

11227

78



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**CORRELACIÓN ENTRE LA
CONCENTRACIÓN DE ENDOTELINA Y
PARÁMETROS CLÍNICOS,
ECOCARDIOGRÁFICOS Y BIOQUÍMICOS EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDIACA**

T E S I S
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

ALUMNO:

DR. ARTURO GALINDO FRAGA
RESIDENTE DE 4º AÑO DE MEDICINA INTERNA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

TUTOR:

DR. ARTURO OREA TEJEDA
JEFE DE LA CLÍNICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



INCMNSZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
MÉXICO, D.F.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

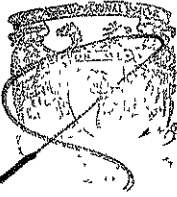
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Guías Herrero

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

U. N. A. M.

Dr. Arturo Orea Tejeda

Jefe de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Tutor de Tesis

INDICE

Resumen	1
Introducción	2
Pregunta de investigación.	9
Área de estudio y Justificación	10
Objetivos.....	11
Hipótesis, área de estudio y diseño	12
Población y muestra	13
Procedimientos	14
Variables.....	15
Análisis estadístico	17
Aspectos éticos y de bioseguridad	18
Resultados.....	19
Discusión	22
Conclusión	25
Tabla 1.....	26
Figura 1.....	27
Tabla 2.....	28
Tabla 3 y Tabla 4	29
Figura 2.	30
Tabla 5 y Tabla 6.	31
Referencias	32

RESUMEN

La endotelina es una hormona peptídica derivada principalmente del endotelio vascular, con un marcado efecto vasoconstrictor, pero con propiedades mitogénicas y neuromoduladoras. Sus niveles se encuentran elevados en modelos animales de insuficiencia cardiaca, y se ha reportado como un factor pronóstico y de supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca. En este estudio analizamos las concentraciones de endotelina-1 en un grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca, y su relación con la clase funcional y otras características clínicas, bioquímicas y ecocardiográficas. Se observó una tendencia a presentar una fracción de expulsión baja, sin embargo no hubo significancia estadística, aunque esto puede estar en relación con un número pequeño de pacientes con clase funcional III. Se encontró que los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen niveles progresivamente más altos conforme aumenta su deterioro clínico. Los pacientes con clase I tuvieron concentraciones menores que aquellos con clases II y III ($p=0.008$ y $p=0.003$). Los pacientes con concentraciones mayores a 8.1 pg/mL tienen una probabilidad 7 [IC95% 1.9-27.8] veces mayor de presentar deterioro en su clase funcional, independientemente de otros marcadores pronósticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico ocasionado por una gran variedad de alteraciones cardiovasculares, que se caracteriza por signos y síntomas de sobrecarga de volumen intersticial e intravascular, y/o manifestaciones de una perfusión tisular deficiente⁸, atribuible a la incapacidad del corazón de cubrir las necesidades metabólicas sistémicas.

Afecta de 4 a 5 millones de estadounidenses, con 550,000 nuevos casos reportados anualmente. En las tres décadas pasadas, tanto su incidencia como prevalencia se han incrementado debido al aumento en la sobrevida de los pacientes con enfermedades cardiovasculares.¹¹

Su evolución es habitualmente crónica y progresiva, con mortalidad elevada durante los primeros 5 años del diagnóstico y con hospitalizaciones frecuentes.³⁴

El estado hemodinámico del paciente con insuficiencia cardíaca es complejo, y resultado de interacciones neurohormonales e incluso inmunológicas que en los últimos años han comenzado a entenderse de mejor manera, lo cual ha abierto nuevas perspectivas en cuanto a tratamiento temprano, con lo cual se espera mejorar la calidad y esperanza de vida.²

En estos pacientes se activan múltiples mecanismos de adaptación. En las formas leves, los mecanismos neurohumorales compensatorios logran reestablecer la presión arterial normal, la perfusión tisular y el gasto cardíaco en reposo, así como

durante el ejercicio moderado, por lo que el paciente se encuentra asintomático, sin evidencia clínica de disfunción orgánica. Sin embargo, eventualmente, muchos de los signos y síntomas de disfunción orgánica que ocurren en los pacientes con insuficiencia cardíaca resultan de estos mismos mecanismos adaptativos. Existe una mayor actividad simpática que produce vasoconstricción arterial generalizada y un aumento en el tono venoso, en combinación con aumento en las concentraciones plasmáticas de norepinefrina (NE), angiotensina II (ATII), vasopresina (VP), neuropéptido Y y citocinas (FNT) ¹⁶

La secreción adrenérgica aumenta el gasto cardíaco por diversos mecanismos: aumento de la frecuencia cardíaca, un marcado efecto inotrópico positivo, el efecto Bowditch (el aumento de la frecuencia cardíaca a cifras mayores de 120 x' por sí misma aumenta la contractilidad). Asimismo, produce vasoconstricción arterial generalizada y un aumento en el tono venoso, en combinación con aumento en las concentraciones plasmáticas de norepinefrina (NE), angiotensina II (ATII), vasopresina (VP), neuropéptido Y y citocinas (FNT). Cualquiera que sea la causa de la insuficiencia cardíaca, se reduce la fracción de expulsión, lo que estimula la secreción de catecolaminas y renina.²²

En aquellos pacientes con formas crónicas de IC, se ha observado una disminución en las concentraciones miocárdicas de NE; no obstante, en aquellos con IC moderada a severa, los niveles séricos de NE y dopamina se encuentran elevados en reposo y aun más durante el ejercicio, por lo que estos niveles extras de NE y de angiotensina II podrían potenciar la respuesta hipertrófica de los miocitos restantes ²². Es de importancia mencionar que se ha documentado que un aumento en los niveles séricos de NE produce mayor daño miocelular y puede acelerar la progresión de la IC.

En condiciones normales, a mayor estimulación adrenérgica del corazón, ocurre una inhibición de la actividad parasimpática. Un aumento agudo en los impulsos simpáticos del corazón estimula la liberación local de NE y ésta a su vez, produce estimulación beta adrenérgica, causando aumento en la frecuencia cardíaca y en la

contractilidad miocárdica. Sin embargo, en la IC se observa una sensibilidad disminuida a las catecolaminas y una disminución en la densidad de receptores beta adrenérgicos, a pesar de lo cual, aun en formas severas, el corazón insuficiente puede responder y ser incluso dependiente de NE extracardiaca.¹⁶

La estimulación adrenérgica aumentada en las arterias periféricas y las mayores concentraciones de NE, angiotensina II, endotelina I y vasopresina circulantes, contribuyen a la vasoconstricción arteriolar, el mantenimiento de la presión arterial y un tono venoso mayor, que en conjunto, ayudan a mantener la función ventricular

La vasoconstricción arterial y arteriolar es uno de los mecanismos compensatorios del sistema cardiovascular para tratar de conservar las necesidades de perfusión tisular, sin embargo, en los pacientes con IC crónica, este aumento crónico en la resistencia arteriolar compromete aun más la dificultad a la expulsión, por lo que uno de los aspectos más importantes del tratamiento de la IC, es la disminución de la resistencia vascular periférica (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. IECA) u otros vasodilatadores.

