



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“Proteína C reactiva como biomarcador de
daño miocárdico y su modificación por el
tratamiento de la interacción del
Propranolol-Captopril”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A:

SOLIS ZAMORA IVÁN ALEJANDRO

**Asesora: Dra. Luisa Martínez Aguilar
Coasesora: Dra. Jazmín Flores Monroy**

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Proteína C reactiva como biomarcador de daño miocárdico y su modificación por el tratamiento de la interacción del Propranolol-Captopril.

Que presenta el pasante: Iván Alejandro Solís Zamora

Con número de cuenta: 307314710 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Mayo de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	Dra. Ma. Esther Revuelta Miranda	
SECRETARIO	QFB. René Damián Santos	
1er. SUPLENTE	Dr. Salvador Fonseca Coronado	
2do. SUPLENTE	M. en C. Diego Lezama Martínez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga*



Agradecimientos

Primeramente es mi deber agradecer al eterno Dios creador de todo, por haberme prestado vida para poder ver este momento tan importante de mi vida personal y profesional por fin culminado y haberme proporcionado la suficiente fuerza y determinación para finalizar esta empresa.

Así mismo también debo reconocer la extrema paciencia que me brindaron mis padres: Pedro Solis Suchil y María Isabel Zamora Ramos, virtud que reconozco haber puesto a prueba en incontables ocasiones, además de haber sido una parte fundamental de mi vida, de igual forma quisiera extender mis sinceros agradecimientos a la Doctora Luisa Martínez Aguilar, por su extraordinaria tolerancia en mi inestable y frágil devenir, siempre con un estoico optimismo y un apoyo solidario incondicional, actitudes que siempre admiré y nunca dejarán de sorprenderme, pues estas cualidades los convierten en héroes de la vida real, cuando menos para mí.

De igual forma quisiera aprovechar para dar el justo mérito a la UNAM a los profesores que conforman esta institución, especialmente aquellos de los cuales tuve la fortuna de recibir instrucción, misma que me ha sido útil dentro y fuera del aula, del mismo modo me es necesario abrir un enorme paréntesis, importante en extremo y es para un gran propósito; dar un reconocimiento bien merecido al laboratorio de farmacología al miocardio de la FES-Cuautitlán por permitirme formar parte de su equipo de trabajo y apoyarme durante la realización de este proyecto, que sin la invaluable intervención de la Doctora Jazmín Flores Monroy, del Maestro Raúl Sampieri Cabrera y del Maestro Diego Lezama Martínez no habría sido posible culminar, sin olvidar a los verdaderos héroes peludos que hicieron posible esta investigación.

Finalmente, pero no por ello menor en importancia debo añadir a este compendio de personas valiosas en mi andar, no me es posible, ni lícito exiliar en el olvido a mis amistades y conocidos en la universidad, aquellas personas que hicieron las veces de amigos, compañeros y a ratos de cómplices; de todo un peregrinar confuso, caótico, impredecible e irregular como la vida misma, tan difícil de entender como de explicar y que ni en un volumen entero dedicado a solo mencionar a todos los compañeros de clases que tengo en gran estima, sería suficiente, así que solo me limitaré a englobar de forma indiscriminada a todos aquellos que en vela hayan permanecido, en mi compañía, con el firme propósito de avanzar en tareas académicas, todos ellos están incluidos en este apartado.

Del mismo modo no puedo dar por terminado esta sección a manera de preámbulo, sin antes agradecer con deferencia la amable intervención de los proyectos PAPIIT IN212213, proyecto DGAPA-UNAM PAPIIT-IN 213318, y a los proyectos internos FES-Cuautitlán UNAM, PIAPIC-1645, PIAPIME ID2.11.06.17.

Solis Zamora Iván Alejandro



Índice

Índice de figuras	I
Índice de tablas	I
Índice de gráficas	I
Abreviaturas	II
1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo general	3
2.2 Objetivos particulares.....	3
3.-HIPÓTESIS	4
4.- MARCO TEÓRICO	5
4.1 Anatomía del corazón	5
4.1.1 Localización.....	5
4.1.2 Corazón derecho	6
4.1.3 Corazón izquierdo	7
4.1.4 El latido cardíaco	8
4.1.5 Gasto cardíaco.....	9
4.2 Infarto Agudo al Miocardio (IAM).....	10
4.2.1 Causas del IAM.....	10
4.2.2 Cuadro clínico	11
4.2.3 Etiología	11
4.2.4 Tipos de infarto miocárdico	12
4.2.5 Diagnóstico del IAM	15
4.3 Electrocardiograma (ECG)	15
4.3.1 Interpretación de un electrocardiograma	16
4.3.2 Objetivos de la realización de un ECG	17
4.4. Biomarcadores	18
4.4.1 Biomarcadores de necrosis	19
4.4.2 Marcadores de disfunción ventricular.....	22
4.4.3 Marcadores de inflamación	22



4.5 Causas del IAM.....	23
4.5.1 Aterosclerosis.....	24
4.5.2 Actuación de los factores de riesgo en la enfermedad aterosclerótica.....	24
4.5.3 Inflamación y desarrollo de la placa aterosclerótica	25
4.5.4 Inflamación	26
4.6 Proteínas de fase aguda.....	28
4.6.1 Clasificación de las proteínas de fase aguda.....	30
4.7 Citocinas.....	31
4.7.1 Principales citocinas.....	32
4.8 Proteína C reactiva (CRP).....	37
4.8.1 Síntesis de la CRP	38
4.8.2 Estructura de la CRP	39
4.8.3 Mecanismos de acción propuestos de la CRP	40
4.8.4 Cinética de la CRP	41
4.9 Asociación entre enfermedad cardiovascular y CRP	42
4.10 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	43
4.10.1 Componentes del sistema renina angiotensina.....	43
4.11 Tratamiento Fármacológico en el IAM	45
4.11.1 Tratamiento antitrombótico	46
4.11.2 Bloqueadores β -adrenérgicos	47
4.11.3 Antagonistas del calcio.....	48
4.11.4 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).....	49
4.11.5 Estatinas	49
4.12 Fármacos	50
4.12.1 Captopril.....	50
4.12.2 Propranolol	52
4.13 Prueba de ELISA.....	55
4.13.1 Fundamento de ELISA.....	55
4.13.2 ELISA directo	55
4.13.3 ELISA indirecto.....	56
5.- MATERIALES Y MÉTODOS	56
5.1 Inducción del infarto miocárdico por oclusión de la arteria coronaria.....	57



5.2 Obtención de la muestra sanguínea	57
5.3 Prueba de ELISA	57
6.-DISEÑO EXPERIMENTAL	59
Inducción de infarto miocárdico.....	60
Toma de Muestra	61
Cuantificación de la Proteína C Reactiva	62
7.- RESULTADOS	63
8.- ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	66
9.- CONCLUSIONES	72
10.- PROPUESTAS	73
11.- GLOSARIO.....	74
12.- REFERENCIAS	81



Índice de figuras

Figura 1. Localización del corazón en el humano.	5
Figura 2. Estructura del corazón.	6
Figura 3. Corazón derecho y corazón izquierdo.....	7
Figura 4 . Infarto agudo de miocardio.....	10
Figura 5. Tipos de infarto al miocardio según su localización.	13
Figura 6. Tipos de infarto al miocardio según su extensión.	14
Figura 7. Muestra del papel empleado en electrocardiografía	16
Figura 8. Esquema de un electrocardiograma normal.....	17
Figura 9. Cambios isquémicos en el ECG.....	18
Figura 10. Biomarcadores de necrosis.....	21
Figura 11. Esquema de una lesión aterosclerótica.....	25
Figura 12. Fase inicial del proceso aterosclerótico.....	26
Figura 13. Procesos inflamatorios en la placa aterosclerótica	28
Figura 14. Respuesta de fase aguda.	29
Figura 15. Clasificación de las proteínas de fase aguda	31
Figura 16. Mecanismos de acción de las citocinas	32
Figura 17. Producción de interleucina 1.....	33
Figura 18. Síntesis de la CRP.	39
Figura 19. Proteína C Reactiva	40
Figura 20. Estructura del Captopril.....	50
Figura 21. Estructura del propranolol..	52
Figura 22. ELISA Directo.....	56
Figura 23. ELISA indirecto.....	56

Índice de tablas

Tabla 1. Características ideales de un marcador plasmático	19
Tabla 2. Ventajas, inconvenientes y recomendaciones para el uso de los principales marcadores de necrosis miocárdica.....	21
Tabla 3. Causas que pueden provocar una respuesta de fase aguda	28
Tabla 4. Valores de área de infarto por grupos.	65

Índice de gráficas

Gráfica 1. Curva estándar de la CRP.....	63
Gráfica 2. Concentración de CRP en cada uno de los grupos experimentales.....	64
Gráfica 3. Porcentaje del área de infarto en cada uno de los grupos experimentales.....	64

**Abreviaturas**

AHA	Asociación Americana del Corazón (American Heart Association)
AI	Angina Inestable
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
Ang	Angiotensina
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CE	Células Endoteliales
CI	Cardiopatía Isquémica
CML	Célula Muscular Lisa
CRP	Proteína C Reactiva (C Reactive Protein)
DAG	Diacilglicerol
DL₅₀	Dosis letal media
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECG	Electrocardiograma
ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
ET-1	Endotelina-1
FC	Frecuencia cardíaca
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IAM	Infarto agudo al miocardio
IC	Insuficiencia cardíaca
ICAM-1	Molécula de adhesión intracelular-1
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IL	Interleucina
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MAPK	Proteína Cinasa Activada por Mitógenos
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
OSM	Oncostatina M
PAD	Presión Arterial Diastólica



PAI-1	Activador Tisular Del Plasminógeno
PAM	Presión Arterial Media
PAS	Presión Arterial Sistólica
PFA	Proteínas de Fase Aguda
PNA	Péptido Natriurético Auricular
PNB	Péptido Natriúretico tipo-B
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SRA	Sistema Renina Angiotensina
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
VCAM-1	Molécula de Adhesión de Células Vasculares



1.- INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares han aumentado de manera progresiva en todo el mundo de forma tal, que se ha consolidado como la principal causa de defunción en todo el planeta según reportan datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el año 2012, se registraron 7.4 millones de decesos atribuidas a cardiopatías isquémicas (OMS, 2012).

Mientras tanto en nuestro país las estadísticas proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) las enfermedades cardíacas se posicionan como la causa más común de muerte en México (2015), de éstas la isquemia cardíaca es el padecimiento más importante y representativo (Guardiola, 2015) su incidencia y prevalencia es de gran importancia epidemiológica y económica pues trae como consecuencia una reducción significativa en los ingresos y ahorros de los pacientes y sus familias, afectando a las comunidades y al país en su conjunto (INEGI, 2015).

El Infarto Agudo al Miocardio (IAM) es la necrosis o muerte celular de una porción del músculo cardíaco, que se produce por la obstrucción del flujo sanguíneo en una de las arterias coronarias, la causa más común de este suceso se debe a la formación de la placa de ateroma, es decir acumulación focal de grasa en el endotelio de una arteria coronaria, que debido a diferentes factores, dicha placa se fractura generando así un trombo en la herida, que cierra la arteria e impide la llegada de sangre al músculo cardíaco (Fernández, 2009).

El IAM se diagnóstica a partir del examen físico, la anamnesis, la determinación de enzimas y la cuantificación de biomarcadores, uno de éstos es la Proteína C Reactiva (CRP), que es un reactante de fase aguda, de síntesis hepática, que encontramos elevada en los procesos inflamatorios, siendo un marcador preciso de la actividad inflamatoria global del organismo altamente sensible aunque poco específico, Por otro lado, varios estudios muestran que los valores de la proteína C reactiva están influenciados por fármacos que se emplean habitualmente en los pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica (Borrás, 2002).

Una de las técnicas más utilizadas es la cuantificación de la CRP, como biomarcador de daño tisular en el IAM, dicha proteína ha demostrado ser de



utilidad en la prevención y pronóstico de episodios cardiovasculares, así como el seguimiento y respuesta al tratamiento farmacológico, esta proteína es un reconocido marcador de inflamación y daño tisular ampliamente utilizado, la síntesis de ésta aumenta en casos de inflamación, infección severa ó destrucción de los tejidos, esta relación ha llevado a estudiar y cuantificarla como indicador de respuesta terapéutica al tratamiento farmacológico (Flores, 2007).

Por lo que en este estudio, se llevó a cabo la administración del Captopril, Propranolol y sus terapia combinada, utilizando ratas Wistar como modelo biológico, se analizó la concentración de CRP por medio de un ensayo enzimático de ELISA, los resultados se obtuvieron por medio de GraphPad Prism 5 y Sigmastat 2.03, obteniéndose que la terapia combinada de estos fármacos es mejor tratamiento farmacológico, que los dos medicamentos administrados de forma individual. Se usó la CRP como indicador biológico de daño tisular, demostrándose así la utilidad de la CRP como importante biomarcador en la investigación y desarrollo de nuevas terapias ante un infarto miocárdico.

Por lo que proponemos continuar las investigaciones de esta proteína, dado que no se encuentra descrita con gran detenimiento y sugerimos un seguimiento de este biomarcador a nivel molecular, pues este campo de estudio se encuentra poco estudiado en la actualidad.



2.- OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- Determinar el efecto cardioprotector del Captopril, Propranolol y la terapia combinada de éstos, a través de la cuantificación de los niveles plasmáticos de la Proteína C Reactiva (CRP) como biomarcador de fase aguda en el proceso inflamatorio, por medio de una prueba de ELISA, con la finalidad de establecer el mejor tratamiento en el Infarto Agudo al Miocardio, utilizando como parámetros de daño y evolución del tratamiento CRP y el área de infarto en músculo cardíaco.

2.2 Objetivos particulares

- Realizar la técnica de oclusión arteria coronaria en ratas Wistar macho.
- Determinar las áreas de infarto de cada grupo.
- Determinar las concentraciones plasmáticas de CRP en ratas Wistar macho control, con infarto miocárdico y con tratamiento de Captopril, Propranolol y su terapia combinada utilizando la técnica de ELISA.
- Comparar los efectos cardioprotectores en el tratamiento farmacológico del Captopril, Propranolol y la combinación de ambos en el infarto miocárdico, a través de la cuantificación de los niveles plasmáticos de CRP como biomarcador del proceso inflamatorio, para demostrar que fármacos reducen la concentración del biomarcador, así como la extensión del infarto.



3.-HIPÓTESIS

Debido a que el Captopril y el Propranolol han demostrado poseer efectos antihipertensivos, vasodilatadores y antiarrítmicos post-infarto miocárdico, se propone cuantificar los niveles plasmáticos de CRP, una proteína ampliamente usada como biomarcador de daño cardiaco, para así determinar la efectividad y respuesta al tratamiento en el Infarto Agudo al Miocardio. Así pues, si se administra la terapia de ambos fármacos combinados, se espera que los niveles plasmáticos de CRP disminuyan, en comparación a los fármacos administrados de forma independiente.

4.- MARCO TEÓRICO

4.1 Anatomía del corazón

El corazón es un órgano compuesto de tejido muscular formado por 4 cavidades que actúa sobre la sangre ejerciendo una presión impelente que es necesaria para distribuirla a través de los vasos sanguíneos y así proporcionar un suministro constante de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos que conforman al organismo (San, 2013. Argoncillo, 2009).

4.1.1 Localización

El corazón está situado en el tórax por detrás del esternón y delante del esófago, la aorta y la columna vertebral. A ambos lados de él están los pulmones. Éste descansa sobre el diafragma, músculo que separa las cavidades torácica y abdominal (Argoncillo, 2009).

Su tamaño es parecido al de un puño cerrado y tiene un peso aproximado de 250 y 300 g en mujeres y varones adultos, respectivamente. Casi dos terceras partes del corazón se sitúan en el hemitórax izquierdo. El corazón tiene forma de cono apoyado sobre su lado, con un extremo puntiagudo, el vértice, de dirección antero inferior izquierda y la porción más ancha, la base, dirigida en sentido posterosuperior (Tortora, 2006).

- 1 vena cava superior
- 2 arco aórtico
- 3 tronco pulmonar
- 4 base del corazón
- 5 borde derecho
- 6 pulmón derecho
- 7 pleura (cortada para revelar el pulmón en su interior)
- 8 cara inferior
- 9 diafragma
- 10 pulmón izquierdo
- 11 borde izquierdo
- 12 vértice cardíaco (apex)

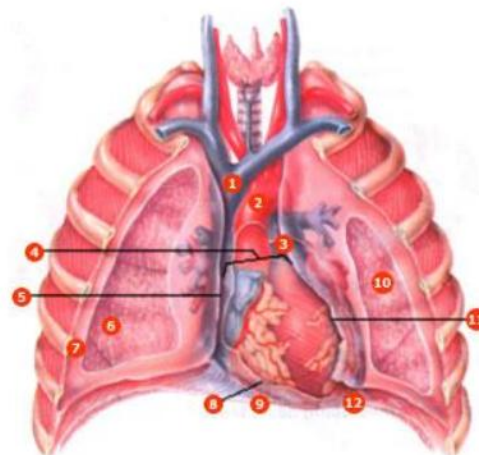


Figura 1. Localización del corazón en el humano. Se muestran las estructuras adyacentes al corazón (Tortora, 2006).

4.1.2 Corazón derecho

El corazón derecho consta de una aurícula en la parte superior y un ventrículo en la inferior. A la aurícula derecha llega la sangre venosa (no oxigenada) de todo el cuerpo a través de las venas cavas, que desembocan en ella. Ambas se encuentran en la pared posterior, próximas al tabique: la superior, en la zona más alta, y la inferior, en la baja. También desemboca en la aurícula derecha el seno venoso, conducto que recoge la sangre venosa del corazón. En la cara anterior se ubica la orejuela derecha, de forma triangular. La aurícula se comunica con el ventrículo derecho a través de una válvula, la tricúspide. Esta válvula permite el paso de sangre de la aurícula al ventrículo, pero no en sentido contrario. Cuando el corazón se contrae (sístole), la sangre sale del corazón a través de la válvula pulmonar, pasa a la arteria pulmonar y esta la lleva a los pulmones para que se oxigene. Las válvulas tricúspide y pulmonar están separadas por una cresta muscular. El ventrículo derecho tiene forma triangular y su superficie muestra músculos, denominados papilares, que sobresalen de ella y sirven de anclaje para la válvula tricúspide (Aragoncillo, 2009).

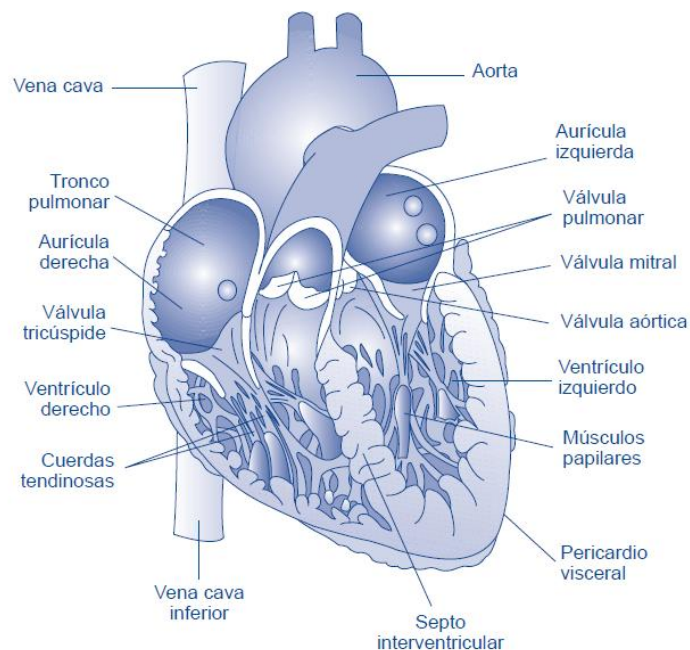


Figura 2. Estructura del corazón. Se esquematizan las principales cavidades que conforman al corazón (Lahera, 2009).

4.1.3 Corazón izquierdo

En la parte superior del corazón izquierdo, como sucede en el derecho, se encuentra la aurícula izquierda, en la que desembocan cuatro venas pulmonares, responsables de llevar la sangre oxigenada desde los pulmones hasta el corazón. Muestra una orejuela larga y estrecha. La aurícula se comunica con el ventrículo a través de una válvula, la mitral, que permite el paso de la sangre desde la primera hasta el segundo, pero no en sentido contrario. Cuando se produce la sístole, la sangre pasa del ventrículo a la arteria aorta a través de la válvula aórtica y es distribuida por todo el organismo. El ventrículo izquierdo es más largo y estrecho que el derecho, de tal forma que la punta del corazón está formada por ese ventrículo. Se observan dos grupos musculares papilares bien definidos: anterior y posterior, que sirven de anclaje a la válvula mitral (Aragoncillo, 2009).

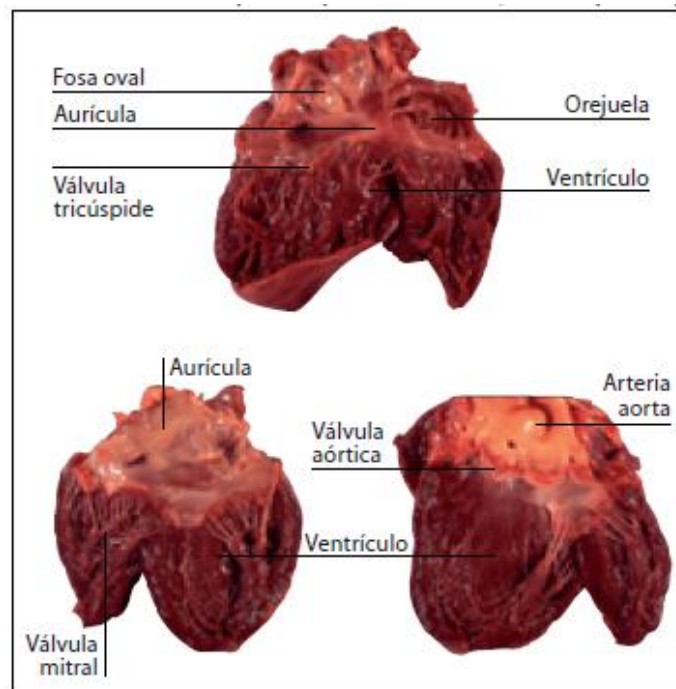


Figura 3. Corazón derecho (arriba) y corazón izquierdo (abajo). En ambos lados del corazón, derecho e izquierdo abiertos, pueden verse las aurículas y los ventrículos, así como la válvula que une ambas estructuras: en el lado derecho la válvula tricúspide y en el izquierdo la válvula mitral. Al lado derecho corresponde la imagen superior y al izquierdo las dos inferiores. En la imagen inferior derecha, lado izquierdo del corazón, se ve la válvula aórtica, situada entre el ventrículo y la aorta (Aragoncillo, 2009).



4.1.4 El latido cardíaco

El corazón se compone de dos aurículas y dos ventrículos. La sangre llega al corazón por las aurículas y sale impulsada por los ventrículos. El corazón y los vasos sanguíneos (venas y arterias) tienen la misión común de llevar la sangre a todas las células del organismo para que obtengan el oxígeno, los nutrientes y otras sustancias necesarias. Constituyen un sistema perfecto de riego con sangre rica en oxígeno y recolección de la que es pobre en oxígeno y está cargada de detritus. Mientras que los vasos sanguíneos actúan como las tuberías conductoras de la sangre, el corazón es la bomba que da el impulso para que esa sangre recorra su camino. Con cada latido el corazón impulsa una cantidad (habitualmente, 60-90 ml) de esa sangre hacia los vasos sanguíneos. Son fundamentalmente los ventrículos los que se encargan del trabajo de impulsar la sangre. Las aurículas, en cambio, contribuyen al relleno óptimo de los ventrículos en cada latido. El movimiento de aurículas y ventrículos se hace de forma ordenada y coordinada, en un ciclo que se repite (ciclo cardíaco) con cada latido, en el cual lo más importante, en primer lugar, es el llenado de los ventrículos; posteriormente, tiene lugar su vaciamiento mediante la eyección de esa sangre al torrente circulatorio. El ciclo cardíaco presenta dos fases: diástole y sístole. La diástole es el período del ciclo en el cual los ventrículos están relajados y se están llenando de la sangre que luego tendrán que impulsar. Para que puedan llenarse, las válvulas de entrada a los ventrículos (mitral y tricúspide) tienen que estar abiertas. Y para que la sangre no se escape aún, las válvulas de salida de los ventrículos (aórtica y pulmonar) deben estar cerradas. Así, se puede definir la diástole como el período que va desde el cierre de las válvulas aórtica y pulmonar, hasta el cierre de las válvulas mitral y tricúspide. Un 70% del volumen que llega a los ventrículos presenta forma pasiva, es decir, los ventrículos se llenan simplemente porque las válvulas de entrada están abiertas. El 30% restante llega activamente mediante la contracción de las aurículas, que impulsan la sangre que les queda hacia los ventrículos. La sístole es el período del ciclo en el cual los ventrículos se contraen y provocan la eyección de la sangre que contienen. Para ello, las válvulas aórtica y pulmonar han de estar abiertas y, para que la sangre no vuelva hacia las aurículas, las válvulas mitral y tricúspide deben estar cerradas.



