



11201
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO 29

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION
SUBDIVISION DE ESPECIALIDADES MEDICAS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

"ALDOSTERONA SERICA EN PACIENTES CON
DAÑO MIOCARDICO, EN TRATAMIENTO CON
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA
DE ANGIOTENSINA (ECA)"

T E S I S

Que para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN PATOLOGIA CLINICA

Presenta:

DR. LUIS DANIEL MERAZ ROSALES

Asesores:

Dr. Martín Horacio Garrido Garduño
Dra. Rosa María García Escamilla



México, D. F.

2002



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.

Vo. Bo

Dr Rubén Arguero Sánchez
Director, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI



HOSP
C.M.N. SIGLO XXI
DIV DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

Vo. Bo

Dr Juan Carlos Necoechea Alva
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI



HOSP
CARDIOLOGIA
C.M.N. SIGLO XXI
DIV DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.

Vo. Bo

Dr. Alonso Peña González
Sub-Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Vo. Bo

Dra Rosa María García Escamilla
Profesor Titular de la Especialidad en Patología Clínica
Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI



HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

A mi Abuelo

Sr. Luis Rosales Prado † (1910 - 2000)

INDICE

| | |
|------------------------------------|----|
| Agradecimientos | 1 |
| Resumen | 2 |
| Marco Teórico | 4 |
| Planteamiento del Problema | 13 |
| Hipótesis | 14 |
| Objetivos | 16 |
| Variables | 17 |
| Diseño de Estudio | 20 |
| Material y Métodos | 21 |
| Análisis Estadístico | 24 |
| -Tamaño de Muestra | 25 |
| Resultados | 26 |
| Discusión | 33 |
| Conclusiones | 35 |
| Anexo 1 (hoja de consentimiento) | 36 |
| Anexo 2 (hoja de captura de datos) | 37 |
| Bibliografía | 38 |

AGRADECIMIENTOS

Por su gran amor y comprensión a
Mi hija Montserrat y a mi esposa Cristina.

Por su motivación y apoyo incondicional a
Mi madre María Paz, hermanos Carlos y Emmanuel, además de a mis tíos, primos y
sobrinos

Por su compañerismo y amistad a
Mis compañeros Roberto, Azucena, Juan Carlos, Alexis, Leticia, Gamahel y Rodolfo †.

Por su apoyo total y amistad a.
Mi Maestro y amigo el Dr. José de Jesús Rodríguez Chagollan

Por su profesionalismo, el interés mostrado y su valiosa colaboración, tanto para el
desarrollo de este proyecto, como para mi enseñanza integral durante estos tres años a:

-La Dra. Rosa María García Escamilla, Profesora Titular de la Especialidad en Patología
Clínica, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

-El Dr. Martín Horacio Garrido Garduño, médico adscrito al Hospital de Cardiología,
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

“ ALDOSTERONA SÉRICA EN PACIENTES CON DAÑO MIOCÁRDICO, EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)”

RESUMEN

La cardiomiopatía dilatada (CMD) se caracteriza por dilatación cardíaca y alteraciones en la función contráctil del corazón y al igual que la cardiomiopatía isquémica (CMI) lleva a insuficiencia cardíaca, además, la elevación de la concentración sérica Aldosterona (CSA) en estos pacientes provoca fibrosis de tipo intersticial y perivascular a nivel miocárdico, y son tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que bloquean el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA), pero, según Staessen describió la disminución de Aldosterona es transitoria, generándose, un “escape”, debido a la producción de Aldosterona probablemente en el endotelio

Se estudiaron 43 pacientes con insuficiencia cardíaca 27 con CMD y 16 con CMI en tratamiento convencional con inhibidores de la ECA, en ellos se obtuvo la funcionalidad de los ventrículos y la CSA; además de 16 sujetos control voluntarios aparentemente sanos a los que también se les determinó de la CSA.

Solo el 69 % de los pacientes presentaron una Aldosterona sérica mayor que en los controles; pero al comparar las medias de los 3 grupos, no encontramos diferencias en la CSA ($P \geq 0.05$) También, existió cierto grado de correlación entre el FEVI, la FEVD y la edad de los dos grupos de pacientes con la CSA ($r = -0.36$, $r = -0.37$ y $r = -0.29$ respectivamente)

Concluimos que el llamado “escape” referido en múltiples publicaciones no es un fenómeno que suceda normalmente, ni es observable en este tipo de pacientes que se encuentran en tratamiento con inhibidores de la ECA a dosis terapéuticas

**“ALDOSTERONA SÉRICA EN PACIENTES CON DAÑO MIOCÁRDICO EN
TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE
ANGIOTENSINA (ECA)”**

“ALDOSTERONA SÉRICA EN PACIENTES CON DAÑO MIOCÁRDICO EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)”

CARDIOMIOPATÍA DILATADA Y DAÑO MIOCÁRDICO

La cardiomiopatía dilatada (CMD) es un síndrome caracterizado por un agrandamiento cardíaco y una alteración de la función contráctil del corazón que conlleva frecuentemente a insuficiencia cardíaca. Dicho síndrome forma parte de un gran grupo de patologías que afectan directamente al músculo cardíaco. Estas pueden dividirse según su etiología en dos categorías fundamentales: 1) La primaria que consiste en una enfermedad del músculo cardíaco de causa desconocida y 2) La forma secundaria, la cual se asocia a una causa comprobable o a una afectación de otros órganos. La cardiomiopatía dilatada puede pertenecer a cualquiera de las 2 categorías (Idiopática y familiar en las primarias, infecciosas, metabólicas y enfermedades del tejido conectivo en las secundarias)(1). En la Cardiomiopatía dilatada se altera la función de bomba del ventrículo izquierdo, derecho o ambos, lo que puede provocar cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva, esta última es común y el riesgo de padecerla aumenta con la edad (2). La cardiomiopatía dilatada puede llevar a falla cardíaca la cual es causa frecuente de hospitalización en personas de 65 años o más en Estados Unidos de América(3). Es más común en varones de mediana edad y en sujetos afroamericanos, alrededor de un 20% de los pacientes tienen un origen familiar que es un proceso genéticamente heterogéneo, además se conocen casos autosómicos dominantes, recesivos o ligados al X (1).

El tipo de daño miocárdico puede clasificarse en 2 categorías principalmente a) De origen isquémico generado por Infarto Agudo al Miocardio y Angina entre otros (cardiomiopatía isquémica CMI), y b) De origen no isquémico como son cardiomiopatías post-virales, autoinmunes, infecciosas y algunos más (1)

Tanto la CMD (53%, 1999) como la CMI (36%, 1999), tienen casi el 90% de mortalidad a 2 años dentro de la lista de pacientes en espera de transplante cardiaco, mismos que son atendidos en la clínica de insuficiencia cardiaca del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (4)

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los riñones producen tres hormonas principalmente 1,25-dihidroxicolecalciferol, Renina y Eritropoyetina (5) Fisiológicamente si la presión arterial baja se produce una inyección de renina desde el aparato yuxtaglomerular al torrente sanguíneo la cual convierte el Angiotensinógeno en Angiotensina I y por medio de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) se transforma en Angiotensina II y esta a su vez puede actuar sobre sus propios receptores. AT1 y AT2 (figura 1), y/o sobre la corteza suprarrenal para la liberación de Aldosterona, que actuara para aumentar la reabsorción de sodio (Na) de la orina, sudor y del jugo gástrico (5,6) En el riñón actúan sobre todo el epitelio de los túbulos colectores corticales para la reabsorción de sodio (7), esta acción se divide en 2 fases funcionales: la primera que puede durar de 20 a 60 minutos y en donde se utilizan mecanismos preexistentes de transporte activo, y la segunda con una duración menor de 2.5 hs. donde se puede observar un proceso anabólico de acción que lleva a este mecanismo a amplificarse y hacerse más selectivo sobre el sodio y su transportación (8). Estos también pueden elevar el potasio y disminuir el sodio en