En etapas iniciales, el gasto cardíaco y las resistencias vasculares se mantienen normales, a pesar de la disminución en la fracción de expulsión. No obstante, en etapas más avanzadas, el gasto cardíaco disminuye en reposo, mientras que las resistencias periféricas disminuyen. Posteriormente, durante la evolución natural de la enfermedad, en pacientes muy sintomáticos, con IC moderada a severa, el gasto cardíaco disminuye en reposo, con un incremento en las resistencias vasculares periféricas. Sin embargo, durante el ejercicio existe una alteración en la vasodilatación dependiente del óxido nítrico, de manera que en los órganos ejercitados no aumentan el flujo sanguíneo, hay un aumento muy discreto en el gasto cardíaco y la capacidad física en ejercicio se ve limitada. Esta anomalía en la vasodilatación se explica por una disminución en la liberación de óxido nítrico por el endotelio vascular, alteración que puede ser reversible con el entrenamiento físico o con tratamiento a largo plazo.^{16,22}

Las metas de tratamiento de la insuficiencia cardiaca son diversas, tradicionalmente se ha dado énfasis a mejorar los síntomas a través de estimular la diuresis, la vasodilatación y los efectos inotrópicos del corazón insuficiente. Sin embargo, el exceso de diurético puede disminuir la precarga hasta niveles que afecten el gasto cardíaco, la vasodilatación puede causar disminución excesiva de la PA hasta niveles perniciosos, y los inotrópicos pueden producir arritmias cardíacas, muerte celular miocárdica e impactar desfavorablemente en el pronóstico, observándose mayor mortalidad. Por lo anterior, las estrategias terapéuticas para la IC han cambiado durante los últimos 50 años.³

El reconocimiento de elementos fisiopatológicos, que actualmente cuentan con una importante evidencia experimental, han ofrecido la oportunidad de aumentar las modalidades terapéuticas, incluyendo ahora como tratamientos indispensables, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT₁, antagonistas de la aldosterona y β bloqueadores, los cuales han marcado un beneficio en la morbilidad de estos pacientes.⁵ A pesar de lo anterior, la reducción en la mortalidad es parcial. La IC continua siendo una enfermedad progresiva con alta mortalidad, sugiriendo que los mecanismos patogénicos no se han modificado totalmente por los actuales esquemas terapéuticos.¹⁸

Como se mencionó previamente, es reconocido que la vasoconstricción, la remodelación miocárdica y las alteraciones del endotelio vascular son características de la IC. El uso de fármacos que bloquean a diferentes niveles la activación neurohumoral (IECAS, bloqueadores de aldosterona y en los últimos años, beta bloqueadores) en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, han mostrado mejorar el pronóstico y estado clínico. Se han descrito muchos factores involucrados en estos mecanismos, entre ellos la endotelina, un péptido vasoactivo con capacidad de promover el crecimiento y replicación celulares, sea un candidato atractivo para explicar parte del fenómeno y para buscar puntos de incidencia sobre la fisiopatología.⁴

Las endotelinas son una familia de cuatro péptidos de 21 aminoácidos (ET-1 a ET-4), con cierta similitud al veneno de algunas serpientes (familia *Antractaspis*), con un potente efecto vasoconstrictor.²¹ Además, se ha descrito su participación en el desarrollo embrionario, broncoconstricción, crecimiento prostático, carcinogénesis, función endocrina y gastrointestinal.¹⁹

La endotelina predominante en el humano (endotelina-1, ET-1), es liberada por las células del endotelio en la región abluminal del vaso, cerca de las células musculares, aunque en menor cantidad también es producida por otras células como los leucocitos, miocardio y células de la corteza y médula suprarrenales¹³

Su síntesis es regulada por factores fisicoquímicos, como el pH, la tensión de la pared vascular, hipoxia, ejercicio, y según algunos autores, factores de riesgo cardiovascular como LDL elevadas, diabetes mellitus, obesidad, edad avanzada, citocinas, deficiencia de estrógenos y uso de cocaína, entre otros. Se ha descrito inhibición de su síntesis *in vitro* por el óxido nítrico, prostaciclina, péptido atrial natriurético y estrógenos.^{19,21}

La ET-1 es sintetizada como un prepropeptido, de 200 aminoácidos. Para llegar a su forma activa, es necesario que un grupo de enzimas específicas (ECE, enzima convertidora de endotelina), de las cuales por lo menos se han reportado 3 tipos, hidrolizan el péptido nativo hasta su forma activa de 21 aminoácidos. La ECE predominante es el tipo 1, de la cual existen por lo menos 4 isoformas (a-d), y que se encuentran en tejidos varios, como músculo, miocardio, macrófagos y médula renal.⁶

Las ECE pertenecen a la familia de las metaloproteasas, compartiendo algunas características funcionales y estructurales con las endopeptidasas neutras. No sólo hidrolizan ET, sino bradíciclinina, péptido P e insulina. Su expresión está regulada a través de un subtipo particular de receptor (RET_B)

El primer efecto estudiado de las ET, es la vasoconstricción, siendo éstas una de las sustancias más potentes a este respecto. El mismo, además de intenso es sostenido. Posteriormente también se le han descrito efectos mitogénicos directos, independientemente de que estimula la producción del factor de crecimiento endotelial, algunas citocinas, epiregulina, fibronectina, y potencia el efecto del factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento transformante beta. Interactúa con los neutrófilos favoreciendo su adhesión a la pared vascular y es un factor quimiotáctico y promueve la agregación plaquetaria.³³

Se han clonado 5 receptores para ET. En mamíferos se han descrito el tipo A (RET_A) y el B (RET_B). La unión de la ET al RET_A activa la fosfolipasa C, lo cual produce una acumulación de inositol trifosfato (IP3) y calcio intracelular, lo cual explica lo sostenido de su efecto vasoconstrictor. En algunos tejidos, induce la proliferación celular. En contraste, la activación del RET_B estimula la liberación de óxido nítrico (NO) y prostaciclina, previene la apoptosis e inhibe la expresión de la ECE-1, por lo que ejerce un efecto vasodilatador.³⁰

Su potencial como promotor del crecimiento ha hecho que se asocie al desarrollo de hipertrofia ventricular en el paciente con insuficiencia cardíaca. Se cree que su efecto puede ser potenciado por el sistema renina-angiotensina. Sin embargo, el papel que juega en la progresión a la falla cardíaca parece ser bifásico, ya que se ha visto un deterioro en la función ventricular de ratas sometidas a bloqueo de receptores de endotelina en las fases iniciales de insuficiencia cardíaca inducida experimentalmente, lo que sugiere que tiene un efecto compensador en ese momento¹⁴, relacionado con las subfamilias de receptores.

