogénico del

miocardio. Un aumento de IL-6 en el grupo de portadores no afectados, podría indicar el desarrollo de esa conversión del aumento del marcador de fase aguda a fase crónica en los estadios iniciales de la MCD.

Los grupos de MCA y MCH no presentaron diferencias estadísticas en los valores de IL-6 entre portadores afectados, portadores no afectados y el grupo control.

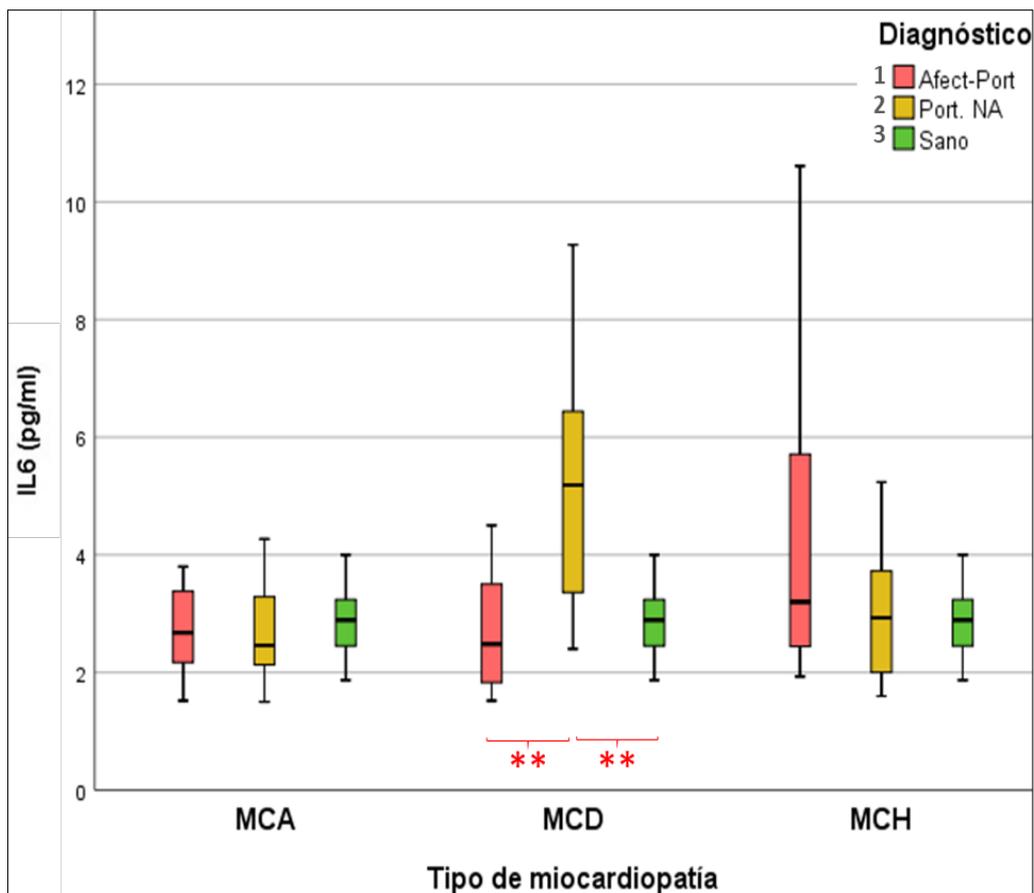


Figura 30.- Comparación de las concentraciones de IL-6 entre los diferentes grupos de cada patología. ** $p < 0.01$.

Estudio de la severidad del fenotipo

Para MCD, las diferencias obtenidas son las mismas que las encontradas en el anterior análisis, por lo que la severidad del fenotipo no aporta ninguna información adicional.

Sin embargo en el caso de la MCH, se encontró una concentración aumentada en el grupo de afectados severos frente al de portadores no afectados

($p=0.034$), y frente al de sanos ($p= 0.049$), diferencias que no existían en el anterior análisis con el grupo de pacientes sin segmentar por severidad (**Tabla 9** y **Figura 31**).

Estas diferencias en MCH podrían ser debidas al aumento crónico de IL-6 en portadores afectados severos, donde la enfermedad está muy desarrollada, y existe un daño miocárdico importante.

En el caso de la MCA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.- Relación de concentraciones de IL-6 estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de IL-6 se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	IL-6	N	IL-6	N	IL-6	N	IL-6
MCA	5	3.15 (2.23-28.40)	10	3.58 (2.57-9.99)	19	2.46 (2.10-3.50)	15	2.89 (2.34-3.30)
MCD	4	2.96 (1.75-3.58)	14	2.49 ‡** (2.04-3.50)	14	5.19 #* (3.36-6.44)	15	2.89 (2.34-3.30)
MCH	20	3.59 (2.72-6.89)	8	2.81 (2.03-3.75)	18	2.93 #* (2.00-3.73)	15	2.89 ^b * (2.34-3.30)

‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 4 y 2, # Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 5, ^b diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 5, * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney). En rojo se resalta la información adicional encontrada en el análisis de severidad.

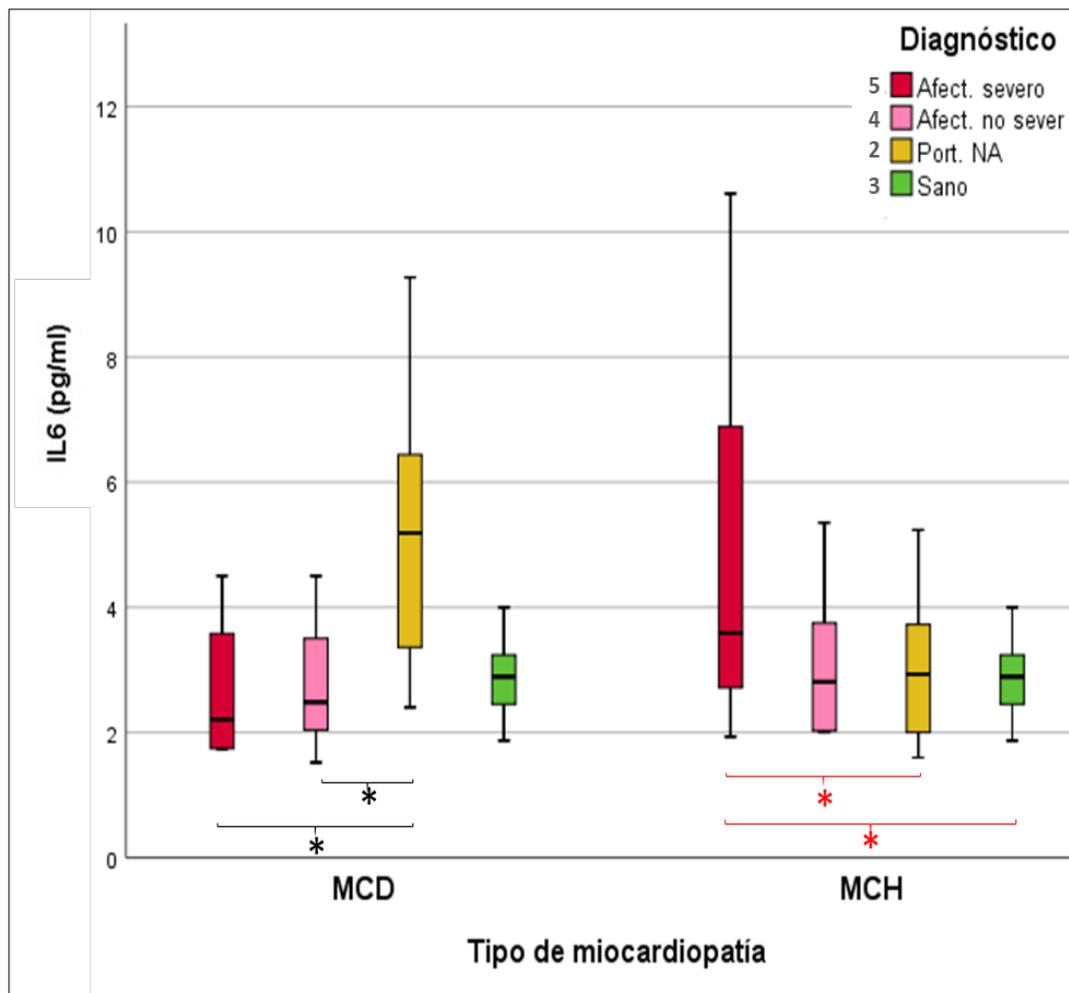


Figura 31.- Concentración de IL-6 en los tres grupos de MCD y MCH, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos. En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad. * $p < 0.05$.

b) IL-6 cualitativa

Con el objetivo de obtener la máxima información de este marcador, se creó una variable cualitativa de la IL-6, considerando el límite de sensibilidad de la técnica como punto de corte (1.5 pg/ml).

Para MCA el grupo de sanos presentó un porcentaje estadísticamente menor de IL-6 mayores de 1.5 pg/ml que afectados ($p = 0.018$), y que portadores no afectados ($p = 0.039$).

Para MCD el grupo de sanos presenta un porcentaje estadísticamente menor de IL-6 mayores de 1.5 pg/ml que afectados ($p < 0.001$), y que portadores no afectados ($p = 0.018$).

Para MCH el grupo de sanos presenta un porcentaje estadísticamente mayor de IL-6 mayores de 1.5 pg/ml que el grupo de afectados ($p < 0.001$), y que el grupo de portadores no afectados ($p = 0.025$) (*Tabla 10 y Figura 32*).

Tabla 10.- Relación de valores de IL-6 <1.5 pg/ml y de IL-6 >1.5 pg/ml estudiados entre los distintos grupos y sus porcentajes para los grupos de cada patología.

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS			GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS			GRUPO 3: SANOS		
	IL-6			IL-6			IL-6		
	N	<1,5 pg/ml	>1,5 pg/ml	N	<1,5 pg/ml	>1,5 pg/ml	N	<1,5 pg/ml	>1,5 pg/ml
MCA	18	3 (16.7%)	15 (83.3%)	28	7 (25%)	21 †**	34	17 (50.0%)	17 †*
MCD	24	1 (4.2%)	23 (95.8%)	17	3 (17.6%)	14 †*	34	17 (50.0%)	17 †**
MCH	35	6 (17.1%)	29 †*	37	16 (43.2%)	21 (56.8%)	34	17 (50.0%)	17 †**

† Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 2, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3, # Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test exacto de Fisher).

En las tres patologías tenemos un alto porcentaje de IL-6 mayores de 1,5 mg/ml en el grupo de afectados comparado con el grupo control, lo que podría indicar una síntesis del marcador en la patología, relacionada con la función patogénica de su cronicidad.

Además, en MCD, podría haber una mayor expresión de IL-6 en los estados iniciales de la enfermedad, como muestra la elevación en el grupo de portadores no afectados.

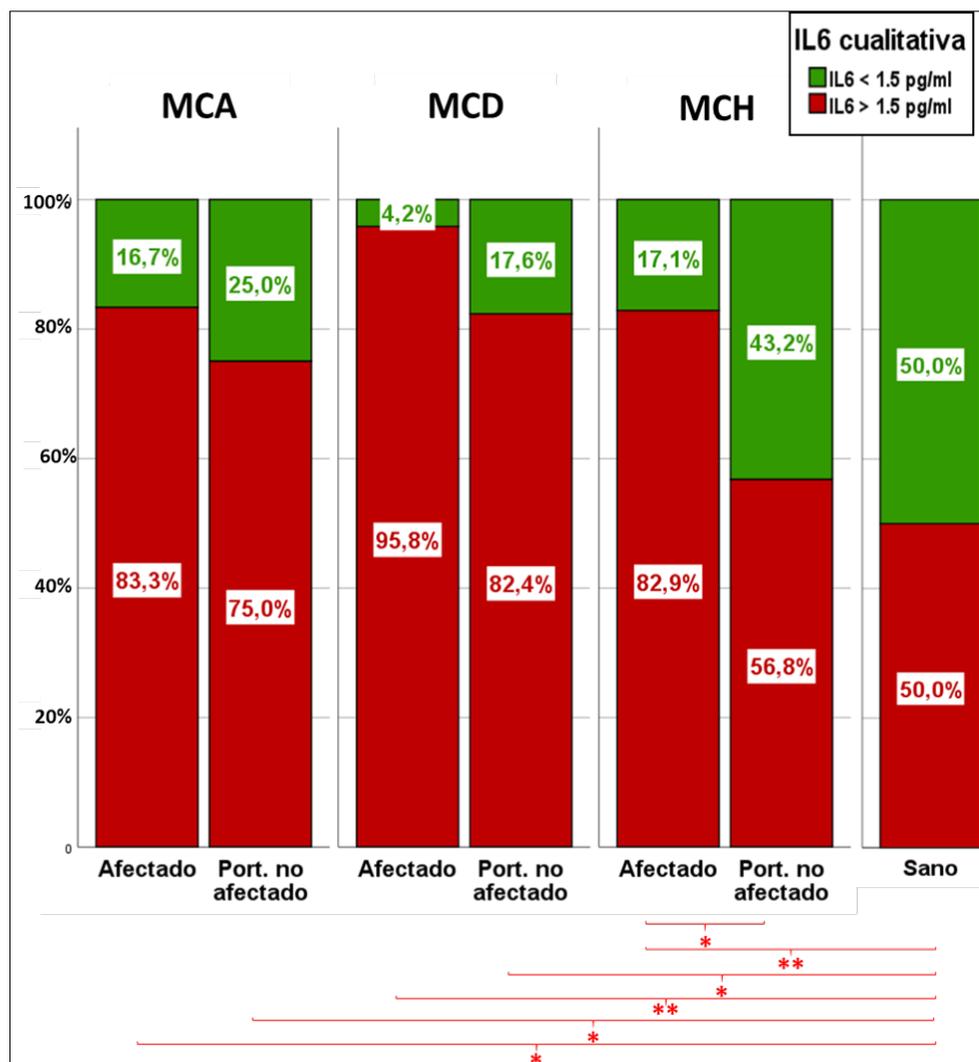


Figura 32.- Porcentaje de IL-6 para una concentración crítica de 1.5pg/ml en cada uno de los grupos de cada patología. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Análisis de severidad

En MCA no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados según severidad de los afectados.

Estos resultados difieren de los obtenidos con los pacientes sin segmentar según severidad de afectados. Al segmentar el grupo de afectados, se reduce el número de casos de los nuevos grupos, por lo que es posiblemente la causa de la pérdida de significación estadística con el grupo de sanos.

Para MCD y MCH no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados según severidad de los afectados (*Tabla 11*).

Tabla 11.- Relación de valores de IL-6<1.5 pg/ml y de IL-6>1.5 pg/ml estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de sanos, con los respectivos porcentajes para los grupos de cada patología

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS			GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS			GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS			GRUPO 3: SANOS		
	IL-6			IL-6			IL-6			IL-6		
	N	<1.5 pg/ml	>1.5 pg/ml	N	<1.5 pg/ml	>1.5 pg/ml	N	<1.5 pg/ml	>1.5 pg/ml	N	<1.5 pg/ml	>1.5 pg/ml
MCA	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)	12	2 (16.7%)	10 (83.3%)	28	7 (25%)	21 (75%)	34	17 (50.0%)	17 (50.0%)
MCD	5	0	5 (100%)	19	1 (5.3%)	18 (94.7%)	17	3 (16.7%)	14 (83.3%)	34	17 (50.0%)	17 ϕ^* (50.0%)
MCH	25	4 (16.0%)	21 (84.0%)	10	2 (20.0%)	8 (80.0%)	37	16 (43.2%)	21 ** (56.8%)	34	17 (50.0%)	17 b* (50.0%)

Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 5, b diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 5, ϕ diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 4, * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (significación estadística para el test exacto de Fisher). En rojo se resalta la información adicional encontrada en el análisis de severidad.

4.2.1.1.2 Cardiotrofina

Se obtuvieron diferencias en las medianas de CT-1 de MCA, siendo los valores más elevados en el grupo de portadores no afectados que en el grupo de portadores afectados ($p=0.020$).

Para MCD, los valores de CT-1 en los portadores afectados fueron menores que los obtenidos tanto en el grupo de portadores no afectados ($p=0.010$), como los obtenidos en el grupo de sanos ($p=0.002$) (**Tabla 12 y Figura 33**).

El grupo de MCH no presentó diferencias estadísticas en los valores de CT-1 entre portadores afectados, portadores no afectados y el grupo control.

La disminución de la CT-1 en el grupo de afectados de ambas patologías podría explicar que la hipertrofia del miocardio no esté tan desarrollada como en la MCH, ya que este marcador induce hipertrofia cuando se expresa de forma crónica en el miocardio.

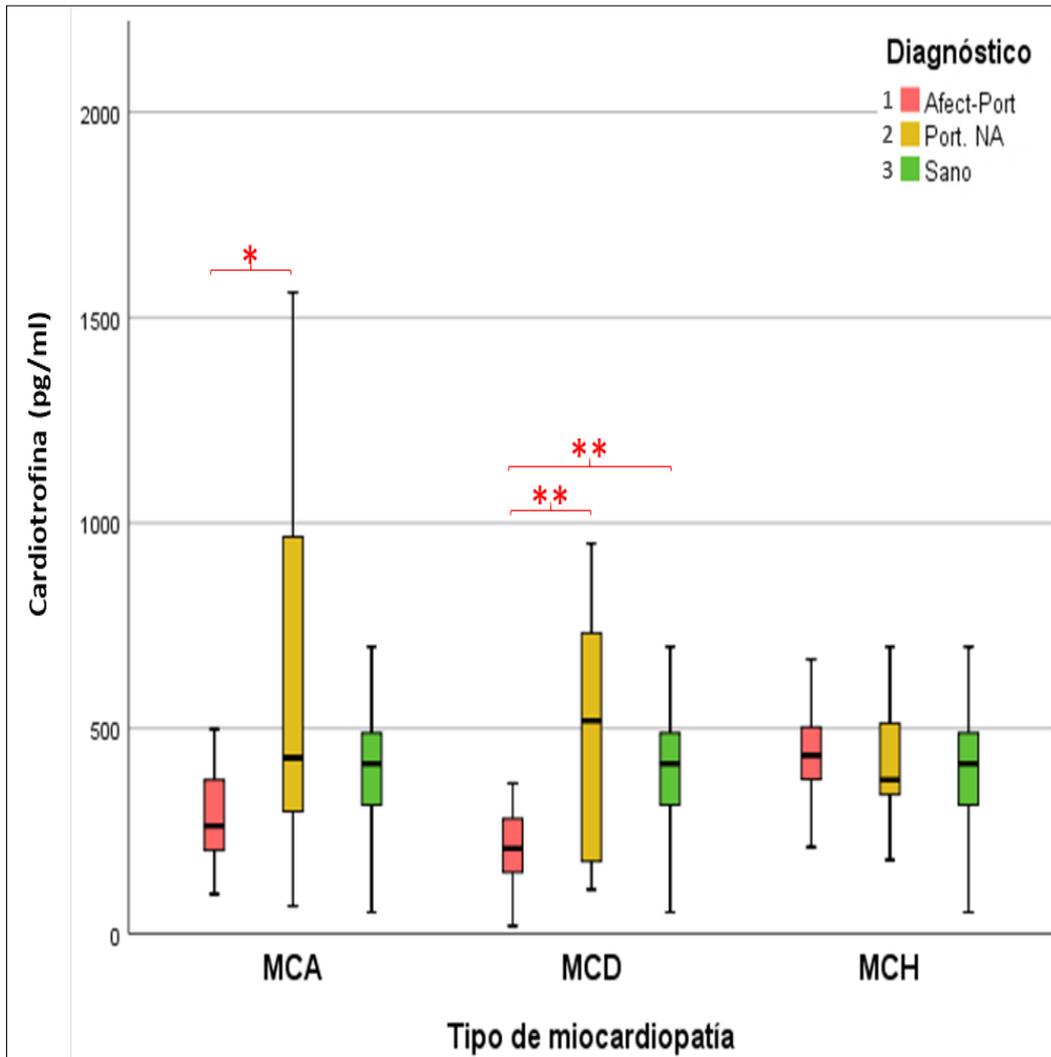


Figura 33.- Concentración de CT-1 en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabla 12.- Relación de concentraciones de CT-1 estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de CT-1 se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	CT-1	N	CT-1	N	CT-1
MCA	13	262.2 †** (202.8-374.4)	21	428.5 (297.5-966.0)	21	413.9 (313.2-489.2)
MCD	14	207.4 †*** (149.4-279.9)	16	518.2 (176.5-732.1)	21	413.9 #*** (313.2-489.2)
MCH	27	434.1 (376.1-502.7)	20	375.0 (339.1-512.2)	21	413.9 (313.2-489.2)

† Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 2, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3, # Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

Análisis de severidad

El análisis de severidad muestra que, tanto para MCA como para MCD, las diferencias estadísticamente significativas encontradas en el anterior análisis entre portadores afectados y portadores no afectados, se deben al menor valor de CT-1 en el grupo de afectados no severos frente al grupo de portadores no afectados ($p=0.020$ para MCA y $p=0.017$ para MCD).

Para MCD, las diferencias entre las medianas de CT-1 entre portadores afectados y sanos, se deben a un menor valor de este marcador en el grupo de portadores afectados severos frente al de sanos ($p=0.005$) (**Tabla 13**).

Al segmentar el grupo de afectados, se reduce el número de casos de los nuevos grupos, por lo que es posiblemente la causa de la pérdida de significación estadística del grupo de portadores afectados severos con el grupo de sanos.

Tabla 13.- Relación de concentraciones de CT-1 estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de CT-1 se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	CT-1	N	CT-1	N	CT-1	N	CT-1
MCA	5	374.4 (202.7-412.0)	8	255.5 ‡* (176.4-316.9)	21	428.5 (297.5-966.0)	21	413.9 (313.2-489.2)
MCD	3	159.4 (149.4-646.5)	11	260.0 ‡* (91.0-288.7)	16	518.2 (176.5-732.1)	21	413.9 †** (313.2-489.2)
MCH	19	445.0 (355.7-491.0)	8	414.9 (376.1-504.6)	20	375.0 (339.1-512.2)	21	413.9 (313.2-489.2)

‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 4 y 2, † diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 4, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney). En rojo se resalta la información adicional encontrada en el análisis de severidad.

4.2.1.1.3 Factores de crecimiento: TGF- β

Se encontraron diferencias en los valores de las medianas de TGF-B estos valores en el grupo de MCD, siendo los valores más elevados en el grupo de portadores afectados que en el grupo de sanos ($p=0.002$) (**Figura 34 y Tabla 14**).

Dada la multifuncionalidad de este factor de crecimiento, es muy complicado poder estimar una asociación entre la elevación de este en los portadores afectados de MCD y su papel en la patología. Su papel en la estimulación de la fibrosis y la hipertrofia cardíaca podría explicar su alta concentración en los portadores afectados de dicha patología.

Tabla 14.- Relación de concentraciones de TGF-β estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de TGF-β se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	TGF-β	N	TGF-β	N	TGF-β
MCA	19	20483 (17170-23404)	26	20276 (16339-23880)	23	17207 (14773-23568)
MCD	25	24036 (19613-31159)	21	21096 (19817-24626)	23	17207 *** (14773-23568)
MCH	24	18185 (10527-25627)	17	18235 (16152-27605)	23	17207 (14773-23568)

Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, ** p<0.01 (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

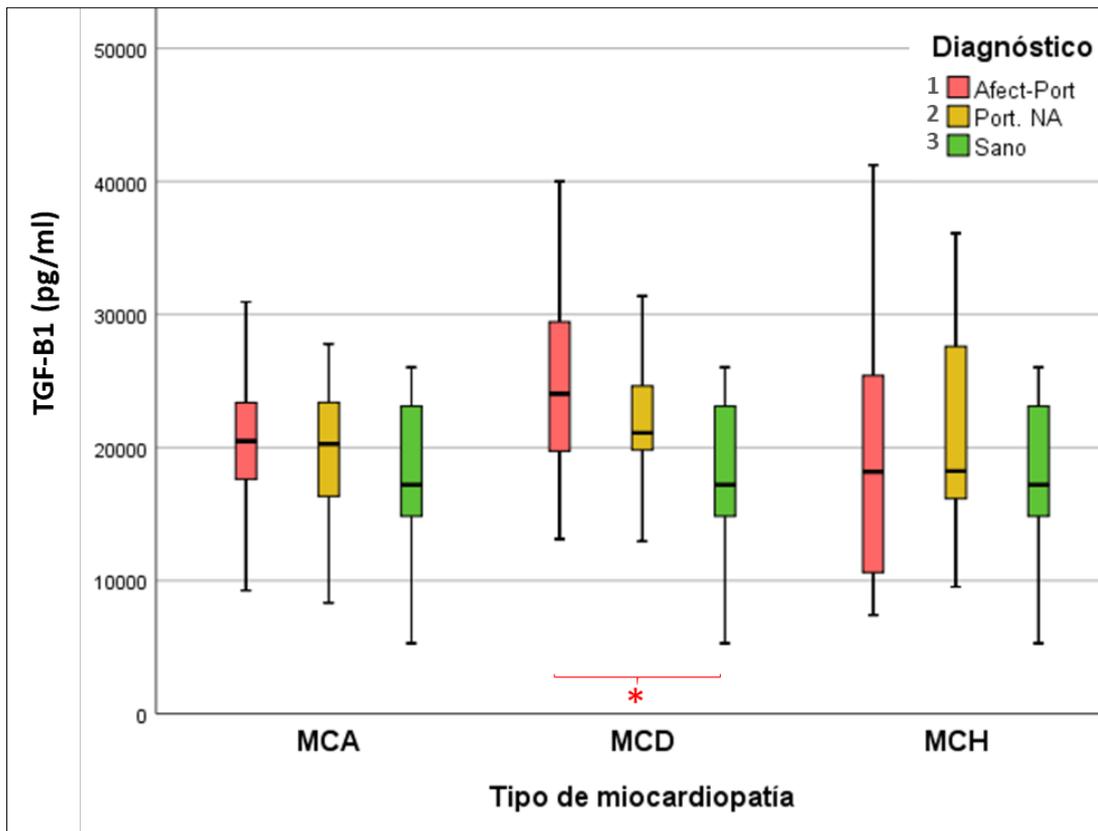


Figura 34.- Concentración de TGF-B en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos. *p<0.05.

Los grupos de MCA y MCH no presentaron diferencias estadísticas en los valores de TGF- β entre portadores afectados, portadores no afectados y el grupo control.

Análisis de severidad

El análisis de severidad muestra que, para MCD, las diferencias estadísticamente significativas encontradas en el anterior análisis entre portadores afectados y portadores no afectados, se deben al mayor valor de TGF- β en el grupo de afectados no severos frente al grupo de sanos ($p=0.002$) (*Tabla 15*).

Al segmentar el grupo de afectados, se reduce el número de casos de los nuevos grupos, por lo que es posiblemente la causa de la pérdida de significación estadística del grupo de portadores afectados severos con el grupo de sanos.

Tabla 15.- Relación de concentraciones de TGF- β estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de TGF- β se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	TGF- β	N	TGF- β	N	TGF- β	N	TGF- β
MCA	5	20590 (14621-23333)	14	20483 (18100-23404)	26	20276 (16339-23880)	23	17207 (14773-23568)
MCD	3	23381 (22306-25918)	22	24258 (19613-31559)	21	21096 (19817-24626)	23	17207 ϕ^{**} (14773-23568)
MCH	15	18908 (10681-24958)	9	18503 (10782-25106)	17	18235 (16152-27605)	23	17207 (14773-23568)

ϕ diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 4, $**p<0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney). En rojo se resalta la información adicional encontrada en el análisis de severidad.

4.2.1.2 Inhibidores de citoquinas: SOCS3

Hubo diferencias en los valores de la mediana de SOCS3 en los grupos de MCA, obteniendo valores menores en el grupo de portadores afectados que en el grupo de portadores no afectados ($p=0.001$) y que en el grupo de sanos ($p=0.008$)

También hubo diferencias entre los grupos de MCH, presentando mayor concentración de SOCS3 el grupo de portadores no afectados frente al grupo de sanos ($p=0.034$). (*Figura 35 y Tabla 16*).

Esta proteína está inducida por la superfamilia de CT-1, y produce una inhibición de la misma. Por ello, las conclusiones relacionadas con las distintas concentraciones de este marcador están condicionadas a la concentración del marcador, por lo que se estableció una ratio para tener en cuenta su relación.

Tabla 16.- Relación de concentraciones de SOCS3 estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de SOCS3 se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	SOCS3	N	SOCS3	N	SOCS3
MCA	16	572.0 †** (468.4-689.4)	21	804.7 (639.4-916.2)	28	823.5 #** (522.0-1026.0)
MCD	19	727.5 (400.0-925.0)	15	830.0 (594.0-1124.2)	28	823.5 (522.0-1026.0)
MCH	16	838.5 (487.0-1110.0)	12	996.0 ‡* (875.5-1158.5)	28	823.5 (522.0-1026.0)

† diferencia estadísticamente significativa entre grupos 1 y 2, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3, # Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

El grupo de MCD no presentó diferencias estadísticas en los valores de SOCS3 entre portadores afectados, portadores no afectados y el grupo control.

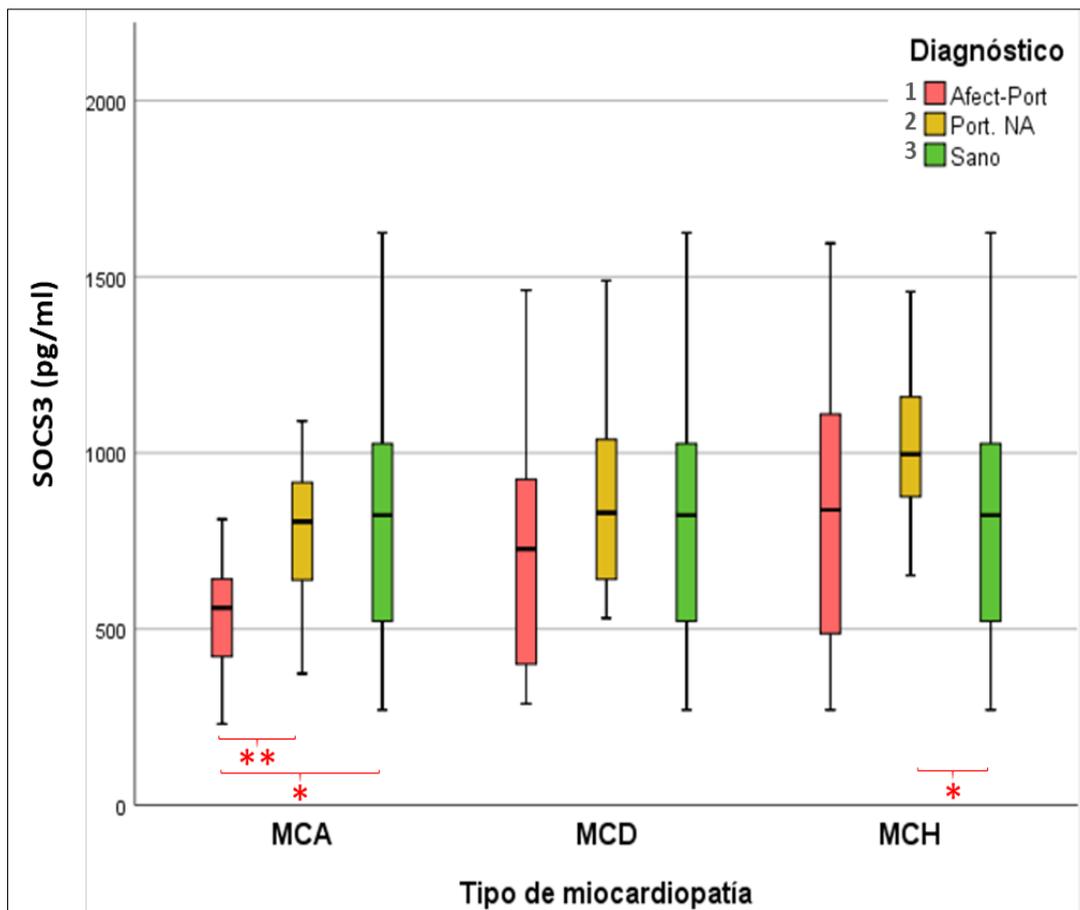


Figura 35.- Concentración de SOCS3 en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Análisis de severidad

Este análisis, para MCA muestra diferencias estadísticamente significativas siendo menor el valor de la mediana de SOCS3 para el grupo de afectados severos frente al grupo de afectados no severos ($p = 0.017$) (**Tabla 17**).