las células musculares y el encéfalo (5) La proteína Adrenomodulina se encuentra constantemente elevada (casi siempre junto con la Aldosterona) en enfermedades como hipertensión esencial, falla cardíaca y falla renal (9) La elevación de la Angiotensina II y de la Aldosterona pueden provocar una sobreexpresión del gen de la colágena sobre todo a nivel miocárdico, lo que puede ocasionar fibrosis cardíaca en ratas adultas (10). Sin embargo no se ha demostrado en su totalidad que la Aldosterona induzca fibrosis por efectos directos sobre los fibroblastos cardíacos en humanos (11) No obstante, y aunque la elevación sérica de Aldosterona en pacientes con cardiomiopatía dilatada probablemente provoca fibrosis de tipo intersticial y perivascular a nivel miocárdico (1,12), la hipertensión asociada al incremento de la Aldosterona no se puede correlacionar con hipertrofia del ventrículo izquierdo ni muestra fibrosis miocárdica como la encontrada en la cardiomiopatía dilatada (13,14) La hiperaldosteronemia, así como la actividad de la ECA son inversamente proporcional con el porcentaje de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo en pacientes con daño miocárdico, como se muestra en la grafica I Es un estudio sobre 20 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en los que se suspendió 4 días antes su tratamiento médico (Inhibidores de la ECA, calcio (Ca) antagonistas, inhibidores de los receptores de Angiotensina II, bloqueadores de los receptores de Aldosterona, Nitratos, Antagonistas β -Adrenergicos y Diuréticos) (15) La Angiotensina II en sus efectos no hemodinámicos (mediados por AT1) puede producir hipertrofia ventricular izquierda y remodelación vascular (16) En ratones a los que se a retrado el gen productor de los receptores AT1 y se sometieron a niveles elevados de Angiotensina II no desarrollaron o desarrollaron en baja proporción fibrosis e hipertrofia ventricular izquierda (17,18)

RENINA – ANGIOTENSINA - ALDOSTERONA

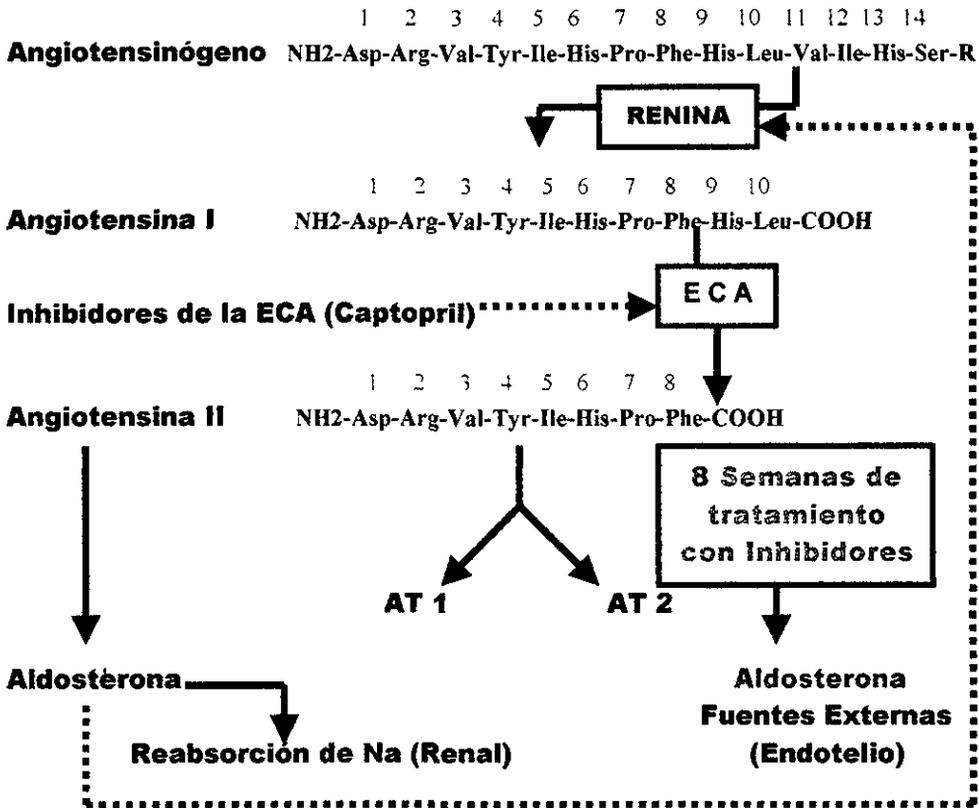


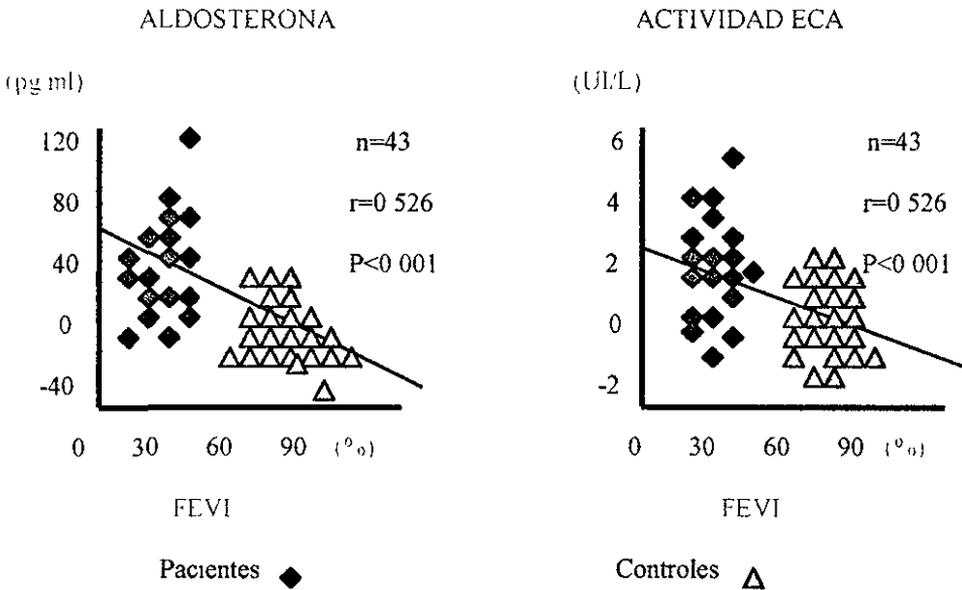
Figura 1.- El esquema muestra además del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, como se produce Aldosterona por fuentes externas después de un tratamiento prolongado con inhibidores de la ECA (6)

También se han encontrado anomalías de las enzimas 11 β -hoxodilasa (CYP11B1) y el de la aldosterona-sintetasa (CYP11B2) presentes en hipertensión esencial (19,20) La Aldosterona está unida a proteínas en un grado pequeño y su vida media es corta (alrededor de 20 minutos) La cantidad secretada en el hombre es mínima y su concentración plasmática normal es cercana a los 0.006 μ g/dL (0.17nmol/L) y es secretada en promedio 0.15 mg en 24

hs, y su actividad glucocorticoide es solo el 0.1% de su actividad mineralocorticoide, estos últimos valores se basan en el depósito de glucógeno hepático o en ensayos con antiinflamatorios para la actividad glucocorticoide, además del efecto sobre la relación sodio/potasio (Na/K) urinario o la conservación de la actividad mineralocorticoides en animales adrenalectomizados (5) La acción de la Aldosterona se logra a través de los receptores intracelulares de los mineralocorticoides, los cuales son miembros de la familia de los receptores esteroideos (21,22,23) La regulación del sistema Renina – Angiotensina - Aldosterona es por retroalimentación negativa tanto por las sustancias circulantes como por la producción local (P) Producción de Angiotensina II a nivel de la corteza suprarrenal que ejerce este mecanismo independientemente del sistema circulante) (24,25) Los componentes de este sistema (Renina – Angiotensina - Aldosterona) tienen un papel determinante tanto a corto como a largo plazo sobre el deterioro o funcionamiento de una cirugía de arteria coronaria (Bypass) (25).

INHIBIDORES DE LA ECA

En los años 60's se descubrió que algunas serpientes de la familia de los *Bothrops* poseían algunos factores que intensifican la acción de la bradicinina, y resultaron ser los inhibidores de la ECA. En la actualidad uno de los más usados es el Captopril (figura 2) Este es un potente inhibidor de la ECA (el primero que se comercializó), con una constante de inhibición (K_i) de 1.7 nM, el único con un grupo sulfhidrilo. Por vía oral tiene una rápida absorción y una biodisponibilidad de 75%, las concentraciones máximas se alcanzan a la hora de la ingestión y gran parte se elimina por orina (6).



Grafica I - Niveles de Aldosterona y actividad de la ECA en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda en relación con el porcentaje de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI)(15).

Los inhibidores de la ECA se utilizan en el tratamiento tanto del daño miocárdico de la cardiomiopatía dilatada como para el de otro tipo. El fundamento principal para su uso, es el bloqueo del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA) a nivel de la conversión de Angiotensina I en Angiotensina II, pero la disminución de Aldosterona es transitoria, generándose un incremento o “escape” por la producción de fuentes externas al sistema Renina-Angiotensina-Aaldosterona, fuentes esteroideogénicas independientes, de tipo endotelial (26). Sin embargo se puede evitar la fibrosis miocárdica y los demás efectos de la elevación de la Aldosterona por medio de tratamiento con Espironolactona (27)

CAPTOPRIL

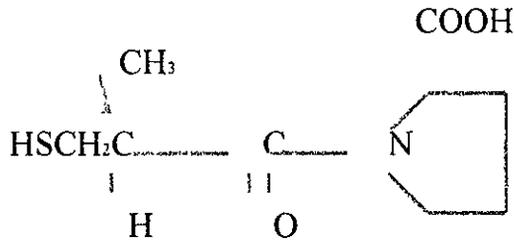


Figura 2 - Estructura bioquímica del captopril (6)

DETERMINACIÓN DE ALDOSTERONA

Debido a que las concentraciones plasmáticas de Aldosterona (figura 3) son bajas (aproximadamente 1000 veces inferior a la del colesterol) es muy difícil de medir. Es importante mencionar que las variaciones por consumo de sal, postura y estrés entre otras pueden hacer que si no se controla la fase preanalítica (posición en la toma de muestra, medicamentos, dieta y conservación de la muestra por mencionar algunos) el resultado obtenido tenga una variación importante (28,29)

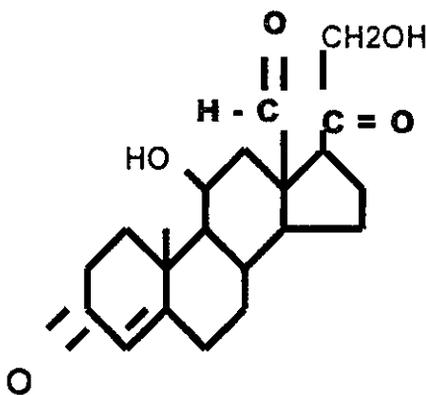


Figura 3 - Formula de la Aldosterona (29)

El mejor método para la determinación de Aldosterona plasmática es el Radioinmunoanálisis (RIA), con una buena especificidad y sensibilidad, además dependiendo del tipo de instrumentación (lector de radiación) y el radiomarcado puede tener precisión y exactitud. El RIA se basa principalmente en la utilización de un anticuerpo dirigido contra algún epítipo de la Aldosterona, a dicha reacción se agrega un antianticuerpo radiomarcado con tecnología de fase sólida por lo general con I_{125} , posteriormente se mide la radiación de este último la cual es directamente proporcional a la cantidad de Aldosterona en la muestra estudiada (29)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios previos sobre la concentración sérica de Aldosterona en pacientes con cardiomiopatía dilatada y daño miocárdico han demostrado que la hiperaldosteronemia puede producir fibrosis miocárdica, lo que mejora con tratamiento. Uno de los grupos de medicamentos más utilizados son los inhibidores de la ECA, sin embargo la disminución de Aldosterona a través del bloqueo del sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona a nivel de la conversión de Angiotensina I en Angiotensina II por la ECA que producen estos medicamentos es transitoria, ya que se ha descrito que existe un incremento por la producción por fuentes externas al sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona, fuentes esteroideogénicas independientes de tipo endotelial. Por lo anterior es importante conocer el comportamiento de la concentración sérica de Aldosterona en los pacientes mexicanos que son tratados crónicamente con este grupo de medicamentos en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI, este comportamiento podría estar relacionado con el grado o con el tipo de daño miocárdico, por lo que es importante establecer la relación antes mencionada para tomar decisiones terapéuticas y abrir otras líneas de investigación.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

- En los pacientes con CMD y CMI que están en tratamiento con inhibidores de la ECA la media de la concentración sérica de Aldosterona es igual o mayor que la media de la concentración sérica de Aldosterona de los controles.
- En los pacientes con CMD y CMI que están en tratamiento con inhibidores de la ECA, la concentración sérica de Aldosterona tiene una relación directa con el grado de daño miocárdico
- Los pacientes con CMD que están en tratamiento con inhibidores de la ECA, tienen una mayor relación directamente proporcional entre el grado de daño miocárdico y a la concentración sérica de Aldosterona que los de CMI que están recibiendo en mismo tratamiento

HIPÓTESIS NULAS

- En los pacientes con CMD y CMI que están en tratamiento con inhibidores de la ECA, la media de la concentración sérica de Aldosterona es menor que la media de la concentración sérica de Aldosterona de los controles
- En los pacientes con CMD y CMI que están en tratamiento con inhibidores de la ECA, la concentración sérica de Aldosterona tiene una relación inversa con el grado de daño miocárdico
- Los pacientes con CMI que están en tratamiento con inhibidores de la ECA, tienen una mayor relación directamente proporcional entre el grado de daño miocárdico y la concentración sérica de Aldosterona que los de CMD que están recibiendo en mismo tratamiento.

OBJETIVOS

a) GENERAL Describir la concentración sérica de Aldosterona en pacientes con CMD y cardiomiopatía isquémica (CMI) en tratamiento con inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)

b) ESPECIFICOS

- Establecer la relación entre la concentración sérica de Aldosterona y el grado de daño miocárdico (en relación a la Fracción de Expulsión del Ventriculo Izquierdo FEVI) en pacientes con CMD y CMI en tratamiento con inhibidores de la ECA

- Establecer la relación entre la concentración sérica de Aldosterona y el tipo de daño miocárdico (isquémico [CMI] o no isquémico [CMI]) en pacientes con daño miocárdico en tratamiento con inhibidores de la ECA

VARIABLES

- La característica del daño miocárdico, ya sea isquémico o no y el grado de daño miocárdico corresponden a la variable independiente, así como la concentración sérica Aldosterona se considera la variable dependiente. El daño ventricular derecho constituye la variable de confusión

DEFINICIÓN DE VARIABLES

-Variables independientes:

-La CMD es una patología intrínseca del miocardio, en la que se encuentran alteraciones de dos tipos. 1) Energético con disminución del ATP disponible tanto para la contracción como para la fase dinámica de la relajación; 2) Ultraestructural donde existe una sustitución de fibras elásticas de la sarcómera por fibras colágenas, lo que modifica la estructura funcional ventricular y generan disfunción del ciclo cardiaco

Definición operacional Es la enfermedad intrínseca del miocardio, caracterizada por dilatación ventricular, adelgazamiento de las paredes y disfunción tanto sistólica (disminución de la fracción de expulsión ventricular izquierda $< 40\%$), como diastólica (disminución de la capacidad de adaptación a los volúmenes de entrada con modificaciones en su presión), en la que se han excluido causas valvulares o isquémicas.

Escala · Nominal Dicotómica

-El daño miocárdico de origen isquémico (CMI) es la disminución en la capacidad contráctil del ventrículo izquierdo secundario a la pérdida de miocardio posterior a un infarto. Donde se observa la disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) menor a

50% Además debe ser corroborada la obstrucción de la arteria coronaria correspondiente por medio de un cateterismo

Definición operacional: Se identificará el daño ventricular isquémico, como aquel que tiene menos del 40% de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, secundario a infarto de miocardio, corroborado por la obstrucción de la arteria coronaria correspondiente en el cateterismo

Escala Nominal dicotómica.

-Variable dependiente

-La Aldosterona es un mineralocorticoide que se encuentra en la corteza suprarrenal principalmente, aunque pueden existir fuentes externas a estas glándulas (endotelio) Es un derivado del colesterol por lo que en su estructura molecular cuenta con el ciclopentanoperhidrofenantreno. La Aldosterona es un producto del sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona y su principal acción fisiológica es la retención de sodio, además, el incremento en la concentración de este mineralocorticoide pueden producir fibrosis miocárdica con una elevación de procolagena III

Definición operacional: Se considerará al valor obtenido por el estudio de cuantificación por radioinmunoensayo (INMUNOTECH – ALDOSTERONE Radioimmunoassay Kit, No. 1664), donde los valores de referencia son de 10 a 105 pg/mL

Escala Cuantitativa continua.

-Variable de confusión

-La falla ventricular derecha es la disminución de la capacidad contráctil del ventrículo derecho, con desviación a la derecha de las curvas de expulsión/volumen Se cuantifica por la

disminución de la fracción de expulsión (volumen total diastólico expulsado en cada sístole).

La fracción de expulsión normal del ventrículo derecho es del 40 al 60% según el método empleado.

Definición operacional La falla del ventrículo derecho es la disminución en la fracción de expulsión, $\leq 35\%$ Determinada por Medicina Nuclear o cateterismo cardiaco

Escala · Nominal dicotómica

DISEÑO DE ESTUDIO.

-Observacional, transversal analítico.

MATERIAL Y METODOS

- Universo de trabajo: Pacientes hombres o mujeres de la clínica de insuficiencia cardiaca del Hospital de Cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI (el tamaño de la muestra se observa en el apartado de análisis estadístico) con diagnóstico de CMD, o con CMI, así como sujetos voluntarios (controles) aparentemente sanos

-Criterios de inclusión Hombres o Mujeres, entre 10 y 60 años de edad, con diagnóstico de CMD o CMI, con daño ventricular izquierdo con FEVI <45% determinada por 2 de 3 métodos (ecocardiograma, Cateterismo cardiaco y/o por medicina nuclear), tratamiento convencional (captopril 30 mg [12.5 – 75 mg] y enalapril 15 mg [10 – 30 mg]) con inhibidores de la ECA por más de 6 meses

-Criterios de no inclusión Cardiomiopatía de etiología valvular o hipertensiva, enfermedades sistémicas asociadas tales como hipertensión arterial sistémica, hiperaldosteronismo primario, diabetes mellitus tipo I y II y otras patologías que conlleven desequilibrio hidroelectrolítico importante o una Insuficiencia Renal con Creatinina Sérica > 2.5 mg/dL y de potasio > 5.5 mEq/L, o que reciban sales de potasio Insuficiencia Hepática, Neoplasias, y cirugía en los últimos 3 meses

-Criterios de exclusión Pacientes en los cuales el proceso de toma de muestra no cumpla con los requisitos y especificaciones del fabricante sobre la técnica para la determinación sérica de Aldosterona por Radioinmunoanálisis y/o pacientes que no firmen la carta de consentimiento de participación en este protocolo

-Método: Se formaran 2 grupos de pacientes; el grupo 1 corresponderá a los pacientes con CMD, el grupo 2 a los pacientes con CMI, además del grupo control de sujetos sanos. Se extraerán las muestras con el sistema Vacutainer entre las 07:00 y las 10:00 hs, y en ayunas, se colocaran en decúbito por 20 minutos y posteriormente se obtendrá la muestra del antebrazo extrayendo 5 mL de sangre total venosa, en un lapso no mayor de 30 minutos la muestra será centrifugada y se separará el suero el cual se congelará a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ para posteriormente analizar las muestras en un kit para cuantificación de Aldosterona por Radioinmunoanálisis (INMUNOTECH – ALDOSTERONE Radioimmunoassay Kit, No. 1664) con un lector de radiación para RIA modelo COBRA.

-Técnica para la cuantificación de aldosterona. El kit para la cuantificación de aldosterona en suero contiene:

- 100 tubos con un anticuerpo monoclonal adherido a la pared dirigido contra un epítipo de la aldosterona (anti-aldosterona A)
- Un frasco con 55 mL con trazador líquido que contiene un anticuerpo ligado a I^{125} dirigido contra un epítipo de la aldosterona (I^{125} - anti-aldosterona B)
- 6 frascos con 0.5 mL cada uno de estándares (de los que se conoce su concentración exacta de aldosterona)
- 1 frasco con 0.5 mL de control normal

Equipamiento necesario:

- 2 micropipetas de precisión (20 y 500 μL)
- Vortex
- Aspirador con punta fina
- Agitador circular/vertical de por lo menos 280 rpm
- Un equipo contador de radiación para RIA (Gamma counter COBRA)

-Técnica: Todas la muestras serán descongeladas a temperatura ambiente y al igual que los estándares y controles se les realizo el siguiente procedimiento

- 1.-Se numeran las muestras con numero consecutivo
- 2 -Se preparan 14 tubos del kit en una gradilla enumerados por duplicado (12 para los estándares y 2 para los controles)
- 3 -Se prepararan además los tubos necesarios del kit en una gradilla numerados sencillos de forma consecutiva (los de los grupos de CMD, CMI y los sujetos control [C])
- 4 -Se pipetea 20 μL de los controles, estándares y de las muestras y se colocan en sus tubos respectivos
- 5 -Se agregan 500 μL del trazador a cada tubo y se mezcla en el vortex
- 6 -Se incuba durante 4 Hrs. En una temperatura de 18 a 25 °C en agitación continua de 280 rpm
- 7 -Se preparan 2 tubos con 500 μL de trazador (los que se leerán sin aspirar para delimitar la concentración máxima de radiación y detectar si existe deterioro en el trazador)
- 8 -Posterior a las 4 horas de incubación se aspiran todos los tubos excepto los 2 mencionados en el paso 7 sin que quede en estos residuo alguno
- 9 -Se mide la radioactividad en los tubos con un medidor de radiación modelo COBRA en cuentas por minuto, ajustando la ventana de medición para I^{125} .

-Calculo de resultados:

- 1 -Se obtiene un promedio de las mediciones de cada estándar*
- 2 -Se realiza una curva con los estándares (cuentas por minuto vs concentración del estándar)*
- 3 -Se transpolan los resultados de las muestras y los controles, y se obtiene la concentración de aldosterona en pg/mL *
- 4 -Se corrobora la reproducibilidad con los controles para validar la corrida

*Realizado por el equipo COBRA

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Estadística descriptiva con media, mediana, moda, varianza para variables numéricas
- U de Mann Whitney, para la comparación de 2 medias, en caso de que la distribución no sea normal.
- Prueba de normalidad (Shapiro - Wilk)
- Kruskal Wallis para comparar la media de tres grupos con libre distribución.
- χ^2 para comparar variables nominales
- Prueba de correlación (r de Pearson) entre 2 variables cuantitativas

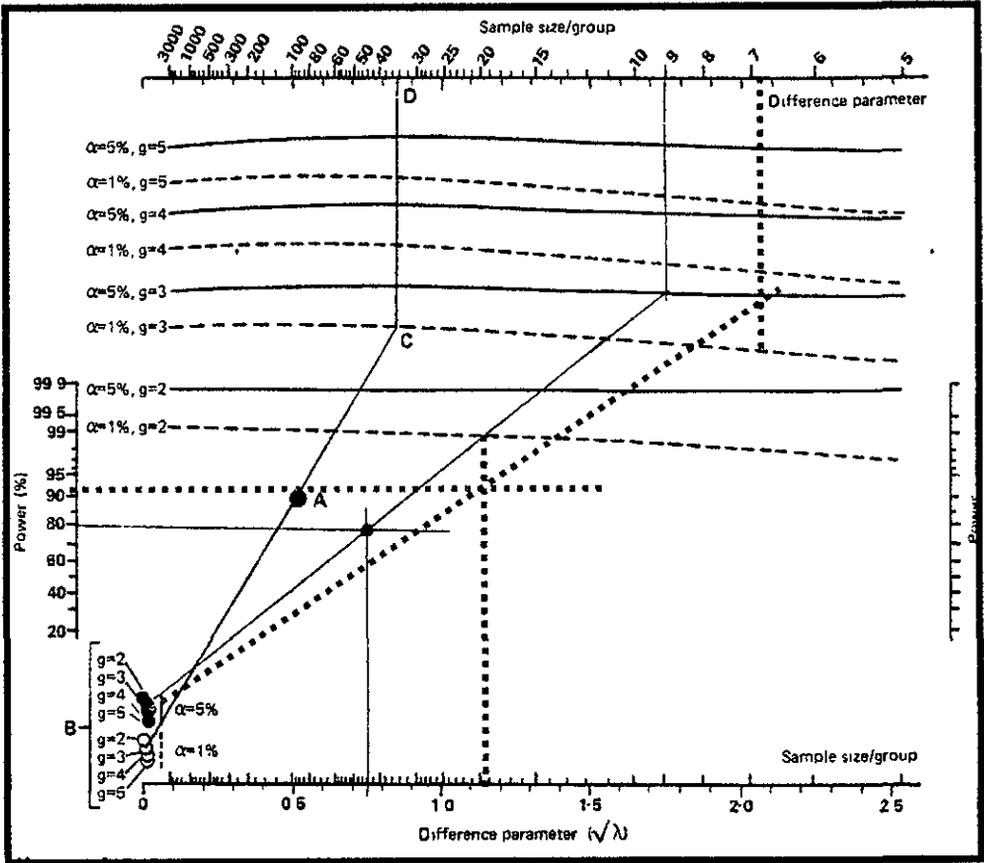
Se utilizara el programa informático SPSS para análisis estadístico

-Tamaño de la muestra

Se calculó con base en el nomograma para obtención de tamaño muestral por métodos gráficos, el cuál realiza el cálculo de acuerdo a estudios previos realizados en grupos de pacientes similares y planteando una diferencia similar. Dicho tamaño de muestra se extrae obteniendo la $\sqrt{\lambda}$, donde λ es igual a DE de grupo/DE de todas las mediciones de un trabajo de investigación previamente realizado con las características antes mencionadas, el resultado de esta división se coloca en el eje horizontal ó parámetro de diferencia, se traza una línea perpendicular a este eje. Se elige el poder $(1-\beta)$ en la línea vertical para este propósito y se traza una línea perpendicular a esta y paralela al eje horizontal ó parámetro de diferencia, de tal manera que las dos líneas trazadas anteriormente se crucen. Posteriormente se elige el α o error tipo I y el número de grupos que el estudio contendrá (tomando en cuenta al grupo control), se traza una línea del punto elegido a la línea horizontal que se encuentre marcada con el α y número de grupos antes seleccionados, pasando por el punto de cruce de las dos líneas anteriormente trazadas, en el punto de contacto de la última línea trazada con la línea horizontal que se encuentre marcada con el α y número de grupo seleccionados, perpendicular a esta última se debe trazar otra línea hasta que señale el tamaño de muestra por grupo.

En un estudio previo de 141 pacientes obtuvieron una DE de 0.15 para todas las mediciones y de 0.17 en promedio por grupo (Circulation 2000,101 844-846), $\sqrt{\lambda}$ ó parámetro de diferencia = DE de grupo/DE de todas las mediciones = 1.10 (eje horizontal).

En nomograma para tamaño de muestra para 3 grupos, con alfa del 5 % ($p < 0.05$), con un nivel de confianza del 95 % y β del 10 %, con un poder de 90 %, por lo que requiero 7 pacientes por grupo como mínimo (líneas punteadas).



BMJ, 1989, 299 663-665

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se estudiaron 43 pacientes con insuficiencia cardiaca (27 por CMD y 16 para CMI) pertenecientes a la clínica de insuficiencia cardiaca del Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, en todos ellos se obtuvo la FEVI y la FEVD en los 30 días previos a la toma de muestra. Los sujetos control (C [16]) fueron voluntarios aparentemente sanos a quienes se les realizó interrogatorio, exploración física y determinación en el laboratorio de exámenes básicos (biometría hemática, química sanguínea, Na y K)

Dentro de los antecedentes de los pacientes, eran tratados con diferentes medicamentos (cuadro I). Las características demográficas (cuadro II), los resultados (cuadro III) y la relación de la concentración sérica de Aldosterona con algunos parámetros tanto de los pacientes como las de los controles, se muestran en las siguientes gráficas

CUADRO I
"TRATAMIENTO DE LOS GRUPOS DE PACIENTES "

| Medicamento | CMD | CMI |
|-----------------------|------|------|
| Inhibidores de la ECA | 100% | 100% |
| Diuréticos de ASA | 100% | 100% |
| Digoxina | 100% | 100% |
| Isosorbide | 0% | 85% |

CUADRO II
“GRUPOS DE PACIENTES Y GRUPO CONTROL”

| Variable | CMD* | CMI* | Controles* | P |
|--------------|----------------|----------------|---------------|-----|
| N | 27 | 16 | 16 | |
| Femenino | 13 | 03 | 04 | ‡NS |
| Masculino | 14 | 13 | 12 | ‡NS |
| Edad (años) | 42.70 (±13.78) | 51.25 (±13.98) | 33.33 (±3.51) | |
| ** Peso (Kg) | 67.50 (±16.64) | 68.35 (±9.80) | | †NS |

* Media ± Desviación Estandar

† U de Mann Whitney

NS= P≥0.05

**Solo en los pacientes (no en los controles)

‡ x²

CUADRO III
“GRUPOS DE PACIENTES Y GRUPO CONTROL”

| Variable | CMD(n=27) (X± DE*) | CMI(n=16) (X± DE*) | C(n=16) (X± DE*) | P |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----|
| **FEVI (%) | 27.19 (±8.61) | 24.81 (±6.57) | | †NS |
| **FEVD (%) | 33.59 (±8.79) | 37.88 (±5.68) | | †NS |
| Aldosterona (pg/mL) | 169.09 (±143.26) | 215.52 (±197.40) | 192.65 (±84.77) | »NS |

* Desviación Estandar

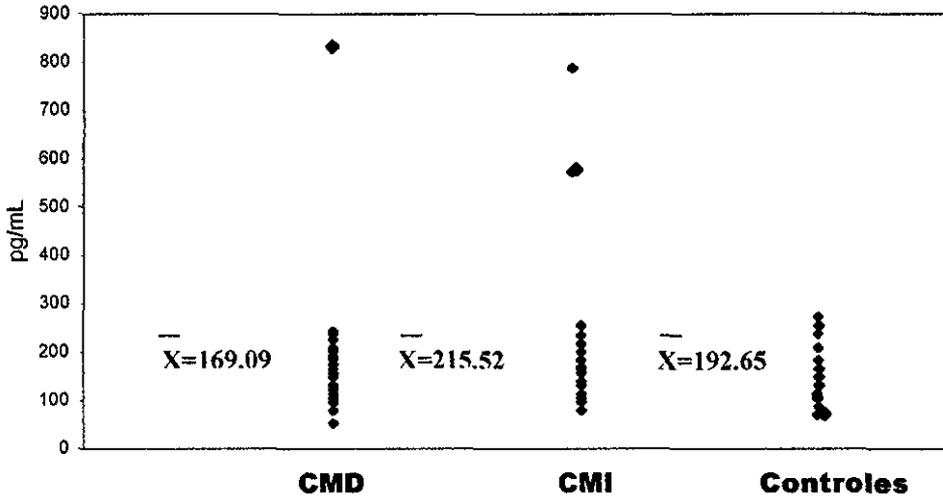
† U de Mann Whitney

NS= No significativo P≥0.05

**Solo en los pacientes (no en los controles)

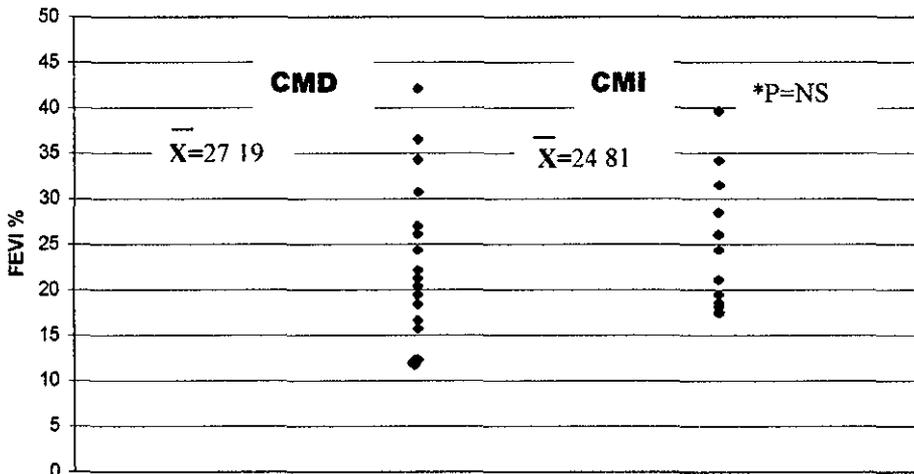
»Kuskal Wallis

"Concentración serica de aldosterona por grupo" Grafica I



FEVI POR GRUPO DE PACIENTES

Grafica II



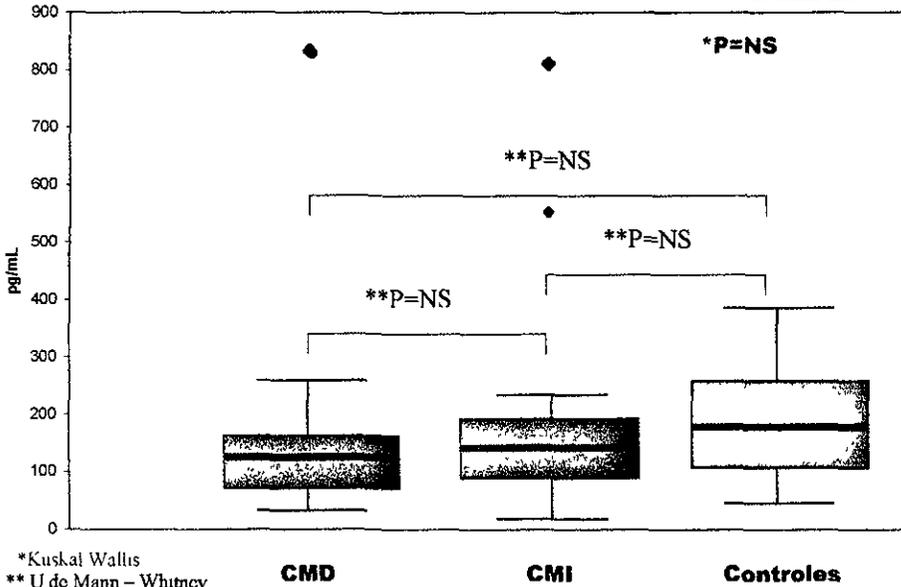
* U de Mann Whitney
NS= No significativo $P \geq 0.05$

Grupos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Comparación de los tres grupos - Aldosterona

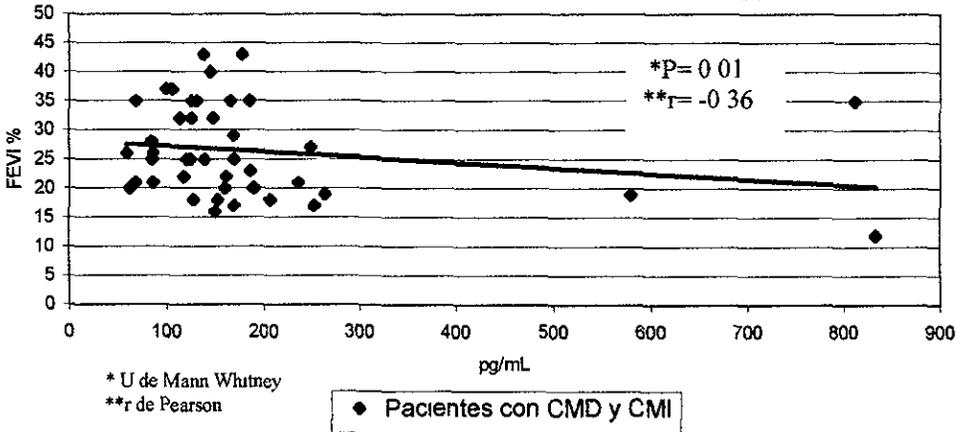
Grafica III



*Kuskal Wallis
 ** U de Mann - Whitney
 NS= No significativo $P \geq 0.05$

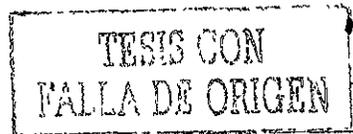
Correlación de las FEVI's de los pacientes con CMD y CMI vs concentración sérica de aldosterona

Grafica IV



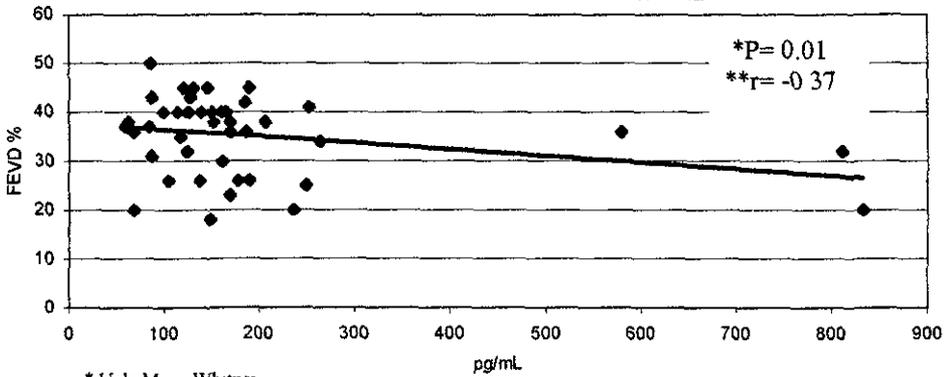
* U de Mann Whitney
 **r de Pearson

◆ Pacientes con CMD y CMI



Correlación de las FEVD's de los pacientes con CMD y CMI vs concentración sérica de aldosterona

Grafica V



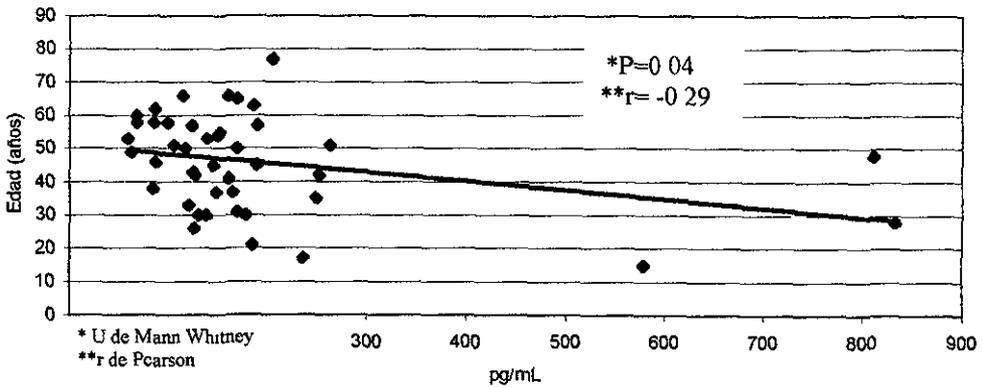
* U de Mann Whitney

**r de Pearson

◆ Pacientes con CMD y CMI

Correlacion entre edad de pacientes con CMI y CMD vs Cocntracion sérica de aldosterona

Grafica VI



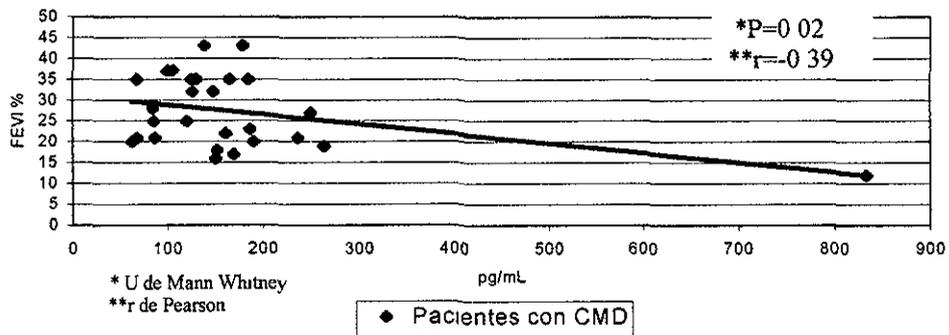
* U de Mann Whitney

**r de Pearson

◆ Pacientes CMI y CMD

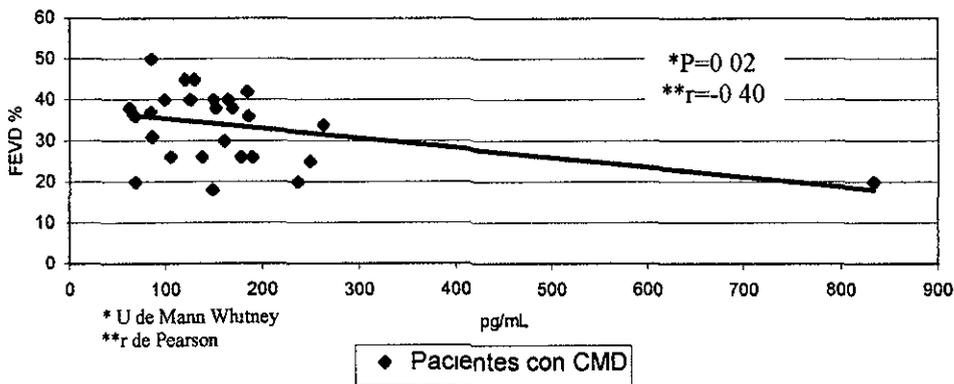
Correlación de los FEV1's de los pacientes con CMD vs concentración sérica de aldosterona

Grafica VII



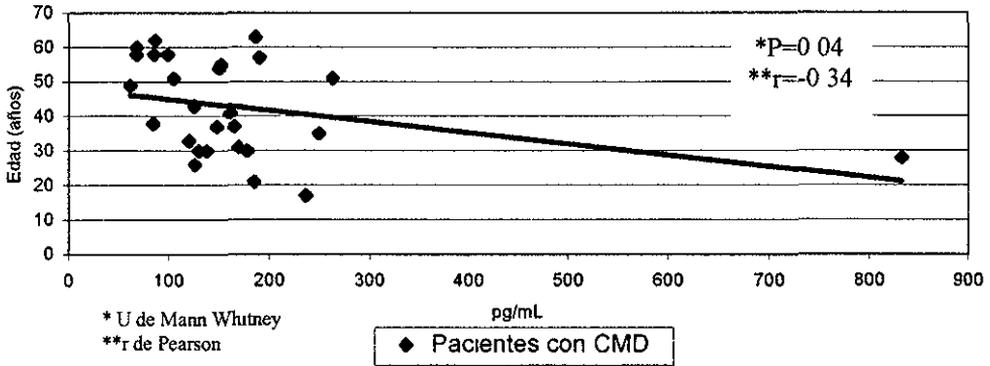
Correlacion entre las FEVD's de los pacientes con CMD vs concentración sérica de aldosterona

Grafica VIII



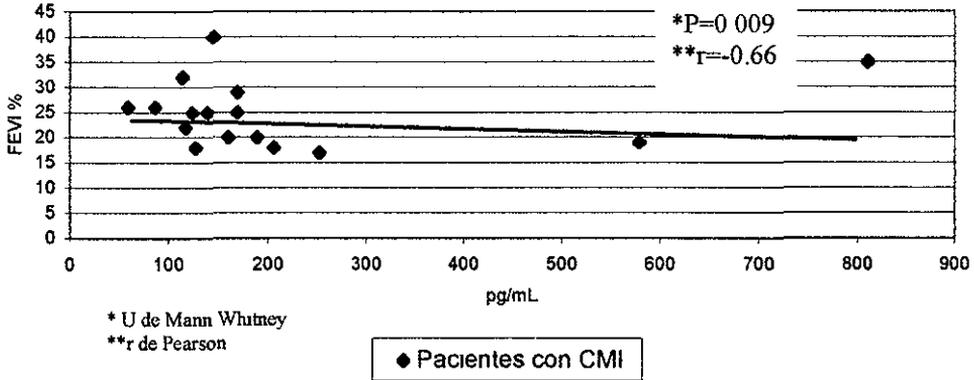
Correlación entre edad de los pacientes con CMD vs concentración sérica de aldosterona

Grafica IX



Correlación de las FEVI's de los pacientes con CMI vs concentración sérica de aldosterona

Grafica X



DISCUSIÓN

La disminución de la concentración sérica de aldosterona en los pacientes que son tratados con inhibidores de la ECA esta bien descrita desde finales de los setentas y principios de los ochentas (Case y colaboradores 1978, Lijnen y colaboradores 1980), sin embargo, Staessen y colaboradores en 1981, describen una elevación de la concentración sérica de aldosterona en 7 pacientes hipertensos tratados con inhibidores de la ECA (Captopril) por más de 2 meses, y demuestran la elevación paulatina de la concentración sérica de aldosterona a partir del segundo mes de tratamiento a dosis desde 25 mg / 24 Hrs hasta 600 mg / 24 Hrs , lo cual sirve como base teórica para estudios como el RALES, en cambio, en el presente estudio, si definimos como “escape” a las cifras de la concentración sérica de aldosterona que estén por arriba de la concentración sérica de aldosterona más alta de los sujetos controles, solo 3 de 43 (6.9 %) pacientes lo presentarían, porcentaje todavía más bajo que el encontrado por Cicouira y colaboradores en Febrero del 2002 (10 %) en un grupo de 141 pacientes de características muy parecidas a las de los pacientes de este estudio. Además considero necesario mencionar que uno de los tres pacientes que tuvieron cifras de aldosterona sérica por arriba del control más alto, falleció 8 días después de la toma de muestra para la determinación de la concentración de aldosterona sérica, por lo tanto, debido a el porcentaje tan bajo de pacientes que presentan elevación de la concentración sérica de aldosterona en nuestro universo, es importante mencionar con cautela que el “escape” no es fenómeno descriptivo ni significativo estadísticamente en este tipo de pacientes.

Las implicaciones clínicas y de tratamiento de la concentración sérica de aldosterona en estos pacientes son importantes, pues la relación de los mecanismos hormonales con la morbilidad y la mortalidad está bien demostrada (Swedberg y colaboradores 1990); la hormona más asociada con este fenómeno es la aldosterona como se demuestra en las correlaciones de las concentraciones elevadas de aldosterona sérica y FEVI's más bajas en los resultados del presente trabajo, resultando, en este punto, una mejor correlación ($r=0.66$) que la presentada por Mizuno y colaboradores en el 2001 ($r=0.52$)

Además, Wang y colaboradores en Julio del 2001 muestran en forma experimental un modelo para la producción de un "escape" de aldosterona en ratas, por mecanismos diferentes a los inhibidores de la ECA (manipulación electrolítica); Lo que puede sugerir un mecanismo totalmente diferente de producción del "escape" relacionado con las concentraciones de los electrolitos (Na, K) en estos pacientes

El que se mantenga una correlación entre la FEVI y la aldosterona similar a la de otros estudios, apoya la calidad y la forma de distribución de los resultados obtenidos. Sin embargo, el famoso "escape" descrito en múltiples publicaciones no es un fenómeno normal ni observable en estos pacientes a dosis terapéuticas de inhibidores de la ECA

CONCLUSIONES

En los pacientes con CMD y CMI que están en tratamiento con inhibidores de la ECA por más de tres meses, la concentración sérica de aldosterona es igual o menor que la concentración sérica de aldosterona de los controles; es decir, en el universo de pacientes de este estudio, no existe el “escape” descrito por Staessen (J Endocr. 91, 457 – 465 [1981]). Además, la concentración sérica de aldosterona tiene una cierta correlación con el grado de daño miocárdico en estos pacientes, es decir, que cuanto menor sea el FEVI, mayor será la concentración sérica de aldosterona. También, los pacientes con CMD que están en tratamiento con inhibidores de la ECA por más de tres meses, tienen una menor correlación que los pacientes con CMI que están recibiendo en mismo tratamiento, con la concentración sérica de aldosterona; es decir, que la concentración sérica de aldosterona en los pacientes con CMD es menor que en los pacientes con CMI que están en tratamiento con inhibidores de la ECA por más de tres meses.

HOJA DE CONSENTIMIENTO

Yo, _____, afirmo que he sido informado del proyecto de investigación **CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ALDOSTERONA EN PACIENTES CON DAÑO MIOCÁRDICO EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA)** y doy mi aprobación a los Doctores Rosa Maria García Escamilla, Martín Horacio Garrido Garduño y Luis Daniel Meraz Rosales para que extraigan las muestras necesarias de sangre venosa periférica y realicen el estudio de laboratorio y gabinete.

Estoy conciente que cualquier procedimiento, incluyendo la extracción de una muestra sanguínea, puede tener complicaciones de las que ya he sido informado, asimismo se me han explicado que no tengo por que abandonar mi tratamiento actual (Inhibidores de la ECA [Captopril]).

El protocolo requiere además utilizar información de mi expediente, incluyendo historia clínica y resultados de estudios recientes, por lo que también los autorizo para su utilización, sabiendo que no seré mencionado a manera personal en ningún foro, mantendré mi anonimato y tengo la posibilidad de abandonarlo en el momento que yo lo considere necesario, sin que ello altere de manera alguna mi tratamiento o derechos en el Hospital de Cardiología y en el instituto Mexicano del Seguro Social. Este proyecto de investigación cumple con los lineamientos establecidos sobre la investigación en seres humanos de la Ley General de Salud (art. 100 - 103).

FIRMA

Testigo

Testigo

Anexo 1

**“ ALDOSTERONA SÉRICA EN PACIENTES CON DAÑO MIOCÁRDICO, EN
TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE
ANGIOTENSINA (ECA)”**

HOJA DE CAPTURA

Fecha: __/__/__

Nombre: _____.

Edad: __. **Sexo:** __. **Filiación:** _____. **Tel:** _____.

Diagnóstico : _____ **(Grupo : __)**

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo:

a) Ecocardiograma: _____%

b) Medicina nuclear: _____%

c) Cateterismo cardiaco: _____%

Daño miocárdico VI **si**__ **no**__

Fracción de expulsión del ventrículo derecho: _____%

Aldosterona sérica: _____ **pg/mL (10 – 105 pg/mL)**

Aldosterona: Alto. _____ En valores de referencia _____ Bajo: _____

Anexo 2

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Kurt J. Isselbacher, Jean D. Wilson, Joseph B. Martin, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo. Harrison Principios de Medicina Interna editorial McGraw-Hill – Interamericana, 14a edición, 1998
- 2 - Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301-306
- 3 - Hess B. Chronic Heart failure pathophysiology and therapeutic approaches – Why is the Kidney so important? *Eur Heart J Supplements* 2001, 3 (Suppl G): G3-G7
- 4 - Garrido M, Gaxiola A, Castaño R, Méndez G, Argüero R. Reporte de mortalidad de los últimos 6 años de pacientes en espera de trasplante y de la clínica de insuficiencia cardíaca. *Arch Inst Cardiol Mex*, 1999;69 (suppl # 173):44
- 5 - William F. Ganong. Fisiología Médica editorial Manual Moderno, 14a edición, 1993
- 6 - Hardman, Limbird, Mplnoff, Ruddon, Goodman Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial McGraw-Hill – Interamericana, 9ª edición, Volumen II, 1996

7 - Naray-Fejes-Toth A, Fejes-Toth G The sgk, an aldosterone-induced gene in mineralocorticoid target cells, regulates the epithelial sodium channel *Kidney Int* 2000 Apr;57(4) 1290-4

8 - Verrey F, Pearce D, Pfeiffer R, Spindler B, Mastroberardino L, Summa V, Zecevic M. Pleiotropic action of aldosterone in epithelia mediated by transcription and post-transcription mechanisms *Kidney Int* 2000 Apr;57(4) 1277-82

9 - Hirano S, Imamura T, Matsuo T, Ishiyama Y, Kato J, Kitamura K, Koiwaya Y, Eto T Differential responses of circulating and tissue adrenomedullin and gene expression to volume overload. *J Card Fail* 2000 Jun;6(2) 120-9.

10 - Zhou G, Kandala JC, Tyagi SC, Katwa LC, Weber KT Effects of angiotensin II and aldosterone on collagen gene expression and protein turnover in cardiac fibroblasts *Mol Cell Biochem* 1996 Jan 26;154(2) 171-8

11 - Kohler E, Bertschin S, Woodth T, Resink T, Erne P Does aldosterone-induced cardiac fibrosis involve direct effects on cardiac fibroblasts? *J Vasc Res* 1996 Jul-Aug;33(4) 315-26.

12 - Karl T. Weber, MD, and Christian G. Brilla, MD, PhD Pathological Hypertrophy and Cardiac Interstitium. *Circulation* 1991, 83 1849-1865

- 13 - Ramirez-Gil JF, Delcayre C, Robert V, Wassef M, Trouve P, Mougenotn, Charlemagne D, Lechat P *in vivo* left ventricular function and collagen expression in aldosterone/salt-induced hypertension *J Cardiovasc Pharmacol* 1998 Dec,32(6) 927-34
- 14 - MacFadyen R, Barr C and Struthers A. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients *Cardiovasc. res.* 1997,35 30-34
- 15 - Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al Aldosterone Production Is Activated in Failing Ventricle in Humans *Circulation* 2001,103 72-77
- 16.- Bryan Williams, MD Angiotensin II and the Pathophysiology of Cardiovascular Remodeling *Am J Cardiol* 2001, 87(Suppl) 10C-17C
- 17 - Ichihara S, Senbonmatsu T, Praise E, et al Angiotensin II Type 2 Receptor Is Essential for Left Ventricular Hypertrophy and Cardiac Fibrosis in Chronic Angiotensin II – Induced Hypertension *Circulation* 2001, 104 346 – 351
- 18 - Hans R Brunner, MD Experimental and Clinical Evidence that Angiotensin II Is an Independent Risk Factor Cardiovascular Disease *Am J Cardiol* 2001; 87(Suppl) 3C-9C
- 19 - Brand E, Chatelain N, Mulatero P, Fery I, curnow K, Jeunemaitre X, Corvol P, Pascoe L, Soubrier F Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension *Hypertension* 1998 Aug,32(2).198-204

- 20.- Bottner B, Denner K, Bernhardt R Conferring aldosterone synthesis to human CYP11B1 by replacing key amino acid residues with CYP11B2-specific ones Eur J Biochem 1998 Mar 15,252(3).458-66.
- 21.- Bonvalet JP, Alfaidy N, Farman N, Lombres M Aldosterone. intracellular receptors in human Herat Eur Herat J 1995 Dec,16 Suppl N.92-7
- 22 - Wiekert L, Watzka M, Bolkenius U, Bidlingmaier F, Ludwig M Mineralocorticoid receptor splice variants in different human tissues Eur J Endocrinol 1998 Jun,138(6):702-4
- 23 - Gigante B, Rubattu s, Russo R, Porcellini A, Enea I, De Paolis P, Savoia C, Natale A, Piras O, Volpe M Opposite Feedback control of renin and aldosterone biosintesis in the adrenal cortex by angiotensin II AT1-subtype receptors Hypertension 1997 Sep;30(3 Pt 2) 563-8
- 24 - Wang DH, Qiu J, Hu Z. Differential regulation of angiotensin II receptor subtypes in the adrenal gland role of aldosterone Hypertension 1998 Jul;32(1):65-70.
- 25.- Julie A A, Borland, BSc, Adrian H, et al The Renin Angiotensin System in Bypass Graft Surgery Current Opinion in Cardiology 2000;15:371-377
- 26 - Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression J Endocrinol 1981,91 457-467

27 - Brilla Ch, Matsubara L and Weber K Antifibrotic Effects of Spironolactone in Preventing Myocardial Fibrosis in Systemic Arterial Hypertension. Am J Cardiol 1993,71 12A-16A

28 - Bruce Alberts, Dennis Bray, Julian Lewis, Martín Raff, Keith Roberts, James D Watson Biología Molecular de la Célula. editorial OMEGA , 3ª edición, 1996

29 - John Bernard Henry. Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio editorial MASSON, 9ª edición, 2000