Se ha descrito un aumento de su concentración en pacientes urémicos, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio, aterosclerosis e insuficiencia cardíaca^{9,10, 2,17, 24} Clínicamente, la técnica comercial permite la determinación de ET-1. Los niveles son altos en niños, sin embargo, es constante que sean bajos en la edad adulta.¹⁹

En esta serie se determinaron las concentraciones de endotelina en pacientes con insuficiencia cardíaca de diferentes causas y se correlacionaron sus niveles con el estado funcional, parámetros ecocardiográficos y bioquímicos. Además del análisis de factores que pueden alterar los niveles de endotelina y su relación con la severidad de la IC.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Los pacientes con insuficiencia cardiaca y mayor deterioro en su clase funcional (NYHA) tendrán concentraciones de endotelina más altas que los pacientes con menor deterioro funcional?
2. ¿La concentración de endotelina se relacionará con parámetros ecocardiográficos de gravedad en pacientes con insuficiencia cardiaca (baja fracción de expulsión, baja fracción de acortamiento, dilatación de cavidades y mayor puntaje en la escala de movilidad del ventrículo izquierdo)?
3. ¿La concentración de endotelina se relacionará con parámetros bioquímicos de gravedad en pacientes con insuficiencia cardiaca (niveles altos de catecolaminas y péptido natriurético auricular)?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AREA DE ESTUDIO

Clínica

JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad con alta prevalencia; a pesar de intensas investigaciones en nuevos esquemas terapéuticos, el pronóstico es malo a mediano plazo, con una sobrevida actual de 50% a los 5 años y una importante morbilidad. Su patogenia es compleja, por lo que no existe aun un esquema terapéutico ideal. El conocer sus mecanismos fisiopatológicos es la base para buscar nuevas opciones de tratamiento.

Por otra parte, la detección de sustancias humorales implicadas en el desarrollo y sostenimiento de la insuficiencia cardiaca podría generar nuevos marcadores pronósticos, así como un parámetro cuantitativo de seguimiento y evaluación de respuesta al tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar si concentraciones altas de endotelina se relacionan con la gravedad de la insuficiencia cardiaca

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 Correlacionar los niveles del endotelina con la clasificación funcional de la NYHA en pacientes con insuficiencia cardiaca
- 2 Correlacionar los niveles de endotelina con parámetros ecocardiográficos de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca
3. Correlacionar los niveles de endotelina con parámetros bioquímicos de mal pronóstico
4. Determinar si existe diferencia entre la miocardiopatía dilatada o cardiopatía isquémica y niveles elevados de endotelina.
5. Determinar si otros factores como la edad, sexo, índice de masa corporal, y enfermedades comórbidas, influyen en las concentraciones de endotelina en pacientes con insuficiencia cardiaca

HIPOTESIS

1. Los pacientes con insuficiencia cardiaca con clase funcional de la NYHA más deteriorados tendrán concentraciones de endotelina más elevados que pacientes con mejor clasificación funcional.
2. Las concentraciones del endotelina serán más altas en pacientes con insuficiencia cardiaca que presenten menor fracción de expulsión, menor fracción de acortamiento, mayor diámetro de cavidades y mayor puntaje de movilidad segmentaria.
3. Las concentraciones del endotelina serán más altas en pacientes con insuficiencia cardiaca que presenten mayor concentración de catecolaminas, $TNF\alpha$ y péptido natrurético auricular en sangre.

ÁREA DE ESTUDIO

Causalidad y pronóstico

DISEÑO

Estudio transversal analítico.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Los pacientes elegibles al protocolo fueron hombres y mujeres de 16-85 años de edad con insuficiencia cardíaca sintomática, en clase funcional I-IV (New York Heart Association) que se encuentran en vigilancia en la consulta de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, con tratamiento estándar (diuréticos, inhibidores de ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II, digitálicos, β bloqueadores y antagonistas de aldosterona)

Todos los pacientes se incluyeron en una base de datos que contiene: edad, sexo, etiología de la insuficiencia cardíaca, historia de infarto de miocardio, enfermedades coexistentes, medicamentos utilizados, clase funcional de la NYHA, niveles de catecolaminas en sangre, endotelina, FNT α , troponina T, péptido natriurético auricular, parámetros ecocardiográficos como diámetro de aurícula izquierda (DAI), diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DdVI), diámetro sistólico del ventrículo (DsVI), septum interventricular (SIV), pared posterior (PP), tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI), fracción de acortamiento (FA), fracción de expulsión (FE) y escala de movilidad (ScMov) donde se califica la movilidad segmentaria como 0= normal, 1= hipocinesia ligera, 2= hipocinesia severa, 3= acinesia, 4= discinesia, obteniendo de la suma de cada segmento el puntaje promedio. Se recolectó información de variables potencialmente confusoras como enfermedades comórbidas (diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, obesidad), tabaquismo, alcoholismo, índice de masa corporal (IMC), depuración de creatinina, niveles de colesterol y triglicéridos.

PROCEDIMIENTOS

Los pacientes fueron evaluados en la consulta de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, donde se realizaron ajustes al tratamiento estándar después del registró de los síntomas y la clase funcional. Los evaluadores fueron ciegos a los resultados de la concentración de endotelina.

De todos los pacientes se tomaron muestras de sangre para determinación de niveles séricos de endotelina, catecolaminas totales, epinefrina, norepinefrina, dopamina, péptido atrial natriurético, colesterol, triglicéridos y en algunos casos determinación de FNT α .

Todos los pacientes fueron sometidos a estudio ecocardiográfico en un periodo no mayor a un mes de tomada la muestra, registrando sus valores antes citados. El cardiólogo que realizó el estudio de imagen desconocía las concentraciones de los parámetros bioquímicos

Los datos fueron acumulados en hojas de registro, las cuales se encuentran en el expediente de cada paciente y en el archivo de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca.