Así, se puede definir la sístole como el período que va desde el cierre de las válvulas mitral y tricúspide hasta el de las válvulas aórtica y pulmonar. Cuando las válvulas cardíacas se cierran, producen unas vibraciones que se oyen con el fonendoscopio; se conocen con el nombre de ruidos cardíacos. Son dos diferentes en cada ciclo. El primer ruido lo produce el cierre de las válvulas mitral y tricúspide, que da inicio a la sístole ventricular. El segundo ruido lo produce el cierre de las válvulas aórtica y pulmonar, que da comienzo a la diástole ventricular. Existen otros muchos ruidos que se pueden auscultar, unos fisiológicos (o normales) y otros patológicos, o anormales (García, 2009).

4.1.5 Gasto cardíaco

Se define como el volumen de sangre bombeado por minuto a los ventrículos (su valor es similar en los dos ventrículos) por lo que también se denomina volumen minuto. El gasto cardíaco depende del volumen de sangre que llega a la aurícula derecha procedente del sistema venoso, que se denomina retorno venoso, por ello, en condiciones normales, gasto cardíaco y retorno venoso deben ser iguales. El valor normal en un individuo adulto es de unos 6 L/min. Hay que destacar que el gasto cardíaco tiene como misión suministrar el caudal de sangre necesario para satisfacer las necesidades del cuerpo en cada situación, y por tanto aumentará o disminuirá la demanda de los requerimientos de éste. Por ello, el gasto cardíaco no es un valor constante y existen modificaciones normales asociadas a las características de la persona, la edad, la postura y la actividad física. Su valor aumenta en relación con la superficie corporal, y disminuye en el periodo de sueño nocturno, debido a que los requerimientos metabólicos son menores. Aumenta durante el ejercicio porque dichos requerimientos aumentan. En posición de decúbito, el gasto cardíaco disminuye, ya que la sangre se “almacena” (dinámicamente) en el sistema venoso. Sin embargo, caminando, aumenta porque la contracción de los músculos esqueléticos de las extremidades aumenta el retorno venoso. En el embarazo también aumenta el gasto, debido a un aumento de las necesidades del organismo (García, 2009).

4.2 Infarto Agudo al Miocardio (IAM)

El término infarto del miocardio se refiere a la muerte del tejido cardíaco resultante de la ausencia del flujo sanguíneo a las células musculares del corazón. Usualmente implica un síndrome clínico clásico, caracterizado por el comienzo súbito de los síntomas típicos, seguidos de alteraciones electrocardiográficas e incrementos transitorios de los niveles séricos de las enzimas liberadas por el miocardio. En dicho síndrome la oclusión trombótica súbita y total de una arteria coronaria epicárdica mayor, causa un infarto que generalmente compromete todo el espesor del segmento de la pared ventricular irrigado por la arteria comprometida. En un sentido más amplio el término puede aplicarse a aquellas muertes que ocurren en forma instantánea o luego de unos pocos minutos de iniciados los síntomas, sin que pueda demostrarse necrosis tisular desde el punto de vista histológico (Arango, 1997).

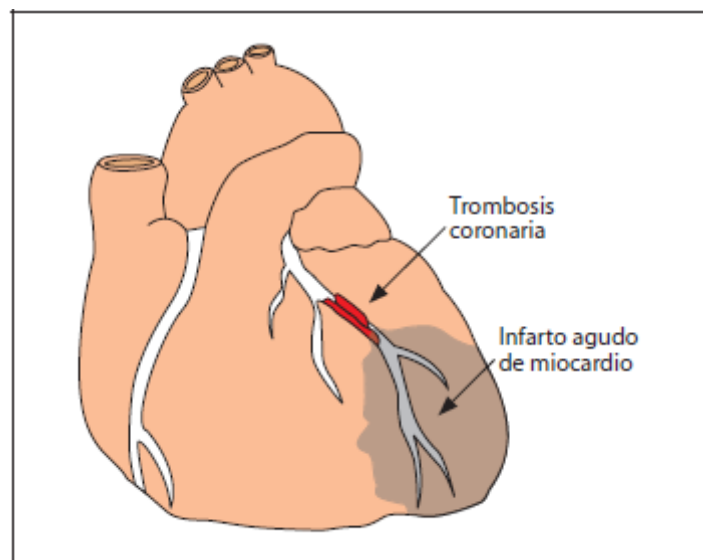


Figura 4 . Infarto agudo de miocardio. Cuando se erosiona o se rompe una placa de ateroma en la pared de una arteria coronaria, rápidamente se forma sobre ella un trombo o coágulo que puede llegar a obstruir de forma completa y brusca la luz de la arteria, interrumpiendo el flujo sanguíneo y dejando una parte del musculo cardíaco sin irrigación (Fernández, 2009).

4.2.1 Causas del IAM

Tradicionalmente, el IAM se ha asociado con la inestabilización de una placa aterosclerótica vulnerable, la cual se encuentra representada en los estudios



angiográficos coronarios por una lesión única. Sin embargo, el conocimiento actual de los acontecimientos que determinan el desarrollo de la ateromatosis coronaria ha llevado a aceptar que en su patogenia participan la disfunción endotelial y mecanismos inflamatorios celulares y humorales. Es tal la importancia de estos últimos que en los síndromes coronarios agudos se ha observado que la inestabilidad coronaria no sería sólo local, sino también multifocal. El resultado de esto es la coexistencia de numerosas placas inestables con su endotelio disgregado, de las cuales una podría progresar a la oclusión total de la luz vascular y convertirse en la lesión responsable del infarto (Sarmiento, 2009).

4.2.2 Cuadro clínico

Generalmente se presenta como una forma dolorosa precordial típica: historia de malestar/dolor en el centro torácico (área difusa) de 20 minutos o más de duración (son posibles otras localizaciones como la epigástrica o interescapular), que aparece en reposo o en ejercicio, no alivia totalmente con la nitroglicerina, no se modifica con los movimientos musculares, respiratorios, ni con la postura. La molestia puede describirse como algo que aprieta, pesa, ahoga, arde, quema, o solo como dolor, de intensidad variable, a menudo ligera (especialmente en ancianos). Rara vez es punzante o muy localizada. Datos importantes son la posibilidad de irradiación a zonas como el cuello, mandíbula, hombro (s), brazo (s), muñeca (s), o la espalda, y la asociación de manifestaciones como disnea, sudoración, frialdad, náuseas y vómitos (estas últimas aisladas o en combinación). Puede debutar como un edema agudo pulmonar, insuficiencia cardiaca, choque, síncope, arritmias diversas o accidente vascular encefálico. Entre el 30-60 % hay pródromos días o semanas antes. Al menos la mitad de las personas que sufren un IAM fallecen en la primera hora, antes de alcanzar los servicios de emergencia hospitalarios (Coll, 2011).

4.2.3 Etiología

Casi todos los casos de IAM, se deben a oclusión trombótica superpuesta en aterosclerosis grave por:

- Persistencia de trombos oclusores en el infarto transmural.



- Oclusiones trombóticas incompletas o recanalizadas espontáneamente, después de una isquemia persistente que puede originar necrosis en el infarto subendocárdico.
- Inestabilidad de las placas ateroscleróticas con hemorragia intramural agrietamientos y ruptura de la placa que pueden precipitar una oclusión trombótica aguda.

Así mismo se enumeran los factores de riesgo que en general son paralelos a los de aterosclerosis:

- Antecedentes familiares de aterosclerosis.
- Diabetes mellitus.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Obesidad del tronco.
- Tabaquismo.
- Hipercolesterolemia.
- Incremento de homosisteína en plasma.
- Embolización de arterias coronarias secundarias a endocarditis.
- Depósito de calcio o trombos por válvula de prótesis o calcificados.
- Trombos murales ventriculares, auriculares o mixtos.
- Trombosis coronaria por traumatismo o anticonceptivos orales en mujeres.
- Disminución de antitrombina III.
- Incremento de inhibidor del activador del plasminógeno tipo IAP-1.
- Vasculitis, vasospasmo, degeneración vascular coronaria.
- Después de trasplante de corazón.
- Afección inflamatoria de pequeños vasos coronarios.
- Relación con el síndrome por angina con arterias coronarias “normales” (Villalobos , Fac med UNAM).

4.2.4 Tipos de infarto miocárdico

No todos los infartos agudos de miocardio son iguales. La localización y el tamaño van a definir el tipo de infarto y, además, ambas características son definitivas para determinar el pronóstico del paciente que ha sufrido este episodio cardíaco.



La localización exacta y el tamaño del infarto dependerán fundamentalmente del lugar y, sobre todo del tamaño del lecho vascular perfundido por el vaso obstruido. Habrá que tener en cuenta también la duración de la oclusión y la existencia previa de vasos colaterales. Estos nuevos vasos pueden haberse formado mucho tiempo después de haber estado nutriendo, mejor o peor, la parte del miocardio o músculo cardíaco que no es irrigada por la arteria coronaria obstruida. De forma general, cuando se obstruye la arteria descendente anterior, aparecerán infartos anteriores o anterolaterales; si se obstruye la arteria circunfleja, se producirán infartos posteriores o posterolaterales; y cuando la afectada es la coronaria derecha, se desarrollaran infartos inferiores o inferolaterales. Más concretamente, si se obstruye el segmento proximal de la arteria descendente anterior (arteria con un gran lecho vascular que irriga la mayor parte de la pared anterior y lateral del ventrículo izquierdo), se desarrollara un infarto anterolateral extenso con mayor riesgo de complicaciones y peor pronóstico; y si se obstruye un segmento distal de la arteria coronaria derecha, con poco lecho vascular y del que depende una pequeña porción de la cara inferior del ventrículo izquierdo, se desarrollara un pequeño infarto inferior con escaso riesgo de complicaciones y buen pronóstico (Fernández, 2009).

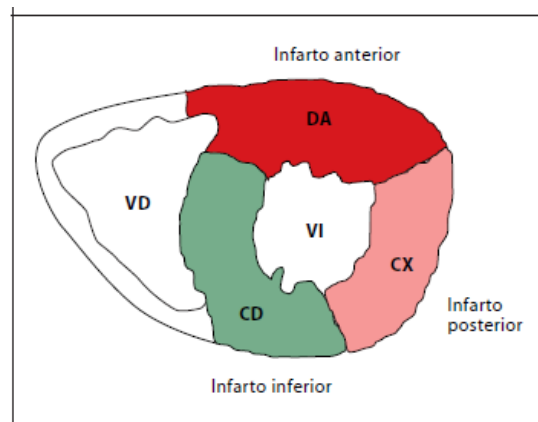


Figura 5. Tipos de infarto al miocardio según su localización. VD: Ventrículo Derecho; VI: Ventrículo Izquierdo; DA: Arteria Coronaria Descendente Anterior; CX: Arteria Coronaria Circunfleja; CD: Arteria Coronaria Derecha (Fernández, 2009).



A esto hay que añadir que si el tiempo de oclusión es corto, se desarrollará un infarto pequeño que no afecta al grosor completo de la pared del corazón. Se trata de los llamados infartos subendocárdicos, que suelen tener una buena evolución, sobre todo si se repara o revasculariza precozmente la arteria coronaria responsable. Con el término subendocárdico se hace referencia a la afectación de las capas más internas de la pared del corazón, el endocardio, preservándose la viabilidad y la funcionalidad de las capas más externas. Habitualmente, en los infartos subendocárdicos no aparecen ondas Q en el ECG, por lo que se conocen también como infartos sin onda Q. Sin embargo, cuando la oclusión coronaria es prolongada y se llega a necrosar el grosor completo de la pared del corazón, se estaría ante los llamados infartos transmurales, que casi siempre cursan con la aparición de ondas Q en el ECG. El infarto transmural suele ser más extenso y afectar a la contractilidad de una parte del corazón, con un mayor riesgo de complicaciones tanto a corto como a largo plazo, y por último, aunque los infartos afectan principalmente al ventrículo izquierdo por ser el de mayor masa muscular y mayor irrigación coronaria, en hasta un 40% de los infartos que afectan a la cara inferior del ventrículo izquierdo puede verse también afectado el ventrículo derecho. Esto sucede cuando se obstruye el segmento proximal de la coronaria derecha y repercute en el flujo de las ramas ventriculares derechas. Cuando el ventrículo derecho se ve afectado, es más negativo el pronóstico del infarto inferior (Fernández, 2009).

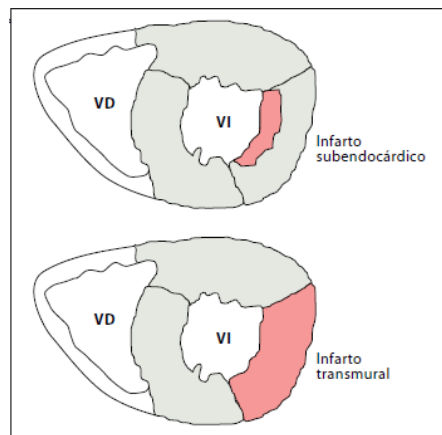


Figura 6. Tipos de infarto al miocardio según su extensión. VD: Ventrículo Derecho; VI: Ventrículo Izquierdo (Fernández, 2009).



4.2.5 Diagnóstico del IAM

El diagnóstico del IAM durante muchos años fue poco frecuente, pero con el desarrollo de la electrocardiografía clínica pasó a ocupar los primeros lugares en las tasas de morbimortalidad en muchos países; luego, estas tasas sufren una disminución significativa a partir de la década del 70, con el advenimiento de la terapia trombolítica. Para realizar el diagnóstico de IAM, se considera la valoración de tres criterios de necrosis miocárdica, ellos son: los criterios clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos, para el diagnóstico certero de la enfermedad se exige la presencia de al menos dos de ellos, de los cuales depende la orientación de la conducta terapéutica a seguir, pero en ocasiones estos métodos no son capaces de hacer el diagnóstico definitivo de IAM, sobre todo en diferentes entidades que alteran la conducción eléctrica del corazón o modifican su expresión externa desde el punto de vista electrocardiográfico (Castillo, 2008).

4.3 Electrocardiograma (ECG)

El ECG es un gráfico en el que se estudian las variaciones de voltaje en relación con el tiempo. Consiste en registrar en un formato especialmente adaptado (tiras de papel mili- metrado esencialmente), la actividad de la corriente eléctrica que se está desarrollando en el corazón durante un tiempo determinado (en un ECG normal no suele exceder los 30 segundos). También puede ser registrada y visualizada de manera continua en un monitor similar a una pantalla de televisión (en este caso decimos que el paciente se encuentra monitorizado). Esta última opción se utiliza fundamentalmente en unidades de transporte sanitario medicalizadas y en unidades coronarias o de cuidados intensivos. La actividad eléctrica del corazón recogida en el ECG se observa en forma de un trazado que presenta diferentes deflexiones (ondas del ECG) que se corresponden con el recorrido de los impulsos eléctricos a través de las diferentes estructuras del corazón. Para intentar comprender los principios básicos que explican las oscilaciones en las líneas del ECG conviene conocer, si bien de forma somera, los fundamentos por los cuales se produce el movimiento del corazón, generado a



través de microcorrientes eléctricas. De ello es responsable el sistema de conducción eléctrica del corazón (Azcona, 2009).

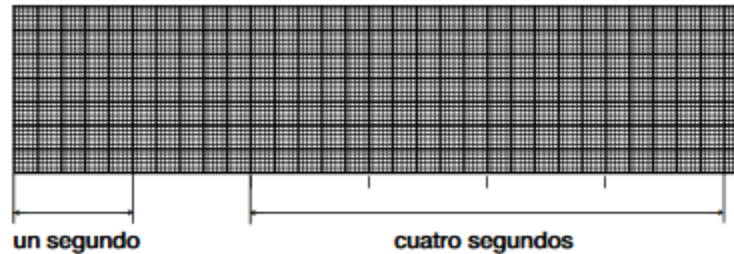


Figura 7. Muestra del papel empleado en electrocardiografía. Puede observarse la existencia de líneas horizontales y verticales que configuran pequeños cuadraditos; las líneas horizontales están separadas por la distancia de 1 mm; las verticales por 0,04 s. Entre cada 5 líneas verticales u horizontales, se inscribe una de mayor relieve que forma cuadrados mayores, de 5 mm de altura y 0,20 s de anchura. Cinco cuadrados mayores integran 1 s, y 20 cuadrados mayores constituyen 4 s; en 6 s quedan incluidos 30 cuadrados grandes. En el papel aparecen señalados los espacios de 1 s y 4 s (Franco, 2005).

4.3.1 Interpretación de un electrocardiograma

El ECG presenta como línea guía la denominada línea isoelectrónica o línea basal, que puede identificarse fácilmente como la línea horizontal existente entre cada latido. Los latidos cardíacos quedan representados en el ECG normal por las diferentes oscilaciones de la línea basal en forma de ángulos, segmentos, ondas e intervalos, constituyendo una imagen característica que se repite con una frecuencia regular a lo largo de la tira de papel del ECG. Como se ha comentado, entre latido y latido va discurriendo la línea base. El recorrido en sentido horizontal hace referencia al tiempo transcurrido, y la distancia en sentido vertical (altura o profundidad) al voltaje que se está produciendo. El papel por el que discurre el registro de la línea se encuentra milimetrado. Cada cuadrado pequeño del papel mide 1 mm y al observarlo con detenimiento puede comprobarse que cinco cuadrados pequeños forman un cuadrado grande, remarcado por un grosor mayor en la tira de papel del ECG. Para conocer cómo transcurren los tiempos durante la actividad del corazón, basta con recordar que cinco cuadrados grandes en sentido horizontal equivalen exactamente a un segundo. En un ECG normal, cada



complejo consta de una serie de deflexiones (ondas del ECG) que alternan con la línea basal. Realizando la lectura de izquierda a derecha, se distinguen la onda P, el segmento P-R, el complejo QRS, el segmento ST y finalmente la onda T (Azcona, 2009).

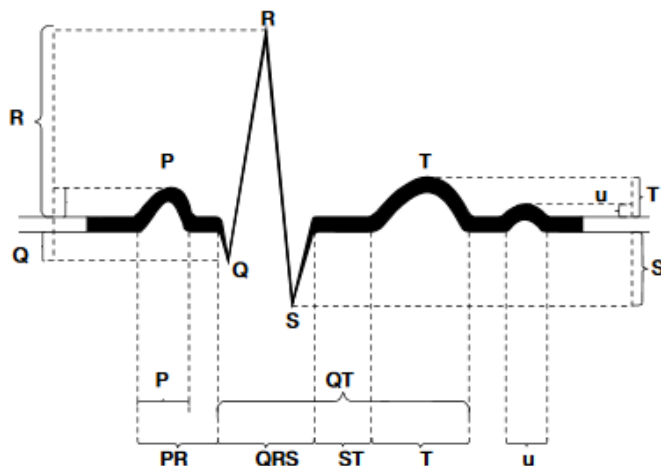


Figura 8. Esquema de un electrocardiograma normal. Se muestran todas sus ondas y espacios así como el segmento S-T (Franco, 2005).

4.3.2 Objetivos de la realización de un ECG

El ECG es una prueba diagnóstica asequible, segura y sencilla de realizar, que proporciona una gran cantidad de información con relación al estado del corazón. El ECG de una persona sana tiene un trazado característico y los cambios que se producen en el patrón de normalidad del ECG (que, por otro lado, presenta numerosas variantes compatibles con el corazón sano) suelen asociarse con enfermedades cardíacas. Fundamentalmente, se utiliza para detectar trastornos del ritmo cardíaco (arritmias) y en el diagnóstico de las situaciones que cursan con un aporte insuficiente de sangre al corazón como el infarto de miocardio y la angina de pecho (Azcona, 2009).

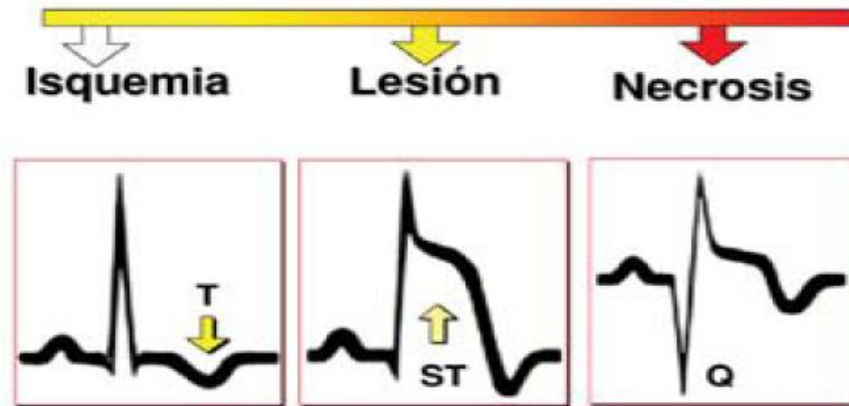


Figura 9. Cambios isquémicos en el ECG. Se muestran los principales cambios en un ECG durante un accidente isquémico (Tamargo, 2010).

4.4. Biomarcadores

En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) los esfuerzos van encaminados a la determinación en sangre circulante de sustancias que permiten identificar que se ha producido una necrosis de las células cardíacas; de hecho, la necrosis cardíaca libera a la circulación sanguínea diversas sustancias contenidas en su interior, que se utilizan como marcadores de riesgo en pacientes con SCA. Además, existen otros marcadores que nos indican el grado de isquemia y el posible papel de los distintos componentes implicados en la progresión/mantenimiento de la placa de ateroma y que determinan el grado de vulnerabilidad de la placa de ateroma, tales como el papel de la inflamación, el estrés oxidativo, las alteraciones de la pared vascular, del perfil lipídico o que facilitan un estado protrombótico. Sin embargo, muchos de ellos no son aún aplicables en la práctica clínica debido a la falta de estandarización, la inconsistencia de los ensayos clínicos y/o la falta de evidencia de que el marcador añada un valor predictor adicional sobre los marcadores ya existentes (Tamargo, 2016).

**Tabla 1. Características ideales de un marcador plasmático (Tamargo, 2016).**

-
1. Elevada especificidad - Presente solo en el miocardio.
 2. Elevada sensibilidad:
 - Elevación precoz.
 - Relacionado con el tamaño del daño miocárdico.
 - Presentar una ventana diagnóstica (corta vs larga).
 3. Que permita predecir la aparición de un SCA de forma precisa:
 - Demostrado en estudios prospectivos.
 - Independiente de otros factores de riesgo.
 - Cambios en sus niveles plasmáticos se asocian a cambios en el pronóstico del paciente.
 4. Que mejore la predicción de riesgo con respecto a los marcadores habituales.
 5. Práctico:
 - Fácil de determinar (estandarización del método).
 - Mínima variabilidad.
 - Barato.
-

4.4.1 Biomarcadores de necrosis

4.4.1.1 Troponinas

Ante un proceso de necrosis miocárdica, la troponina cardíaca se detecta en el plasma a partir de las 4-6 h del inicio de los síntomas reflejando, probablemente, la liberación temprana de su componente citoplasmático. Existen tres diferentes troponinas que están codificadas por genes diferentes: la troponina C, que se une al calcio, la troponina I (TnI) o molécula inhibitoria, que previene la contracción muscular en ausencia de calcio, y la troponina T (TnT), que se une a la tropomiosina. Sólo la TnT y la TnI tienen interés en la práctica clínica, al poseer isoformas cardiospecíficas (TnTc y TnIc) con una secuencia de aminoácidos que permite distinguirlas inmunológicamente de las musculo-esqueléticas. En ausencia de necrosis miocárdica aguda o subaguda, la concentración de las troponinas cardíacas en el plasma debe ser indetectable; las escasas concentraciones detectadas en sujetos de referencia son atribuibles a “ruidos de fondo” metodológicos, y no a necrosis miocárdica (Santaló, 2003).

4.4.1.2 Mioglobina

La mioglobina es una proteína de localización citoplasmática cuyo bajo peso molecular (18 kDa) le permite alcanzar rápidamente la circulación tras alteraciones moderadas de la permeabilidad celular. La mioglobina se libera precozmente tras



el inicio del dolor torácico, pudiéndose detectar el aumento de sus concentraciones, en algunos casos, a partir de la primera o segunda hora de evolución del IAM. La mioglobina alcanza su máxima concentración en plasma entre las 6 y 12 h post-IAM, y desaparece de la circulación a las 12-24 h del mismo como consecuencia de su rápido aclaramiento renal (Santaló, 2003).

4.4.1.3 Creatincinasa (CK) total

Hasta la disponibilidad de otros marcadores, la CK total ha sido el marcador biológico más utilizado para el diagnóstico de las alteraciones miocárdicas y del músculo esqueleto. Actualmente, aún tiene un papel relevante en el seguimiento del infarto de miocardio en su fase subaguda. La CK (cuyo peso molecular es de 85 kDa) es una enzima con distribución prácticamente universal en todos los tejidos, ya que cataliza una reacción de transferencia de energía, como la fosforilación de la creatina a creatina fosfato. En la célula se localiza sobre todo en el citoplasma. La CK se localiza preferentemente en la musculatura estriada; por ello, sus valores de referencia dependen de la masa muscular y son superiores en varones que en mujeres. En la necrosis miocárdica, la actividad catalítica de la CK ya puede detectarse aumentada por encima de su límite superior de referencia a partir de las 4-6 h del inicio de la sintomatología. La CK total no es una molécula cardioespecífica y sus intervalos de referencia varían, como se ha comentado con la masa muscular, pero también con la edad (disminuyen al aumentar la misma), raza (su actividad es más elevada en la raza negra) y actividad física (aumenta tras su práctica, en relación directa con su duración e intensidad, e inversa con el grado de entrenamiento previo). Además, la CK puede elevarse en una gran variedad de condiciones patológicas, sin que exista necrosis miocárdica (Santaló, 2003).

4.4.1.4 Lactato deshidrogenasa (LDH)

Esta enzima (140 kDa) cataliza la conversión de lactato en piruvato. Presenta dos subunidades, M y H, predominando esta última en el miocardio. Sin embargo, la

LDH se localiza en el citoplasma de casi todas las células del organismo humano por lo que carece de especificidad cardiaca (Tamargo, 2016).

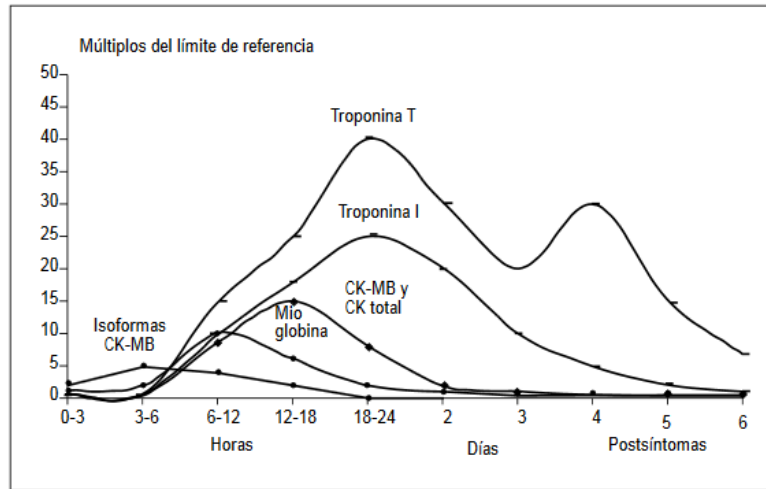


Figura 10. Biomarcadores de necrosis. Evolución temporal de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica postinfarto de miocardio (Santaló, 2003).

Tabla 2. Ventajas, inconvenientes y recomendaciones para el uso de los principales marcadores de necrosis miocárdica. (Santaló, 2003).

Marcador	Ventajas	Inconvenientes	Recomendación
CK total	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección del reinfarto precoz	Escasa cardioespecificidad Escasa sensibilidad Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	Recomendable sólo si no se dispone de la medida de concentración de CKMB o troponinas
CK-MB (actividad)	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección del reinfarto precoz	Escasa cardioespecificidad, pero mejor que CK total Escasa sensibilidad Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	Recomendable sólo si no se dispone de la medida de concentración de CK-MB o troponinas
CK-MB (masa)	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección del reinfarto precoz	Escasa cardioespecificidad, pero mejor que CK total Escasa sensibilidad Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	Usar como alternativa si no se dispone de troponinas
Mioglobina	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Capacidad de detección precoz del infarto Capacidad de detección de la reperfusión Disponibilidad de sistemas tipo POC	Poca cardioespecificidad Poca sensibilidad global en el infarto (no detecta infartos poco extensos) Poco útil para predecir riesgo cardiovascular	No utilizar como único marcador
Troponinas	Rapidez analítica Disponibilidad analítica Mejor sensibilidad diagnóstica Cardioespecificidad Capacidad de predicción de riesgo cardiovascular Disponibilidad de los sistemas tipo POC Útil para guiar terapéuticamente	Escasa «introducción» en la práctica diaria Poca sensibilidad en el infarto muy precoz (< 3 h) Utilidad limitada para detectar reinfarto	Útil como marcador único Su medida debe ajustarse a las recomendaciones actuales



4.4.2 Marcadores de disfunción ventricular

La familia de los péptidos natriuréticos (PN) está constituida básicamente por 3 moléculas: péptido auricular natriurético (ANP, del inglés atrial natriuretic peptide), BNP, y péptido natriurético C (CNP, del inglés C-natriuretic peptide). Son péptidos sintetizados en forma de precursores inactivos (pro-ANP, pro-BNP), que requieren una segmentación enzimática para pasar a la forma activa de 28 aminoácidos (ANP) y 32 aminoácidos (BNP). De ellos, nos centraremos en BNP y NT-proBNP, péptido y fragmento resultante de su clivaje sobre los que se ha centrado la atención en múltiples aspectos de investigación y en la práctica clínica habitual. En la actualidad existen métodos analíticos automatizados y validados para su uso generalizado. El BNP se sintetiza y libera predominantemente en el miocardio ventricular en respuesta a la dilatación ventricular y sobrecarga de presión. Sus funciones incluyen la vasodilatación, la natriuresis y la inhibición del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona. Los biomarcadores tienen variabilidad biológica, algo que siempre tiene que ser tomado en consideración. La BNP se asoció inicialmente a disfunción ventricular izquierda y se ha sugerido que es un potente predictor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, posteriormente se ha observado que en insuficiencia cardíaca hay elevados niveles de pro-BNP, mientras que los niveles de BNP activo varían mucho entre pacientes (García, 2012).

4.4.3 Marcadores de inflamación

4.4.3.1 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

Una proteína inflamatoria que ha sido implicada en la presencia de desórdenes metabólicos incluyendo obesidad y resistencia a la insulina. Los niveles de TNF- α en plasma se han correlacionado en forma positiva con niveles elevados de triglicéridos y con concentraciones elevadas en pacientes después de un infarto. El TNF- α es producido principalmente por los macrófagos, pero también por una gran variedad de células y tejidos incluyendo células del endotelio, células musculares cardíacas, tejido adiposo y fibroblastos. Esta proteína es secretada 7,5 veces más por el tejido adiposo de sujetos obesos comparados con sujetos



delgados. Existe evidencia de que el TNF- α induce la sobreproducción de partículas de VLDL, lo cual puede ser una de las razones de su relación directa con los triglicéridos en plasma (Fernández, 2008).

4.4.3.2 La adiponectina

Es una proteína que modula varios procesos metabólicos, incluyendo la regulación de los niveles de glucosa y el catabolismo de ácidos grasos. La adiponectina es secretada en abundancia por el tejido adiposo y tiene un papel muy importante en disminuir la resistencia a la insulina, mediante mecanismos moleculares que aumentan la sensibilidad a la insulina, es una proteína que en altas concentraciones en plasma ejerce un efecto protector contra enfermedades del corazón y la diabetes (Fernández, 2008).

4.4.3.3 Proteína C reactiva (CRP)

Se considera de gran importancia para predecir enfermedades cardiovasculares. Reducciones de CRP generalmente se presentan después de la pérdida de peso y están relacionadas con valores altos de adiponectina, es un factor importante de inflamación producido por el hígado que responde en forma aguda a la inflamación y cuyas concentraciones pueden aumentar en plasma hasta 1,000 % en individuos seriamente heridos o infectados. Concentraciones elevadas de PCR en suero han sido relacionadas con enfermedades coronarias, obesidad, diabetes, tabaquismo y estilo de vida sedentario (Fernández, 2008).

4.5 Causas del IAM

El infarto agudo de miocardio se produce en pacientes portadores de cardiopatía isquémica. En la mayor parte de los casos resulta de la oclusión completa de una o más de las arterias coronarias principales. Esta oclusión es producida por la formación de una placa de ateroma que se encuentra en el interior de una arteria coronaria. Esta placa puede ulcerarse o romperse produciendo la obstrucción de ese vaso. Un infarto de miocardio puede deberse a numerosas causas como puede ser la producción de émbolos que producen embolia disminuyendo el riego sanguíneo, la isquemia y también puede deberse a patologías que afectan a la



pared de los vasos sanguíneos como es el caso de la arteriosclerosis o aterosclerosis (Sánchez, 2009).

4.5.1 Aterosclerosis

La aterosclerosis coronaria es la forma más común de enfermedad cardiovascular. Sus manifestaciones clínicas más serias son el infarto agudo de miocardio, la angina de pecho y la muerte súbita, que constituyen la primera causa de mortalidad en la población adulta en los países desarrollados. La aterosclerosis, indistintamente llamada arteriosclerosis, es una enfermedad crónica que afecta específicamente a la capa más interna o capa íntima de la pared de las arterias. Se ven perjudicadas desde las arterias de gran calibre, como la aorta, hasta las ramas de mediano calibre, como las arterias coronarias. El nombre de aterosclerosis se deriva de la unión de dos términos: ateroma y esclerosis. Mientras que con ateroma se hace referencia al depósito focal de material graso o lipídico, fundamentalmente ésteres de colesterol, con esclerosis se refiere al depósito focal de material fibroso, fundamentalmente colágeno, en la pared arterial. Esta dualidad en la composición de las lesiones ateroscleróticas se pone claramente de manifiesto cuando se estudia en detalle la composición de las lesiones presentes en las arterias coronarias de pacientes fallecidos de cardiopatía isquémica o enfermedad coronaria (Fernández, 2009).

4.5.2 Actuación de los factores de riesgo en la enfermedad aterosclerótica

Los factores de riesgo tradicionales, como la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes y el tabaco, actúan como verdaderos estímulos proinflamatorios capaces de lesionar el normal funcionamiento de la pared vascular. Existen numerosas evidencias de que los niveles elevados de colesterol en forma de lipoproteínas de baja densidad (LDL, low density lipoproteins, o colesterol malo), en particular en sus formas oxidadas, tienen un efecto dañino sobre el endotelio (capa interior de los vasos sanguíneos). La hipercolesterolemia estimula la producción de radicales libres en el endotelio, y éstos a su vez incrementan la oxidación de las LDL, favoreciendo el daño endotelial. También un aumento en la concentración de colesterol en la membrana plasmática de las células endoteliales puede provocar alteraciones en las funciones de dicha membrana. Otras formas

de daño endotelial son las provocadas por los productos glicosilados en los pacientes diabéticos y los irritantes químicos en los fumadores, que pueden potenciar el daño endotelial favoreciendo el inicio y desarrollo de lesiones ateroscleróticas (Fernández, 2009).

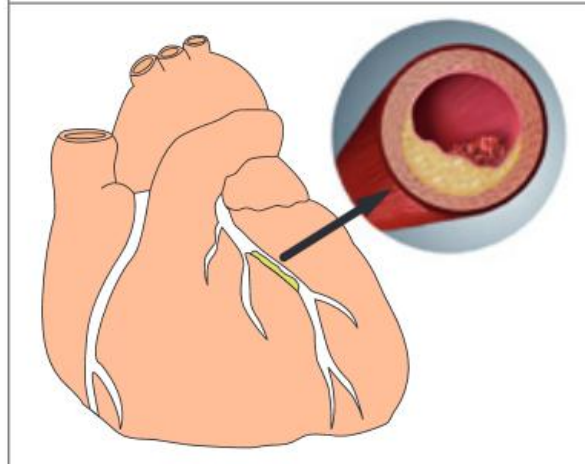


Figura 11. Esquema de una lesión aterosclerótica. Localizada en el segmento medio de la arteria coronaria descendente anterior. El detalle ampliado muestra el depósito de material grasoso en la capa más interna (capa íntima) de la pared arterial; sobre la grasa se representa un pequeño trombo o coágulo sanguíneo que obstruye parcialmente la luz arterial (Fernández, 2009).

4.5.3 Inflamación y desarrollo de la placa aterosclerótica

La aterosclerosis es un proceso complejo que implica diferentes tipos de células (como las células endoteliales, células musculares lisas vasculares, macrófagos y linfocitos) y numerosas familias de citocinas y factores de crecimiento. Estas moléculas pueden inducir diferentes funciones según sea la célula diana, el receptor diana, o las características del medio tisular. Como se verá a continuación, la inflamación desempeña un papel importante en las tres fases de la patogenia de una lesión aterosclerótica: inicio, maduración y fisura (García, 1999).

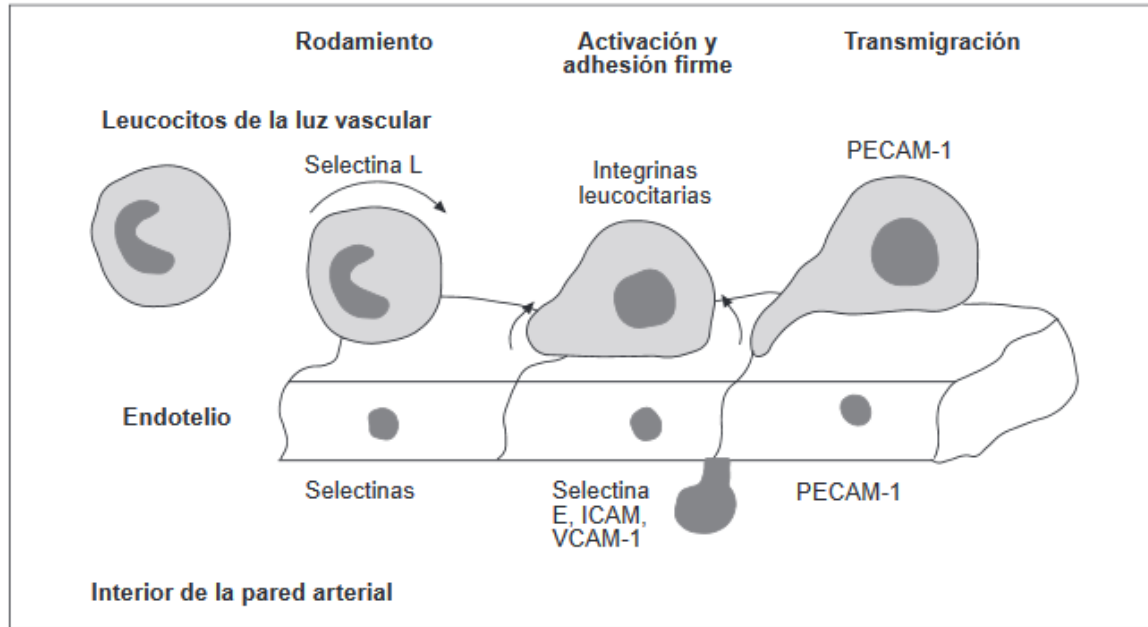


Figura 12. Fase inicial del proceso aterosclerótico. Adhesión y trans migración de monocitos hacia el interior de la pared arterial (García, 1999).

4.5.4 Inflamación

La aterosclerosis es un proceso complejo que implica diferentes tipos de células (como las células endoteliales, células musculares lisas vasculares, macrófagos y linfocitos) y numerosas familias de citocinas y factores de crecimiento. Estas moléculas pueden inducir diferentes funciones según sea la célula diana, el receptor diana, o las características del medio tisular. La inflamación desempeña un papel importante en las tres fases de la patogenia de una lesión aterosclerótica: inicio, maduración y fisura. El sistema cardiovascular es a la vez una diana para la acción de las citocinas y un importante productor de las mismas. Gran parte de las comunicaciones entre las células implicadas en los procesos inmunológicos y los órganos se realiza a través del torrente sanguíneo. Durante las respuestas inflamatorias e inmunes las células y los mediadores solubles deben abandonar la sangre y acceder al lugar de la lesión. Por tanto, muchas citocinas, particularmente las que se producen durante los eventos iniciales tras la lesión, tienen efectos sobre la vasculatura. Es decir, la inflamación sistémica puede inducir una respuesta inflamatoria por parte de las células endoteliales. Dicha respuesta puede ser causada por factores de riesgo como la hipercolesterolemia,



la hipertensión arterial, el tabaco, la diabetes, etc. El endotelio estimulado por las citocinas expresa glicoproteínas de adhesión en su superficie, y aumenta la expresión de moléculas de adhesión, facilitando el reclutamiento de células inmunes de la sangre hacia los tejidos. Las células endoteliales activadas también pueden producir citocinas como las interleucinas (IL) IL-1 o IL-6, y poderosos mediadores vasoactivos como el factor activador plaquetario, que potencian las respuestas inmunes e inflamatorias. Las glicoproteínas adhesivas son miembros de la familia de las selectinas (selectina E y selectina P) y de la superfamilia de las inmunoglobulinas (molécula 1 de adhesión de plaquetas a células endoteliales o platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 [PECAM-1], moléculas de adhesión intercelular [ICAM] y molécula 1 de adhesión de células vasculares [VCAM-1]). Cuando dichas glicoproteínas se expresan en la superficie de las células endoteliales son reconocidas por integrinas presentes en la superficie de monocitos y linfocitos T. Una vez que estas células se han enganchado a la superficie endotelial, los monocitos y los linfocitos T migran hacia el interior de la pared vascular a través de las uniones entre células endoteliales. Este proceso se ve influido por moléculas reguladoras del crecimiento y sustancias quimioattractivas liberadas tanto por las células endoteliales como por los leucocitos adheridos (p. ej., interleucinas [IL-8], leucotrienos, factor del crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF], proteína 1 quimiotáctica de monocitos [MCP-1] o PECAM-1). La MCP-1, además de inducir la liberación de histamina y leucotrienos como la IL-8, atrae a linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ hacia el lugar de inflamación, y puede estimular la liberación de citocinas inflamatorias como IL-1 y IL-6 a partir de los monocitos (García, 1999).

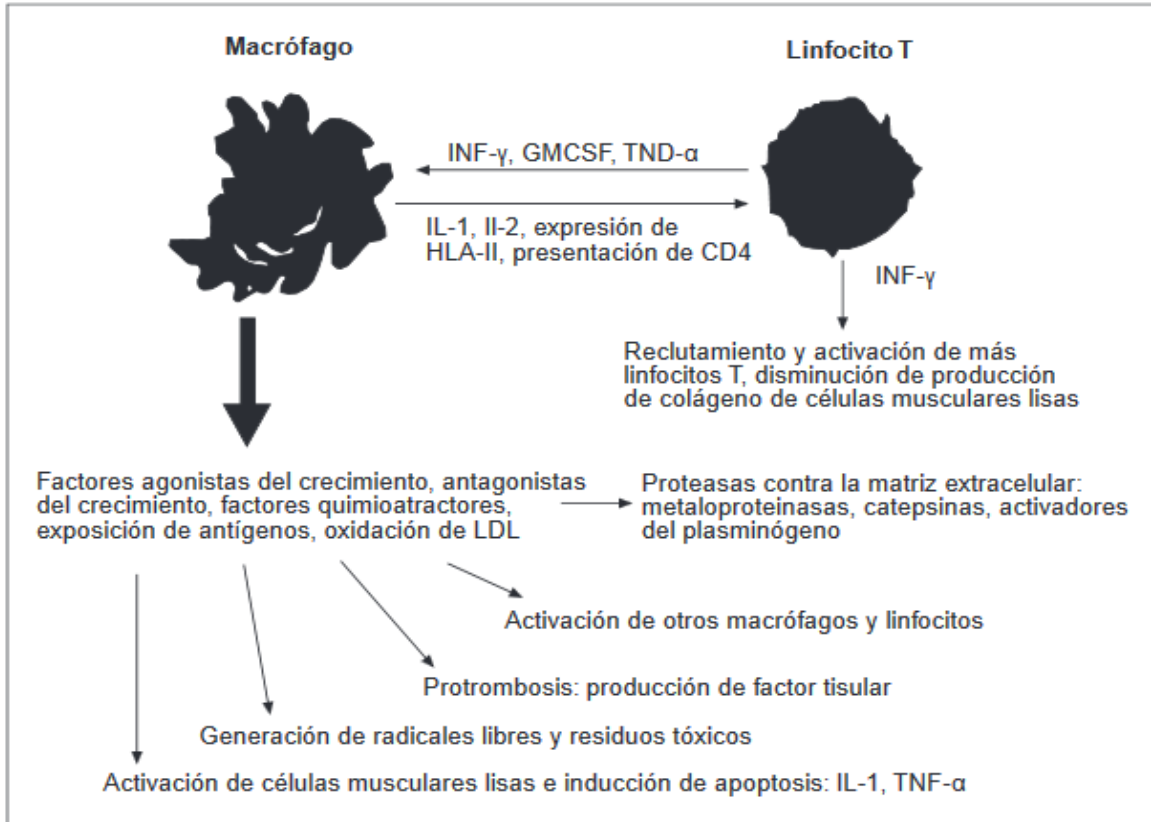


Figura 13. Procesos inflamatorios en la placa aterosclerótica. Se representan los factores y moléculas implicados en el proceso inflamatorio en la luz vascular (García, 1999).

4.6 Proteínas de fase aguda

La respuesta de fase aguda es la reacción que se produce en el animal como respuesta a disturbios de la hemostasia causados por infección, daño tisular, crecimiento neoplásico o desordenes inmunológicos (Martínez, 2001).

Tabla 3. Causas que pueden provocar una respuesta de fase aguda (Martínez, 2001).

Inflamación aguda y crónica
Infecciones bacterianas, víricas y problemas parasitarios
Endotoxemia
Intervenciones quirúrgicas
Traumatismos
Quemaduras
Procesos Tumorales
Infecciones neonatales
Preñez
Estrés

Las principales funciones de esta respuesta sistémica son:

- Proporcionar energía y substratos para la lucha frente a los patógenos invasores.
- Evitar la transferencia de metabolitos necesarios para los patógenos.
- Limitar el daño causado por los patógenos y/o eliminar el tejido dañado o infectado y restaurar el tejido sano.

Durante el desarrollo de la respuesta de fase aguda se liberan citocinas y otros mediadores que desencadenan, entre otros efectos, la variación de las concentraciones de ciertas proteínas presentes en el plasma denominadas Proteínas de Fase Aguda (Martínez, 2001).

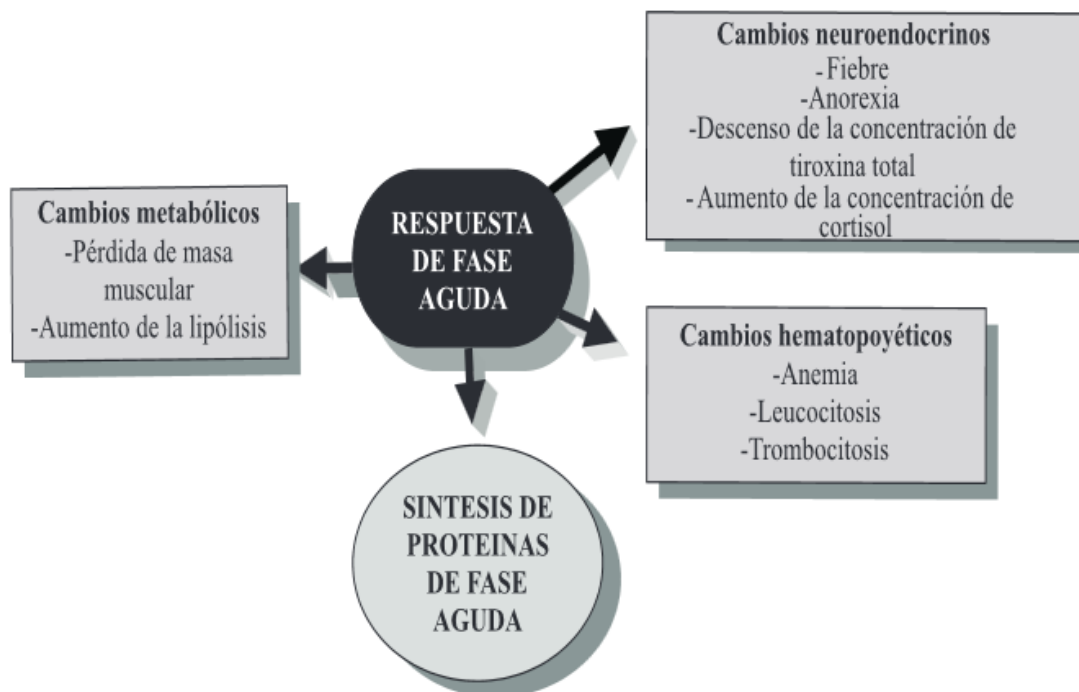


Figura 14. Respuesta de fase aguda. Esquema de los distintos cambios en el cuerpo humano (Ramírez, 2007).

Las proteínas de fase aguda son secretadas por el hígado en su mayoría, facilitan la fagocitosis y aceleran el flujo de leucocitos hacia un área lesionada o un área donde se produzca algún tipo de infección, estas son parte importante de los factores solubles que a su vez pertenecen al sistema de inmunidad innata o natural del sistema inmunitario, ya que si el microorganismo o partícula extraña



logra atravesar las barreras anatómicas primarias del sistema inmunitario, se pone en marcha el mecanismo de defensa del sistema de inmunidad natural o innata, en el que participan las proteínas de fase aguda junto a otros factores y componentes (Guibarra, 2011).

4.6.1 Clasificación de las proteínas de fase aguda

Las proteínas de fase aguda se pueden clasificar según dos criterios: el tipo de respuesta cuantitativa ante un estímulo y la función biológica que desempeñan. En base al tipo de variación de sus niveles ante un estímulo se diferencian:

1-Proteínas de fase aguda negativas: son aquellas cuyos niveles se ven disminuidos cuando se produce la respuesta de fase aguda. Dentro de este grupo se encuentran proteínas como la albúmina, la prealbúmina y la transferrina.

2-Proteínas de fase aguda positivas: son aquellas cuyos niveles se ven aumentados cuando se produce la respuesta de fase aguda.

Aunque existen diferencias entre especies las proteínas de fase aguda positivas se suelen dividir en tres grupos:

- Aquellas cuyos niveles se ven aumentados en un 50%.
- Aquellas que presentan aumentos de 2 o 3 veces su concentración normal.
- Aquellas que presentan aumentos rápidos de hasta 1,000 veces su concentración normal.

Según su función biológica se diferencian:

1-Proteínas de Fase aguda que intervienen en la defensa del hospedador. En este grupo se encuadran aquellas proteínas que intervienen en la adaptación o defensa del organismo hospedador frente al patógeno. Dentro se encuentran:

- Proteína C reactiva (CRP)
- Amiloide A sérico
- Componentes del Complemento
- Fibrinógeno

2-Proteínas inhibidoras de las serinproteasas. Estas proteínas juegan un papel muy importante, limitando la actividad de las enzimas liberadas por las células

fagocíticas protegiendo así la integridad de los tejidos del hospedador. Dentro de este grupo se engloban:

- α 1-antitripsina
- α 1-antiquimotripsina

3-Proteínas transportadoras con actividad antioxidante. Este grupo de proteínas tiene una importante función protegiendo los tejidos del hospedador de los metabolitos del oxígeno que son liberados por parte de las células fagocíticas durante la inflamación.

En este grupo se encuadran:

- Ceruloplasmina
- Haptoglobina (Martínez, 2001).

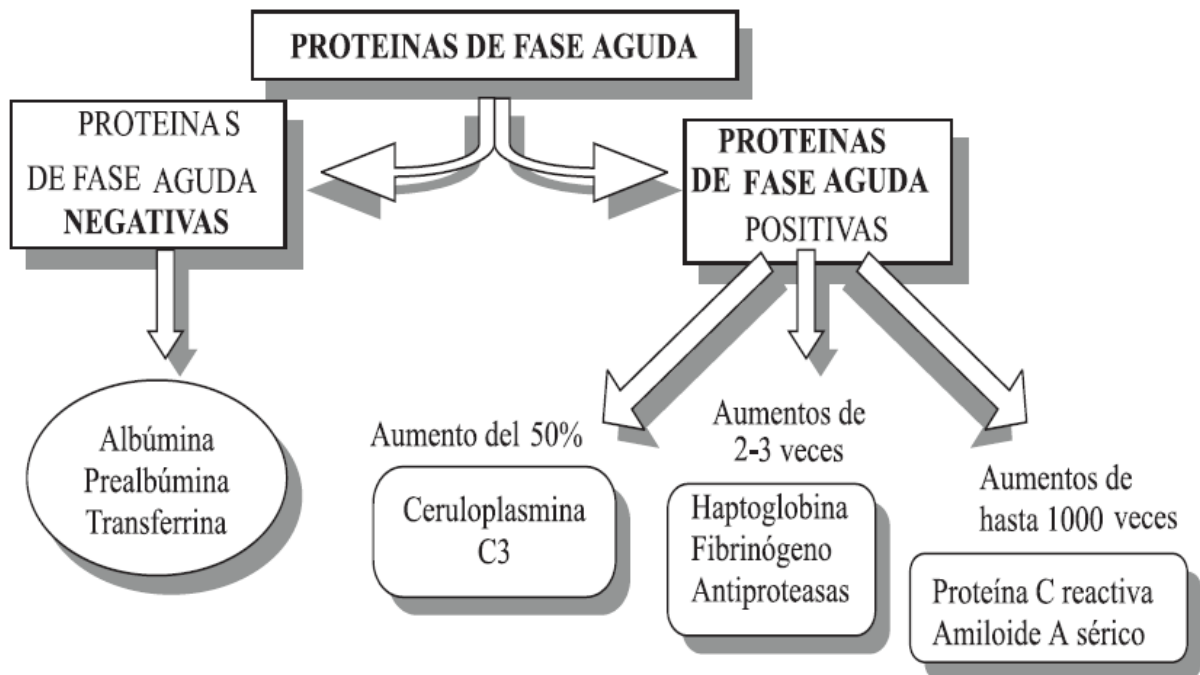


Figura 15. Clasificación de las Proteínas de fase aguda. Según el tipo y la magnitud de su respuesta (Martínez, 2001).

4.7 Citocinas

Las citocinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares que actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas

inmunitaria e inflamatoria. Asimismo, intervienen como factores de crecimiento de distintas células, entre las cuales y de forma destacada, las células hematopoyéticas, estas actúan como reguladores sistémicos a concentraciones del orden de nano o picomoles, modulando la actividad de un amplio espectro de tipos celulares que, en general, es bastante superior al de las hormonas. Por otro lado, las citocinas pueden actuar como factores de crecimiento locales, a través de un mecanismo autocrino (sobre la propia célula), paracrino (sobre una célula vecina), yuxtacrino (implicando interacciones intercelulares) o retrocrino (a través de formas solubles de ciertos receptores de membrana). En cualquier caso, la actuación biológica de las citocinas se produce a través de su interacción con receptores de membrana específicos que desencadenan una cascada de reacciones bioquímicas en el interior de la célula diana que determina su acción biológica (Fillela, 2002).

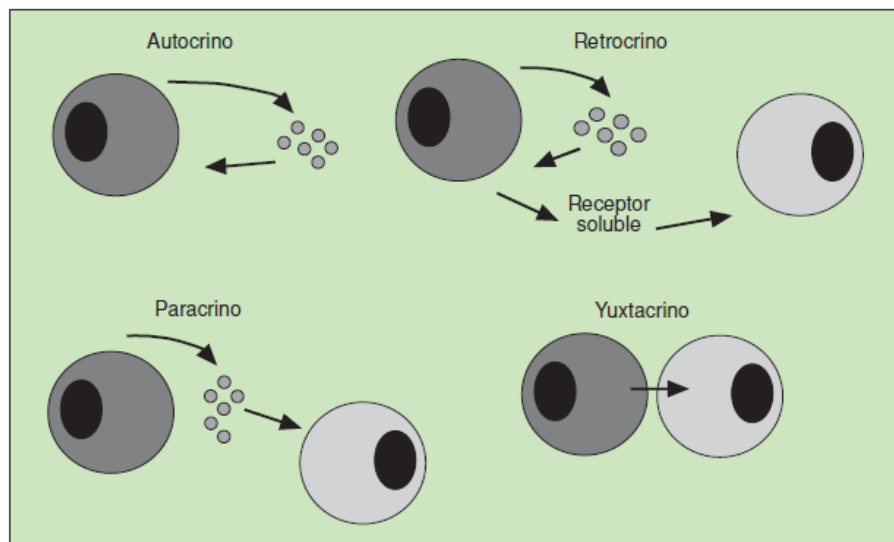


Figura 16. Mecanismos de acción de las citocinas. Según el mecanismo por el cual se activan (Fillela 2002).

4.7.1 Principales citocinas

- Interleucina-1

Es un polipéptido de unos 15-20 kDa del que existen dos formas, denominadas IL-1 e IL-1 β , con una homología de apenas el 26% y que derivan de una proteína precursora (pro-IL-1 α y pro-IL-1 β). Ambas citocinas actúan sobre un mismo receptor, por el que también compite el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra),

sustancia que impedirá la actuación de la IL-1. La IL-1 α actúa principalmente intracelularmente y no se encuentra en la circulación general excepto en casos de enfermedad grave. En cambio, la IL-1 β es la forma predominante en el espacio extracelular. Los macrófagos activados son la principal fuente fisiológica de IL-1, citocina que destaca por su capacidad proinflamatoria (Fillela, 2002).

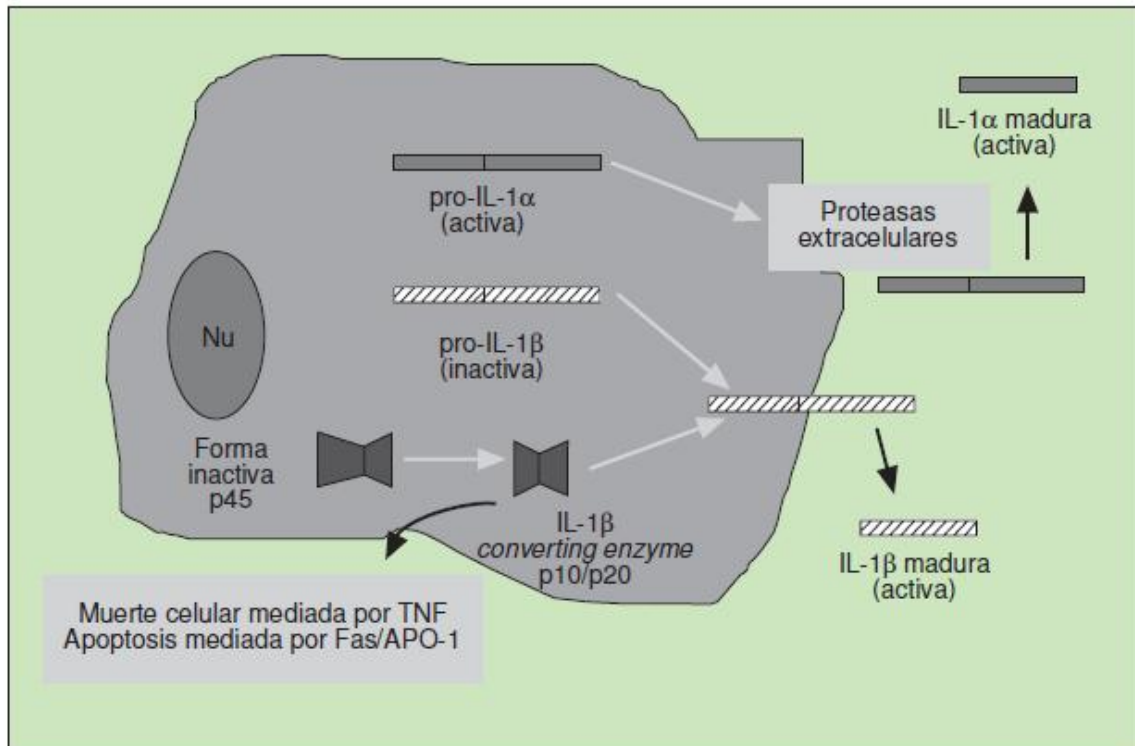


Figura 17. Producción de interleucina 1. Se muestra la secuencia de síntesis para la producción de IL-1 (Fillela, 2002).

- Interleucina-2

La IL-2 actúa al promover la proliferación de células T. Es producida principalmente por los linfocitos T activados, formando parte de la respuesta de tipo Th1. Efectúa su acción biológica a través de un receptor de membrana constituido por tres subunidades β . Tras la activación del linfocito se libera al suero, en forma de receptor soluble, la subunidad o p55. En el individuo sano existen ciertos niveles del receptor soluble de la IL-2, mientras que niveles superiores a los normales pueden ser observados en numerosas enfermedades, hecho que refleja una excesiva activación linfocitaria.



- Interleucina-3

Es producida fundamentalmente por los linfocitos T e interviene en los estadios iniciales de la hematopoyesis, estimulando el crecimiento y la diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas. Se denomina también por este motivo multi-CSF.

- Interleucina-4

Tiene su origen en los linfocitos T activados y actúa preferentemente promoviendo la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos B. Interviene de forma decisiva en la inducción de las células Th2 que regulan la inmunidad humoral.

- Interleucina-5

Es producida por los linfocitos T activados y actúa como factor estimulador de la activación, crecimiento y diferenciación de los linfocitos B, siendo igualmente el principal factor regulador de la eosinofilia. Puede ser producida por algunos tumores y particularmente por el cáncer de pulmón.

- Interleucina-6

Tiene su origen en diversos tipos celulares, entre los que destacan macrófagos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Interviene regulando la respuesta inmunológica, en la hematopoyesis y en las reacciones de fase aguda. Tiene, a la vez, efectos proinflamatorios y antiinflamatorios. Produce sus efectos biológicos a través de un receptor de membrana compuesto por dos subunidades denominadas R-IL-6 y gp 130 que actúa como señal transductora. Ambos receptores se solubilizan una vez se han unido a la IL-6, pero mientras que el sR-IL-6 actúa como agonista de la IL-6, el gp 130 soluble antagoniza la acción de la IL-6.

- Interleucina-7

Es una citocina de unos 25 kDa que actúa al estimular el desarrollo de las células precursoras de los linfocitos B y T. Asimismo, tiene actividad antitumoral, al aumentar la producción de linfocitos T citotóxicos y de células NK.

- Interleucina-8



Actúa como factor quimiotáctico para los leucocitos, fundamentalmente neutrófilos. Igualmente actúa al favorecer su degranulación y estimular la fagocitosis. Debe ser incluida dentro del grupo de las quimocinas que abarcan diversas sustancias de unos 8-10 kDa y que mantienen entre sí una homología en su secuencia de entre el 20 y el 50%. Las quimocinas intervienen en la inflamación, induciendo la quimiotaxis y la activación celular de numerosas células que intervienen en los procesos inflamatorios.

- Interleucina-9

Es una glucoproteína de entre 32 y 39 kDa, con capacidad mitogénica y capaz de inducir la proliferación de células T. Se ha indicado que podría estar implicada en el desarrollo de tumores de células T.

- Interleucina-10

Está producida por los linfocitos T de tipo Th2 y con capacidad de inhibir la síntesis de IFN y de IL-2 por parte de los linfocitos T. Es la principal citocina antiinflamatoria, actuación que ejerce a través de la inhibición de la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF por parte de los macrófagos.

- Interleucina-11

Es una proteína no glucosilada de 23 kDa que es producida por las células del estroma de la médula ósea y por las células mesenquimáticas. Relacionada con otras sustancias del grupo de las citocinas que incluye la IL-6, el factor inhibidor de la leucemia (LIF), la oncostatina-M (OSM) y el factor neurotrófico ciliar (CNTF) y que se caracterizan por utilizar el transductor gp 130, proteína inicialmente identificada como un componente del receptor de la IL-6. La IL-11 actúa sobre las células hematopoyéticas, células hepáticas induciendo las proteínas de fase aguda y células epiteliales intestinales, sobre las que actúa mediando su protección y regeneración. En cambio, a diferencia de la IL-6, tiene escaso efecto sobre los linfocitos.

- Interleucina-12

Es una glucoproteína de 70 kDa y constituida por dos dominios, denominados p40 y p35, que son necesarios para que tenga actividad biológica. La subunidad p40 tiene cierta homología con el dominio extracelular del receptor de la IL-6, mientras



que la subunidad p35 tiene homología con la IL-6. Es producida por linfocitos B y, en menor cantidad, por linfocitos T. Actuando sobre linfocitos T de tipo Th1 induce la síntesis de IFN y IL-2, mientras que también es capaz de reducir la producción de IL-4, IL-5 e IL-10 por parte de las células Th2.

- Interleucina-13

Es una citocina producida por las células T y que regula la función de monocitos y células B. Disminuye la producción de interleucinas proinflamatorias y de quimocinas, a la vez que aumenta la producción de IL-1-RA.

- Interleucina-14

Designa al factor de crecimiento de las células B de elevado peso molecular (HMW-BCGF), factor que muestra una elevada homología con el factor Bb del sistema de complemento.

- Interleucina-15

Tiene una actividad biológica en parte semejante a la IL-2, si bien difiere en su control y expresión, así como en las células sobre las que actúa. Ambas citocinas emplean como unidades de transducción los receptores β (p75) y (p64) del sistema receptor de la IL-2. La IL-2 y la IL-15, en cambio, utilizan una cadena distinta.

- Interleucina-16

Es una citocina proinflamatoria descrita inicialmente como el Lymphocyte chemoattractant factor (LCF). Es secretada por células CD8 activadas. Promueve la quimiotaxis y la expresión del receptor de IL-2 y de HLA-DR.

- Interleucina-17

Es una glucoproteína de 155 aminoácidos producida por células T CD4+ estimuladas. La IL-17 aumenta la expresión de ICAM-1 en fibroblastos y es capaz de estimular la secreción de IL-6, IL-8 y G-CSF por parte de células epiteliales, células endoteliales y fibroblastos.

- Interleucina-18

Citocina que induce la síntesis de IFN y que anteriormente era conocida como IFN inducing factor (IGIF). Tiene un efecto sinérgico con la IL-12 respecto a la producción de IFN por parte de los linfocitos T, probablemente a causa del



aumento de expresión de receptores para la IL-18 producido por la IL-12. Igualmente, la IL-18 aumenta la producción de IL-2 y la expresión de la cadena del receptor de la IL-2. Participa, por tanto, en la regulación de la respuesta de tipo Th1, y puede, asimismo, disminuir la producción de IL-10.

- Factores de necrosis tumoral (TNF)

El TNF se produce fundamentalmente por monocitos, macrófagos y linfocitos. Ejerce un efecto antitumoral a través de un doble mecanismo que incluye la inhibición de la angiogénesis, que produce la necrosis hemorrágica del tumor, y el aumento de la respuesta inmunitaria antitumoral, acción en la que actúa sinérgicamente con el IFN. Por otro lado, el TNF actúa como mediador en el desarrollo del shock séptico y en la caquexia, estado catabólico asociado a las enfermedades crónicas y que cursa con pérdida de peso, anorexia y anemia. El TNF ejerce su función a través de dos receptores, de 55 kDa (TNF-R-I) y de 75 kDa (TNF-R-II), que también utiliza el TNF- β . Este presenta una homología con respecto al TNF- α de alrededor del 30%. Esta citocina, también llamada linfotoxina, es secretada por los linfocitos T activados, destacando por su actividad citotóxica sobre algunos tipos tumorales, en los que produce una necrosis hemorrágica (Fillela, 2002).

4.8 Proteína C reactiva (CRP)

La CRP es una globulina con una masa molecular de aproximadamente 118 KDa compuesta por 5 subunidades globulares cíclicas idénticas, clasificada como un miembro de la superfamilia de las pentraxinas. Es una proteína reactante de fase aguda que ha sido considerada clásicamente como un marcador de inflamación. La proteína C reactiva y la respuesta de fase aguda fueron descritas en 1930 cuando la precipitación de esta proteína fue observada al adicionar el polisacárido-C del neumococo al suero de un paciente con neumonía aguda. Esta sustancia reactiva también fue detectada en el suero de pacientes con fiebre reumática aguda, endocarditis bacteriana y osteomielitis estafilocócica. La CRP fue valorada intensamente durante los 30 años siguientes en la práctica clínica; sin embargo, los métodos de determinación eran relativamente insensibles, además de ser solamente semi-cuantitativos. En los últimos años, se ha acumulado



evidencia sobre el hecho que los niveles de CRP predicen el infarto agudo del miocardio, el accidente cerebrovascular y la necrosis vascular en una gran variedad de situaciones clínicas. La CRP también tiene valor predictor en la fase crónica después del infarto del miocardio. Hay evidencia que sugiere que la CRP no es simplemente un marcador importante y único del riesgo, sino que también cumple un papel en la patogénesis de la inflamación y por ende de la aterosclerosis. La CRP es sintetizada y secretada principalmente por los hepatocitos en respuesta a citoquinas tales como las interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tisular alfa (TNF- α), su producción se ve disminuida por efecto de la insulina, así como la de otras proteínas de fase aguda. Durante esta respuesta, la eficacia y el índice de secreción plasmática de la CRP puede ser relativamente constante, además vale la pena resaltar que la concentración alcanzada depende de la duración del estímulo y la respuesta hepática. En condiciones normales la síntesis hepática corresponde a niveles menores de 1 mg/L, que en general pueden elevarse en el plasma en procesos infecciosos, condiciones inflamatorias y en la ECV; cuando hay inflamación aguda o daño tisular se induce un marcado incremento en su síntesis hepática, que puede elevar los niveles séricos hasta 100 veces o más dentro de las primeras 24 a 48 horas y mantenerlos elevados durante varios días antes de retornar a niveles normales (Domínguez, 2008).

4.8.1 Síntesis de la CRP

La CRP es sintetizada predominantemente por los hepatocitos en respuesta a la Interleucina (IL) 6 y otras citocinas. Recientemente se ha reconocido que la producción de CRP por el hígado está estrechamente relacionada con la secreción de citocinas por los macrófagos asociados con el tejido adiposo y con los propios adipocitos. Evidencias recientes sugieren que la CRP también se produce en las lesiones ateroscleróticas, especialmente por células endoteliales (CE), células musculares lisas (CML) y macrófagos. Se han encontrado niveles de RNAm de CRP en la placa de ateroma 10 veces mayores que en el vaso normal. La CRP aparentemente se elimina del plasma y se cataboliza por los hepatocitos. Su vida media en el plasma, es de alrededor de 19 horas, es la misma en todos los

individuos independientemente de la presencia de enfermedad o de la concentración circulante de CRP (Heres, 2011).

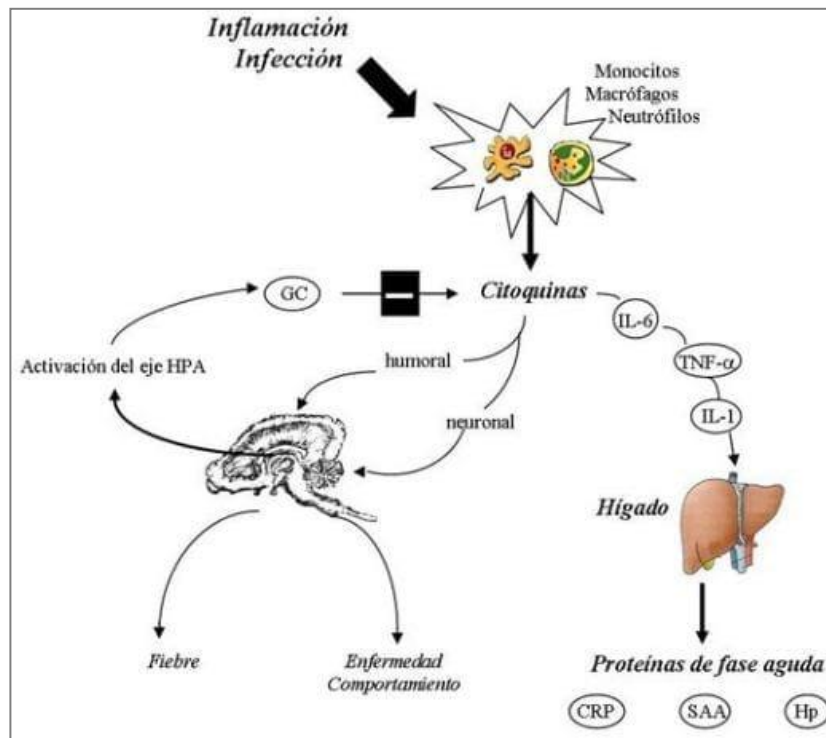


Figura 18. Síntesis de la CRP. Activación del sistema inmune en la respuesta a infecciones o inflamaciones causa la secreción de citoquinas debido a macrófagos y neutrófilos (Heres, 2011).

4.8.2 Estructura de la CRP

La CRP es una proteína plasmática no glicosilada, perteneciente a la familia de las pentraxinas. Cada pentraxina está compuesta por cinco subunidades idénticas, dispuestas con simetría pentamérica cíclica alrededor de un poro central, en una configuración semejante a un disco y tiene un peso molecular de aproximadamente 118 000 Da. En condiciones fisiológicas es una molécula muy estable, altamente resistente a la proteólisis (Heres, 2011).

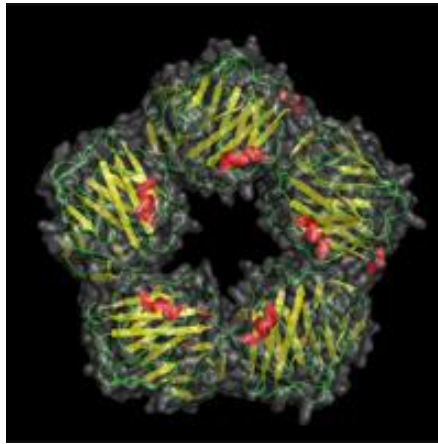


Figura 19. Proteína C reactiva (Modelo tridimensional). Tomado de <http://proteinas.org.es/proteina-c-reactiva>

4.8.3 Mecanismos de acción propuestos de la CRP

La CRP se une con gran afinidad a una amplia variedad de ligandos tanto autólogos (lipoproteínas plasmáticas nativas y modificadas, membranas celulares dañadas, residuos de fosfatidilcolina, histonas, cromatina, ribonucleoproteínas pequeñas y células apoptóticas), como extrínsecos (glucanos, fosfolípidos y otros componentes somáticos y capsulares de bacterias, hongos y parásitos). Cuando la PCR está unida a ligandos macromoleculares es reconocida por C1q y activa la vía clásica del complemento; adicionalmente, provee sitios de unión para el factor H, regulando la amplificación de la vía alterna y a las convertasas de C5. Por otro lado, inhibe el ensamblaje de los componentes terminales del complemento (C5 – C9), atenuando la formación del complejo de ataque a la membrana y limitando la lisis celular por esta vía. Otros efectos de la PCR semejan algunas propiedades de la fracción cristalizante (Fc) de las inmunoglobulinas. Esta proteína es capaz de unir complejos inmunes y facilitar la depuración de detritus solubles y partículas apoptóticas, al ser reconocida por los receptores para la Fc de la IgG (FcγR) sobre los macrófagos activados. La capacidad de la CRP para activar el complemento y opsonizar partículas parece ser importante en la respuesta de la inmunidad innata frente a los patógenos. La ausencia de cualquier deficiencia congénita conocida de la CRP y su conservación filogenética sugieren que esta proteína debe tener gran importancia en la supervivencia de los individuos. Cuando una célula en apoptosis es opsonizada y posteriormente fagocitada por macrófagos, induce la



producción y liberación de diversas citocinas (como el factor de crecimiento transformante β), que inhiben el desarrollo de respuestas inmunológicas adaptativas. La CRP tiene la capacidad tanto de opsonizar células apoptóticas, como de desacoplar las proteínas del complejo de ataque a la membrana dependiente del complemento. Esto permite una mayor permanencia de las células apoptóticas antes de ser eliminadas, aunque facilitando su captación por fagocitos. Así, la PCR juega un papel preponderante en limitar la activación de respuestas de inmunidad adaptativa. Esto ha sido demostrado en modelos murinos carentes (knock-out) para el gen de la proteína amiloide sérica A (principal pentraxina en esa especie), los cuales desarrollan respuestas de autoinmunidad espontánea (Amezcuca, 2006).

4.8.4 Cinética de la CRP

La síntesis de novo de la CRP principia a las 6 horas después de iniciado el estímulo inflamatorio y alcanza su máximo a las 24-72 horas. Su vida media es relativamente corta (19 horas), pero su concentración plasmática es constante bajo cualquier condición y no se modifica con la ingestión de alimentos ni presenta variación circadiana, en contraste con las proteínas de la coagulación y otras de fase aguda. Una vez finalizado el estímulo de IL-6, la PCR regresa a valores normales al cabo de 7 días. Con esto, el índice de producción de la PCR es el único determinante de los niveles circulantes de la proteína, reflejando en forma directa la intensidad de los procesos patológicos que estimularon su síntesis. La concentración media de la PCR en donadores sanos es de 0.8 mg/L, pero después de un estímulo inductor, esta proteína puede incrementar su producción más de 10,000 veces. Los niveles séricos de CRP tienden a aumentar con la edad, probablemente como reflejo del incremento en la frecuencia de procesos inflamatorios subclínicos y de la cantidad de fenómenos apoptóticos. Se han detectado niveles séricos discretamente más elevados en mujeres que en varones. Al igual que la proteína amiloide sérica A (SAP), las características cinéticas de la PCR le proporcionan cualidades para considerarla como una proteína que refleja de manera fidedigna un fenómeno de fase aguda. Existe menos evidencia clínica sobre la utilidad de la SAP en comparación con la CRP y



los ensayos para cuantificarla son poco accesibles y no están estandarizados (Amezcuca, 2006).

4.9 Asociación entre enfermedad cardiovascular y CRP

Después de un infarto agudo del miocardio, los niveles séricos de la CRP se elevan rápidamente, reflejando la extensión de la necrosis. Los niveles máximos alcanzados a las 48 horas del evento agudo son útiles como factor pronóstico de la evolución de estos pacientes. Aunque esta elevada producción de CRP pudiera corresponder sólo a una respuesta de fase aguda típica a la muerte celular y a la infiltración inflamatoria subsiguientes, se ha demostrado que la CRP se deposita conjuntamente con fracciones activadas del complemento dentro de las zonas de infarto agudo, contribuyendo ambas a la gravedad de la lesión isquémica. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que los niveles séricos de PCR tienen valor predictivo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos, eventos vasculares cerebrales, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca. La relación existente entre los niveles basales de PCR y el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares ha sido consistente entre estudios. En muchos de ellos, mostrando independencia de la edad y de los factores de riesgo tradicionales como tabaquismo, niveles de colesterol, presión arterial y diabetes. Más aún, su valor predictivo se mantiene hasta por 20 años después de la primera determinación de CRP (Amezcuca, 2006).

Desde el primer estudio publicado en 1997, más de 30 estudios epidemiológicos prospectivos de diferentes cohortes han demostrado que las concentraciones elevadas de CRP están asociadas con un incremento en el riesgo de un primer evento cardiovascular, incluyendo IAM y muerte súbita de origen cardíaco en individuos inicialmente saludables. Algunos de estos estudios concluyeron que la CRP predice riesgo cardiovascular independientemente de los factores de riesgo tradicionales y que cuando se clasifican en estratos, los niveles basales de CRP proporcionan información pronóstica aditiva a través de todo el espectro de la LDL y del modelo de riesgo de Framingham (Heres, 2011).



4.10 Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

El sistema renina angiotensina (SRA) participa activamente en la génesis y desarrollo de la enfermedad cardiovascular. El SRA es un sistema neurohumoral que, en condiciones fisiológicas, interviene en la regulación de la presión arterial y la homeostasis de líquidos corporales, este sistema tiene diversas acciones en el sistema cardiovascular, incluyendo un potente efecto vasoconstrictor, síntesis y secreción de aldosterona en las glándulas suprarrenales con lo que aumenta la reabsorción tubular de sodio renal, el volumen plasmático circulante efectivo y por ende la presión arterial (Baños, 2012).

4.10.1 Componentes del sistema renina angiotensina

4.10.1.1 Angiotensinógeno

El angiotensinógeno es una glucoproteína de 452 aminoácidos producido en el hígado, así como en otros tejidos incluyendo el corazón, riñones y tejido adiposo, el cual circula como un péptido biológicamente inactivo. Por medio de la acción de la renina, el angiotensinógeno es convertido en Ang I, el cual constituye el péptido precursor del SRA (Amezcuca, 2006).

4.10.1.2 Renina

La renina es una proteasa producida por las células del aparato yuxtaglomerular del riñón y es considerada una enzima clave del SRA debido a la naturaleza limitante de su actividad hidrolítica sobre el angiotensinógeno. En años recientes la renina ha adquirido mayor importancia debido al descubrimiento del receptor de prorenina/renina (RPR, del inglés renin prorenin receptor). El RPR es un receptor transmembrana expresado en grandes cantidades en las células mesangiales, corazón, cerebro, adipocito visceral y en las células del músculo liso vascular. La (pro)renina representa del 70 al 90% de la renina circulante en sujetos normales y más del 95% en pacientes con diabetes mellitus. La (pro)renina es un zimógeno catalíticamente inactivo que se une al RPR e induce un incremento en la conversión catalítica de angiotensinógeno a Ang I. Además, la unión de la (pro)renina a su receptor genera una cascada de señales intracelulares asociadas con la activación de la proteincinasa asociada a mitógenos (MAPK, del inglés mitogen activated protein kinase), la cinasa reguladora de señales extracelulares



tipo 1 y 2 (ERK 1/2, del inglés extracellular signal-regulated kinases) y la fosforilación de la proteína de choque térmico 27 (HSP27, del inglés heat shock protein 27), conllevando a un aumento en la síntesis de ADN, colágeno tipo 1, fibronectina y factor de crecimiento transformador β -1 (TGF- β 1, del inglés transforming growth factor- β -1), los cuales son conocidos como mediadores en procesos de fibrosis y remodelado en varias enfermedades. Estos descubrimientos han abierto las puertas a un nuevo grupo de medicamentos inhibidores directos de la renina (Amezcuca, 2006).

4.10.1.3 Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)

El papel de la ECA dentro del SRA está bien establecido desde los trabajos pioneros de Skeggs y cols. en el año 1956, los cuales demostraron que la ECA constituía la enzima clave en la generación de Ang II. Cuarenta y dos años después, Deddish y cols describieron la acción de la ECA en el catabolismo de Angiotensina (1-7). De esta manera, la ECA es capaz de producir un potente vasoconstrictor la Ang II e inactivar a la Ang (1-7) que tiene efectos vasodilatadores al actuar sobre el receptor Mas. En el año 2000, dos grupos independientes identificaron una nueva enzima homóloga de la ECA, a la cual denominaron enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Esta enzima es homóloga en un 42% con la ECA, pero con actividades bioquímicas diferentes. La ECA 2 al hidrolizar a la Ang I genera Angiotensina (1-9), la cual sirve como una vía indirecta para generar Ang II; sin embargo, la actividad catalítica de la ECA2 es 400 veces mayor sobre la Ang II que sobre la Ang I, y conlleva a la formación de Ang (1-7) con propiedades vasodilatadoras como se mencionó anteriormente. De esta manera, el SRA puede ser visto como un sistema endocrino dual en el que las acciones vasoconstrictoras/proliferativas y las acciones vasodilatadoras/antiproliferativas son reguladas en parte por un balance entre la ECA y la ECA2, lo cual hace fácilmente entendible el efecto benéfico que tienen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el perfil de pacientes cardiometabólicos (Lima, 2010).

4.10.1.4 Angiotensina II

La Ang II fue aislada por primera vez en 1940 por Braun-Menendez y Colsy en un



principio fue caracterizada como un potente vasoconstrictor que incrementa la resistencia vascular periférica y en consecuencia eleva la presión arterial. En situaciones de depleción del volumen extracelular la Ang II reduce la excreción renal de sodio y agua alterando la hemodinámica renal y además estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal la cual provoca mayor reabsorción hidrosalina a nivel del túbulo contorneado distal y del túbulo colector. De esta manera la Ang II regula la presión arterial de forma directa al aumentar la resistencia vascular periférica y de forma indirecta al aumentar el volumen sistólico y por ende el gasto cardíaco. El receptor celular de la Ang II fue identificado en 1974 como un receptor de membrana con alta afinidad por la Ang II. Posteriormente, en el año 2000 se identificaron dos subtipos de receptores: los AT1 y los AT2. En humanos, los receptores AT1 son ampliamente expresados en los vasos sanguíneos, corazón, riñón, glándulas suprarrenales e hígado y los AT2 están presentes principalmente en tejidos fetales, disminuyendo rápidamente después del nacimiento, encontrándose en baja cantidad en los tejidos de los adultos. Los receptores AT1 median los efectos ya señalados de la Ang II; mientras que los AT2 median efectos opuestos como vasodilatación, antiproliferación celular y apoptosis. Este conocimiento ha permitido el desarrollo de bloqueadores de los receptores AT1 de Ang II (BRA); sin embargo el bloqueo de los receptores AT1, así como la inhibición de la ECA, son capaces de estimular el asa de retroalimentación de la renina, la cual como ya se comentó tiene efectos vasoconstrictores y proliferadores intrínsecos (Lima, 2010).

4.11 Tratamiento Farmacológico en el IAM

Un infarto agudo de miocardio es una emergencia médica, por lo que demanda atención inmediata. El objetivo principal en la fase aguda es salvar la mayor cantidad posible de miocardio y prevenir complicaciones adicionales, a medida que transcurre el tiempo, el riesgo de daño al músculo cardíaco aumenta, por lo que el tiempo perdido es proporcional al tejido cardíaco que resulta dañado. Cuando se padecen síntomas de infarto, hay que buscar atención médica y acudir inmediatamente a un hospital, ciertas posturas permiten que el paciente descanse minimizando la dificultad respiratoria, tal como la posición medio-sentado con las



rodillas dobladas. También el acceso a oxígeno aéreo mejora si se abren las ventanas del automóvil o se suelta el botón del cuello de la camisa. Si el individuo no es alérgico, se puede administrar ácido acetilsalicílico (AAS) debido a su efecto antiplaquetario, que inhibe la formación de coágulos en las arterias. Se recomiendan las presentaciones solubles, sin cubiertas entéricas, o las masticables, para que su absorción por el organismo sea más rápida. Si el paciente no puede tragar, se aconseja una presentación sublingual. En general, se recomienda una dosis de 100 a 300 mg. una vez que el paciente ha superado el infarto de miocardio, el cardiólogo prescribe una medicación de administración crónica. Las líneas de actuación del tratamiento farmacológico consisten en:

- Inhibir la coagulación sanguínea: anticoagulantes.
- Disminuir las demandas miocárdicas de oxígeno: bloqueadores β o antagonistas del calcio.
- Aumentar el aporte miocárdico de oxígeno: nitratos, antagonistas del calcio y ácido acetilsalicílico.
- Retrasar la progresión de la aterosclerosis coronaria: hipolipemiantes (Esteva, 2009).

4.11.1 Tratamiento antitrombótico

Se utilizan fármacos capaces de inhibir la agregación plaquetaria (ácido acetilsalicílico y tienopiridinas en caso de que el uso de AAS esté desaconsejado) y la trombosis (anticoagulantes y trombolíticos).

- Antiagregantes plaquetarios. La aspirina o AAS administrado a dosis bajas (75-325 mg) es excelente por su modo de actuación, su seguridad y su magnífica relación coste-efectividad. Su efecto antitrombótico reside en la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 plaquetaria (COX-1) por acetilación, y por consiguiente, de la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂) y el bloqueo de la segunda fase de la agregación plaquetaria mediada por ADP. La tienopiridinas más empleadas son el clopidogrel y la ticlopidina, que actúan como antagonistas selectivos y no competitivos de receptores de ADP, con efectos antitrombóticos similares a los que presenta la aspirina. Su mecanismo de acción consiste en su capacidad de interferir irreversiblemente un 60-70% de los receptores de ADP



plaquetario y de inhibir los cambios conformacionales que el ADP produce en el complejo receptor glicoproteína IIb/IIIa de la superficie plaquetaria, con lo que se obtiene una acción inhibitoria de la agregación plaquetaria inducida por ADP. El clopidogrel es 40 veces más activo, tiene una acción más prolongada, una pauta posológica que facilita su cumplimiento y una mejor tolerancia que la ticlopidina. El clopidogrel se suele administrar en una dosis diaria de 75 mg y la ticlopidina en dosis diaria de 500 mg repartida en dos tomas (comida y cena). Las tienopiridinas son el tratamiento alternativo en todos aquellos pacientes que desarrollen alergias o intolerancia a los salicilatos o que presenten riesgos significativos de trombosis arterial. Antitrombóticos. Se emplean las heparinas y la warfarina. todos los tratamientos anticoagulantes comportan riesgo de hemorragia, lo cual puede provocar situaciones peligrosas (Esteva, 2009).

4.11.2 Bloqueadores β -adrenérgicos

Su acción se basa en una reducción de la demanda miocárdica de oxígeno, ya que son capaces de reducir la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y la presión arterial. El resultado es que el corazón late más despacio y con menos fuerza y, por tanto, necesita menos oxígeno. Se administran a todos los pacientes en los que no están contraindicados y se mantienen durante, al menos, dos o tres años. Se distinguen tres grupos:

- No selectivos: alprenolol, carteolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, propranolol, sotalol y timolol.
- β 1-selectivos: acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol y nebivolol.
- Bloqueadores β 1 + agonistas α -1-adrenérgicos: carvedilol y labetalol. El acebutolol, el metoprolol, el propranolol y el timolol resultan idóneos; el carvedilol, el bisoprolol o el metoprolol de acción prolongada también pueden ser apropiados para los pacientes con disfunción ventricular izquierda. Como efectos adversos cabe destacar frialdad en las extremidades, bradicardia sintomática, un incremento en la sintomatología respiratoria en pacientes que presentan asma y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, disminución de la función cardíaca, trastornos gastrointestinales y disfunción sexual, además, la fatiga y la



letargia son los efectos adversos psicológicos más comunes. algunas personas experimentan pesadillas y alteraciones del sueño, depresión y pérdida de memoria. La capacidad de hacer ejercicio puede reducirse (Esteva, 2009).

4.11.3 Antagonistas del calcio

Impiden la entrada de calcio en las células del miocardio. De este modo, disminuyen la tendencia de las arterias coronarias a contraerse y además reducen el trabajo del corazón y, por tanto, sus necesidades de oxígeno. También disminuyen la tensión arterial. Se emplean el verapamilo (fenilalquilamina) y el diltiazem (benzotiazepina), que pueden utilizarse si no cabe la posibilidad de administrar un bloqueador β . Sin embargo, ningún otro antagonista de los canales de calcio está indicado para el tratamiento prolongado habitual después de un infarto de miocardio. Su administración esta contraindicada en pacientes que sufran insuficiencia cardíaca, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, hipotensión y disfunción del nodo sinusal. Por tanto, diltiazem y verapamilo pueden ser una alternativa terapéutica lógica en los pacientes en los que no se puedan utilizar bloqueadores β después del infarto. Un gran estudio realizado en el año 2000 sugiere que en el tratamiento de la hipertensión arterial, son inferiores a otros fármacos, incluyendo diuréticos, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Se han dado efectos adversos graves y peligrosos, incluyendo un aumento de infartos y muerte súbita, con preparados de acción corta, incluyendo nifedipino y bepridil. Un estudio de 1999 no halló peores índices de supervivencia en pacientes que han sufrido un ataque cardíaco y que tomaban diltiazem, nifedipino, amlodipino o verapamil. El bepridil, sin embargo, suponía cierto riesgo y, en cualquier caso, no se recomienda salvo que los pacientes no respondan a otros bloqueadores de los canales de calcio. actualmente el National Heart, Lung, and Blood institute advierte de que el nifedipino de acción corta debería tomarse con gran precaución (si se prescribe), especialmente a dosis altas, en pacientes con angina de pecho. Nadie que esté tomando antagonistas del calcio debería dejar de tomarlos repentinamente, porque esto puede aumentar peligrosamente el riesgo de hipertensión arterial. La sobredosis puede causar descensos peligrosos de presión arterial y



enlentecimiento de los latidos cardíacos. Debe destacarse que beber zumo de pomelo de forma concomitante a la administración de estos fármacos puede incrementar sus efectos, a veces hasta alcanzar niveles tóxicos (Esteva, 2009).

4.11.4 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

En el tratamiento de pacientes con infarto, los IECA se administran habitualmente de forma precoz tras el infarto, particularmente en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. Se emplean en la hipertensión y se recomiendan habitualmente como tratamiento de primera línea en personas con diabetes, daño renal, para algunos supervivientes de infarto y para pacientes con insuficiencia cardíaca. Los IECA impiden la conversión de la angiotensina I en angiotensina II. Son antihipertensivos eficaces y suelen tolerarse bien. Los fármacos más importantes de este grupo son captopril, enalapril, lisinopril y ramipril. Por su acción vasodilatadora arteriovenosa, reducen la precarga, la poscarga y la tensión parietal, es decir, las demandas miocárdicas de oxígeno. En relación con las coronarias, suprimen la vasoconstricción producida por la angiotensina II o la estimulación simpática, incrementando el aporte coronario de oxígeno. Los IECA se utilizan para el tratamiento temprano y a largo plazo de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. Pueden desempeñar, además, una función profiláctica de los trastornos cardiovasculares y del ictus en grupos de riesgo debido a una enfermedad coronaria estable. Los IECA se deben sopesar para todos los pacientes, sobre todo aquellos con signos de disfunción ventricular izquierda. Si no se puede utilizar un IECA, puede administrarse un antagonista de los receptores de la angiotensina II en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los efectos adversos de los IECA son infrecuentes, pero incluyen tos irritativa, caídas importantes de la presión arterial y reacciones alérgicas (Esteva, 2009).

4.11.5 Estatinas

Las estatinas reducen la progresión de la placa de ateroma de las vías coronarias y consecuentemente el riesgo de infarto de miocardio. Las estatinas inhiben la enzima HMG CoA reductasa (hidroximetilglutaril CoA reductasa), reduciendo así la biosíntesis hepática de colesterol, disminuyendo los lípidos sanguíneos y estabilizando las placas ateromatosas. Actúan sobre todo disminuyendo los



valores en sangre del colesterol LDL (20-60%), pero también tienen un modesto efecto sobre el colesterol HDL, incrementándolo aproximadamente un 5% y disminuyendo las concentraciones de triglicéridos (TGL) en un valor promedio del 20%. Las estatinas empleadas son: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina (Esteva, 2009).

4.12 Fármacos

Fueron dos los fármacos administrados en el tratamiento terapéutico contra el IAM, Captopril y Propranolol.

4.12.1 Captopril

El principio activo del Captopril es una sustancia que pertenece al grupo de los llamados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Este produce una relajación de los vasos sanguíneos y reduce la presión arterial como consecuencia de su administración (Medizzine, 2017).

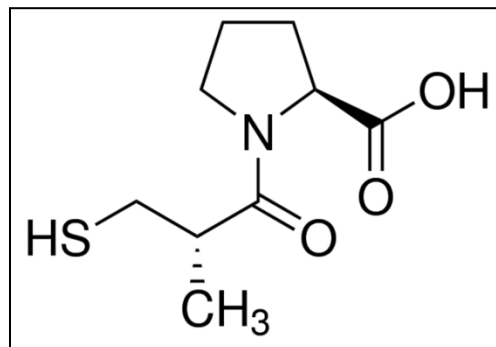


Figura 20. Estructura del captopril. Se muestra una esquematización semidesarrollada de dicho fármaco (Sigma-Aldrich, 2017).

4.12.1.1 Mecanismo de acción

Inhibidor del ECA da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a disminución de la actividad vasopresora y secreción reducida de aldosterona (Vidal Vademecum, 2010).

4.12.1.2 Indicaciones terapéuticas

- Infarto de miocardio (en el postinfarto después de 72 horas de estabilidad hemodinámica que hayan presentado insuficiencia cardiaca o con evidencia de fracción de eyección disminuida)



- Nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo I. (insulinodependientes tanto en normotensos como hipertensos)
- El tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión)
- El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (cuando el corazón no bombea la sangre de forma adecuada), en combinación con diuréticos y, cuando sea apropiado, con digitálicos y β -bloqueantes (Clínica DAM, 2017).

4.12.1.3 Interacciones medicamentosas y de otro género

El efecto hipotensor se ve aumentado con medicamentos del tipo de diuréticos, inhibidores de calcio, β -bloqueadores adrenérgicos, vasodilatadores, liberadores de renina, bloqueadores ganglionares barbitúricos, alcohol, narcóticos, fenfluramina y diazóxido. Se observa disminución del efecto hipotensor con AINES, colestiramina. Los medicamentos ahorradores de potasio sólo se deben administrar con precaución, debido a que pueden presentar un aumento de potasio sérico (Facmed UNAM, 2007).

4.12.1.4 Posología

En la hipertensión arterial: La dosis inicial es de 50 mg una vez al día, o 25 mg dos veces al día. Si no se obtiene una disminución satisfactoria de la presión arterial después de una o dos semanas, se puede aumentar la dosis a 100 mg una vez al día en una sola toma o dividida en dos tomas. En general, la dosis habitual no debe exceder de 150 mg/día. La dosis máxima diaria no debe sobrepasar de 450 mg/día.

En insuficiencia cardíaca: La dosis diaria habitual es de 25 mg dos o tres veces al día y se puede elevar hasta 50 mg/día, dos o tres veces al día, los aumentos se deben diferir una o dos semanas, para valorar si ha existido una respuesta adecuada.

En infarto al miocardio: El tratamiento se debe iniciar después del infarto, luego de administrar una dosis inicial de 6.25 mg el tratamiento con Captopril se debe aumentar a 37.5 mg diarios, divididos en varias dosis de acuerdo con la tolerancia;



después a 75 mg diarios y finalmente a una dosis de 150 mg diarios, en dosis divididas durante las semanas subsiguientes (Facmed UNAM, 2007).

4.12.2 Propranolol

Es un antagonista competitivo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . No tiene actividad agonista en el receptor β pero posee actividad estabilizadora de membrana a concentraciones superiores a 1-3 mg/l aunque tales concentraciones no se alcanzan durante tratamientos orales. El bloqueo β -adrenérgico ha sido demostrado en el hombre mediante un desplazamiento paralelo hacia la derecha en la curva de respuesta dosis-frecuencia cardiaca con los agonistas beta como isoprenalina. El Propranolol al igual que otros β -bloqueadores tiene efectos inotrópicos negativos y está por lo tanto, contraindicado en insuficiencia cardiaca no controlada. Propranolol es una mezcla racémica y la forma activa es el isómero S(-) de Propranolol (Facmed UNAM, 2005).

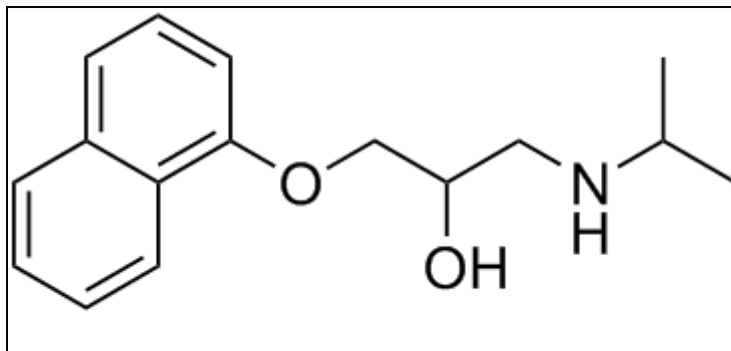


Figura 21. Estructura del Propranolol. Se muestra una esquematización semidesarrollada de dicho fármaco (scienceblogs, 2009).

4.12.2.1 Mecanismo de acción

Es un antagonista competitivo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . No tiene actividad agonista en el receptor beta pero posee actividad estabilizadora de membrana a concentraciones superiores a 1-3 mg/L aunque tales concentraciones no se alcanzan durante tratamientos orales. El bloqueo β -adrenérgico ha sido demostrado en el hombre mediante un desplazamiento paralelo hacia la derecha en la curva de respuesta dosis-frecuencia cardiaca con los agonistas beta como isoprenalina, al igual que otros β -bloqueadores tiene efectos inotrópicos negativos



y está por lo tanto, contraindicado en insuficiencia cardiaca no controlada. Con excepción de la inhibición en la conversión de tiroxina a triyodotironina es poco común que Propranolol R(+) posea alguna propiedad adicional en comparación con la mezcla racémica la cual puede dar lugar a diferentes efectos terapéuticos, además es efectivo y bien tolerado en la mayoría de las poblaciones étnicas, aunque la respuesta puede ser menor en los pacientes de raza negra. Después de la administración intravenosa, la vida media plasmática de Propranolol es de aproximadamente dos horas y la cantidad de los metabolitos en relación con el medicamento original en sangre es más baja que después de la administración oral. En particular 4-hidroxi-propranolol no está presente después de la administración intravenosa. Propranolol es completamente absorbido después de la administración oral y las concentraciones plasmáticas pico ocurren de 1-2 horas después de la administración oral en ayuno. El hígado remueve hasta 90% de la dosis oral, con una vida media de eliminación de 3-6 horas, es amplia y rápidamente distribuido a través del cuerpo con los niveles máximos en el pulmón, hígado, riñón, cerebro y corazón, tiene una alta afinidad de unión a las proteínas (80-95%) (Vadecum, 2006).

4.12.2.2 Posología

Hipertensión: Una dosis inicial de 80 mg dos veces al día que se puede aumentar a intervalos semanales de acuerdo con la respuesta.

Arritmias, taquicardia de ansiedad, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y tirotoxicosis: Una dosis de 10 a 40 mg tres o cuatro veces al día suele proveer la respuesta adecuada. La dosis máxima diaria para el caso de arritmias no debe exceder de 240 mg.

Postinfarto del miocardio: El tratamiento debe comenzar entre cinco y 21 días después del infarto del miocardio con una dosis inicial de 40 mg cuatro veces al día durante dos o tres días (Facmed UNAM, 2005).



4.12.2.3 Indicaciones terapéuticas

Oral: formas sólidas : angina de pecho, profilaxis después de IAM, taquiarritmias, profilaxis de la migraña, temblor esencial, sintomatología periférica de la ansiedad, profilaxis de la hemorragia gastrointestinal superior en pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas, coadyuvante de la tirotoxicosis y crisis tirotóxicas, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, feocromocitoma. Inyectable: tratamiento de urgencia de arritmias cardíacas y crisis tirotóxicas (Vadecum, 2006).

4.12.2.4 Indicaciones medicamentosas y de otro género

Propranolol modifica la taquicardia de la hipoglucemia. Se debe tener precaución con el uso concurrente de Propranolol y la terapia hipoglucémica en los pacientes diabéticos, también puede prolongar la respuesta hipoglucémica a insulina. Se debe tener precaución cuando se prescriba un β -bloqueador con un medicamento antiarrítmico clase I como disopiramida. Los glucósidos digitálicos en asociación con β -bloqueadores pueden incrementar el tiempo de conducción atrioventricular. El uso combinado de β -bloqueadores con bloqueadores de los canales de calcio, con efectos inotrópicos negativos (verapamilo, diltiazem) pueden producir una exageración en el efecto inotrópico negativo particularmente en pacientes con función ventricular alterada y/o anomalías en la conducción senoauricular o atrioventricular. Esto puede resultar en hipotensión severa, bradicardia e insuficiencia cardíaca. Ningún β -bloqueador o bloqueador de los canales de calcio debe ser administrado intravenosamente en un periodo de 48 horas de la suspensión de cualquiera de ellos. La terapia concomitante con bloqueadores de los canales de calcio de dihidropiridina como nifedipino puede incrementar el riesgo de hipotensión e insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca latente. El uso concomitante de agentes simpaticomiméticos como, adrenalina puede contrarrestar el efecto de los β -bloqueadores. Se debe tener precaución en la administración parenteral de preparaciones conteniendo adrenalina a pacientes que toman β -bloqueadores, ya que pueden presentarse en raros casos vasoconstricción, hipertensión y bradicardia (Facmed UNAM, 2005).



4.13 Prueba de ELISA

Los ensayos inmunológicos son procedimientos en los cuales se utilizan anticuerpos como reactivos enlazantes “específicos”. Y tienen aplicación universal para la determinación o cuantificación de fármacos terapéuticos y no terapéuticos, diversas sustancias biológicas, sustancias infecciosas o anticuerpos de respuesta del huésped en el suero, en la orina, en el líquido cefalorraquídeo en saliva y en cualquier líquido biológico donde se encuentre la sustancia a investigar. El ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) utiliza como sus siglas lo indican una enzima como marcador para mediar la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Existen diversas variaciones al método de ELISA para detectar y cuantificar ligandos de alto peso molecular (>30 000 daltons), el marcador enzimático que se emplea en estos análisis se conjuga con un ligando, que puede ser un antígeno, un anticuerpos específico para el antígeno de interés o un anticuerpo para el anticuerpo primario. Casi todas las pruebas ELISA son ensayos en fase sólida en los cuales se adsorbe un antígeno o un anticuerpo sobre un soporte sólido (Guzmán, 2004)

4.13.1 Fundamento de ELISA

La prueba ELISA se basa en varias teorías: 1) El antígeno y anticuerpo pueden enlazarse a una superficie portadora insoluble y retener su reactividad inmunológica; 2) Las enzimas tienen actividad específica alta y convierten una cantidad relativamente grande de sustrato en producto detectable, lo que permite detectar concentraciones muy bajas del ligando; 3) La actividad enzimática o reactividad inmunológica de los conjugados se preserva y permanece estable durante el análisis y el almacenamiento; y 4) Las enzimas no están presentes en el líquido biológico que se va a analizar (Guzmán, 2004)

4.13.2 ELISA directo

En este método, el antígeno inmovilizado sobre la fase sólida (pocillos de la placa ELISA) es reconocido por un anticuerpo conjugado a una enzima. La unión específica antígeno-anticuerpo dará lugar a una reacción enzimática (enzima

conjugada; generalmente peroxidasas o fosfatasas) que dará como resultado un compuesto coloreado mensurable (biologyblogg, 2014).

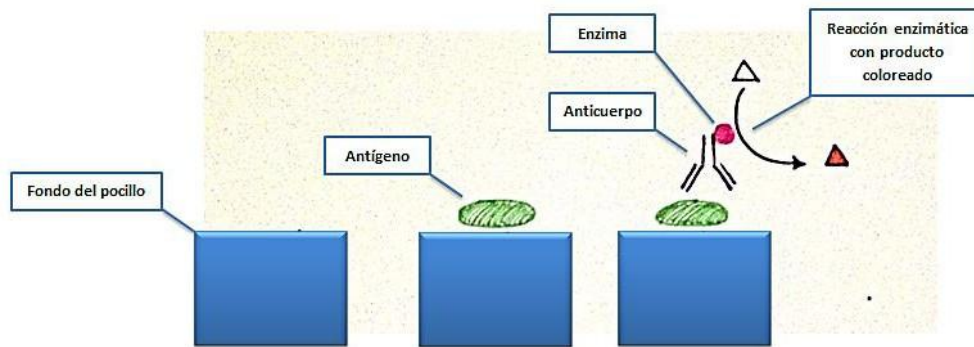


Figura 22. Elisa directo. Se esquematiza el fundamento de dicha prueba (biologyblogg, 2014).

4.13.3 ELISA indirecto

El método indirecto se caracteriza por la ausencia de enzima conjugada en el anticuerpo que forma el complejo antígeno-anticuerpo. En este caso, el antígeno es reconocido por un anticuerpo (denominado anticuerpo primario) que carece de enzima conjugada; este complejo antígeno-anticuerpo es posteriormente reconocido por un anticuerpo secundario (anti-anticuerpo conjugado a una enzima) el cual se une a dominios constantes del anticuerpo primario. Será la unión de este segundo anticuerpo conjugado a una enzima la que desencadenará la reacción enzimática y la formación de un compuesto coloreado (biologyblogg, 2014).

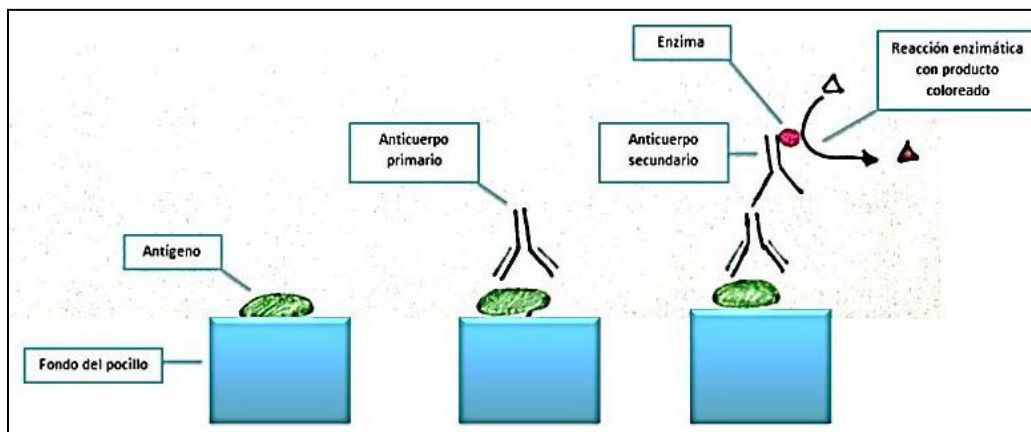


Figura 23. Elisa indirecto. Se esquematiza el fundamento de dicha prueba (biologyblogg, 2014).



5.- MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas Wistar macho procedentes del bioterio del Cinvestav-IPN sede sur, de 10-12 semanas de edad y con un peso de 250-340 g se formaron 5 grupos de 5 ratas cada uno: a) grupo control b) infarto miocárdico de 48 h c) infarto miocárdico + tratamiento de Captopril d) infarto miocárdico + tratamiento de propranolol y e) infarto miocárdico + tratamiento de captopril-propranolol. Los fármacos se administraron 30 min. antes de inducir el infarto y 48 h postoclusión en dosis de 1 mg/kg/día para el Captopril y una dosis de 2.5 mg/kg/día para el Propranolol mientras que para la terapia combinada fue de 1.5 mg/kg/24 h y de 0.7 mg/kg/ 24 h para el Propranolol y Captopril, respectivamente. El infarto miocárdico se indujo mediante la oclusión de la arteria coronaria izquierda. Después de 48 h se realizó una punción cardíaca para la obtención de sangre y se obtuvo el plasma para cuantificar por triplicado la CRP mediante el kit de ELISA “Rat C-Protein [CRP] ELISA kit” de BD Biosciences.

5.1 Inducción del infarto miocárdico por oclusión de la arteria coronaria

La oclusión de la arteria coronaria se realizó mediante una toracotomía entre el 4° y 5° espacio intercostal que permitió exteriorizar el corazón y localizar la arteria coronaria realizando una ligadura mediante el uso de una aguja traumática e hilo seda 5/0. El corazón se regresó posteriormente a la caja torácica y se cerró, por medio de una bombilla de hule se insuflaron los pulmones para restaurar la presión negativa intratorácica y se permitió la recuperación del animal (Olivares, 2012. Cuellas, 2013).

5.2 Obtención de la muestra sanguínea

La muestra de sangre se obtuvo por punción cardíaca, y se colocó en un tubo BD Vacutainer®. La muestra se centrifugó a 2,000 rpm durante 10 min, obteniendo así el plasma y se colocó en tubos Eppendorf, y se almacenó a -20 °C hasta su uso con la técnica de ELISA.

5.3 Prueba de ELISA

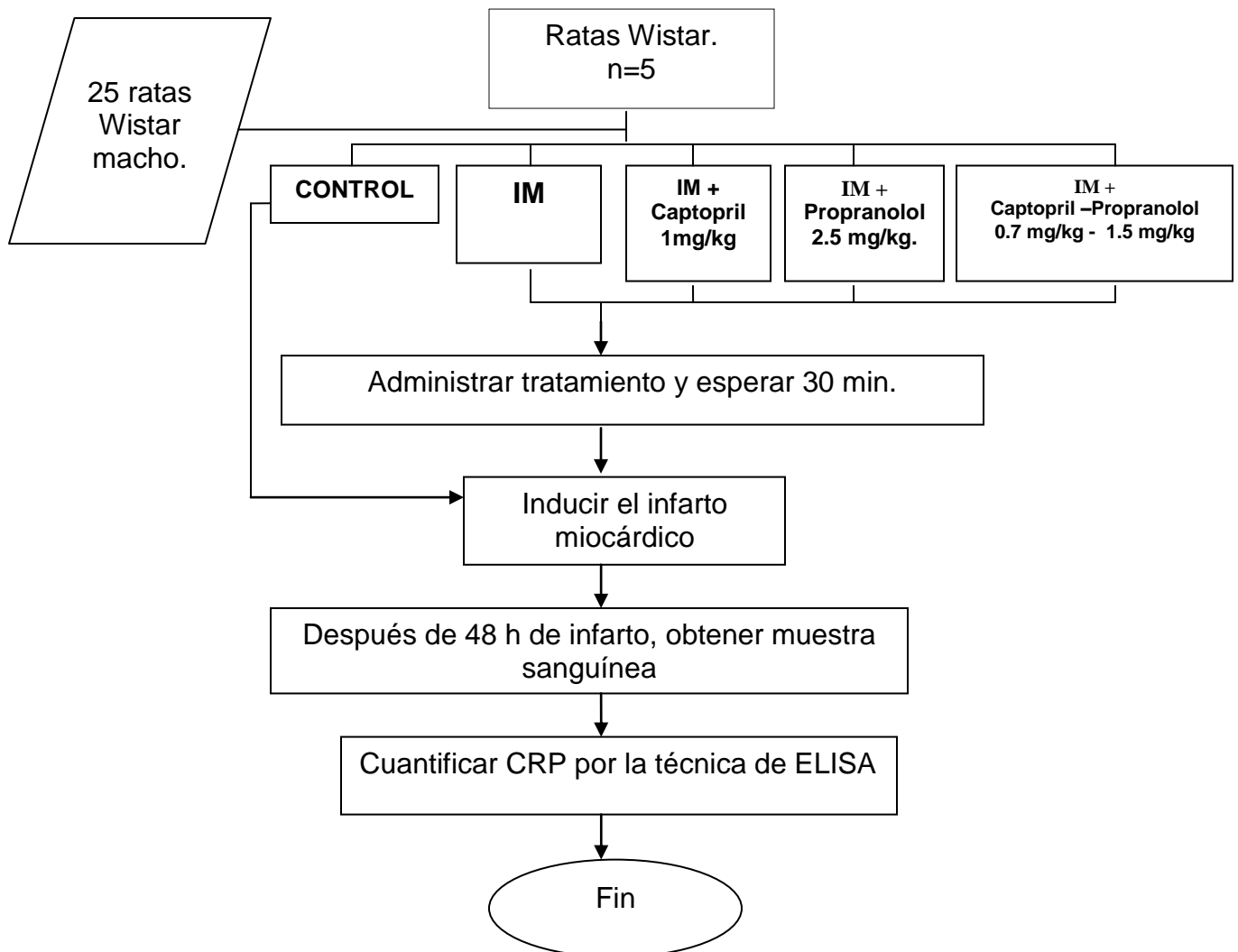
Para la técnica se empleó el kit comercial “Rat C-Reactive Protein [CPR] ELISA Kit” de BD Biosciences. Siguiendo las especificaciones del inserto, se prepararon y



diluyeron los reactivos incluidos en el kit para su uso. De igual manera se diluyó el estándar o solución de Stock usando un factor de 1:10 además se realizó una serie de diluciones 1:2 con un blanco de 0 $\mu\text{L}/\text{mL}$, esto para realizar la curva patrón. Posteriormente se adicionó la muestra, es decir el suero de rata (100 μL) en una dilución de 1:1,000 con 300 μL de solución de lavado, en dilución 1:4, para conseguir así un suero en dilución 1:4,000, se agregaron 100 μL de esta mezcla en los pocillos de la placa, se incubaron por 30 min a temperatura ambiente, se lavó y después 100 μL de conjugado de detección de anticuerpo/enzima se incubó durante 30 min. a temperatura ambiente, se lavó nuevamente y se agregó 100 μL de Tetrametilbencidina (TMB) se incubó nuevamente durante 10 min a temperatura ambiente posteriormente se detuvo la reacción agregando 100 μL de solución de stop, finalmente se leyó inmediatamente después a una longitud de onda de 450 nm. (© BD Biosciences, 2008)



6.-DISEÑO EXPERIMENTAL

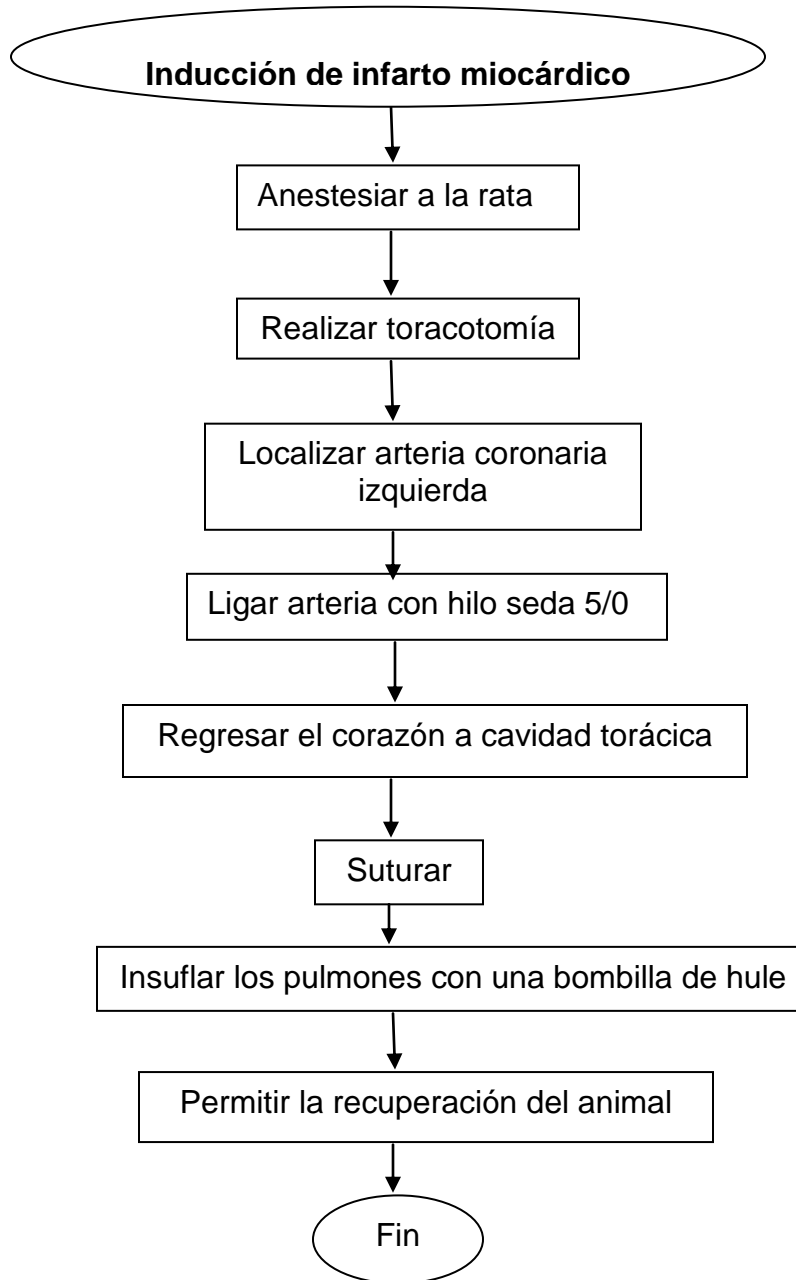


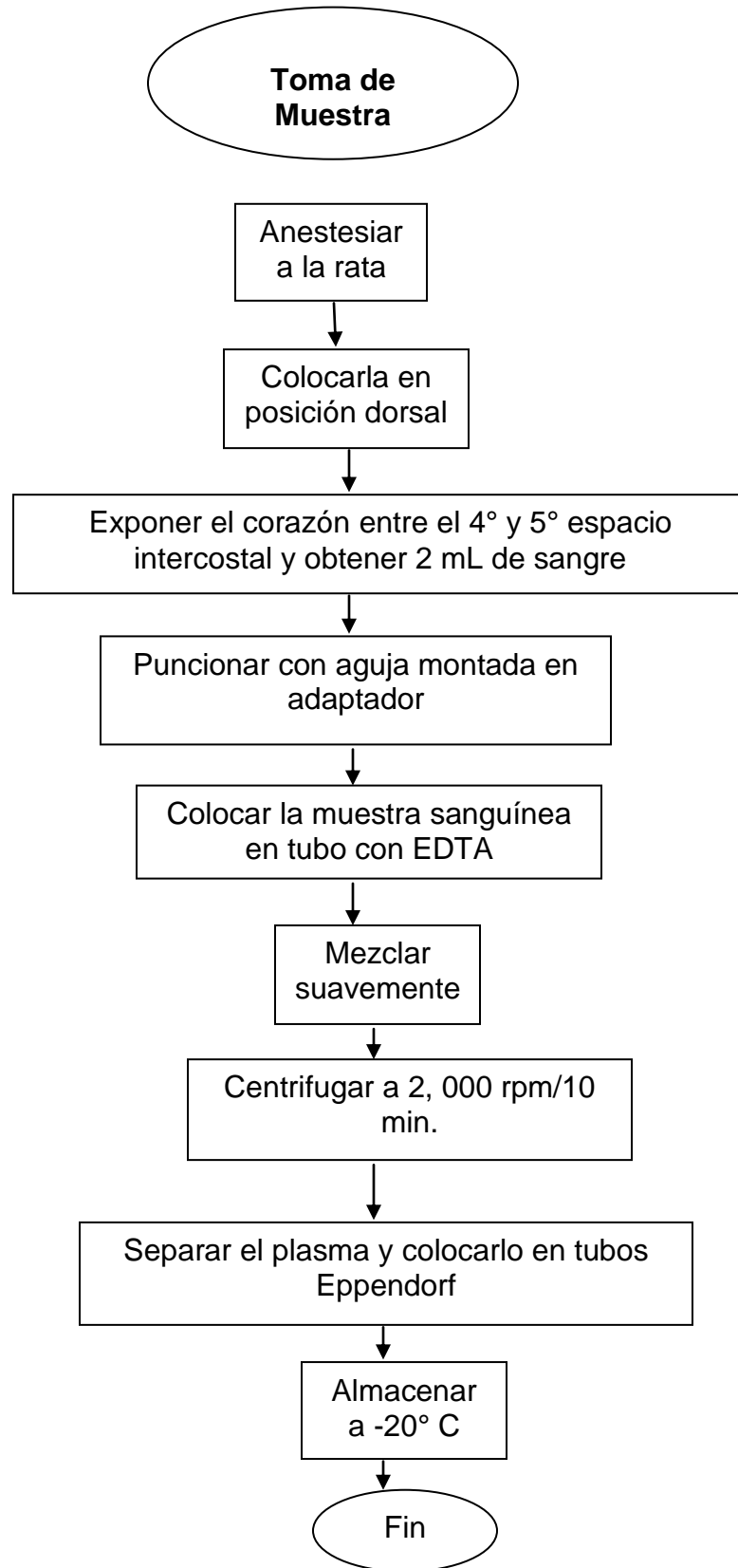
Control: Lote con infarto miocárdico (IM)

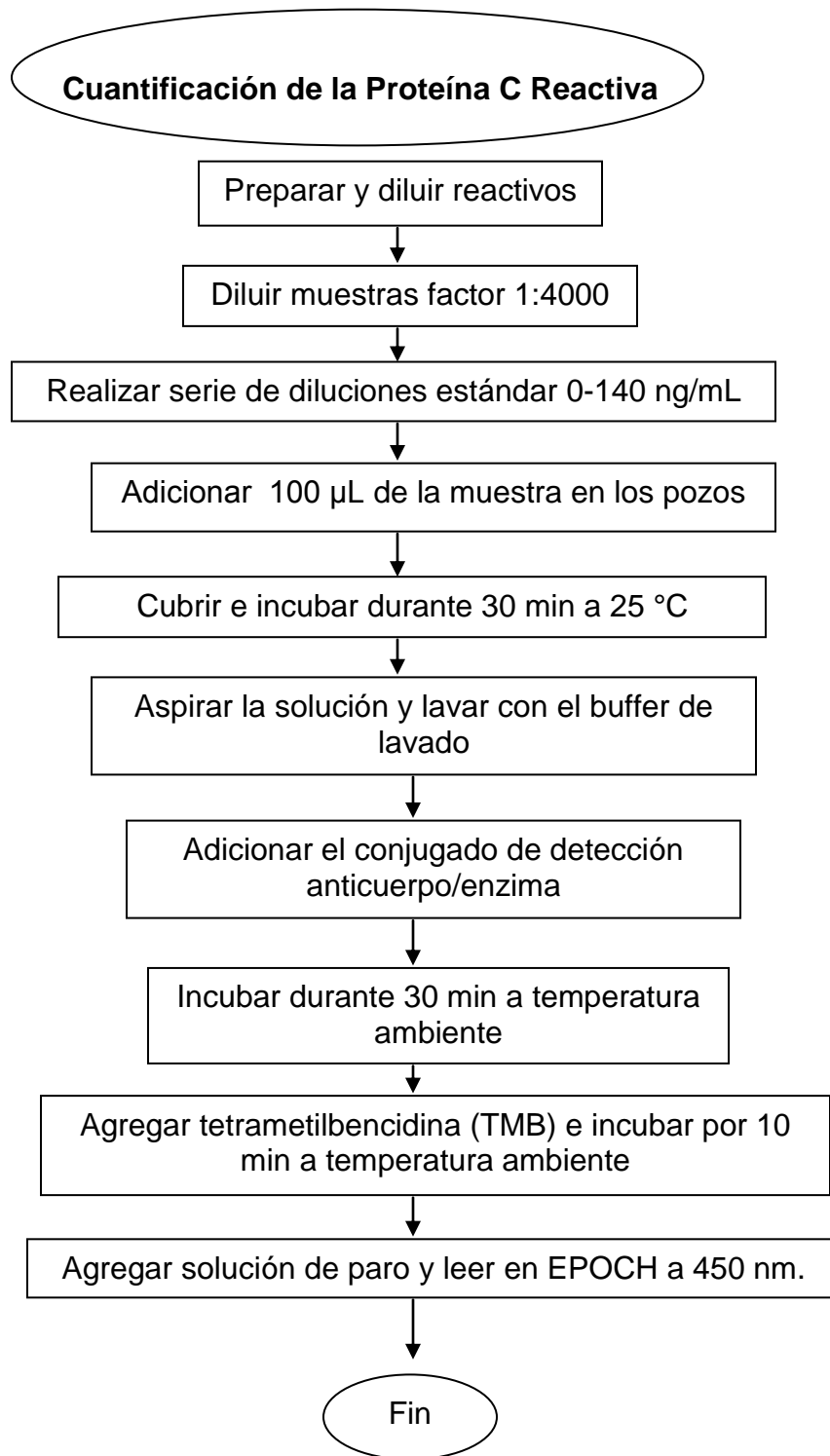
IM-CAP: Lote con infarto miocárdico y tratamiento de Captopril en dosis de 1mg/kg.

IM-PRO: Lote con infarto miocárdico y tratamiento de Propranolol en dosis de 2.5 mg/kg.

IM-CAP-PRO: Lote con infarto miocárdico y tratamiento de Captopril más Propranolol en dosis de 0.7 mg/kg y de 1.5 mg/kg respectivamente.



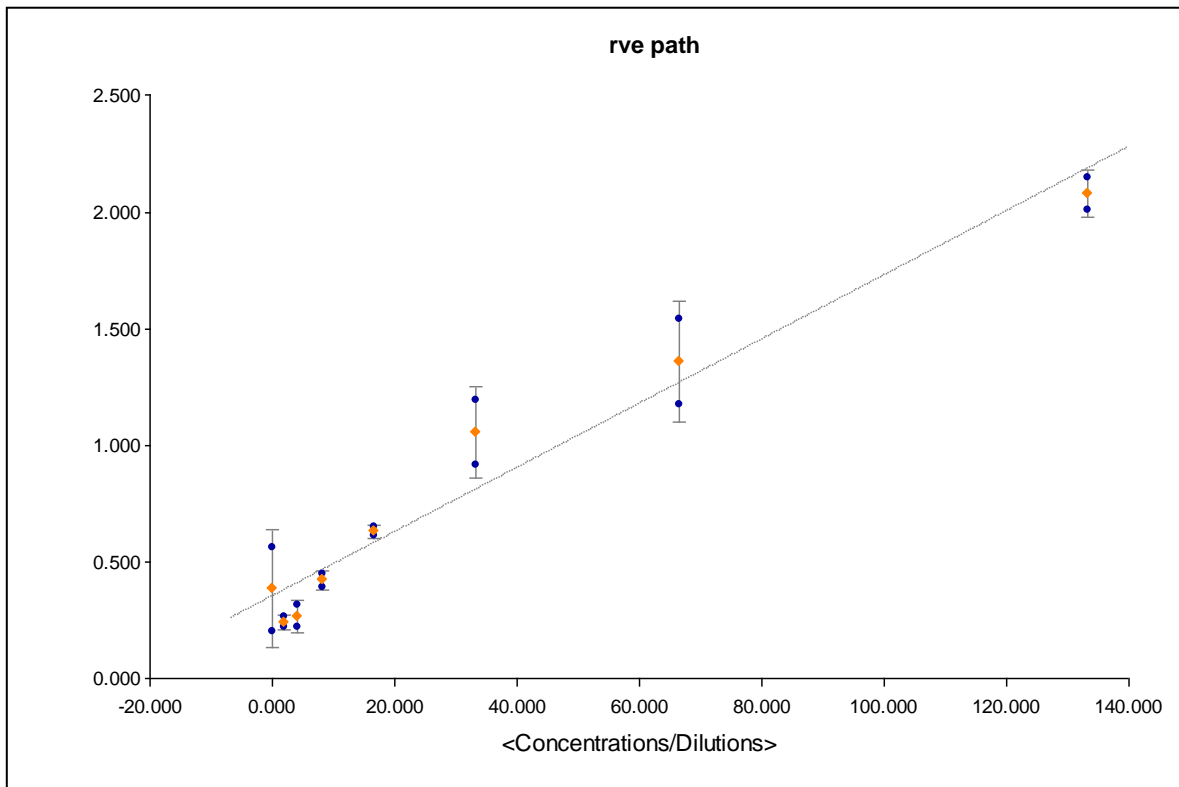






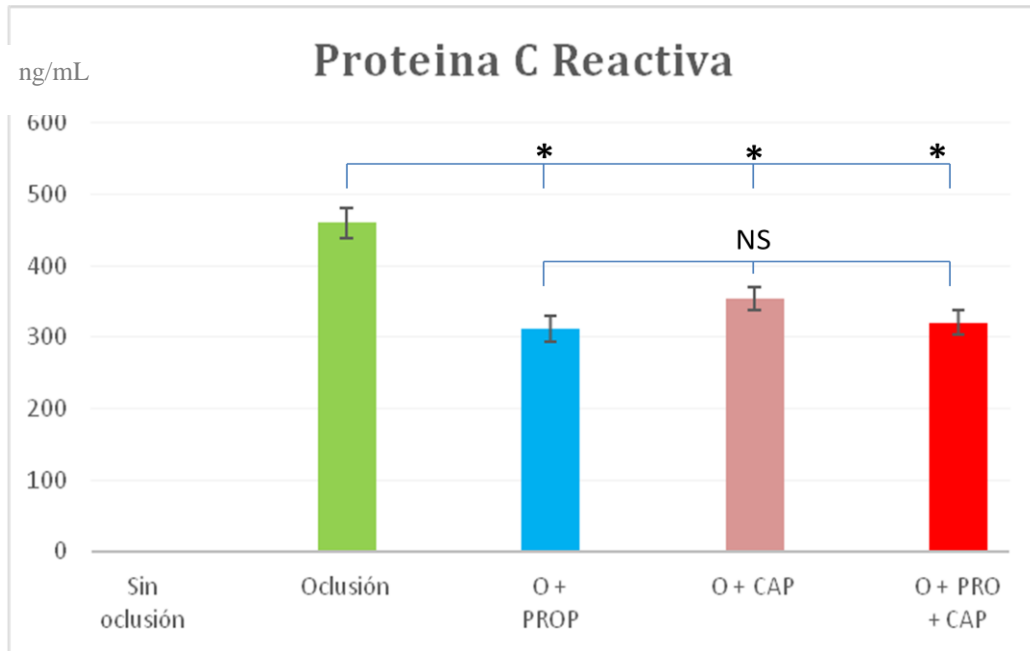
7.- RESULTADOS

Para el presente proyecto se utilizaron 5 grupos experimentales en los cuales se cuantificaron los niveles de CRP. Para ello se realizó antes una curva estándar (Gráfica 1) la cual permitió interpolar los resultados de las absorbancias de cada muestra para la cuantificación de CRP.

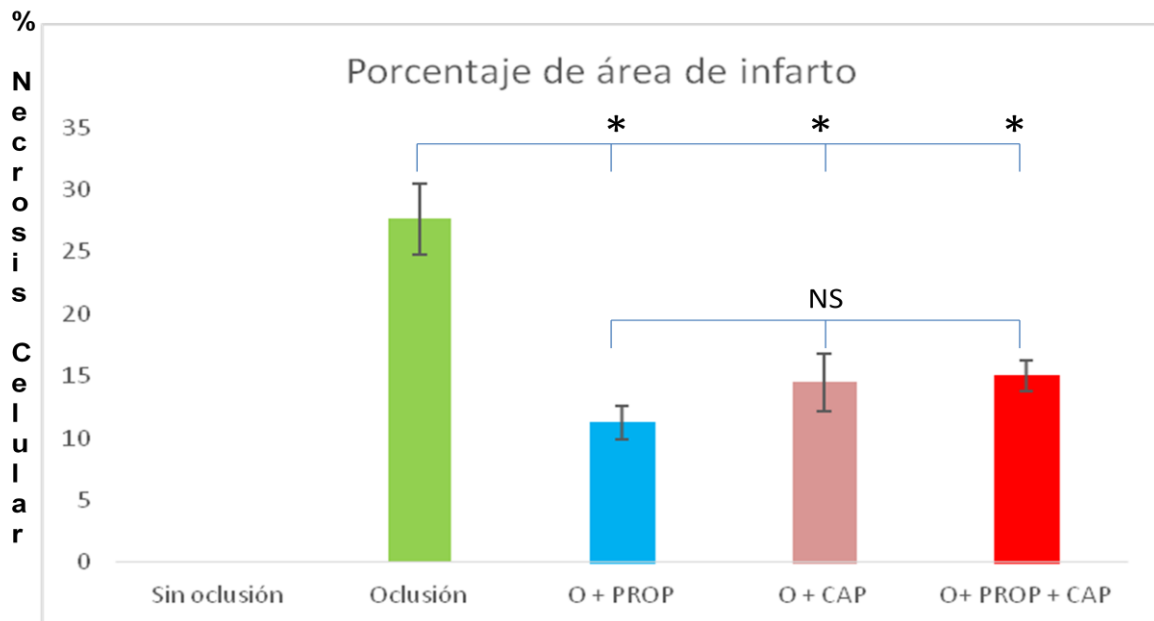


Gráfica 1. Curva estándar de la CRP. La lectura se realizó en un lector EPOCH a $\lambda = 450$ nm, resultando una $r^2 = 0.958$.

Con dicha interpolación se obtuvieron los valores de CRP de cada muestra (Gráfica 2) y se realizó un análisis estadístico utilizando los programas Graph Pad 5.0 y Sigmapstat 2.03 para obtener las diferencias estadísticamente significativas. En la misma se observa que no hay diferencia en los niveles de CRP entre el grupo infartado con tratamiento de Captopril y el grupo infartado con tratamiento de Popranolol, por otra parte el grupo con oclusión coronaria es significativamente mayor a los demás grupos analizados.



Gráfica 2. Concentración de CRP en cada uno de los grupos experimentales. Se observan diferencias significativas entre el grupo con oclusión miocárdica y los que se administró tratamiento farmacológico. ANOVA Student-Newman-Keuls. *P< 0.05.



Gráfica 3. Porcentaje del área de infarto en cada uno de los grupos experimentales. En la misma se hace evidente la que el grupo con oclusión de la arteria coronaria existe una diferencia muy significativa con respecto a los grupos con tratamiento farmacológico.



Tabla 4. Valores de área de infarto por grupos. En dicha tabla se hace manifiesto que el grupo 4 correspondiente a la terapia conjunta de fármacos es más efectiva, que los mismos administrados de manera independiente.

Grupo 1 (Oclusión de coronaria) % área de infarto	Grupo 2 (Oclusión + Propranolol) % área de infarto	Grupo 3 (Oclusión de coronaria + Captopril) % área de infarto	Grupo 4 (Oclusión de coronaria+ Propranolol-Captopril) % área de infarto
35.02	12.99	38.12	18.34
52.2	11.78	18.09	8.24
50.27	3.92	11.96	17.21
31.73	20.94	18.6	25.31
25.64	38.8	21.9	16.15
49.74	28.04	14.2	11.67
19.37	22.14		12.88
267			
50.81			
39.62			
$\bar{x}=38.11$	$\bar{x}=19.8$	$\bar{x}=20.47$	$\bar{x}=15.68$
$\delta =12.16$	$\delta=11.53$	$\delta =9.32$	$\delta=5.50$
EE=3.84	EE=4.59	EE=3.80	EE=2.07



8.- ANÁLISIS DE RESULTADOS

El infarto agudo de miocardio representa la manifestación más significativa de la cardiopatía isquémica, que se presenta cuando se produce una necrosis del músculo cardiaco como consecuencia de una isquemia severa. La isquemia se presenta por una oclusión coronaria aguda de origen trombótico que se produce tras la ruptura de una placa de ateroma vulnerable, fenómeno que depende de la relación sinérgica de factores diferentes como:

1. Los relacionados con la misma placa: superficie y profundidad de la ruptura, tipo de colágeno contenido en la placa, presencia de material lipídico, niveles de tromboplastina tisular, entre otros.
2. Los relacionados con la coagulación: hipercoagulabilidad sanguínea (niveles de fibrinógeno o factor VII elevados y aumento de la agregabilidad plaquetaria).
3. Los relacionados con la pared del vaso y el flujo sanguíneo. (Aguilar, 2008).

El modelo experimental de ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (ADA) en ratas, ha sido de gran ayuda para el estudio de la cardiopatía isquémica, Este modelo de infarto miocárdico “in vivo” nos permite evaluar fenómenos fisiopatológicos complejos como el daño por isquemia-reperusión, (Olivares, 2012).

El IAM, modelo en ratas se ha utilizado para imitar la enfermedad cardiovascular humana, específicamente utilizado para estudiar los mecanismos de señalización cardiaca asociada con la insuficiencia cardíaca, así como para evaluar la contribución de las estrategias terapéuticas para el tratamiento de esta enfermedad, ésta genera apoptosis de miocitos, necrosis y el consiguiente aumento de la carga hemodinámica activar múltiples de señalización bioquímica intracelular, hipertrofia, distorsión de la forma ventricular, y la formación de la cicatriz de colágeno. Esta remodelación patológica y la falta de normalización de la pared del aumento del estrés resulta en la dilatación progresiva, el reclutamiento de la zona fronteriza de miocardio en la cicatriz, y, finalmente, el deterioro de la función contráctil del miocardio (es decir fallo del corazón). La progresión de la disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca en ratas es similar a la observada en los pacientes que sufren un infarto de miocardio (Wu, 2011).



La aterosclerosis es una enfermedad inmunoinflamatoria, fibroproliferativa y multifocal crónica de las arterias de tamaño mediano y grande, causada principalmente por una acumulación lipídica. La cardiopatía isquémica incluye dos procesos distintos:

1. Un proceso estable y difícilmente reversible (placa de ateroma) que produce un estrechamiento luminal gradual y lento (durante décadas), y
2. Un proceso dinámico, potencialmente reversible, que modifica la progresión lenta hacia una forma súbita e impredecible y causa una rápida oclusión coronaria parcial o completa (trombosis, vasospasmo o ambos).

En placas ateromatosas obtenidas en autopsias se ha comprobado la presencia de monocitos, macrófagos y linfocitos T, particularmente en la zona curva de la placa, donde suele producirse la rotura y en los síndromes coronario agudos (SCA) se ha demostrado la liberación de diversas citocinas [factor de necrosis tumoral (TNF α), interleucinas (IL-1 e IL-6), interferón gamma (IFN γ) que amplifican la respuesta inflamatoria, incluso en ausencia de signos de necrosis miocárdica. En el lugar de la rotura de la placa la concentración de linfocitos T y de macrófagos activados es de seis a nueve veces mayor que en las placas estables, que pueden liberar diversas citocinas capaces de activar los macrófagos, promover la proliferación de las células musculares lisas y producir proteasas que digieren la matriz extracelular. En situaciones que implican una respuesta inflamatoria, estas citocinas aumentan las concentraciones plasmáticas de diversos reactantes de fase aguda, un grupo de proteínas sintetizadas por los hepatocitos cuyos niveles aumentan en pacientes con SCA con mayor tendencia a presentar eventos cardiovasculares adversos, razón por la que podrían utilizarse como indicadores potenciales de la existencia de placas ateromatosas “inestables”. Sin embargo, los reactantes de fase aguda son una respuesta inespecífica, ya que cualquier proceso inflamatorio podría elevar sus niveles. (Tamargo, 2010)

La PCR es una proteína pentamérica (120 kDa) que se sintetiza en el hígado en respuesta a diversos estímulos (citocinas, infecciones, inflamación aguda). También se produce por las células de la placa de ateroma coronaria. A nivel de la



placa la CRP produce disfunción endotelial (disminuye la actividad del óxido nítrico-NO) y un fenotipo vascular proinflamatorio y proaterogénico. Así, aumenta los niveles vasculares de endotelina 1 (ET-1) y de inhibidores del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), la expresión de moléculas de adhesión y de los factores quimiotácticos en las células endoteliales (lo que facilita el acúmulo de monocitos en la placa), estimula la actividad de los polimorfonucleares y la captación de LDL oxidadas por los macrófagos, activa la coagulación (estimula la producción del factor tisular) y participa en la génesis de la aterosclerosis, al estimular la proliferación y migración de las células musculares lisas, a través de la expresión de los receptores tipo 1 de la angiotensina II. Los pacientes con angina de pecho y eventos cardiovasculares presentaban unos niveles de CRP más elevados que los pacientes sin eventos (2,15 frente a 1,61 mg/dL). También se observó que los pacientes con IM previo tenían valores de CRP más altos que los pacientes sin IM y presentaban un riesgo más de dos veces mayor de presentar un evento cardiovascular durante el seguimiento. En el Physicians Health Study (PHS) varones aparentemente sanos tenían una CRP basal menor que los aparentemente sanos que presentaron eventos cardiovasculares (1,13 vs 1,40 mg/L). El principal problema es que los niveles de CRP aumentan también en procesos inflamatorios crónicos (intestinales, artritis reumatoide, pulmonares, infecciones) y alcoholismo crónico. Diversas variables (edad, tabaquismo, sexo, menopausia y enfermedades agudas) pueden modificar algunos reactantes de fase aguda, pero desconocemos si este es el caso de la CRP. (Tamargo, 2010).

En el infarto agudo del miocardio hay una correlación directa entre el aumento del área de necrosis y la concentración de CRP en el suero (Illnait, 2004).

El infarto IAM se desencadena como consecuencia de la oclusión de un vaso coronario por un trombo superpuesto a una placa aterosclerótica coronaria fisurada o erosionada, Uno de los aportes más interesantes de las investigaciones sobre la inflamación en la cardiopatía isquémica ha sido el descubrimiento del significado pronóstico de ciertos marcadores de inflamación como la Proteína C Reactiva una proteína plasmática cuya concentración puede aumentar hasta 1, 000 veces durante los procesos inflamatorios (Bazzino, 2009).



Dada la importancia de la CRP durante el evento isquémico, durante el presente proyecto se cuantificaron los niveles plasmáticos de ésta después de 48 horas de oclusión, garantizando así niveles altos de dicho biomarcador, ya que estudios como los realizados por Santaló en el 2003 muestran un importante elevación de las proteínas de fase aguda son mayores en este lapso de tiempo, además Olivares (2012) indica que en un modelo animal, la patología inducida debe reproducir de forma fiel las características estructurales y funcionales de la patología humana, que en el caso de la cardiopatía isquémica será el estrechamiento crónico de una arteria coronaria por el depósito de placas de ateroma o la oclusión por trombosis, esto se logra a través de la intervención quirúrgica que la técnica antes explicada, y así podemos reproducir el IAM con certeza y se producirá una respuesta fisiológica favorable a nuestro interés. Se dividieron en 5 grupos los animales de experimentación: el primero fue el grupo control que se usó para medir la concentración basal de CRP en ratas, el segundo correspondiente al grupo infartado en el que se cuantificó la CRP, en evento isquémico, mientras que los correspondientes a los grupos tratados con la terapia farmacológica fueron los restantes, se evaluaron los efectos de éstos sobre el organismo, de esta forma se utilizó el kit "Rat C-Protein [CRP] ELISA kit" de BD Biosciences, siguiendo la metodología del inserto y se leyó en un lector EPOCH, a 450 nm. Se realizó una curva estándar con la que se interpoló para conocer las concentraciones en los grupos tratados, así mismo Coll (2011) indica que los determinantes que nos indican que el IAM queda determinado por el área de músculo infartada y complicaciones del tipo fisiológico propios de la respuesta del organismo, en la presente investigación se determinó como un parámetro que nos permitiera evaluar el tratamiento de los fármacos y en la gráfica 3 se puede apreciar que estas áreas se ven disminuidas en relación a las que no se administró ningún tratamiento, esto refiere a alteraciones de funciones cardíacas y menor circulación debida a la necrosis en las células miocárdicas. Estos parámetros fueron analizados por una prueba ANOVA (del inglés Analysis of Variance) que nos permite comparar poblaciones estadísticas y se refiere en general a un conjunto de situaciones experimentales y procedimientos estadísticos



para el análisis de respuestas cuantitativas de unidades experimentales y para utilizar el ANOVA de forma satisfactoria deben cumplirse tres tipos de hipótesis, aunque se aceptan ligeras desviaciones de las condiciones ideales:

1. Cada conjunto de datos debe ser independiente del resto.
2. Los resultados obtenidos para cada conjunto deben seguir una distribución normal.

3. Las varianzas de cada conjunto de datos no deben diferir de forma significativa.

Cubriendo estos requisitos se analizaron los datos arrojados en ambos grupos, área de infarto y génesis y cuantificación de la CRP, siendo estos no significativos, es decir no existen diferencias significativas entre los parámetros cuantificados y los que solo mostraron la oclusión de la arteria podrían ser comparados entre sí, esto con un margen de error menor al 0.05, lo que indica una gran confiabilidad de los resultados. Durante la experimentación se obtuvieron valores de 460 ng/mL, cercanos a los reportados por Enciso (2010), de 439 ng/mL, mientras que las de la del propranolol fue de 311 ng/ml , la de captopril 357 ng/mL de y la interacción fue de 320 ng/mL. El mecanismo por el que la aterosclerosis genera una respuesta a nivel bioquímico y celular en el organismo, se produce en el endotelio dañado que permite el pasaje de gran cantidad de lípidos. Los monocitos adhieren a las células endoteliales dañadas, penetran en la íntima, se transforman en macrófagos y se cargan de lípidos formando las llamadas células espumosas (foam cells). La penetración de los monocitos en la íntima es considerada la primera alteración histológica en la aterosclerosis experimental. También se ha observado la presencia de hipercolesterolemia, sobre todo si coexiste LDL oxidada. Las células endoteliales y las musculares lisas de la pared arterial tienen la capacidad de segregar factores quimiotácticos para los monocitos es la llamada proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1). Se han descrito además otras sustancias adhesivas involucradas en los mecanismos de atracción de los monocitos hacia la íntima arterial. Como consecuencia de la denudación del endotelio, las plaquetas adhieren al subendotelio. Su forma discoidea se torna esférica y emiten pseudópodos, con lo que loran la máxima superficie de adhesión. Las plaquetas contactan con el subendotelio mediante la glucoproteína I



(GP I) de su membrana, el factor Von Willebrand presente en el plasma y en el subendotelio, y otra proteína adhesiva (fibronectina). El contacto activa a su vez otros complejos glucoproteicos (IIb-IIIa). Las plaquetas inician su contracción dependiente del paso de calcio del sistema tubular al citoplasma. Esta contracción determina el proceso de agregación, con formación del trombo plaquetario, y la secreción de los componentes intraplaquetarios, por otra parte la acción farmacológica del captopril que pertenece al grupo de los fármacos que inhiben la acción del enzima convertidor de angiotensina, dicha enzima participa en la formación de angiotensina, ésta a su vez actúa sobre la pared de los vasos sanguíneos, disminuye la formación de angiotensina produciendo la relajación de la musculatura de los vasos sanguíneos y un aumento en la formación de orina. Con todos estos efectos se consigue una disminución de la presión arterial y un aumento en la cantidad de sangre y oxígeno que llega al corazón. Por otra parte el propranolol es un β -bloqueador. Relaja los vasos sanguíneos y disminuye la frecuencia cardíaca para mejorar el flujo sanguíneo y la presión arterial, si estos efectos farmacológicos son combinados, obtendremos los beneficios de un IECA y un β -bloqueador de forma simultánea, los cuales fueron analizados y se demostró una posible alternativa terapéutica en el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos contra el infarto agudo al miocardio.



9.- CONCLUSIONES

- Se indujo un Infarto Agudo al Miocardio grupos de ratas Wistar, a través de la oclusión de la arteria coronaria izquierda, dichos grupos de experimentación fueron; Grupo control, grupo infartado, grupo infartado y con tratamientos.
- Se determinaron los niveles plasmáticos basales de CRP en el grupo testigo de ratas Wistar macho, encontrando que estaban por encima de los reportados en la literatura, los cuales fueron de 439 ng/mL, mientras que en el presente proyecto se obtuvo un valor en promedio de 460 ng/mL.
- Se evidenció que después de 48 horas de oclusión los niveles plasmáticos de CRP de rata se eleva significativamente, indicando de esta manera que la CRP es un marcador sensible de daño miocárdico en la rata.
- Se encontró que con la administración de los tratamientos con propranolol, captopril y la combinación captopril-propranolol disminuyeron significativamente los niveles plasmáticos de la CRP.
- El tratamiento combinado con captopril y propranolol fue más efectivo que la terapia individual ya que se disminuyeron las dosis de cada fármaco y esto disminuyó significativamente la CRP.



10.- PROPUESTAS

Las enfermedades cardiovasculares son una importante causa de muerte en todo el mundo y estas afectan a millones de personas de cualquier clase social, por lo que consideramos necesario continuar las investigaciones acerca de diversos biomarcadores que puedan ser de ayuda en la profilaxis, diagnóstico y seguimiento del Infarto agudo miocárdico, como lo es la Proteína C Reactiva.

Dado que existen evidentes diferencias entre distintas especies se sugiere analizar este biomarcador y sus vías de señalización a nivel molecular, fisiológico e histológico con la finalidad de encontrar nuevos tratamientos más efectivos en la enfermedad cardiovascular isquémica.



11.- GLOSARIO

Anafilaxia o shock anafiláctico: tipo de reacción alérgica muy grave en la que se produce choque circulatorio. Si no se ataja a tiempo y adecuadamente, puede causar la muerte.

Angina de pecho: dolor cardíaco, consecuencia de un proceso isquémico miocárdico, generalmente cuando el trabajo que ha de realizar el corazón resulta demasiado intenso en proporción al flujo sanguíneo que recibe.

Angioplastia primaria: angioplastia que se realiza de forma urgente en los pacientes con un infarto agudo de miocardio.

Angioplastia: intervención terapéutica dirigida a desobstruir las arterias coronarias mediante la utilización de catéteres.

Ápex: vértice o punta del corazón.

Arritmia: cualquier ritmo diferente al normal. Engloba tanto los ritmos en que el corazón va demasiado rápido (taquicardia) o demasiado lento (bradicardia), como los resultantes de una interrupción en la transmisión normal del impulso eléctrico a lo largo del corazón (bloqueos).

Arritmias: se denominan así las alteraciones del ritmo, la conducción del impulso y la frecuencia cardíaca. Cuando aumenta la frecuencia, se denomina taquicardia y cuando esta disminuye, bradicardia.

Arteriosclerosis, aterosclerosis: proceso inflamatorio crónico que se caracteriza por la infiltración y acumulación de lípidos en las paredes de las arterias, que con el tiempo formarán la placa de ateroma. Ésta, en su crecimiento, va obstruyendo paulatinamente la luz de los vasos.



Arteriosclerosis: enfermedad degenerativa caracterizada por el depósito de grasa (ateroma) y fibrosis (esclerosis) en la pared de las arterias de calibre grande y mediano, como las arterias coronarias.

Aterosclerosis: se produce por la acumulación de lípidos (colesterol y lipoproteínas) debajo de la capa íntima en diversas zonas del árbol arterial. Los macrófagos se infiltran en estas zonas y van aumentando el tamaño y la complejidad de la lesión con componentes fibrosos, que acaban complicándose, siendo susceptibles de rotura o erosión y dando lugar a la aparición de un accidente trombótico.

Aurículas: cámaras superiores del corazón. Son dos: derecha e izquierda. Son las primeras cavidades en ser estimuladas por el sistema de conducción eléctrico del corazón (antes que los ventrículos) y, por lo tanto, también se contraen antes que éstos, contribuyendo a su llenado.

Auscultar: oír los ruidos de algún órgano o vaso sanguíneo a través del fonendoscopio.

Cardiopatía isquémica: conjunto de trastornos de diferente etiología en los que existe un desequilibrio entre el flujo coronario y las necesidades de oxígeno. La causa más frecuente es la oclusión parcial de las arterias coronarias por un proceso aterotrombótico o por vasoconstricción.

Ciclooxigenasa: enzima que permite al organismo producir unas sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. En las plaquetas regula el primer paso para la formación del tromboxano A₂, un potente estimulador de la activación de estas células. La ciclooxigenasa es bloqueada por el ácido acetilsalicílico para evitar la formación de trombos.

Congénitas: enfermedades que aparecen ya desde el nacimiento. Algunas pueden ser hereditarias.

Desfibrilador automático implantable: dispositivo parecido a un marcapasos. Se implanta en la zona pectoral y posee unos pequeños cables que se introducen hasta el corazón a través de una vena próxima a la clavícula. Es capaz de detectar arritmias graves y tratarlas mediante choques eléctricos.



Edema: es la acumulación excesiva de líquido en el espacio intersticial; se produce cuando la cantidad de líquido filtrado es mucho mayor que el drenaje linfático. Esta situación se da en circunstancias de baja presión oncótica capilar (desnutrición, pérdida de proteínas plasmáticas por el riñón), aumento anormal de la permeabilidad capilar, aumento de la presión hidrostática capilar en el extremo venoso (insuficiencia cardíaca, varices) o drenaje linfático insuficiente.

Electrocardiograma: registro de la actividad eléctrica del corazón. Consta de una serie de segmentos que corresponden a la contracción cardíaca (QRS) y a la repolarización del ventrículo (segmento ST y onda T).

Embolización coronaria: obstrucción en la luz de una arteria coronaria provocada por un fragmento extraño transportado por la corriente sanguínea. Suele ser provocada por un fragmento de un coágulo o trombo o por fragmentos de verrugas que se desprenden cuando existe una endocarditis en las válvulas cardíacas.

Enzimas miocárdicas: enzimas liberadas al torrente circulatorio cuando sucede un infarto. Son las llamadas *enzimas CPK y troponina (Tn)*. Los niveles elevados de estas enzimas confirman el diagnóstico de infarto de miocardio.

Enzimas: proteínas que facilitan las reacciones químicas en el organismo y que por lo tanto son fundamentales para su adecuado funcionamiento.

Extrasístole: latido que se anticipa a un latido normal, irrumpiendo prematuramente antes de que éste se produzca. Se identifica fácilmente en el ECG por su morfología diferente a la de los latidos normales. No siempre indica enfermedad y tiene lugar con relativa frecuencia en situaciones de estrés.

Eyección: salida de sangre del corazón con cada latido.

Fibrilación ventricular: arritmia cardíaca fatal que se caracteriza por contracciones descoordinadas, rápidas e ineficaces de las fibras musculares cardíacas. Desde el punto de vista mecánico de bombeo de la sangre, la fibrilación ventricular equivale a una parada cardíaca.

Fisiológico: funcionamiento normal de un órgano o de un tejido.



Fonendoscopia: instrumento que permite oír los ruidos producidos por el corazón u otros órganos (como el pulmón o el intestino) o los vasos sanguíneos. Se conoce también como estetoscopio.

Fraccion MB: forma de la creatinfosfocinasa propia del músculo cardíaco.

Frecuencia cardíaca: número de veces que el corazón se contrae por minuto. Una frecuencia cardíaca de 60 por minuto significa que el corazón late 60 veces en un minuto (las pulsaciones normales en reposo de una persona sana).

Hipertensión: es una elevación mantenida de la presión arterial, con cifras superiores a 140/90 mmHg. El origen de la hipertensión es desconocido en la mayoría de los casos y solo una mínima parte esta relacionada con alteraciones renales u hormonales. La hipertensión puede ser causa de accidentes cerebrovasculares cardíacos e insuficiencia renal. Como consecuencia del aumento mantenido de la poscarga, el ventrículo izquierdo puede hipertrofiarse para intentar compensar dicho aumento.

Infarto de miocardio: cuando la irrigación de una parte del miocardio se interrumpe por un proceso oclusivo permanente de origen aterotrombótico, se producen cambios morfológicos y metabólicos que pueden acabar en muerte celular (infarto de miocardio).

Infarto subendocárdico: infarto de un segmento del corazón que no afecta al grosor completo de la pared miocárdica. Con el término *subendocárdico* se refiere a que afecta a las capas más internas, preservando la viabilidad y la funcionalidad de las capas más externas del miocardio.

Infarto transmural: infarto que afecta al grosor completo de la pared del corazón. Suele ser más extenso y con mayor riesgo de complicaciones que los infartos subendocárdicos.

Infarto: proceso de necrosis o muerte de un tejido que tiene lugar cuando se interrumpe de forma brusca el flujo sanguíneo por la obstrucción de la arteria que irriga dicho tejido.

Isquemia miocárdica: falta de flujo sanguíneo al miocardio o músculo cardíaco; la mayoría de las veces se produce por la obstrucción de las arterias coronarias.



Isquemia: falta de aporte de riego sanguíneo y, por tanto, de oxígeno a un determinado tejido u órgano.

Línea basal o isoelectrica: línea uniforme que separa un latido de otro y que también se utiliza como referencia para definir los segmentos P-R y S-T. Incluso en el ECG normal puede sufrir ligeras desnivelaciones en sentido vertical u horizontal.

Marcapasos: dispositivo mediante el cual una corriente eléctrica estimula rítmicamente el músculo cardíaco. Esta formado básicamente por dos piezas: un generador o batería alojado habitualmente en el tórax y uno o dos cables que llegan al ventrículo derecho.

Médula ósea: tejido esponjoso que se encuentra en el centro de la mayoría de los tejidos. Produce los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas.

Nodo sinusal: también llamado nodo sinoauricular. Situado en la aurícula derecha, es el conjunto de células especializadas en la iniciación y generación del impulso eléctrico en cada latido cardíaco. Es el director de orquesta que marca el ritmo del corazón, ajustándose a las necesidades de cada momento.

Nodo sinusal: también llamado *nodo sinoauricular*. Situado en la aurícula derecha, es el conjunto de células especializadas en la iniciación y generación del impulso eléctrico en cada latido cardíaco. Es el *director de orquesta* que marca el ritmo del corazón, ajustándose a las necesidades de cada momento.

Ondas Q: ondas que aparecen en el ECG y representan el segmento necrosado o muerto de la pared cardíaca tras haber acontecido un infarto agudo de miocardio.

Órgano: cada una de las partes del cuerpo que posee una función.

Placa de ateroma: acúmulo de sustancia en la pared arterial que provoca una estrechez en la luz de la arteria y dificulta o impide el flujo sanguíneo.

Plaquetas: células sanguíneas sin núcleo que, al agregarse, forman unos acúmulos que contribuyen a coagular la sangre y evitar las hemorragias. Pueden agregarse de forma patológica obstruyendo o limitando la circulación de la sangre en los vasos.



Proteínas: sustancias del organismo, ricas en aminoácidos, que son fundamentales para las estructuras y para numerosas funciones. Son el componente más importante de los músculos.

Resucitación cardiopulmonar: maniobras y técnicas aplicadas con el fin de mantener las funciones vitales de la circulación de la sangre y de la ventilación pulmonar en los sujetos con tales funciones deprimidas o temporalmente interrumpidas.

Ritmo sinusal: ritmo normal del corazón. En ocasiones se cae en la redundancia de decir ritmo sinusal normal.

Rotura de placa: erosión o rotura en la superficie de una placa aterosclerótica que pone en contacto el interior de la placa con el torrente circulatorio, provocando inmediatamente la formación y el crecimiento de un trombo que puede llegar a ocluir de modo brusco y persistente la luz de la arteria afectada.

Segmento ST: porción del registro electrocardiográfico que representa parte de la repolarización de las fibras musculares cardíacas. Cuando se obstruye una arteria coronaria, la lesión isquémica que inmediatamente se produce en el miocardio provoca una característica elevación del segmento ST en el ECG, alteración clave en el reconocimiento precoz del infarto agudo de miocardio.

Shock cardiogénico: situación patológica en la que el corazón está gravemente dañado y es incapaz de bombear suficiente sangre para cubrir las necesidades del organismo.

Sistema nervioso autónomo: sistema que funciona con independencia de la voluntad y controla importantes funciones del organismo, como el ritmo del corazón, la contracción de las arterias, los movimientos del intestino o la sudoración.

Soplos: son sonidos anormales que se pueden escuchar por auscultación cardíaca. La sangre fluye silenciosamente mientras el flujo es uniforme, pero si golpea una obstrucción o pasa a través de un orificio estrecho, se crean turbulencias que pueden originar sonidos silbantes, denominados soplos. Las principales causas de los soplos son las alteraciones valvulares.



Trombolítico: medicamento que, administrado por vía intravenosa, rompe o disuelve los coágulos de sangre, ayudando a restablecer el flujo sanguíneo en la arteria coronaria obstruida.

Trombosis coronaria: formación de un trombo o coágulo en el interior de una arteria coronaria que puede llegar a obstruir de forma brusca el flujo sanguíneo, provocando un infarto del segmento de corazón irrigado por esa arteria coronaria afectada.

Venas varicosas: se originan cuando la presión venosa se mantiene elevada durante periodos prolongados de tiempo, lo que provoca un aumento del volumen de sangre, en las venas superficiales y una dilatación permanente de la pared que provoca a largo plazo una incompetencia valvular e insuficiencia venosa.

Ventrículos: cámaras inferiores del corazón situadas debajo de las aurículas. Son dos: derecho e izquierdo. Comunican con su aurícula correspondiente a través de sus respectivas válvulas (mitral izquierda y tricúspide derecha). Se encargan de bombear la sangre.

Vías de conducción: tejido del corazón especializado en transmitir la actividad eléctrica cardíaca a través de un determinado recorrido y en una dirección adecuada.



12.- REFERENCIAS

- Aguilar J., Garabitol R. (2008) Infarto agudo de miocardio. Rev Pacina Med Fam 5 (8) 102-114.
- Amezcua L., Springall R., Bajalil R. (2007) Proteína C Reactiva: aspectos cardiovasculares de de una proteína de fase aguda. Rev Cardiol Mex 77(1) 56-66.
- Aranceta, J., Foz, M., Gil, B., Jover, E., Mantilla, T., Millán, J., Monereo, S. y Arango J. (1997) Infarto agudo del miocardio. De la fisiopatología a la terapéutica moderna. Rev. Col. Anest. 25(1) 23-50.
- Argoncillo P., (2009) Anatomía del corazón . Libro de la salud cardiovascular. Hospital clínico de san carlos, 1(1) 112-136.
- Azcano C., (2009)El electrocardiograma. Libro de la salud cardiovascular. Hospital clínico de san carlos, 1(1), 550-582.
- Baños M., Rosado A., Escalante B.(2009) Sistema Renina Angiotensina y enfermedad isquémica del corazón. Salud en Tabasco 18(2) 64-70.
- Barrero, C. y Piombo, A. (2007). El paciente en la unidad coronaria. Buenos
- Black, S., Kushner, I. and Samols, D. (2004). C-reactive Protein. The Journal of Biological Chemistry, 279, 48487-48490.
- Borrás P., Gónzales A., Romero R., Campos F., Molina E., Valentina S. (2002) Estado inflamatorio en el angor inestable inestable e infato de miocardio sin elevación del segmento ST. Valor de la PCR. An. Med. 9 (6) 283-288.
- Burke, A. y Virmani, R. (2007). Fisiopatología del infarto agudo de miocardio. Revista de Medicina Clínica, 91, 553-572.
- Cachofeiro, V., De las Heras, N., Cediél, E., Vázquez, S., Sanz, D., Oubiña, M.P. y Lahera, V. (2002). Papel de la angiotensina II en el desarrollo aterosclerótico: efecto de su bloqueo. Hipertensión y riesgo cardiovascular, 19, 311-320.



- Castillo B., Campuzano A., Henández W., Trueba D., Salazar T., Cueto A. (2008) Diagnóstico del infarto: valor y limitaciones de la clínica y los complementarios. Rev Cub Med 7(3) 182-194.
- Coll-Muñoz Y, Valladares-Carvajal F, González-Rodríguez C, Falcón-Hernandez A, Pereira-Valdés E.(2011). Infarto agudo de miocardio. Guía de práctica clínica. Revista Finlay 1(1) 26-39.
- Contreras, F., Terán, L., Barreto, N., De la Parte, M., Simonovis, N. y Velasco, M. (2000). Aspectos funcionales del sistema renina angiotensina aldosterona y bloqueantes de los receptores AT1 de angiotensina II en hipertensión arterial. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, 19.
- Cuellas C., Pérez C., Nieto A., Gonzalo J., Fernández F. (2013) Investigación translacional en isquemia, infarto de miocardio y reperfusión. Rev Esp Cardiol 3(13) 57-63.
- De la Cruz, D.L., Calleja, J., Martínez, A., Morales, G., Pellicer, F. y Aguirre, L. (2011). Sección cervical del nervio vago y pérdida de peso en ratas. Archivos de Neurociencias México, 3, 136-139.
- Díaz, N., Bleeker, W., Yvonne, L., Rigter, G., Van Mierlo, G., Daha, M., & Hack, E. (2003). Rat C-reactive protein activates the autologous complement system. Journal of Immunology, 109, 564-571.
- Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de egresos hospitalarios por morbilidad en Instituciones Públicas, 2004-2007. [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud. Recuperado el 6 de julio de 2012 <http://www.sinais.salud.gob.mx>
- Domínguez O., Patiño D. (2008) Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. Química clínica 9(1) 457-478.
- Duran, M. (2008). Farmacología para fisioterapeutas. Madrid: Médica
- Enciso E., Arroyo J. (2011) Efecto antiinflamatorio y antioxidante de los flavinóides de las hojas de *Tungia rugosa* en modelo experimental de ratas. An Fac Med 72(4) 231-237.
- Enfermedades cardiovasculares.(s.f.). Recuperado el 4 de febrero del 2017 de http://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/
- Estadísticas de Mortalidad.(s.f.). Recuperado el 4 de febrero del 2017 de <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo125&s=est>
- Fernández A. (2009). Que es el infarto agudo al miocardio. Libro de la salud cardiovascular. Hospital clínico de san carlos, 1(1), 32-45.
- Fernández M. (2008). Marcadores de inflamación en enfermedades cardiovasculares. Medicina y laboratorio 14(11) 23-34.
- Filolla X., Molina R., Ballarta A. (2006) Estructura y función de las citocinas. Med Integral 39 (2) 663-670.



- Fishbein, M.C.mM.D., Macean, D.M.B. (1978). Experimental myocardial infarction in the rat. Am. J. Pathology, 90, 57-65.
- Flores J. (2002) Comportamiento de la proteína c-reactiva como marcador indirecto de isquemia cardiaca aguda. Rev Medicina 8(1) 225-232.
- Flores M., Barqueria S., Carrión C., Rojas C., Villapalma S., Olais G., Gónzales C. (2006) Concentraciones de PCR en adultos mexicanos: alta prevalencia de un factor de riesgo cardiovascular. Salud pública de México. 49(1) 348-360.
- Franco G.(2005) Electrocardiografía. Ed. Manual moderno.5 ed. Madrid España.
- García M. (2012) Marcadores biológicos: ¿Qué aportan los péptidos nutriuéticos? Hipertens Riesgo Vasc. 29(3) 57-62.
- García X., Kaski J. (1999). Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. Rev. Cardiol 52(2) 99-1,003.
- García, a., Jerjes, C., Martínez, C., Llamas, G., Cardona, E., Barragán, R., González, F., Sahagún, G. y Treviño, A. (2006). Guías clínicas para el manejo del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. Archivos de Cardiología de México, 76, 12-120.
- García, M. y Lorente, J.A. (2010). Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento T. Consideraciones fisiopatológicas y clínicas. Medisan, 14, 538-554.
- García, X. y Kaski, J.C. (1999). Cardiopatía isquémica: marcadores de
- Giffen, P.D., Turton, J., Andrews, C.M., Barret, P., Clarke, C.J., Fung, K., Munday, M., Roman, I., Smyth, R., Walshe, K. & York, M.J. (2003). Markers of experimental acute inflammation in the Wistar Han rat with particular reference to Haptoglobin and C-reactive protein. Arch. Toxicology, 77, 392-402.
- Guardiola R., Novoa A., Conde B., Estévez N., Lage M. (2005) Cardiopatía Isquémica en el nivel primario. Gaseta medica, 7(2), 35-47.
- Guibarra V., Lluilli Y.(2011) Proteínas de fase aguda. Rev Med 13 (1) 663-670.
- Heres F., Peix A., Ravelo R., Gonzales O. (2011) Proteína C reactiva Y la enfermedad arterial coronaria. Rev Cubana Cardiol 17(1) 69-80.
- Heres, F. y Peix, A. (2011). La proteína C reactiva como blanco terapéutico en la prevención cardiovascular: ¿ficción o realidad?. Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, 17, 39-46.
- Heres, F., Peix, A., Ravelo, R. y González, O. (2011). Proteína C reactiva y enfermedad arterial coronaria. Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, 17, 69-80.
- incidencia y mortalidad a 30 días posterior a trombólisis con estreptocinasa. inflamación y riesgo cardiovascular. Revista Española de Cardiología, 52, 990-1003.



- Kaski, J.C. (2000). Inflamación, infección y enfermedad coronaria: mitos y realidades. Conferencia Especial del XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Revista Española de Cardiología, 53, 1311-1317.
- Krögh, G. y Ocaranza, M.P. (2009). Disfunción ventricular post infarto: niveles de expresión de enzima convertidora de angiotensina I y homóloga. Revista Anacem, 3, 28-32.
- Lahera V., Garrido C. (2009) Anatomía y fisiología del cuerpo humano. Ed. Mc-Graw-Hill España. 145-220.
- Li, J.J., Fang, C., Chen, M., Chen, X. & Lee S. (2004). Activation of Nuclear Factor-B and correlation with elevated plasma C-reactive protein in patients with Unstable Angina. Heart, Lung and Circulation, 13, 173-178.
- Lima M., Carmelo J., Villalobos m., Torres C., Balladores N. (2010) Sistema Renina angiotensina y riesgo cardiometabólico. Rev Medicina 8(1) 223-240
- Lima, M., Nuccio, J.C., Villalobos, M., Torres, C. y Balladares, N. (2010). Sistema renina angiotensina y riesgo cardio-metabólico. Revisión. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 8, 3-10.
- López, A. y Macaya, C. (2009). Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos. Madrid: Fundación BBVA, pp. 259-266.
- López, J., Swedberg, K., McMurray, J., Tamargo, J., Maggioni, A., Dargie, H., Tendera, M., Waagstein, F., Kjekshus, J., Lechat, P. y Torp, C. (2004). Documento de consenso de expertos sobre el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la enfermedad cardiovascular. Revista Española de Cardiología, 57, 1213-1232.
- Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A., Portolés, A. (2008). Farmacología básica y clínica. Madrid: Médica Panamericana. pp. 394-402.
- Martínez S., Tecles F., Parra M., Cerón J.(2001) Proteínas de fase aguda: conceptos básicos y aplicaciones en medicina. An Vet. 17(7) 97-114.
- Moreno B. (2007). Dieta y riesgo cardiovascular: estudio Dorica. Madrid: Médica Panamericana. pp. 29-32
- Nunomura, W., Takakuwa, Y. y Higashi, T. (1994). Changes in serum concentration and mRNA level of rat C-reactive protein. Biochimica et Biophysica Acta, 1227, 74-78.
- O'Gara, P. (2002). Panel: tratamiento postinfarto inhibidores del Sistema Renina- Angiotensina-Aldosterona. Medwave [en línea]. Recuperado el 27 de mayo de 2013 de <http://www.medwave.cl/medios/cursos/archivospdf/ogara2marzo2002.pdf>
- Padró, T., Mendieta, C. y Badimon, L. (2005). Inflamación y arteriosclerosis. Revista Hipertensión, 22, 173-182. Panamericana. pp. 107-108.
- Ramírez, C., Martínez, G., Lozano, J., Olvera, A., Higuera, L., García, E., Guido, R. y Castrejón, I. (2007). Proteína C reactiva de alta afinidad como marcador inflamatorio. Revista Alergia México, 54, 7-13.



renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. Revista Mexicana de Cardiología, 19, 21-29.

Revista Mexicana de Patología Clínica, 48, 78-82.

- Román, P. y Lapetra, J. (2012). Marcadores biológicos en prevención primaria. Cardiocore, 47, 2-4.
- San M. (2013) Anatomía cardíaca: una manera integral de estudiar el corazón y los grandes vasos. 1 ed. Editorial Universidad de la plata, Buenos Aires, Argentina 115-136.
- Sánchez, P., Rodríguez, M., Villacorta, E., Albarrán, C., Cruz, I., Moreriras, J., Martín, F., Pabón, P., Fernández, F. y Martín, C. (2006). Cinética de la proteína C reactiva en las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo. Revista Española de Cardiología, 59, 441-447
- Santaló M., Guido J., Ordonez J. (2003) Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. Rev Ccardiol 7(1) 703-720.
- Santeliz, H., Romano, L., González, A. y Hernández, H. (2008). El sistema
- Sarmiento R., Blanco F., Parési C., Fandiño S., Gigerá G., Blanco R., Sgaper J., García A., Riccetelli M., Vidal L. (2009) Actividad inflamatoria en múltiples placas ateroscleróticas en pacientes fallecidos por infarto agudo de miocardio. Revista argentina de cardiología 77(2) 145-202.
- Serrano, M., Morte, S., Álvarez, V., Zugarramurdi, P. y Palacios, M. (2001). El proceso inflamatorio de la enfermedad cardiovascular: nuevos marcadores. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 24, 315-326.
- Tamargo J. (2010) Marcadores de los síndromes coronarios agudos. Monografía XXX. Real Academia Nacional de Farmacia 1(1). 313-368.
- Torres, M. (2001). Aplicación de la terapéutica farmacológica en el infarto agudo del miocardio. Archivos de Cardiología de México, 77, S215-S220.
- Tortora G., Derrickson B. (2013) Principios de anatomía y fisiología. 13 ed. Editorial Panamericana, Buenos Aires, Argentina. 556-634.
- Vallejo, G., Ledesma, J.A., Arriaga, R. (2001). Infarto agudo de miocardio,
- Villalobos y Romero (s.f.). Infarto agudo del miocardio Recuperado el 4 de febrero del 2017 de
[http://www.facmed.unam.mx/deptos/familiar/af8\(2\)/desde-el-micro-rev.html](http://www.facmed.unam.mx/deptos/familiar/af8(2)/desde-el-micro-rev.html)