Además, se pone de manifiesto que las diferencias detectadas para el grupo de afectados y sanos, se debe a una menor mediana del grupo de afectados severos frente a sanos ($p = 0.011$) (**Figura 36**).

El análisis de severidad no muestra información adicional ni para MCD ni para MCH.

Tabla 17.- Relación de concentraciones de SOCS3 estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de SOCS3 se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	SOCS3	N	SOCS3	N	SOCS3	N	SOCS3
MCA	6	468.4 †** (352.1-532.7)	10	640.6 ‡* (560.4-791.6)	21	804.7 ### (639.4-916.2)	28	823.5 b* (522.0-1026.0)
MCD	3	889.0 (558.0-1033.0)	16	727.5 (374.5-1029.5)	15	830.0 (594.0-1124.2)	28	823.5 (522.0-1026.0)
MCH	13	788.0 (443.0-1012.0)	3	1127.0 (673.0-1462.0)	12	996.0 (875.5-1158.5)	28	823.5 (522.0-1026.0)

† Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 5 y 4, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 4 y 2, # Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 5, b diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 5, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney). En rojo se resalta la información adicional encontrada en el análisis de severidad.

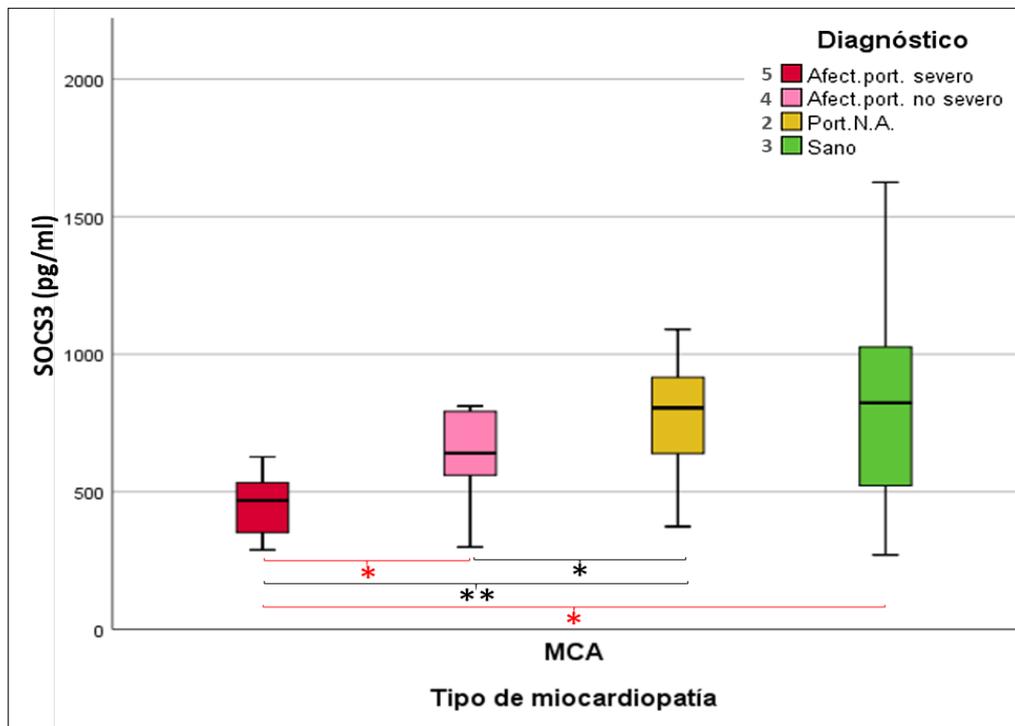


Figura 36.- Concentración de SOCS3 en los tres grupos de MCA, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos. En rojo se resalta la información adicional encontrada en el análisis de severidad. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4.2.1.3 Ratio CT-1/SOCS3

Se mostró una media aumentada de la ratio CT-1/SOCS3 entre el grupo de portadores no afectados y sanos para MCA ($p=0.038$) y para MCD ($p=0.011$).

Este aumento con respecto al grupo control, implica una elevada concentración de CT-1 con respecto al SOCS3, por lo que se puede interpretar como que no existe la cantidad suficiente de la inhibición ejercida sobre SOCS3 sobre los efectos negativos de la CT-1 en los estados iniciales de estas patologías.

Para MCH, el grupo de afectados mostró un mayor valor de la ratio CT-1/SOCS3 frente al grupo de portadores no afectados ($p=0.021$) y al grupo de sanos ($p=0.005$) (**Tabla 18** y **Figura 37**).

Estos resultados se podrían interpretar como que no existe la cantidad suficiente de inhibición de los efectos negativos de la CT-1 cuando la patología está desarrollada, potenciando la hipertrofia en la MCH.

Tabla 18.- Relación de concentraciones de ratio CT-1/SOCS3 estudiados entre los distintos grupos.
Las medidas se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	CT-1/SOCS3	N	CT-1/SOCS3	N	CT-1/SOCS3
MCA	15	0.415 (0.303-1.063)	14	0.671 ‡* (0.310-1.074)	17	0.381 (0.263-0.463)
MCD	11	0.302 (0.224-0.903)	9	0.798 ‡* (0.525-0.886)	17	0.381 (0.263-0.463)
MCH	7	1.047 †* (0.563-1.199)	11	0.321 (0.287-0.727)	17	0.381 ### (0.263-0.463)

† Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 2, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3, # Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

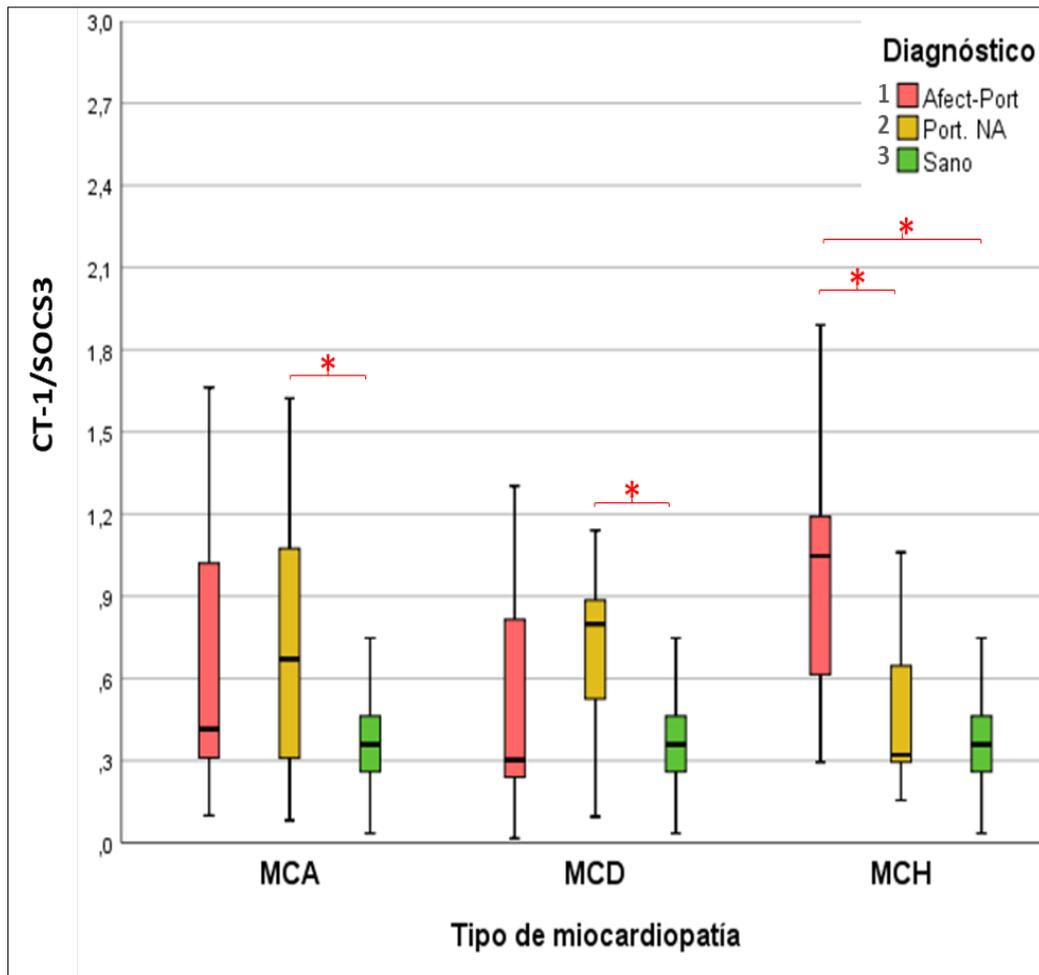


Figura 37.- Medida de la ratio CT-1/SOCS3 en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos. * $p < 0.05$.

Análisis de severidad

Para MCA, este análisis muestra diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor el valor de la ratio CT-1/SOCS3 para el grupo de afectados severos frente al grupo de sanos ($p = 0.011$).

Además, para MCH, se pone de manifiesto que las diferencias detectadas para el grupo de portadores afectados y portadores no afectados, se debe a una mayor mediana del grupo de portadores afectados severos frente a portadores no afectados ($p = 0.035$). Lo mismo ocurre para las diferencias entre el grupo de portadores afectados y sanos, donde las diferencias estadísticas se deben a una mayor ratio CT-1/SOCS3 para los portadores afectados en comparación con el grupo de sanos ($p = 0.008$) (*Tabla 19* y *Figura 38*).

El análisis de severidad no muestra información adicional para MCD.

Tabla 19.- Relación de concentraciones de CT-1/SOCS3 estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de CT-1/SOCS3 se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	CT-1/SOCS3 (RIC)	N	CT-1/SOCS3 (RIC)	N	CT-1/SOCS3 (RIC)	N	CT-1/SOCS3 (RIC)
MCA	5	0.795 (0.465-0.977)	10	0.363 (0.177-1.080)	14	0.671 (0.310-1.074)	17	0.381 ^{b*} (0.263-0.463)
MCD	1	0.626	10	0.282 (0.224-0.903)	9	0.798 (0.525-0.886)	17	0.381 (0.263-0.463)
MCH	6	1.115 (0.665-1.199)	1	0.563	11	0.321 ^{#*} (0.287-0.727)	17	0.381 ^{b**} (0.263-0.463)

Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 5, b diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 5, ** p<0.01 (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney). En rojo se resalta la información adicional encontrada en el análisis de severidad.

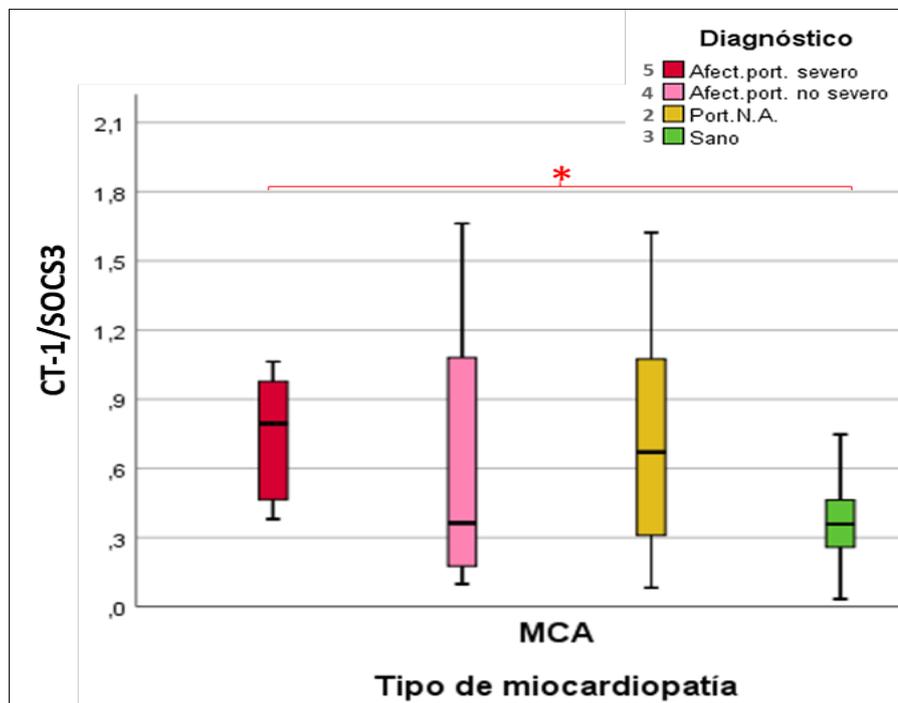


Figura 38.- Medida de la ratio CT-1/SOCS3 en los dos grupos de MCA, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos. En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad. *p<0.05.

4.2.2 Marcadores de estrés parietal

4.2.2.1 Péptido natriurético cerebral y fracción amino terminal del Péptido Natriurético Cerebral

En todas las patologías, se mostraron medianas superiores de NT-proBNP en el grupo de afectados frente al grupo de sanos (MCA ($p < 0.001$), MCD ($p = 0.006$) y MCH ($p < 0.001$)) (*Tabla 20*).

Tabla 20.- Relación de concentraciones de NT-proBNP estudiados entre los distintos grupos y su correspondiente significación estadística (p), para el test de U de Mann-Whitney. Las medidas de NT-proBNP se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	NT-proBNP	N	NT-proBNP	N	NT-proBNP
MCA	12	173.9 †** (79.0-255.0)	18	39.50 (24.0-48.0)	60	43.8 #** (24.0-67.2)
MCD	26	99.0 (36.5-132.0)	21	41.0 (30.6-101.0)	60	43.8 #** (24.0-67.2)
MCH	49	516.0 †** (118.1- 1257.0)	45	39.0 (21.0-49.8)	60	43.8 #** (24.0-67.2)

† Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 2, # Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

Esto indica la correcta clasificación del grupo de portadores afectados, ya que en las tres patologías se produce una elevación del marcador como consecuencia del estrés parietal al que está sometido el miocardio. En MCH, que es la patología donde más se pone de manifiesto la hipertrofia, queda muy marcada la alta concentración de este marcador en comparación con las otras patologías.

Además, para MCA y MCH, las medianas del grupo de afectados fueron superiores frente al grupo de portadores no afectados (MCA ($p < 0.001$) y MCH ($p < 0.001$)) (**Figura 39**). Indica unas cantidades bajas del marcador en los estados iniciales de la enfermedad.

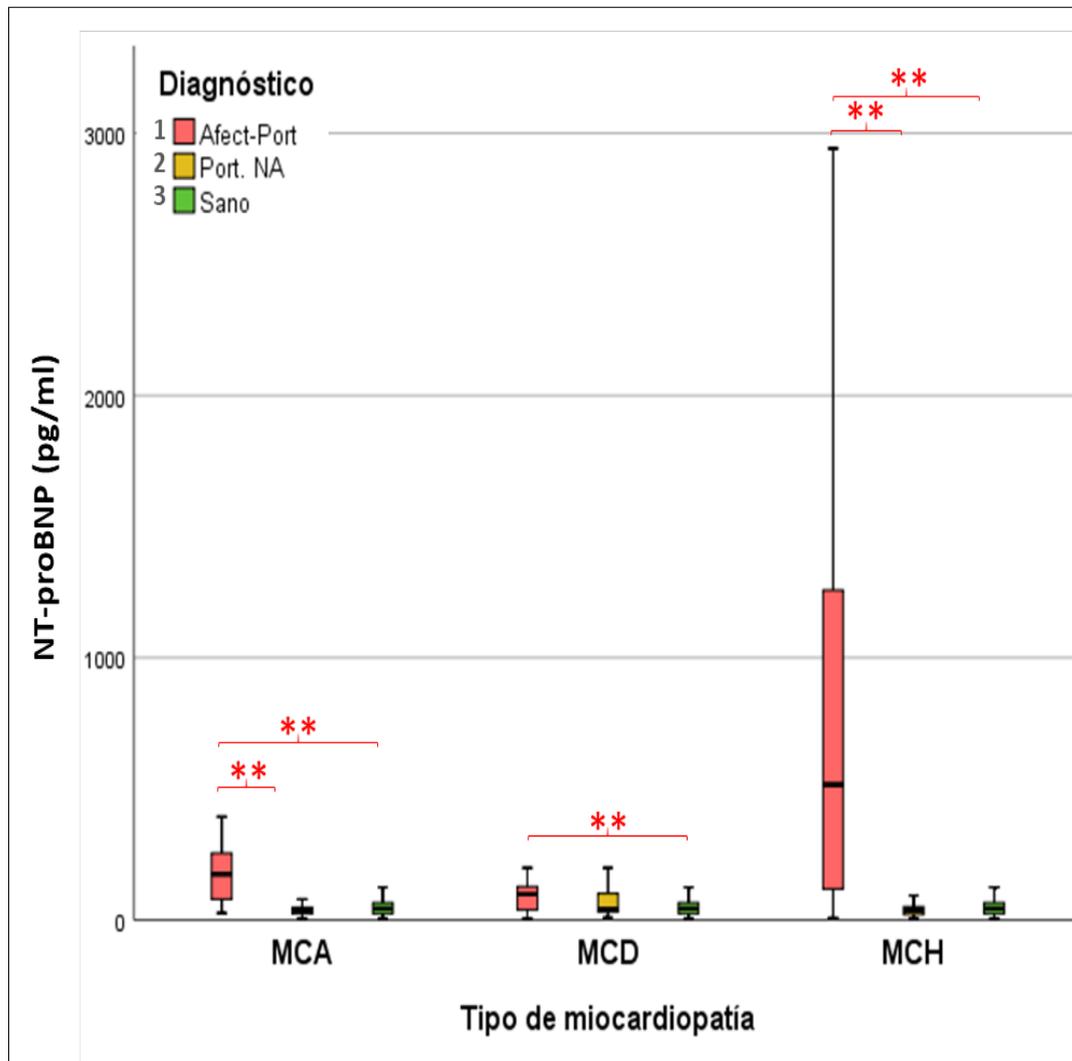


Figura 39.- Concentración de NT-proBNP en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos. ** $p < 0.01$.

Análisis de severidad

El análisis de severidad mostró una mediana estadísticamente mayor para el grupo de portadores afectados severos frente al grupo de portadores afectados no severos en las tres patologías (MCA ($p = 0.011$), MCD ($p = 0.006$) y MCH ($p < 0.001$)) (**Figura 40**).

En el caso de la MCD, este análisis sí que muestra diferencias estadísticamente significativas en el grupo de afectados severos y el de portadores no afectados, con una media más elevada en los severos ($p=0.002$).

Para MCH las diferencias encontradas entre el grupo de portadores afectados y portadores no afectados, radicaban en una mayor mediana del grupo de portadores afectados severos frente al grupo de portadores no afectados ($p<0,001$).

Por último, para MCH las diferencias encontradas entre el grupo de portadores afectados y sanos, radicaban en una mayor mediana del grupo de portadores afectados severos frente al grupo de sanos ($p<0,001$) (*Tabla 21* y *Figura 40*).

Tabla 21.- Relación de concentraciones de NT-proBNP estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de NT-proBNP se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	NT-proBNP	N	NT-proBNP	N	NT-proBNP	N	NT-proBNP
MCA	4	495.5 †* (324.5-1265.0)	8	164.4 ‡* (66.0-217.3)	18	39.5 ### (24.0-48.0)	60	43.8 b**, ϕ** (24.0-67.2)
MCD	5	316.0 †* (153.0-1212.0)	21	82.0 (36.5-123.0)	21	41.0 ## (30.6-101.0)	60	43.8 b**, ϕ* (24.0-67.2)
MCH	39	1164.0 †** (316.0-1813.0)	10	40.6 (16.7-65.2)	45	39.0 ### (21.0-49.8)	60	43.8 b** (24.0-67.2)

† Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 5 y 4, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 4 y 2, # Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 5, b diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 5, ϕ diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 4, * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

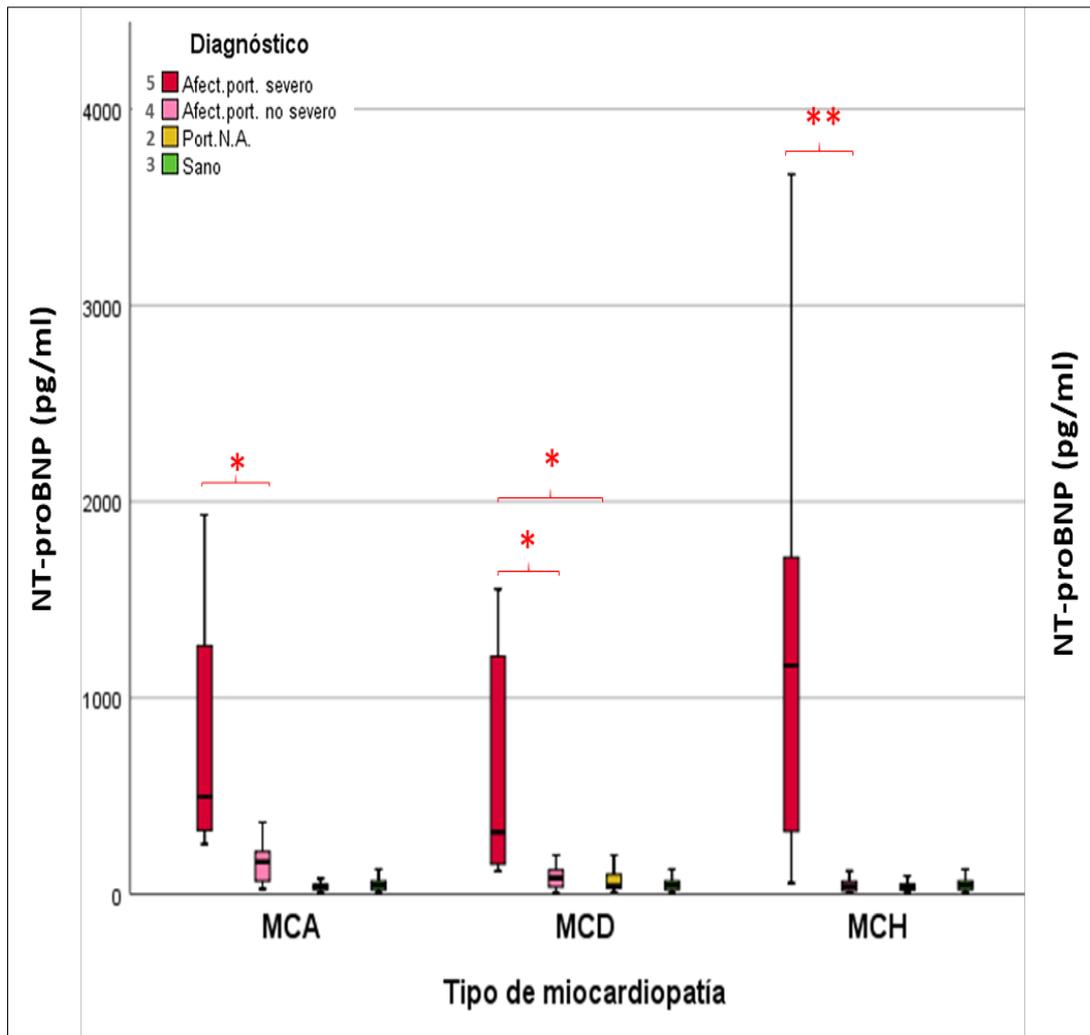


Figura 40.- Concentración de NT-proBNP en los dos grupos de cada patología, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos. En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

4.2.2.2 Proteína ST2

Para MCH se encontraron valores superiores para el grupo de portadores afectados, que resultaron estadísticamente significativos frente a la mediana del grupo de sanos ($p = 0.041$) (Tabla 22 y Figura 41).

La proteína ST2 no se eleva tanto como el NT-proBNP en estas patologías, quedando sólo marcada la diferencia de medias entre portadores afectados y sanos en la MCH, que es la patología sometida a un mayor estrés parietal.

No hubo diferencias significativas entre los grupos de MCA y MCD.

Tabla 22.- Relación de concentraciones de ST2 estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de ST2 se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	ST2	N	ST2	N	ST2
MCA	12	11259 (10696-27102)	16	12462 (9545-13851)	35	13084 (9778-16405)
MCD	15	12599 (10914-15069)	13	12762 (10539-18367)	35	13084 (9778-16405)
MCH	22	16128 (12256-20360)	21	13353 (10583-16128)	35	13084 #* (9778-16405)

† Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 2, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3, # Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

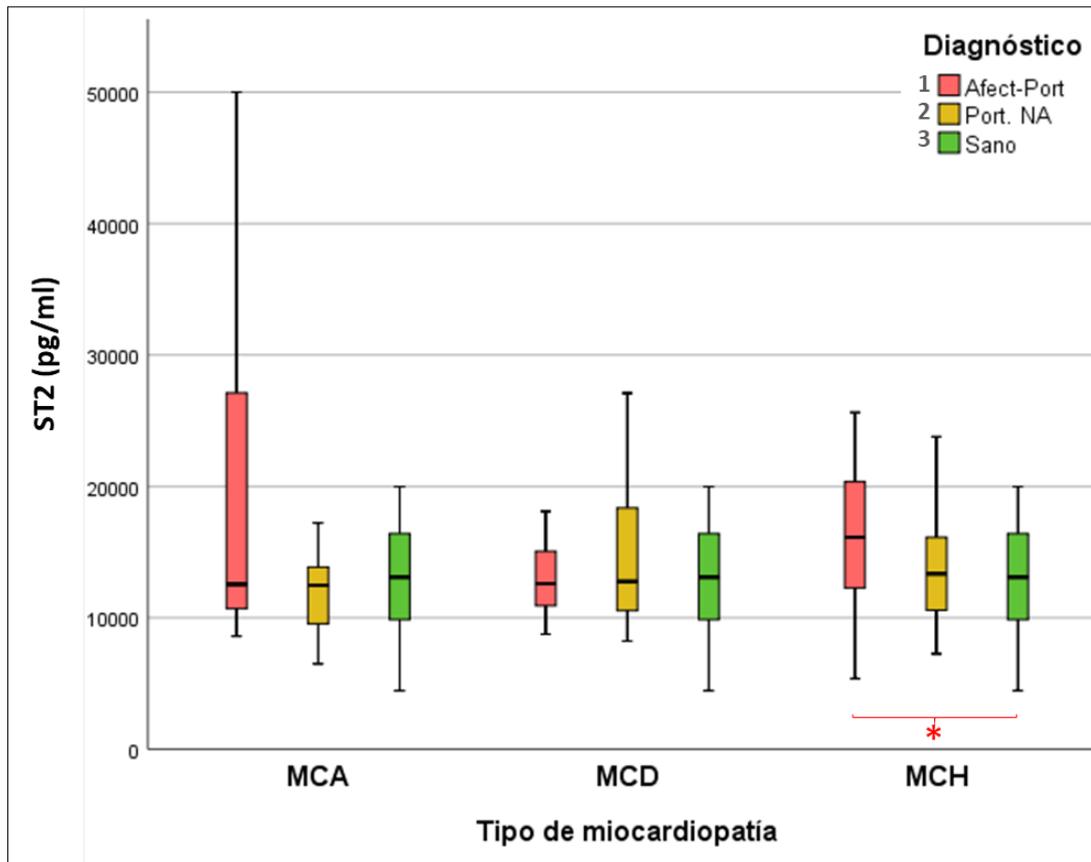


Figura 41.- Concentración de ST2 en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos. * $p < 0.05$.

Análisis de severidad

Para MCA, este análisis muestra diferencias estadísticamente significativas siendo mayor el valor de la mediana de ST2 para el grupo de portadores afectados severos frente al grupo de portadores afectados no severos ($p=0.017$), al grupo de portadores no afectados ($p=0.012$) y al grupo de sanos ($p=0.014$) (*Tabla 23 y Figura 42*).

Tabla 23.- Relación de concentraciones de ST2 estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de ST2 se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	ST2	N	ST2	N	ST2	N	ST2
MCA	4	44197 †* (25783-50000)	8	11235 (10103-13426)	16	12462 #* (9545-13851)	35	13084 b* (9778-16405)
MCD	3	10914 (8750-50000)	12	13243 (12044-15439)	13	12762 (10539-18367)	35	13084 (9778-16405)
MCH	14	16318 (12255-20180)	8	17114 (10700-23897)	21	13353 (10583-16128)	35	13084 b* (9778-16405)

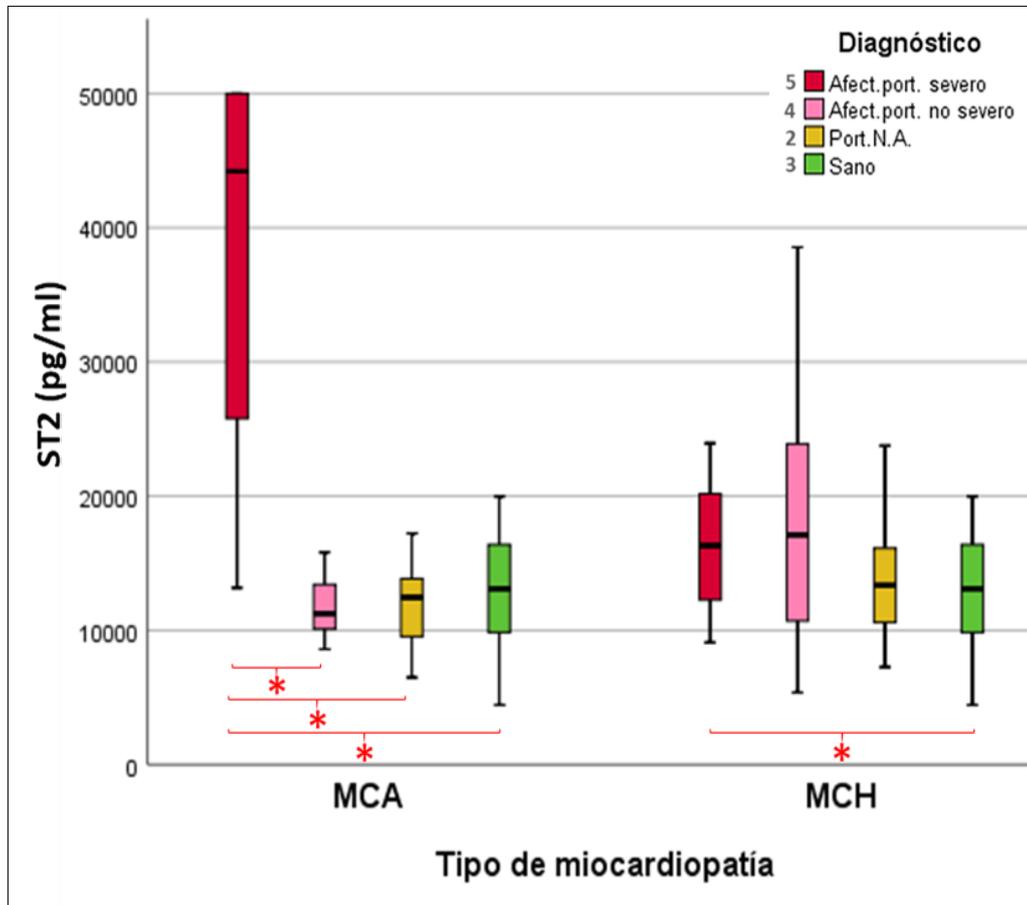
† Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 5 y 4, # Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 5, b diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 5, * $p<0.05$, (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney). En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad

Estos resultados ponen de manifiesto la considerable elevación de los valores del marcador en individuos portadores afectados severos, en donde sí forman parte del RIC muchos valores que se consideraban como “outliers” en el anterior análisis sin severidad.

También se observa para MCH que las diferencias obtenidas entre el grupo de portadores afectados y sanos se deben a las diferencias entre el grupo de portadores no afectados severos y sanos ($p=0.035$), aunque la diferencia de

medianas entre portadores afectados severos y no severos no queda tan marcada como en el caso de la MCA.

El análisis de severidad no muestra información adicional para MCD.



*Figura 42.- Concentración de ST2 en los tres grupos de cada patología según severidad de afectados, y en el grupo de sanos. En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad. * $p < 0.05$.*

4.2.3 Marcadores de mionecrosis o de necrosis en miocitos:

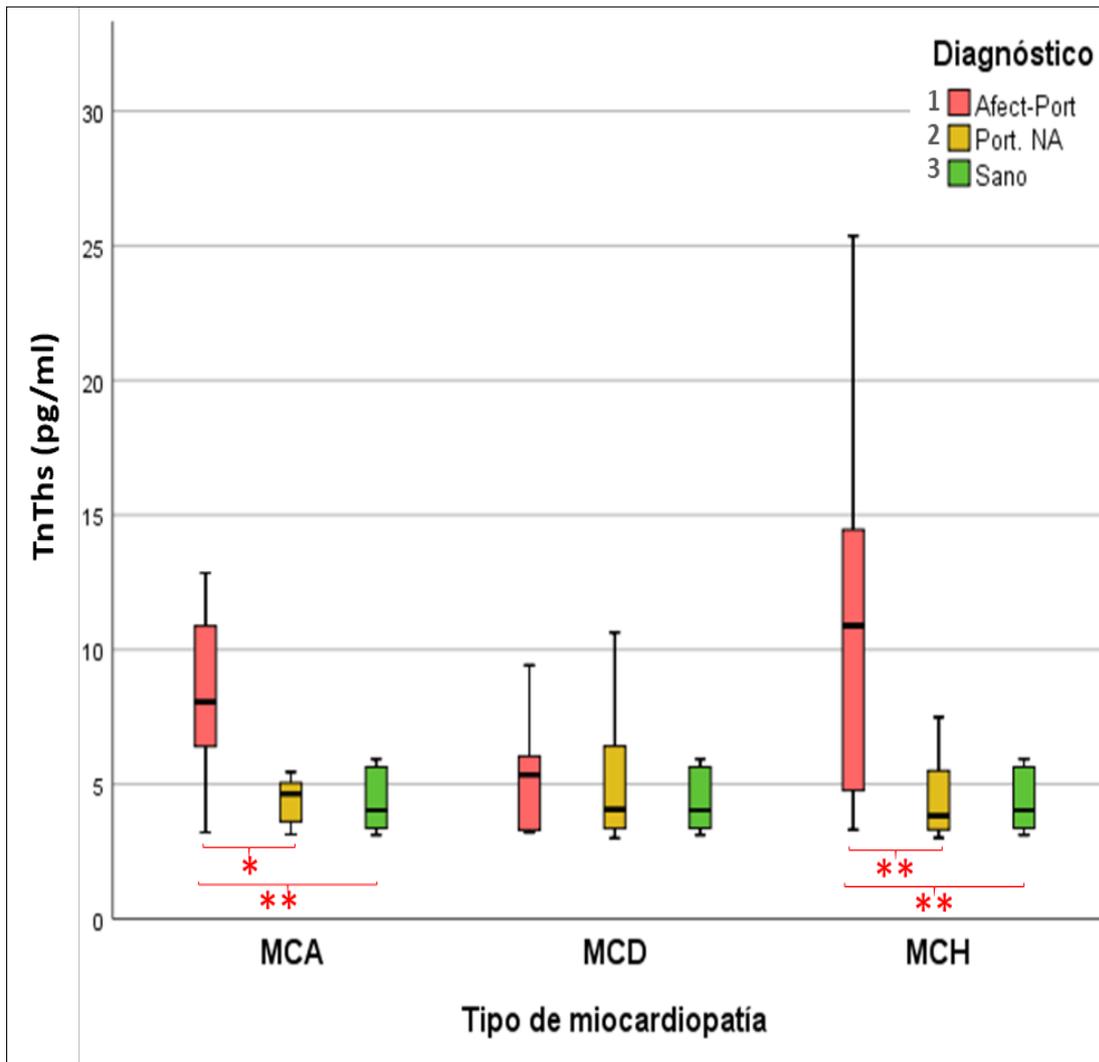
Troponinas

4.2.3.1 TnThs cuantitativa

Tanto para MCA como para MCH, hubo valores más elevados en las medianas de TnThs del grupo de portadores afectados con respecto al grupo de

portadores no afectados (MCA(p=0.011), MCH(p<0.001)) y al grupo control (MCA(p=0.002), MCH(p<0.001)) (*Tabla 24 y Figura 43*).

Estos resultados podrían explicarse por una mayor afectación de los miocitos en MCA y MCH en comparación con MCD, e indican una correcta clasificación de los grupos portadores afectados, con respecto al grupo control.



*Figura 43.- Concentración de TnT en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos. *p<0.05, ** p<0.01.*

El grupo de MCD no presentó diferencias estadísticas en los valores de TnT cuantitativa entre portadores afectados, portadores no afectados y el grupo control.

Tabla 24.- Relación de concentraciones de TnThs estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de TnThs se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	TnThs	N	TnThs	N	TnThs
MCA	11	8.06 †* (6.41-10.88)	7	4.64 (3.35-5.42)	16	4.04 ### (3.37-5.64)
MCD	17	5.35 (3.30-6.04)	14	4.07 (3.36-6.41)	16	4.04 (3.37-5.64)
MCH	30	10.89 †** (4.77-14.45)	20	3.83 (3.31-5.50)	16	4.04 ### (3.37-5.64)

† Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 2, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3, # Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

Análisis de severidad

Este análisis, en el caso de MCA, muestra una mediana más elevada para el grupo de afectados no severos frente al grupo de portadores no afectados ($p=0.009$) (Tabla 25 y Figura 44).

Para MCH se muestra al grupo de portador afectado severo con una mayor mediana frente al grupo de portadores afectados no severos ($p=0.004$), portadores no afectados ($p < 0.001$) y sanos ($p < 0.001$).

El análisis de severidad no muestra información adicional para MCD.

Tabla 25.- Relación de concentraciones de TnThs estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de TnThs se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	TnThs	N	TnThs	N	TnThs	N	TnThs
MCA	5	37.02 (7.33-66.65)	6	9.56 †** (6.89-11.42)	7	4.64 (3.35-5.42)	16	4.04 b**, †** (3.37-5.64)
MCD	4	5.51 (5.35-29.98)	13	3.91 (3.22-6.04)	14	4.07 (3.36-6.41)	16	4.04 (3.37-5.64)
MCH	22	13.19 †** (8.87-17.68)	8	4.42 (4.03-8.27)	20	3.83 #** (3.31-5.50)	16	4.04 b** (3.37-5.64)

† Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 5 y 4, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 4 y 2, # Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 5, b diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 5, † diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 4, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney). En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad.

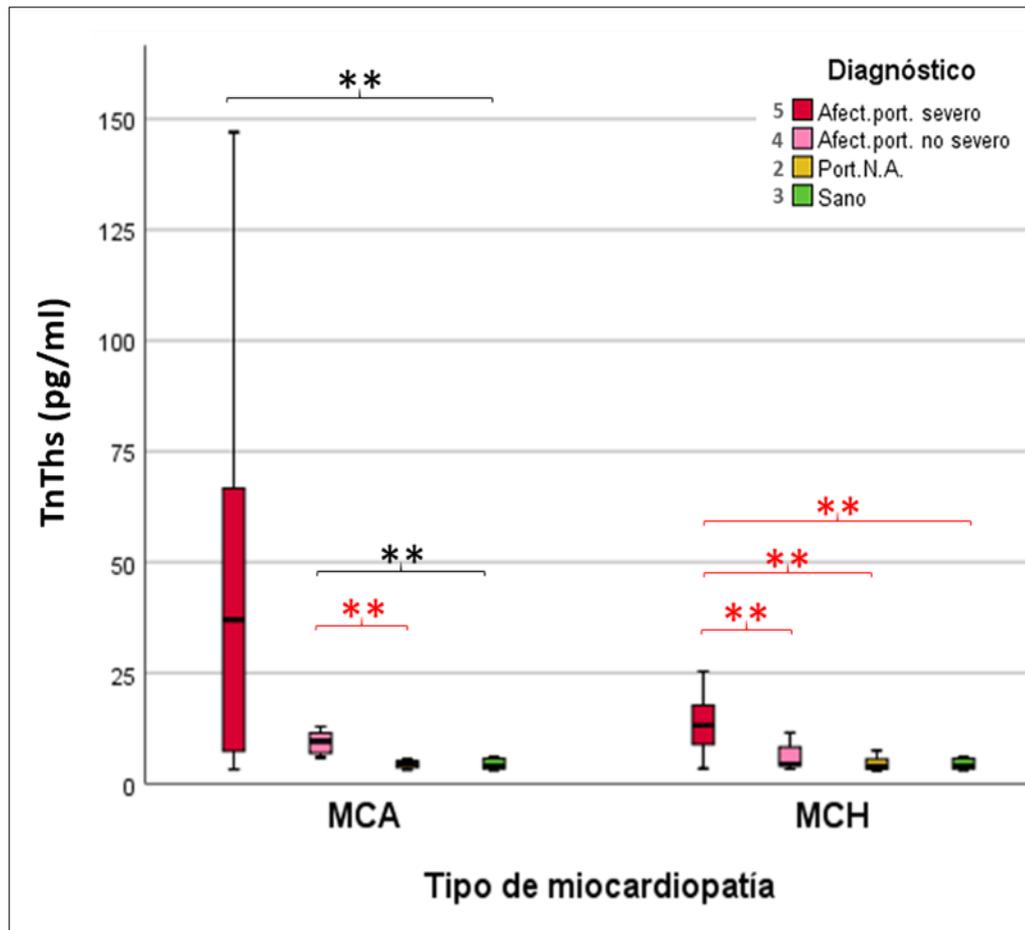


Figura 44.- Concentración de TnThs en los tres grupos de cada patología, con severidad de afectados, y en el grupo de sanos. En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad. ** $p < 0.01$.

4.2.3.2 TnThs cualitativa

Con el objetivo de obtener la máxima información de este marcador, se creó una variable cualitativa de la TnThs, considerando el límite de sensibilidad de la técnica como punto de corte (6 pg/ml).

Para MCA el grupo de portadores afectados presentó un porcentaje estadísticamente mayor de TnThs mayores de 6 pg/ml que portadores no afectados ($p=0.001$), y que sanos ($p < 0.001$) (*Tabla 26* y *Figura 45*).

Tanto MCD como MCH presentaron porcentajes estadísticamente mayor de TnThs mayores de 6 pg/ml del grupo de portadores afectados frente a

portadores no afectados (MCD (p= 0,031), MCH (p<0,001)) y frente al grupo control (MCD (p<0,001), MCH (p<0,001)).

Además, ambas patologías tuvieron un porcentaje estadísticamente mayor de TnThs mayores de 6 pg/ml del grupo de portadores no afectados y sanos (MCD (p=0,006), MCH (p=0,006)).

En las tres patologías tenemos un alto porcentaje de TnThs mayores de 6 pg/ml en el grupo de afectados comparado con el grupo control, lo que podría indicar una síntesis del marcador en la patología, relacionada con la función patogénica de su cronicidad.

Por otro lado, en MCD y MCH, podría haber una mayor expresión de IL-6 en los estados iniciales de la enfermedad, como muestra la elevación en el grupo de portadores no afectados, indicando un daño irreversible del cardiomiocito, al ser comparado con el grupo control.

Tabla 26.- Relación de valores de TnThs<6 pg/ml y de TnThs>6 pg/ estudiados entre los distintos grupos y sus porcentajes para cada grupo de cada patología.

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS			GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS			GRUPO 3: SANOS		
	TnThs			TnThs			TnThs		
	N	<6pg/ml	>6 pg/ml	N	<6 pg/ml	>6 pg/ml	N	<6pg/ml	>6pg/ml
MCA	15	5 (33.3%)	10 †** (66.7%)	20	18 (90%)	2 (10%)	53	53 (100%)	0 #** (0%)
MCD	25	17 (68%)	8 †* (32%)	22	18 (81.8%)	4 ‡** (18.2%)	53	53 (100%)	0 #** (0%)
MCH	41	18 (43.9%)	23 †** (56.1%)	42	36 (85.7%)	6 ‡** (14.3%)	53	53 (100%)	0 #** (0%)

† Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 2, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3, # Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, *p<0.05, **p<0.01 (significación estadística para el test exacto de Fisher).

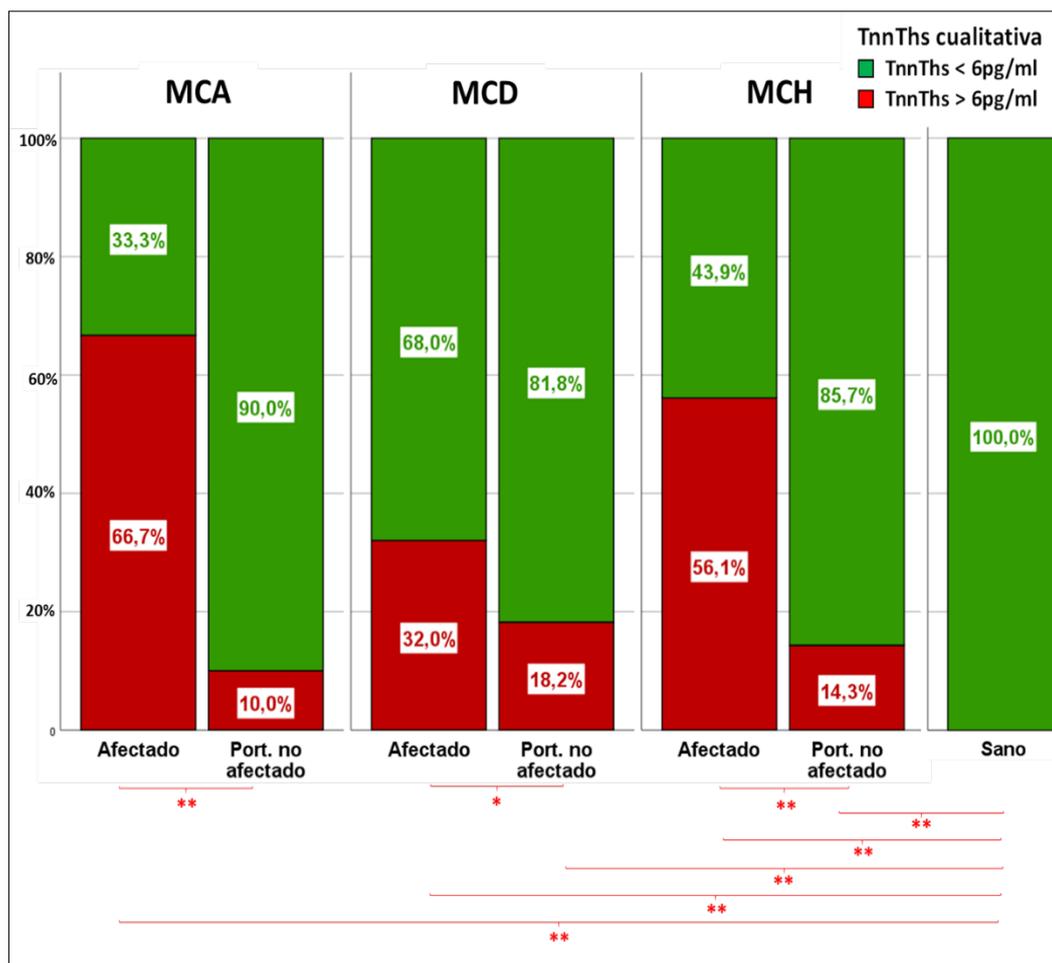


Figura 45.- Porcentaje de TnThs para una concentración crítica de 6 pg/ml en cada uno de los grupos de cada patología. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Análisis de severidad

Para MCA, el análisis de severidad no muestra diferencias adicionales con respecto al anterior análisis.

Para MCD las diferencias encontradas entre el grupo de portadores afectados y sanos, son debidas al mayor porcentaje de TnThs mayores de 6pg/ml del grupo de portadores afectados no severos frente al grupo control ($p < 0,001$) (Tabla 27 y Figura 46).

Sin embargo, estos resultados no son muy relevantes, dado el escaso número de afectados severos con que cuenta esta patología, siendo principalmente este el motivo por el que no se aprecia significación estadística

entre el porcentaje de TnThs mayores de 6pg/ml entre el grupo de afectados severos y sanos en esta patología.

Para MCH, las diferencias encontradas entre el grupo de portadores no afectados y portadores afectados, se deben al mayor porcentaje de TnThs mayores de 6 pg/ml del grupo de portadores afectados severos con respecto al grupo de portadores no afectados ($p < 0,001$).

Además, esta patología presentó un mayor porcentaje de TnThs mayores de 6pg/ml en el grupo de portadores afectados severos y el grupo de portadores afectados no severos ($p = 0,006$).

Tabla 27.- Relación de valores de TnThs <6 pg/ml y de TnThs >6 pg/ml estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos, con los respectivos porcentajes para los grupos de cada patología.

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS			GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS			GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS			GRUPO 3: SANOS		
	TnThs			TnThs			TnThs			TnThs		
	N	<6 pg/ml	>6 pg/ml	N	<6 pg/ml	>6 pg/ml	N	<6 pg/ml	>6 pg/ml	N	<6 pg/ml	>6 pg/ml
MCA	5	1 (20.0%)	4 (80.0%)	10	4 (40.0%)	6 †** (60.0%)	20	18 (90.0%)	2 #** (10.0%)	53	53 (100%)	0 b**, ϕ**
MCD	4	3 (75.0%)	1 (25.0%)	21	14 (66.7%)	7 (33.3%)	22	18 (81.8%)	4 (18.2%)	53	53 (100%)	0 ϕ**
MCH	28	8 (28.6%)	20 †** (71.4%)	13	10 (76.9%)	3 (23.1%)	42	36 (85.7%)	6 #** (14.3%)	53	53 (100%)	0 b**, ϕ**

† Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 5 y 4, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 4 y 2, # Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 5, b diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 5, ϕ diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 4, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test exacto de Fisher). En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad.

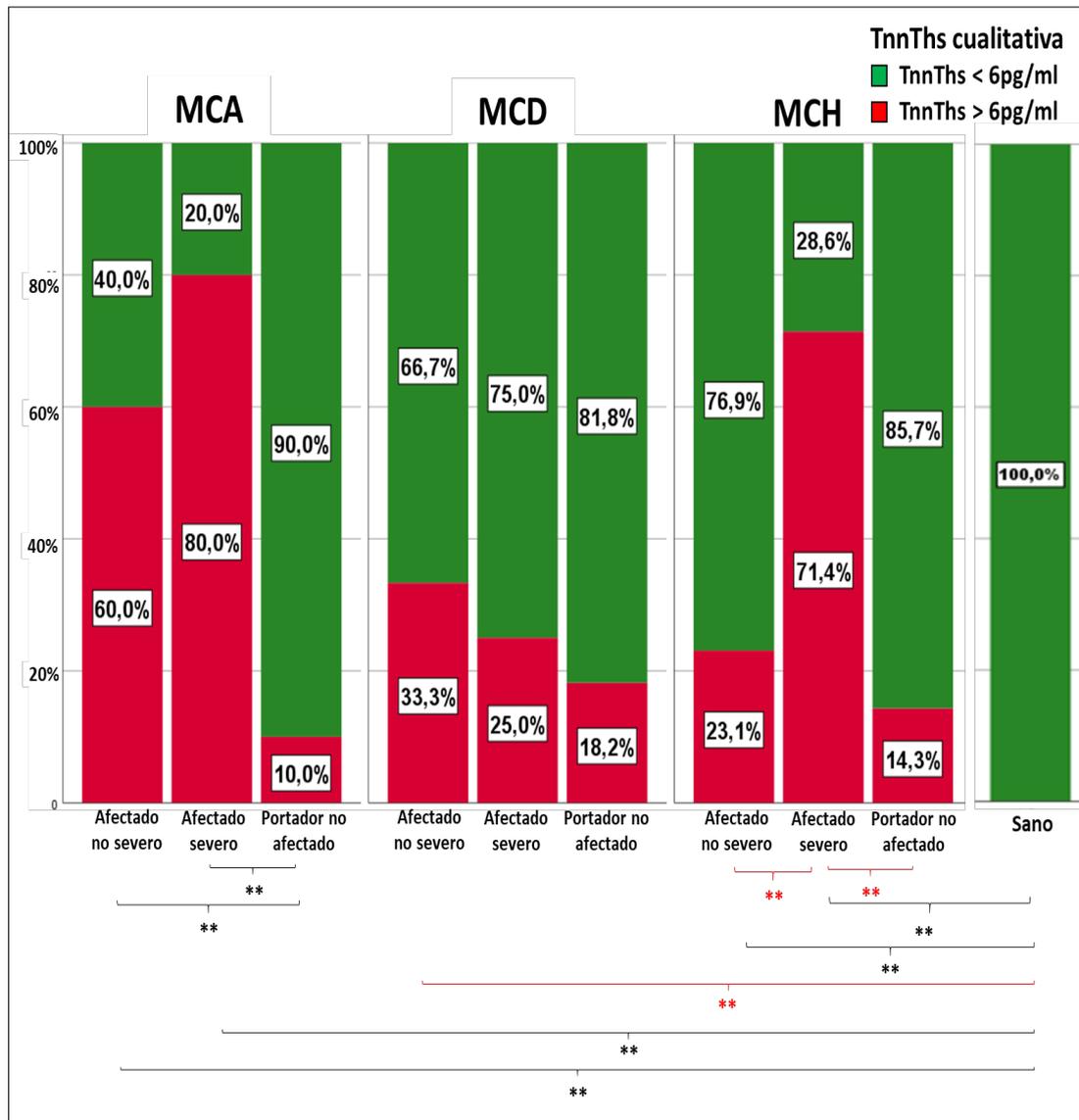


Figura 46.- Porcentaje de TnT para una concentración crítica de 6 pg/ml en cada uno de los grupos de cada patología, según severidad de los afectados, y para el grupo de sanos. En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad. ** $p < 0.01$.

4.2.4 Biomarcadores de fibrosis

4.2.4.1 Síntesis de colágeno

4.2.4.1.1- CICP normalizado

Para MCD hubo valores más elevados en el grupo de portadores afectados que en el grupo de portadores no afectados ($p=0,010$) y que el grupo de control ($p=0,042$) (Tabla 28 y Figura 47).

Estos resultados podrían indicar que, durante la patología, existe una síntesis de colágeno que podría intervenir en una posible contramedida del miocardio para contrarrestar la dilatación de la cámara ventricular cardiaca producida en la MCD.

Ni MCA ni MCH presentaron diferencias estadísticas en los valores de CICP normalizado entre portadores afectados, portadores no afectados y el grupo control.

Tabla 28.- Relación de concentraciones de CICP estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de CICP normalizado se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	CICP	N	CICP	N	CICP
MCA	17	8.71 (5.91-10.28)	27	6.78 (5.02-10.65)	55	7.29 (5.93-9.96)
MCD	28	9.85 †** (6.82-13.25)	24	6.17 (4.44-8.95)	55	7.29 #* (5.93-9.96)
MCH	49	7.13 (6.32-9.83)	50	8.08 (6.19-12.57)	55	7.29 (5.93-9.96)

† Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 2, # Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

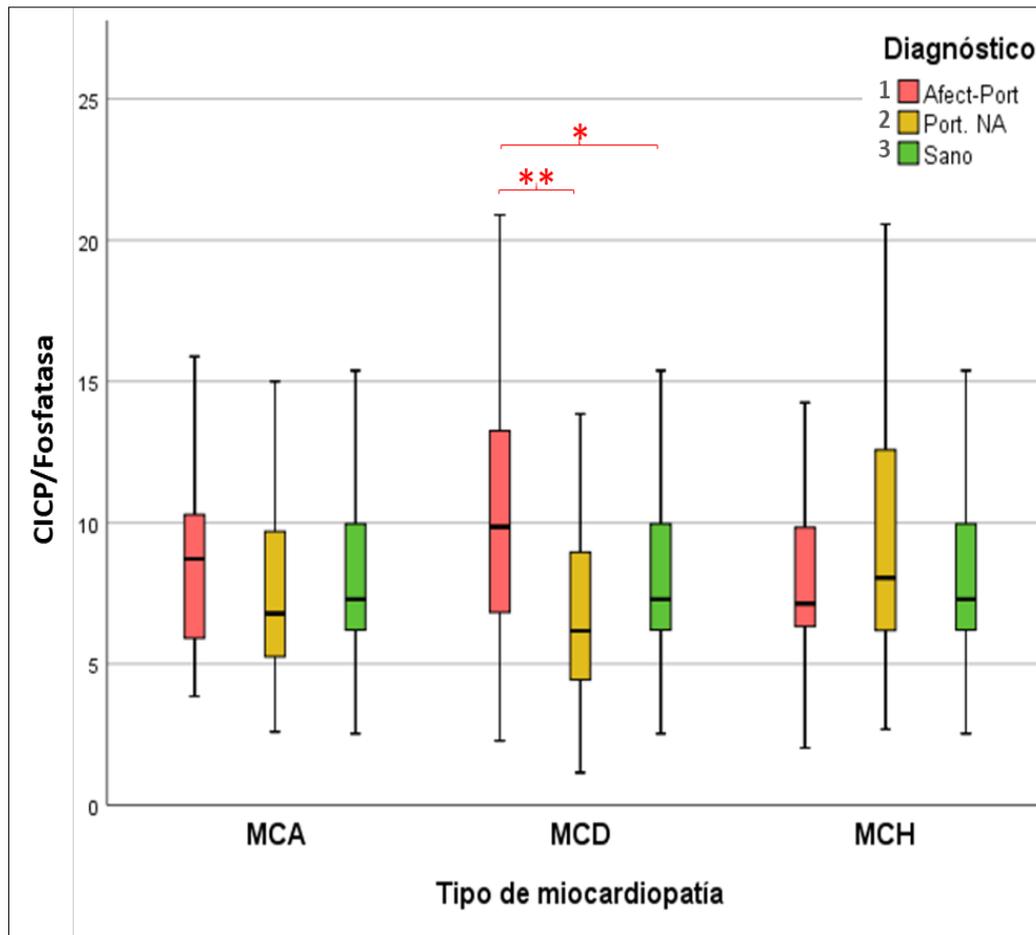


Figura 47.- Concentración de CICP normalizado en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Análisis de severidad

Para MCA el análisis de severidad mostró valores elevados del grupo de portadores afectados severos frente al grupo de portadores afectados no severos ($p = 0.020$), al grupo de portadores no afectados ($p = 0.006$) y al grupo de control ($p = 0.012$) (Tabla 29 y Figura 48)

Estos resultados podrían interpretarse también, al igual que en MCD, como que existe una síntesis de colágeno que podría intervenir en una posible contramedida del miocardio para contrarrestar la gran degeneración fibrosa que tiene lugar en individuos con afectación severa este tipo de patología.

En el caso de MCD, las diferencias encontradas entre el grupo de afectados y el grupo control, según el análisis de severidad eran consecuencia de una mayor

mediana en el grupo de portadores afectados severos frente al grupo control (p=0.003).

Además, hubo diferencias estadísticamente significativas entre la mayor mediana del grupo de portadores afectados severos y el grupo de portadores afectados no severos (p=0.050) (**Figura 48**).

El análisis de severidad no mostró diferencias adicionales para MCH.

Tabla 29.- Relación de concentraciones de CICP estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y el grupo de portadores no afectados. Se muestra la correspondiente significación estadística (p), para el test de U de Mann-Whitney. Las medidas de CICP se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	CICP	N	CICP	N	CICP	N	CICP
MCA	5	15.64 †* (9.38-15.88)	12	7.70 (5.44-9.77)	27	6.78 ### (5.02-10.65)	55	7.29 b* (5.93-9.96)
MCD	5	13.18 †* (13.07-17.51)	23	9.55 ‡* (5.60-13.09)	24	6.17 ### (4.44-8.95)	55	7.29 b** (5.93-9.96)
MCH	33	7.01 (6.35-9.95)	16	7.89 (6.09-10.60)	50	8.08 (6.19-12.57)	55	7.29 (5.93-9.96)

† Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 5 y 4, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 4 y 2, # Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 5, b diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 5, *p<0.05, ** p<0.01 (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney). En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad.