VARIABLES 1

VARIABLE		DEFINICIONES		
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL	CATEGORÍA ESCALA
Edad		Años de vida cronologica	Edad del paciente en años	Cuantitativa discreta Años
Sexo		Genero del paciente	Genero del paciente	Cualitativa nominal dicotomica 1 masculino 2 femenino
Tiempo de evolución		Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas	Meses transcurridos	Cuantitativa discreta Meses
Registro		Número de expediente	Número de expediente	Cuantitativa ordinal Número
Parámetros bioquímicos	Catecolaminas	Marcador pronóstico en pacientes con IC	Concentración de catecolaminas totales, epinefrina, norepinefrina, y dopamina	Cuantitativa continua pg/mL
	Peptido natriurético auricular	Marcador pronóstico en pacientes con IC	Concentración de peptido natriurético auricular	Cuantitativa continua pg/mL
	Troponina T	Marcador pronóstico en pacientes con IC	Concentración de Troponina T	Cuantitativa continua pg/mL
	Endotelina	Marcador pronóstico en pacientes con IC	Concentración de endotelina-1	Cuantitativa continua pg/mL
	FNT α	Marcador pronóstico en pacientes con IC	Concentración de FNT α	Cuantitativa continua pg/mL
	Colesterol	Factor de riesgo aterosclerótico	Concentración de colesterol	Cuantitativa continua mg/dL
	Triglicéridos	Factor de riesgo aterosclerótico	Concentración de triglicéridos	Cuantitativa continua mg/dL
	Depuración de creatinina	Índice de función renal	Relación entre la excreción diaria de creatinina y su valor sérico	Cuantitativa continua mg/dL/min/m ²
Clase funcional de NYHA		Escala validada para evaluar la función de IC	Disnea en reposo, incapacidad para realizar actividades físicas sin molestias=4 Disnea de pequeños esfuerzos, marcada limitación a la actividad física, aun cuando se encuentren asintomáticos en reposo, el mínimo esfuerzo resulta en síntomas= 3 Disnea de grandes esfuerzos, ligera limitación de actividad física, normal en reposo, actividad física normal induce fatiga, palpitaciones, disnea o angina= 2 Sin disnea, fatiga ni palpitaciones, sin limitación ante la actividad física=1	Cualitativa ordinal NYHA I,II,III,IV
Diabetes Mellitus		Diagnóstico de DM	Pacientes con glucemia mayor de 126 mg/dl en ayunas	Cualitativa nominal 0= ausente 1= presente
Sobrepeso		Diagnóstico de sobrepeso	IMC entre 26 y 29.9	Cuantitativa discreta Peso (Kg)/altura ² (m ²)
Obesidad		Diagnóstico de obesidad	IMC mayor de 30	Cuantitativa discreta Peso (Kg)/altura ² (m ²)

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

VARIABLES 2

		DEFINICIONES			
VARIABLE		CONCEPTUAL	OPERACIONAL	CATEGORIA ESCALA	
Variables Ecocardiográficas	FE	Proporción del volumen del VI expulsado por latido	Volumen telediastolico-volumen protosistolico/Volumen telediastolico	Cuantitativa continua	%
	FA	Cambio de tamaño del ventrículo izquierdo	Diferencia entre el tamaño diastolico y sistólico del ventrículo	Cuantitativa continua	%
	DAI	Medida del tamaño de la aurícula izquierda	Medida del tamaño de la aurícula izquierda	Cuantitativa continua	mm
	DdVI	Diámetro diastolico del ventrículo izquierdo	Diámetro diastolico del ventrículo izquierdo	Cuantitativa continua	mm
	DsVI	Diámetro sistolico del ventrículo izquierdo	Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo	Cuantitativa continua	mm
	SIV	Septum interventricular	Medida del grosor del septum	Cuantitativa continua	mm
	PP	Pared posterior	Pared posterior	Cuantitativa continua	mm
	TRIVI	Indicador de disfuncion miocárdica	Tiempo transcurrido durante la diástole sin cambio en volumen del VI	Cuantitativa continua	ms
	ScMov	Indicador de disfuncion miocárdica	Movilidad segmentaria, obteniendo de la suma de cada segmento el puntaje promedio	Cualitativa ordinal	0 = normal, 1= hipocinesia ligera, 2 = hipocinesia severa, 3 = acinesia, 4 = discinesia
	Cardiopatía isquémica	Alteracion de la perfusion miocárdica	Evidencia ecocardiografica, electrocardiografica, gammagrafica o angiografica de alteración en la perfusion miocárdica	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presente
Cardiomiopatía dilatada	Alteración estructural del miocardio	Evidencia ecocardiografica de aumento global de cavidades	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presente	

FE fraccion de expulsión FA fraccion de acortamiento DAI diametro de aurícula izquierda DdVI diametro diastólico del ventrículo izquierdo TRIVI tiempo de relajación isovolumetrica del ventrículo izquierdo ScMov escala de movilidad

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar. Para el análisis estadístico utilizamos el programa SSPS versión 10. Se realizó un análisis general de frecuencias y descriptivo de las características demográficas, manifestaciones clínicas (clase funcional de la NYHA), hallazgos ecocardiográficos, resultados de catecolaminas, troponina T, $TNF\alpha$, péptido atrial natriurético, colesterol, triglicéridos, y la presencia de diabetes mellitus, insuficiencia renal, cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada

La variable dependiente (concentración de endotelina) fue analizada con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk mostrando una $p=0.2$ y $p=0.052$ respectivamente, por lo que los valores se distribuyen de forma normal con homogeneidad de varianzas. Se utilizaron prueba paramétricas de T de Student, ANOVA y Tukey, así como regresión lineal para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada. Se calcularon las razones de prevalencia, así como los intervalos de confianza al 95%. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para aquellas variables que fueron significativas en el análisis univariado. Se consideró como significativa una $p<0.05$ con una curva de dos colas.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Los datos se obtuvieron de la base de datos de los pacientes atendidos en la Consulta Externa de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en donde los pacientes cubren el costo de estudios realizados para su evaluación de rutina de su enfermedad (ecocardiograma, niveles de catecolaminas, endotelina, péptido auricular natriurético). Para este estudio, se revisaron las hojas de concentración de datos de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca y el expediente clínico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 43 pacientes. En la tabla 1 se muestran las características demográficas, clínicas, parámetros ecocardiográficos y bioquímicos de los pacientes con insuficiencia cardiaca según su clase funcional. Ninguno de los pacientes que se incluyeron en el estudio se encontraba en clase funcional IV, ya que por lo general, se estabilizan hospitalizados. Los pacientes con clase funcional I tuvieron mayor fracción de expulsión y fracción de acortamiento, y menores diámetros de aurícula y ventrículo izquierdos, diferencia estadísticamente significativa comparados con los de pacientes más comprometidos..

Los pacientes con clase funcional III que se atienden en la Clínica de Insuficiencia Cardiaca tienen un mayor tiempo de evolución, siendo la diferencia significativa cuando se compara entre grupos

En el resto de las variables no existieron diferencias estadísticas entre los tres grupos.

Las concentraciones promedio de endotelina en los pacientes con insuficiencia cardiaca fueron en promedio de 7.62 ± 3.7 pg/mL; aquellos con clase funcional I con un promedio de 5.8 ± 3 , con clase funcional II de 9.1 ± 3.4 y con clase III de 11.9 ± 3.9 (figura 1), con una diferencia significativa entre las clases funcionales I y II ($p=0.008$) y entre I y III ($p=0.003$). No hubo diferencia entre las clases II y III ($p=0.29$) como se muestra en la figura 1.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Si se analizan los pacientes sintomáticos (clases funcionales II y III) y se compara con los asintomáticos (clase funcional I), los primeros muestran concentraciones mayores de endotelina (9.72 ± 3.6 pg/mL, $p < 0.0001$).

