

ANTAGONISTAS ALDOSTERÓNICOS EN EL TRATAMIENTO DEL VENTRÍCULO DERECHO SISTÉMICO

ESTUDIO EVEDES: ENSAYO CLÍNICO
ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO
(FIS EC07/90112, NCT00703352)

Tesis doctoral presentada por Laura Dos Subirà

Para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA



Trabajo realizado bajo la dirección de los Doctores

JAUME CASALDÀLIGA FERRER Y M^a PILAR TORNOS MAS

Facultad de Medicina, UAB. Departamento de Medicina.

Barcelona, 2013.

Antagonistas aldosterónicos en el tratamiento del ventrículo derecho sistémico: EVEDES

DEDICATORIA

Als meus pares, Alfred i Roser, perquè heu fet l'esforç de donar-me una educació i perquè m'heu transmès valors tan importants com el sacrifici, l'honestedat i el respecte.

Antagonistas aldosterónicos en el tratamiento del ventrículo derecho sistémico: EVEDES

ÍNDICE

1.	AGRADECIMIENTOS	7
2.	ABREVIATURAS	9
3.	INTRODUCCIÓN	11
3.1	TGA y “switch auricular”: complicaciones	13
3.1.1	Arritmias	13
3.1.2	Complicaciones de las neoaurículas.....	16
3.1.3	Insuficiencia tricuspídea.	17
3.1.4	Hipertensión pulmonar.....	18
3.1.5	Obstrucción al tracto de salida de ventrículo izquierdo subpulmonar.....	19
3.1.6	Disfunción del ventrículo derecho sistémico: magnitud del problema.....	20
3.2	Evidencia científica en el tratamiento médico de la disfunción del ventrículo derecho sistémico.....	21
3.3	Papel de los antagonistas aldosterónicos.	24
3.4	El papel de la fibrosis miocárdica.	27
3.5	La fibrosis miocárdica en la patogénesis de la disfunción del ventrículo derecho sistémico.....	30
4	HIPOTESIS	33
5.	OBJETIVOS	35
6.	METODOS	37
6.1	Diseño	37
6.2	Población de estudio	37
6.3	Protocolo de estudio.....	38
6.4	Estudios de Cardio-Resonancia Magnética.....	40

6.5 Medidas de laboratorio.....	41
6.6 Ecocardiograma transtorácico.....	45
6.7 Ergometría con consumo de gases.....	45
6.8 Análisis estadístico.....	46
7. RESULTADOS.....	49
7.1 Hallazgos clínicos.....	51
7.2 Cardio-Resonancia Magnética.....	54
7.3 Marcadores neurohormonales y de metabolismo del colágeno.....	57
7.4 Ecocardiograma.....	64
7.5 Ergometría con consumo de gases.....	64
7.6 Electrocardiograma.....	65
8. DISCUSIÓN.....	69
8.1 Biomarcadores de metabolismo del colágeno y activación neurohormonal.....	70
8.2 Cardio-Resonancia Magnética.....	77
9. LIMITACIONES Y MÉRITOS DEL ESTUDIO.....	79
10. CONCLUSIONES.....	83
11. BIBLIOGRAFÍA.....	85
12. ANEXO. Producción científica.....	97

1. AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jaume Casaldàliga, mi maestro y amigo. Por abrirme los ojos y las puertas a las cardiopatías congénitas, un mundo entonces desconocido y maravilloso que actualmente vivo con auténtica pasión.

A mis compañeros por haberme ayudado a poder finalizar este proyecto, en especial a Asun por todas esas tardes que sacrificó en él y a Tonya por ser un apoyo constante en todos los aspectos.

A los pacientes que desinteresadamente participaron en el estudio. Ellos son el estímulo constante que nos impulsa a seguir trabajando e investigando.

Finalmente a Nacho. Porque siempre acabo necesitando tu consejo. Porque me comprendes, me soportas y me ayudas. Porque te comprendo, te soporto y te ayudo. Porque el camino que llevamos recorrido ha sido intenso, emocionante y gratificante y porque espero que el que nos queda por recorrer lo sea todavía más. Y porque nos emocionamos en igual medida con nuestro pequeño Víctor, el regalo más grande que me ha dado la vida.

Antagonistas aldosterónicos en el tratamiento del ventrículo derecho sistémico: EVEDES

2. ABREVIATURAS

BMC:	Biomarcadores de metabolismo del colágeno.
CC:	Cardiopatías congénitas.
CICP:	Propéptido C-terminal del Procolágeno I.
CRM:	Cardio-Resonancia Magnética.
DE:	Desviación estándar.
FAC:	Cambio fraccional de área.
FE:	Fracción de eyección.
ICTP:	Telopéptido C-terminal del Colágeno I.
IECAs:	Inhibidores del enzima conversor de angiotensina.
IVA:	Aceleración durante contracción isovolumétrica.
MMP:	Metaloproteinasas.
MMP-I:	Colagenasa.
MPI:	Índice de Tei.
NT-proANP:	Péptido Natriurético Auricular N-Terminal.
NT-proBNP:	Péptido Natriurético tipo B N-terminal.
NT-proMMPI:	Pro-Metaloproteinasa-1 N-terminal.
NYHA:	New York Heart Association.
RAA:	Renina-Angiotensina-Aldosterona.
SA:	“Switch” auricular.

SAM:	Movimiento sistólico anterior.
St:	Velocidad sistólica máxima por Doppler Tisular.
TAPSE:	Excusión sistólica de anillo tricuspídeo.
TGA:	Transposición de grandes arterias.
TIMP	Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas.
TIMP-1	Inhibidor Tisular de Metaloproteinasas 1.
VDS	Ventrículo derecho sistémico.

3. INTRODUCCIÓN

La transposición de grandes arterias (TGA) es la cardiopatía congénita (CC) cianosante más frecuente en el neonato. Supone el 5-7% del conjunto de CC y su incidencia se estima entorno a 20-30 por 100.000 recién nacidos vivos, con un claro predominio masculino (60-70%)¹. El desarrollo de técnicas quirúrgicas desde mediados del siglo pasado han hecho posible que en la actualidad más del 90% de los pacientes alcancen la vida adulta para una entidad que, a su libre evolución, supone la muerte en un 90% de los casos antes del primer año de vida.

La TGA se define por una concordancia aurículo-ventricular y una discordancia ventrículo-arterial, de manera que el ventrículo anatómicamente izquierdo está conectado con la arteria pulmonar y el ventrículo anatómicamente derecho está conectado con la arteria aorta (Figura 1A). Así, la sangre saturada de oxígeno procedente de las venas pulmonares pasa por la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo, de ahí a la arteria pulmonar y nuevamente a parénquima pulmonar mientras que la sangre desaturada procedente de las venas cavas pasa por aurícula derecha al ventrículo derecho y de ahí a la arteria aorta sin paso previo por parénquima pulmonar para realizar intercambio gaseoso. Esta situación implica una circulación en paralelo de sangre saturada y desaturada lo cual, en ausencia de una buena mezcla a nivel auricular, ventricular o arterial, es incompatible con la vida. La técnica quirúrgica empleada en la

actualidad, descrita en 1975 por Adib D. Jatene² y conocida como “switch arterial” consiste en conectar la arteria aorta con el ventrículo anatómicamente izquierdo y la arteria pulmonar con el ventrículo anatómicamente derecho, estableciendo de esta forma lo que llamamos una “reparación anatómica” (Figura 1C). Aunque no exenta de complicaciones a largo plazo, esta técnica ha reemplazado prácticamente en su totalidad a la técnica reparadora original que fue descrita inicialmente por Ake Senning en 1959³ y modificada poco después por William T. Mustard⁴. Esta técnica, conocida como “switch auricular (SA)”, consiste en dirigir (mediante la creación de unos colectores venosos o neoaurículas) el flujo procedente de las venas cavas hacia el ventrículo anatómicamente izquierdo que, a su vez, está conectado con la arteria pulmonar y el flujo de las venas pulmonares hacia el ventrículo anatómicamente derecho que, a su vez, está conectado con la arteria aorta (Figura 1B). De esta forma se consigue una “reparación fisiológica” que permite una circulación separada y en serie de sangre saturada y desaturada.

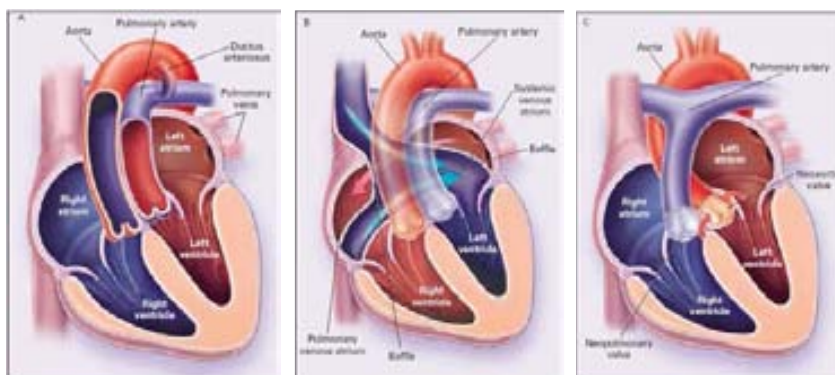


Figura 1: Transposición de las grandes arterias: A) anatomía nativa, B) reparación mediante “switch auricular”, C) reparación mediante “switch arterial”. Representaciones gráficas obtenidas de Brickner et al⁵.

3.1 TGA y “switch auricular”: complicaciones

Los motivos que llevaron a abandonar la técnica de la reparación fisiológica en favor de la reparación anatómica fueron varios.

3.1.1 Arritmias

Taquiarritmias supraventriculares

Debido a la extensa cirugía a nivel auricular, la presencia de taquiarritmias supraventriculares por reentrada es relativamente frecuente. En la serie de nuestro centro⁶, tras un seguimiento de

16.7± 5.6 años hasta un 13% de los pacientes desarrollaron algún tipo de taquiarritmia supraventricular, aunque series con períodos de seguimiento mayores reportan cifras cercanas al 50%⁷. Este tipo de arritmias constituyen el predictor de mortalidad más consistentemente documentado en las diferentes series^{6, 8-10}. Uno de los mecanismos por los que una taquiarritmia supraventricular puede derivar en muerte (frecuentemente muerte súbita) es el shock cardiogénico secundario a un deficiente llenado ventricular debido a la falta de compliancia de las neoaurículas, carentes de las propiedades elásticas del tejido auricular original. Por otro lado, estudios recientes en pacientes con SA portadores de desfibrilador implantable que recibieron terapia apropiada, han documentado taquiarritmias supraventriculares precediendo o coexistiendo con arritmias ventriculares¹¹.

Disfunción sinusal.

La disfunción sinusal es frecuente en la edad adulta. Hasta un 47% de los pacientes en la serie de nuestro centro presentaron disfunción sinusal tras un seguimiento medio de 16.7± 5.6 años⁶ aunque sólo el 12% de ellos requirió implantación de marcapasos definitivo. Otras series estiman una pérdida tardía de ritmo sinusal de aproximadamente 2.4% anual¹². En el origen de este trastorno subyace una lesión directa sobre el nodo sinusal y sistema de conducción auricular o sobre la arteria del nodo sinusal en relación

a cirugías con extensa resección de tejido auricular (algunas series han descrito una asociación de la disfunción sinusal con la técnica de Mustard o con la septectomía de Hanlon-Blalock ya que ambas técnicas implican mayor resección de tejido auricular). En algunos casos, esta incompetencia cronotropa puede contribuir a la deficiente capacidad de esfuerzo que muestran estos pacientes, aunque generalmente es bien tolerada.

Arritmias ventriculares y muerte súbita.

La muerte súbita representa la causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes^{6, 13}. Dentro de las cardiopatías congénitas, se estima una incidencia de 4.9 por 1000 pacientes/año, sólo por detrás de la estenosis aórtica y cinco veces superior a la tetralogía de Fallot¹⁴. No existen, sin embargo, estudios suficientemente robustos que permitan identificar aquellos pacientes con un perfil de riesgo que justifique la implantación de un desfibrilador en prevención primaria. Además, el valor de la inducibilidad de arritmias en el estudio electrofisiológico es muy pobre. Se ha estimado que la tasa anual de terapias apropiadas en prevención primaria (indicación por disfunción severa de ventrículo sistémico, clínica sincopal...) es del 0.5%, con una tasa de complicaciones tanto precoces como tardías derivadas de la implantación del aparato no despreciable, así como de terapias no apropiadas¹¹.

3.1.2 Complicaciones de las neaurículas.

Problemas obstructivos

La obstrucción del retorno venoso de cava inferior es infrecuente como también lo es la del retorno venoso pulmonar. La obstrucción del colector de vena cava superior es más frecuente, especialmente entre aquellos pacientes que han requerido la implantación de marcapasos y, sobre todo en aquellos portadores de varios cables endocavitarios (recambios sucesivos con extracción ineficaz del sistema antiguo)¹⁵. Todo ello es debido al limitado calibre de las neaurículas, sin que exista consenso sobre cuál es el diámetro crítico que contraindica la implantación de un electrodo endocavitario. Para evitar este tipo de complicaciones, algunos centros abogan por implantación de electrodos epicárdicos en todos los pacientes, aunque esta estrategia no está exenta de problemas (procedimiento más invasivo, umbrales de estimulación altos con el consiguiente agotamiento precoz del generador). Obstrucciones leves raramente provocan síntomas e incluso oclusiones totales de drenaje de vena cava superior pueden ser bien toleradas gracias al mecanismo compensador ejercido por el sistema acigos/hemiacigos dirigiendo el retorno venoso del hemicuerpo superior hacia la vena cava inferior a través del plexo paravertebral (en ocasiones las venas paravertebrales aparecen tan dilatadas que simulan masas). Sin embargo, ocasionalmente pueden aparecer síntomas

invalidantes que requieran tratamiento que generalmente se puede realizar de forma percutánea.

Comunicaciones entre las neaurículas (“baffle leaks”).

Sea porque los equipos de ecocardiografía actuales ofrecen una mejor definición de imagen o porque el paso del tiempo hace que aparezcan pequeñas fisuras en las zonas de sutura, cada vez se documentan con mayor frecuencia comunicaciones entre las neaurículas. La gran mayoría son de pequeño calibre con cortocircuito desde sistema venoso periférico a sistema venoso pulmonar, pero la dirección del cortocircuito puede invertirse en presencia de obstrucción, aunque sea ligera, del colector de cavas distal a la comunicación.

3.1.3 Insuficiencia tricuspídea.

Encontrar grados ligeros de insuficiencia tricuspídea (válvula auriculo-ventricular sistémica) es frecuente en estos pacientes. La particular disposición del tabique interventricular debido a la inversión de presiones entre ventrículos respecto a un corazón normal hace que la morfología del anillo tricuspídeo adopte una disposición tridimensional anómala que favorece la regurgitación. La insuficiencia valvular severa suele apreciarse en pacientes cuya

válvula ha sido lesionada durante la cirugía de reparación (generalmente TGA con comunicación interventricular asociada) o tras un episodio de endocarditis. En estos casos la cirugía de recambio valvular (la tasa de fracaso de la reparación valvular es muy alta) es aconsejable para evitar un deterioro progresivo de la función del ventrículo derecho sistémico¹⁶. Sin embargo, en la mayoría de los casos la insuficiencia valvular es fruto de una progresiva dilatación del anillo tricuspídeo debido a disfunción del ventrículo derecho sistémico y en esta situación, el recambio valvular no está indicado.

Algunos autores han observado que el aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo subpulmonar mediante cerclaje del tronco de arteria pulmonar provoca un cambio de configuración del tabique interventricular que reduce de forma sustancial la insuficiencia tricuspídea¹⁷. De todas formas, el uso de esta técnica como tratamiento de pacientes con dilatación y disfunción de ventrículo derecho sistémico (VDS) con insuficiencia tricuspídea severa es muy controvertido¹⁶.

3.1.4 Hipertensión pulmonar

La frecuencia estimada de esta complicación en la edad adulta es del 7%. Aquellos casos con una comunicación interventricular asociada, aquellos reparados más allá de los 2 años de edad y

aquellos en que el cateterismo postquirúrgico ya halló presiones ligeramente elevadas, están en especial riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar en el seguimiento¹⁸. En general se trata de una hipertensión pulmonar del grupo I¹⁹ pero es importante descartar estenosis del colector de venas pulmonares como causa de hipertensión pulmonar retrógrada (grupo II).

3.1.5 Obstrucción al tracto de salida de ventrículo izquierdo subpulmonar.

Existen distintos mecanismos por los que se puede producir una obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo subpulmonar: estenosis valvular pulmonar por válvula bicúspide, rodete fibroso subpulmonar y protrusión del septo interventricular desplazado por una mayor presión en el ventrículo derecho²⁰. Este último mecanismo se asocia generalmente a un movimiento sistólico anterior (SAM) de la válvula mitral que causa obstrucción. Puede llegar a generar gradientes muy elevados pero generalmente es bien tolerado porque el ventrículo que soporta estas presiones es un ventrículo morfológicamente izquierdo que desarrolla una masa ventricular igual a la que encontraríamos en un ventrículo izquierdo en su posición sistémica normal. Incluso se especula que la existencia de una obstrucción a la eyección del ventrículo subpulmonar puede tener consecuencias beneficiosas en la dinámica del ventrículo derecho sistémico similar a la observada cuando se realiza un cerclaje de la arteria pulmonar (ver apartado 3.1.3).

3.1.6 Disfunción del ventrículo derecho sistémico: magnitud del problema.

A pesar de tratarse de una técnica ya en desuso, en las consultas de CC del Adulto existe actualmente un número considerable de pacientes afectos de TGA que fueron sometidos a cirugía de SA durante su infancia. Aunque la mayoría de ellos gozan de una buena situación funcional^{6, 21}, el deterioro de la función del VDS es una realidad, si bien existen datos variables según las distintas series consultadas. El grupo de Toronto, con un seguimiento medio postquirúrgico de 26 ± 6 años, evaluó la función de VDS en 111 individuos mediante cardio-resonancia magnética (CRM) ($n = 81$) o radioisótopos ($n = 30$) observando que hasta el 45% de los pacientes mostraban una fracción de eyección (FE) $<40\%$ ²². Sin embargo, el grupo del Royal Brompton de Londres, otro de los centros de referencia en el manejo de adultos con CC, en una población de 36 pacientes evaluados mediante CRM tras un seguimiento postquirúrgico medio de 24 ± 6 observó una mediana de FE del 59% (rango intercuartílico 53-64%)²³. El único trabajo dirigido a evaluar el declive de la función ventricular en una misma cohorte de pacientes es el publicado por el grupo holandés²⁴. A pesar de que la técnica de imagen utilizada para el seguimiento de la función de VDS fue la valoración cualitativa por ecocardiograma, los autores observaron que, de una cohorte de 91 pacientes, el 69% presentaban una función sistólica conservada a una mediana de

seguimiento postquirúrgico de 14 años, mientras que esta cifra se reducía al 6% tras una mediana de 25 años de seguimiento.

Quizás lo más remarcable es que, al margen de las cifras de función ventricular ofrecidas por las distintas técnicas de imagen, la insuficiencia cardiaca clínica se presenta en una proporción no despreciable de estos pacientes (hasta en un 22% en la serie de Toronto publicada en 2001²⁵).

3.2 Evidencia científica en el tratamiento médico de la disfunción del ventrículo derecho sistémico.

El tratamiento médico de la disfunción sistólica del VDS tradicionalmente se ha basado en el arsenal terapéutico utilizado para la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sistémico. Sin embargo, la evidencia científica que subyace a esta práctica no es concluyente.

Los **betabloqueantes** han mostrado resultados favorables en 3 pequeños estudios. El primero de ellos²⁶ evaluó, de forma prospectiva pero no controlada, los efectos de carvedilol (50mg/día) durante 1 año en una cohorte de tan sólo 8 pacientes. A pesar del escaso tamaño de la muestra, los autores fueron capaces de detectar una mejoría significativa del volumen telediastólico (119 ± 31 vs. 112 ± 28 ml/m², $p=0.01$) y telesistólico (79 ± 17 vs. 65 ± 14 ml/m²,

$p=0.006$) así como de la FE (34 ± 6 vs. $42\pm 7\%$, $p=0.004$) de VDS medida por CRM, aunque no detectaron diferencias en el consumo máximo de oxígeno de la prueba de esfuerzo. El segundo estudio²⁷ evaluó de forma retrospectiva el efecto de dosis variables de dos tipos distintos de betabloqueantes (carvedilol y metoprolol) en un grupo de 31 pacientes, observando una mejoría significativa en la clase funcional tras 4 meses de tratamiento. Finalmente, un nuevo trabajo prospectivo pero no controlado²⁸ estudió el efecto de bisoprolol o carvedilol durante una media de 1 año en una cohorte de 14 pacientes. Nuevamente, a pesar del escaso número de participantes, los autores fueron capaces de detectar una mejoría significativa en la clase funcional, calidad de vida y función ventricular medida por radioisótopos (mediana 41%, rango 29–53% vs mediana 49%, rango 29–62%; $p = 0.031$). A pesar de estos resultados prometedores, no se han llevado a cabo hasta la fecha estudios controlados de mayor envergadura con betabloqueantes, quizás porque la población con SA presenta con cierta frecuencia (hasta el 47% en nuestra propia serie⁶) disfunción sinusal que, aunque generalmente bien tolerada, puede dificultar el tratamiento con este tipo de fármacos a dosis adecuadas. Por otro lado, hay que destacar el papel protector de los betabloqueantes frente a terapias apropiadas de desfibrilador en pacientes con VDS¹¹.

Los agentes moduladores del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) han tenido una mayor repercusión en cuanto a producción científica. Al margen de pequeños estudios

retrospectivos o no controlados²⁹⁻³¹ merece la pena destacar 3 ensayos clínicos aleatorizados. El primero de ellos³² se llevó a cabo con enalapril a dosis de 10mg al día en un grupo de 17 pacientes. Tras un año de seguimiento no se observaron cambios en los volúmenes ni en la función ventricular medidos por CRM. Por otro lado, el primer ensayo clínico multicéntrico realizado en esta población de pacientes³³ estudió el efecto de losartan a dosis de 100mg al día en una población de 29 pacientes. Con un diseño cruzado y tras 15 semanas de tratamiento, no se observaron diferencias significativas en el objetivo principal (consumo máximo de oxígeno en la ergometría con consumo de gases) ni en los niveles de marcadores neurohormonales. Cabe destacar que ambos estudios trataron pacientes fundamentalmente asintomáticos (clase funcional I de la New York Heart Association (NYHA) en 94% de los pacientes del estudio con enalapril y 93% del estudio con losartan) lo cual se reflejó en unos niveles de activación neurohormonal prácticamente normales (niveles basales de angiotensina II de 5.7 ± 4.9 pg/mL con 48% de los pacientes con niveles dentro de la normalidad) en el estudio con losartan. Recientemente se ha publicado el mayor ensayo clínico realizado hasta la fecha en la población de pacientes con VDS³⁴. Se trata también de un estudio multicéntrico en el que han participado 6 centros holandeses, que ha incluido un total de 88 pacientes randomizados a valsartan 320mg al día vs placebo durante un período de seguimiento de 3 años. Aunque al final del seguimiento no se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la variable de

resultado principal (FE medida por CRM), el grupo placebo experimentó un incremento de los volúmenes así como de la masa ventricular de forma significativa respecto al grupo tratado con valsartan que mantuvo unos valores estables (volumen telediastólico -15 mL, $P<0.01$; volumen telesistólico -17 mL, $P<0.01$; masa ventricular -8 g, $P=0.01$). Por otro lado, en el análisis de subgrupos los pacientes sintomáticos ($\text{NYHA}\geq 2$) del grupo placebo experimentaron un deterioro significativo de la FE ($36.9\pm 8.8\%$ versus $33.6\pm 7.5\%$, $P<0.01$) mientras que ésta no se modificó en el grupo valsartan ($33.4\pm 9.6\%$ versus $34.8\pm 10.9\%$, $P=0.46$) por lo que la diferencia entre grupos al final del seguimiento sí fue significativa (4.3% , $P=0.05$).

3.3 Papel de los antagonistas aldosterónicos.

A pesar de que las miradas de los expertos cada vez se dirigen más en esta dirección³⁵, hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio que evalúe los efectos de los fármacos antagonistas del último eslabón del eje RAA, la aldosterona.

Los efectos de la **aldosterona**, hormona segregada fundamentalmente por el córtex suprarrenal, se producen principalmente a nivel del túbulo distal donde induce la reabsorción de agua y sodio, provocando expansión del espacio extracelular³⁶.

Sin embargo, estudios experimentales han demostrado que además de los conocidos efectos a nivel renal sobre el balance hidroelectrolítico, la aldosterona ejerce su acción sobre otros tipos de células implicadas en fenómenos como la hipertrofia o la fibrosis intersticial. Los cardiomiocitos y los fibroblastos obtenidos de corazones humanos expresan receptores con alta afinidad por la aldosterona³⁷ y la estimulación de dichos receptores, así como aquellos localizados en células endoteliales, induce fibrosis miocárdica y vascular independiente de factores hemodinámicos³⁸⁻⁴⁴. Estudios experimentales en ratas³⁸ y cerdos⁴⁴ hipertensos han sugerido que la acción ejercida por la aldosterona en la matriz extracelular es más dependiente del efecto neurohormonal que de la propia sobrecarga de presión o grado de hipertrofia ventricular ya que el depósito de colágeno se halla incrementado en la misma magnitud en ambos ventrículos.

La **eplerenona** es un antagonista aldosterónico con bloqueo selectivo de los receptores mineralcorticoideos, sin efecto sobre los receptores glucocorticoideos, estrogénicos y androgénicos que minimiza la incidencia de ginecomastia, sangrado vaginal, disminución de la libido o impotencia, efectos secundarios relativamente frecuentes con el bloqueador no selectivo espirolactona. Estudios experimentales han demostrado no sólo que la eplerenona es capaz de prevenir el desarrollo de fibrosis miocárdica en modelos murinos de hipertensión^{45, 46} sino que también puede conseguir una regresión de la misma una vez ésta ya

se ha establecido⁴⁷. Ya en el ámbito de la investigación clínica, el 4-E Left Ventricular Hypertrophy Study⁴⁸, comparó la regresión de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes afectados de hipertensión arterial esencial tratados con enalapril, eplerenona o la combinación de ambos fármacos durante 9 meses. Se observó una reducción de la masa ventricular significativa y comparable en los pacientes tratados con enalapril o eplerenona, mientras que el grupo tratado con la combinación de ambos experimentó el mayor grado de reducción de masa ventricular. Podemos especular que esta disminución en la masa ventricular está en relación a una reducción de la fibrosis intersticial por lo comentado en los estudios experimentales y por lo observado en el estudio llevado a cabo por Izawa et al.⁴⁹ en que el tratamiento con 25mg de espironolactona durante 12 meses redujo la masa de fibrosis en las biopsias endomiocárdicas de 25 pacientes afectados de miocardiopatía dilatada.

En el estudio EPHEBUS⁵⁰, el uso de dosis bajas de eplerenona, junto con inhibidores del enzima conversor de Angiotensina (IECAs) y betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica de ventrículo izquierdo tras infarto agudo de miocardio, demostró una reducción en la mortalidad cuyo mecanismo se ha relacionado con los efectos antifibróticos y su impacto en la muerte súbita arritmogénica ya que se observó no sólo una reducción en la mortalidad de causa cardiovascular sino específicamente en la muerte súbita.

3.4 El papel de la fibrosis miocárdica.

El término “enfermedad miocárdica intersticial” fue acuñado por primera vez en 1989 por Weber⁵¹ en referencia a los cambios maladaptativos en el remodelado intersticial en respuesta a una carga hemodinámica alterada y/o daño miocárdico. Estos cambios, que incluyen activación de fibroblastos, formación de miofibroblastos, inflamación y expresión alterada de metaloproteinasas, en último término acaban produciendo fibrosis miocárdica⁵². En una primera fase, la fibrosis miocárdica ofrece una mayor resistencia a la tracción que reduce el riesgo de ruptura o dilatación ventricular. Sin embargo, a la larga estos cambios acaban provocando efectos deletéreos sobre la distensibilidad y la función diastólica debido al aumento de la rigidez miocárdica, ocasionando a su vez una limitación de la reserva coronaria y una mayor propensión a las arritmias. El interés suscitado por la fibrosis miocárdica ha tardado en llegar a la comunidad científica cardiológica pero en los últimos años se ha observado un incremento exponencial en el número de publicaciones que se centran en el intersticio miocárdico.

A modo de recordatorio (Figura 2), en el intersticio miocárdico encontramos 5 isoformas de colágeno: colágenos tipo I, III, IV, V y VI. El colágeno tipo I es la variedad más abundante representando el 80% del total. Se trata de la variedad que ofrece mayor resistencia a la tracción (comparable al acero) y representa el mayor

determinante de la rigidez miocárdica. El colágeno tipo III, que forma una fina red reticular y presenta características más elásticas, constituye el 10% y el resto de variedades (IV, V y VI) representan también un 10%⁵³. Las fibras de colágeno son sintetizadas por los fibroblastos y miofibroblastos en forma de molécula precursora que contiene un propéptido amino-terminal y otro carboxi-terminal. Una vez el procolágeno es segregado al espacio extracelular, unas proteinasas específicas se encargan de escindir los propéptidos terminales para que la molécula de triple hélice de colágeno ya madura se integre en la fibrilla en formación. Los propéptidos liberados alcanzan la circulación sanguínea donde pueden ser analizados y medidos. El Propéptido C-terminal del Procolágeno I (CICP) se encuentra en sangre en una relación estequiométrica 1:1 respecto al número de moléculas de colágeno tipo I producidas y puede considerarse un marcador fiable de síntesis de colágeno tipo I en presencia de función hepática conservada (eliminación hepática). En el caso del colágeno tipo III, la escisión de los propéptidos C-terminal y N-terminal no es completa en el momento de la formación de la fibra colágena, permaneciendo unidos a la fibra madura en cierta proporción y siendo también liberados durante la fase de degradación por lo que la relación estequiométrica es variable. La degradación de las fibras de colágeno está mediada por la familia de las metaloproteinasa (MMP) que, a su vez, se hallan inhibidas por inhibidores tisulares específicos (TIMP). La colagenasa intersticial (MMP-I), enzima con una alta especificidad por la degradación de colágeno fibrilar⁵⁴, degrada el colágeno tipo I

liberando un telopéptido carboxi-terminal (ICTP) que podemos hallar intacto en sangre con una relación estequiométrica de 1:1 respecto al número de moléculas de colágeno tipo I degradadas por lo que puede considerarse un marcador fiable de degradación de colágeno tipo I en presencia de función renal conservada (eliminación renal)^{53, 55}.

El interés suscitado por los biomarcadores de metabolismo del colágeno en los últimos años queda claramente ilustrado por la cantidad de referencias en PubMed en los últimos años. Una simple búsqueda del término “collagen turnover biomarkers” hace 20 años no alcanzaba las 500 citas, mientras que la misma búsqueda a día de hoy supera las 11.000. En los últimos años ha aparecido en escena otro marcador de fibrosis miocárdica llamado Galectina 3. Se trata de una proteína segregada por los macrófagos activados. Los fibroblastos miocárdicos presentan receptores para la galectina 3, provocando un aumento en la producción de colágeno miocárdico y consiguiente fibrosis intersticial y una activación del Transforming Growth Factor β .

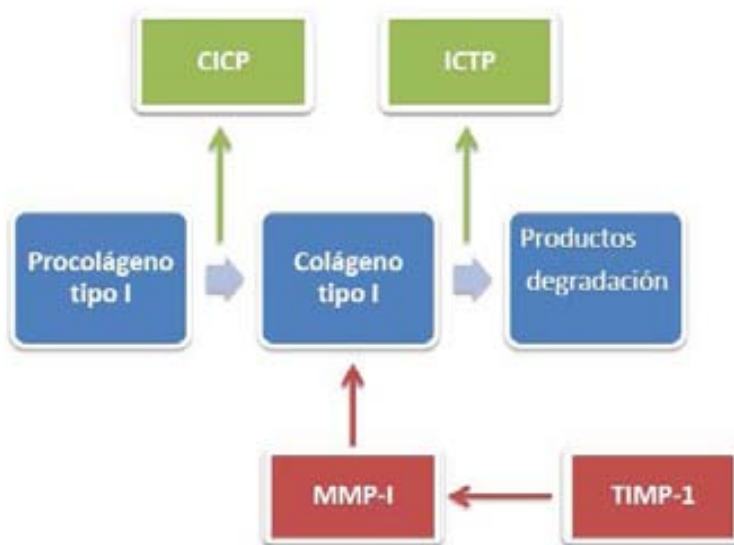


Figura 2. Esquema de la síntesis y degradación del colágeno tipo I.

CACP: Propéptido C-terminal de Procolágeno I, ICTP: Telopéptido C-terminal del colágeno I, MMP-1: Metaloproteinasa 1, TIMP-1: Inhibidor tisular de Metaloproteinasa 1.

3.5 La fibrosis miocárdica en la patogénesis de la disfunción del ventrículo derecho sistémico.

Aunque son varios los mecanismos que se barajan en la patogénesis de la disfunción de VDS, ésta no se ha estudiado en profundidad.

Por un lado, la estructura íntima del ventrículo derecho, con una compleja configuración tridimensional y una contracción casi peristáltica, parece menos favorable para afrontar un sistema de altas presiones como es la circulación sistémica⁵⁶. Aún así, se han reportado casos de VDS (concretamente pacientes con transposición congénitamente corregida de los grandes vasos) que mantienen buena función ventricular en la octava y novena décadas de la vida^{57, 58}. Por otro lado, existe el legado de la larga fase cianótica previa a la cirugía reparadora, así como de la deficiente protección miocárdica en la cirugía cardíaca de la época. Finalmente, en algunos estudios se ha documentado isquemia miocárdica que podría tener relación con la desproporción entre la masa miocárdica de un ventrículo sometido a presión sistémica frente a un sistema de arteria coronaria única⁵⁹. En cualquier caso, lo que sí resulta evidente es que estos ventrículos desarrollan una masa miocárdica que generalmente excede la que podemos esperar de un ventrículo sistémico morfológicamente izquierdo⁶⁰. Este exceso de masa ventricular sugiere una hipertrofia maladaptativa o un remodelado adverso ya que existe una correlación negativa entre el grado de hipertrofia y la fracción de eyección del VDS⁶¹. Estudios realizados con CRM sugieren la existencia de fibrosis miocárdica como sustrato de dicha hipertrofia maladaptativa ya que existe una relación clara entre la presencia de áreas de fibrosis o el grado de fibrosis intersticial y la hipertrofia ventricular y disfunción sistólica^{62, 63}. La presencia de fibrosis miocárdica valorada por CRM (realce tardío con gadolinio) se mostró, además, como

predictor de eventos clínicos (síncope o arritmias) en el seguimiento²³.

4 HIPOTESIS

Eplerenona (antagonista mineralcorticoideo específico) a dosis de 50mg/día y durante un período de 12 meses, puede disminuir la masa ventricular y la fibrosis miocárdica en pacientes con ventrículo derecho sistémico.

Antagonistas aldosterónicos en el tratamiento del ventrículo derecho sistémico: EVEDES

5. OBJETIVOS

-Primario: Reducción de la masa ventricular de VDS valorada por CRM.

-Secundarios:

- A. Fracción de eyección medida por CRM.
- B. Masa de fibrosis miocárdica medida por área de realce tardío de gadolinio por CRM.
- C. Perfil de biomarcadores de metabolismo del colágeno (BMC) y marcadores neurohormonales.
- D. Parámetros ecocardiográficos de función de VDS y parámetros de la ergometría con consumo de gases.

Antagonistas aldosterónicos en el tratamiento del ventrículo derecho sistémico: EVEDES

6. METODOS

6.1 Diseño

Ensayo clínico bicéntrico colaborativo, aleatorizado, con doble ciego y paralelo, comparando la intervención (eplerenona 50mg/día) con placebo.

6.2 Población de estudio

Este estudio se inició como un proyecto de colaboración entre las unidades de CC del adulto de los hospitales universitarios de Vall d'Hebron y Sant Pau. Durante el transcurso del estudio ambas unidades se fusionaron formando una única unidad de referencia en CC del adulto de nuestra comunidad autónoma.

Se **incluyeron** todos los pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de TGA que fueron reparados mediante SA en la infancia y que actualmente tienen un seguimiento activo en las consultas externas de la Unitat Integral de Cardiopaties Congènites de l'Adolescent i Adult de Vall d'Hebron i Sant Pau.

Los **criterios de exclusión** fueron:

1. Estar en tratamiento con antagonistas aldosterónicos durante los 6 meses previos al inicio del estudio.
2. Cifras de creatinina > 1.5 mg/dl o $K^+ > 5.0$ mmol/L en la analítica basal.
3. Hipersensibilidad a la medicación de estudio.
4. Embarazo o lactancia.
5. Imposibilidad de practicar CRM (claustrofobia, ser portador de marcapasos o desfibrilador automático implantable, etc.).
6. Estar en lista de trasplante cardiaco.
7. Esperanza de vida < 1 año.
8. Denegación de consentimiento informado.

En los participantes se excluyeron patologías que potencialmente pudieran alterar el metabolismo del colágeno como cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, enfermedad ósea metabólica, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad inflamatoria crónica, tratamiento activo con corticoides y cirugía reciente.

6.3 Protocolo de estudio

Basalmente se practicó una exploración física, electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, prueba de esfuerzo máxima con

consumo de gases, una CRM y test de laboratorio incluyendo marcadores neurohormonales y BMC. A continuación los pacientes fueron aleatorizados a recibir eplerenona (25mg al día) o placebo durante dos semanas tras lo cual, una vez excluidos efectos adversos e hiperpotasemia, la dosis de eplerenona se aumentó a un máximo de 50mg/día. La aleatorización se realizó en bloques de 10 (5 + 5) y se estratificó según tratamiento de base con IECAs. Los investigadores conocían la asignación del paciente a una u otra rama de tratamiento a través de una llamada telefónica al servicio de Farmacia.

Las visitas de seguimiento se programaron a las 2 y 4 semanas, tres meses y posteriormente cada tres meses hasta el final de seguimiento. La función renal y niveles de potasio se midieron una semana tras iniciar el tratamiento, en todas las visitas programadas y después de cada modificación de dosis. Al final del protocolo se repitieron todas las exploraciones realizadas en la visita basal. Si en algún momento del ensayo los niveles de potasio excedieron 5.5 mmol/L, la medicación de estudio se redujo a la mitad o se discontinuó temporalmente hasta alcanzar nuevamente unos niveles de potasio <5.5 mmol/L.

Además, se obtuvieron muestras de sangre de voluntarios sanos (n = 14) emparejados por edad y sexo para comparación de los niveles basales de marcadores neurohormonales y BMC.

6.4 Estudios de Cardio-Resonancia Magnética

Se practicó una CRM a todos los pacientes (equipo Siemens Avanto 1.5T, Erlangen, Alemania). Tras obtener los cortes localizadores habituales, se adquirieron en una secuencia *Steady-State Free-Precession* las imágenes de cine-RM para el estudio de función ventricular en cortes orientados sobre los ejes longitudinal horizontal (4 cámaras) y longitudinal vertical (2 cámaras) del ventrículo izquierdo y en múltiples cortes orientados sobre el eje transversal (grosor del corte 8mm/2mm espacio entre cortes) desde la unión atrio-ventricular hasta el ápex del ventrículo izquierdo. Para poder visualizar el drenaje venoso sistémico, se obtuvo una serie de imágenes en cine-RM en planos coronales oblicuos. Tras esto, se procedió a la inyección intravenosa de 0.1 mmol/Kg de Gadobutrol (Gadovist[®], Bayer Schering AG, Berlin, Alemania). A los 10 minutos de la administración de contraste se obtuvieron las imágenes para valorar la presencia de realce tardío mediante una secuencia 3D inversión-recuperación *Turbo Field Echo*. El tiempo de inversión se ajustó en cada paciente para anular la señal del miocardio normal (200-300 ms). Estas imágenes se adquirieron en múltiples planos del eje longitudinal y transversal del ventrículo izquierdo –utilizando la misma orientación que en los cine-RM del estudio de función ventricular- y también en una serie de cortes en el eje largo del ventrículo derecho.

Las imágenes de cine-RM y las de realce tardío se analizaron utilizando un software específico (Mass, MEDIS, Leiden, Holanda). Los bordes endocárdicos de ambos ventrículos se delinearon manualmente en la sístole y diástole de los cines en eje corto. Los bordes epicárdicos se delinearon en diástole para el ventrículo izquierdo y en sístole para el derecho. Para cada paciente se calculó la masa ventricular, volumen telesistólico y telediastólico, y fracción de eyección de ambos ventrículos. La presencia de realce tardío en el miocardio del ventrículo derecho o izquierdo fue valorada visualmente por dos observadores independientes, recogiendo su patrón de distribución y localización. La masa total de fibrosis miocárdica del ventrículo derecho, identificada mediante realce tardío, se calculó mediante planimetría de las áreas realzadas.

6.5 Medidas de laboratorio

Las muestras de plasma-heparina, plasma-EDTA y suero fueron recogidas en tubos de 10 ml en decúbito supino tras 30 minutos de descanso. Después de centrifugar la sangre, las alícuotas se congelaron a -80°C hasta su análisis. La **actividad de aldosterona** se analizó en suero mediante radioinmunoensayo en fase sólida (Aldosterone coat-a-count, *Siemens*. Berlin, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante. La **actividad renina** se cuantificó

en muestras de EDTA-plasma mediante un kit de radioinmunoensayo (GammaCoat, *DiaSorin*. Saluggia, Italia) según las instrucciones del fabricante. Brevemente, el plasma se mezcló con tampón de fenilmetilsulfonil fluoruro y maleato (pH 6.0). La mitad de la mezcla se mantuvo en un baño con hielo durante el ensayo, para usarse como referencia, mientras que la otra mitad se incubó durante 90 minutos a 37 °C para generar angiotensina I, que fue medida al final como producto de la actividad renina. El **Propéptido C-terminal del Procolágeno I (CICP)** se cuantificó en suero usando un inmunoensayo enzimático en sándwich (Microvue CICP EIA kit, *Quidel*. San Diego, EEUU) siguiendo las instrucciones del fabricante. En resumen, las muestras se diluyeron 1:12 y se añadieron a los pocillos recubiertos de anticuerpo de la placa microtituladora. Tras mantener la placa a temperatura ambiente durante 2 horas, se procedió al lavado de los pocillos y adición del anticuerpo anti-CICP para ser incubado durante 45 minutos. Tras un nuevo lavado, se incubó con un anticuerpo conjugado a enzima durante 45 minutos más. Posteriormente se volvieron a lavar los pocillos, añadiendo esta vez el sustrato del enzima que se incubó 30 minutos más. La absorbancia se leyó a 405 nm. La concentración del **Telopéptido C-terminal del Colágeno I (ICTP)** se determinó mediante un inmunoensayo enzimático competitivo en muestras de suero (UniQ ICTP EIA, *Orion Diagnostica*. Espoo, Finlandia) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se añadieron a los pocillos recubiertos de anticuerpo de la microplaca. Se añadió también el antisuero y un

anticuerpo conjugado a enzima y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después del lavado, se añadió el sustrato del enzima y se incubó durante 30 minutos más. La absorbancia se leyó a 405 nm. La concentración de **Galectina-3** se llevó a cabo en muestras de plasma heparinizadas mediante un kit de inmunoensayo enzimático en sándwich (Human Galectin-3, *R&D Systems*. Minneapolis, USA) según las instrucciones del fabricante. En resumen, se diluyeron las muestras 1:3, se distribuyeron en la placa microtituladora recubierta de anticuerpo y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras el lavado, se incubó el anticuerpo conjugado a enzima durante 2 horas. Se volvieron a lavar los pocillos y se añadió el sustrato del enzima e incubó durante 30 minutos más. La absorbancia se leyó a 450 nm. La concentración del **Péptido Natriurético Auricular N-Terminal (NT-proANP)** en muestras de plasma heparinizado se midió mediante un kit de inmunoensayo enzimático (proANP (1-98), *Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co.* Viena, Austria) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las muestras se distribuyeron en los pocillos recubiertos de anticuerpo de la microplaca y se incubaron durante 3 horas a temperatura ambiente con anticuerpo conjugado a enzima. Tras el lavado, se añadió el sustrato del enzima y se incubó durante 30 minutos más. La absorbancia se leyó a 450 nm. **El Péptido Natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP)** se cuantificó en muestras de plasma heparinizado mediante un ensayo electroquimioluminométrico (proBNP II, *Roche Diagnosis*. Babel, Suiza) de acuerdo a las

recomendaciones del fabricante. La concentración del **pro-Metaloproteinasa-1 N-terminal (NT-proMMP1)** en las muestras de plasma heparinizado se midió mediante un inmunoensayo enzimático en sándwich (ProMMP1, *R&D Systems*. Minneapolis, EEUU) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las muestras fueron diluidas en una proporción 1:2 para ser añadidas en las placas microtituladoras recubiertas de anticuerpo y incubadas durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se procedió a su lavado y posterior adición de anticuerpo conjugado a enzima. Tras una nueva incubación de 2 horas se procedió de nuevo a lavado y adición del sustrato del enzima con una incubación final de 30 minutos. La absorbancia se leyó a 450nm. La cantidad de **Inhibidor Tisular de Metaloproteinasas 1 (TIMP-1)** se midió en muestras de plasma-EDTA mediante un kit de inmunoensayo enzimático en sándwich (Human TIMP-1, *R&D Systems*. Minneapolis, EEUU) siguiendo las instrucciones del fabricante. Resumiendo, una dilución 1:300 de las muestras se distribuyó en la placa microtituladora recubierta de anticuerpo seguido de una incubación durante 2 horas a temperatura ambiente. Después del lavado se añadió anticuerpo conjugado a enzima que se mantuvo durante una hora más. Tras el lavado de los pocillos se añadió el sustrato del enzima, el cual fue incubado durante 30 minutos. La absorbancia se leyó a 450 nm.

6.6 Ecocardiograma transtorácico

El aparato utilizado para la práctica del ecocardiograma transtorácico fue un Vivid 7, GE Medical Systems (Horten, Noruega). Se obtuvieron planos paraesternal y apical en 2D, Doppler tisular pulsado y Doppler tisular color para análisis diferido en un software específico (EchoPAC, General Electric Vingmed Ultrasound). Se almacenaron registros de 3 ciclos cardiacos consecutivos en espiración no forzada y se calcularon los valores medios de todos los parámetros cuantitativos. La estimación de la función de VDS se realizó de forma ciega para los resultados de la CRM. Los estimadores cuantitativos fueron el cambio fraccional de área (FAC), desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE), índice de Tei calculado mediante Doppler convencional (MPI Doppler) y Doppler tisular (MPI DTI), velocidad sistólica máxima por Doppler Tisular (St) y aceleración miocárdica durante la contracción isovolumétrica (IVA) según descrito previamente⁶⁴⁻⁶⁶.

6.7 Ergometría con consumo de gases

La ergometría se realizó usando un tapiz rodante modelo Schiller STM-55/65 siguiendo un protocolo diseñado por el Servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y validado previamente. La velocidad inicial de 3 Km/h se mantuvo durante los

primeros 2 minutos y posteriormente se fue incrementando a razón de 0.3 Km/h por cada minuto sucesivo. La inclinación inicial fue cero, aumentando a 1.4% en el segundo estadio hasta un máximo de 12%. Se obtuvieron registros electrocardiográficos de doce derivaciones (CS-200) y medidas de presión arterial mediante un esfingomanómetro Riester de forma basal y al finalizar cada estadio. Los criterios para detener la prueba fueron ausencia de incremento de consumo de oxígeno, agotamiento físico o reiterada demanda por parte del paciente. Un consumo de oxígeno en meseta o un umbral ventilatorio en meseta en ausencia del primero fueron considerados criterio de máximo esfuerzo.

6.8 Análisis estadístico

El objetivo principal fue la diferencia entre ambos grupos en el cambio de masa de VDS del estudio CRM basal al de final de seguimiento. Los objetivos secundarios fueron la diferencia entre grupos en cambio en FE de VDS y masa de realce tardío de gadolinio, ambas medidas por CRM, y cambio en los niveles de marcadores neurohormonales y BMC.

Basándonos en el trabajo de Hornung et al.⁶¹, asumimos una media de masa de VDS basal de 97gr/m² (DE 25gr/m²). Considerando una reducción absoluta de masa de VDS de 15 gr/m² como

clínicamente relevante, necesitaríamos 39 pacientes por brazo terapéutico para detectar esta diferencia entre grupos como estadísticamente significativa considerando una hipótesis bilateral (error tipo I 0.05) con un poder estadístico del 80% (error tipo II 0.2). Asumiendo un 40% de sujetos elegibles con al menos un criterio de exclusión (incluyendo denegación de consentimiento informado) y un 10% de discontinuaciones de tratamiento, calculamos un número estimado de pacientes elegibles de 117.

Las variables cuantitativas están expresadas como media y desviación standard (DE) o como mediana y rango intercuartílico en aquellas variables en las que no se pudo demostrar una distribución normal. Las variables discretas están presentadas en números absolutos y porcentajes. Las diferencias entre ambos los grupos de tratamiento se analizaron usando la prueba de Chi-cuadrado, test de Mann-Whitney, test exacto de Fischer o de Pearson según fuera más apropiado. Las diferencias en variables cuantitativas entre los estudios basales y finales dentro de cada grupo de tratamiento se analizaron mediante el test de McNemar. La diferencia entre grupos en cuanto a la media de cambio entre estudios basales y finales se analizó mediante el test de Mantel-Haenzel. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar.

La diferencia en niveles basales de marcadores neurohormonales y BMC entre la población global de estudio y la población de controles sanos ($n = 14$) se calculó mediante el test de Mann-

Whitney. La correlación entre variables continuas se realizó mediante el test de Pearson.

Dado el potencial efecto de los IECAs en el perfil de BMC y la distribución no homogénea de pacientes recibiendo este tipo de tratamiento entre los dos grupos de estudio, se practicó un análisis de subgrupos excluyendo aquellos pacientes que recibían IECAs.

Todos los test se consideraron significativos para un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con un paquete estadístico V13 SPSS (Illinois, EEUU).

7. RESULTADOS

Durante los 18 meses de reclutamiento de pacientes, sólo 27 de la muestra total de 110 pacientes elegibles firmaron el consentimiento para participar (Figura 3). Este hecho llevó a la discontinuación del estudio por reclutamiento insuficiente. Además, un paciente retiró el consentimiento antes de ser randomizado por lo que finalmente 26 pacientes fueron aleatorizados a eplerenona ($n = 14$) o placebo ($n = 12$). En este sentido, el poder estadístico del estudio para detectar diferencias entre ambos grupos en el objetivo principal fue de tan sólo el 33%. A continuación se presentan los resultados clínicos, de CRM, bioquímicos y funcionales de estos pacientes.

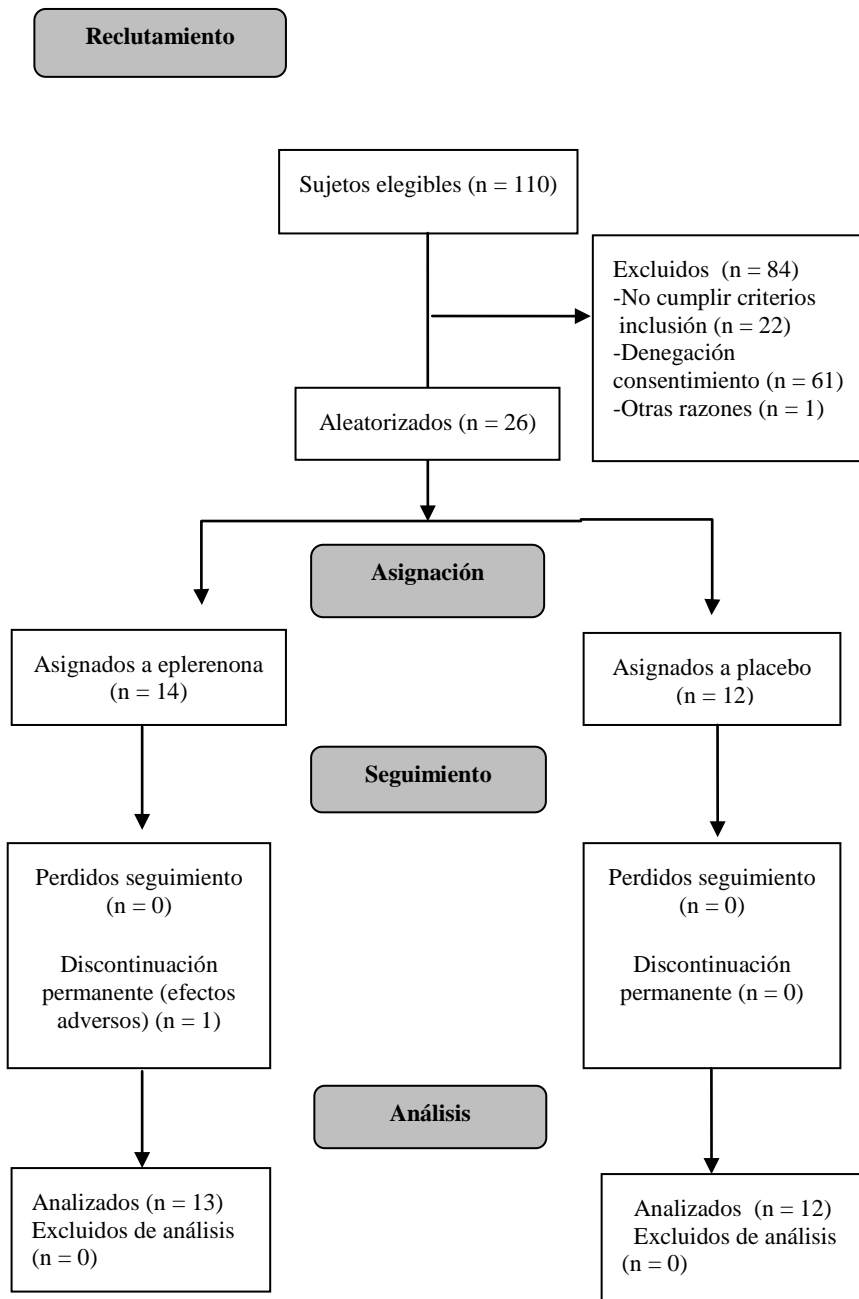


Figura 3. Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes.

7.1 Hallazgos clínicos

Tras dos semanas de tratamiento, un paciente del grupo eplerenona discontinuó definitivamente el tratamiento debido a sensación de inestabilidad cefálica sin documentación de alteraciones hemodinámicas o bioquímicas. No se registraron otras discontinuaciones de tratamiento por lo que un total de 25 pacientes completaron el estudio. Otros tres pacientes en el grupo eplerenona refirieron eventos adversos menores (palpitaciones, polaquiuria y prurito) sin requerir modificaciones en el tratamiento. No se documentaron eventos adversos en el grupo placebo.

La concentración de creatinina se mantuvo dentro de los límites de la normalidad durante todo el estudio en ambos grupos. En cuanto a hiperpotasemia, se registró un único caso en el grupo eplerenona que inicialmente se manejó con reducción de dosis del fármaco pero que finalmente obligó a completar el protocolo con dos semanas de antelación. Este paciente estaba tomando IECAs de forma concomitante y la hiperpotasemia (máx K^+ 6.1mmol/L) se resolvió tras retirar la medicación de estudio.

No se registraron modificaciones en la situación funcional basal en la mayoría de los participantes. Sólo un paciente, en el grupo placebo, experimentó un empeoramiento de clase funcional NYHA I a II.

En la Tabla 1 se presentan los datos demográficos y características basales de ambos grupos. Los sujetos participantes fueron predominantemente varones, intervenidos más frecuentemente con la técnica de Senning, generalmente en clase funcional I de la NYHA (n = 23, 88.5%) y sólo 5 de ellos (19%) estaban tomando otras medicaciones en el momento de ser incluidos en el estudio. Como era esperable de una población joven, la carga de factores de riesgo cardiovascular era escasa y sólo se registró un caso de hipertensión arterial y dos casos de tabaquismo. A pesar de la estratificación por tratamiento con IECAs, tras la randomización quedaron 3 pacientes tratados con IECAs en el grupo eplerenona (21.4%) y 1 paciente en el grupo placebo (8.3%).

Tabla 1. Datos demográficos y características basales.

	<i>Eplerenona</i> (n = 14)	<i>Placebo</i> (n = 12)	<i>Cohorte completa</i> (n = 26)	<i>Valor de P</i>
Edad, años	24.9 (4.3)	28.3 (6.1)	26.4 (5.4)	0.11
Sexo (femenino)	6 (42.9 %)	4 (33.3 %)	10 (38.5 %)	0.7
SC, m²	1.71 (0.16)	1.81 (0.24)	1.75 (0.2)	0.3
Tipo de cirugía (Mustard)	2 (14 %)	2 (17 %)	4 (15.4 %)	1.0
Anatomía Compleja⁶	2 (14 %)	1 (8 %)	3 (11.5 %)	1.0
Tratamiento de base				
Acenocumarol	0 (0 %)	1 (8 %)	1 (3.8 %)	0.46
IECAs	3 (21 %)	1 (8 %)	4 (15.4 %)	0.6
FRCV				
Hipertensión	0 (0 %)	1 (8 %)	1 (3.8 %)	0.46
Tabaquismo	0 (0 %)	2 (17 %)	2 (7.7 %)	0.2
NYHA				
I	12 (86 %)	11 (92 %)	23 (88.5 %)	1.0
II	2 (14 %)	1 (8 %)	3 (11.5 %)	
TAS	113.7 (8.7)	117 (10.9)	115.3 (9.8)	0.47
TAD	62.4 (56-76.1)	64.7 (56.2-88.6)	67.5 (65-71.25)	0.17

SC= Superficie Corporal, IECAs= Inhibidores del Enzima Conversor de Angiotensina, ARA II= Antagonistas del Receptor de Angiotensina II, FRCV= Factores de riesgo cardiovascular, NYHA= New York Heart Association, TAS= Tensión Arterial Sistólica, TAD= Tensión arterial diastólica.

7.2 Cardio-Resonancia Magnética

La Tabla 2 muestra las medidas basales de CRM y su evolución en ambos grupos durante el seguimiento. En general, la población de estudio mostró una función sistólica de VDS conservada ya que sólo en 7 pacientes (27%) la FE de VDS fue inferior al 50%. El realce tardío se apreció en 7 pacientes (27%) que mostraron una tendencia no significativa a una menor FE ($50.8 \pm 7.6\%$ vs $56.4 \pm 7\%$, $p = 0.09$) y una mayor masa ventricular ($65 \pm 17\text{g/m}^2$ vs $54 \pm 17\text{g/m}^2$, $p=0.16$) que el resto de la población. Se objetivaron dos patrones de realce tardío: 1. Realce focal de la pared libre del VDS (4/7) y 2. Realce focal en la parte inferior del septo interventricular en la unión entre ventrículo derecho e izquierdo (4/7), con un paciente mostrando extensión hacia la cara diafragmática. Ambos grupos fueron comparables en todos los parámetros excepto para la masa de realce tardío que fue mayor en el grupo eplerenona.

Después de un año de tratamiento, no se observó una diferencia significativa dentro de cada grupo ni entre grupos en ninguno de los parámetros de estudio (Figura 4 y Tabla 2).

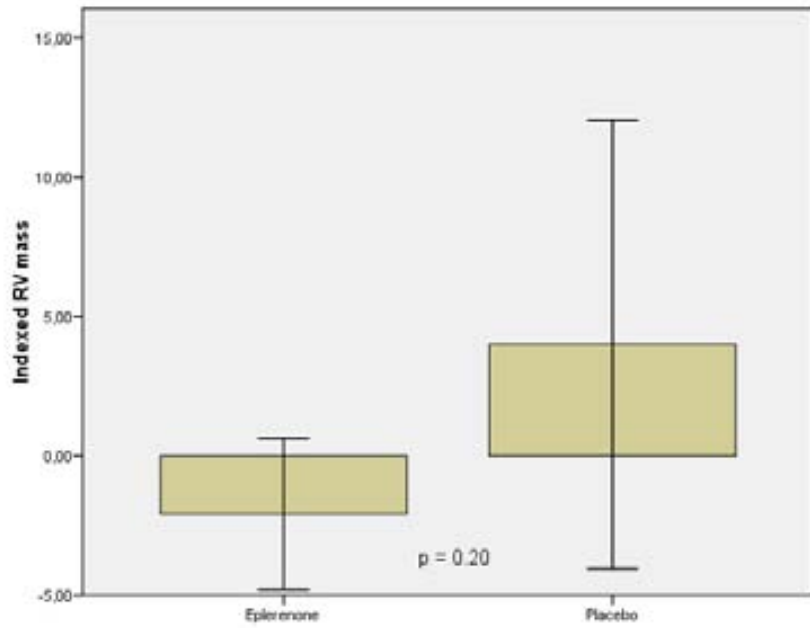


Figura 4. Cambio en masa corregida de ventrículo derecho sistémico respecto al basal en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 2. Características basales y de seguimiento de Cardio-Resonancia Magnética.

		<i>Eplerenona</i>	<i>Placebo</i>	<i>Valor de P</i>
		<i>(n = 14)</i>	<i>(n = 12)</i>	
VTDVD corregido (ml/m²)	Basal	101 (21)	101 (23)	
	Final	98 (22)	92 (26)	
	<i>Diferencia</i>	<i>-6.2 (17)</i>	<i>-5.6 (12)</i>	<i>0.78</i>
FEVD (%)	Basal	54.6 (8.4)	55.3 (6.6)	
	Final	53 (48.5-63)	54 (49-61)	
	<i>Diferencia</i>	<i>1.3 (6.5)</i>	<i>-0.2 (6.7)</i>	<i>0.23</i>
Masa miocárdica de VD corregida (g/m²)	Basal	59 (19)	55 (15)	
	Final	59 (19)	55 (15)	
	<i>Diferencia</i>	<i>-4 (1- -5.2)</i>	<i>4 (16- -6)</i>	<i>0.21</i>
VTDVI corregido (ml/m²)	Basal	66 (54-81.5)	59.5 (55.3-77)	
	Final	65 (12)	61 (14)	
	<i>Diferencia</i>	<i>-6.5 (9.6)</i>	<i>-4.6 (12.5)</i>	<i>0.42</i>
FEVI (%)	Basal	67.2 (7.2)	64.7 (7.7)	
	Final	66.2 (9.2)	68.9 (8.0)	
	<i>Diferencia</i>	<i>-0.9 (5.5)</i>	<i>5.2 (5.5)</i>	

VTDVD= Volumen telediastólico de ventrículo derecho, FEVD= Fracción de eyección de ventrículo derecho, VD= Ventrículo derecho, VTDVI= Volumen telediastólico de ventrículo izquierdo, FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

7.3 Marcadores neurohormonales y de metabolismo del colágeno

La Tabla 3 muestra los niveles basales de marcadores neurohormonales y BMC de la población de estudio y de 14 sujetos sanos emparejados por edad y sexo. Los valores de biomarcadores fueron comparables entre el grupo eplerenona y placebo excepto en NT-proMMP1 cuyos niveles basales se hallaban significativamente más elevados en el grupo eplerenona ($p = 0.05$).

Los niveles medios de NT-proBNP en la cohorte de pacientes fueron significativamente superiores a los del grupo de voluntarios sanos, mientras que los de NT-proANP fueron significativamente inferiores. Aún así, se apreció una correlación positiva entre los niveles de ambos marcadores neurohormonales ($r = 0.43$, $p = 0.002$). Por otro lado, sólo 3 pacientes (todos ellos bajo tratamiento con IECAs) mostraron niveles elevados de actividad de renina plasmática. Por lo que a aldosterona se refiere, no se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles. En cuanto a los BMC, las concentraciones de CICP y de ICTP en los sujetos de estudio fueron significativamente superiores a los controles sanos mientras que los niveles de galectina y de TIMP fueron significativamente menores. No se hallaron diferencias en los niveles de NT-proMMP1 entre pacientes y voluntarios sanos.

No se halló ninguna correlación entre los niveles de marcadores neurohormonales o BMC y las medidas de función, masa o volumen telediastólico del VDS por CRM. La presencia de realce tardío con gadolinio no mostró una asociación significativa con los niveles neurohormonales o de BMC.

Sin embargo, los niveles de galectina 3 se correlacionaron negativamente con varios parámetros de la ergometría con consumo de gases: consumo máximo de oxígeno ($r = -0.53$, $p = 0.005$), pulso de oxígeno ($r = -0.70$, $p < 0.001$) y duración de ejercicio ($r = -0.44$, $p = 0.025$). A su vez, los niveles de NT-proBNP mostraron una correlación negativa con la frecuencia cardíaca máxima alcanzada en la ergometría ($r = -0.47$, $p = 0.015$) y una correlación positiva con la eficiencia ventilatoria ($r = 0.5$, $p = 0.013$) (Figura 5).

Tabla 3. Niveles basales de marcadores neurohormonales y de metabolismo del colágeno (media (desviación estándar)).

	Población de estudio		Controles sanos		Valor de P
	Eplerenona (n=14)	Placebo (n=26)	Cohorte completa (n=26)	(n=14)	
NT-pro ANP (nmol/L)	1.1 (0.62)	1.73 (0.86)	1.39 (0.79)	1.96 (0.59)	0.022
NT-pro BNP (pg/mL)	99.9 (85.4-332.3)	221 (109.6-254.1)	160.1 (90.9-254.7)	30.3 (23.8)	<0.001
Actividad renina plasmática (µg/L/h) ^a	1.03 (0.60)	0.98 (0.75)	1.01 (0.65)	1.28 (0.69)	0.24
Aldosterona (pmol/L)	410 (336.3)	362.7 (287.7)	389.4 (310.1)	394.6 (274.9)	0.79
CICP (ng/ml)	286.3 (89.7)	244.5 (66.5)	267.0 (81.1)	144.3 (46.2)	<0.001
ICTP (µg/L)	4.72 (2.12)	4.45 (1.97)	4.59 (2.0)	1.76 (0.37)	<0.001
CICP/ICTP	71.1 (31.8)	67.2 (40.6)	69.3 (35.5)	84 (27.3)	0.15
NT-proMMP1 (ng/ml)	0.66 (0.47-0.83)	0.48 (0.37-0.61)	0.56 (0.41-0.75)	0.78 (0.5)	0.37
TIMP1 (ng/ml)	89 (25.5)	78.6 (17)	84.2 (22.2)	118.7 (28.9)	<0.001
Galectrina 3 (ng/ml)	5.25 (1.86)	5.27 (1.51)	5.26 (1.7)	6.86 (1.8)	0.003

NT-proANP = Péptido Natriurético Auricular N-Terminal, NT-proBNP = Péptido Natriurético tipo B N-terminal, CICP = Propéptido C-terminal del Procolágeno I,

ICTP = Telopéptido C-terminal del Colágeno I, NT-proMMP1 = pro-Metaloproteinasa-1 N-terminal, TIMP1 = Inhibidor Tisular de Metaloproteinasa 1. ^aExcluyendo pacientes en tratamiento con IECAs.

Tras un año de tratamiento, no se apreciaron variaciones significativas atribuibles a efecto del tratamiento en el perfil neurohormonal o de BMC, aunque se observó una tendencia a la reducción de CICP, NT-proMMP1, TIMP1 y galectina 3, así como a un menor incremento en ICTP en los pacientes tratados con eplerenona (Tabla 4). Tras excluir los pacientes tratados con IECAs (ya que su distribución no homogénea podría atenuar el efecto observado en el grupo eplerenona), se confirmó dicha tendencia y la disminución de NT-proMMP1 alcanzó significación estadística (-0.18 ± 0.21 vs -0.02 ± 0.12 , $p = 0.014$) (Figura 6).

Tabla 4. Cambio en marcadores neurohormonales y de metabolismo del colágeno respecto a determinación basal.

	Eplerenona (n=13)	Placebo (n = 12)	Valor de P
NT-pro ANP	0.39 (0.3)	0.22 (0.5)	0.47
NT-pro BNP	-20.8 (65.2)	-0.04 (67.6)	0.69
Actividad renina plasmática^a	0.07 (0.68)	0 (0.58)	0.66
Aldosterona	32.2 (386.6)	110.41 (272.8)	0.97
CICP	-25.3 (65.1)	-2.3 (55)	0.35
ICTP	0.31 (1.6)	0.83 (2.2)	0.23
CICP/ICTP	-18.2 (27)	-18.3 (39)	0.89
NT-proMMP1	-0.13 (0.2)	-0.04 (0.1)	0.09
TIMP1	-2.9 (37.2)	16.2 (27.6)	0.27
Galectrina 3	-0.02 (0.9)	0.72 (1.3)	0.17

NT-proANP = Péptido Natriurético Auricular N-Terminal, NT-proBNP = Péptido Natriurético tipo B N-terminal, CICP = Propéptido C-terminal del Procolágeno I, ICTP = Telopéptido C-terminal del Colágeno I, NT-proMMP1 = pro-Metaloproteinasa-1 N-terminal, TIMP1 = Inhibidor Tisular de Metaloproteinasas 1. ^aExcluyendo pacientes en tratamiento con IECAs.

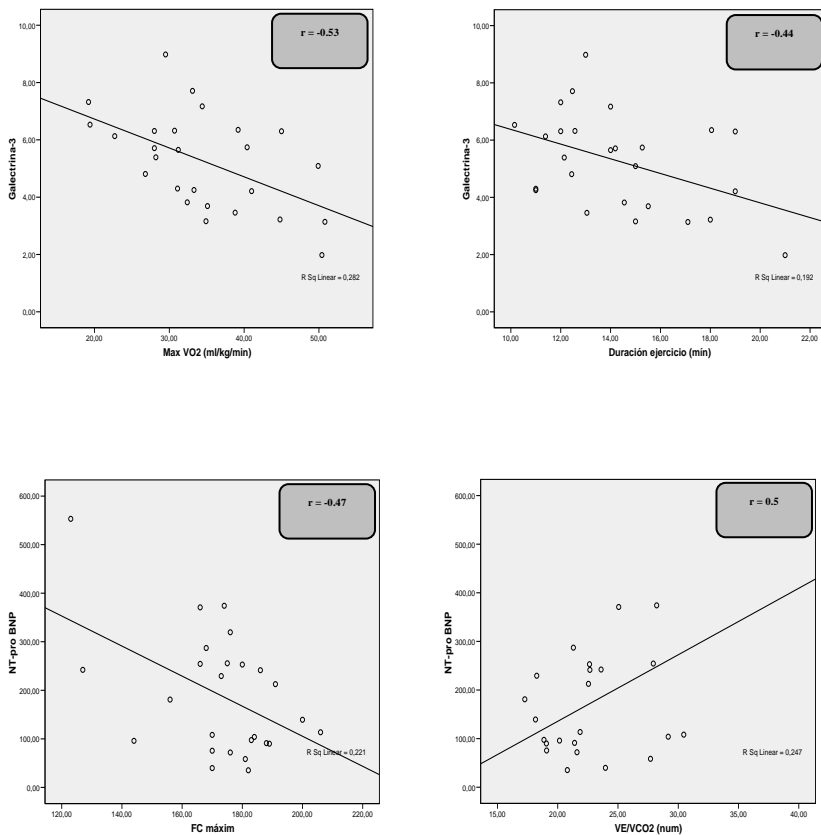


Figura 5. Correlación de los niveles basales de Galectina 3 y NT-proBNP con parámetros de la ergometría con consumo de gases (Máx VO₂= consumo máximo de oxígeno, NT-proBNP = Péptido Natriurético tipo B N-terminal, VE/VCO₂ = Eficiencia ventilatoria).

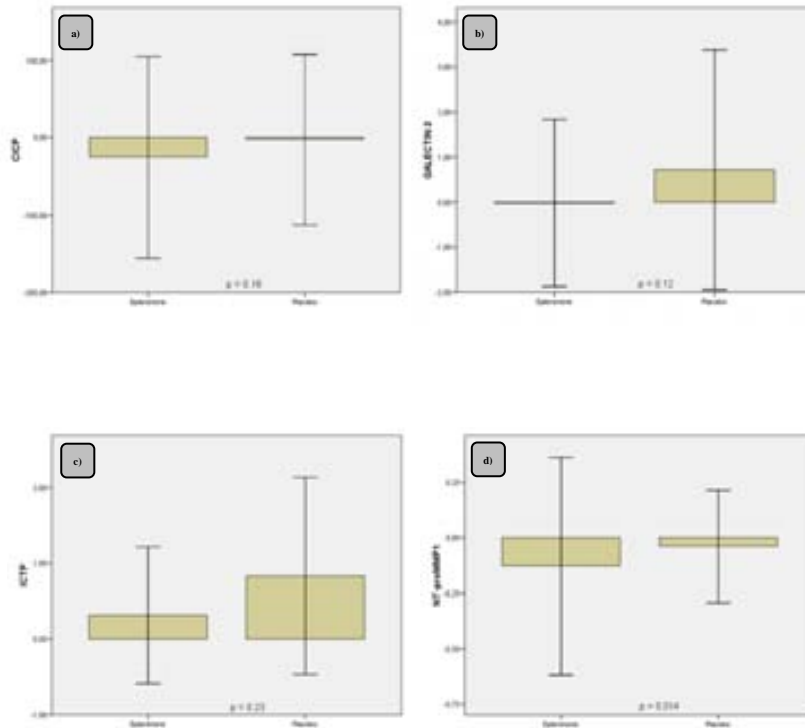


Figura 6. Diferencias entre grupos en cambio de niveles de biomarcadores de metabolismo de colágeno respecto al basal, excluyendo pacientes en tratamiento con IECAs: a) C1CP (Propéptido C-terminal del Procolágeno I), b) Galectina 3, c) ICTP (Telopéptido C-terminal del Colágeno I), d) NT-proMMP1 (pro-Metaloproteinasa-1 N-terminal).

7.4 Ecocardiograma

No se apreciaron lesiones residuales hemodinámicamente significativas en la población de estudio. Hallazgos como insuficiencia tricuspídea moderada (n = 2, 8%), pequeñas dehiscencias entre neoaurículas (n = 3, 11.5%), obstrucción subpulmonar (n = 5, 19%) con gradiente máximo ecocardiográfico de 50 ± 7 mmHg u obstrucción ligera y asintomática del colector de vena cava (n = 2, 8%) se distribuyeron homogéneamente entre ambos grupos. Los datos ecocardiográficos de función de VDS están recogidos en la Tabla 5. Después de un año de tratamiento, no se observaron diferencias significativas dentro de los grupos ni entre grupos en los parámetros ecocardiográficos de función del VDS.

7.5 Ergometría con consumo de gases.

Los parámetros basales de la ergometría están reflejados también en la Tabla 5. Los pacientes en el grupo eplerenona mostraron un consumo máximo de oxígeno y un pulso de oxígeno significativamente mayores que el grupo placebo.

Tras un año de tratamiento, no se apreció ningún cambio significativo respecto a las determinaciones basales en los

parámetros de la ergometría en ninguno de los grupos y la diferencia de cambio entre ambos grupos tampoco fue significativa.

7.6 Electrocardiograma

Todos los pacientes excepto uno (ritmo nodal $n = 1$, 4%) estaban en ritmo sinusal y la anchura del QRS basal fue de 96.15 ± 20 ms. La anchura de QRS mostró una correlación positiva con el volumen telediastólico corregido del VDS ($r = 0.62$, $p = 0.001$), masa corregida de VDS ($r = 0.57$, $p = 0.003$) y niveles de NT-proBNP ($r = 0.48$, $p = 0.014$) (Figura 7).

Después de 1 año de tratamiento, no se observó una diferencia significativa en anchura del QRS dentro de los grupos ni entre grupos.

Tabla 5. Parámetros basales de la ecocardiografía y la ergometría con consumo de gases.

	<i>Eplerenona</i> (n = 14)	<i>Placebo</i> (n = 12)	<i>Cohorte completa</i> (n = 26)
Ecocardiografía			
MPI DTI	0.48 (0.39-0.55)	0.43 (0.4-0.48)	0.43 (0.39-0.5)
MPI Doppler	0.43 (0.4-0.47)	0.45 (0.4-0.46)	0.45 (0.4-0.46)
TAPSE (mm)	14.9 (2.4)	15 (2.9)	14.9 (2.6)
IVA (m/s ²)	2.39 (0.9)	2.42 (0.6)	2.4 (0.8)
St (cm/sg)	95.9 (16.3)	95.9 (18.5)	95.9 (17)
Et (cm/sg)	109.9 (26.5)	101.5 (32.2)	106 (29)
At (cm/sg)	50.9 (18.5)	63.3 (22.8)	56.4 (21)
Cambio fracciona área (%)	33.6 (7.4)	37.5 (5.9)	35.4 (6.9)
Ergometría consumo de gases			
VO ₂ max (ml/kg/min)	36.6 (8.3)	32.2 (9.2)	34.6 (8.8)
% teórico VO ₂ max (%)	108.6 (23.7)	85.4 (23.9)*	97.9 (26.1)
Pulso O ₂ (ml/beat)	13.1 (3)	13.3 (4.3)	13.2 (3.5)
% teórico Pulso O ₂ (%)	100 (14)	84.7 (15.7)*	92.7 (16.4)
VE (l/min)	65.4 (16.6)	65.9 (23.6)	65.6 (19.6)
Duración ejercicio (minutos)	14.2 (2.5)	14.6 (3.3)	14.3 (2.9)
Frecuencia cardíaca máxima (lpm)	173.5 (19.7)	172.9 (19.3)	173.2 (19.1)
VE/VCO ₂	23.3 (5.2)	23.1 (4.1)	23.2 (4.6)

MPI DTI= Índice de Tei por Doppler Tisular, MPI Doppler= Índice de Tei por Doppler convencional, TAPSE= Desplazamiento sistólico de anillo tricúspideo, IVA= Aceleración durante contracción isovolumétrica, St= Velocidad sistólica máxima por Doppler Tisular, Et=Velocidad protodiastólica máxima por Doppler Tisular, At= velocidad telediastólica máxima por Doppler Tisular, VO₂ max= Consum máximo de oxígeno, VE= Volumen espiratorio, VE/VCO₂= Eficiencia ventilatoria. *p<0.05 entre grupos de tratamiento.

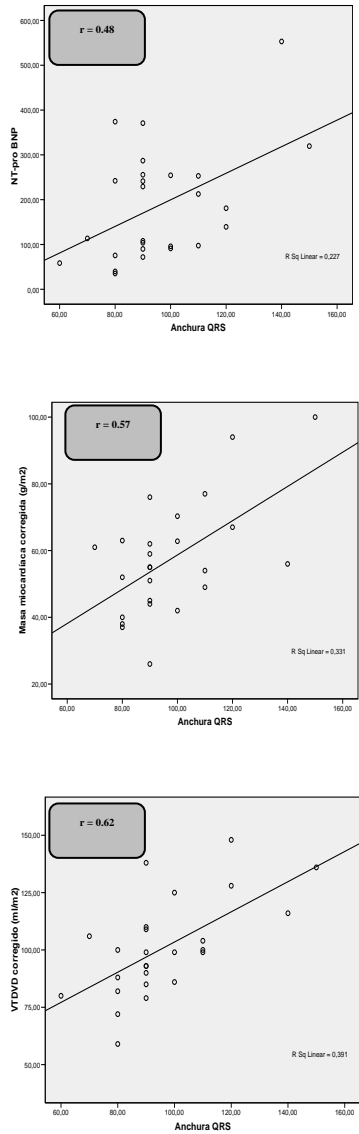


Figura 6. Correlación de la anchura de QRS basal con parámetros bioquímicos y de cardio-Resonancia Magnética (NT-proBNP = Péptido Natriurético tipo B N-terminal, VTVDV = Volumen telediastólico de ventrículo derecho).

Antagonistas aldosterónicos en el tratamiento del ventrículo derecho sistémico: EVEDES

8. DISCUSIÓN

A pesar de que este ensayo clínico debe ser considerado no concluyente en relación a su objetivo principal debido a insuficiente inclusión de pacientes, se trata del primero en evaluar el efecto de un antagonista aldosterónico en pacientes con VDS. En resumen, a pesar de que nuestra población con VDS, comparada con otras series, mostró globalmente una buena situación funcional y sólo un modesto grado de hipertrofia ventricular, presentó un patrón alterado de BMC y activación neurohormonal. En los 13 y 12 pacientes que completaron un año de tratamiento con eplerenona y placebo respectivamente, no se observó un efecto significativo sobre los parámetros de CRM, pero sí se detectó una tendencia a la mejoría del perfil de BMC.

En los últimos años, existe una evidencia creciente de que la fibrosis miocárdica puede ser uno de los sustratos fisiopatológicos de la disfunción del VDS³⁵. Se ha identificado en este tipo de pacientes mediante CRM y su presencia parece relacionarse con una peor función ventricular y mayor tasa de eventos en la evolución^{23, 62}. Por su parte, la aldosterona, una de las hormonas más ampliamente estudiadas en el remodelado y disfunción del ventrículo izquierdo sistémico, promueve la fibrosis miocárdica y vascular mediante la estimulación de receptores mineralcorticoideos en cardiomiocitos, fibroblastos y células endoteliales. Estudios experimentales han demostrado que, independientemente de la dosis

utilizada, el tratamiento con antagonistas aldosterónicos es capaz de reducir la fibrosis miocárdica^{39-41, 47, 49}. Como hemos señalado, el presente estudio es el primero que evalúa, en base a las propiedades antifibróticas de estos fármacos, el efecto de los antagonistas aldosterónicos en pacientes con VDS.

8.1 Biomarcadores de metabolismo del colágeno y activación neurohormonal.

8.1.1 Determinación basal.

De acuerdo con nuestros resultados, a pesar de tratarse de una cohorte con una masa ventricular sensiblemente inferior a la reportada en series previas (57 ± 17 g/m² en nuestra población frente a 83 g/m² en la serie de Babu Narayan et al²³, 85 ± 7 g/m² en la de Giardini et al⁶² y 97 ± 25 g/m² en la de Hornung et al⁶¹), nuestros pacientes con VDS muestran un patrón de activación neurohormonal y un perfil de BMC alterados. Tanto el marcador de síntesis (**CICP**) como el de degradación (**ICTP**) del colágeno tipo I están significativamente elevados respecto a los controles sanos, sin que la relación entre ambos esté aumentada. Esto sugiere una situación de metabolismo colágeno aumentado sin que, en cohorte pequeña de pacientes estables y generalmente asintomáticos como la nuestra, exista una acumulación neta de colágeno. Aún así, hay que destacar que el CICP se ha documentado elevado en pacientes

hipertensos, especialmente en aquellos que presentan severa fibrosis intersticial en la biopsia endomiocárdica⁶⁷. Más aún, los niveles elevados de CICP por sí solos se han propuesto como predictor de insuficiencia cardíaca en pacientes hipertensos con función sistólica conservada⁶⁸. Por su parte en un sub-estudio del ensayo clínico EPHEBUS⁶⁹ mostró que la combinación de niveles basales elevados de péptido natriurético cerebral (también presente en nuestra población) e ICTP se asoció a un riesgo aumentado de mortalidad de cualquier causa y del objetivo combinado de muerte cardiovascular y hospitalización en el seguimiento. Estos resultados se confirmaron en un estudio posterior en pacientes con insuficiencia cardíaca de diversas etiologías⁷⁰. En un reciente estudio realizado en población añosa, el ICTP fue reportado como predictor de insuficiencia cardíaca no solamente en individuos cardiopatas sino también en la población general⁷¹.

Por el contrario, la población con VDS mostró unos niveles significativamente menores de **NT-proANP** que los voluntarios sanos. Quizás la explicación a este hallazgo haya que buscarla en la escasez de tejido auricular sano remanente en este tipo de pacientes tras la extensa cirugía atrial a la que fueron sometidos en la infancia. Tal vez una razón similar, relacionada con la propia idiosincrasia del SA o a la presencia de un VDS, explique los niveles significativamente inferiores de **galectina 3** y **TIMP1** en la determinación basal, aunque los autores no pueden ofrecer una interpretación definitiva o documentada de este hallazgo.

Los niveles de **NT-proBNP** en la población de estudio fueron significativamente superiores a los de la población sana emparejada por edad y sexo. Tratándose de una cohorte de pacientes en buena situación funcional (88.5% clase funcional I NYHA), con función ventricular relativamente conservada (FE 54.9 % \pm 7.5) y no existiendo una correlación entre los niveles de NT-proBNP y la FE de VDS ($r = 0.053$, $p = 0.8$), podríamos interpretar estos niveles elevados de NT-proBNP en relación a un cierto grado de stress de pared en un estado pre-clínico de disfunción diastólica del VDS. El valor pronóstico del NT-proBNP en pacientes con cardiopatía adquirida está sobradamente establecido⁷². Su interpretación en pacientes con VDS es menos clara. La mayoría de los escasos trabajos que han estudiado los valores de NT-proBNP en esta población encuentran valores superiores a controles sanos, aún en ausencia de síntomas. Algunos de ellos han sido capaces de hallar una correlación negativa entre los niveles de NT-proBNP y la función sistólica de VDS o con el consumo máximo de oxígeno en la ergometría. En nuestro caso, se ha apreciado una correlación negativa entre los niveles de NT-proBNP y la frecuencia cardíaca máxima alcanzada en la ergometría y una correlación positiva con la eficiencia ventilatoria, parámetro éste último que se demostrado predictor de muerte o hospitalización por causa cardíaca en pacientes con TGA reparada con SA⁷³.

A pesar de una concentración significativamente elevada de NT-proBNP, nuestra población de estudio mostró unos niveles de

aldosterona y actividad de renina plasmática (excluyendo aquellos pacientes en tratamiento con IECAs) similares a los voluntarios sanos. La producción de aldosterona a nivel miocárdico es conocida desde los trabajos de Knox y Lockett en 1969⁷⁴. La concentración de aldosterona miocárdica se estima alrededor de 16nM, un valor 17 veces superior a la concentración media en plasma (0.93nM)⁵³ hasta el punto que se habla de un sistema intracardíaco de aldosterona. Además, en individuos con hipertensión resistente al tratamiento se ha visto una normalización de la presión arterial y reducción de la masa ventricular tras adición de espironolactona tanto en aquellos que presentaban basalmente niveles elevados de aldosterona como en aquellos que tenían niveles normales⁷⁵, quizás por actuación sobre este sistema intracardíaco de aldosterona. Sin embargo, creemos que la explicación más plausible para los niveles normales de aldosterona y renina hallados en nuestra serie es la buena situación clínica en que se encuentran los participantes en el estudio. Las concentraciones de aldosterona y actividad de renina plasmática son significativamente superiores en pacientes sintomáticos, tanto en pacientes con fallo ventricular izquierdo adquirido⁷⁶ como en la población con cardiopatías congénitas⁷⁷. En el estudio de Dore et al.³³ con un 93% de los pacientes en clase funcional I el perfil neurohormonal fue similar al nuestro (88.5% de pacientes en clase funcional I). A pesar de unos niveles de NT-proBNP elevados (257.7 ± 243.4 pg/mL), la concentración media de angiotensina II era casi normal. Más recientemente, en el ensayo clínico con valsartan³⁴ los pacientes

asintomáticos presentaban unos niveles de aldosterona plasmática normales mientras que aquellos en clase funcional NYHA ≥ 2 mostraban unos niveles significativamente superiores (0.40nmol/L vs 0.16 nmol/L, $p = 0.03$), siendo en este subgrupo en el que se detectó una diferencia significativa en el seguimiento en cuanto a la FE por CRM.

8.1.2 Efecto del tratamiento con Eplerenona.

Tras un año de tratamiento no se apreció un cambio significativo en los niveles basalmente aumentados de NT-proBNP, ni dentro de cada grupo ni entre grupos de tratamiento. Aunque se ha documentado una importante variabilidad intraindividual en las determinaciones de péptidos natriuréticos que podría explicar esta ausencia de resultado en una población de estudio tan pequeña⁷², la explicación más plausible sigue siendo la buena situación clínica de nuestra población de estudio, ya que en un reciente trabajo retrospectivo centrado exclusivamente en una población sintomática con VDS tratada con IECAs, Tutarel et al.³¹ hallaron una reducción significativa de los niveles de NT-proBNP. De nuevo, ni el trabajo de Dore et al.³³ ni el de van der Bom et al.³⁴ con un 93% y un 68% de pacientes en clase funcional I respectivamente, lograron una reducción de los niveles de NT-proBNP en el seguimiento aun partiendo de niveles basales patológicos.

Por otro lado, sí se documentó una tendencia a la reducción de niveles de CICP, NT-proMMP1, TIMP1 y galectina 3 y a un menor incremento de los niveles de ICTP en pacientes tratados con eplerenona respecto al grupo placebo. El sub-análisis excluyendo aquellos pacientes que recibían IECAs de forma concomitante confirmó esta tendencia y la disminución de NT-proMMP1 alcanzó significación estadística. La reducción de BMC en pacientes tratados con eplerenona ha sido previamente documentada en pacientes con ventrículo izquierdo sistémico. En el sub-estudio del ensayo clínico EPHEBUS previamente comentado⁶⁹ (en el que la adición de eplerenona al tratamiento estándar redujo la mortalidad y morbilidad en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda y fallo cardiaco), los niveles del péptido N-terminal del procolágeno I y III disminuyeron significativamente a partir de los 6 meses de tratamiento en el brazo eplerenona. En un estudio más reciente, Deswal et al.⁷⁸ encontraron una reducción del péptido N-terminal del procolágeno I y de ICTP junto con una mejoría en los parámetros ecocardiográficos de función diastólica en un grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada tratados con eplerenona. En cuanto a la expresión miocárdica de MMP1, se halla alterada en pacientes con enfermedades cardiacas asociadas tanto a fibrosis (p.ej. estenosis aórtica) como a pérdida de soporte colágeno (p.ej. miocardiopatía dilatada idiopática o cardiopatía isquémica)⁵⁵. Los niveles plasmáticos de MMP1 se correlacionan directamente con las dimensiones del ventrículo izquierdo sistémico e inversamente con

su fracción de eyección en una población de pacientes hipertensos con disfunción sistólica⁷⁹. Aunque se trata de un ámbito de intensa investigación, parece que en estadios iniciales de sobrecarga de presión existe una inhibición de las metaloproteinasas que favorece la acumulación de matriz extracelular y la fibrosis. Sin embargo, en fases avanzadas se produce un aumento de metaloproteinasas que lleva a degradación de la matriz extracelular (particularmente de la matriz de colágeno encargada de dar soporte, alineamiento geométrico y coordinación en la contracción de fascículos adyacentes de cardiomiocitos) con la consiguiente dilatación ventricular y disfunción sistólica^{54, 79}. En un reciente estudio, concentraciones elevadas de MMP1 y ICTP se asociaron a un elevado riesgo de terapias apropiadas en pacientes portadores de desfibrilador automático implantable con miocardiopatía dilatada de base⁸⁰. Por otro lado, en un modelo animal de ratones hipertensos, se ha reportado una atenuación de la dilatación y disfunción ventricular mediante inhibición de metaloproteinasas⁸¹.

La cuestión de si esta reducción de los BMC puede considerarse una herramienta para guiar el tratamiento médico o incluso un objetivo terapéutico en sí, es absolutamente discutible. Es más, toda la literatura previamente referenciada se basa en pacientes con ventrículo sistémico de morfología izquierda. Si toda esta evidencia se puede aplicar a la situación en la que el ventrículo sistémico es de morfología derecha es meramente especulativo ya que, hasta allá donde estos autores han podido saber, este es el primer estudio que

evalúa el perfil de BMC en pacientes con VDS o incluso en la población con CC en general.

8.2 Cardio-Resonancia Magnética

Tras un año de tratamiento, los estudios de CRM mostraron una tendencia no significativa a la reducción de masa ventricular y mejoría de la función en el grupo eplerenona. Debido a la falta de potencia estadística del estudio por insuficiente inclusión de pacientes, la magnitud real del efecto de la eplerenona en pacientes con VDS podría estar infraestimada. Por otro lado y como ya se ha comentado previamente, la buena situación de los sujetos participantes en nuestro estudio podría influir en los resultados obtenidos. De hecho, comparada con otras series nuestra población goza de una mejor clase funcional^{22, 24}, consumo máximo de oxígeno en la ergometría^{62, 73}, fracción de eyección^{22, 62} y menor grado de hipertrofia^{23, 61, 62}. Además, la medida de masa ventricular quizás no sea un parámetro suficientemente preciso para detectar cambios atribuibles al tratamiento en una cohorte pequeña con sólo un modesto grado de hipertrofia ventricular. Sin duda, hubiera sido más preciso cuantificar un índice de fibrosis como proponen Broberg et al⁶³ pero, desgraciadamente, esta técnica no estaba a nuestro alcance en el momento en que el estudio fue diseñado y no se pudo aplicar de forma retrospectiva a los registros obtenidos.

Antagonistas aldosterónicos en el tratamiento del ventrículo derecho sistémico: EVEDES

9. LIMITACIONES Y MÉRITOS DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio ha sido la **baja inclusión de pacientes**. Esto ha llevado a la discontinuación del estudio y ha condicionado que los resultados no puedan considerarse concluyentes debido a baja potencia estadística. El motivo fundamental para esta baja inclusión ha sido la denegación de consentimiento informado (Figura 3). A pesar de tratarse de pacientes con una patología crónica y, por tanto, con una importante transferencia con su facultativo especialista, el nuestro no es un caso aislado de participación por debajo de las expectativas. En el mayor ensayo clínico practicado en esta cohorte de pacientes y publicado recientemente, van der Boom et al³⁴ identificaron un total de 323 pacientes candidatos a participar en el estudio, el 58.5% de los cuales denegaron el consentimiento informado (55.4% en nuestra serie). Los autores aducen como posible causa el hecho de que se trata de pacientes jóvenes, habitualmente sin tratamiento y que no se ven a sí mismos como “pacientes” puesto que, generalmente, se hallan en buena situación clínica. A esto habría que añadir que, aún tratándose de individuos adultos, gran parte de nuestros pacientes están todavía bajo la tutela moral de sus progenitores que, tras ver a sus hijos superar una dura infancia, no aprueban su participación en proyectos experimentales que pudieran malbaratar el buen resultado conseguido. Por último, y a pesar de nuestros intentos por minimizar el impacto de las visitas del estudio

sobre la vida laboral de los participantes, se trata de un colectivo frágil en el cual el absentismo laboral puede ser determinante en su continuidad dada la inestable situación económica actual.

La otra gran limitación del estudio, como se ha venido comentando en el apartado de discusión, es la **buena situación clínica** de nuestra cohorte que limita su validez externa y probablemente penaliza la magnitud de los resultados. Es posible que algunos de los criterios de exclusión hayan llevado a una población excesivamente seleccionada. Por un lado, es conocido que los pacientes con VDS estimulados con marcapasos (uno de los criterios de exclusión del estudio por no poder realizar CRM) presentan una peor función ventricular, capacidad de esfuerzo y clase funcional⁸². Por otra parte, en ausencia de fármacos avalados por la evidencia científica para el tratamiento de los pacientes con fallo del VDS, los profesionales al cargo de este colectivo tenemos tendencia a utilizar el arsenal terapéutico habitualmente utilizado en el fallo del ventrículo izquierdo sistémico. Es por ello que los pacientes más deteriorados recibían ya tratamiento con antagonistas aldosterónicos y a ninguno de ellos se le suspendió el tratamiento durante 6 meses, como hubiera sido preceptivo en caso de inclusión en el estudio.

Finalmente, la presencia de fibrosis miocárdica en nuestra población se basa en estudios de CRM realizada en esta cohorte de pacientes por parte de otros grupos^{23, 62, 63}. Sin embargo, aunque en nuestro estudio se ha documentado realce tardío de gadolinio en una

proporción de pacientes, no disponemos de **evidencia histológica** de fibrosis miocárdica que avale nuestra hipótesis.

A pesar de que este ensayo clínico debe considerarse no concluyente en cuanto a su objetivo primario debido a insuficiente inclusión de pacientes (el poder estadístico del estudio para detectar diferencias en el objetivo primario fue de tan sólo 33%), es el primero en evaluar el efecto de un antagonista aldosterónico en pacientes con VDS. Podría considerarse, por tanto, un estudio piloto ya que varios de los resultados del mismo pueden ser útiles para orientar futuras investigaciones.

El estudio presenta además puntos fuertes destacables. Se realizó una exhaustiva evaluación bioquímica y de función de VDS siguiendo un sistemático protocolo de estudio. Por otro lado, se incluyó una cohorte de voluntarios sanos emparejados por edad y sexo para comparación de los resultados de marcadores neurohormonales y BMC para poner en perspectiva unos hallazgos hasta la fecha inéditos en la población con VDS en particular y de cardiopatías congénitas en general.

Antagonistas aldosterónicos en el tratamiento del ventrículo derecho sistémico: EVEDES

10. CONCLUSIONES

A pesar de gozar de una buena situación funcional, nuestra cohorte de pacientes con ventrículo derecho sistémico presenta un perfil de activación neurohormonal y de metabolismo del colágeno alterados. Aunque el pequeño tamaño de la muestra impide llegar a resultados concluyentes, los hallazgos del estudio sugieren que el tratamiento con eplerenona tiende a normalizar el perfil de biomarcadores de metabolismo del colágeno en la población con ventrículo derecho sistémico. Sin embargo, necesitaríamos estudios más extensos y que incluyeran población más deteriorada para confirmar estos datos y determinar si este cambio bioquímico puede redundar en una mejoría en la función ventricular o en un beneficio pronóstico de estos pacientes.

Tratándose de una enfermedad minoritaria con una idiosincrasia que, como se ha comentado previamente y como ocurre en la mayoría de cardiopatías congénitas, dificulta la inclusión de un número suficiente de pacientes en los estudios, más aún si se trata de seleccionar individuos en estados avanzados de evolución de su cardiopatía, cabría cuestionarse si el ensayo clínico es el formato adecuado para la obtención de evidencia científica en esta población. Quizás la información procedente de registros multicéntricos internacionales pueda ofrecer una orientación más útil, certera y ágil en el tratamiento de nuestros pacientes. De no ser así, tal vez los ventrículos derechos sistémicos de nuestros pacientes

vayan sucumbiendo a la espera de tan ansiada evidencia científica a la que difícilmente tendremos acceso.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Wernovsky G. Transposition of the great arteries. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE and Feltes TF, Editors. Moss and Adams' Heart Disease In Infants, Children and Adolescents, 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 2008. 1038-47.
2. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, et al. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. *Arq Bras Cardiol* 1975;28:461-64.
3. Senning A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery* 1959;45:966-80.
4. Mustard WT, Keith JD, Trusler GA, Fowler R, Kidd L. The Surgical Management of Transposition of the Great Vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964;48:953-8.
5. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;342:334-42.
6. Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, et al. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart* 2005;91:652-6.
7. Puley G, Siu S, Connelly M, et al. Arrhythmia and survival in patients >18 years of age after the mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1999;83:1080-4.

8. Sarkar D, Bull C, Yates R, et al. Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy. *Circulation* 1999;100:II176-81.
9. Kirjavainen M, Happonen JM, Louhimo I. Late results of Senning operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:488-95.
10. Birnie D, Tometzki A, Curzio J, et al. Outcomes of transposition of the great arteries in the era of atrial inflow correction. *Heart* 1998;80:170-3.
11. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, et al. Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles: a multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:250-7.
12. Gewillig M, Cullen S, Mertens B, Lesaffre E, Deanfield J. Risk factors for arrhythmia and death after Mustard operation for simple transposition of the great arteries. *Circulation* 1991;84:III187-92.
13. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:194-201.
14. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:245-51.
15. Bottega NA, Silversides CK, Oechslin EN, et al. Stenosis of the superior limb of the systemic venous baffle following a Mustard procedure: an under-recognized problem. *Int J Cardiol*;154:32-7.

16. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*;31:2915-57.
17. van Son JA, Reddy VM, Silverman NH, Hanley FL. Regression of tricuspid regurgitation after two-stage arterial switch operation for failing systemic ventricle after atrial inversion operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:342-7.
18. Yehya A, Lyle T, Pernetz MA, McConnell ME, Kogon B, Book WM. Pulmonary arterial hypertension in patients with prior atrial switch procedure for d-transposition of great arteries (dTGA). *Int J Cardiol*;143:271-5.
19. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
20. Hazekamp M, Portela F, Bartelings M. The optimal procedure for the great arteries and left ventricular outflow tract obstruction. An anatomical study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:879-87.
21. Roubertie F, Thambo JB, Bretonneau A, et al. Late outcome of 132 Senning procedures after 20 years of follow-up. *Ann Thorac Surg*;92:2206-13; discussion 13-4.

22. Schwerzmann M, Salehian O, Harris L, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2009;30:1873-9.
23. Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation* 2005;111:2091-8.
24. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al. Decline in ventricular function and clinical condition after Mustard repair for transposition of the great arteries (a prospective study of 22-29 years). *Eur Heart J* 2004;25:1264-70.
25. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation* 2002;105:1189-94.
26. Giardini A, Lovato L, Donti A, et al. A pilot study on the effects of carvedilol on right ventricular remodelling and exercise tolerance in patients with systemic right ventricle. *Int J Cardiol* 2007;114:241-6.
27. Doughan AR, McConnell ME, Book WM. Effect of beta blockers (carvedilol or metoprolol XL) in patients with transposition of great arteries and dysfunction of the systemic right ventricle. *Am J Cardiol* 2007;99:704-6.
28. Bouallal R, Godart F, Francart C, Richard A, Foucher-Hossein C, Lions C. Interest of beta-blockers in patients with right ventricular systemic dysfunction. *Cardiol Young*;20:615-9.

29. Hechter SJ, Fredriksen PM, Liu P, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the Mustard procedure. *Am J Cardiol* 2001;87:660-3, A11.
30. Robinson B, Heise CT, Moore JW, Anella J, Sokoloski M, Eshaghpour E. Afterload reduction therapy in patients following intraatrial baffle operation for transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol* 2002;23:618-23.
31. Tutarel O, Meyer GP, Bertram H, Wessel A, Schieffer B, Westhoff-Bleck M. Safety and efficiency of chronic ACE inhibition in symptomatic heart failure patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol*;154:14-6.
32. Therrien J, Provost Y, Harrison J, Connelly M, Kaemmerer H, Webb GD. Effect of angiotensin receptor blockade on systemic right ventricular function and size: a small, randomized, placebo-controlled study. *Int J Cardiol* 2008;129:187-92.
33. Dore A, Houde C, Chan KL, et al. Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Circulation* 2005;112:2411-6.
34. van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, et al. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Circulation*;127:322-30.
35. Winter MM, Bouma BJ, Groenink M, et al. Latest insights in therapeutic options for systemic right ventricular failure: a comparison with left ventricular failure. *Heart* 2009;95:960-3.

36. Catena C, Colussi G, Brosolo G, Iogna-Prat L, Sechi LA. Aldosterone and aldosterone antagonists in cardiac disease: what is known, what is new. *Am J Cardiovasc Dis*;2:50-7.
37. Lombes M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation* 1995;92:175-82.
38. Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990;67:1355-64.
39. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-65.
40. Lombes M, Oblin ME, Gasc JM, Baulieu EE, Farman N, Bonvalet JP. Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circ Res* 1992;71:503-10.
41. Robert V, Van Thiem N, Cheav SL, Mouas C, Swynghedauw B, Delcayre C. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension* 1994;24:30-6.
42. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:267-78.
43. Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992;120:893-901.

44. Ramirez-Gil JF, Delcayre C, Robert V, et al. In vivo left ventricular function and collagen expression in aldosterone/salt-induced hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:927-34.
45. Martinez DV, Rocha R, Matsumura M, et al. Cardiac damage prevention by eplerenone: comparison with low sodium diet or potassium loading. *Hypertension* 2002;39:614-8.
46. Endemann DH, Touyz RM, Iglarz M, Savoia C, Schiffrin EL. Eplerenone prevents salt-induced vascular remodeling and cardiac fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2004;43:1252-7.
47. Young M, Funder JW. Eplerenone, but not steroid withdrawal, reverses cardiac fibrosis in deoxycorticosterone/salt-treated rats. *Endocrinology* 2004;145:3153-7.
48. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831-8.
49. Izawa H, Murohara T, Nagata K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation* 2005;112:2940-5.
50. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.

51. Weber KT, Jalil JE, Janicki JS, Pick R. Myocardial collagen remodeling in pressure overload hypertrophy. A case for interstitial heart disease. *Am J Hypertens* 1989;2:931-40.
52. Collier P, Ledwidge M, McDonald K. Diagnostics and therapeutic interventions in myocardial interstitial disease, a previously neglected pathology. *QJM*;105:721-4.
53. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:865-79.
54. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007;87:1285-342.
55. Lopez B, Gonzalez A, Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation*;121:1645-54.
56. Pettersen E, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Contraction pattern of the systemic right ventricle shift from longitudinal to circumferential shortening and absent global ventricular torsion. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2450-6.
57. Kwon SH, Oh JH. Incidentally found situs inversus totalis with congenitally corrected transposition of the great arteries in a 75-year-old woman. *J Thorac Imaging*;26:W137-9.
58. Orchard EA, Ormerod O, Myerson S, Westaby S. Congenitally corrected transposition of the great arteries presenting in a nonagenarian. *Circulation*;122:e441-4.
59. Hornung TS, Bernard EJ, Celermajer DS, et al. Right ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1999;84:1116-9, A10.

60. Hornung TS, Derrick GP, Deanfield JE, Redington AN. Transposition complexes in the adult: a changing perspective. *Cardiol Clin* 2002;20:405-20.
61. Hornung TS, Kilner PJ, Davlouros PA, Grothues F, Li W, Gatzoulis MA. Excessive right ventricular hypertrophic response in adults with the mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2002;90:800-3.
62. Giardini A, Lovato L, Donti A, et al. Relation between right ventricular structural alterations and markers of adverse clinical outcome in adults with systemic right ventricle and either congenital complete (after Senning operation) or congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2006;98:1277-82.
63. Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, Sahn DJ, Jerosch-Herold M. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*;3:727-34.
64. Lissin LW, Li W, Murphy DJ, Jr., et al. Comparison of transthoracic echocardiography versus cardiovascular magnetic resonance imaging for the assessment of ventricular function in adults after atrial switch procedures for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2004;93:654-7.
65. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:776-92; quiz 861-2.

66. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation* 2002;105:1693-9.
67. Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105:2512-7.
68. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail* 2009;11:191-7.
69. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation* 2009;119:2471-9.
70. Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, et al. Independent and additive prognostic ability of serum carboxy-terminal telopeptide of collagen type-I in heart failure patients: a multi-marker approach with high-negative predictive value to rule out long-term adverse events. *Eur J Prev Cardiol*;19:62-71.
71. Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, et al. The relationship between serum markers of collagen turnover and

cardiovascular outcome in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail*;4:733-9.

72. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.

73. Giardini A, Hager A, Lammers AE, et al. Ventilatory efficiency and aerobic capacity predict event-free survival in adults with atrial repair for complete transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1548-55.

74. Knox JR, Lockett MF. Similarity between a substance produced by the heart in vitro and the 18-monoacetyl derivative of D-aldosterone. *J Endocrinol* 1969;43:315-6.

75. Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension*;55:1137-42.

76. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.

77. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002;106:92-9.

78. Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, Mann DL. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure With

Preserved Ejection Fraction Trial (RAAM-PEF). *J Card Fail*;17:634-42.

79. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, Larman M, Diez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:89-96.

80. Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment. *J Am Coll Cardiol*;55:2753-9.

81. Peterson JT, Hallak H, Johnson L, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure. *Circulation* 2001;103:2303-9.

82. Horovitz A, De Guillebon M, van Geldorp IE, et al. Effects of nonsystemic ventricular pacing in patients with transposition of the great arteries and atrial redirection. *J Cardiovasc Electrophysiol*;23:766-70.

12. ANEXO. Producción científica.

El presente trabajo de investigación ha sido comunicado en los siguientes congresos y reuniones científicas:

- “Eplerenone in systemic right ventricle, a randomized placebo controlled clinical trial: the EVEDES study.” European Society of Cardiology Congress. Munich 2012.

-“Eplerenona en ventrículo derecho sistémico, ensayo clínico aleatorizado”. SEC 2012, Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla 2012.

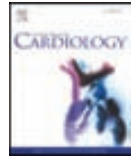
En este congreso obtuvo el premio St. Jude Medical a la mejor comunicación en el ámbito de las Cardiopatías Congénitas.

A su vez ha sido aceptado para publicación en una revista científica indexada, que a continuación se adjunta.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Eplerenone in systemic right ventricle: Double blind randomized clinical trial. The evedes study [☆]^{☆☆}

Laura Dos ^{a,e,*}, Sandra Pujadas ^{b,1}, Montserrat Estruch ^{c,1}, Assumpta Mas ^{a,e,1}, Ignacio Ferreira-González ^{d,1}, Antònia Pijuan ^{a,e,1}, Ricard Serra ^{b,1}, Jordi Ordóñez-Llanos ^{c,1}, Maite Subirana ^{a,e,1}, Guillem Pons-Lladó ^{b,1}, Josep R. Marsal ^{d,1}, David García-Dorado ^{d,1}, Jaume Casaldàliga ^{a,e,1}

^a Integrated Adult Congenital Heart Disease Unit of Vall d'Hebron University Hospital and Santa Creu i Sant Pau University Hospital, Barcelona, Spain

^b Cardiology Department, Santa Creu i Sant Pau University Hospital, Barcelona, Spain

^c Biochemistry Department, Santa Creu i Sant Pau University Hospital, Barcelona, Spain

^d Cardiology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

^e Autonomous University of Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 November 2012

Received in revised form 20 June 2013

Accepted 19 July 2013

Available online xxxx

Keywords:

Transposition of the great vessels

Trials

Heart failure

Collagen turnover biomarkers

Aldosterone

ABSTRACT

Background: There is no proven pharmacological strategy for the treatment of the failing systemic right ventricle (SRV) but myocardial fibrosis may play a role in its pathophysiology.

Methods: We designed a double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the effects of eplerenone 50 mg during 12 months on cardiac magnetic resonance parameters (SRV mass and ejection fraction) and neurohormonal and collagen turnover biomarker (CTB) levels.

Results: Twenty six patients with atrial switch repair for transposition of the great arteries were randomized to eplerenone (n = 14) or placebo (n = 12) and 14 healthy volunteers served as controls for comparison of baseline neurohormones and CTB levels. The study population showed a good baseline profile in terms of SRV mass ($57.4 \pm 17 \text{ g/m}^2$) and ejection fraction ($54.9 \pm 7.5\%$). However, levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), C terminal propeptide of type I procollagen (CICP) and C-terminal Telopeptide of type I Collagen (ICTP) were significantly elevated when compared to healthy controls. After one year of treatment, a trend toward reduction of CICP, N-terminal pro-Matrix Metalloproteinase 1 (NT-proMMP1), Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 (TIMP1) and galectin 3 levels and a lower increase in ICTP in patients under eplerenone was observed. The reduction of SRV mass and the improvement of SRV function with eplerenone were not conclusive.

Conclusions: Patients with SRV treated with eplerenone showed an improvement of an altered baseline CTB profile suggesting that reduction of myocardial fibrosis might be a therapeutic target in these patients.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Although the current surgical procedure of choice for the repair of the transposition of the great arteries (TGA) is the arterial switch, there is a considerable number of adult patients followed up at the congenital cardiac clinics that underwent the atrial switch procedure (ATS)

during childhood. Despite the overall good survival of these patients into adulthood, the majority leading a normal life [1–4], heart failure has been identified as a major problem in the long term [5,6] since the morphologic right ventricle is on the systemic position. However, when it comes to the management of the failing systemic right ventricle (SRV), questions arise. The promising results offered by β -blockers in some studies are far from conclusive [5,7–9] and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin II receptor blockers has brought divergent results [10–15].

Myocardial fibrosis has been identified in patients with SRV by cardiac magnetic resonance (CMR) and it seems to correlate with poorer ventricular function and worse prognosis [16,17]. Aldosterone, one of the most widely studied neurohormones in systemic left ventricular remodeling and failure is known to stimulate the mineralocorticoid receptor in cardiomyocytes, endothelial cells and fibroblasts inducing myocardial and vascular fibrosis. This inflammatory response is a direct humoral effect, rather than secondary to hemodynamic changes

[☆] Funding Sources: This study was funded through a grant from the Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Science and Innovation, Spain (grant EC07/90112). Eplerenone was donated by Pfizer Spain.

^{☆☆} Clinical Trial Registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00703352.

* Corresponding author at: Adult Congenital Cardiac Unit, Semi-basement, Door 20B. Materno-Infantil Building, Vall d'Hebron University Hospital, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Tel.: +34 934893135; fax: +34 932746003.

E-mail addresses: ldos@vhebron.net, laura_dos_subira@hotmail.com (L. Dos).

¹ This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

[18–21]. Experimental studies have demonstrated that, regardless the dose, treatment with aldosterone antagonists can reduce myocardial fibrosis [19–23] and even reduce ventricular hypertrophy in hypertensive patients presumably due to reduction of fibrotic tissue [24]. Our study was therefore designed to assess the effects of eplerenone, a selective aldosterone antagonist, on myocardial mass and fibrosis of systemic right ventricles.

2. Methods

2.1. Study population

This study started as a collaborative study between the Adult Congenital Cardiac Units of Vall d'Hebron University Hospital and Santa Creu i Sant Pau University Hospital. By the end of the study both units merged into a single tertiary referral which is Adult Congenital Heart Disease Unit for the Autonomous Community of Catalonia. The protocol was approved by the Ethics Review Board of both centers and written informed consent was obtained from each patient before enrollment. This investigation conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The authors of this manuscript have certified that they comply with the Principles of Ethical Publishing in the International Journal of Cardiology.

The study population comprised of all adult (≥ 18 years of age) patients diagnosed with TGA that underwent ATs repair during childhood and are actively followed up at our clinics. The patients were excluded if they were taking aldosterone antagonists for the preceding 6 months, had creatinine levels >1.5 mg/dL or potassium levels >5.0 mmol/L at baseline blood test, had hypersensitivity to the study medication, were pregnant or breast feeding, were unable to undergo CMR (i.e., claustrophobia, pacemaker or implantable cardioverter defibrillator leads), were on heart transplant list, had a life expectancy <1 year or refused to sign informed consent. Conditions known to alter collagen turnover, such as liver cirrhosis, renal impairment, pulmonary fibrosis, metabolic bone disease, connective tissue diseases, malignancy, chronic inflammatory disease, ongoing treatment with corticosteroids or recent surgery, were excluded in participants.

2.2. Study protocol

We conducted a collaborative bicentric, double-blind, placebo-controlled clinical trial. At baseline, the patients underwent physical examination, electrocardiogram, transthoracic echocardiogram, maximal symptom-limited cardiopulmonary exercise testing (CPX), CMR and laboratory testing including neurohormones and collagen turnover biomarkers (CTB) (see online Supplementary data for examinations of protocol details). The patients were then randomly assigned to receive eplerenone (25 mg daily) or placebo for two weeks after which the dose of eplerenone was increased to a maximum of 50 mg per day provided that no side effects or hyperpotassemia was detected. Randomization was centrally performed by the Pharmacy Department of Vall d'Hebron Hospital in blocks of 10 (5 + 5) and stratified by baseline treatment with ACEi. Information regarding assigned arm was provided to investigators through a phone call to the Pharmacy Department.

Follow-up visits were scheduled at two and four weeks, three months and every three months thereafter until completion of the study. The renal function and serum potassium levels were measured one week after the initiation of the study treatment, at all scheduled clinical visits and after any change of dose. At completion of the protocol, all the examinations performed at baseline were repeated. If at any time during the study process the serum potassium concentration was >5.5 mmol/L, the study medication was halved or temporarily discontinued until the serum potassium concentration fell below 5.5 mmol/L.

In addition, blood samples were also obtained from a control cohort of age- and sex-matched healthy volunteers ($n = 14$) for comparison of baseline levels of neurohormones and CTB.

2.3. Statistical analysis

The primary endpoint was the difference between both groups in the change from baseline in SRV mass as measured by CMR. Secondary endpoints were the difference between groups in change in SRV ejection fraction and gadolinium enhancement mass as measured by CMR and change in neurohormones and CTB levels.

Based on the study of Hornung et al. [25] we assumed a mean baseline right ventricular mass of 97 g/m² (SD 25 g/m²). Assuming an absolute reduction of right ventricular mass of 15 g/m² as clinically relevant, 39 patients per arm would be necessary to detect such a difference between groups as statistically significant considering a two-side hypothesis (type I error 0.05) with a statistical power of 80% (type II error 0.2). Considering 40% of eligible patients with at least one exclusion criterion (including refusal to participate) and 10% of therapy discontinuations, the estimated sample of eligible patients was 117 patients.

The quantitative variables are presented as means and standard deviations. For variables in which normal distribution could not be demonstrated, median and interquartile range (Q1–Q3) are provided. Discrete variables are described as absolute counts and percentages. Differences between study groups were compared using the chi-square test, Mann–Whitney test, Fisher's exact test or Pearson test where appropriate. Differences between baseline and final study visits within study groups concerning quantitative variables were tested by McNemar's test. The differences between groups in the mean changes between

baseline and final study visits were compared using Mantel–Haenszel test. All analyses were performed by intention to treat.

Differences in baseline levels of neurohormones and collagen turnover biomarkers between the global sample and 14 healthy controls were calculated by Mann–Whitney test. Correlation analysis among CMR parameters, neurohormones and collagen turnover biomarkers was performed by Pearson test.

Given the potential influence of ACEi in the collagen turnover and the inhomogeneous distribution of patients receiving this treatment between both groups (despite stratification by baseline treatment with ACEi treatment), we conducted a subgroup analysis excluding the patients under such treatment.

All the tests were considered significant for a p-value of <0.05 . Statistical analysis was performed using V13 SPSS statistical package (Illinois, USA).

3. Results

During 18 months of time-frame recruitment, only 27 out of a total sample size of 110 patients signed the informed consent to participate (Fig. 1), thus leading to discontinuation because of insufficient recruitment. In addition, one patient withdrew informed consent before randomization, thus 26 patients were randomized to eplerenone ($n = 14$) or placebo ($n = 12$). We next present the clinical, cardiac MRI, neurohormonal, and functional results of these 26 patients.

3.1. Clinical

After two weeks of treatment, one patient in the eplerenone group permanently discontinued the study medication due to dizziness not attributable to any concomitant hemodynamic or biochemical disorder. There were no further treatment discontinuations and, therefore, a total of 25 patients completed the study. There were 3 additional patients in the eplerenone group complaining of minor adverse events, namely palpitations, pollakiuria and pruritus which did not require treatment modifications. No adverse events were registered in the placebo group.

The creatinine concentration remained within normal limits throughout the study in both groups. As for hyperpotassemia, there was one case in the eplerenone group that initially led to provisional reduction of the medication dose and finally obliged to complete the protocol two weeks ahead of schedule. This patient was concomitantly on ACEi and the hyperpotassemia (potassium concentration of 6.1 mmol/L) was resolved after removal of study medication.

There were no modifications in the reported baseline NYHA functional class of the majority of patients. Only one patient, in the placebo group, experienced a worsening from class I to class II.

Table 1 presents the demographics and baseline characteristics of both groups. Participating patients were predominantly male, had mostly undergone a Senning procedure, were generally in NYHA functional class I, and only 5 of them (19%) were taking medications. As expected from a young population, the cardiovascular risk factor burden was low and no cases of diabetes or dyslipidemia were documented. Despite stratification for treatment with ACEi, after randomization there were 3 patients treated with ACEi in the eplerenone group and 1 patient in the placebo group (21.4% vs 8.3% respectively, $p = 0.6$).

3.2. Cardiac MRI

Table 2 shows the baseline cardiac MRI measurements and their evolution in both groups during follow-up. Systolic function was mostly preserved since only 7 patients (27%) showed a SRV ejection fraction below 50%. Contrast-enhancement was detected in 7 patients (27%) which showed a non-significant tendency to lower RVEF ($50.8 \pm 7.6\%$ vs $56.4 \pm 7\%$, $p = 0.09$), and higher RV mass (65 ± 17 g/m² vs 54 ± 17 g/m², $p = 0.16$) than the rest of the population. Two late gadolinium enhancement patterns were found: 1. Focal enhancement in the RV free wall (4/7) and 2. Focal enhancement in the inferior part of the septum at the RV–LV junction (4/7), 1 patient showing extension to the diaphragmatic wall.

Both groups were quite well balanced for all parameters except for gadolinium enhancement mass, which was higher in the eplerenone

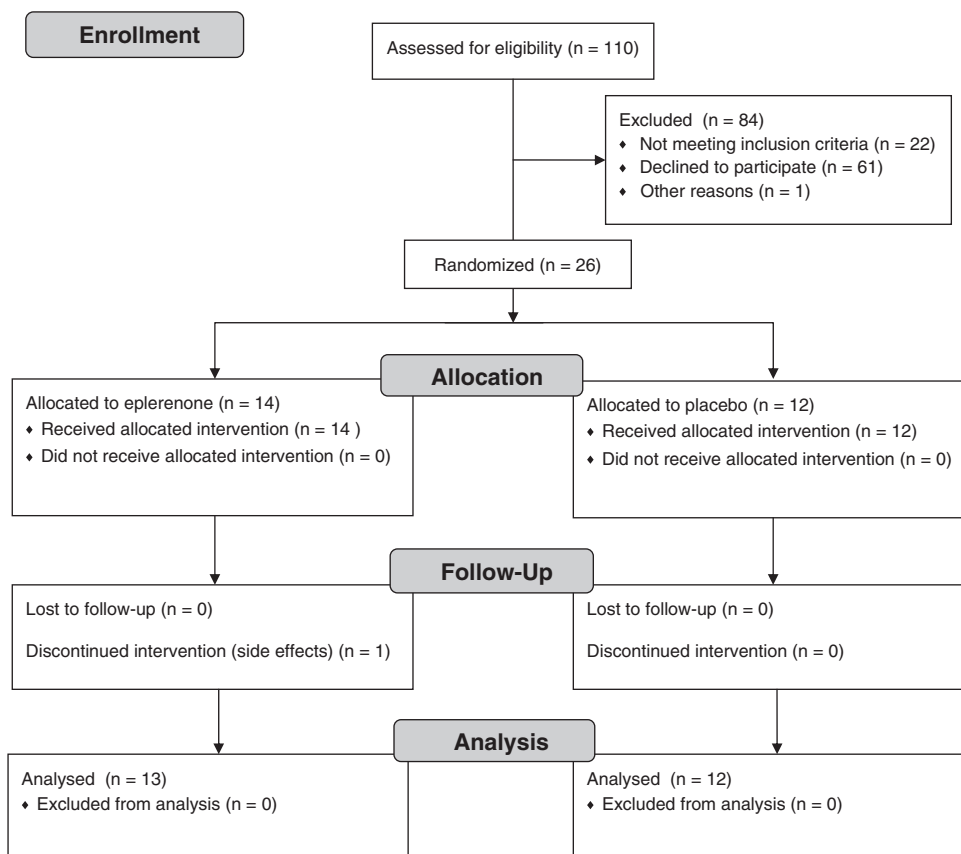


Fig. 1. Flow diagram of patient enrollment.

group. After one year of treatment, there was not any significant difference within or between groups in any study parameter (Table 2 and Fig. 2).

Table 1
Demographics and baseline characteristics.

	Eplerenone (n = 14)	Placebo (n = 12)	Entire cohort (n = 26)	P value
Age, y	24.9 (4.3)	28.3 (6.1)	26.4 (5.4)	0.11
Gender (female)	6 (42.9%)	4 (33.3%)	10 (38.5%)	0.7
BSA, m ² [2]	1.71 (0.16)	1.81 (0.24)	1.75 (0.2)	0.3
Type of surgery (Mustard)	2 (14%)	2 (17%)	4 (15.4%)	1.0
Complex anatomy [3]	2 (14%)	1 (8%)	3 (11.5%)	1.0
Baseline treatment				
Acenocoumarol	0 (0%)	1 (8%)	1 (3.8%)	0.46
ACEi	3 (21%)	1 (8%)	4 (15.4%)	0.6
CV risk factors				
Hypertension	0 (0%)	1 (8%)	1 (3.8%)	0.46
Smoker	0 (0%)	2 (17%)	2 (7.7%)	0.2
NYHA				
I	12 (86%)	11 (92%)	23 (88.5%)	1.0
II	2 (14%)	1 (8%)	3 (11.5%)	
SBP	113.7 (8.7)	117 (10.9)	115.3 (9.8)	0.47
DBP	62.4 (56–76.1)	64.7 (56.2–88.6)	67.5 (65–71.25)	0.17

BSA = Body Surface Area, ACEi = Angiotensin Converting Enzyme inhibitors, CV = Cardiovascular, NYHA = New York Heart Association, SBP = Systolic Blood Pressure, DBP = Diastolic Blood Pressure.

Table 2
Baseline and follow-up CMR characteristics in both groups.

		Eplerenone (n = 14)	Placebo (n = 12)	P value
RVEDV indexed (mL/m ²)	Baseline	101 (21)	101 (23)	
	Follow-up	98 (22)	92 (26)	
	Difference	−6.2 (17)	−5.6 (12)	0.78
RVEF (%)	Baseline	54.6 (8.4)	55.3 (6.6)	
	Follow-up	53 (48.5–63)	54 (49–61)	
	Difference	1.3 (6.5)	−0.2 (6.7)	0.23
RV myocardial mass indexed (g/m ²)	Baseline	59.4 (18.7)	55 (15.4)	
	Follow-up	59 (18.9)	54.7 (14.7)	
	Difference	−4 (1–5.2)	4 (16–−6)	0.21
LVEDV indexed (mL/m ²)	Baseline	66 (54–81.5)	59.5 (55.3–77)	
	Follow-up	65 (12)	61 (14)	
	Difference	−6.5 (9.6)	−4.6 (12.5)	0.42
LVEF (%)	Baseline	67.2 (7.2)	64.7 (7.7)	
	Follow-up	66.2 (9.2)	68.9 (8.0)	
	Difference	−0.9 (5.5)	5.2 (5.5)	

RVEDV = Right ventricular end-diastolic volume, RVEF = Right ventricular ejection fraction, LVEDV = Left ventricular end-diastolic volume, LVEF = Left ventricular ejection fraction.

3.3. Neurohormonal and collagen turnover biomarkers

Table 3 shows the baseline levels of neurohormones and collagen turnover biomarkers of the study group and of 14 age- and sex-matched healthy controls for comparison. Mean levels of all biomarkers were comparable between both treatment groups except for NT-proMMP1 which was significantly elevated in the eplerenone arm when compared to placebo at baseline ($p = 0.05$).

Mean levels of N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) were significantly higher whereas mean N-terminal Atrial Natriuretic Peptide (NT-proANP) levels were significantly lower in patients when compared to controls. On the other hand, only 3 patients (all of them taking ACEi) showed increased concentrations of plasma renin activity. As for aldosterone, no differences were found between patients and controls. Regarding collagen turnover biomarkers, C-terminal Propeptide of type I Procollagen (CICP) and C-terminal Telopeptide of type I Collagen (ICTP) showed significantly higher mean concentrations at baseline than healthy controls (Table 3) whereas mean galectin 3 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 (TIMP1) levels were significantly lower and no differences were found on N-terminal pro-Matrix Metalloproteinase-1 (NT-proMMP1) concentrations.

No significant correlation was found between neurohormones or CTB and CMR measurements of SRV function, mass or end-diastolic volume. The presence of late gadolinium enhancement did not show a significant association with neurohormone levels or CTB concentration.

After one year of treatment, no significant variations attributable to treatment effect were detected in the neurohormone and collagen turnover profile, although a trend toward a reduction in CICP, NT-proMMP1, TIMP1 and galectin 3 levels and a lower increase in ICTP in patients under eplerenone was observed (Table 4). A subgroup analysis excluding patients with ACEi therapy confirmed the same trend, with NT-proMMP1 reaching statistical significance (-0.18 ± 0.21 vs -0.02 ± 0.12 , $p = 0.014$) (Fig. 3).

3.4. Echocardiography and cardiopulmonary exercise testing

There were no hemodynamically significant residual lesions in the study population. Moderate tricuspid regurgitation ($n = 2$, 8%), tinny baffle leaks ($n = 3$, 11.5%), subpulmonary obstruction ($n = 5$, 19%) with a peak gradient of 50 ± 7 mm Hg and asymptomatic mild vena cava baffle obstruction ($n = 2$, 8%) were distributed homogeneously between both groups. Baseline estimates of SRV function are shown in online Supplementary data Table 1. After one year of treatment, there was not any relevant difference within or between groups in terms of SRV function parameters.

As for CPX, baseline parameters are also displayed in online Supplementary data Table 1. Patients in the eplerenone group showed significantly higher maximal oxygen uptake and oxygen pulse than

the placebo group. After one year of treatment, no significant change from baseline in any of the CPX variables was detected in any of the groups and the difference in change between both groups was neither significant.

4. Discussion

Although this randomized clinical trial has to be considered as non-conclusive regarding its primary endpoint due to insufficient recruitment, it is the first to evaluate the effect of an aldosterone antagonist on patients with SRV. In summary, while our cohort of patients with SRV was in a good clinical situation and showed only a modest degree of ventricular hypertrophy when compared to previously published series, they exhibited a pattern of altered collagen turnover and neurohormonal activation. In the 13 and 12 patients that completed the one year treatment with eplerenone and placebo respectively, no apparent treatment effect was observed on CMR parameters although a trend to improvement of the CTB profile could be detected.

In the last years, there is growing evidence that myocardial fibrosis may be a pathophysiological substrate behind SRV dysfunction [26]. It has been identified in patients with SRV by CMR and it seems to correlate with poorer ventricular function and worse prognosis [16,17]. In its turn, aldosterone, one of the most widely studied neurohormones in systemic left ventricular remodeling and failure is known to stimulate the mineralocorticoid receptor in cardiomyocytes, endothelial cells and fibroblasts inducing myocardial and vascular fibrosis. Experimental studies have demonstrated that, regardless the dose, treatment with aldosterone antagonists can reduce myocardial fibrosis [19–23]. The current study is the first clinical trial to evaluate, based on the antifibrotic properties of these drugs, the effect of an aldosterone antagonist on patients with SRV.

According to our findings, even being a cohort with much lower ventricular mass than previously published series [16,17,25] our patients with SRV exhibit a pattern of altered collagen turnover and neurohormonal activation. Both CICP (a marker of type I collagen synthesis) and ICTP (a marker of type I collagen degradation) were significantly elevated in our patient population when compared to healthy controls without a significant difference in the ratio of CICP/ICTP between both groups. This suggests a situation of increased collagen turnover without (in a small cohort of clinically stable and mostly asymptomatic patients like ours) a detectable net collagen accumulation. Nonetheless, it has been reported that hypertensive patients show significant elevations of CICP, particularly those that exhibit severe fibrosis on endomyocardial biopsy [27]. Furthermore, high CICP concentrations have been proposed as predictor of heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients [28]. On the other hand, a sub-study of the EPHEsus trial showed that a combination of elevated brain natriuretic peptide (also documented in our population) and ICTP at baseline was associated with increased all-cause mortality and the composite endpoint of cardiovascular death and hospitalization during follow-up [29]. These results were confirmed in a subsequent study on heart failure patients of mixed etiologies [30]. In a recent study performed in elderly population ICTP has been reported as a predictor of heart failure not only in cardiac patients but also in control subjects [31]. Conversely, SRV patients showed significantly lower levels of NT-proANP than healthy volunteers. The explanation for this finding might be sought on the scarcity of remaining healthy atrial tissue after an extensive surgery during their repair in childhood. Perhaps a similar explanation pertaining the idiosyncratic nature of the atrial twitch might underlie the lower concentrations of galectin 3 and TIMP1 found in the patient population, but a definite interpretation remains elusive for the authors.

It is also noteworthy that although NT-proBNP was significantly increased in our sample, plasma renin activity (excluding patients on ACEi) and aldosterone levels were comparable to those of healthy age- and sex-matched controls. Elevated NT-proBNP levels in asymptomatic patients with SRV have been previously reported [32] but

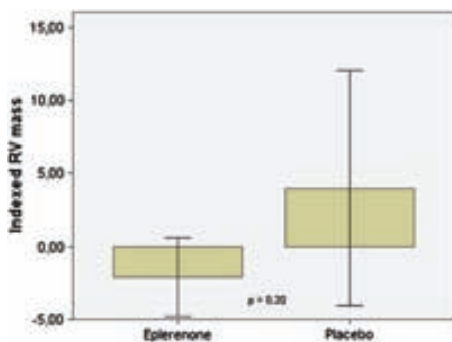


Fig. 2. Mean change in indexed systemic right ventricular (RV) mass from baseline.

Table 3
Baseline levels of neurohormone and collagen turnover biomarkers.

Study population (n = 26)	Eplerenone (n = 14)	Placebo (n = 12)	Entire cohort (n = 26)	P value	Healthy controls (n = 14)	P value
NT-pro ANP (nmol/L)	1.1 (0.62)	1.73 (0.86)	1.39 (0.79)	0.06	1.96 (0.59)	0.022
NT-pro BNP (pg/mL)	99.9 (85.4–332.3)	221 (109.6–254.1)	160.1 (90.9–254.7)	0.61	30.3 (23.8)	<0.001
Plasma renin activity (µg/L/h) ^a	1.03 (0.60)	0.98 (0.75)	1.01 (0.65)		1.28 (0.69)	0.24
Aldosterone (pmol/L)	410 (336.3)	362.7 (287.7)	389.4 (310.1)	0.76	394.6 (274.9)	0.79
CICP (ng/mL)	286.3 (89.7)	244.5 (66.5)	267.0 (81.1)	0.26	144.3 (46.2)	<0.001
ICTP (µg/L)	4.72 (2.12)	4.45 (1.97)	4.59 (2.0)	0.84	1.76 (0.37)	<0.001
CICP/ICTP	71.1 (31.8)	67.2 (40.6)	69.3 (35.5)	0.79	84 (27.3)	0.15
NT-proMMP1 (ng/mL)	0.66 (0.47–0.83)	0.48 (0.37–0.61)	0.56 (0.41–0.75)	0.05	0.78 (0.5)	0.37
TIMP1 (ng/mL)	89 (25.5)	78.6 (17)	84.2 (22.2)	0.23	118.7 (28.9)	<0.001
Galectrin 3 (ng/mL)	5.25 (1.86)	5.27 (1.51)	5.26 (1.7)	0.96	6.86 (1.8)	0.003

NT-proANP = N-terminal Atrial Natriuretic Peptide, NT-proBNP = N-terminal B-type natriuretic peptide, CICP = C-terminal Propeptide of type I Procollagen, ICTP = C-terminal Telopeptide of type I Collagen, NT-proMMP1 = N-terminal pro-Matrix Metalloproteinase-1, TIMP1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1.

^a Excluding patients on ACEi.

plasma concentrations of aldosterone and renin activity correlate with the severity of symptoms both in acquired heart disease [33] and in congenital heart disease [34]. A recent clinical trial with valsartan in patients with SRV showed normal aldosterone levels in asymptomatic patients while the subgroup in NYHA functional class ≥ 2 , which actually benefited from the study treatment, had significantly higher aldosterone concentrations [15]. A previous trial with losartan in SRV [10] with 93% of patients in NYHA functional class I showed a neurohormonal profile similar to ours (88.5% of patients in NYHA functional class I).

After one year of treatment, a trend toward reduction of CICP, NT-proMMP1, TIMP1 and galectin 3 levels and a lower increase in ICTP in patients under eplerenone when compared to placebo was observed. The sub-analysis excluding patients on ACEi strengthened this tendency with NT-proMMP1 reaching statistical significance. A reduction of markers of collagen synthesis in patients under treatment with eplerenone has been previously reported in patients with systemic left ventricle. In the previously mentioned sub-study of the EPHEsus trial [29] (in which the addition of eplerenone to optimal medical therapy reduced morbidity and mortality among patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure), levels of aminoterminal propeptide of type I and type III procollagen were found to be significantly lower in the eplerenone group beginning at 6 months after the index hospitalization. In a recent trial on patients with heart failure with preserved ejection fraction, Deswal et al. [35] showed a reduction of procollagen type I aminoterminal peptide and ICTP along with an improvement in echocardiographic measures of diastolic function in the eplerenone group.

Table 4
Mean change in neurohormones and collagen turnover biomarkers from baseline.

	Eplerenone (n = 13)	Placebo (n = 12)	P value
NT-pro ANP	0.39 (0.3)	0.22 (0.5)	0.47
NT-pro BNP	-20.8 (65.2)	-0.04 (67.6)	0.69
Plasma renin activity ^a	0.07 (0.68)	0 (0.58)	0.66
Aldosterone	32.2 (386.6)	110.41 (272.8)	0.97
CICP	-25.3 (65.1)	-2.3 (55)	0.35
ICTP	0.31 (1.6)	0.83 (2.2)	0.23
CICP/ICTP	-18.2 (27)	-18.3 (39)	0.89
NT-proMMP1	-0.13 (0.2)	-0.04 (0.1)	0.09
TIMP1	-2.9 (37.2)	16.2 (27.6)	0.27
Galectrin 3	-0.02 (0.9)	0.72 (1.3)	0.17

NT-proANP = N-terminal Atrial Natriuretic Peptide, NT-proBNP = N-terminal B-type natriuretic peptide, CICP = C-terminal Propeptide of type I Procollagen, ICTP = C-terminal Telopeptide of type I Collagen, NT-proMMP1 = N-terminal pro-Matrix Metalloproteinase-1, TIMP1 = Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1.

^a Excluding patients on ACEi.

As for myocardial MMP1 expression (NT-proMMP1 or interstitial collagenase is an enzyme with high specificity for degradation of fibrillar collagens [36]) it has been reported to be altered in patients with cardiac diseases associated with either fibrosis such as aortic stenosis or loss of collagen scaffold like idiopathic dilated cardiomyopathy or ischemic heart disease [37]. Serum MMP1 has been found to correlate directly with left ventricular dimensions and inversely with left ventricular ejection fraction in a population of hypertensive patients with systolic heart failure [38]. Although this is a matter of extensive research, it seems that in early stages of pressure overload there is an inhibition of metalloproteinases favoring matrix accumulation and fibrosis. However, in advanced stages there is an increase of metalloproteinases leading to matrix degradation (particularly myslial collagen matrix which provides support, geometric alignment and coordination of adjacent cardiomyocyte fascicle contraction) with the subsequent ventricular dilatation and systolic dysfunction [36,38]. In a recent study, high MMP1 and ICTP concentrations were associated with increased risk of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy in a population of patients with dilated cardiomyopathy [39]. Noteworthy, it has been reported that metalloproteinase inhibition attenuates ventricular enlargement and dysfunction in an animal model of spontaneously hypertensive rats with heart failure [40].

Whether this reduction of CTB may be considered as a guide for medical treatment or even a therapeutic target is still a matter of debate but collagen turnover biomarkers is a subject of intense study with a prolific production in the literature over the past years [36]. Moreover, all the above referenced literature is based on patients with systemic left ventricle. It remains to be proven whether all this evidence would be applicable to patients with SRV since, to the best of our knowledge, this is the first study to address the subject of CTB in patients with SRV or even in patients with congenital heart disease in general.

Regarding structural RV parameters, after one year of treatment, CMR studies showed a non-significant trend toward reduction of myocardial mass and SRV function improvement in the eplerenone group. This finding would be in keeping with the results of a previous study in which hypertensive patients treated with eplerenone 200 mg during 9 months significantly reduced the systemic left ventricular mass as measured by CMR [24]. However, the magnitude of the effect of eplerenone on ventricular mass and ejection fraction observed in our study could underestimate the potential actual effect of eplerenone in SRV population, since our patients were in much better clinical condition than the use. In fact, comparing other series our patients had better NYHA functional class [41,42], maximal VO₂ [16,43], ejection fraction [16,41] and less ventricular hypertrophy [16,17,25]. In addition, the measurement of ventricular mass might not be a parameter precise enough to detect the changes attributable to the treatment in a small cohort with only a modest degree of ventricular hypertrophy. Undoubtedly, it would have been

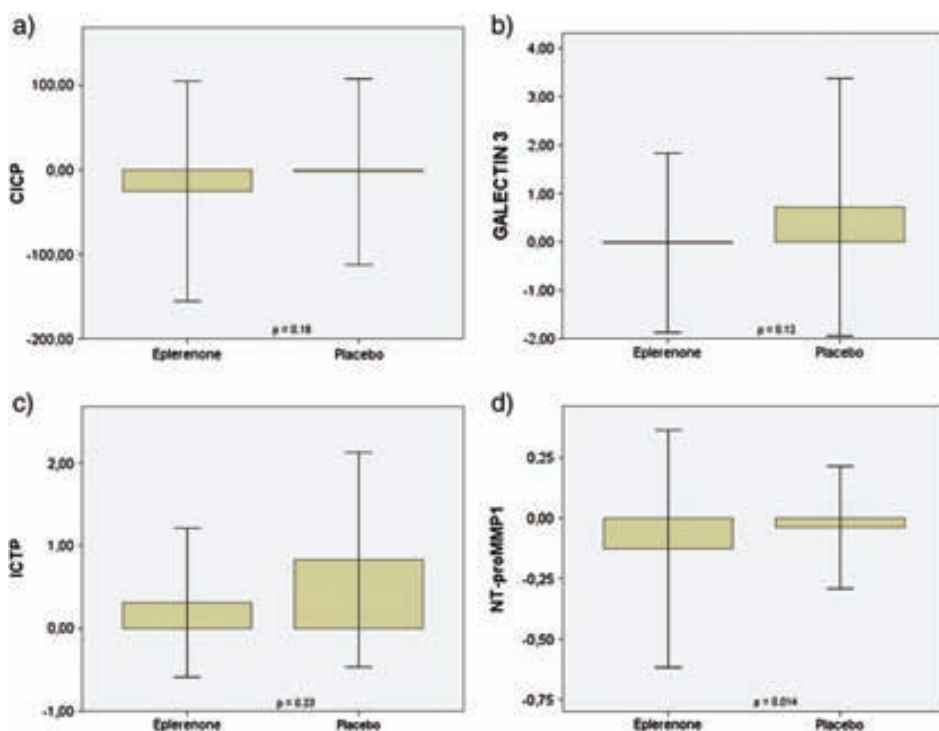


Fig. 3. Mean change in collagen turnover biomarkers from baseline excluding patients on angiotensin converting enzyme inhibitors: A) CICP (C-terminal Propeptide of type I Procollagen), B) galectin 3, C) ICTP (C-terminal Telopeptide of type I Collagen), D) NT-proMMP1 (N-terminal pro-Matrix Metalloproteinase-1).

more accurate to quantify a fibrosis index as proposed by Broberg et al. [44] but, unfortunately, this technique was not available by the time our trial was designed and could not be applied to our recorded images.

5. Limitations and strengths of the study

The main limitation of our study is the low number of patients enrolled because of the refusal of the patients to participate. Their very good clinical situation, the fear of side-effects and a self-negation of their chronic condition likely influenced the low rate of participation despite our efforts. It has to be pointed out, however, that baseline characteristics of consenting patients and those who refused to participate compared well in terms of age (26.4 ± 5.4 vs 26.6 ± 4.2 , $p = 0.9$), sex (female: 38.5% vs 35.1%, $p = 0.81$) and complex anatomy (11.5% vs 10.5%, $p = 1$).

A second limitation is the good clinical situation of our sample, which could not entirely represent the actual status of SRV population, thus limiting the external validity and probably penalizing the magnitude of the results. The explanation to this good baseline status of our cohort when compared to others should be sought on the exclusion criteria of our study which could have led to an excessively selected patient population. It has been proven that pacemaker stimulation (one of our exclusion criteria) has a deleterious effect on functional class, exercise performance and ventricular function in patients with systemic right ventricle [45]. On the other hand, despite the lack of evidence, most of the patients with symptoms or poor ventricular function were already on aldosterone antagonists by the time the study was undertaken.

Finally, the presence of myocardial fibrosis in our sample was based on previously published MRI studies [16,17,44] in patients with ATs for TGA. However, although late gadolinium enhancement has been documented in our patients, no histological evidence of myocardial fibrosis has been provided.

Although this randomized clinical trial has to be considered as non-conclusive regarding its primary endpoint due to insufficient recruitment (the statistical power of the study to detect differences on the primary outcome between both groups was as low as 33%), it is the first to evaluate the effect of an aldosterone antagonist on patients with SRV. It could be, therefore, considered as a pilot study since several results might be useful to orient future research.

The study has also additional strengths. All patients underwent an exhaustive RV and biochemical study according to a systematic protocol. In addition, we included a cohort of age–sex matched controls for the neurohormone and collagen turnover study, which helps to put in perspective the findings of these parameters in SRV patients.

6. Conclusion

Despite an overall baseline good situation, our cohort of patients with SRV exhibits an altered baseline CTB profile and neurohormonal activation. Although the small sample size prevents from any conclusive statement, our results suggest that patients with SRV could hypothetically benefit from the treatment with eplerenone in terms of SRV hypertrophy reduction, and SRV function and CTB profile improvement. Moreover, the reduction of myocardial fibrosis in these patients might be a therapeutic target in future research. However, further studies

including larger numbers and more deteriorated patients are required to prove this hypothesis.

Acknowledgments

We wish to acknowledge the support of Purificación Cascant and Maria Teresa Fernandez in the data collection process and Maite Domingo in the blood samples' collection.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.163>.

References

- Moreno F, Hiraldo ME, Cordero NS, et al. Transposition of the great arteries. A follow-up of patients operated on with atrial correction. *Rev Esp Cardiol* 1992;45:117–27.
- Sarkar D, Bull C, Yates R, et al. Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy. *Circulation* 1999;100:1176–81.
- Dos L, Teruel L, Ferreira JJ, et al. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart* 2005;91:652–6.
- Roubertie F, Thambo JB, Bretonneau A, et al. Late outcome of 132 Senning procedures after 20 years of follow-up. *Ann Thorac Surg*;92:2206–13; discussion 13–4.
- Giardini A, Lovato L, Donti A, et al. A pilot study on the effects of carvedilol on right ventricular remodeling and exercise tolerance in patients with systemic right ventricle. *Int J Cardiol* 2007;114:241–6.
- Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation* 2002;105:1189–94.
- Doughan AR, McConnell ME, Book WM. Effect of beta blockers (carvedilol or metoprolol XL) in patients with transposition of great arteries and dysfunction of the systemic right ventricle. *Am J Cardiol* 2007;99:704–6.
- Josephson CB, Howlett JG, Jackson SD, Finley J, Kells CM. A case series of systemic right ventricular dysfunction post atrial switch for simple D-transposition of the great arteries: the impact of beta-blockade. *Can J Cardiol* 2006;22:769–72.
- Lindendorf J, Keller K, Campbell DN, Wolfe RR, Quafe RA. Improved systemic ventricular function after carvedilol administration in a patient with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:198–201.
- Dore A, Houde C, Chan KL, et al. Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Circulation* 2005;112:2411–6.
- Lester SJ, McElhinney DB, Vilorio E, et al. Effects of losartan in patients with a systemically functioning morphologic right ventricle after atrial repair of transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2001;88:1314–6.
- Hechter SJ, Fredriksen PM, Liu P, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the Mustard procedure. *Am J Cardiol* 2001;87:660–3 [A11].
- Robinson B, Heise CT, Moore JW, Anella J, Sokolosi M, Eshaghpour E. Afterload reduction therapy in patients following intraatrial baffle operation for transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol* 2002;23:618–23.
- Therrien J, Provost Y, Harrison J, Connelly M, Kaemmerer H, Webb GD. Effect of angiotensin receptor blockade on systemic right ventricular function and size: a small, randomized, placebo-controlled study. *Int J Cardiol* 2008;129:187–92.
- van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, et al. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Circulation* 2013;127:322–30.
- Giardini A, Lovato L, Donti A, et al. Relation between right ventricular structural alterations and markers of adverse clinical outcome in adults with systemic right ventricle and either congenital complete (after Senning operation) or congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2006;98:1277–82.
- Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation* 2005;111:2091–8.
- Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990;67:1355–64.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849–65.
- Lombes M, Oblin ME, Gasc JM, Baulieu EE, Farman N, Bonnalet JP. Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circ Res* 1992;71:503–10.
- Robert V, Van Thiem N, Cheav SL, Mouas C, Swynghedauw B, Delcayre C. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension* 1994;24:30–6.
- Young M, Funder JW. Eplerenone, but not steroid withdrawal, reverses cardiac fibrosis in deoxycorticosterone/salt-treated rats. *Endocrinology* 2004;145:3153–7.
- Izawa H, Murohara T, Nagata K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation* 2005;112:2940–5.
- Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831–8.
- Hornung TS, Kilner PJ, Davlourous PA, Grothues F, Li W, Gatzoulis MA. Excessive right ventricular hypertrophic response in adults with the mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2002;90:800–3.
- Winter MM, Bouma BJ, Groenink M, et al. Latest insights in therapeutic options for systemic right ventricular failure: a comparison with left ventricular failure. *Heart* 2009;95:960–3.
- Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105:2512–7.
- Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail* 2009;11:191–7.
- Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation* 2009;119:2471–9.
- Ziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, et al. Independent and additive prognostic ability of serum carboxy-terminal telopeptide of collagen type-I in heart failure patients: a multi-marker approach with high-negative predictive value to rule out long-term adverse events. *Eur J Prev Cardiol*;19:62–71.
- Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, et al. The relationship between serum markers of collagen turnover and cardiovascular outcome in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail*;4:733–9.
- Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*;60:2140–9.
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724–9.
- Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002;106:92–9.
- Deswal A, Richardson P, Pozkurt B, Mann DL. Results of the randomized aldosterone antagonism in heart failure with preserved ejection fraction trial (RAAM-PEF). *J Card Fail*;17:634–42.
- Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007;87:1285–342.
- Lopez B, Gonzalez A, Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation*;121:1645–54.
- Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, Larman M, Diez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:89–96.
- Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment. *J Am Coll Cardiol*;55:2753–9.
- Peterson JT, Hallak H, Johnson L, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure. *Circulation* 2001;103:2303–9.
- Schwerzmann M, Salehian O, Harris L, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2009;30:1873–9.
- Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al. Decline in ventricular function and clinical condition after Mustard repair for transposition of the great arteries (a prospective study of 22–29 years). *Eur Heart J* 2004;25:1264–70.
- Giardini A, Hager A, Lammers AE, et al. Ventilatory efficiency and aerobic capacity predict event-free survival in adults with atrial repair for complete transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1548–55.
- Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, Sahn DJ, Jeresch-Herold M. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging*;3:727–34.
- Horowitz A, De Guillebon M, van Geldorp IE, et al. Effects of non-systemic ventricular pacing in patients with transposition of the great arteries and atrial redirection. *J Cardiovasc Electrophysiol*;23:766–70.