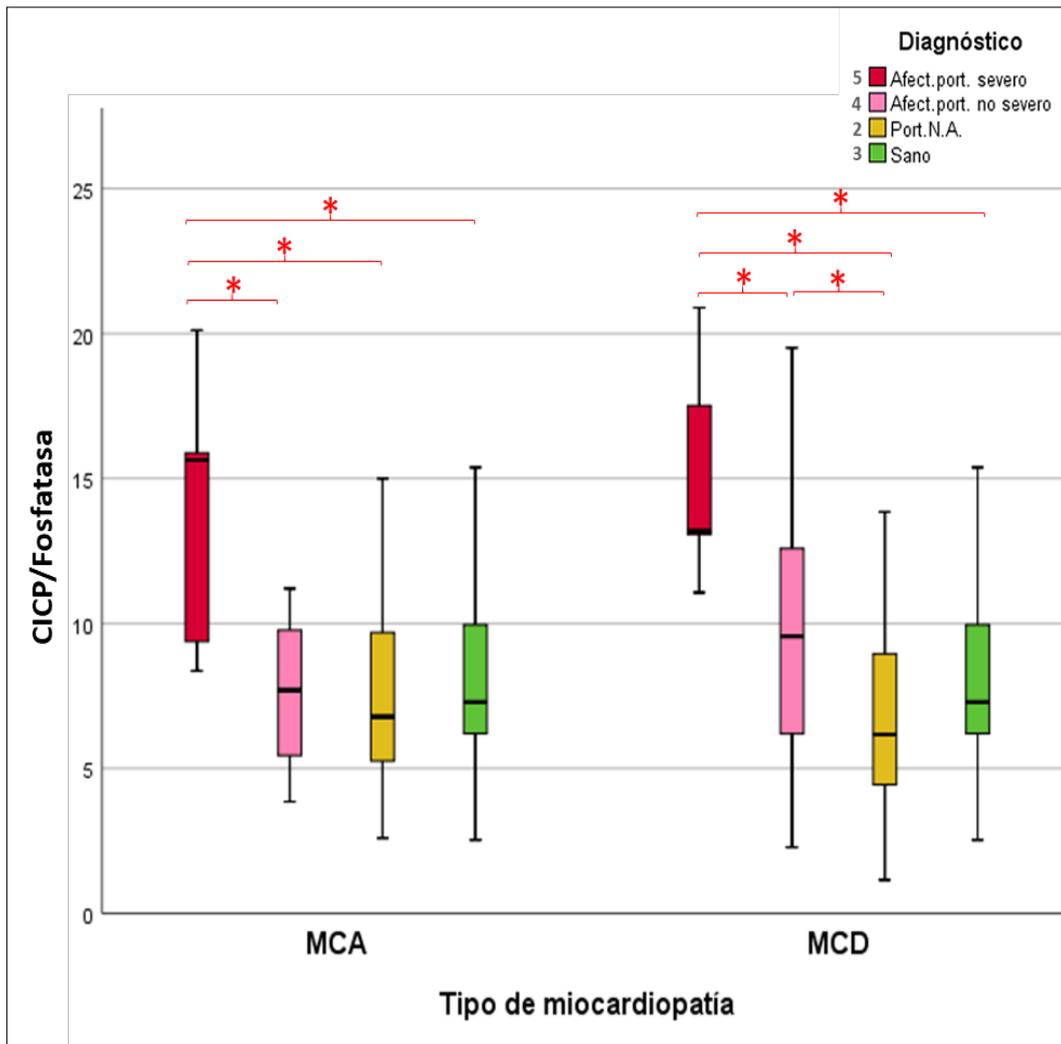


Figura 48.- Concentración de CICP normalizado en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos. En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

4.2.4.1.2.- PINP intacto (PINPi)

Para MCH, la mediana del grupo de portadores afectados fue estadísticamente menor que la del grupo de portadores no afectados ($p=0.001$) (Tabla 30 y Figura 49).

Estos resultados podrían explicarse por una mayor síntesis de colágeno en los estadios iniciales del desarrollo de la enfermedad, indicando un inicio de la hipertrofia en sujetos presintomáticos.

Tabla 30.- Relación de concentraciones de estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de PINPi normalizado se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	P1NPi	N	P1NPi	N	P1NPi
MCH	24	3.43 †** (2.71-3.73)	24	4.65 (3.83-5.26)	32	3.55 (3.10-5.33)

† Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 2, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

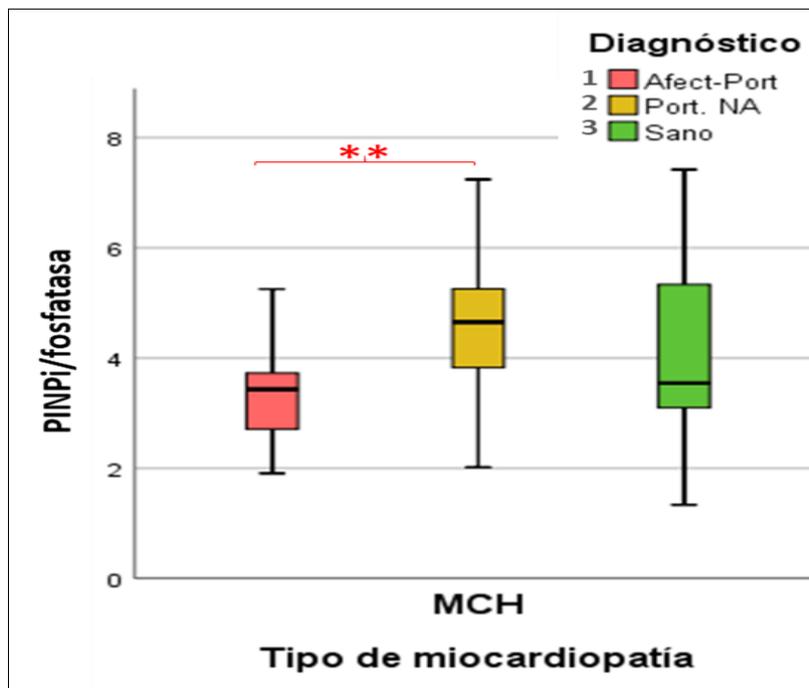


Figura 49.- Concentración de PINPi normalizado en los dos grupos de MCH y en el grupo de sanos. ** $p < 0.01$.

Análisis de severidad

En el análisis de severidad, adicionalmente a las diferencias ya encontradas, se encontró una mediana del grupo de portadores afectados severos menor frente al grupo de portadores afectados no severos ($p=0.029$) y al grupo de sanos ($p=0.034$) (Tabla 31 y Figura 50).

Estos resultados refuerzan la teoría del anterior análisis, indicando que en individuos presintomáticos se produce un aumento de la síntesis de colágeno, que va disminuyendo cuando se manifiesta la enfermedad inicialmente en individuos afectados no severos, y que termina por ser significativamente menor en condiciones de severidad.

Tabla 31.- Relación de concentraciones de PINPi estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de PINPi se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	P1NPi	N	P1NPi	N	P1NPi	N	P1NPi
MCH	18	3.19 †* (2.47-3.56)	6	3.73 ‡* (3.42-3.82)	24	4.65 #** (3.83-5.26)	32	3.55 b* (3.10-5.33)

† Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 5 y 4, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 4 y 2, # Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 5, b diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 5, ϕ diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 4, *p<0.05, ** p<0.01 (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

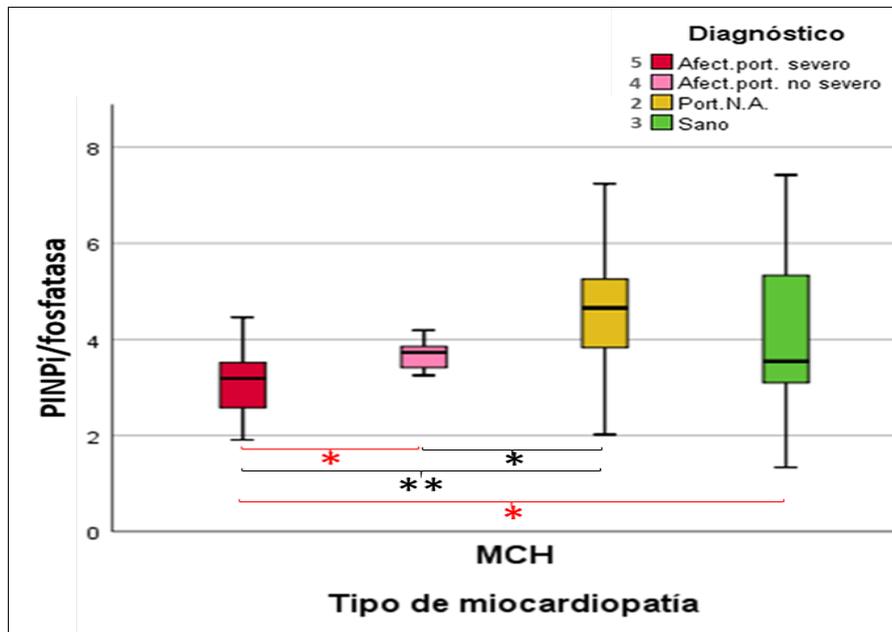


Figura 50.- Concentración de PINPi normalizado en los tres grupos de MCH, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos. En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad. *p<0.05, ** p<0.01.

4.2.4.1.2- PINP total (PINPt)

Ninguna de las patologías estudiadas presentaron diferencias estadísticas en los valores de PINPt entre portadores afectados, portadores no afectados y el grupo control (*Tabla 32 y Figura 51*).

Tabla 32.- Relación de concentraciones de estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de PINPt normalizado se expresan mediante la mediana (RIC). Comparación mediante el test de Kruskal-Wallis.

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	P1NPt	N	P1NPt	N	P1NPt
MCA	12	6.00 (3.46-8.71)	16	5.93 (5.04-7.29)	18	5.43 (3.88-10.59)
MCD	13	7.24 (5.59-9.53)	12	5.16 (4.13-6.94)	18	5.43 (3.88-10.59)

† Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 2, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3, # Diferencia estadísticamente significativas entre grupos 1 y 3, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

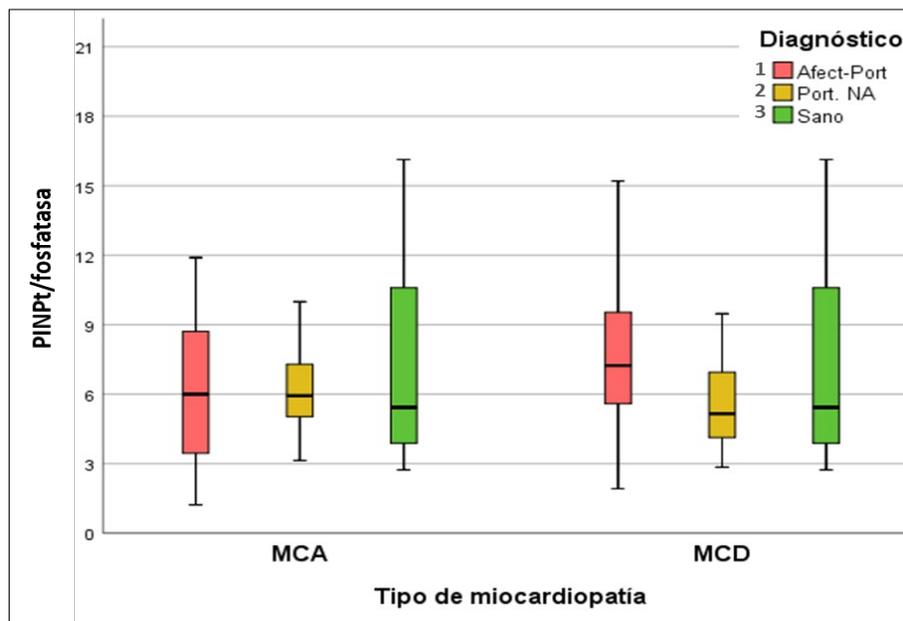


Figura 51.- Concentración de PINPt normalizado en los grupos de MCA y MCD, y en el grupo de sanos.

Análisis de severidad

El análisis de severidad mostró una mediana más elevada en el grupo de portadores afectados severos frente al grupo de portadores afectados no severos ($p=0.042$) (Tabla 33 y Figura 52).

Tabla 33.- Relación de concentraciones de PINPt normalizado estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de PINPt normalizado se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	P1NPt	N	P1NPt	N	P1NPt	N	P1NPt
MCA	5	8.52 †* (6.38-9.73)	7	3.83 (3.01-7.08)	16	5.93 (5.04-7.29)	18	5.43 (3.88-10.59)
MCD	4	7.12 (6.36-10.55)	9	7.24 (5.47-9.53)	12	5.16 (4.13-6.94)	18	5.43 (3.88-10.59)

† Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 5 y 4, $*p<0.05$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney.) En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad.

Estos resultados podrían interpretarse como que existe una síntesis de colágeno que podría intervenir en una posible contramedida del miocardio para contrarrestar la gran degeneración fibrosa que tiene lugar en individuos con afectación severa este tipo de patología.

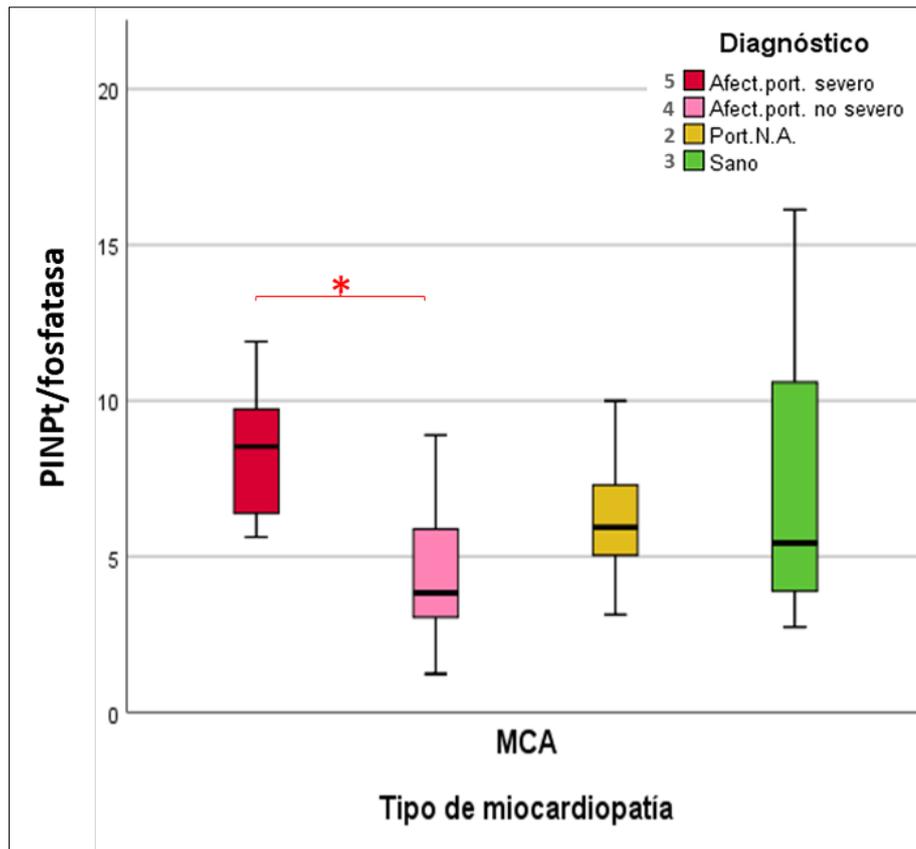


Figura 52.- Concentración de PINPt normalizado en los grupos de MCA y MCD, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos. En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad. * $p < 0.05$.

4.2.4.2 Degradación de colágeno

4.2.4.2.1- NTX

En MCA se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el mayor valor de la mediana del grupo de portadores no afectados y el grupo control ($p=0.008$) (**Figura 53**).

MCD y MCH no presentaron diferencias estadísticas en los valores de PINPt entre portadores afectados, portadores no afectados y el grupo control (**Tabla 34**).

Tabla 34.- Relación de concentraciones de NTX estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de NTX se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	NTX	N	NTX	N	NTX
MCA	8	12,95 (9.64-17.15)	12	16.44 \neq^* (12.00-20.09)	26	11.07 (9.00-14.00)
MCD	22	13.63 (11.05-15.36)	9	12.54 (9.35-14.00)	26	11.07 (9.00-14.00)
MCH	27	10.93 (10.24-14.68)	21	11.82 (11.03-16.21)	26	11.07 (9.00-14.00)

\neq Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3, $*p < 0.05$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney).

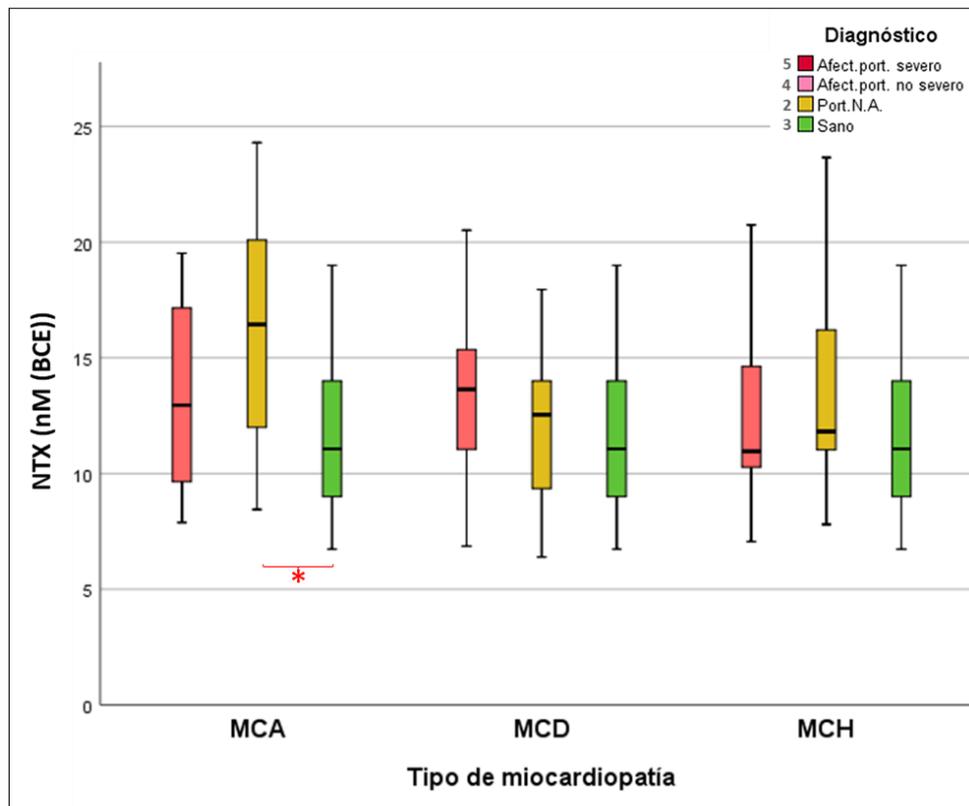


Figura 53.- Concentración de NTX normalizado en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos. $*p < 0.05$.

Análisis de severidad

El análisis de severidad no mostró diferencias adicionales con respecto al anterior análisis para ninguna de las patologías (*Tabla 35*).

Tabla 35.- Relación de concentraciones de NTX estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de NTX se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	NTX	N	NTX	N	NTX	N	NTX
MCA	3	10.29 (7.88-16.04)	5	14.00 (11.90-18.27)	12	16.44 (12.00-20.09)	26	11.07 (9.00-14.00)
MCD	5	13.60 (8.61-13.66)	17	13.68 (11.07-15.36)	9	12.54 (9.35-14.00)	26	11.07 (9.00-14.00)
MCH	19	13.66 (10.55-18.59)	8	10.82 (10.28-15.78)	21	11.82 (11.03-16.21)	26	11.07 (9.00-14.00)

4.4.2.2.2- CTX

Los grupos de MCA y MCH no presentaron diferencias estadísticas en los valores de IL-6 entre portadores afectados, portadores no afectados y el grupo control (*Tabla 36 y Figura 54*).

Tabla 36.-Relación de concentraciones de CTX estudiados entre los distintos grupos. Las medidas de CTX se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	CTX	N	CTX	N	CTX
MCA	6	0.28 (0.17-0.33)	12	0.36 (0.19-0.51)	31	0.24 (0.13-0.48)
MCH	51	0.21 (0.15-0.31)	32	0.24 (0.17-0.31)	31	0.24 (0.13-0.48)

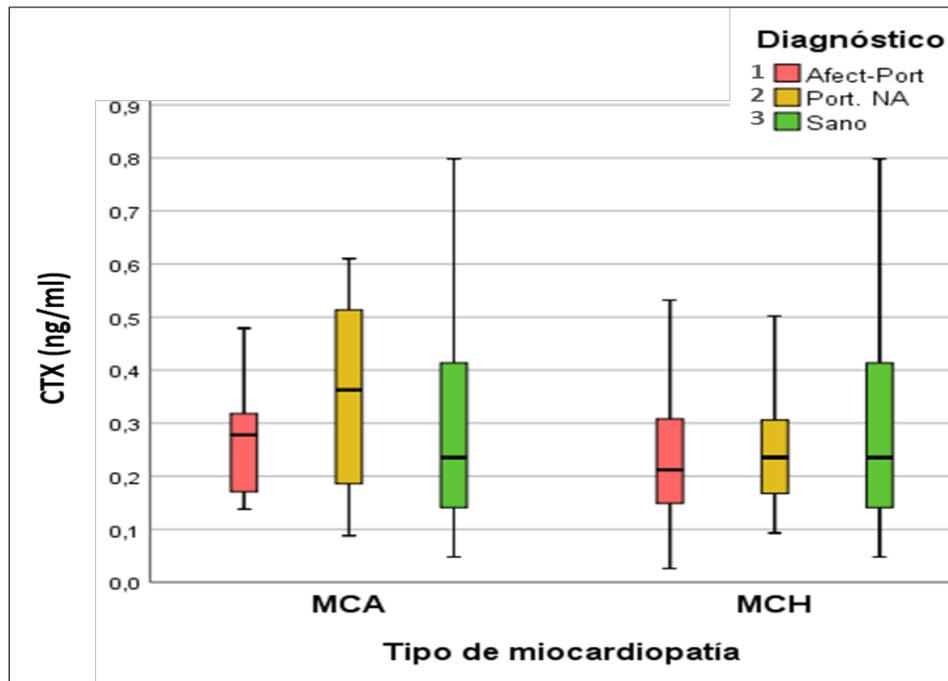


Figura 54.- Concentración de CTX normalizado en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos.

Análisis de severidad

El análisis de severidad en MCH mostró una mayor mediana del grupo de portadores afectados severos frente al grupo de portadores afectados no severos ($p=0.010$), y a su vez, el grupo de portadores afectados no severos mostró una menor mediana que el grupo de portadores no afectados ($p=0.005$) (Tabla 37 y Figura 55).

Tabla 37.- Relación de concentraciones de CTX estudiados entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de CTX se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	CTX	N	CTX	N	CTX	N	CTX
MCA	3	0.17 (0.14-0.48)	3	0.28 (0.28-0.32)	12	0.36 (0.19-0.51)	31	0.24 (0.13-0.48)
MCH	36	0.24 *** (0.16-0.33)	15	0.16 *** (0.13-0.21)	32	0.24 (0.17-0.31)	31	0.24 (0.13-0.48)

† Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 5 y 4, ‡ Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 4 y 2, ** $p < 0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney). En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad.

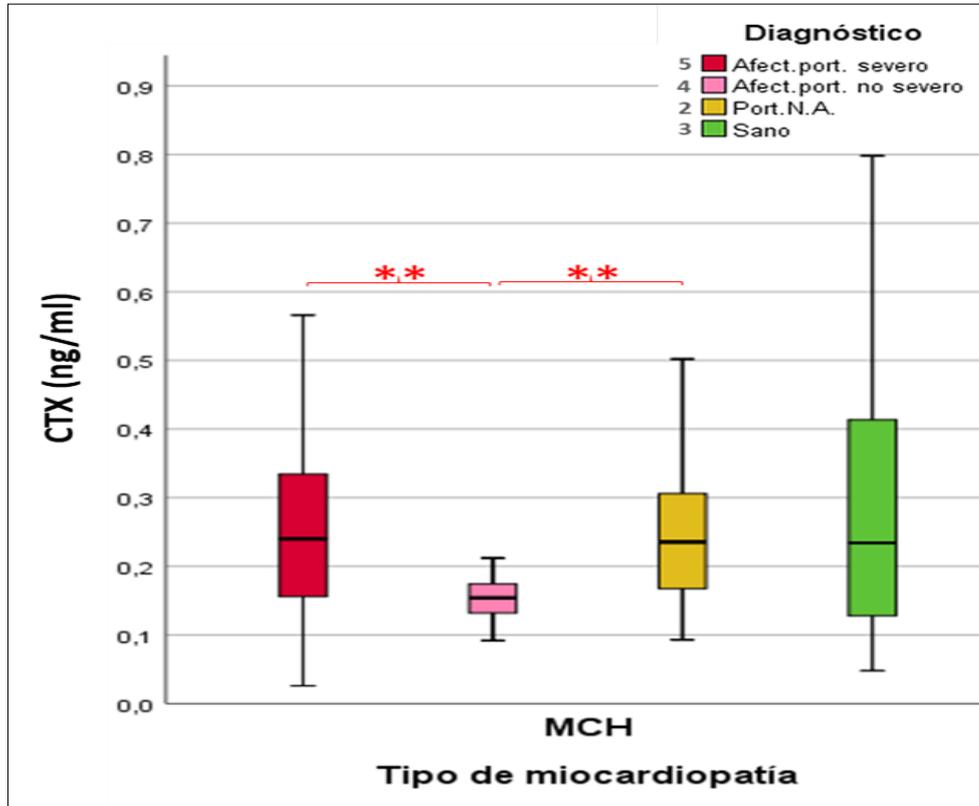


Figura 55.- Concentración de CTX normalizado en los tres grupos de cada patología, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos. En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad. ** $p < 0.01$.

4.2.4.3 Ratio CICP / NTX

La ratio CICP/NTX refleja el balance entre la síntesis y la degradación del colágeno, indicando hacia dónde se inclina el metabolismo del mismo.

Ninguna de las tres patologías presentaron diferencias estadísticas en los valores de la ratio CICP/NTX entre portadores afectados, portadores no afectados y el grupo control (*Tabla 38* y *Figura 56*).

Tabla 38.- Relación de la ratio CICP/NTX estudiada entre los distintos grupos. Las medidas de CICP/NTX se expresan mediante la mediana (RIC).

Patología	GRUPO 1: AFECTADOS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	CICP/NTX	N	CICP/NTX	N	CICP/NTX
MCA	9	0.73 (0.53-1.25)	16	0.36 (0.20-0.93)	32	0.75 (0.38-1.01)
MCD	26	0.71 (0.39-1.51)	10	0.70 (0.41-1.48)	32	0.75 (0.38-1.01)
MCH	27	0.78 (0.52-1.37)	24	0.62 (0.39-0.99)	32	0.75 (0.38-1.01)

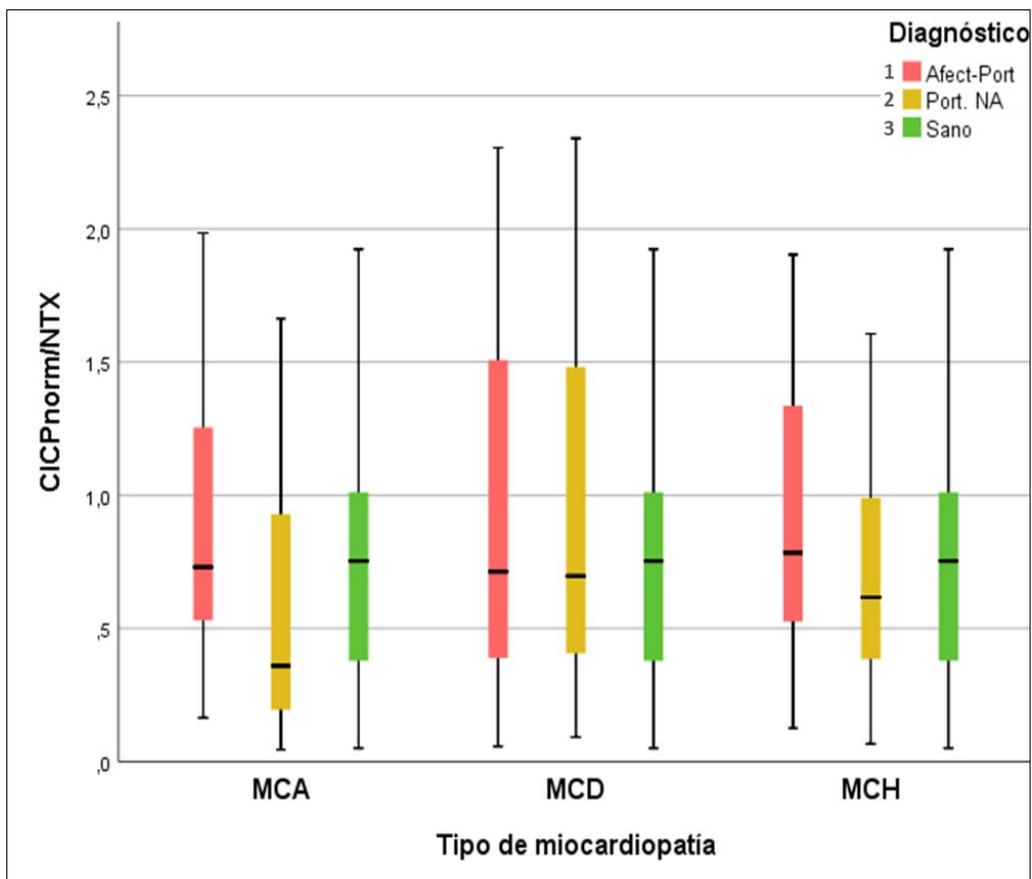


Figura 56.- Medida de la ratio CICP/NTX en los dos grupos de cada patología y en el grupo de sanos.

Análisis de severidad

En MCA, el análisis de severidad reveló una mediana de la ratio CICP/NTX significativamente mayor del grupo de afectados severos con respecto al grupo de afectados no severos ($p=0.020$), con respecto al grupo de portadores no afectados ($p<0.01$) y con respecto al grupo de sanos ($p<0.01$) (**Figura 57 y Tabla 39**).

Para MCD, existe una mediana de la ratio CICP/NTX significativamente mayor del grupo de afectados severos con respecto al grupo de afectados no severos ($p=0.036$), y con respecto al grupo de sanos ($p=0.025$).

Ambos resultados indican una síntesis elevada de CICP en afectados severos en MCA y MCD, que indicaría un balance del colágeno descompensado dando lugar a un mayor depósito de colágeno del que se produce en individuos sanos, lo que podría explicar la severidad de los síntomas en este grupo.

Tabla 39.- Relación de la ratio de CICP/NTX estudiada entre los distintos grupos de afectados, según severidad, y los grupos de portadores no afectados y sanos. Las medidas de CICP/NTX se expresan mediante la mediana (RIC).

PATOLOGÍA	GRUPO 5: AFECTADOS SEVEROS		GRUPO 4: AFECTADOS NO SEVEROS		GRUPO 2: PORTADORES NO AFECTADOS		GRUPO 3: SANOS	
	N	CICP/CTX	N	CICP/CTX	N	CICP/CTX	N	CICP/CTX
MCA	3	1.54 ^{†*} (1.25-1.98)	6	0.61 (0.24-0.73)	16	0.36 ^{#**} (0.20-0.93)	32	0.75 ^{b**} (0.38-1.01)
MCD	5	1.52 ^{†*} (1.29-1.53)	21	0.58 (0.35-1.08)	10	0.70 (0.41-1.48)	32	0.75 ^{b*} (0.38-1.01)
MCH	19	0.76 (0.52-1.50)	8	0.95 (0.52-1.30)	24	0.62 (0.39-0.99)	32	0.75 (0.38-1.01)

† Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 5 y 4, # Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 5, b diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 3 y 5, * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (significación estadística para el test de U de Mann-Whitney). En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad

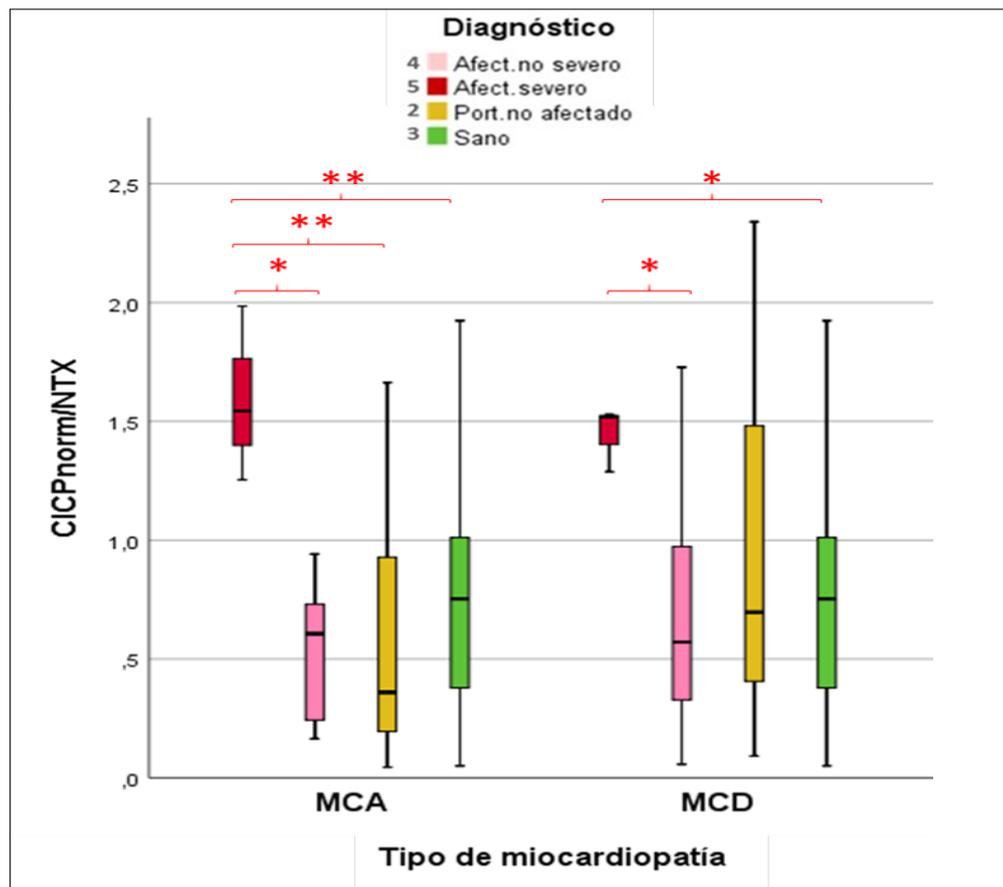


Figura 57.- Medida de la ratio CICP/NTX en los dos grupos de MCA y MCD, según severidad de afectados, y en el grupo de sanos. En rojo se resaltan los resultados que difieren con respecto al grupo de pacientes sin segmentar en base a la severidad. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

4.3. ESTUDIO DE CONCENTRACIONES DE BIOMARCADORES SEGÚN CLASIFICACIÓN DE LA ESCALA NYHA DE LOS PORTADORES AFECTADOS.

Se estudió la asociación del grupo de biomarcadores evaluados en el grupo de portadores afectados de cada una de las tres patologías, en función de la capacidad funcional. Para ello, se comparó las concentraciones en los tres subgrupos clasificados según la clase funcional (NYHA) con el objetivo de relacionar estos datos y una posible gravedad en cada una de las enfermedades, asociadas a peor estado de capacidad funcional según la escala NYHA. Los datos completos se recogen en los **anexos VI y VII**.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el aumento de los valores de algunos de los biomarcadores estudiados en función del subgrupo de peor capacidad funcional. De esta forma, para MCD, queda de

manifiesto una mayor concentración de TnT_{hs} del grupo con NYHA de III-IV con respecto a los otros dos grupos ($p=0.013$).

Para MCH se encontró que tanto los valores de NT-proBNP, como los de TnT_{hs} tienen una mayor concentración para los grupos con NYHA de II y III-IV con respecto al grupo I ($p<0.01$ y $p=0.012$ respectivamente).

4.4. EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE BIOMARCADORES Y SU ASOCIACIÓN A VARIABLES CLÍNICAS

Para los afectados portadores de cada patología, los marcadores y su asociación con las características clínicas cualitativas, se muestran en los *anexos VIII-XIII* y las posibles correlaciones existentes entre marcadores y características clínicas cuantitativas se muestran en los *anexos XIV-XVI*.

A continuación, se hará referencia, por patologías, a los resultados estadísticamente significativos.

4.4.1 MCA

Para la IL-6 se mostró un valor aumentado para aquellos pacientes con una edad de diagnóstico mayor de 40 años ($p=0.007$). Además, este marcador mostró correlación significativa con la edad de diagnóstico ($r: 0.592$, $p=0.037$).

La CT-1 mostró correlación significativa con el TAMAI ($r: -0.569$, $p=0.034$) y con la edad en la toma de muestra del estudio ($r: -0.542$, $p=0.037$).

TGF-B1 mostró mayor concentración para el sexo femenino ($p=0.024$), y para aquellos pacientes con existencia de fibrosis ($p=0.050$). Además, mostró diferencias de concentración para las distintas variables génicas estudiadas ($p=0.046$).

Con respecto a SOCS3, mostraron menor concentración aquellos pacientes con enfermedad severa ($p=0.028$) y los que no tenían DAI ($p=0.041$).

Para la ratio CT-1/SOCS3, se encontró un valor mayor en aquellos pacientes con DAI ($p=0.025$) y con edad menor de 40 años ($p=0.050$). Además,

esta ratio mostró correlación significativa con la edad de diagnóstico ($r: -0.639$, $p=0.010$) y con la edad en la toma de muestra del estudio ($r: -0.668$, $p=0.006$).

NT-proBNP mostró un valor más elevado en pacientes con enfermedad severa ($p=0.014$), con síntomas severos ($p=0.050$), con complicaciones severas ($p=0.013$), con complicaciones arrítmicas severas ($p=0.050$) y con DAI ($p=0.050$).

En cuanto a ST2, resultó un valor mayor para el sexo masculino ($p=0.050$), y para los pacientes con enfermedad severa ($p=0.047$).

Para CICP se obtuvo un mayor valor para aquellos pacientes con enfermedad severa ($p=0.020$), al igual que para PINPt normalizado ($p=0.042$). Para este último marcador, además se encontró un valor elevado en aquellos pacientes con DAI ($p=0.011$). Por otro lado, mostró correlación con la FEVI ($r: -0.553$, $p=0.021$).

CTx estuvo elevado en pacientes con complicaciones arrítmicas severas ($p=0.05$).

La ratio CICP/NTX mostró un aumento de su mediana en pacientes con enfermedad severa ($p=0.034$), y una disminución en pacientes con síntomas severos ($p=0.039$).

4.4.2 MCD

IL-6 mostró un menor valor para pacientes con complicaciones severas ($p=0.011$) y con complicaciones arrítmicas ($p=0.040$).

Por otro lado, TGF-B1 mostró correlación significativa con el grosor miocárdico máximo ($r: 0.451$, $p=0.040$).

Para NT-proBNP, se obtuvo un mayor valor para pacientes con enfermedad severa ($p=0.018$), con síntomas severos ($p=0.041$), con complicaciones arrítmicas severas ($p=0.022$) y con una edad de diagnóstico mayor de 40 años ($p=0.020$). Además, este marcador correlacionó significativamente con el grosor miocárdico máximo ($r: 0.510$, $p=0.023$), con la FEVI ($r: 0.424$, $p=0.028$), con la edad de diagnóstico ($r: 0.532$, $p=0.006$) y con la edad en la toma de muestra del estudio ($r: 0.609$, $p=0.001$).

En cuanto a TnT_{hs}, aquellos pacientes con más de 40 años mostraron mayor concentración de este marcador ($p=0.009$). Por otro lado, este marcador mostró correlación significativa con el grosor máximo cardíaco ($r:0.510$, $p=0.018$), con la FEVI ($r: -0.446$, $p=0.029$), con el TAMAI ($r: 0.596$, $p=0.006$), con la edad del diagnóstico ($r: 0.532$, $p=0.006$) y con la edad en la toma de muestra del estudio ($r:0.609$, $p=0.001$).

Con respecto a CICP, se mostró un valor mayor para pacientes con enfermedad severa ($p=0.050$).

La ratio CICP/NTX mostró un aumento de su mediana en pacientes con enfermedad severa ($p=0.047$).

4.4.3 MCH

CT-1 correlacionó con la edad del diagnóstico ($r: -0.431$, $p=0.025$) y con la edad en la toma de muestra del estudio ($r: -0.401$, $p=0.038$).

Por otro lado, SOCS3 correlacionó con el DTD ($r: -0.527$, $p=0.036$).

Para NT-proBNP se encontraron valores elevados en aquellos pacientes con enfermedad severa ($p<0.001$), con síntomas severos ($p=0.002$), con complicaciones severas ($p=0.001$), con existencia de fibrosis ($p=0.050$) y con DAI ($p=0.011$). También correlacionó con el grosor miocárdico máximo ($r:0.637$, $p=0.000$) y con el TAMAI ($r: -0.449$, $p=0.001$).

TnT_{hs} mostró valores elevados en pacientes con enfermedad severa ($p=0.003$), con síntomas severos ($p=0.050$), con complicaciones severas ($p=0.018$) y con DAI ($p=0.041$). Este marcador también correlacionó con el grosor miocárdico máximo ($r:0.675$, $p=0.000$), con la FEVI ($r: -0.463$, $p=0.002$) y con el TAMAI ($r:0.612$, $p=0.000$).

Con respecto a NTx, se obtuvieron valores disminuidos en pacientes sin DAI ($p=0.003$).

Por último, CTx mostró valores disminuidos para aquellos pacientes con edad diagnóstica mayor de 40 años ($p=0.044$). Además, mostró correlación con

el DTD ($r:0.356$, $p=0.009$) y con la edad en la toma de muestra del estudio ($r: -0.284$, $p=0.040$).

V. DISCUSIÓN

La detección precoz de biomarcadores en sangre periférica que participen en el desarrollo de la fisiopatología de las MCPs puede ofrecernos una información muy valiosa acerca de los distintos mecanismos que producen el desarrollo de la enfermedad en individuos con predisposición genética a las mismas. La expresión de estos biomarcadores puede adelantarse en el tiempo a los datos de las pruebas de imagen como la ECO o incluso al ECG, que están más próximos a los fenotipos de la enfermedad y que producen una manifestación clara de la misma. Por lo tanto, mediante la medida de biomarcadores, sería posible un diagnóstico diferencial, estratificación o un valor pronóstico temprano.

En este estudio se evalúa la utilidad para los propósitos descritos, de algunos biomarcadores que han sido asociados en distintos trabajos a los variados tipos de MCPs expuestos.

5.1. EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE BIOMARCADORES EN LAS DISTINTAS PATOLOGÍAS.

5.1.1 Marcadores de inflamación

5.1.1.1 Citoquinas

5.1.1.1.1 Interleuquina 6

Como se recoge en el trabajo de Fontes y col., se ha demostrado que el miocardio es un buen ejemplo donde la duración de la actividad de IL-6, desde respuesta aguda a crónica, demuestra la transición entre el papel protector y patogénico de esta citocina. El efecto de una concentración crónica elevada de la familia de las citocinas de la IL-6, induce hipertrofia maladaptativa y reduce la función contráctil. La familia de la IL-6 también induce en los miocitos la expresión de genes asociados con hipertrofia patológica (62). Hay estudios que apuntan a una síntesis elevada de este biomarcador por parte de los propios miocitos durante el desarrollo de las distintas MCPs (114, 115).

Campian y col. demuestran que mediante la combinación de la medida de los niveles plasmáticos de IL-6 con diagnóstico de imagen, se puede detectar de forma no invasiva inflamación miocárdica en pacientes con MCA (64). Buzás y col encontraron niveles significativamente altos de IL-6 en pacientes de MCH y MCD comparando con sujetos control sanos, y una media significativamente más alta de los niveles de IL-6 en MCH comparada con la de MCD(57). En nuestro estudio corroboramos que en las tres patologías tenemos un alto porcentaje de IL-6 mayores de 1,5 mg/ml en el grupo de afectados comparado con el grupo control, lo que podría indicar una síntesis del marcador en la patología, relacionada con la función patogénica de su cronicidad. No obstante, cuantitativamente, sólo quedó reflejada una mayor mediana del marcador en los afectados severos de MCH con respecto a los portadores no afectados y sanos.

Para los valores cualitativos de este marcador en MCA, en el grupo de portadores no afectados se observó un 75% de IL-6 mayores de 1,5 mg/ml, que en el grupo de afectados se eleva hasta el 83,3%, siendo ambos significativamente más elevados que el porcentaje en el grupo control.

Por otro lado, en MCD, podría haber una mayor expresión de IL-6 en los estados iniciales de la enfermedad, como muestra la elevación en el grupo de portadores no afectados de forma tanto cualitativa como cuantitativa con respecto a afectados y sanos, pudiendo de esta forma, ser un predictor de estados presintomáticos de la enfermedad.

5.1.1.1.2 Cardiotrofina

Al igual que IL-6, está ampliamente estudiado el doble efecto de esta citocina, desde su papel protector en niveles agudos, hasta sus efectos lesivos cuando se cronifican sus altas concentraciones, induciendo hipertrofia cardiaca (116, 117).

Qawoq y col presentan a la CT-1 como un potencial marcador prometedor para predecir eventos adversos en pacientes con IC con reducida fracción de eyección(118). Tsutamoto y col concluyen que las medidas de CT-1 en plasma de pacientes con IC crónica, proporcionan mejor información pronóstica, y que

combinando medidas de niveles de CT-1 y BNP se obtienen predicciones más precisas de mortalidad que con cualquiera de los dos por separado (119).

Con respecto a MCPs, no hay muchos estudios en la bibliografía de la medida de este marcador.

Para MCA no se encuentra bibliografía que estudie este biomarcador. En nuestro estudio, existe una concentración disminuida de niveles plasmáticos de CT-1 en pacientes afectados con respecto a los niveles del grupo de portadores no afectados. Por otro lado, este marcador mostró correlación significativa con el TAMAI y con la edad en la toma de muestra del estudio.

Para MCD, uno de los más representativos es el realizado por Tsutamoto y col, donde obtuvieron niveles estadísticamente mayores de CT-1 en pacientes de MCD con IC crónica, y la correlacionaron significativamente con el índice de masa ventricular izquierda, concluyendo que existe una conexión entre CT-1 y el proceso de remodelado maladaptativo del VI en este tipo de pacientes (120). En otro estudio más actual del mismo grupo, donde se incluían 125 pacientes con IC crónica, entre los cuales un 49% estaban diagnosticados con MCD, concluyeron que los valores plasmáticos de CT-1 aumentaban con la severidad de la IC crónica, y que niveles altos de este biomarcador mostraban ser un predictor independiente de mortalidad en pacientes con disfunción VI sintomática (119).

En nuestro estudio, sin embargo, encontramos niveles menores de CT-1 en pacientes afectados de MCD, en comparación con el grupo de portadores no afectados, y con el grupo de sanos.

La elevación significativa en los valores del grupo de portadores no afectados con respecto a los afectados de MCA y MCD, puede hacer pensar que en estados presintomáticos de la enfermedad se está produciendo una síntesis crónica de este biomarcador que provoca un proceso patogénico acelerado. Además, aun no siendo significativa la diferencia de las medianas, al analizar el llamativo aumento del RIC en los portadores no afectados de ambas patologías con respecto a los sanos no portadores, se observa una clara alteración en la síntesis de este marcador comparados con el grupo de sanos.

Por otro lado, en el análisis de severidad, se observó un valor estadísticamente significativo menor en el grupo de afectados no severos con respecto al grupo de portadores no afectados en MCA y MCD, pero no se encontraron diferencia significativa en los valores de las medianas del marcador en afectados severos con respecto al grupo de portadores no afectados.

Estos dos últimos análisis, indican una alteración de la síntesis de CT-1 en estados presintomáticos, y disminución repentina de sus valores en afectados, lo que puede marcar un punto de no retorno en el desarrollo de las manifestaciones clínicas de la patología, y una herramienta útil en el diagnóstico de MCA y MCD en estados preclínicos.

Lorenzo y col. encontraron por primera vez niveles aumentados de CT-1 en pacientes con MCH, y la asociación de niveles plasmáticos de CT-1 con la severidad de la hipertrofia ventricular izquierda en esta patología (71).

Nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas para la mediana de CT-1 en ninguno de los grupos estudiados en MCH. Además, el marcador correlacionó con la edad del diagnóstico y con la edad en la toma de muestra del estudio.

5.1.1.1.3 Factores de crecimiento: TGF- β

A pesar de la multifuncionalidad que se le asocia a TGF-B, la justificación para incluirlo en este trabajo se debe a su relación con la patogénesis de la fibrosis cardiaca y la remodelación hipertrófica. Si bien se encuentran diversas referencias bibliográficas que describen este papel, no es frecuente que se haya investigado su relación con las MCPs, sino más bien con la IC provocada por un aumento de fibrosis (58, 59, 74).

Para MCA, este marcador mostró mayor concentración para el sexo femenino, y para aquellos pacientes con existencia de fibrosis cardiaca. Además, se detectó un aumento significativo de la concentración de TGF-B en aquellos pacientes que tenían tanto mutaciones en genes de proteínas desmosómicas (DSP y DSC2), como mutaciones en genes de proteínas no desmosómicas (PLN), siendo

el único marcador que reflejaba diferencia estadística de las medianas en los distintos genes estudiados para cada patología.

En MCD, es un hallazgo característico en los estudios histológicos post mortem de Anatomía Patológica la presencia de miocitos necróticos e hipertróficos, sustituidos por fibrosis con variable afectación del sistema de conducción (121).

Nuestros resultados muestran un valor elevado de TGF- β entre los afectados de MCD y el grupo de sanos, además de una correlación del marcador con el grosor miocárdico máximo, siendo ambos resultados coherentes con la histología de la patología en cuestión.

Para MCH no se encuentra bibliografía que estudie este biomarcador. No encontramos significación estadística alguna en ninguno de los análisis realizados para este marcador con respecto a MCH.

5.1.1.2 Inhibidores de citoquinas: SOCS3

La familia de proteínas SOCS, y la regulación negativa por retroalimentación que ejerce sobre la vía de señalización celular gp130/JAK/STAT, es crucial para la fisiopatología de la hipertrofia cardiaca. Este efecto ha sido estudiado mayormente para la IC, proponiéndose incluso la inhibición de SOCS3 para favorecer el efecto de regeneración del remodelado cardíaco después de un infarto agudo de miocardio, al potenciarse de esta forma la señalización de STAT3 activada por la familia de las citocinas IL-6 (122). No obstante, esta sería una aplicación para potenciar el efecto agudo beneficioso de las citoquinas. Cuando este efecto se cronifica, se puede descontrolar la hipertrofia, y tener un efecto patológico. No hemos encontrado evidencia científica referenciada entre la asociación de mutaciones de SOCS3 y el desarrollo de MCPs en humanos hasta la fecha, pero, para reforzar esta teoría, existen varios estudios con animales *knockout* SOCS3 cardioespecíficos, donde se concluye que la ausencia de SOCS3 produce desarrollo de hipertrofia cardiaca embrionaria, disfunción contráctil y arritmias ventriculares (123, 124).

Podewski y col evidenciaron que la señalización en la vía gp130/JAK/STAT está profundamente alterada en el miocardio de pacientes con MCD, incluyendo niveles bajos de regulación por parte de SOCS3(63).

Para MCA y MCH no hemos encontrado evidencia científica referenciada para su relación con SOCS3.

En nuestro trabajo, con respecto a MCA, encontramos valores disminuidos del marcador en el grupo de afectados con respecto a los portadores no afectados y a los sanos, con un efecto bastante marcado en los afectados severos, pudiendo indicar como esta disminución de la síntesis de SOCS3 potencia los efectos negativos de disfunción contráctil y arritmias ventriculares referenciados anteriormente. En esta patología, mostraron menor concentración aquellos pacientes con enfermedad severa y los que no tenían DAI.

No encontramos significación estadística alguna en ninguno de los análisis realizados para este marcador con respecto a MCD.

Por otro lado, obtenemos valores elevados de SOCS3 en portadores no afectados en comparación con los valores del grupo de sanos para MCH. Esto podría indicar que hay una mayor síntesis de SOCS3 para compensar la elevación de las citocinas en estados presintomáticos de la enfermedad. Además, el marcador correlacionó con el DTD.

No obstante, para poder evaluar este marcador con respecto a los niveles de las citoquinas que lo estimulan, e intentar estimar si existe una respuesta balanceada, se propone calcular una ratio CT-1/SOCS3, para tener una visión conjunta de ambos marcadores.

5.1.1.3 Ratio CT-1/SOCS3

Buscar una ratio que pueda evidenciar una mala regulación de la vía gp130/JAK/STAT es un asunto complejo, dado que los mecanismos regulatorios de la misma son muy complicados, e involucran otros marcadores intracelulares que no estamos teniendo en cuenta en el presente trabajo. No obstante, puede ser una herramienta útil para esbozar una posible relación entre la pérdida en la

regulación correcta de esta vía y las MCPs. En bibliografía no hemos encontrado evidencia de alguna ratio parecida para este propósito.

Cuando CT-1 mantiene sus niveles elevados de forma crónica, es de esperar que SOCS3 se mantenga elevado también para inhibir la vía gp130/JAK/STAT, y de esta manera prevenir los efectos perjudiciales. No obstante, si los niveles de CT-1 se mantuvieran en rango normal, pero SOCS3 se encontrase disminuido, podría haber una sobreestimulación de la vía gp130/JAK/STAT, por pérdida de inhibición de SOCS3, y observarse así un efecto perjudicial como consecuencia de mantenerse unos niveles bajos de SOCS3 en relación a CT-1. Por estos motivos, consideramos que, en el grupo de sanos, la ratio CT-1/SOSC-3 debería ser la adecuada para una óptima regulación de la vía gp130/JAK/STAT.

Para MCA y MCD, la ratio estaba elevada en el grupo de los portadores no afectados con respecto al grupo de sanos. Por ello podemos interpretar que los niveles de CT-1 que tienen estos pacientes no están lo suficientemente compensados por SOCS3, y por tanto no hay una adecuada inhibición de la vía gp130/JAK/STAT, dando lugar a un aumento de la hipertrofia cardiaca, de la disfunción contráctil y/o de las arritmias ventriculares en individuos portadores de mutaciones patogénicas para esta patología, pero que aún se mantienen en estados presintomáticos.

De este modo, esta elevación de la ratio podría valorarse como un indicador de desarrollo de la enfermedad, previa a las manifestaciones fenotípicas clínicas típicas de la misma. Además, esto se vería reforzado por la tendencia a la elevación de la ratio CT-1/SOCS3 en el grupo de afectados severos con respecto a los no severos de MCA y de MCH. Aun no siendo significativa la diferencia, la mediana de la ratio de afectados severos, dobla el valor de la mediana de la ratio en afectados no severos de ambas patologías, mostrando un posible uso como marcador de mal pronóstico de la enfermedad.

Por otro lado, las medianas de la ratio en los portadores no afectados de MCA y MCD, se asemejan a los valores de las medianas obtenidas en afectados severos, y, aunque estadísticamente no lleguen a ser valores diferentes a los del

grupo de sanos, sí que muestra tendencia a serlo, dejando una puerta abierta a su posible uso como marcador de desarrollo de las MCPs en estados presintomáticos.

En MCA, Para la ratio CT-1/SOCS3, se encontró un valor mayor en aquellos pacientes con DAI y con edad menor de 40 años en la toma de muestra. Además, esta ratio mostró correlación significativa con la edad de diagnóstico y con la edad en la toma de muestra del estudio.

Además, para MCH, tenemos una ratio elevada para el grupo de afectados en comparación con los portadores no afectados y sanos. El análisis de severidad reveló que los afectados severos tenían una mediana significativamente mayor comparada tanto con la mediana del marcador en portadores no afectados como en el grupo de control.

Estos resultados, en el caso de la MCH, pueden interpretarse como que los niveles de CT-1 en estos pacientes no están lo suficientemente compensados por SOCS3, y por tanto no hay una adecuada inhibición de la vía gp130/JAK/STAT, dando lugar a un aumento de la hipertrofia cardíaca, de la disfunción contráctil y/o de las arritmias ventriculares en los afectados por esta patología, poniéndose especialmente de manifiesto en estados de afectación severa de la misma.

5.1.2 Marcadores de estrés parietal

5.1.2.1 Péptido natriurético cerebral y fracción amino terminal del Péptido Natriurético Cerebral

Diversos estudios han evaluado el papel pronóstico de los péptidos natriuréticos tipo B (BNP y NT-proBNP) marcadores de estrés parietal en las MCPs (125, 126), estableciéndose además como el estándar de referencia de los marcadores diagnósticos en IC (127). En nuestro trabajo queda reflejado en todas las MCPs estudiadas la elevación de las medianas de NT-proBNP en los grupos de afectados frente al grupo de sanos, poniendo de manifiesto la asociación ya referenciada de este marcador con este tipo de patologías, e indicando una correcta clasificación clínica del grupo de portadores afectados.

De todos los biomarcadores propuestos para las MCPs, sólo los péptidos natriuréticos han sido asociados de forma reproducible en MCH con síntomas de fallo cardíaco, severidad de la hipertrofia, remodelado cardíaco y evidencias de disfunción ventricular (128-130).

De esta forma, varios trabajos relacionan una elevación muy acelerada de los valores de péptidos natriuréticos tipo B en pacientes con MCH, como consecuencia de la severidad de la hipertrofia y la presencia de obstrucción. Estos marcadores son sintetizados por los miocitos del VI por progresión de la enfermedad, asociándose con un llenado anormal del VI, un empeoramiento de la función del VI y una elevación de las presiones del lado derecho, reflejando un deterioro hemodinámico (82, 131).

En nuestros resultados, de las tres MCPs, es de hecho en la MCH donde se obtienen valores más elevados de NT-proBNP, con una mediana muy superior al resto, mostrando valores estadísticamente elevados en el grupo de afectados, comparando tanto con el grupo de portadores no afectados como con el grupo de sanos. En el caso de MCD y MCH, el marcador correlacionó significativamente con el grosor miocárdico máximo en ambas patologías. En MCD correlacionó con la FEVI, y en MCH correlacionó con el TAMAI, además de con la existencia de fibrosis. Para MCA y MCH, NT-proBNP correlacionó con la existencia de DAI.

Para las tres patologías, en el grupo de portadores no afectados, los valores de las medianas de NT-proBNP son equivalentes a los valores obtenidos en el grupo de sanos, por lo que se puede interpretar como que este marcador se mantiene sin elevación significativa de su concentración en los estados iniciales presintomáticos de la enfermedad.

Por otro lado, también existe evidencia científica de la relación en MCPs con la severidad de la disfunción cardíaca y la peor clase funcional según la NYHA, existiendo una elevación de la concentración plasmática de este tipo de péptidos de estrés parietal (131, 132).

En nuestro estudio, para las tres MCPs obtenemos una mediana superior de Nt-proBNP del grupo de afectados severos con respecto al grupo de afectados no severos, por lo que se confirma una asociación entre el marcador y la

severidad del avance de las MCPs. Adicionalmente, en MCH, los valores de este marcador tienen una mayor concentración para los grupos NYHA de II y III-IV con respecto al grupo I.

5.1.2.2 Proteína ST2

Niveles elevados de ST2 correlacionan con la severidad de la IC, en pacientes con miocarditis, MCPs y otras condiciones cardiovasculares (88, 133). En revisiones recientes, también se ha identificado como biomarcador de fibrosis cardíaca y de estrés parietal (134).

Broch K y col asociaron por primera vez niveles altos de ST2 con la severidad de la MCA, proponiendo a este marcador como predictor de disminución de la función del VD y de arritmias potencialmente letales, estando por ello vinculado a un mayor riesgo de MSC (135).

En nuestro estudio, al analizar los resultados del análisis de severidad para MCA, se encontró una mediana del marcador estadísticamente más elevada en los afectados severos comparando con los no severos, e incluso con los portadores no afectados y los sanos. También encontramos correlación del marcador con la severidad, por lo que, a pesar del limitado número de pacientes incluidos como severos, podría indicar una tendencia a presentar valores bastante más elevados del marcador en casos severos de MCA, en concordancia con los resultados de Bronch K y col.

Dentro de la MCD, también existe evidencia de la mayor secreción de este biomarcador en pacientes afectados con la patología, siendo propuesto como predictor de riesgo de desarrollar IC, como marcador de MSC e incluso para identificar fibrosis (133, 136), aunque no hemos obtenido datos que lo corroboren en nuestros resultados con respecto a MCD.

Sin duda, de las tres MCPs, es en la MCH donde más se ha estudiado la elevación de este marcador en relación a la estratificación del riesgo y la extensión de la enfermedad, como ponen de manifiesto Gawor M. y col (137, 138).

Song B. también hacen referencia a que la concentración plasmática de ST2 podrían estar relacionados con el progreso de la MCH (139).

En el presente trabajo, la MCH presentó elevación de la mediana de ST2 en el grupo de afectados con respecto al grupo de sanos, y, específicamente, esta diferencia fue significativa entre los afectados severos y el grupo control, estando en concordancia con la actual evidencia científica referenciada.

5.1.3 Marcadores de mionecrosis o de necrosis en miocitos: Troponinas

Su principal aplicación es la detección precoz de infarto de miocardio, pero niveles elevados de troponinas están también asociados con mayor riesgo de eventos cardio vasculares y muerte por fallo cardíaco. Además, niveles séricos elevados de forma crónica de troponina ultrasensible pueden estar también implicados en la detección de necrosis de miocitos subclínica crónica (140).

En nuestros resultados, se observa cómo en todas las patologías estudiadas, siempre hay mayor proporción de TnT_{hs}>6 pg/ml en los grupos de afectados con respecto a portadores no afectados y sanos. En el grupo de sanos, ningún individuo mostró un valor mayor a este corte, dando también robustez a la adecuada selección de estos individuos como control.

Adicionalmente, en MCD y MCH, los grupos de portadores no afectados, también mostraron mayor proporción estadística de TnT_{hs} por encima de 6 pg/ml, y, aunque la MCA no mostró diferencias estadísticamente significativas, obtuvo un 10% de los individuos con TnT_{hs} mayores a ese valor.

Para MCA se han descrito períodos de la enfermedad (fases activas) donde se producen episodios de miocarditis con evidencia de inflamación miocárdica, los síntomas se potencian, la enfermedad acelera su progresión y se incrementa el riesgo de MSC. Para estas fases, Martins D y col describen una elevación de la TnT_{hs} por encima de 4 veces su concentración normal (141), y Patrianakos A.P. y col proponen a las troponinas como marcadores pronóstico para indicar el brote de estas fases, y para el desarrollo de la enfermedad (142).

Curiosamente para MCA obtenemos un 66,7% de afectados con niveles de TnThs por encima de 6 pg/ml, llegando al 80% en el caso de afectados severos, y la mediana muestra un valor 2 veces mayor que los grupos de sanos y portadores no afectados, llegando a ser 9 veces superior en el caso de afectados severos. Sin embargo, para esta patología, el marcador no mostró relación estadística con ninguna variable clínica.

Kawahara C y col indicaron que, para pacientes con MCD, una mayor concentración en suero de TnThs era un predictor pronóstico útil para eventos de daño miocárdico (143). Más tarde, Baba Y. y col, obtuvieron que concentraciones anómalas de TnThs mostraron ser un predictor independiente de eventos adversos, y elevaciones mayores significativas de la misma se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiacos, incluida MSC(142).

En nuestros resultados se observa un 32% de afectados con valores de TnThs > 6pg/ml, aunque no se obtienen diferencias en las medianas del marcador de ninguno de los tres grupos, ni tan siquiera con la severidad. No obstante, el estudio de concentraciones de biomarcadores según clasificación de la escala NYHA de los portadores afectados, apunta a que, en el caso de la MCD, sí existe una mayor concentración del grupo con NYHA de III-IV con respecto a los otros dos grupos. Además, aquellos pacientes con más de 40 años mostraron mayor concentración de este marcador, y se obtuvo una correlación significativa con el grosor máximo cardíaco, con la FEVI, con el TAMAI, con la edad del diagnóstico y con la edad en la toma de muestra del estudio.

En MCH, se ha estimado que el 50% de los pacientes presentan TnThs elevada, y sus valores elevados se asocian con la severidad del LVH de la HVI, tamaño auricular izquierdo, IC progresiva y eventos embólicos(125). Por otro lado, para esta patología, recientemente Kubo T y col han asociado los niveles altos de TnThs con la progresión del remodelado del VI, y su posible uso para predecir la progresión a la fase final dilatada de la enfermedad, donde los pacientes tienen un peor pronóstico (143). Para esta patología, hemos encontrado un valor de TnThs por encima de 6 pg/ml en el 56,1% de los afectados (proporción que se eleva hasta un 71,4% en el caso de afectados severos), con una mediana 2,7 veces mayor con respecto a los grupos de portadores no

afectados y sanos. Además, los afectados severos, mostraron una mediana de TnThs 3 veces mayor que afectados no severos y que sanos de forma significativa

En esta patología, los valores de este marcador en nuestro estudio tienen una mayor concentración para los grupos NYHA de II y III-IV con respecto al grupo I. Todos estos datos muestran una clara relación con la severidad. Por otro lado, obtuvimos correlación de los valores del marcador con el grosor miocárdico máximo, con la FEVI y con el TAMAI.

A pesar de encontrar medianas equivalentes a los sanos, para los portadores no afectados de MCH, se encontró un 14,3% de sujetos con TnThs > 6 pg/ml, siendo este porcentaje estadísticamente significativo frente al grupo de sanos, dato que indica una ligera tendencia a la elevación de la TnThs en este grupo, pudiendo ser de ayuda como posible marcador para el cribado de portadores no afectados que tengan un estado avanzado presintomático de la enfermedad.

5.1.4 Biomarcadores de fibrosis

Los marcadores de fibrosis miocárdica han sido ampliamente investigados, y juegan un papel importante en el pronóstico de MCPs e IC (144).

5.1.4.1 Síntesis de colágeno

Actualmente no existen biomarcadores fibróticos relacionados con MCA, pero, dada la importancia que tiene la formación de fibrosis en pacientes con MCA, la determinación de los niveles séricos de péptidos de procolágeno podría mostrar algún resultado positivo, como se propone en una reciente revisión de la ESC donde se proponen a CICP y PINP como posibles marcadores de detección temprana de MCA (145, 146).

Existe mucha controversia con respecto a la correlación entre los niveles plasmáticos de CICP y el contenido miocárdico de colágeno. Yang C y col determinaron que los niveles plasmáticos de CICP en pacientes de MCH correlacionaban positivamente con el contenido miocárdico de este marcador, y con el porcentaje de tejido miocárdico total ocupado por fibras de colágeno o

fracción del volumen de colágeno en el miocardio (147). Resultados similares obtuvieron Ferreira y col, confirmando que niveles séricos de CICP estaban significativamente más altos en pacientes con hipertensión antes del tratamiento(148). Por otro lado, en ratones con IC, Adamcova y col observaron que, mientras que en el VI existía un aumento en el contenido de colágeno, los niveles plasmáticos de CICP estaban reducidos en un 42% en comparación con el grupo control (149).

Esto sugiere que el contenido de colágeno en el miocardio no tiene que correlacionar necesariamente con la concentración plasmática de CICP, el cual puede estar relacionado con otros factores no determinados, como pérdida de peso o estado catabólico. Con respecto al valor predictivo, Ruiz-Ruiz y col consideraron que los valores de CICP sérico pueden ser usados independientemente para predecir episodios de IC, readmisión hospitalaria y muerte (150).

Existen pocos estudios que evalúen la relación de CICP en portadores no afectados de MCPs. Ho C.Y. y col determinaron valores séricos elevados de CICP en individuos no afectados pero que portaban mutaciones patogénicas características de la MCH. Concluyeron que este estado profibrótico precedía al desarrollo de la HVI o se producía antes que la fibrosis se mostrara en la resonancia cardiaca (51).

En nuestros resultados, para MCD se obtuvieron valores elevados de CICP normalizado plasmáticos para los afectados, en comparación tanto con el grupo de portadores no afectados como de sanos.

En el análisis de severidad, tanto para MCD como para MCA, se obtuvo una mediana superior en los valores de CICP para el grupo de afectados severos, con respecto a los otros tres grupos, reforzando el posible papel de este marcador con su papel predictor de la severidad en estas MCPs.

La MCH no mostró diferencias estadísticamente significativas en las medianas de los valores plasmáticos de CICP en ninguno de los grupos estudiados, ni tampoco en el análisis de severidad.

Con respecto a PINP, el otro marcador indicador de síntesis de colágenos que estudiamos en este trabajo, comparándolo con CACP, éste tiene la desventaja de tener una liberación tardía con respecto al momento de su síntesis.

Actualmente la relación entre PINP y fibrosis se presenta muy difusa y esquiva, haciendo que su aplicación como biomarcador de fibrosis está bastante limitada. Zile y col observaron que niveles basales de PINP en pacientes con IC eran significativamente más altos que los que presentaban los controles (151). En ratones con cardiomiopatía isquémica, Zhang y col detectaron una fibrosis cardiaca excesiva 6 semanas después de un episodio de infarto de miocardio, y los niveles plasmáticos de PINP estaban significativamente elevados comparados con los del grupo control(152). No obstante, Lombardi y col, mostraron como los valores de PINP de pacientes con MCH no tenían diferencias estadísticamente significativas con respecto a los individuos sanos (153).

En nuestro estudio se encontraron valores disminuidos de PINP en afectados de MCH con respecto al grupo de portadores no afectados, obteniéndose una diferencia aún más baja en aquellos afectados severos. Para MCA, el estudio de severidad mostró una mediana de PINP superior en los afectados severos con respecto a los afectados no severos.

5.1.4.2 Degradación de colágeno

En el estudio transversal de Lombardi y col, los niveles séricos de NTX de pacientes con MCH se encontraron incrementados, mientras que los de CACP Y PINP no estaban significativamente alterados, indicando una tendencia del balance del colágeno tipo I hacia la degradación del mismo (153). Esto es un resultado importante debido a que el aumento de rigidez miocárdica se debe normalmente a depósitos de colágeno.

Sin embargo, otros estudios han concluido que la relación entre NTX y la fibrosis miocárdica es controvertida. En pacientes con IC y FA, los niveles séricos de NTX estaban significativamente más altos que los que tenían en el grupo control (154, 155). Pero Nagao y col observaron que los niveles de NTX en pacientes con MCD no estaban asociados con parámetros de remodelado

ventricular, o con la expresión de colágeno cardíaco tipo I y III (156). Además, varios estudios adicionales han confirmado el valor predictivo de NTX. Manhenke y col consideraron que el NTX plasmático era un predictor independiente de mortalidad cardiovascular en pacientes con infarto agudo de miocardio (157). En este estudio prospectivo se incluyeron 233 pacientes con infarto agudo de miocardio, entre los cuales un 56% tuvieron síntomas de fallo cardíaco o muerte cardiovascular durante los años de seguimiento, y la concentración plasmática de NTX estuvo incrementada en pacientes que murieron por cualquier causa. De forma parecida, la determinación de NTX sérico fue útil para determinar eventos cardíacos en pacientes con fallo cardíaco completo (158). Teniendo en cuenta esto, NTX podría facilitar el diagnóstico o el pronóstico de la fibrosis cardíaca.

En nuestros resultados queda reflejado para la MCA una mediana mayor de NTX de los portadores no afectados con respecto a los sanos, pudiendo indicar una tendencia a la degradación del colágeno en los estados presintomáticos de la enfermedad. Para MCH, el estudio de severidad de CTX indica una disminución de los valores plasmáticos del marcador para los afectados no severos, con respecto a los afectados severos y a los portadores no afectados.

5.1.4.3 Ratio CICP/NTX

No encontramos referencias asociando esta ratio con respecto a MCA. En nuestros resultados, para MCA, el análisis de severidad reveló una mediana de la ratio CICP/NTX significativamente mayor del grupo de afectados severos con respecto al grupo de afectados no severos, con respecto al grupo de portadores no afectados y con respecto al grupo de sanos

En el caso de la MCD, nuestra búsqueda no mostró estudios que relacionasen esta patología con esta ratio. No obstante, nuestros resultados revelan que existe una mediana de la ratio CICP/NTX significativamente mayor del grupo de afectados severos con respecto al grupo de afectados no severos, y con respecto al grupo de sanos.

Ambos resultados indican una síntesis elevada de CICP en afectados severos en MCA y MCD, que indicaría un balance del colágeno descompensado dando lugar a un mayor depósito de colágeno del que se produce en individuos

sanos, lo que podría explicar la severidad de los síntomas en este grupo, reforzando el posible uso de los marcadores de fibrosis cardíaca como predictores de desarrollo de severidad para MCA y MCD.

En bibliografía sí que queda reflejado esta ratio en estudios como el de Ho C.Y. y col, lo cuales obtuvieron una ratio elevada en pacientes afectados con MCH comparado con el grupo control de sanos, sugiriendo un exceso de síntesis de colágeno cuando la enfermedad está desarrollada clínicamente. No obstante, no obtuvieron diferencia de ratio entre portadores no afectados y el grupo control (51).

No obtuvimos diferencias significativas en las medianas de la ratio en ninguno de los grupos de MCH estudiados.

5.2. EVALUACIÓN DEL USO DE LOS BIOMARCADORES ESTUDIADOS COMO DIAGNÓSTICO DE FASES PRESINTOMÁTICAS.

Además de lo ya expuesto con respecto a los portadores de mutaciones patogénicas para alguna de las MCPs aquí estudiadas, en un 50% de los casos de afectados, no se identifica una alteración genética causal, a pesar de que muchos de ellos son de origen claramente genético, por la proporción de afectación dentro de la misma familia. En estos casos sería también muy útil el uso de estos marcadores para el diagnóstico de portadores no afectados, o de estado de enfermedad subclínica.

Para las tres patologías en conjunto, no se observaron marcadores comunes que tuvieran tendencia a pronosticar fases presintomáticas, pero sí asociándose a dos de ellas, o de forma aislada en una única MCP, quedando reflejadas las distintas relaciones en los siguientes apartados.

5.2.1 MCA

Todos los marcadores de inflamación estudiados en el presente trabajo mostraron alguna relación con respecto a esta patología, y algunos de ellos nos

permitieron relacionarlos con un valor diagnóstico de enfermedad subclínica, como fue el caso de la IL-6, de CT-1, y de la ratio CT-1/SOCS3.

Parece evidente el papel que puede jugar tanto la estimulación por parte de las citocinas externas, como la regulación intracelular de la vía gp130/JAK/STAT, en la investigación y uso de biomarcadores que puedan predecir un desarrollo a nivel molecular de la patología, mucho antes de que quede reflejado en una alteración fenotípica detectable por las técnicas de imagen actuales.

También es relevante el aumento significativo de la concentración de TGF- β que se observó en aquellos pacientes que tenían mutaciones en los genes PLN, DSP y DSC2. La elevación de ningún otro marcador en ninguna patología se asoció con mutaciones patológicas en nuestro estudio, de modo que encontrar una elevación de este marcador en individuos sanos portadores de mutaciones en estos genes, podría indicar una especial predisposición a la manifestación de la enfermedad de los mismos.

5.2.2 MCD

Se evidenció un paralelismo entre MCA y MCD con respecto a los marcadores de inflamación que tuvieron una relación significativa entre ambas patologías y el uso de los mismos como marcadores de pronóstico de enfermedad en estados presintomáticos. De tal forma, IL-6 se expresó significativamente en mayor cantidad en los estados preclínicos con respecto a afectados y a sanos, y los valores e interpretación tanto de CT-1 como de CT-1/SOCS3 son equivalentes a los analizados para la MCA.

Por otro lado, cuando se analizó el marcador de necrosis de miocitos, el grupo de portadores no afectados mostró mayor proporción estadística de TnT_{hs} por encima de 6 pg/ml con respecto a los sanos, resultados que se reprodujeron de forma significativa en la MCH. A pesar de ser unos porcentajes no demasiado elevados, sería posible que este marcador estuviera indicando al clínico un porcentaje de mionecrosis no habitual en individuos sanos que no guarden relación con las MCPs, lo que se podría traducir en un estado preclínico avanzado tanto en portadores no afectados, como en aquellos en los que no se haya

encontrado alteración genética alguna, pero que se encuentren dentro de un evidente riesgo de MCP familiar.

5.2.3 MCH

Con respecto a marcadores de inflamación, el único que presentó elevación significativa en portadores no afectados con respecto al grupo de sanos fue SOCS3, lo que podría tener un valor diagnóstico de estados presintomáticos.

No obstante, la ratio CT-1/SOCS3 mostró un valor de mediana equivalente al su valor en sanos no portadores. Además, quedó marcada la diferencia en la ratio tanto de portadores no afectados como de sanos con respecto a los afectados severos exclusivamente. Esto significa que, para portadores no afectados, la ratio muestra un valor equivalente a los afectados no severos, lo que se traduce en que esta ratio no es un buen indicador pronóstico de la MCH en estados preclínicos.

Las conclusiones relativas al aumento de TnT_{hs} en esta patología, fueron equivalentes a las explicadas anteriormente para MCD.

5.3. EVALUACIÓN DEL USO DE LOS BIOMARCADORES ESTUDIADOS COMO ESTRATIFICADORES DE LA SEVERIDAD.

La relación de los valores de los biomarcadores con la severidad de la patología es importante desde el punto de vista clínico, ya que, a pesar de ser un valor puntual del estado de paciente, son de gran utilidad como marcadores de evolución o pronóstico.

Para las tres patologías, la asociación con la severidad quedó marcada con respecto a la inflamación, reflejándose en una elevación significativa de IL-6 y en relación al estrés parietal, aumentando los niveles de NT-proBNP.

Además, quedó también reflejada la asociación entre severidad y el daño necrótico de los miocitos a través de TnT_{hs} en las tres patologías, especificando la relación para cada patología en cada uno de los tres apartados siguientes.

5.3.1 MCA

En cuanto a marcadores de inflamación, el hecho de que SOCS3 mostrara valores significativamente disminuidos en afectados severos con respecto a no severos, y de que la ratio CT-1/SOCS fuese más elevada que en sanos (debido a la presencia de niveles no aumentados de CT-1), se puede interpretar como una inhibición de la regulación de la vía gp130/JAK/STAT en enfermos severos, que provocaría, aun encontrándose niveles plasmáticos normales de las citoquinas que estimulan esta vía, que se potenciaran los efectos patológicos de la misma. Esto marcaría un posible uso de SOCS3 como marcador de mal pronóstico de MCA.

En esta patología, con respecto a los marcadores de estrés parietal, además de la relación con la severidad ya comentada de NT-proBNP, ST2 en afectados severos se encontró elevado con una concentración cuatro veces mayor a la obtenida para afectados no severos, e incluso este marcador se correlacionó significativamente con los parámetros de severidad clínica, por lo que se propone como marcador estratificador de la severidad junto a NT-proBNP, para MCA.

Con respecto a la necrosis de miocardiocitos, el aumento tanto cuantitativo como cualitativo de los niveles plasmáticos de TnT_{hs}, mostrando una tendencia a su posible uso como marcador de estratificación de la severidad.

Para los marcadores de fibrosis, por un lado, los de síntesis de colágeno, CICP y PINP, mostraron una mediana significativamente elevada en el grupo de afectados severos con respecto a los no severos, y por otro, la ratio CICP/NTX, indicó una síntesis elevada de colágeno. También es relevante la correlación obtenida entre TGF- β y aquellos pacientes con existencia de fibrosis cardiaca. Estos indicios, dan bastante fuerza a el uso de marcadores de síntesis de colágeno como predictores de desarrollo de severidad para MCA.

5.3.2 MCD

En relación al marcador de mionecrosis, se puso de manifiesto la elevación de los niveles plasmáticos de TnT_{hs} en el grupo NYHA III-IV con respecto a los otros dos grupos inferiores y una correlación significativa con la FEVI, mostrando de esta forma asociación con la severidad.

Para los biomarcadores de fibrosis, los resultados obtenidos, y la discusión relatada en MCA con respecto a CICP y la ratio CICP/NTX son extrapolables, una vez más, a la MCD.

5.3.3 MCH

Sólo en esta MCP la TnT_{hs} mostró un daño mionecrótico significativo para los afectados severos en comparación con los no severos y además correlaciono con el grosor miocárdico máximo, reforzando su posible uso como marcador de estratificación de la severidad.

En esta patología, la ratio CT-1/SOCS3 de afectados severos estuvo más elevada que en sanos, al igual que en MCA, siendo equivalente por tanto la misma discusión.

VI. CONCLUSIONES

- 1) Existe una asociación entre los diferentes estados clínicos (afectado, portador no afectado y sano) en las miocardiopatías de origen genético y los biomarcadores de inflamación, fibrosis, estrés parietal y de daño celular
- 2) En la miocardiopatía arritmogénica, los biomarcadores con valor diagnóstico en estados preclínicos son los marcadores de inflamación IL-6, CT-1 y la ratio CT-1/SOCS3.
- 3) En la miocardiopatía dilatada, el biomarcador con valor diagnóstico en estados preclínicos es el marcador de daño celular TnT_{hs}.
- 4) En la miocardiopatía hipertrófica, los biomarcadores con valor diagnóstico en estados preclínicos son, como marcador de inflamación SOCS3 y como daño celular TnT_{hs}.
- 5) En la miocardiopatía arritmogénica, los biomarcadores relacionados con severidad son, como marcadores de inflamación IL-6, SOCS3 y la ratio CT-1/SOCS3, como marcadores de estrés parietal NT-proBNP y ST2, como marcador de daño celular TnT_{hs} y como marcadores de fibrosis C1CP, PINP y la ratio C1CP/NTX.
- 6) En la miocardiopatía dilatada, los biomarcadores relacionados con severidad son como marcador de inflamación IL-6, como marcador de estrés parietal NT-proBNP, como marcador de daño celular TnT_{hs} y como marcador de fibrosis la ratio C1CP/NTX.
- 7) En la miocardiopatía hipertrófica, los biomarcadores relacionados con severidad son como marcadores de inflamación IL-6 y la ratio CT-1/SOCS3, como marcador de estrés parietal NT-proBNP y como marcador de daño celular TnT_{hs}.
- 8) En la miocardiopatía dilatada, el biomarcador relacionado con peor capacidad funcional según la escala NYHA es el marcador de daño celular TnT_{hs}.
- 9) En la miocardiopatía hipertrófica, los biomarcadores relacionados con peor capacidad funcional según la escala NYHA son el marcador de estrés parietal NT-proBNP y el marcador de daño celular TnT_{hs}.

- 10) El biomarcador de estrés parietal NT-proBNP es el biomarcador que se asocia a un mayor número de variables clínicas en miocardiopatía arritmogénica, dilatada e hipertrófica.

VII. ANEXOS

ANEXO I

G. Quarta, P.M. Elliott/Rev Esp Cardiol. 2012;65(7):599-605

Tabla

Criterios de 2010 de la Task Force para el diagnóstico de la miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha

I. Disfunción y alteraciones estructurales globales o regionales	
Mayores	En el ecocardiograma bidimensional: acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD y 1 de las siguientes (en telediástole): <ul style="list-style-type: none"> • PELP TSVD > 32 mm (corregido por tamaño corporal [PELP/ASC] > 19 mm/m²) • PECP TSVD > 36 mm (corregido por tamaño corporal [PECP/ASC] > 21 mm/m²) • o cambio del área fraccional < 33%
	En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Cociente de volumen telediastólico del VD respecto a ASC > 110 ml/m² (varones) o > 100 ml/m² (mujeres) • O fracción de eyección del VD < 40%
	En la angiografía del VD: acinesia, discinesia o aneurisma regionales del VD
Menores	En el ecocardiograma bidimensional: acinesia o discinesia regionales del VD y 1 de las siguientes (en el periodo telediastólico): <ul style="list-style-type: none"> • PELP TSVD > 29 a < 32 mm (corregido por tamaño corporal [PELP/ASC] > 16 a < 19 mm/m²) • PECP TSVD > 32 a < 36 mm (corregido por tamaño corporal [PECP/ASC] > 18 a < 21 mm/m²) • O cambio del área fraccional > 33 a < 40%
	En la RM: acinesia o discinesia regionales del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Cociente de volumen telediastólico del VD respecto a ASC > 100 a < 110 ml/m² (varones) o > 90 a < 100 ml/m² (mujeres) • O fracción de eyección del VD > 40 a < 45%
II. Caracterización del tejido de la pared	
Mayores	Miocitos residuales < 60% mediante análisis morfométrico (o < 50% si se han estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica
Menores	Miocitos residuales del 60 al 75% mediante análisis morfométrico (o del 50 al 65% si se han estimado), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en al menos una muestra, con o sin sustitución adiposa del tejido en la biopsia endomiocárdica
III. Anomalías de la repolarización	
Mayores	Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V ₁ , V ₂ y V ₃) o más allá en individuos de edad > 14 años (en ausencia de BRDH con QRS > 120 ms)
Menores	Ondas T invertidas en las derivaciones V ₁ y V ₂ en individuos de edad > 14 años (en ausencia de BRDH completo) o en V ₄ , V ₅ o V ₆ Ondas T invertidas en las derivaciones V ₁ , V ₂ , V ₃ y V ₄ en individuos de edad > 14 años en presencia de un BRDH completo
IV. Anomalías de despolarización/conducción	
Mayores	Onda epsilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas (V ₁ a V ₃)
Menores	Potenciales tardíos mediante SAECG en al menos uno de tres parámetros, en ausencia de una duración del QRS > 110 ms en el ECG estándar: duración del QRS filtrado > 114 ms; duración del QRS terminal < 40 μV (duración de señal de baja amplitud) > 38 ms; raíz de la media cuadrados de los voltajes de los 40 ms terminales < 20 μV Duración de la activación terminal del QRS > 55 ms medida desde el mínimo de la onda S hasta el final del QRS, incluyendo R', en V ₁ , V ₂ o V ₃ , en ausencia de BRDH completo
V. Arritmias	
Mayores	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida con morfología de BRIH con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III, aVF; y positivo en aVL)
Menores	Taquicardia ventricular no sostenida o sostenida de configuración de TSVD, con morfología de BRIH con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en aVL) o de eje desconocido > 500 extrasístoles ventriculares por 24 h (Holter)
VI. Antecedentes familiares	
Mayores	M/DAVD confirmada en un familiar de primer grado que cumpla los criterios actuales de la Task Force M/DAVD confirmada anatomopatológicamente en la autopsia o la intervención quirúrgica en un familiar de primer grado Identificación de una mutación patogénica* clasificada como asociada o probablemente asociada a la M/DAVD en el paciente examinado
Menores	Antecedentes de M/DAVD en un familiar de primer grado en el que no es factible determinar si cumple los criterios actuales de la Task Force Muerte súbita prematura (< 35 años de edad) debida a presunta M/DAVD en un familiar de primer grado M/DAVD confirmada anatomopatológicamente o mediante los criterios actuales de la Task Force en un familiar de segundo grado

ASC: área de superficie corporal; aVF: aumento de voltaje en derivación unipolar del pie izquierdo; aVL: aumento de voltaje en derivación unipolar de brazo izquierdo; BRDH: bloqueo de rama derecha del haz; BRIH: bloqueo de rama izquierda del haz; ECG: electrocardiograma; M/DAVD: miocardiopatía/dislipasia arritmogénica ventricular derecha; PECP: proyección de eje corto paraesternal; PELP: proyección de eje largo paraesternal; RM: resonancia magnética; SAECG: electrocardiograma de promediación de señal; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VD: ventrículo derecho.

* Una mutación patógena es una alteración del ADN asociada a la M/DAVD que altera o se prevé que alterará la proteína codificada, no se observa o es muy poco común en una población de control amplia sin M/DAVD y bien altera o se predice que alterará la estructura o la función de la proteína, bien presenta un ligamiento demostrado con el fenotipo de la enfermedad en un examen genealógico concluyente.

Modificado de Marcus et al¹⁶ con permiso del editor.

ANEXO II CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LOS ENSAYOS UTILIZADOS PARA EL ESTUDIO

	IL-6 (pg/mL)	P1NP (ng/ml)	NT-PROBNP (pg/mL)	TNTIs (pg/mL)	CTX (ng/ml)	CICP (ng/ml)	NTX (nM (BCE))	TGF-β (pg/mL)	ST2 (pg/mL)	SOCS3 (pg/mL)	Cardiotrofina (pg/mL)	FAO (μg/L)
Estabilidad T₂ ≤ 20°C	>3 meses	>3 meses	>3 meses	>3 meses	>3 meses	>3 meses	>3 meses	>3 meses	>3 meses	>3 meses	>3 meses	>3 meses
Muestras válidas	Suero o plasma (EDTA, heparina de litio)	Suero o plasma (EDTA, heparina sódica)	Suero	Suero	Suero o plasma (EDTA, heparina de litio)	Suero						
Sensibilidad funcional (límite de detección)	1.5	5	5	6	0.01	0.2	3.2	4.6	5.1	46.9	20	1.5
Rango de medida	1.5-5000	5-1200	5-35000	3-10000	0.01-6.00	0.2-100	3.2-40	4.6-2000	5.1-2000	46.9-3000	20-10000	1.5-120
CV intraensayo (%)	1.4	2.7	2.6	1.3	2.2	5.5	4.6	2.5	4.5	8	10	3,8
CV interensayo (%)	2.7	2.9	2.8	1.9	2.5	7.2	6.9	6.4	6.3	10	12	7,1

BCE: Bone Collagen Equivalent

ANEXO III

ESTUDIO FAMILIAR DE MIOCARDIOPATIA ARRITMOGÉNICA DE VENTRÍCULO DERECHO

La MCP arritmogénica de ventrículo derecho es una enfermedad que se caracteriza por la desaparición progresiva de parte del músculo del ventrículo derecho. En su lugar aparecen pequeñas cicatrices y zonas de grasa. MCP quiere decir enfermedad del miocardio (músculo del corazón) y arritmogénica se refiere a la facilidad con que se producen arritmias o taquicardias. Estas arritmias, en ocasiones pueden ser graves. Es necesario por tanto realizar estudios para poner el tratamiento adecuado para prevenir la aparición de complicaciones. Al perder músculo del corazón puede aparecer debilidad, aunque la fuerza que necesita el ventrículo derecho para realizar su función es pequeña y no suele haber insuficiencia cardiaca (la bomba funciona habitualmente bien). El problema fundamental de esta enfermedad es la aparición de arritmias o taquicardias como consecuencia de zonas que quedan irritadas alrededor de las cicatrices.

La MCP arritmogénica de ventrículo derecho es una enfermedad rara (posiblemente afecta a una de cada 10000 personas en nuestra región). La causa de la enfermedad no es del todo conocida. Se sabe que hay alteraciones en proteínas necesarias para la unión de unas fibras musculares con otras. Existe un error en un gen que contiene la información necesaria para que estas proteínas se fabriquen en la cantidad o tengan la función de anclaje adecuada. Esta enfermedad puede ser hereditaria en un porcentaje del 30% aproximadamente. Cuando la enfermedad es hereditaria los afectados pueden pasarlo a sus hijos con una probabilidad de un 50% (herencia autonómica dominante). A pesar de ser hereditaria no se desarrolla hasta la adolescencia o edad adulta joven, con lo que los niños no suelen tener ninguna alteración en el corazón.

Una persona puede estar afectada y en cambio no tener ningún síntoma, es necesario, por lo tanto, realizar una exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma, Holter y en ocasiones resonancia cardiaca para descubrirla. Esto es importante, porque es posible iniciar un tratamiento precoz que prevenga de complicaciones.

Usted o un familiar suyo ha sido diagnosticado de MCP arritmogénica de ventrículo derecho. Le ofrecemos la posibilidad de realizar una revisión que consideramos importante no solo para usted, sino también para el resto de su familia; ya que en caso de descubrir algún familiar con enfermedad es más importante realizar un seguimiento de sus descendientes y del resto de familiares.

La revisión consistiría en la elaboración de una historia clínica (preguntas sobre sus síntomas y antecedentes clínicos), una exploración física (auscultación, etc), un electrocardiograma y un ecocardiograma. Recogeremos una muestra de

sangre para realización de estudios bioquímicos y genéticos sobre esta enfermedad, los datos recogidos serán almacenados en soporte informático y se conservará una muestra de sangre congelada para realizar un posterior análisis.

Para la realización de este estudio necesitaríamos su consentimiento. Agradeceríamos rellenara y firmara este documento. El médico firmante se responsabiliza de la confidencialidad de estos datos y asegura que no serán utilizados con otro objetivo diferente al que le hemos explicado.

Yo D./D^a.
..... DNI:
....., desearía formar parte del estudio de esta enfermedad, según las condiciones antes señaladas, y autorizo al Dr. Juan Ramón Gimeno y a la Dra Maria José Oliva para la realización de los análisis y pruebas oportunas.

Fdo:

Fdo:

Fecha:

(médico responsable del estudio)

ANEXO IV

ESTUDIO FAMILIAR DE MIOCARDIOPATIA DILATADA

La MCP dilatada es una enfermedad que se caracteriza por una disminución de la fuerza del corazón y un aumento de su tamaño. MCP quiere decir enfermedad del miocardio (músculo del corazón) y dilatada se refiere al aumento de tamaño de sus cavidades. En muchas ocasiones, la MCP dilatada es consecuencia de una enfermedad de las arterias que llevan la sangre al músculo cardíaco (cardiopatía isquémica), otras veces es producida por enfermedades de las válvulas del corazón, y tiene muchas otras causas; pero casi en la mitad de los pacientes no es posible identificar ninguna. En estos casos decimos que la enfermedad es idiopática (de causa desconocida).

Se ha comprobado que en más de un 20% de las ocasiones, la MCP dilatada idiopática es una enfermedad familiar, que se puede transmitir genéticamente, y aparecer en algún miembro de la familia. En muchas familias se ha visto que es posible descubrir la enfermedad en sujetos que no presentan síntomas, mediante una exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma. Esto es importante, porque es posible iniciar un tratamiento precoz que retrase la evolución de la enfermedad y evitar complicaciones importantes.

Usted o un familiar suyo ha sido diagnosticado de MCP dilatada. Le ofrecemos la posibilidad de realizar una revisión que consideramos importante no solo para usted, sino también para el resto de su familia; ya que en caso de descubrir algún familiar con enfermedad es más importante realizar un seguimiento de sus descendientes y del resto de familiares.

La revisión consistiría en la elaboración de una historia clínica (preguntas sobre sus síntomas y antecedentes clínicos), una exploración física (auscultación, etc), un electrocardiograma y un ecocardiograma. Recogeremos una muestra de sangre para realización de estudios bioquímicos y genéticos sobre esta enfermedad, los datos recogidos serán almacenados en soporte informático y se conservará una muestra de sangre congelada para realizar un posterior análisis.

Para la realización de este estudio necesitaríamos su consentimiento. Agradeceríamos rellenara y firmara este documento. El médico firmante se responsabiliza de la confidencialidad de estos datos y asegura que no serán utilizados con otro objetivo diferente al que le hemos explicado.

Yo D./D^a.,
DNI:, desearía formar parte del estudio de esta enfermedad, según las condiciones antes señaladas, y autorizo al doctor Juan Ramón Gimeno y a la Dra Maria José Oliva para la realización de los análisis y pruebas oportunas.

Fdo: (médico responsable del estudio) Fdo: Fecha:

ANEXO V

ESTUDIO FAMILIAR DE MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

La MCP hipertrófica es una enfermedad del músculo del corazón que se caracteriza por un aumento del grosor de las paredes del corazón. MCP quiere decir enfermedad del miocardio (músculo cardíaco) e hipertrófica se refiere a un aumento de tamaño (grosor). Es una enfermedad que en un alto porcentaje de casos es hereditaria. Las manifestaciones de la enfermedad pueden ser muy diferentes en miembros de una misma familia. Es posible descubrir la enfermedad en pacientes que no tienen síntomas y evitar la aparición de complicaciones que pueden ser graves.

Usted o un familiar suyo ha sido diagnosticado de MCP hipertrófica. Le ofrecemos la posibilidad de realizar una revisión que consideramos importante no solo para usted, sino también para el resto de su familia; ya que en caso de descubrir algún familiar con enfermedad es aconsejable realizar un seguimiento de sus descendientes y del resto de familiares.

La revisión consistiría en la elaboración de una historia clínica (preguntas sobre sus síntomas y antecedentes clínicos), una exploración física (auscultación, etc), un electrocardiograma y un ecocardiograma. Recogeremos una muestra de sangre para realización de estudios bioquímicos y genéticos sobre esta enfermedad, los datos recogidos serán almacenados en soporte informático y se conservará una muestra de sangre congelada para realizar un posterior análisis.

Para la realización de este estudio necesitaríamos su consentimiento. Agradeceríamos rellenara y firmara este documento. El médico firmante se responsabiliza de la confidencialidad de estos datos y asegura que no serán utilizados con otro objetivo diferente al que le hemos explicado.

Yo D./D^a.
..... DNI:
....., desearía formar parte del estudio de esta enfermedad,
según las condiciones antes señaladas, y autorizo al Dr. de la Morena Valenzuela y al
Dr. Juan R Gimeno Blanes para la realización de los análisis y pruebas oportunas.

Fdo:

(el paciente o familiar)

Fecha:

Fdo: Dr. Juan R. Gimeno Blanes

(médico responsable del estudio)

ANEXO VI

MARCADORES-NYHA (1/2)	NYHA	MCA				MCD				MCH			
		I	II	III-IV	p K-W	I	II	III-IV	p K-W	I	II	III-IV	p K-W
		N	3	2		12	7	3		12	10	6	
IL6	N	10	3	2		12	7	3		12	10	6	
	Mediana	3,58	3,15	2,83		2,43	2,50	6,29		3,01	3,59	6,52	
	Percentil 25	2,57	2,23	1,85	0,787	1,79	2,33	4,50	0,103	2,31	2,67	2,30	0,236
	Percentil 75	11,90	12,47	3,80		3,86	3,50	7,52		3,74	6,80	8,32	
CTF-1	N	11	3	1		13	4	3		12	8	7	
	Mediana	297,5	134,1	336,3		279,9	274,4	366,0		461,5	428,8	450,0	
	Percentil 25	239,7	96,6		0,353	159,4	204,7	159,4	0,837	384,3	292,1	416,0	0,696
	Percentil 75	498,0	374,4			1904,0	990,4	5083,3		595,7	567,4	471,6	
TGF-B1	N	15	3	2		13	6	3		12	8	6	
	Mediana	20483	29166	35919		40060	36422	39596		19303	22250	15405	
	Percentil 25	18202	25738	29255	0,060	32503	25250	38969	0,826	13409	14795	7738	0,483
	Percentil 75	28957	38674	42583		48460	61367	54786		25478	48959	24958	
SOCS3	N	14	3	2		12	6	1		6	5	5	
	Mediana	605	352	663		728	773	288		1026	788	581	
	Percentil 25	533	288	515	0,728	449	558		0,297	673	531	367	0,420
	Percentil 75	737	811	810		1122	889			1181	889	1093	
CTF-1/SOCS3	N	11	3	1		10	2	1		3	2	3	
	Mediana	0,41	0,47	0,42		0,46	0,58	1,27		1,18	0,86	1,20	
	Percentil 25	0,30	0,12		0,989	0,22	0,25		0,722	0,56	0,66	0,29	0,790
	Percentil 75	1,08	1,06			1,30	0,90			4,29	1,05	1,89	
NT-proBNP	N	10	3	1		17	9	2		24	16	12	
	Mediana	217	255	366		99	117	820		154	1226	1373	
	Percentil 25	79	163		0,925	40	82	153	0,156	48	441	789	<0,001
	Percentil 75	1191	597			137	1212	1486		484	2048	1930	

ANEXO VII

MARCADORES-NYHA (2/2)	MCA				MCD				MCH				
	NYHA	I	II	III-IV	p K-W	I	II	III-IV	p K-W	I	II	III-IV	p K-W
	N	11	2	1	1		11	6	1		11	5	6
Mediana	15809	12192	8594			12664	14771	26211		16509	11794	19505	
Percentil 25	11259	11212			10914	11860			0,402	13608	10060	12302	0,219
Percentil 75	50000	13172			16197	24691				22171	13084	21086	
N	8	2	1	3		12	5	3		10	11	11	
Mediana	9,6	77,2	12,9			3,6	7,2	15,3		4,4	14,1	13,8	
Percentil 25	6,4	7,3			3,2	6,0	5,4		0,013	4,0	9,5	9,4	0,012
Percentil 75	17,3	147,0			5,5	45,2	21,1			8,9	21,9	17,7	
N	13	3	1	3		17	9	3		25	16	12	
Mediana	7,8	15,6	9,1			9,8	12,1	8,2		7,8	7,3	7,4	
Percentil 25	5,7	10,2			6,9	9,7	3,1		0,714	6,0	6,7	6,1	0,830
Percentil 75	9,4	15,9			13,1	13,3	20,9			11,0	10,9	11,0	
N	9	2	1	2		7	4	2		12	7	6	
Mediana	4,68	10,21	8,90			6,85	8,54	4,65		3,49	3,31	3,62	
Percentil 25	3,08	8,52			5,47	6,71	1,92		0,375	2,49	2,69	3,19	0,460
Percentil 75	6,38	11,90			10,71	11,62	7,39			4,02	3,63	4,46	
N	6	3	0	0		15	9	2		14	7	6	
Mediana	17,2	10,3				15,0	12,9	14,2		13,5	10,9	13,3	
Percentil 25	11,9	7,9			11,1	9,0	13,7		0,432	10,5	8,0	10,2	0,971
Percentil 75	19,5	14,0			20,5	15,4	14,7			16,1	22,9	14,6	
N	4	2	0	0		25	16	12		25	16	12	
Mediana	0,30	0,15				0,21	0,19	0,29		0,21	0,19	0,29	
Percentil 25	0,28	0,14			0,15	0,10	0,23		0,123	0,15	0,10	0,23	0,123
Percentil 75	0,40	0,17			0,31	0,28	0,39			0,31	0,28	0,39	
N	6	3	0	2		15	9	2		14	7	6	
Mediana	0,61	1,54				0,58	1,08	1,04		0,77	1,31	0,79	
Percentil 25	0,24	0,73			0,35	0,57	0,56		0,533	0,52	0,34	0,56	0,622
Percentil 75	0,94	1,98			1,23	1,51	1,53			1,12	1,87	1,37	

ANEXO VIII

MCA Marcadores-variables (1/2)	sexo		GEN						Enfermedad severa en general		Síntomas severos		Complicaciones severas		Complicaciones aritmicas severas		Existencia de fibrosis		DAI		Edad diagnóstico >40 años			
	F	M	LD3	DSC2	DSP	PW2	FLN	P-K-W	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Menor 40	Mayor 40	p-K-W		
IL6	N valores	10	4	2	6	2	1	10	5	10	5	7	8	9	6	1	3	7	8	5	10			
	Mediana	3,79	2,23	3,28	7,07	3,59	5,76	1,85	0,606	3,38	3,15	0,806	2,97	3,80	0,462	2,78	6,90	0,165	2,78	3,59	2,17	6,90	0,007	
	25	3,15	2,17	2,68	2,23	3,15	1,52	2,57	2,23	3,38	2,23	3,38	2,17	2,81	2,23	3,38	1,85	2,17	2,69	1,85	3,38	1,85	3,38	
CT-1	N valores	10	5	4	2	5	3	10	5	11	4	7	8	9	6	1	2	6	9	5	10			
	Mediana	3,17	2,40	6,86	1,98	2,49	2,40	2,97	0,073	2,80	3,74	0,903	2,97	2,93	0,794	3,74	2,55	0,298	3,36	2,55	0,556	2,69	3,36	0,480
	25	2,49	1,34	4,84	1,34	2,03	1,13	2,40	2,03	2,03	1,81	2,40	1,68	2,40	2,03	2,40	1,68	2,40	2,03	2,40	2,03	1,13	2,49	3,74
TGF-β1	N valores	13	7	5	2	7	4	14	6	14	6	11	9	13	7	3	3	9	11	9	11			
	Mediana	2,9166	1,8648	1,9896	2,9259	2,9255	1,8156	3,5770	0,046	2,2044	2,7452	0,741	2,4181	2,3645	0,741	2,1463	2,9255	0,425	2,2625	3,2256	0,663	2,0483	2,9166	0,305
	25	2,1463	1,8035	1,8648	2,5738	2,0483	1,5207	2,8957	1,8648	1,8276	1,9896	1,2379	1,8648	1,8276	1,9896	1,2379	1,8202	2,9255	1,8648	1,8276	1,8276	1,8648	1,8276	1,8648
SOC3	N valores	13	6	5	2	7	3	13	6	14	5	10	9	12	7	3	3	9	10	8	11			
	Mediana	5,84	6,00	6,27	4,65	5,49	6,39	1,758	0,853	6,42	4,68	0,028	5,72	6,27	0,711	6,60	5,33	0,165	6,60	5,33	0,205	7,37	5,24	0,041
	25	5,15	4,22	5,84	2,88	3,52	4,22	5,15	5,60	3,52	4,22	5,15	5,49	4,22	4,51	4,22	4,51	4,22	4,51	4,22	4,51	5,60	3,52	4,68
CT-1/ SOC3	N valores	10	5	4	2	5	3	10	5	11	4	7	8	9	6	1	2	6	9	5	10			
	Mediana	0,61	0,32	0,99	0,44	0,42	0,30	0,10	0,302	0,36	0,79	0,327	0,32	0,44	0,728	0,42	0,27	0,24	0,79	1,06	0,39	0,050		
	25	0,38	0,30	0,56	0,41	0,38	0,18	0,18	0,47	0,30	0,30	0,30	0,12	0,39	0,30	0,38	0,12	0,12	0,42	0,98	0,18	0,98	0,18	
NT- proBNP	N valores	9	5	4	2	4	3	9	5	11	3	7	7	9	5	1	2	6	8	5	9			
	Mediana	2,53	3,94	2,17	3,38	3,10	3,94	1,66	0,950	1,66	5,97	0,014	1,66	5,97	0,013	1,82	1,191	0,053	1,64	3,80	0,053	2,53	3,66	0,205
	25	1,63	1,82	1,04	7,9	2,09	5,3	7,9	3,94	7,9	3,66	7,9	5,3	3,66	1,63	3,94	1,63	5,3	2,54	5,3	1,66	5,3	1,66	1,66
75	3,66	5,97	4,909	5,97	1,149	1,191	3,94	9,565	2,53	1,933	2,53	1,933	2,53	1,933	2,53	1,933	2,53	1,933	1,82	1,265	2,55	1,933	1,933	

ANEXO IX

MCA Marcadores-variables (2/2)	sexo		GEN				Enfermedad severa en general		Síntomas severos		Complicaciones severas		Complicaciones arritmicas severas		Existencia de fibrosis		DAI		Edad diagnóstico >40 años			
	F	M	LB03	DSP	PHP2	FLM	p k-w	No	Sí	No	Sí	p k-w	No	Sí	p k-w	No	Sí	p k-w	Menor 40	Mayor 40	p k-w	
STZ	N. validos	9	5	4	2	4	3	1	10	4	9	5	6	8	1	2	5	9	4	10		
	Mediana	11259	23080	0,052	10697	23080	11259	0,177	11592	44198	0,047	15809	0,841	13426	18126	1,000	14928	13172	0,738	15369	12216	0,394
	25	10181	15809	13426	10026	9388	15809	10181	11259	10181	11259	10181	11259	10104	11259	10181	11259	10181	13426	10181	13426	10181
75	14928	50000	50000	13172	24804	50000	38395	23080	38395	50000	15369	50000	15369	44198	11212	23080	38395	32905	38395	32905	38395	
TnTths	N. validos	7	4	2	2	4	2	1	7	4	9	2	5	6	2	1	4	7	4	7	4	7
	Mediana	11,4	8,1	0,345	9,6	7,1	39,8	13,2	11,4	0,632	10,3	37,0	0,705	10,3	10,1	0,855	10,1	10,3	0,850	8,1	12,9	0,221
	25	6,9	5,3	8,8	6,9	9,4	3,2	6,9	5,3	6,9	12,9	8,8	6,9	8,8	6,9	7,3	5,1	7,4	6,9	4,6	7,3	4,6
75	66,7	15,9	10,3	7,3	106,8	23,1	12,9	106,8	11,4	23,1	11,4	23,1	11,4	23,1	10,3	17,3	66,7	78,7	23,1	78,7	23,1	
CICPnm	N. validos	11	6	4	2	6	4	1	12	5	12	5	9	8	2	2	7	10	7	10	7	10
	Mediana	9,06	8,48	0,841	7,02	13,54	9,64	8,48	7,81	0,344	9,80	7,58	0,114	7,91	9,22	0,336	7,81	9,22	0,172	9,32	8,71	0,686
	25	6,14	5,67	5,44	11,20	6,14	6,01	5,44	9,38	6,74	6,14	6,14	5,67	7,25	5,67	6,14	4,44	7,58	5,21	6,14	6,14	
75	11,20	10,34	8,84	15,88	15,64	9,86	9,77	15,88	13,42	8,36	10,22	13,54	10,22	13,54	10,34	11,20	10,22	15,64	10,34	11,20	10,34	
PINPnm	N. validos	7	5	3	2	4	3	0	7	5	9	3	5	7	2	1	4	8	4	8	5	7
	Mediana	7,08	4,68	0,167	3,83	7,80	7,64	4,68	0,535	3,83	8,52	0,042	3,83	7,08	0,167	4,68	6,38	0,685	3,42	8,90	0,221	
	25	3,83	3,08	1,22	7,08	4,70	3,08	3,01	6,38	3,83	3,08	3,01	5,62	3,01	3,01	5,62	2,12	6,00	3,83	3,83	3,08	
75	9,73	5,62	9,73	8,52	10,40	5,62	7,08	9,73	7,08	9,73	4,68	8,90	4,68	8,90	3,83	3,88	9,31	5,62	8,90	5,62	8,90	
NTX	N. validos	5	4	0	2	4	3	0	6	3	6	3	4	5	0	1	3	6	3	6	3	6
	Mediana	11,9	18,9	0,086	11,1	11,5	19,5	0,067	16,1	10,3	0,197	18,3	0,439	16,8	11,9	0,462	18,3	11,1	0,197	19,5	12,9	0,439
	25	9,0	14,3	10,3	8,4	18,3	11,9	7,9	10,3	9,0	10,3	9,0	10,9	10,3	10,3	10,4	14,0	9,0	7,9	7,9	10,3	
75	14,0	32,8	11,9	15,0	46,0	19,5	16,0	16,0	46,0	16,0	46,0	32,8	16,0	19,5	17,2	19,5	16,0	46,0	46,0	16,0	16,0	
CTX	N. validos	3	3	0	2	2	2	0	3	3	5	1	2	4	0	0	2	4	2	4	2	4
	Mediana	0,32	0,28	0,513	0,24	0,31	0,28	1,000	0,28	0,17	0,513	0,28	0,770	0,21	0,30	0,165	0,17	0,32	0,050	0,28	0,24	1,000
	25	0,14	0,17	0,17	0,14	0,28	0,28	0,14	0,17	0,17	0,14	0,23	0,14	0,23	0,14	0,28	0,28	0,15	0,14	0,14	0,23	0,23
75	0,48	0,28	0,32	0,48	0,28	0,32	0,48	0,32	0,48	0,32	0,48	0,28	0,40	0,28	0,48	0,28	0,40	0,28	0,28	0,40	0,40	
CICPnm/ NTX	N. validos	5	4	2	2	4	3	0	4	3	6	3	4	5	0	1	3	6	3	6	3	6
	Mediana	0,94	0,39	0,142	1,24	0,99	0,24	0,064	0,39	1,54	0,034	1,10	0,24	0,63	0,94	0,624	0,73	1,10	0,197	0,53	0,84	0,606
	25	0,73	0,20	0,94	0,71	0,16	0,20	1,25	0,73	0,16	0,73	0,16	0,35	0,68	0,35	0,68	0,53	0,68	0,24	0,16	0,16	0,68
75	1,25	1,04	1,54	1,62	0,53	0,74	1,98	1,54	0,68	1,54	0,68	1,36	1,25	1,36	1,25	0,73	1,54	0,73	1,54	1,98	1,25	

ANEXO X

MCD Marcadores-variables (1/2)	sexo		GEN										Enfermedad severa en general		Síntomas severos		Complicaciones severas		Complicaciones arritmicas severas		Existencia de fibrosis		DAI		Edad diagnóstico >40 años									
	F	M	LBD3	DSC2	DSP	LNNA	MB1	INVEPC3	TNNZ2	TPRI1	p.k.w	No	Sí	p.k.w	No	Sí	p.k.w	No	Sí	p.k.w	No	Sí	p.k.w	No	Sí	p.k.w	No	Sí	p.k.w					
IL6	N válidos		12	10	10	1	1	0	1	1	5	2	18	4	19	3	17	3	17	3	19	3	20	2	7	2	18	4	8	14				
	Mediana	3,08	2,59	0,468	2,67	2,19	1,75	3,12	1,74	4,50	1,68	0,130	2,90	2,21	0,371	2,66	4,50	0,503	3,12	1,74	0,011	2,90	1,64	0,040	2,50	1,63	0,079	2,90	1,75	0,106	3,21	2,58	0,864	
	25	2,12	1,83	2,33				3,74	1,52				2,19	1,75		2,04	1,75		2,33	1,52		2,26	1,52		1,83	1,52		2,33	1,63		2,01	2,04		
75	6,91	3,74	3,97				4,50	1,83				4,50	3,58		3,97	7,52		4,50	1,75		4,50	1,75		3,12	1,74		4,50	4,02		4,24	4,50			
CT-1	N válidos		10	10	6	1	1	1	2	1	5	2	17	3	17	3	17	3	17	3	17	3	18	2	7	2	16	4	10	10				
	Mediana	364	183	0,173	274	12000	647	2047	149	149	207	4279	0,135	289	159	0,397	280	366	0,916	280	647	0,791	278	1275	0,237	1692	1027	0,558	278	1275	0,345	321	274	0,307
	25	276	149	91				19	159	1904			207	149		159	159		159	149		159	647		280	149		159	398		207	149		
75	1904	1692	362				280	276	6654			1904	647		1904	647		1904	647		1692	1904		1692	1904		1029	3494		2047	647			
TGFB	N válidos		12	10	8	1	1	1	2	1	5	2	18	4	19	3	19	3	19	3	19	3	20	2	8	2	18	4	10	12				
	Mediana	38841	43160	0,510	42687	33060	43197	48460	28705	37176	40060	42718	0,771	38841	41083	0,496	38085	43197	0,473	39596	38085	0,896	38283	40641	0,909	37632	37631	1,000	39515	38841	0,892	43706	38073	0,323
	25	29812	35669	27163				24907	38969	38085			30547	38073		30547	38969		30547	37176		31525	38085		28876	37176		30547	37631		33060	27163		
75	48992	55780	58573				32603	59288	47351			54786	52282		55780	54786		55780	43197		58283	43197		47906	38085		55780	41397		55780	48992			
SOCS3	N válidos		9	10	12	0	1	1	1	0	2	2	16	3	17	2	17	2	17	2	16	3	16	3	6	1	17	2	8	11				
	Mediana	795	728	0,775	528	1033	723	1211		726	1672	0,102	728	889	0,502	732	661	0,842	732	661	728	1033	0,218	728	1033	0,317	723	1248	0,084	625	761	0,901		
	25	349	527	349				527	1462			375	558		497	288		497	288	375	558		375	558		400	1033		449	349				
75	1033	925	773					925	1881			1030	1033		925	1033		925	1033		907	1462		1211	1462		889	1462		1194	1033			
CT1/ SOCS3	N válidos		7	6	6	0	1	1	1	0	2	2	12	1	11	2	11	2	11	2	11	2	11	2	4	1	11	2	7	6				
	Mediana	0,73	0,28	0,775	0,49	0,63	2,83	0,02		0,26	2,42	0,140	0,52	0,63	1,000	0,30	0,95	0,554	0,30	0,86	0,430	0,30	0,96	0,430	1,54	1,30	1,000	0,30	0,96	0,430	0,73	0,44	0,199	
	25	0,25	0,22	0,25					0,22	1,30			0,24	0,63		0,22	0,63		0,22	0,63		0,22	0,63		0,14	0,63		0,22	0,63		0,25	0,16		
75	1,27	2,83	0,90					0,30	3,54			1,29	1,27		1,30	1,27		1,30	1,27		1,27	1,30		3,18	1,30		1,27	1,30		2,83	0,90			
NT- proBNP	N válidos		13	15	15	1	1	1	2	1	5	2	23	5	25	3	25	3	25	3	24	4	25	3	9	2	25	3	14	14				
	Mediana	117	114	0,580	117	114	316	14	47	1212	123	81	0,312	99	316	0,018	114	316	0,041	107	784	0,022	114	316	0,089	58	687	0,099	114	316	0,110	71	143	0,020
	25	82	37	65				37	27	40			37	153		40	153		40	153		38	219		37	122		40	122		24	82		
75	199	155	199				58	153	122			137	1212		137	1486		137	1486		145	1383		117	1212		153	1212		123	1212			

ANEXO XIII

MCH Marcadores-variables (2/2)	sexo		Gene		Enfermedad severa en general		Síntomas severos		Complicaciones severas		Complicaciones arritmicas severas		Existencia de fibrosis		DAI		Edad diagnóstico >40 años			
	F	M	aGalA	FHL1	MYBPC3	MYH7	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí		
ST2	N válidos	10	12	22	8	14	16	6	13	9	20	2	3	13	9	6	16			
	Mediana	12693	18520	16319	17114	16319	15678	19505	16128	16509	16319	13084	0,248	16509	13084	0,640	14156	17844	0,197	
	²⁵	11794	14418	12256	10701	12256	10927	12302	11794	12302	12279	9099	13608	12302	13608	11794	9099	12279		
TnT _{HS}	N válidos	15	17	23	8	24	17	15	12	20	28	4	6	21	11	8	24			
	Mediana	8,87	13,79	9,42	4,42	13,94	8,87	13,79	6,78	13,94	10,89	15,32	0,279	12,59	17,11	0,317	8,87	14,45	0,041	
	²⁵	4,06	10,83	4,69	4,03	9,18	4,06	9,42	3,88	8,49	4,73	10,72	14,45	14,45	4,15	9,49	3,71	6,69		
CICP _{mm}	N válidos	19	34	2	1	44	37	16	29	24	47	6	10	37	16	16	37			
	Mediana	7,15	7,96	0,308	2,97	9,06	7,89	7,59	7,70	7,83	9,71	7,70	9,43	0,519	7,12	8,44	0,178	7,01	10,17	0,060
	²⁵	5,70	6,61	6,41	1,13	6,61	6,09	6,48	6,32	6,54	6,61	6,32	6,48	4,88	6,61	6,02	6,95	5,47	6,62	
PINP _{mm}	N válidos	11	14	25	8	17	19	6	16	9	23	2	4	16	9	6	19			
	Mediana	3,63	3,35	0,274	3,73	3,31	3,42	3,62	3,46	3,42	0,692	3,42	4,71	0,071	3,37	3,23	1,000	3,36	3,48	0,777
	²⁵	2,73	2,50	2,73	3,33	2,69	2,50	3,19	2,60	3,19	2,69	4,19	3,25	2,58	2,62	3,19	2,69	2,73	2,69	2,73
NTx	N válidos	11	16	27	8	19	21	6	17	10	24	3	4	18	9	8	19			
	Mediana	13,66	13,03	0,387	10,82	13,66	13,06	13,33	13,91	10,82	0,340	13,03	13,66	0,700	11,65	11,95	1,000	15,06	10,24	0,003
	²⁵	10,24	10,43	10,31	10,28	10,55	10,55	10,24	10,55	10,24	10,28	10,68	10,31	9,06	10,31	9,06	11,87	10,24		
CTx	N válidos	19	34	2	1	44	37	16	29	24	47	6	10	37	16	16	37			
	Mediana	0,21	0,24	0,290	0,37	0,32	0,21	0,26	0,23	0,21	0,675	0,24	0,574	0,24	0,26	0,806	0,22	0,20	0,352	
	²⁵	0,14	0,15	0,15	0,21	0,16	0,14	0,19	0,13	0,16	0,14	0,18	0,21	0,15	0,16	0,10	0,19	0,14	0,26	0,21
CICP _{mm} /NTx	N válidos	11	16	27	8	19	21	6	17	10	24	3	4	18	9	8	19			
	Mediana	0,60	0,81	0,236	0,95	0,76	0,78	0,79	0,76	0,81	0,802	1,06	0,589	0,77	0,96	1,000	0,71	1,31	0,064	
	²⁵	0,24	0,60	0,52	0,52	0,52	0,52	0,56	0,34	0,56	0,43	0,56	0,76	0,54	0,28	0,76	0,40	0,52	0,28	0,76
	⁷⁵	1,31	1,55	1,37	1,30	1,50	1,31	1,37	1,31	1,37	1,34	1,61	0,78	1,59	1,06	1,50	1,71	1,31	1,06	1,50

ANEXO XIV

CORRELACIONES MCA		IL6	CT-1	TGF-B	SOC3	CT1/ SOC3	NT-proBNP	ST2	TnThs	C/CPmm	PINTotal	NTx	CTx	C/CPmm/NTX
GROSORMA (mm) (Grosor miocárdico máximo)	Coefficiente de correlación	0,411	-0,069	-0,231	0,210	-0,289	0,317	0,058	0,242	0,015	0,268	0,204	,829*	-0,245
	Sig. (bilateral)	0,128	0,808	0,327	0,388	0,296	0,270	0,843	0,404	0,955	0,400	0,598	0,042	0,525
DTD (mm) (Diámetro teleastólico)	Coefficiente de correlación	-0,242	-0,415	0,334	-0,052	-0,193	0,004	-0,100	-0,044	0,286	-0,168	-0,353	-0,725	0,230
	Sig. (bilateral)	0,385	0,124	0,150	0,833	0,490	0,988	0,735	0,880	0,265	0,601	0,351	0,103	0,551
FEVI (%) (Fracción de eyección ventricular izquierda)	Coefficiente de correlación	-0,212	0,226	-0,394	0,252	-0,072	-0,440	-0,024	-0,122	,553*	-0,266	0,435	0,029	-0,605
	Sig. (bilateral)	0,449	0,418	0,086	0,298	0,799	0,116	0,934	0,678	0,021	0,403	0,242	0,957	0,084
TAMAI (Diámetro aurícula izquierda)	Coefficiente de correlación	0,355	,569*	0,056	0,105	-0,326	0,402	-0,332	0,178	0,036	0,151	-0,185	0,314	-0,308
	Sig. (bilateral)	0,212	0,034	0,819	0,679	0,256	0,173	0,268	0,543	0,896	0,658	0,634	0,544	0,420
Edad diagnóstico	Coefficiente de correlación	,592*	-0,299	-0,040	0,405	-0,639*	0,216	-0,224	0,439	-0,190	-0,053	-0,067	0,714	-0,216
	Sig. (bilateral)	0,020	0,279	0,887	0,086	0,010	0,459	0,442	0,117	0,464	0,871	0,864	0,111	0,577
Edad en toma de muestra	Coefficiente de correlación	0,472	,542*	0,077	0,383	,668**	0,211	-0,380	0,356	-0,088	-0,098	-0,133	0,314	-0,141
	Sig. (bilateral)	0,076	0,037	0,748	0,106	0,006	0,469	0,180	0,212	0,736	0,762	0,732	0,544	0,717
	N	15	15	20	19	15	14	14	14	17	12	9	6	9

Rho de
Spearman

ANEXO XV

CORRELACIONES MCD		IL6	CT-1	TGF-B	SOCS3	CT-1/ SOCS3	NT-proBNP	ST2	TnT _{hs}	CICP _{nm}	PI _{NPt}	NTx	CICP _{nm} NTX
GROSORMA (mm) (Grosor miocárdico máximo)	Coefficiente de correlación	0,032	0,030	,451 [*]	-0,307	0,427	,463 [*]	0,176	,510 [*]	-0,019	0,025	0,095	-0,186
	Sig. (bilateral)	0,896	0,304	0,040	0,266	0,166	0,023	0,546	0,018	0,927	0,937	0,673	0,406
	N	19	19	21	15	12	24	14	21	25	12	22	22
DTD (mm) (Diámetro telediastólico)	Coefficiente de correlación	0,073	-0,175	-0,086	0,071	-0,169	0,306	0,267	0,373	-0,019	-0,247	0,076	0,023
	Sig. (bilateral)	0,752	0,460	0,690	0,779	0,581	0,121	0,300	0,073	0,922	0,415	0,720	0,915
	N	21	20	24	18	13	27	17	24	28	13	25	25
FEVI (%) (Fracción de eyección ventricular izquierda)	Coefficiente de correlación	-0,032	0,004	-0,127	-0,296	-0,111	-424 [*]	-0,123	-446 [*]	-0,12445147	0,061	-0,008	-0,192
	Sig. (bilateral)	0,892	0,987	0,554	0,233	0,719	0,028	0,638	0,029	0,528	0,843	0,970	0,359
	N	21	20	24	18	13	27	17	24	28	13	25	25
TAMAI (Diámetro auricular izquierda)	Coefficiente de correlación	-0,047	0,06327855	-0,009	0,220	-0,064	0,348	0,116	,596 ^{**}	0,099	-0,046	-0,055	0,123
	Sig. (bilateral)	0,854	0,803	0,970	0,450	0,952	0,103	0,706	0,006	0,645	0,894	0,813	0,596
	N	18	18	20	14	11	23	13	20	24	11	21	21
Edad diagnóstico	Coefficiente de correlación	0,11315429	-0,053	-0,260	-0,110	-0,14285714	,473 [*]	0,167	,532 ^{**}	0,075	-0,248	-0,296	0,204
	Sig. (bilateral)	0,616	0,823	0,209	0,653	0,642	0,011	0,507	0,006	0,700	0,415	0,142	0,318
	N	22	20	25	19	13	28	18	25	29	13	26	26
Edad en toma de muestra	Coefficiente de correlación	0,035	0,05570192	-0,201	-0,110	-0,05226965	,553 ^{**}	0,122	,609 ^{**}	0,079	-0,135	-0,231	0,119
	Sig. (bilateral)	0,877	0,816	0,336	0,654	0,965	0,002	0,630	0,001	0,683	0,660	0,257	0,563
	N	22	20	25	19	13	28	18	25	29	13	26	26

Rho de Spearman

ANEXO XVI

CORRELACIONES MCH		IL6	CT-1	TGF-β1	SOCS3	CTI/SOCS3	NT-proBNP	ST2	TnT _{hs}	CICP _{nm}	PINPI	NTx	CTx	CICP _{nm} NTx
GROSORMA (nm) (Grosor miocárdico máximo)	Coefficiente de correlación	0,330	0,011	0,230	0,114	0,313	,637 ^{**}	-0,162	,675 ^{**}	0,194	0,071	-0,082	-0,089	0,185
	Sig. (bilateral)	0,087	0,965	0,304	0,675	0,450	0,000	0,472	0,000	0,163	0,729	0,683	0,524	0,355
	N	28	27	22	16	8	52	22	41	53	26	27	53	27
DTD (nm) (Diámetro telediastólico)	Coefficiente de correlación	0,032	0,039	-0,383	-527 [†]	0,160	-0,179	-0,023	-0,017	-0,168	-0,119	-0,133	,356 ^{**}	0,060
	Sig. (bilateral)	0,871	0,847	0,079	0,036	0,706	0,204	0,919	0,914	0,229	0,561	0,508	0,009	0,766
	N	28	27	22	16	8	52	22	41	53	26	27	53	27
FEM (%) (Fracción de eyección ventricular izquierda)	Coefficiente de correlación	-0,211	-0,048	0,106	0,104	-0,659	-0,109	-0,257	-463 ^{**}	0,0247853	-0,132	-0,189	-0,217	0,119
	Sig. (bilateral)	0,280	0,812	0,638	0,702	0,076	0,440	0,249	0,002	0,860	0,519	0,344	0,118	0,556
	N	28	27	22	16	8	52	22	41	53	26	27	53	27
TAMAI (Diámetro aurícula izquierda)	Coefficiente de correlación	0,131	-0,14032416	0,015	-0,161	-0,571	,449 ^{**}	-0,086	,612 ^{**}	-0,017	0,012	-0,009	0,057	-0,005
	Sig. (bilateral)	0,508	0,485	0,948	0,552	0,139	0,001	0,704	0,000	0,902	0,952	0,966	0,687	0,981
	N	28	27	22	16	8	52	22	41	53	26	27	53	27
Edad diagnóstico	Coefficiente de correlación	0,25736203	-431 [†]	0,069	-0,236	-0,41916919	0,107	0,413	-0,055	-0,085	0,057	0,047	-0,235	-0,300
	Sig. (bilateral)	0,186	0,025	0,761	0,379	0,301	0,452	0,056	0,733	0,544	0,783	0,815	0,090	0,128
	N	28	27	22	16	8	52	22	41	53	26	27	53	27
Edad en toma de muestra	Coefficiente de correlación	0,284	-401 [†]	0,196	-0,326	-0,25150152	0,273	0,277	0,163	-0,042	-0,059	-0,029	-284 [†]	-0,211
	Sig. (bilateral)	0,143	0,038	0,381	0,218	0,548	0,050	0,212	0,308	0,767	0,775	0,887	0,040	0,290
	N	28	27	22	16	8	52	22	41	53	26	27	53	27

Rho de
Spearman

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *BrHeart J.* 1980 12/1980;44(6):672-3.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996 3/1/1996;93(5):841-2.
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006 4/11/2006;113(14):1807-16.
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *EurHeart J.* 2008 1/2008;29(2):270-6.
5. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) Classification for a Phenotype-Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. *GlobHeart.* 2013 12/2013;8(4):355-82.
6. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *NatRevCardiol.* 2013 9/2013;10(9):531-47.
7. Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. *EurHeart J.* 2012 2/2012;33(3):296-304.
8. Lombardi R, Marian AJ. Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a disease of cardiac stem cells. *PediatrCardiol.* 2011 3/2011;32(3):360-5.
9. George AL, Jr. Molecular and genetic basis of sudden cardiac death. *JClinInvest.* 2013 1/2/2013;123(1):75-83.
10. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *CircRes.* 2017 9/15/2017;121(7):784-802.
11. Delva E, Tucker DK, Kowalczyk AP. The desmosome. *Cold Spring HarbPerspectBiol.* 2009 8/2009;1(2):a002543.
12. Delmar M, McKenna WJ. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: from gene to disease. *CircRes.* 2010 9/17/2010;107(6):700-14.
13. Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science.* 2000 8/11/2000;289(5481):950-3.
14. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet.* 2000 6/17/2000;355(9221):2119-24.

15. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *AmJHumGenet.* 2002 11/2002;71(5):1200-6.
16. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *NatGenet.* 2004 11/2004;36(11):1162-4.
17. van Tintelen JP, Entius MM, Bhuiyan ZA, Jongbloed R, Wiesfeld AC, Wilde AA, et al. Plakophilin-2 mutations are the major determinant of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation.* 2006 4/4/2006;113(13):1650-8.
18. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation.* 2006 3/7/2006;113(9):1171-9.
19. Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *AmJHumGenet.* 2006 11/2006;79(5):978-84.
20. Lombardi R. Genetics and sudden death. *CurrOpinCardiol.* 2013 5/2013;28(3):272-81.
21. Al-Jassar C, Bikker H, Overduin M, Chidgey M. Mechanistic basis of desmosome-targeted diseases. *JMolBiol.* 2013 11/1/2013;425(21):4006-22.
22. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *CardiovascRes.* 2005 2/1/2005;65(2):366-73.
23. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF, Connors S, French VM, Drenckhahn JD, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *AmJHumGenet.* 2008 4/2008;82(4):809-21.
24. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *HumMolGenet.* 2001 2/1/2001;10(3):189-94.
25. van R, I, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *JAmCollCardiol.* 2012 1/31/2012;59(5):493-500.
26. van R, I, Nannenberg EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *EurJHeart Fail.* 2013 4/2013;15(4):376-84.
27. van der Zwaag PA, van R, I, Asimaki A, Jongbloed JD, van Veldhuisen DJ, Wiesfeld AC, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *EurJHeart Fail.* 2012 11/2012;14(11):1199-207.
28. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *EurHeart J.* 2010 4/2010;31(7):806-14.

29. Dolmatova E, Mahida S, Ellinor PT, Lubitz SA. Genetic etiology and evaluation of sudden cardiac death. *CurrCardiolRep*. 2013 8/2013;15(8):389.
30. Sanbe A. Dilated cardiomyopathy: a disease of the myocardium. *BiolPharmBull*. 2013 2013;36(1):18-22.
31. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *JClinInvest*. 2013 1/2/2013;123(1):19-26.
32. Shaw T, Elliott P, McKenna WJ. Dilated cardiomyopathy: a genetically heterogeneous disease. *Lancet*. 2002 8/31/2002;360(9334):654-5.
33. Morales A, Hershberger RE. Genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. *CurrCardiolRep*. 2013 7/2013;15(7):375.
34. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *NEnglJMed*. 2012 2/16/2012;366(7):619-28.
35. Li D, Tapscoft T, Gonzalez O, Burch PE, Quinones MA, Zoghbi WA, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1999 8/3/1999;100(5):461-4.
36. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, Sanchez X, Faulkner G, Perles Z, et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *JAmCollCardiol*. 2003 12/3/2003;42(11):2014-27.
37. Mohapatra B, Jimenez S, Lin JH, Bowles KR, Coveler KJ, Marx JG, et al. Mutations in the muscle LIM protein and alpha-actinin-2 genes in dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis. *MolGenetMetab*. 2003 9/2003;80(1-2):207-15.
38. Dellefave L, McNally EM. The genetics of dilated cardiomyopathy. *CurrOpinCardiol*. 2010 5/2010;25(3):198-204.
39. Schmitt JP, Kamisago M, Asahi M, Li GH, Ahmad F, Mende U, et al. Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by a mutation in phospholamban. *Science*. 2003 2/28/2003;299(5611):1410-3.
40. Wang DW, Viswanathan PC, Balsler JR, George AL, Jr., Benson DW. Clinical, genetic, and biophysical characterization of SCN5A mutations associated with atrioventricular conduction block. *Circulation*. 2002 1/22/2002;105(3):341-6.
41. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013 1/19/2013;381(9862):242-55.
42. Ommen SR, Nishimura RA. Hypertrophic cardiomyopathy. *CurrProblCardiol*. 2004 5/2004;29(5):239-91.
43. Cambronero F, Marin F, Roldan V, Hernandez-Romero D, Valdes M, Lip GY. Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis. *EurHeart J*. 2009 1/2009;30(2):139-51.
44. Bonne G, Carrier L, Richard P, Hainque B, Schwartz K. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *CircRes*. 1998 9/21/1998;83(6):580-93.

45. Blanchard E, Seidman C, Seidman JG, LeWinter M, Maughan D. Altered crossbridge kinetics in the alphaMHC403/+ mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *CircRes*. 1999 3/5/1999;84(4):475-83.
46. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet*. 2003 5/2003;19(5):263-8.
47. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *CircRes*. 2017 9/15/2017;121(7):749-70.
48. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, Lai A, Amr A, Haas J, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *ClinResCardiol*. 2018 1/2018;107(1):30-41.
49. Daw EW, Chen SN, Czernuszewicz G, Lombardi R, Lu Y, Ma J, et al. Genome-wide mapping of modifier chromosomal loci for human hypertrophic cardiomyopathy. *HumMolGenet*. 2007 10/15/2007;16(20):2463-71.
50. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *JAmCollCardiol*. 2012 8/21/2012;60(8):705-15.
51. Ho CY, Lopez B, Coelho-Filho OR, Lakdawala NK, Cirino AL, Jarolim P, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *NEnglJMed*. 2010 8/5/2010;363(6):552-63.
52. Houle D, Govindaraju DR, Omholt S. Phenomics: the next challenge. *NatRevGenet*. 2010 12/2010;11(12):855-66.
53. Adams KF. Systems biology and heart failure: concepts, methods, and potential research applications. *Heart FailRev*. 2010 7/2010;15(4):371-98.
54. Piran S, Liu P, Morales A, Hershberger RE. Where genome meets phenome: rationale for integrating genetic and protein biomarkers in the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy and heart failure. *JAmCollCardiol*. 2012 7/24/2012;60(4):283-9.
55. Hohensinner PJ, Niessner A, Huber K, Weyand CM, Wojta J. Inflammation and cardiac outcome. *CurrOpinInfectDis*. 2011 6/2011;24(3):259-64.
56. Bartekova M, Radosinska J, Jelemensky M, Dhalla NS. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart FailRev*. 2018 9/2018;23(5):733-58.
57. Buzas K, Megyeri K, Hogye M, Csanady M, Bogats G, Mandi Y. Comparative study of the roles of cytokines and apoptosis in dilated and hypertrophic cardiomyopathies. *EurCytokine Netw*. 2004 1/2004;15(1):53-9.
58. Ma ZG, Yuan YP, Wu HM, Zhang X, Tang QZ. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis. *International journal of biological sciences*. 2018;14(12):1645-57. PubMed PMID: 30416379. Pubmed Central PMCID: 6216032.
59. Liu T, Song D, Dong J, Zhu P, Liu J, Liu W, et al. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure. *Frontiers in physiology*. 2017;8:238. PubMed PMID: 28484397. Pubmed Central PMCID: 5402617.

60. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *BiochemJ*. 2003 8/15/2003;374(Pt 1):1-20.
61. Fischer P, Hilfiker-Kleiner D. Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT axis. *Basic ResCardiol*. 2007 9/2007;102(5):393-411.
62. Fontes JA, Rose NR, Cihakova D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015 7/2015;74(1):62-8.
63. Podewski EK, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Morawietz H, Lichtenberg A, Wollert KC, et al. Alterations in Janus kinase (JAK)-signal transducers and activators of transcription (STAT) signaling in patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2003 2/18/2003;107(6):798-802.
64. Campian ME, Verberne HJ, Hardziyenka M, de Groot EA, van Moerkerken AF, van Eck-Smit BL, et al. Assessment of inflammation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *EurJNuclMedMolImaging*. 2010 11/2010;37(11):2079-85.
65. Empana JP, Jouven X, Canoui-Poitrine F, Luc G, Tafflet M, Haas B, et al. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *ArteriosclerThrombVascBiol*. 2010 10/2010;30(10):2047-52.
66. Funamoto M, Hishinuma S, Fujio Y, Matsuda Y, Kunisada K, Oh H, et al. Isolation and characterization of the murine cardiotrophin-1 gene: expression and norepinephrine-induced transcriptional activation. *JMolCell Cardiol*. 2000 7/2000;32(7):1275-84.
67. Freed DH, Cunnington RH, Dangerfield AL, Sutton JS, Dixon IM. Emerging evidence for the role of cardiotrophin-1 in cardiac repair in the infarcted heart. *CardiovascRes*. 2005 3/1/2005;65(4):782-92.
68. Calabro P, Limongelli G, Riegler L, Maddaloni V, Palmieri R, Golia E, et al. Novel insights into the role of cardiotrophin-1 in cardiovascular diseases. *JMolCell Cardiol*. 2009 2/2009;46(2):142-8.
69. Bristow MR, Long CS. Cardiotrophin-1 in heart failure. *Circulation*. 2002 9/17/2002;106(12):1430-2.
70. Pennica D, King KL, Shaw KJ, Luis E, Rullamas J, Luoh SM, et al. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *ProcNatlAcadSciUSA*. 1995 2/14/1995;92(4):1142-6.
71. Monserrat L, Lopez B, Gonzalez A, Hermida M, Fernandez X, Ortiz M, et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *EurHeart J*. 2011 1/2011;32(2):177-83.
72. Tian ZJ, Cui W, Li YJ, Hao YM, Du J, Liu F, et al. Different contributions of STAT3, ERK1/2, and PI3-K signaling to cardiomyocyte hypertrophy by cardiotrophin-1. *Acta PharmacolSin*. 2004 9/2004;25(9):1157-64.
73. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)-beta signaling in cardiac remodeling. *JMolCell Cardiol*. 2011 10/2011;51(4):600-6.

74. Rai V, Sharma P, Agrawal S, Agrawal DK. Relevance of mouse models of cardiac fibrosis and hypertrophy in cardiac research. *MolCell Biochem*. 2017 1/2017;424(1-2):123-45.
75. Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *NatRevImmunol*. 2007 6/2007;7(6):454-65.
76. Aggarwal BB, Kunnumakkara AB, Harikumar KB, Gupta SR, Tharakan ST, Koca C, et al. Signal transducer and activator of transcription-3, inflammation, and cancer: how intimate is the relationship? *AnnNYAcadSci*. 2009 8/2009;1171:59-76.
77. Babon JJ, Varghese LN, Nicola NA. Inhibition of IL-6 family cytokines by SOCS3. *SeminImmunol*. 2014 2/2014;26(1):13-9.
78. Kershaw NJ, Murphy JM, Lucet IS, Nicola NA, Babon JJ. Regulation of Janus kinases by SOCS proteins. *BiochemSocTrans*. 2013 8/2013;41(4):1042-7.
79. Terrell AM, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Wang M, Morrell ED, Meldrum DR. Jak/STAT/SOCS signaling circuits and associated cytokine-mediated inflammation and hypertrophy in the heart. *Shock*. 2006 9/2006;26(3):226-34.
80. Yasukawa H, Nagata T, Oba T, Imaizumi T. SOCS3: A novel therapeutic target for cardioprotection. *JAKSTAT*. 2012 10/1/2012;1(4):234-40.
81. Wang RX, Guo T, Li XR. BNP/NT-proBNP and cardiac pacing: a review. *Pacing ClinElectrophysiol*. 2009 6/2009;32(6):794-9.
82. Thaman R, Esteban MT, Barnes S, Gimeno JR, Mist B, Murphy R, et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels to predict exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *AmJCardiol*. 2006 8/15/2006;98(4):515-9.
83. Magga J, Sipola P, Vuolteenaho O, Risteli J, Jaaskelainen P, Peuhkurinen K, et al. Significance of plasma levels of N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide on left ventricular remodeling in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy attributable to the Asp175Asn mutation in the alpha-tropomyosin gene. *AmJCardiol*. 2008 4/15/2008;101(8):1185-90.
84. Weinberg EO. ST2 protein in heart disease: from discovery to mechanisms and prognostic value. *BiomarkMed*. 2009 10/2009;3(5):495-511.
85. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *NatRevDrug Discov*. 2008 10/2008;7(10):827-40.
86. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *JClinInvest*. 2007 6/2007;117(6):1538-49.
87. Bayes-Genis A, Gonzalez A, Lupon J. ST2 in Heart Failure. *CircHeart Fail*. 2018 12/2018;11(12):e005582.
88. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2016 Feb;106(2):145-52. PubMed PMID: 26761075. Pubmed Central PMCID: 4765013.
89. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal

- prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008 4/15/2008;117(15):1936-44.
90. Bartunek J, Vanderheyden M. Cardiac dyssynchrony in congestive heart failure and atrial fibrillation: integrating regularization and resynchronization. *JAmCollCardiol*. 2008 10/7/2008;52(15):1247-9.
 91. Pascual-Figal DA, Perez-Martinez MT, Asensio-Lopez MC, Sanchez-Mas J, Garcia-Garcia ME, Martinez CM, et al. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *CircHeart Fail*. 2018 12/2018;11(12):e005488.
 92. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *ClinChem*. 2008 4/2008;54(4):752-6.
 93. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *ProgCardiovascDis*. 2004 11/2004;47(3):159-76.
 94. Adamcova M, Popelova-Lencova O, Jirkovsky E, Simko F, Gersl V, Sterba M. Cardiac troponins-Translational biomarkers in cardiology: Theory and practice of cardiac troponin high-sensitivity assays. *Biofactors*. 2016 2/15/2016.
 95. Lippi G, Targher G, Franchini M, Plebani M. Genetic and biochemical heterogeneity of cardiac troponins: clinical and laboratory implications. *ClinChemLab Med*. 2009 2009;47(10):1183-94.
 96. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation*. 1999 4/6/1999;99(13):1671-7.
 97. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *NEnglJMed*. 2009 12/24/2009;361(26):2538-47.
 98. Moreno V, Hernandez-Romero D, Vilchez JA, Garcia-Honrubia A, Cambronero F, Casas T, et al. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *JCard Fail*. 2010 12/2010;16(12):950-6.
 99. Sato Y, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, Yamada T, et al. Measurements of cardiac troponin T in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2003 6/2003;89(6):659-60.
 100. Pop GA, Cramer E, Timmermans J, Bos H, Verheugt FW. Troponin I release at rest and after exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy and the effect of betablockade. *ArchCardiolMex*. 2006 10/2006;76(4):415-8.
 101. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Muller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *EurHeart JAcuteCardiovascCare*. 2018 9/2018;7(6):553-60.
 102. de JS, van Veen TA, de Bakker JM, Vos MA, van Rijen HV. Biomarkers of myocardial fibrosis. *JCardiovascPharmacol*. 2011 5/2011;57(5):522-35.

103. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart. *NatRevCardiol.* 2013 1/2013;10(1):15-26.
104. Lopez B, Gonzalez A, Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation.* 2010 4/13/2010;121(14):1645-54.
105. Eghbali M, Czaja MJ, Zeydel M, Weiner FR, Zern MA, Seifter S, et al. Collagen chain mRNAs in isolated heart cells from young and adult rats. *JMolCell Cardiol.* 1988 3/1988;20(3):267-76.
106. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol.* 2018 8/2018;68-69:490-506.
107. Brown JP. Bone turnover markers: Defining a therapeutic target. *ClinBiochem.* 2016 4/6/2016.
108. Lijnen PJ, Maharani T, Finahari N, Prihadi JS. Serum collagen markers and heart failure. *CardiovascHematolDisordDrug Targets.* 2012 9/2012;12(1):51-5.
109. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1). *MolGenetMetab.* 2000 9/2000;71(1-2):418-35.
110. Trivedi P, Risteli J, Risteli L, Hindmarsh PC, Brook CG, Mowat AP. Serum concentrations of the type I and III procollagen propeptides as biochemical markers of growth velocity in healthy infants and children and in children with growth disorders. *Pediatric research.* 1991 Sep;30(3):276-80. PubMed PMID: 1945568.
111. Eyre DR, Weis MA, Wu JJ. Advances in collagen cross-link analysis. *Methods.* 2008 5/2008;45(1):65-74.
112. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *EurHeart J.* 1999 1/1999;20(2):93-102.
113. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *EurHeart J.* 2014 8/7/2014;35(30):2010-20.
114. Bartekova M, Radosinska J, Jelemensky M, Dhalla NS. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart failure reviews.* 2018 Sep;23(5):733-58. PubMed PMID: 29862462.
115. Xu Y, Zhang Y, Ye J. IL-6: A Potential Role in Cardiac Metabolic Homeostasis. *International journal of molecular sciences.* 2018 Aug 21;19(9). PubMed PMID: 30134607. Pubmed Central PMCID: 6164544.
116. Lopez-Yoldi M, Moreno-Aliaga MJ, Bustos M. Cardiotrophin-1: A multifaceted cytokine. *Cytokine & growth factor reviews.* 2015 Oct;26(5):523-32. PubMed PMID: 26188636.
117. Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, Hogas M, Gaipov A, Kanbay M, et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. *Archives of medical science : AMS.* 2017 Jun;13(4):897-913. PubMed PMID: 28721158. Pubmed Central PMCID: 5507105.

118. Qawoq HD, Sobczak M, Szczesniak P, Pagorek P, Miskowicz D, Wierzbowska Drabik K, et al. Cardiotrophin as a prognostic factor in heart failure. *Minerva cardioangiologica*. 2019 Jun;67(3):258-60. PubMed PMID: 30724267.
119. Tsutamoto T, Asai S, Tanaka T, Sakai H, Nishiyama K, Fujii M, et al. Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2007 Oct;9(10):1032-7. PubMed PMID: 17766177.
120. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001 Nov 1;38(5):1485-90. PubMed PMID: 11691527.
121. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nature reviews Disease primers*. 2019 May 9;5(1):32. PubMed PMID: 31073128. Pubmed Central PMCID: 7096917.
122. Shi J, Wei L. Regulation of JAK/STAT signalling by SOCS in the myocardium. *Cardiovascular research*. 2012 Dec 1;96(3):345-7. PubMed PMID: 23090607.
123. Roberts AW, Robb L, Rakar S, Hartley L, Cluse L, Nicola NA, et al. Placental defects and embryonic lethality in mice lacking suppressor of cytokine signaling 3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001 Jul 31;98(16):9324-9. PubMed PMID: 11481489. Pubmed Central PMCID: 55419.
124. Yajima T, Murofushi Y, Zhou H, Park S, Housman J, Zhong ZH, et al. Absence of SOCS3 in the cardiomyocyte increases mortality in a gp130-dependent manner accompanied by contractile dysfunction and ventricular arrhythmias. *Circulation*. 2011 Dec 13;124(24):2690-701. PubMed PMID: 22082679. Pubmed Central PMCID: 3253669.
125. Coats CJ, Heywood WE, Mills K, Elliott PM. Current applications of biomarkers in cardiomyopathies. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2015;13(7):825-37. PubMed PMID: 26106935.
126. Mutlu B, Bayrak F, Kahveci G, Degertekin M, Eroglu E, Basaran Y. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict clinical course in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2006 Dec 1;98(11):1504-6. PubMed PMID: 17126659.
127. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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. *European heart journal*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200. PubMed PMID: 27206819.
128. Marrakchi S, Kammoun I, Bennour E, Laroussi L, Kachboura S. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Herz*. 2020 Feb;45(1):50-64. PubMed PMID: 29696341. Risikostratifizierung bei hypertropher Kardiomyopathie.
129. Biomarkers EXGo. Biomarkers in cardiology--part 1--in heart failure and specific cardiomyopathies. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2014 Dec;103(6):451-9. PubMed PMID: 25590924. Pubmed Central PMCID: 4290735.

130. Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, Critoph C, Gimeno J, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal*. 2013 Aug;34(32):2529-37. PubMed PMID: 23455360.
131. Pieroni M, Bellocci F, Sanna T, Verardo R, Ierardi C, Maseri A, et al. Increased brain natriuretic peptide secretion is a marker of disease progression in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of cardiac failure*. 2007 Jun;13(5):380-8. PubMed PMID: 17602985.
132. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 1998 Jun 1;81(11):1339-44. PubMed PMID: 9631972.
133. Binas D, Daniel H, Richter A, Ruppert V, Schluter KD, Schieffer B, et al. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure. *Open heart*. 2018;5(1):e000750. PubMed PMID: 29531765. Pubmed Central PMCID: 5845404.
134. Shah NN, Ayyadurai P, Saad M, Kosmas CE, Dogar MU, Patel U, et al. Galactin-3 and soluble ST2 as complementary tools to cardiac MRI for sudden cardiac death risk stratification in heart failure: A review. *JRSM cardiovascular disease*. 2020 Jan-Dec;9:2048004020957840. PubMed PMID: 33088496. Pubmed Central PMCID: 7545756.
135. Broch K, Leren IS, Saberniak J, Ueland T, Edvardsen T, Gullestad L, et al. Soluble ST2 is associated with disease severity in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2017 May - Jun;22(3-4):367-71. PubMed PMID: 28067540.
136. Lesizza P, Aleksova A, Ortis B, Beltrami AP, Giacca M, Sinagra G. Regenerative Medicine and Biomarkers for Dilated Cardiomyopathy. In: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, editors. *Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management*. Cham (CH)2019. p. 173-85.
137. Gawor M, Spiewak M, Janas J, Kozuch K, Wrobel A, Mazurkiewicz L, et al. The usefulness of sST2 and galectin-3 as novel biomarkers for better risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologia polska*. 2017;75(10):997-1004. PubMed PMID: 28612913.
138. Gawor M, Spiewak M, Kubik A, Wrobel A, Lutynska A, Marczak M, et al. Circulating biomarkers of hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by cardiac magnetic resonance. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2018 Nov;23(7):676-82. PubMed PMID: 29737871.
139. Song B, Yao B, Dang H, Dong R. Soluble ST2, Galectin-3 and clinical prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing ventricular septal myectomy: a correlation analysis. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2020 Apr;10(2):145-52. PubMed PMID: 32420094. Pubmed Central PMCID: 7225438.
140. Shomanova Z, Ohnewein B, Schernthaner C, Hofer K, Pogoda CA, Frommeyer G, et al. Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *Journal of clinical medicine*. 2020 Feb 20;9(2). PubMed PMID: 32093244. Pubmed Central PMCID: 7074455.

141. Martins D, Ovaert C, Khraiche D, Boddaert N, Bonnet D, Raimondi F. Myocardial inflammation detected by cardiac MRI in Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A paediatric case series. *International journal of cardiology*. 2018 Nov 15;271:81-6. PubMed PMID: 29885824.
142. Patrianakos AP, Protonotarios N, Nyktari E, Pagonidis K, Tsatsopoulou A, Parthenakis FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and troponin release. Myocarditis or the "hot phase" of the disease? *International journal of cardiology*. 2012 May 31;157(2):e26-8. PubMed PMID: 21962611.
143. Kubo T, Ochi Y, Baba Y, Sugiura K, Takahashi A, Hirota T, et al. Elevation of high-sensitivity cardiac troponin T and left ventricular remodelling in hypertrophic cardiomyopathy. *ESC heart failure*. 2020 Oct 12. PubMed PMID: 33047518. Pubmed Central PMCID: 7754740.
144. Ding Y, Wang Y, Zhang W, Jia Q, Wang X, Li Y, et al. Roles of Biomarkers in Myocardial Fibrosis. *Aging and disease*. 2020 Oct;11(5):1157-74. PubMed PMID: 33014530. Pubmed Central PMCID: 7505259.
145. de Jong S, van Veen TA, van Rijen HV, de Bakker JM. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2011 Jun;57(6):630-8. PubMed PMID: 21150449.
146. van der Voorn SM, Te Riele A, Basso C, Calkins H, Remme CA, van Veen TAB. Arrhythmogenic cardiomyopathy: pathogenesis, pro-arrhythmic remodelling, and novel approaches for risk stratification and therapy. *Cardiovascular research*. 2020 Jul 15;116(9):1571-84. PubMed PMID: 32246823. Pubmed Central PMCID: 7526754.
147. Yang C, Qiao S, Song Y, Liu Y, Tang Y, Deng L, et al. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2019 Nov - Dec;43:107150. PubMed PMID: 31639652.
148. Ferreira JP, Rossignol P, Pizard A, Machu JL, Collier T, Girerd N, et al. Potential spironolactone effects on collagen metabolism biomarkers in patients with uncontrolled blood pressure. *Heart*. 2019 Feb;105(4):307-14. PubMed PMID: 30121630.
149. Adamcova M, Baka T, Dolezelova E, Aziriova S, Krajcirovicova K, Karesova I, et al. Relations between markers of cardiac remodelling and left ventricular collagen in an isoproterenol-induced heart damage model. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2019 Feb;70(1). PubMed PMID: 31019126.
150. Ruiz-Ruiz FJ, Ruiz-Laiglesia FJ, Samperiz-Legarre P, Lasierra-Diaz P, Flamarique-Pascual A, Morales-Rull JL, et al. Propeptide of procollagen type I (PIP) and outcomes in decompensated heart failure. *European journal of internal medicine*. 2007 Mar;18(2):129-34. PubMed PMID: 17338965.
151. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, Prescott MF, Solomon SD, Swedberg K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 Feb 26;73(7):795-806. PubMed PMID: 30784673.

152. Zhang B, Li X, Chen C, Jiang W, Lu D, Liu Q, et al. Renal Denervation Effects on Myocardial Fibrosis and Ventricular Arrhythmias in Rats with Ischemic Cardiomyopathy. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2018;46(6):2471-9. PubMed PMID: 29742489.
153. Lombardi R, Betocchi S, Losi MA, Tocchetti CG, Aversa M, Miranda M, et al. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):1455-60. PubMed PMID: 12952838.
154. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, Mavrakakis HE, Arfanakis DA, Maliaraki NE, et al. Extracellular matrix alterations in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: biochemical assessment of collagen type-I turnover. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Jul 15;52(3):211-5. PubMed PMID: 18617070.
155. Morine KJ, Paruchuri V, Qiao X, Mohammad N, McGraw A, Yunis A, et al. Circulating multimarker profile of patients with symptomatic heart failure supports enhanced fibrotic degradation and decreased angiogenesis. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2016;21(1):91-7. PubMed PMID: 26667393. Pubmed Central PMCID: 4816665.
156. Nagao K, Inada T, Tamura A, Kajitani K, Shimamura K, Yukawa H, et al. Circulating markers of collagen types I, III, and IV in patients with dilated cardiomyopathy: relationships with myocardial collagen expression. *ESC heart failure*. 2018 Dec;5(6):1044-51. PubMed PMID: 30273997. Pubmed Central PMCID: 6301156.
157. Manhenke C, Orn S, Squire I, Radauceanu A, Alla F, Zannad F, et al. The prognostic value of circulating markers of collagen turnover after acute myocardial infarction. *International journal of cardiology*. 2011 Aug 4;150(3):277-82. PubMed PMID: 20493567.
158. Kitahara T, Takeishi Y, Arimoto T, Niizeki T, Koyama Y, Sasaki T, et al. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) predicts cardiac events in chronic heart failure patients with preserved left ventricular systolic function. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007 Jun;71(6):929-35. PubMed PMID: 17526992.