Para una mejor valoración de las diferencias observadas en las concentraciones de endotelina de acuerdo a la clase funcional, se realizó análisis univariado entre las concentraciones de ésta y las características clínicas de los pacientes (tabla 2).

No se observaron diferencias significativas entre género, consumo de alcohol, peso y enfermedades comórbidas.

El análisis de regresión lineal para las variables continuas (bioquímicas y clínicas) se muestra en la tabla 3, dando una relación directa entre las concentraciones de endotelina y las de catecolaminas totales ($p=0.035$). Al analizar éstas por separado, sólo persiste dicha relación con las concentraciones de norepinefrina ($p=0.031$). En las variables clínicas, sólo hubo relación directa con el tiempo de evolución de la insuficiencia cardiaca ($p=0.021$).

En la tabla 4 se muestra el análisis de regresión de las variables ecocardiográficas, donde se observa una correlación inversa entre la fracción de expulsión (FE) y la concentración de endotelina ($p=0.008$). Así, la FE de aquellos pacientes con endotelina alta y baja (definidos como aquellos por arriba y por abajo de la mediana de las concentraciones del grupo de pacientes ($8,1$ pg/mL)), fueron de 36.7 ± 12.72 y 42.9 ± 10 respectivamente.

No existieron diferencias significativas entre la concentración de endotelina en pacientes con insuficiencia cardiaca debida a isquemia y aquellos con cardiomiopatía dilatada ($p=0.49$ y 0.46 respectivamente), como se muestra en la figura 2.



Ya en el análisis de regresión múltiple, se encontró como única variable asociada a una mayor concentración de endotelina, a la clase funcional de acuerdo a la NYHA ($p=0.018$, tabla 5).

Las razones de prevalencia entre las características de los pacientes con insuficiencia cardiaca y las concentraciones de endotelina, se muestran en la tabla 6, donde se aprecia que los pacientes con endotelina alta (>8.1 pg/mL, la mediana de las concentraciones de endotelina en nuestros pacientes con IC) tienen 7.28 (IC95% 1.9-27.8) veces más probabilidades de tener un mayor grado de deterioro funcional (clase NYHA).

DISCUSION

Poco tiempo después del descubrimiento de la endotelina (1989) y sus efectos biológicos, comenzaron a aparecer los primeros reportes sobre mayores niveles séricos en modelos animales con insuficiencia cardiaca, fenómeno que se ha reproducido en humanos.²³ También existe la evidencia que la relaciona como un elemento importante en la fisiopatología de la disfunción cardiovascular. Si bien está por definirse si el aumento de los niveles de ET en pacientes con insuficiencia cardiaca puede deberse a un aumento en la secreción o a una disminución en la depuración de la hormona. En todo caso, es posible que en aquellos con insuficiencia cardiaca grave, las concentraciones de endotelina sean lo suficientemente elevadas para inducir broncoespasmo y estimular la producción de aldosterona¹⁹, contribuyendo respectivamente, a la disfunción respiratoria y a la retención hídrica que se observa

En nuestro grupo el valor promedio de endotelina-1 se observó aumentado, especialmente en aquellos con clase funcional más comprometida, lo cual coincide con lo reportado en la literatura,¹² donde se correlacionan también con una mayor mortalidad a mayores niveles de ET¹⁸

Aunque no existió diferencia estadística entre las concentraciones de endotelina de los pacientes en clase funcional II y III, puede ser debido al reducido número de pacientes en este último grupo. Ya que se observa una tendencia que sugiere una probabilidad que de acuerdo a un estimado estadístico, con aumentar por lo menos 8 pacientes en el grupo con clase funcional III se podría ser más contundente sobre si existe o no diferencia.

En uno de los pocos estudios de sobrevida³⁵ en los que se analizaron los valores de endotelina-1, considerando como valores altos concentraciones mayores de 5 pg/mL, se observó una supervivencia de sólo un 65% a los 2 años, comparando con un 95% en paciente con concentraciones inferiores a esa cifra. En nuestro grupo la concentración promedio fue superior aun en el grupo de sujetos asintomáticos (clase funcional I (figura 1)).

Si bien se encuentran en la literatura reportes de aumento en los niveles de endotelina en diversas patologías (infarto de miocardio, choque séptico, insuficiencia renal, hipoestrogenismo)^{12,17} en nuestros casos, no se encontró diferencia significativa para este tipo de variables.

Como es de esperarse, el tiempo de evolución es más corto en la clase funcional más comprometida, pues una vez rebasado el horizonte clínico, el paciente busca ayuda y en los casos poco limitados funcionalmente o asintomáticos, suele ser, en no pocas ocasiones, hallazgos clínicos los que permitan el diagnóstico. No sorprende por ello que a medida que los mecanismos de adaptación se hacen presentes, la expresión de sustancias vasoactivas como la ET, juegan un papel cada vez más importante en el soporte funcional. Por ello es esperable el observar niveles mayores de ET en clases más avanzadas, aun cuando reflejan un compromiso más grave que finalmente impacta desfavorablemente el pronóstico.

Llama la atención que en nuestros casos, no se encontró relación entre los niveles de endotelina, y otros marcadores bioquímicos de severidad en insuficiencia cardiaca, como el péptido atrial natriurético y la troponina T como podría esperarse, En el análisis univariado, se encontró que sí existía una correlación significancia con los valores de aumentados de norepinefrina. Sin embargo, esta se perdió al realizar el análisis multivariado con otras características.

Respecto a las variables ecocardiográficas, si bien mostraron significancia en el análisis univariado, ésta se perdió al combinar otras características de los pacientes, lo que difiere con los reportes en la literatura⁶, y pudiera estar con relación a que en nuestro estudio no incluimos pacientes en clase funcional IV, en quienes es frecuente encontrar mayores cambios estructurales.

En concordancia a lo referido en la literatura, en donde los niveles séricos de ET han mostrado ser un factor pronóstico, nuestros casos más comprometidos tuvieron las cifras mayores. Es posible, de acuerdo a ello, que la expectativa de sobrevida en ellos sea menor, si bien por el momento, dado el diseño del estudio, sólo podemos mencionar que son los más comprometidos.

En la actualidad se desarrollan varios ensayos clínicos en los cuales se utilizan bloqueadores de los receptores de endotelina, tanto de forma selectiva (bloqueadores de RET_A) como no selectiva. Aunque no presentan un efecto vasodilatador importante, se espera que sí logren detener o revertir los cambios morfológicos y vasculares característicos de la insuficiencia cardiaca crónica.^{6,20,21}

Uno de los bloqueadores no selectivos de receptores de endotelina más estudiados es el bosantan, ya que en estudios en animales mejoró a función del ventrículo izquierdo, las constantes hemodinámicas y el remodelamiento miocárdico. Algunos de sus efectos (disminución de la precarga y poscarga, aumento del flujo coronario, inhibición de la estimulación neurohormonal, disminución de la hipertrofia y fibrosis miocárdica), pueden explicarse por la inhibición directa del efecto de la ET-1 en las células del miocardio⁸

El bloqueo de los receptores ET_A disminuye la hipertrofia cardiaca y la vasoconstricción renal. El de los receptores ET_B disminuye la fibrosis cardiaca y la secreción de aldosterona

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el estudio clínico controlado reportado más recientemente, se observó deterioro de la sintomatología al inicio del tratamiento, sin embargo, a largo plazo hubo mejoría funcional y aumento en la supervivencia. No obstante, el estudio tuvo que ser suspendido por alteración de las pruebas de función hepática de algunos pacientes, con la intención de reiniciar otro con dosis más bajas ²⁵

Entre los bloqueadores selectivos, se ha reportado una disminución importante en la presión pulmonar en pacientes con IC a los cuales se administró un bloqueador selectivo para ET_A (sitaxsentan). No se observaron cambios en las resistencias pulmonares, en la tensión arterial o en las resistencias vasculares ⁶ Es importante señalar que en este estudio no se observó el importante aumento de los niveles de ET-1 ocasionado por el uso de bosentan, lo que sugiere que los ET_B tienen un papel importante en la regulación de los niveles séricos.

El uso de bloqueadores selectivos de ET_B ocasiona vasoconstricción tanto en sujetos sanos como en pacientes con IC, lo cual puede reflejar la pérdida de un estado de vasodilatación tónica mediado por estos receptores. ⁶ Actualmente se llevan a cabo estudios con el objeto de definir el papel de estos fármacos en el tratamiento de la IC, si bien es necesario definir la conveniencia de un antagonismo selectivo o general.

CONCLUSIÓN

Los niveles séricos de endotelina-1 aumentados en correlación con el deterioro cardiovascular de los pacientes con IC, lo hace un posible marcador pronóstico y favorece la posibilidad de estrategias terapéuticas encaminadas a bloquear su efecto con resultado potencialmente optimista.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el estudio clínico controlado reportado más recientemente, se observó deterioro de la sintomatología al inicio del tratamiento, sin embargo, a largo plazo hubo mejoría funcional y aumento en la supervivencia. No obstante, el estudio tuvo que ser suspendido por alteración de las pruebas de función hepática de algunos pacientes, con la intención de reiniciar otro con dosis más bajas ²⁵

Entre los bloqueadores selectivos, se ha reportado una disminución importante en la presión pulmonar en pacientes con IC a los cuales se administró un bloqueador selectivo para ET_A (sitaxsentan). No se observaron cambios en las resistencias pulmonares, en la tensión arterial o en las resistencias vasculares ⁶ Es importante señalar que en este estudio no se observó el importante aumento de los niveles de ET-1 ocasionado por el uso de bosentan, lo que sugiere que los ET_B tienen un papel importante en la regulación de los niveles séricos.

El uso de bloqueadores selectivos de ET_B ocasiona vasoconstricción tanto en sujetos sanos como en pacientes con IC, lo cual puede reflejar la pérdida de un estado de vasodilatación tónica mediado por estos receptores. ⁶ Actualmente se llevan a cabo estudios con el objeto de definir el papel de estos fármacos en el tratamiento de la IC, si bien es necesario definir la conveniencia de un antagonismo selectivo o general.

CONCLUSIÓN

Los niveles séricos de endotelina-1 aumentados en correlación con el deterioro cardiovascular de los pacientes con IC, lo hace un posible marcador pronóstico y favorece la posibilidad de estrategias terapéuticas encaminadas a bloquear su efecto con resultado potencialmente optimista.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLAS

Y

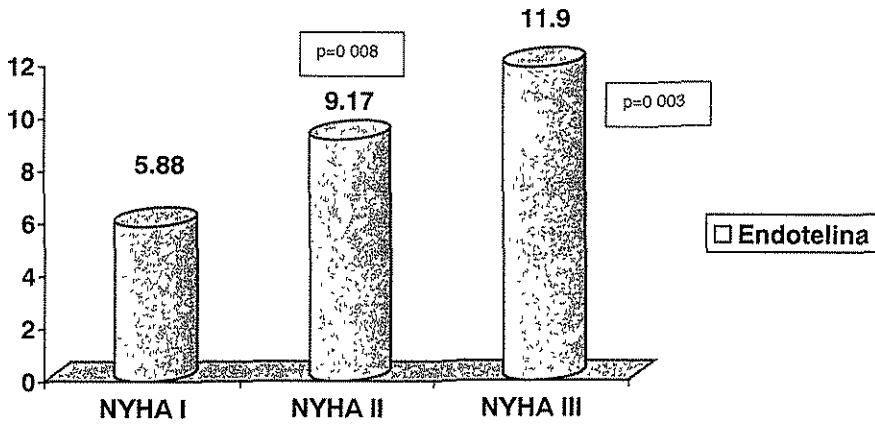
FIGURAS

Tabla 1. Características de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca de acuerdo a la Clase Funcional de la NYHA.

n	Clase funcional				p
	I (n = 24)	II (n = 15)	III (n = 4)	Total (n = 43)	
Edad (años)	57 ± 16	65 ± 16	48 ± 22	59 ± 16	0.17
Sexo (%)					
(F/26)	62.5	50	25	59	0.99
(M/18)	37.5	50	75	41	
IT	12 ± 20	5 ± 13	0.3 ± 0.5	9 ± 17	0.34
Alcoholismo (%)	8	13	0	9	0.69
Tiempo de evolución (meses)	13 ± 9	10 ± 10	28 ± 18	13 ± 11	0.017*
DM (%)	45	62	25	50	0.33
HAS (%)	62	69	50	64	0.77
IRC (%)	17	6	25	14	0.50
Sobrepeso (%)	29	44	25	34	0.57
Obesidad (%)	13	6	0	9	0.61
IMC	25 ± 3	25 ± 4	23 ± 5	25 ± 4	0.37
Depuración Cr (mL/min)	76 ± 30	70 ± 44	44 ± 15	72 ± 33	0.43
Catecolaminas totales	516 ± 180	738 ± 512	892 ± 680	656 ± 428	0.19
Epinefrina	33 ± 20	40 ± 25	44 ± 39	37 ± 24	0.61
Norepinefrina	426 ± 152	666 ± 477	820 ± 638	562 ± 389	0.073
Dopamina	28 ± 32	17 ± 15	29 ± 20	24 ± 23	0.43
Colesterol (mg/dL)	184 ± 32	192 ± 57	196 ± 85	188 ± 50	0.86
Triglicéridos (mg/dL)	153 ± 114	184 ± 157	93 ± 44	159 ± 127	0.44
Troponina T (pg/mL)	6.1E-2 ± 8E-2	0.18 ± 0.5	4E-2 ± 0	0.1 ± 0.3	0.53
Eccardiografía					
FE (%)	45 ± 11	36 ± 10	24 ± 4	40 ± 12	0.001*
FAC (%)	24 ± 6	20 ± 6	15 ± 3	22 ± 7	0.028**
DAI	40 ± 8	42 ± 5	50 ± 8	42 ± 8	0.042*
DdVI	49 ± 9	50 ± 13	65 ± 4	51 ± 11	0.015*
DsVI	39 ± 10	39 ± 14	56 ± 5	41 ± 13	0.04*
EdPP	11 ± 2	12 ± 3	10 ± 2	11 ± 2	0.44
EdSIV	16 ± 13	13 ± 3	10 ± 2	14 ± 9	0.50
TRIVI	96 ± 36	116 ± 31	111 ± 21	105 ± 34	0.24
ScMov	8 ± 5	9 ± 5	14 ± 3	9 ± 5	0.17

* clases I vs III NYHA ** clases I vs II NYHA ^cclases II vs III NYHA IT: índice tabáquico DM: diabetes mellitus HAS hipertensión arterial sistémica IRC: insuficiencia renal crónica. IMC: índice de masa corporal. Cr creatinina. FE fracción de expulsión FAC: fracción de acortamiento DAI: diámetro de la aurícula izquierda DdVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo DsVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo EdPP: espesor de pared posterior EdSIV: espesor de septum interventricular TRIVI: tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo. ScMov: escala de movimiento

Figura 1. Concentración de endotelina por clase funcional.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Concentración de endotelina en pacientes con insuficiencia cardíaca y su relación con variables clínicas.

	Endotelina (pg/mL)	p
Sexo		
(F)	7.49 ± 4.13	0.77
(M)	7.82 ± 3.52	
Alcoholismo		
Si	7.37 ± 6.37	0.89
No	7.64 ± 3.55	
DM		
Si	7.46 ± 3.13	0.77
No	7.79 ± 4.33	
HAS		
Si	8.22 ± 3.82	0.17
No	6.58 ± 3.46	
IRC		
Si	7.25 ± 3.17	0.80
No	7.68 ± 3.85	
Obesidad		
Si	8.37 ± 3.51	0.67
No	7.51 ± 3.83	
Sobrepeso		
Si	6.02 ± 2.94	0.08
No	8.22 ± 4.06	
Cardiopatía		
Dilatada		
Si	6.36 ± 1.27	0.91
No	6.41 ± 1.46	
Isquémica		
Si	6.49 ± 1.6	0.64
No	6.27 ± 1.04	

DM diabetes mellitus HAS hipertensión arterial sistémica IRC insuficiencia renal crónica

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Análisis de regresión lineal entre las concentraciones de endotelina y características clínicas y bioquímicas de pacientes con insuficiencia cardíaca.

	R	p
Edad	0.09	0.56
Tiempo de Evolución	0.35	0.021
IMC	0.19	0.21
Depuración Cr	0.08	0.69
Catecolaminas totales	0.35	0.035
Epinefrina	0.13	0.44
Norepinefrina	0.35	0.031
Dopamina	0.04	0.82
FNT alfa	0.306	0.18
Troponina T	0.20	0.24
Colesterol	0.06	0.72
Triglicéridos	0.25	0.14
PAN	0.37	0.12

IMC índice de masa corporal Cr creatinina FNT factor de necrosis tumoral PAN peptido atrial natriurético

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

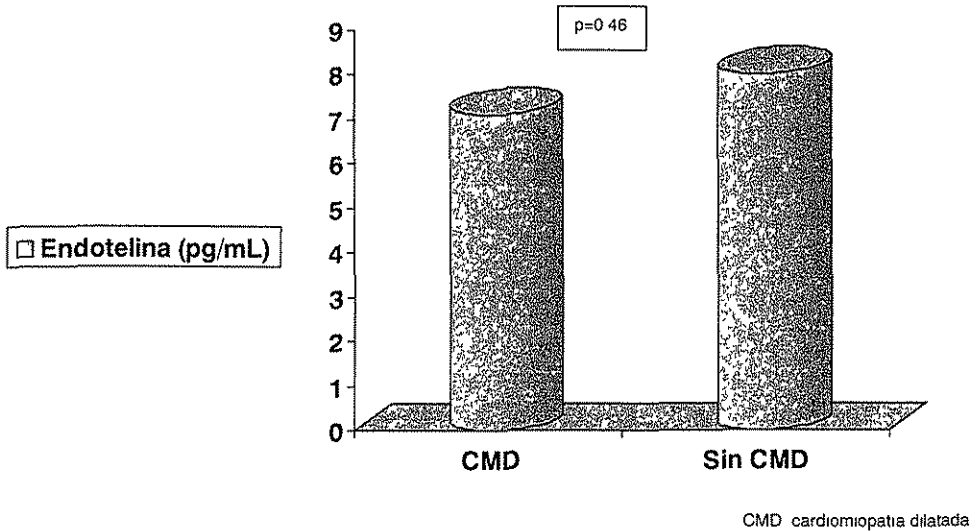
Tabla 4. Análisis de regresión lineal entre la concentración de endotelina y las variables ecocardiográficas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

	R	p
Ecocardiografía		
FE	0.40	0.008
FAC	0.21	0.18
DAI	0.27	0.09
DdVI	0.30	0.06
DsVI	0.20	0.28
EdPP	0.18	0.31
EdSIV	0.37	0.83
TRIVI	0.29	0.09
ScMOV	0.08	0.59

FE fracción de expulsión FAC fracción de acortamiento DAI dilatación de la aurícula izquierda DdVI diámetro diastólico del ventrículo izquierdo TRIVI tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo ScMOV escala de movimiento

ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA

Figura 2. Relación de la concentración de endotelina en pacientes con y sin cardiomiopatía dilatada.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 5. Análisis univariado y multivariado de hallazgos ecocardiográficos y bioquímicos que fueron estadísticamente significativos con la concentración de endotelina en pacientes con insuficiencia cardíaca.

	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
	R	p	R	p
NYHA	0.55	0.002	0.50	0.018
Tiempo de evolución	0.04	0.028	0.35	0.042
Catecolaminas totales	0.35	0.035	0.83	0.66
Norepinefrina	0.35	0.031	0.70	0.71
FE	0.44	0.008	0.81	0.38

FE fracción de expulsión NYHA New York Heart Association

Tabla 6. Asociación entre concentraciones mayores de 8.1 pg/mL de endotelina en pacientes con insuficiencia cardíaca.

	Razón de Prevalencia	IC 95%	p
NYHA (>II)	7.27	1.9 – 27.8	0.002
Evolución larga	2	0.58 – 6.87	0.35
Sexo (F)	1	0.3 – 3.3	0.99
Alcoholismo	1.05	0.14 – 8.2	0.99
DM	1	0.3 – 3.2	0.99
HAS	2.2	0.63 – 7.8	0.21
IRC	1	0.18 – 5.6	0.99
Obesidad	3.5	0.3 – 36.6	0.35
Sobrepeso	0.32	0.08 – 1.2	0.1
FNT alto*	2.2	0.37- 13.9	0.65
Catecolaminas altas*	0.55	0.14 – 2.17	0.39
Norepinefrina alta*	0.82	0.23 – 2.93	0.76
FE < 40%**	1.6	0.48 – 5.33	0.44
FAC < 20%**	1.65	0.48 – 5.7	0.43
ScMov > 9.5**	0.83	0.25 – 2.72	0.76
Cardiopatía			
Dilatada	0.56	0.15 - 2.06	0.38
Isquémica	1.21	0.36 – 4.08	0.76

* Valores por arriba de la mediana ** Valores por debajo de la mediana IC intervalo de confianza FE fracción de expulsión FAC fracción de acortamiento ScMov escala de movilidad FNT factor de necrosis tumoral NYHA New York Heart Association DM diabetes mellitus HAS hipertensión arterial sistémica IRC insuficiencia renal crónica F femenino

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

- 1 Aukrust P, Ueland T, Lien E **Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy** *Am J Cardiol* 1999;83:376-382
- 2 Braunwald E, Bristow MR **Congestive Heart Failure: Fifty years of Progress** *Circulation* 2000;102 IV14-IV23
- 3 Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkmann WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, et al **Effect of vasodilatador therapy on mortality in chronic heart failure. Results of a Veterans Administration cooperative study** *N Engl J Med* 1986;314 1547-1552
- 4 Cohn J **Is there a role for endothelin in the natural history of heart failure?** *Circulation* 1996;94:604-606
- 5 The CONSENSUS Trial Study Group **Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure** *N Engl J Med* 1987;316 1429-1435
- 6 Cowburn PJ, Cleland, JGF **Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role?** *Eur Heart J* 2001;22 1772-1784
- 7 Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. **Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial** *Circulation* 2001;103:2055-2059
- 8 Ellahham SM, Charion V, Abassi Z, Calis K. **Bosantan and the endothelin system in congestive heart failure.** *Clin Cardiol* 2000;23:803-807
- 9 Erbas T, Kabakcı G, Koray Z. **Plasma big endothelin levels, cardiac autonomic neuropathy and cardiac function in patients with insulin dependent diabetes mellitus** *Clin Cardiol* 2000;23 259-263.
- 10 Ergul S, Parish DC, Puett D, Ergul A **Racial differences in plasma endothelin-1 concentration in individuals with essential hypertension.** *Hypertension* 1996;28 652-655.
- 11 Grady KL, Dracup K, Kennedy G, Moser DK, Piano M, Stevenson LW, Young JB. **Team Management of patients with heart failure** *Circulation* 2000;102:2443-2456.

- 12 Hiroe M, Hirata Y, Fujita N, Umezawa S **Plasma endothelin-1 levels in idiopathic dilated cardiomyopathy.** *Am J Cardiol* 1991;68 1114-1115.
- 13 Howard PG, Plumpton C, Davenport AP **Anatomical localization and pharmacological activity of mature endothelins and their precursors in human vascular tissue.** *J Hypertension* 1992;10 1379-1386
- 14 Iwanaga Y, Kihara Y, Hasegawa K, Inagaki K **Cardiac Endothelin-1 plays a critical role in the functional deterioration of left ventricular during the transition from compensatory hypertrophy to congestive heart failure in salt-sensitive hypertensive rats.** *Circulation* 1998;98:2065-2073
- 15 Jakson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH **ABC of heart failure. Pathophysiology.** *BMJ* 2000;320 167-170
- 16 Joseph J, Gilbert EM. **The sympathetic nervous system in chronic heart failure.** *Prog Card Dis* 1998;41 Supp 1:9-16.
- 17 Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y, Inoue T, Morii H, Yamaji T **Plasma endothelin levels in patients with uraemia.** *Lancet* 1989;1.991-992
- 18 Krum H. **New and emerging pharmacologic strategies in the management of chronic heart failure.** *Clin Cardiol* 2000;23 724-730
- 19 Levin ER **Endothelins** *N Engl J Med* 1995;333 356-363
- 20 Love MP, McMurray JJV **Endothelin in heart failure: a promising therapeutic target.** *Heart* 1997;77 93-94
- 21 Luscher, TF, Barton, M **Endothelins and endothelin receptor antagonist. Therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs.** *Circulation* 2000;102:2434-2440
- 22 Mann DL **Basic mechanisms of disease progression in the failing heart: the role of excessive adrenergic drive.** *Prog Card Dis* 1998;41 Supp 1 1-8

- 23 MERITH-HF Study Group **Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-hf)** *Lancet* 1999;353:2001-2007
- 24 McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ **Plasma endothelin in chronic heart failure.** *Circulation* 1992;85:1374-1379
- 25 Packer M **Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of long term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure--results of the REACH-1 trial (abstr)** *Circulation (suppl)* 1998;98:1-3
- 26 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaige A, Perez A, Palensky J, Wittes J. **The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators** *N Engl J Med* 1999;341 709-717
- 27 Ponicke K, Vogelsang M, Heinroth M, Becker J, Zolk O, Bohm M. **Endothelin receptors in the failing and nonfailing human heart.** *Circulation* 1998;97 744-751
- 28 Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL. **Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling.** *Circulation* 2000;101:2103-2109
29. Qiu C, Ding SS, Hess P, Clozel JP, Clozel M. **Endothelin mediates the altered renal hemodynamics associated with experimental congestive heart failure.** *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:317-324
30. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. **Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function.** *Nature* 2002;415 206-212.
- 31 Schrier RW, Abraham WT **Hormones and Hemodynamics in heart failure** *N Engl J Med* 1999;341 577-585
- 32 Schwartz S, Duffy J, Pearl J **Cellular and molecular aspects of myocardial dysfunction.** *Crit Care Med* 2001;29 S214-S219.
- 33 Sharma R, Coats AJ, Anker SD **The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokine, nitric oxide and endothelin-1.** *Int J Cardiol* 2000;72:175-86

- 34 Starling RC **The heart failure pandemic: changing patterns, costs, and treatment strategies**
Cleve Clin J Med 1998,65 351-358
- 35 Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CGA, Brandt RR **Endothelin in human congestive heart failure.** Circulation 1994,89 1580-1586

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN