



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE**

**RELACIÓN DE LAS NEUROTROFINAS CON EL  
REMODELAMIENTO CARDIACO EN PACIENTES CON  
INSUFICIENCIA CARDIACA SECUNDARIO A CARDIOPATÍA  
ISQUÉMICA**

**FOLIO COMITÉ INVESTIGACIÓN:  
127.2022**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:  
ANA KAREN GARRO ALMENDARO**

**ASESOR DE TESIS  
DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA**

**PROFESOR TITULAR DE CARDIOLOGÍA  
DR. ENRIQUE GÓMEZ ALVAREZ  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE**

Facultad de Medicina



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE  
2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología**

**Índice**

<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>7</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>13</b>
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>13</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>14</b>
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>14</b>
DISEÑO	14
POBLACIÓN	14
CÁLCULO DE LA MUESTRA	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	15
DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES	16
CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
Consentimiento informado.	19
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.	19
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	20
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	21
PERSPECTIVAS.	21
<b>RESULTADOS</b>	<b>23</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>27</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.</b>	<b>28</b>
<b>ANEXO</b>	<b>30</b>
AVISO DE PRIVACIDAD	33



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

### Cardiología

#### “Relación de las Neurotrofinas con el Remodelamiento Cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca secundario a Cardiopatía Isquémica.”

### RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es una inadecuada respuesta a la adecuada perfusión orgánica, siendo resultado de cualquier alteración estructural o funcional en el llenado ventricular o su eyección, caracterizándose por alteraciones dentro de la geometría cardíaca, que pueden tener una implicación directa sobre las vías de señalización en los procesos de migración, crecimiento, diferenciación y sobrevivencia celular a nivel cardiovascular, secundario a las vías de señalización de las neurotrofinas.

Nuestro objetivo fue relacionar los valores séricos de neurotrofinas (NGF, NT-3, BDNF Y GDNF), con el remodelamiento cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI conservada, secundario a cardiopatía isquémica

Se realizó un estudio observacional analítico, donde se realizó correlación entre los niveles séricos de neurotrofinas con los diferentes remodelados cardíacos en pacientes con insuficiencia cardíaca secundario a cardiopatía isquémica.

No se encontraron diferencias significativas entre los valores de neurotrofinas con los diversos grupos de remodelado cardíaco valorados por estudio ecocardiográfico.



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es definida como una inadecuada respuesta cardiaca de aportar sangre y sus nutrientes, a las necesidades del cuerpo, generando una inadecuada perfusión orgánica, indispensable para mantener las necesidades metabólicas basales y la viabilidad en los tejidos. (1, 5) Esta falla es resultado de cualquier alteración estructural o funcional en el llenado ventricular o su eyección. (2)

A nivel mundial, se reportan diversos valores de prevalencia poblacional general algunos la ubican en 1-3% y en adulto mayor de un 10% (1); en población americana mayor a 40 años se considera hasta un 20%, con una incidencia anual >650,000 casos nuevos, misma que aumenta con edad entre los 65 – 69 años de 20/1000 individuos y hasta 80/1000 en >85 años. (3)

La mortalidad a nivel mundial se encuentra entre un 25-50% a 5 años de diagnóstico (2), en el estudio ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study), prospectivo y epidemiológico, realizado en 4 comunidades de Estados Unidos, se evaluó desde 1985 hasta 2016 la historia natural de la aterosclerosis, la etiología de la misma y los diversos factores de riesgo cardiovascular, con mortalidad a los 30 días, 1 año y 5 años posteriores a una hospitalización por falla cardiaca en un 10.4%, 22% y 42.3% respectivamente, con una supervivencia reportada a partir de la escala NYHA (New York Heart Association), en grupo A (97%), B (96%), C (75%) y D (20%). (2, 4)

La hospitalización secundaria a falla cardiaca, se reporta mayor a 1 millón de forma anual, siendo estos pacientes de alto riesgo (25%), a presentar reingreso en menos de 1 mes, provocando un alto costo anual. (2)

El Global Burden Disease (GBD), programa de investigación global y regional sobre la mortalidad y discapacidad de las principales enfermedades, lesiones y factores de riesgo a nivel mundial, cuenta con un apartado para México, con la última actualización en 2016, reporta que la enfermedad isquémica cardiaca se encuentra en el primer lugar de las 10 causas de muerte a cualquier edad, manteniéndose en su puesto desde 2005, con un aumento en porcentaje del 67.7% (3), a la evaluación de las principales 10 causas de años de vida perdidos (Years of life lost [YLLs]), eleva puesto del 8 al 3 lugar con un aumento del 60.2% con respecto al 2005, (3) y dentro de la evaluación realizada a los diversos factores de riesgo asociados a mortalidad y discapacidad, que son valorados como la cantidad de años de vida ajustados por discapacidad (Disability-adjusted life years (DALYs), se encuentran los principales para la presencia de daño cardiaco, como la elevación en la prueba rápida de glucosa (aumento en porcentaje 2005 a 2016 del 60.6%), índice de masa corporal aumentado (61.5%), alcohol (25.5%), elevación en la presión sanguínea (65.9%), tabaquismo (28.7%) y dislipidemia (56.5%). (3)

Dentro de los factores de riesgo más importantes para la presencia de falla cardiaca, se encuentra la hipertensión arterial sistémica (HAS), obesidad, diabetes mellitus (DM), fibrilación auricular, dislipidemias, síndrome metabólico, enfermedad aterosclerótica, etc. (6)



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

La falla cardiaca es un síndrome clínico complejo, que resulta de la alteración estructural o funcional en el llenado ventricular o eyección, siendo el síntoma cardinal la disnea, que limita la tolerancia al ejercicio, retención hídrica que condiciona congestión pulmonar, esplácnica y edema periférico.

La presencia del síndrome clínico de falla cardiaca, permite su diagnóstico, esto a partir de los criterios de Framingham, requiriéndose de 2 criterios mayores ó 1 criterio mayor con 2 menores. (Cuadro 1) (6)

Cuadro 1. Criterios Frammingham	
Mayores	Menores
Disnea paroxística nocturna	Edema bilateral
Ortopnea	Tos nocturna
Elevación presión yugular (>16cmH <sub>2</sub> O)	Disnea de mínimo esfuerzo
Crepitantes	Hepatomegalia
Edema agudo pulmonar	Derrame pleural
Galope por S <sub>3</sub>	Taquicardia (>120lpm)
Cardiomegalia	
Pérdida de 4.5kg de peso con tratamiento para insuficiencia cardiaca	

La falla cardiaca posee diversas clasificaciones para la severidad, mismas que valoran la limitación funcional, inicialmente por la NYHA, que ocupa la intensidad de los síntomas a diferentes esfuerzos, siendo esta escala un predictor de mortalidad independiente. (Cuadro 2) (6, 1)

Cuadro 2. New York Association (NYHA)	
Clase	Valoración
Ninguna	
I	Sin limitación. La actividad física habitual no genera síntomas o falla cardiaca
II	Ligera limitación a la actividad física. Sin alteraciones en reposo, pero la actividad física habitual genera síntomas o falla cardiaca
III	Limitación marcada a la actividad física. Sin alteraciones en reposo, la actividad física moderada genera síntomas o falla cardiaca
IV	Incapacidad para cualquier actividad física. Síntomas presentes en reposo, cualquier actividad incrementa los síntomas.

La American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA), sugieren una clasificación a partir de las diferentes etapas de insuficiencia cardiaca. (Cuadro 3) (7)

Cuadro 3. ACCF/AHA Etapas falla cardiaca	
Clase	Valoración
A	Pacientes con alto riesgo para insuficiencia cardiaca sin cardiopatía estructural ni síntomas
B	Cardiopatía estructural asintomática
C	Cardiopatía estructural con síntomas de insuficiencia cardiaca
D	Insuficiencia cardiaca avanzada o refractaria a tratamiento



### Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

Existen diversas formas para clasificar a la insuficiencia cardiaca, dentro de las más comunes la divide en 2 clases: sistólica y diastólica, ambas no excluyentes con una coexistencia independiente de la fracción de eyección. (2) Dentro de esta clasificación, la sociedad española de cardiología (SEC) la subdivide a partir de las características clínicas del paciente en aguda y crónica. (Cuadro 4) (8)

Cuadro 4. Clasificación de IC aguda y manifestación clínica	
Aguda	Signos
IC aguda descompensada IC aguda hipertensiva	Edema periférico, elevación presión yugular venosa, edema pulmonar, hepatomegalia, ascitis, sobrecarga, caquexia
Edema agudo pulmonar	Estertores pulmonares, derrame pleural, taquicardia, taquipnea
Choque cardiogénico	Inadecuada perfusión periférica, presión sistólica <90mmHg, anuria u oliguria
IC aguda con gasto elevado	Elevación tensión arterial, hipertrofia ventrículo izquierdo, FEV conservada
IC aguda derecha	Disfunción ventricular derecha, presión yugular venosa elevada, edema periférico, hepatomegalia.

E inclusive dentro de las diversas clasificaciones realizadas, existe una a partir de la evolución de la insuficiencia cardiaca. (Cuadro 5). (8)

Cuadro 5. Clasificación por evolución insuficiencia cardiaca	
Tipo	Signos
IC Crónica	Antecedentes de datos clínicos de IC
IC Estable	IC bajo tratamiento sin descompensación en el último mes
IC Descompensada	Síntomas de IC a pesar de tratamiento médico
IC Aguda	Manifestación de IC por primera vez o reciente
IC Subaguda	IC que se presenta de forma gradual por daño estructural cardiaco de base
IC Congestiva	Presencia adicional de síntomas de congestión

En la actualidad la fracción de eyección ventricular (FEV), es importante dentro de la clasificación de la falla cardiaca, permitiendo identificar el pronóstico, respuesta terapéutica y comorbilidades, dividiendo a la población en FEV reducida (<40%), conservada o preservada (>50%) y limítrofe (41 – 49%). (2)

Sin embargo, aun cuando la mayor parte de las clasificaciones ocupadas y realizadas, se basan en la alteración sistólica, el daño cardiaco abarca la diástole, misma que al alterarse genera cuadros similares a la sistólica, la disfunción diastólica (DD), se describe como un grupo de pacientes en estado congestivo, caracterizado por una fracción de eyección normal (FEV), con una alteración en la relajación, distensibilidad ventricular y contracción auricular; generando una relajación lenta en la diástole temprana y una resistencia al llenado en la diástole final. (9).



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

### MARCO TEÓRICO

Los factores tróficos, son familias de polipéptidos clasificados según la similitud en sus aminoácidos y función, cada familia participa en los procesos de migración, crecimiento, diferenciación y sobrevivencia celular. Los factores que regulan en las células nerviosas se denominan neurotróficos, son proteínas que favorecen la supervivencia de las neuronas, esto a partir de su unión a receptores celulares p75 y TRK que estimulan la supervivencia, crecimiento, diferenciación y proliferación celular. (20)

Dentro de estos factores se encuentran: Familia de Neurotrofinas (Factor de Crecimiento Neuronal (NGF), Factor Neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), Neurotrofina 3 (NT3), Factor de crecimiento Nervioso derivado de la línea celular glial (GDNF), Neurotrofina 4/5 (NT4/5), Neurotrofina 6 [NT6], Neurotrofina 7(NT7), Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF), Familia de Factores Crecimiento Similar a la Insulina (IGF). (20)

El factor de crecimiento nervioso (NGF), es una proteína secretada por las células diana de una neurona, es crítico para la supervivencia y mantenimiento de las neuronas simpáticas y sensoriales, se activa a partir de la unión con el receptor de alta afinidad Tirocincinasa A (TrkA). (25)

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), se encuentra a nivel de sistema nervioso central y periférico, ayuda en la supervivencia de las neuronas, potencia el crecimiento, diferenciación neuronal y sinapsis. Activo en el hipocampo, corteza, cerebelo y área ventral tegmental. Permite la Neurogénesis. (24)

NNT1, es conocida también como Factor-3 estimulador de las células B (BSF-3) o Factor de las citoquinas (CLCF1), es una citocina perteneciente a la familia de IL6. Se encuentra en los ganglios linfáticos y bazo, compuesta por 225 aminoácidos y un peso de 22kDa.

NT3, tiene actividad dentro del sistema nervioso periférico y central, ayuda en la supervivencia, diferenciación neuronal y ayuda a potenciar el crecimiento y sinapsis. Tiene capacidad para activar los receptores tirosincinasa C (TrkC) y tirosincinasa B (TrkB). NT4, se expresa a partir del receptor de tirosincinasa B (TrkB).

El factor de crecimiento epidérmico (EGF), tiene funciones tróficas en diversas células, dentro de ellas las neuronales, durante el desarrollo del sistema nerviosos central, a partir de receptores con actividad tirosina cinasa actuando a partir de 3 vías metabólicas, MAPK, PI3K y Fosfolipasa C gamma (PLC-gamma).

El factor de crecimiento fibroblástico (FGF), son polipéptidos ligados a heparina involucrándose en procesos de crecimiento y sobrevivencia celular, a nivel neuronal, participando en la neurogénesis, en la regulación de la guía axónica y en la sinaptogénesis, esto a partir de 3 cascadas de transducción, MAPK, PI3K y PLC-gamma.

De forma general, las neurotrofinas actúan sobre 2 tipos de receptores: alta afinidad de tirosina cinasa (TrkA, TrkB y TrkC) y baja afinidad o receptor común (p75). Tras la interacción con los receptores de TrK se inicia la señalización por GTPasas Ras y Rap1,



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

que activan a la familia de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), involucradas en la sobrevivencia y diferenciación neuronal. Otra vía activada a partir del receptor de alta afinidad es la Proteína Fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3-K) que fosforila la proteína cinasa B (PKB) que se relaciona con la inactivación de proteínas apoptóticas. La activación del receptor de baja afinidad es regulada por péptidos precursores y su blanco es la vía apoptótica. (25)

El factor de crecimiento epidérmico interactúa con 4 tipos de receptores con actividad tirosina cinasa, activando 3 vías metabólicas: MAPK, PI3-K y Fosfolipasa C – gamma (PLC-gamma). El factor de crecimiento fibroblástico es un conjunto de polipéptidos ligados a heparina y están involucrados en procesos de crecimiento y sobrevivencia, a nivel neuronal se asocian a procesos como neurogénesis, regulación axónica y la sinaptogénesis. (25) Los factores de crecimiento similares a la Insulina (IGF-I e IGF-II), se asocia a los procesos de crecimiento, sobrevivencia y diferenciación neuronal. IGF-I se expresa principalmente en el desarrollo del sistema nervioso a través del receptor de Insulina, permite la activación de MAPK y PI3-K, participando en mecanismos antiapoptóticos y promueve la neurogénesis.

El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y sistemas antioxidantes. Las moléculas que comprenden las ROS son oxígeno atómico, ozono, oxígeno singulete, superóxido, peróxido de hidrógeno, peroxinitrito y el radical hidroxilo. Estas activan las vías de señalización intracelular como MAPK, PI3-K, PLC-gamma, JNK y JAK. Este estrés puede producir daño a las macromoléculas (ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos), así como a nivel celular regular la sobrevivencia o muerte neuronal. (20, 23, 24)

Los factores neurotróficos contrarrestan al estrés oxidativo. El NGF suprime la formación de radicales libres a partir de MAPK, la concentración de BDNF disminuye por el estrés oxidativo que causa una dieta alta en grasas saturadas y BDNF aumenta cuando se realiza ejercicio disminuyendo concentraciones de radicales libres, generando una disminución en la memoria espacial. BDNF, NT3 y NT4/5 tiene efectos protectores sobre la muerte neuronal inducida por estrés oxidativo activando las vías MAPK y PI3-K. NGF promueve la sobrevivencia celular a través de la regulación del factor de transcripción de la proteína ligada al elemento de respuesta AMPc (CREB) ante el estrés oxidativo por ROS. (20)

ROS pueden inducir a la activación de receptores pertenecientes a factores de crecimiento. Los factores de crecimiento son capaces de activar vías que llevan a la producción de ROS. Algunos ejemplos son: EGF que puede activar a la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) que puede generar altos niveles del radical de óxido nítrico. EGF y PDGF pueden generar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Las cascadas de señalización MAPK y PI3-K pueden ser activadas tanto por ROS como por factores de crecimiento y pueden promover la sobrevivencia o muerte celular. (20)

El estudio de las neurotrofinas desde 1960 hasta la actualidad, se ha diversificado, se han encontrado asociaciones con alteraciones a nivel cardiovascular, estos estudios abarcan desde modelos animales hasta en humano, descubriéndose un papel regulador celular en patología cardíaca. Dentro de los estudios realizados en modelo murino, “Identification of an essential noneuronal function of neurotrophin 3 in mammalian cardiac development”, Michael J. Donovan et al; demostraron que NT3, era esencial para el desarrollo cardíaco,



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

realizando un modelo knockout para NT3 y su receptor TrkC, evidenciaron alteraciones en la anatomía cardíaca en aurículas, ventrículos y tractos de salida, secundario a alteraciones en la supervivencia ó migración neuronal cardíaca, demostrando que las neurotrofinas (NT3), eran indispensables para el adecuado desarrollo cardíaco; sin embargo, persistía la duda en si el corazón solo funcionaba como blanco para las neurotrofinas o si estas podían ser sintetizadas y utilizadas (expresión receptores Trk), por el miocardio, en el estudio, posteriormente a partir de “A novel cardiac hypertrophic factor, neurotrophin-3  $\zeta$ , is paradoxically downregulated in cardiac hypertrophy”m Haruko Kawaguchi-Manabe et al; demostraron en cultivo celular que no solo NT3, podía funcionar como regulador en la proliferación y diferenciación celular, sino que presentaba en modelos de hipertensión (infusión de endotelina), esta neurotrofina permite la activación de vías en MAPK, que de forma normal, permiten la supervivencia celular e hipertrofia miocárdica, pero en modelos enfermos esta se autorregula a la baja, como probable efecto protector. Estudios posteriores, “Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects Against Cardiac Dysfunction After Myocardial Infarction via a Central Nervous System-Mediated Pathway”, Sho Okada et al; demostraron en modelo murino knockout para BDNF, con modelo para IAM y lesión nerviosa cardíaca con capsaicina, demostraron a partir de PCR, que la neurotrofina presentaba secreción en tejido miocárdico a parte del neuronal, y que cuando esta se encuentra alterada, permite una mayor fibrosis miocárdica, con alteraciones en la función ventricular tanto en diástole como en sístole, lo que nos habla de la importancia de esta neurotrofina (BDNF), en el proceso de remodelación cardíaca posterior a evento de lesión, así como de la presencia de receptores y secreción como regulador por el tejido miocárdico, otros estudios que respaldan lo previo, son “Sympathetic hyperinnervation and inflammatory cell NGF synthesis following myocardial infarction in rats”, Wohaib Hasa et al; genera un modelo murino de IAM, tras la ligadura de la arteria izquierda coronaria, con posterior estudio histopatológico del corazón lesionado, enfocándose principalmente en la zona infartada y peri-infarto, encontrando una hiperinnervación simpática, posterior al evento en la zona de peri-infarto, asociado a valores elevados de NGF, corroborada a partir de PCR, y “Regulation of cardiac innervation and function via the p75 neurotrophin receptor”, Beth et al; modelo animal donde se observa la relación de NGF y p75 en el desarrollo adecuado de la innervación del sistema simpático en corazón. Se han asociado de igual forma con efectos proangiogénicos, descritos previamente en las vías de señalización que desencadenan, donde “Soluble ST2 is Regulated by p75 Neurotrophin Receptor and Predicts Mortality in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia”, Fuzhong et al; realizado en modelo humano, vinculan la presencia de NGF como un factor autocrino proangiogénico, regulando la isquemia a partir de TrKA, para la formación de nuevos capilares musculares. No solo se han asociado con efectos angiogénicos, sino que también en presencia de hipertensión, “Deficits in LTP and recognition memory in the genetically hypertensive rat are associated with decreased expression of neurotrophics factors and ther receptors in the dentate gyrus”. Amy et al; en modelo murino, se determino, que la hipertensión condiciona una disminución en los valores séricos de NGF y BDNF, así como en sus receptores.

Entonces a partir de estos diversos estudios realizados, se permite decir que el corazón secreta y utiliza tanto receptores como neurotrofinas, dentro de su mecanismo regulador para la presencia de eventos adversos a nivel cardiovascular, sin embargo no se sabía si en población animal humano, un estudio “Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes”, Luigi Manni et al; vigila una diferencia entre las neurotrofinas encontradas en un evento agudo a tejido miocárdico, secundario a



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

ateroesclerosis con algún síndrome coronario agudo (STEMI, NSTEMI, Angina inestable, etc), encontrándose que los valores de NGF y BDNF estaban disminuidos, siendo abordadas no solo en patología aguda, sino también en crónica, con el estudio “Reduced Myocardial Nerve Growth Factor Expression in Human and Experimental Heart Failure”, David M. Kaye et al; se ocupa doble modelo animal no humano y animal humano, para falla cardiaca, donde se encontró que aquellos con falla, tiene una alteración en innervación simpática, lo que permite inferir que NGF es crucial para una innervación simpática miocárdica.

En síntesis es a partir de estos estudios, donde se otorga presencia a las neurotrofinas como probables factores etiológicos para la presencia de lesión cardiaca, así como en corazón sano, como regulador en su proliferación y supervivencia.

Estudio	Metodología	Resultado
<p><b>“Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes”</b> Luigi Manni et al. International Journal of Cardiology 102 (2005) 169-171</p>	<p>Comparación Sano vs SCA SCA:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• STEMI</li> <li>• NSTEMI</li> <li>• Angina Inestable</li> </ul> </p>	<p>Neurotrofinas presentan un papel importante en la aterosclerosis Valores NGF y BDNF se encuentra disminuidos en SCA</p>
<p><b>“Sympathetic hyperinnervation and inflammatory cell NGF synthesis following myocardial infarction in rats”</b> Wohaib Hasa et al. Brain Research 1124 (2006) 142 - 154</p>	<p>Modelo Murino – IAM Ligado arteria izquierda coronaria Histología ventricular 1-28 días Zona infartada y peri-infarto</p>	<p>Hiperinnervación simpática posterior a IAM en Zona peri-infarto Asociada a valores elevados NGF Elevación condicionada por macrófagos</p>
<p><b>“A novel cardiac hypertrophic factor, neurotrophin-3 <math>\zeta</math>, is paradoxically downregulated in cardiac hypertrophy”</b> Haruko Kawaguchi-Manabe et al. Life Sciences 81 (2007) 385-392</p>	<p>Modelo Murino Cultivo celular Modelo Hipertensión con Endotelina</p>	<p>NT-3 activa vías MAPK NT-3 se asocia con hipertrofia miocárdica Regulación negativa de NT-3 en modelo hipertensión con Endotelina</p>
<p><b>“Deficits in LTP and recognition memory in the genetically hypertensive rat are associated with decreased expression of neurothrophics factors and their receptors in the dentate gyrus”</b> Amy et al. Behavioural Brain Research 2009.</p>	<p>Modelo Murino</p>	<p>La hipertensión arterial condiciona una <b>disminución en los valores séricos de NGF y BDNF</b>, así como en los receptores TrK A y B.</p>



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología

Estudio	Metodología	Resultado
<p><b>“Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects Against Cardiac Dysfunction After Myocardial Infarction via a Central Nervous System-Mediated Pathway”</b></p> <p>Sho Okada et al.</p> <p>Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012;32:1902-1909</p>	<p>Modelo Murino.</p> <p>BDNF knockout mice – IAM</p> <p>Lesión vía nerviosa cardiaca con Capsaicina</p>	<p>BDNF cardiaco disminuye en IAM</p> <p>BDNF neuronal aumenta en IAM</p> <p>Knockout presenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosis miocárdica</li> <li>• LVDd aumentada</li> <li>• LVFEV disminuida</li> </ul>
<p><b>“Identification of an essential noneuronal function of neurotrophin 3 in mammalian cardiac development”</b></p> <p>Michael J. Donovan et al.</p> <p>Nature Genetics Volume 14 october 1996</p>	<p>Modelo Murino</p> <p>Knockout NT-3<sup>-/-</sup></p> <p>Cortes histológicos</p>	<p>NT-3 esencial para el desarrollo cardiaco</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aurículas, Ventriculos y tractos de salida</li> <li>• Alteraciones en la supervivencia o migración neuronal cardiaca</li> <li>• Alteración en la innervación simpática</li> </ul>
<p><b>“Reduced Myocardial Nerve Growth Factor Expression in Human and Experimental Heart Failure”</b></p> <p>David M. Kaye et al.</p> <p>Circ Res. 2000;86:e80-e84</p>	<p>Modelo Murino / Humano</p> <p>Modelo de Falla Cardiaca</p> <p>Muestra sanguínea arterial y coronaria</p> <p>Valoración ECOT</p>	<p>Concentración NGF / TrKA disminuida en Falla Cardiaca</p> <p>Falla Cardiaca presenta alteración en innervación simpática</p> <p>NE regula expresión NGF</p> <p>NGF crucial en innervación simpática miocárdica</p> <p>ECOT:</p>



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumenta presión final diástole ventricular izquierda</li> </ul>
--	--	--

Autores	Metodología	Resultado
<p><b>“Regulation of cardiac innervation and function via the p75 neurotrophin receptor”</b></p> <p>Beth et al.</p> <p>Auton Neurosci 2008.</p>	<p>Modelo Animal</p>	<p>NGF y p75 se ven implicados en el <b>desarrollo adecuado de la innervación del sistema nervioso simpático</b> en corazón.</p>
<p><b>“Loss of cardiac sympathetic neurotransmitters in heart failure and NE infusion is associated with reducen NGF”</b></p>	<p>Modelo Animal (Perro)</p>	<p>La presencia de insuficiencia cardiaca condiciona una <b>disminución en los valores séricos de NGF y TrK A</b>, condicionando una disminución en los neurotransmisores simpáticos en las terminaciones aferentes nerviosas cardiacas.</p>
<p><b>“Soluble ST2 is Regulated by p75 Neurotrophin Receptor and Predicts Mortality in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia”</b></p> <p>Fuzhong et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002. Caporali et. al.</p>	<p>Modelo Humano</p>	<p><b>NGF es un factor autocrino proangiogénico</b> que regula la isquemia a partir del receptor TrKA, promoviendo la formación de nuevos capilares musculares.</p>



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia cardiaca en México se considera como la primera causa de muerte y la tercera causa de incapacidad, secundarias a una alta prevalencia en enfermedad isquémica cardiaca de hasta un 67.7%, reportados por el último GBD del 2016.

Se sabe que las Neurotrofinas presentan vías de señalización asociadas a la supervivencia y muerte celular, se han vinculado innervación simpática y parasimpática, con el estado proinflamatorio presente en la disfunción endotelial (ateroesclerosis) y con la hipertrofia a nivel cardiaco

Sin embargo no se sabe si la alteración en las concentraciones séricas de neurotrofinas se relacionan con el remodelamiento cardiaco, por lo que se realiza la siguiente pregunta de investigación.

### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los niveles de Neurotrofinas se relacionan con el remodelamiento cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca secundario a cardiopatía isquémica?

### JUSTIFICACIÓN

Las Neurotrofinas se han asociado a la supervivencia, muerte y proliferación celular, con el estado proinflamatorio, disfunción endotelial; estudios los han correlacionado la aterosclerosis vascular, con la hiper innervación cardiaca secundario a eventos de cardiopatía isquémica y a remodelamiento fibrótico, así como en vías de señalización para la supervivencia miocárdica, perfilándolos como parte del sustrato fisiopatológico en el remodelamiento presente en la disfunción sistólica/diastólica del paciente con cardiopatía isquémica, convirtiéndolo en un probable marcador de severidad.

### HIPÓTESIS

Ho

Los valores séricos de Neurotrofinas (NGF, NT-3, BDNF Y GDNF), no presentan una relación fuerte ( $r > 0.5$ ) positiva con el remodelamiento cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca, secundario a cardiopatía isquémica

Ha

Los valores séricos de Neurotrofinas (NGF, NT-3, BDNF Y GDNF), presentan una relación fuerte ( $r > 0.5$ ) positiva con el remodelamiento cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca con FEV conservada, secundario a cardiopatía isquémica



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

### OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación de las neurotrofinas (BDNF, NT-3 y NGF), con el remodelamiento cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca, secundario a cardiopatía isquémica

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar la FEVI de los pacientes con ICC secundaria a cardiopatía isquémica

Determinar las concentraciones séricas de las neurotrofinas (BDNF, NT-3 y NGF)

### METODOLOGÍA

#### DISEÑO

##### *Tipo de Estudio*

- Transversal
- Observacional
- Analítico
- Correlacional

### POBLACIÓN

Pacientes con fracción de eyección ventricular disminuida secundario a Cardiopatía Isquémica

### CÁLCULO DE LA MUESTRA

#### *Fórmula por prevalencias*

$$n = \frac{(Z \text{ alfa}2)^2 (p (1-p))}{(d)^2}$$

$$n = (1.96)^2 [0.677 (1 - 0.677)] / (0.15)^2$$

$$n = (3.84) (0.218) / (0.0225)$$

$$n = (0.839) / (0.0225)$$

$$n = 38$$



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Prueba para distribución de las variables cuantitativas de la población a partir de Shapiro Wilk.

Análisis descriptivo a las características demográficas a partir de medidas de tendencia central (Media, Mediana), y dispersión (Desviación estándar, rango, percentiles) y variables cualitativas mediante valores absolutos (n y porcentaje)

Análisis inferencial se realizará a partir de correlación en variables cuantitativas (Pearson ó Spearman), diferencia de medias (t student ó U Mann Whitney), más de 2 grupos (ANOVA ó Kruskal Wallis), y para variable cualitativa chi cuadrada. Análisis multivariable para evaluar la influencia de confusores potenciales.

Se considerará estadísticamente significativo con valor  $p < 0.05$

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

#### *Criterios de Inclusión*

- Ambos sexos
- Edad entre 30 años y 60 años
- Paciente con Hipertensión Arterial Sistémica
- Paciente con insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada
- Paciente con Cardiopatía isquémica crónica

#### *Criterios de exclusión*

- Paciente con Enfermedades Crónico Degenerativas (Enfermedad Renal Crónica, Diabetes Mellitus, Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, Insuficiencia Hepática, Sepsis)
- Paciente con Enfermedades Autoinmunes
- Paciente con Infarto Agudo a Miocardio reciente
- Fracción de Eyección Ventricular menor a 40%
- Mala ventana para realizarse Ecocardiograma

#### *Criterios de eliminación*

- No acepte continuar con el estudio
- Información incompleta para el estudio
- Muestra inadecuada para su procesamiento



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología

DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Método de Medición	Unidad	Naturaleza a Variable
<b>Factor de crecimiento nervioso (NGF)</b> (Independiente)	Familia de Polipéptidos asociados a supervivencia celular	ELISA en suero del Factor nervioso de crecimiento humano beta (Hu NGFβ)	ELISA	pg/Dl	Cuantitativa Continua
<b>Neurotrofina 3 (NT3)</b> (Independiente)	Familia de Polipéptidos asociados a supervivencia celular	ELISA en suero de LA Neurotrofina 3 (NT-3) recombinante	ELISA	ng/Dl	Cuantitativa Continua
<b>Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF)</b>	Familia de Polipéptidos asociados a supervivencia celular	Humn BDNF ELISA Kit	ELISA	ng/Dl	Cuantitativa Continua
<b>Factores de Riesgo Cardiovascular</b> (Antecedente)	Valoración integral del paciente a partir del interrogatorio	Características Demográficas Hipertensión Arterial Diabetes Mellitus Dislipidemia	Historia Clínica (Edad y Sexo) Tensión Arterial (>130/90mmHg) HbA1c >6.5% Tg >150mg/Dl, HDL masculino <40mg/Dl, femenino <50mg/Dl	Años, Femenino, Masculino Si – No Si – No Si – No	Cualitativo Nominal Cuantitativo Continuo-Discreto
<b>Cardiopatía isquémica</b> (Antecedente)	Alteración cardíaca secundario a un desequilibrio entre el flujo sanguíneo coronario y el requerimiento cardíaco	Alteración cardíaca secundario a un desequilibrio entre el flujo sanguíneo coronario y el requerimiento cardíaco	Lesiones angiográficas por cateterismo cardíaco ECO Dobutamina Gamagrafía Cardíaca	Si No	Cualitativa Norminal



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE**  
**Cardiología**

<b>Índice de Masa Ventricular Izquierda</b>	Cuantificación del espesor ventricular	<135 >135	ECOTT	g/m <sup>2</sup>	Cuantitativa Continua
<b>Grosor Parietal Relativo</b>	GPR=2xGdPP/Dd VI	>0.45 <0.45	ECOTT	índice	Cuantitativa Continua
<b>Remodelado</b>	Cambios en tamaño, forma y función cardíaca.	Grosor Parietal Relativo Índice Masa Ventricular Izquierda	ECOTT	Concéntrico  HVI Concéntrica  HVI Excéntrica  VI Normal	Cualitativa Nominal



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

### ASPECTOS ÉTICOS.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se ajusta a lo establecido en la Declaración de Helsinki, promulgado por la Asociación Médica Mundial (AMM), como los acuerdos para los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, siendo deber del médico promover y velar por la salud y bienestar de los pacientes, siendo necesario el progreso de la medicina en base a la investigación con inclusión de seres humanos, bajo el objetivo principal de comprender la causa, evolución y efectos de las neurotrofinas sobre la severidad en el remodelamiento cardiaco, intervención realizada en nuestro protocolo. (Párrafos 1-6 Helsinki)

Esta investigación esta sujeta a normas éticas para asegurar y promover el respeto a todo sujeto de investigación, siendo la primicia del proyecto el bienestar del paciente, y deber del médico o profesional de salud, el proteger la vida, salud, dignidad, integridad, y confidencialidad de la información obtenida, considerando las normas y estándares éticos legales y jurídicos del país así como las normas internacionales vigentes. (Párrafos 7-10 Helsinki)

Para fines de esta investigación se grupo de pacientes con cardiopatía isquémica, por lo que serán supervisados por un profesional de salud competente y calificado, siendo el investigador principal, los pacientes serán involucrados en el proceso de investigación al proporcionarles los resultados de sus estudios y su interpretación. (Párrafos 12, 14, 15 Helsinki)

Los riesgos encontrados en esta investigación no son mayores al mínimo, siendo los principales: (Párrafos 16-18 Helsinki)

1. Toma de muestra sanguínea – Hematoma en región de punción, lesión vascular, punción no intencionada arterial o nervio
2. Estudio Ecocardiográfico – Hematoma en región torácica por transductor
3. Recolección de datos – Uso posterior de base de datos, inferencia de datos personales a partir de los expuestos
4. Transporte de material biológico – Pérdida de las muestras, inadecuado almacenaje

Medidas para reducir riesgos documentados en investigación:

1. La toma de muestra será realizada por profesional de salud que cuenta con la suficiente experiencia clínica para la intervención, así como para identificar datos de probable lesión vascular o nervio
2. El estudio ecocardiográfico será realizado por profesional de salud especializado (Cardiológico Ecocardiografista), que vigilará no se realizarán lesiones durante el procedimiento
3. Los datos recolectados serán almacenados en una base datos que solo tendrá acceso el investigador principal, en caso de requerirse contactar de nuevo a los sujetos de investigación, dicha base se dividirá en una subsecuente donde solo se colocaran los datos de relevancia para el proceso de análisis estadístico de la investigación. Todo paciente incluido en el estudio contará con previo consentimiento informado para el uso de su información en el protocolo actual, así como posteriores y para la toma de los estudios a realizar. (Párrafos 24-32 Helsinki)



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

4. La muestra será tomada y registrada siguiendo las acciones esenciales para la seguridad del paciente (1. Identificación correcta del paciente, 4. Seguridad en los procedimientos y 5. Reducción del riesgo de infecciones asociadas a la atención de salud), posteriormente será alicuotada y resguardada en mismo Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

Los beneficios obtenidos por el paciente al ingresar a la investigación son:

- Estudio ecocardiográfico necesario para su patología de base, con su posterior interpretación y manejo

El presente proyecto se basa en una amplia bibliografía científica que justifica la fisiopatología y cita diversos estudios realizados en modelo humano y animal, similares al presente. Ninguno de los investigadores integrados a esta investigación cuenta con algún conflicto de interés, siendo el financiamiento de forma particular, el estímulo para el sujeto de investigación se considerará de tipo informativo y aquellas personas que presenten alguna complicación o daño asociado al estudio, podrá ser atendida en la institución al ser pacientes derechohabientes del ISSSTE. (Párrafos 21 y 22 Helsinki)

EL proyecto se someterá a los comités de ética de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y se esperará a su valoración para posteriormente iniciar con la recolección de los sujetos de investigación. (Párrafos 23, 24 Helsinki)

El proyecto se ajusta a las normas éticas institucionales y los Comités de Ética pertinentes, en acuerdo con la Ley General de Salud, particularmente en su artículo 17 del en materia de Investigación, considerándose un estudio de riesgo mínimo. La toma de muestras sanguíneas se realizará en apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. En todo caso se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, y se buscará limitar la probabilidad de que el sujeto de sufra algún daño como consecuencia del estudio.

Las muestras biológicas adquiridas serán adecuadamente identificadas, contenidas y almacenadas durante un periodo máximo de 1 año. Su análisis y determinaciones se realizarán de acuerdo a las buenas prácticas de laboratorio. Posteriormente se tratarán y se eliminarán en bolsas apropiadas para su disposición. Para cumplir con lo establecido en las disposiciones de la fracción 6 de la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 Residuos Biológico-Infecciosos. Todos los participantes leerán, entenderán y firmarán un consentimiento informado. (Anexo 1. Consentimiento Informado)

### **Consentimiento informado.**

En anexo 1.

### **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.**

Este proyecto que se propone se encuentra basado en información científica publicada en la literatura médica nacional e internacional. La toma de muestras sanguíneas se realizará



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

en apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, respetando aspectos de tomar las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Las siguientes acciones forman parte del procedimiento estandarizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del CMN 20 de noviembre, las cuales se realizan en todos los pacientes, independientemente de su participación en la investigación que se propone.

La obtención de una muestra sanguínea se realizará mediante punción con aguja hipodérmica y jeringa de 10ml en la vena cefálica o basílica de cualquiera de los miembros torácicos, la muestra se verterá directamente en tubo estéril con anticoagulante EDTA y se mantendrá a 4° c hasta su uso con los reactivos mencionados en material y métodos. Posterior a la muestra se mantendrá digitopresión en el sitio de punción hasta obtener un coagulo. Las complicaciones esperadas para este procedimiento son de riesgo mínimo, solo podrán presentar un dolor que siempre es bien tolerado por el paciente y la posibilidad de un hematoma en grado leve desaparece en un término de días.

El personal médico que realiza este procedimiento utiliza protección con bata y guantes esterilizados de látex

### RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Eco cardiógrafo equipo Phillips EPIQ 7, transductor Purewave.

Material de oficina

Espectrofotómetro

Elisa Kits NGF y NT3 ThermoFisher

ICAM I Human ELISA Kit ThermoFisher

Human nitric oxides synthase (NOS) ELISA KIT



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Meses	Protocolo	Comité Bioética	Muestra	Análisis	Tesis
Agosto 2021	X				
Septiembre 2021	X				
Octubre 2021	X				
Noviembre 2021	X				
Diciembre 2021	X				
Enero 2022	X				
Febrero 2022	X				
Marzo 2022		X			
Abril 2022		X			
Mayo 2022			X		
Junio 2022			X		
Julio 2022			X		
Agosto				X	
Septiembre					X

**RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES**

Tesis para optar a subespecialización de Cardiología en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

**APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.**

Identificar la mejoría clínica del paciente con Cardiopatía Isquémica.

**PERSPECTIVAS.**

Los resultados del estudio servirán de base para la búsqueda del valor pronóstico, así como nuevas rutas terapéuticas en Falla Cardíaca



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología**

DIFUSIÓN.

Nombre del Fondo	No aplica
Nombre del Laboratorio	No aplica
Nombre de la Institución u Organismo	ISSSTE (Instituto de Seguridad Social de los Trabajadores al Servicio del Estado)



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología**

**RESULTADOS**

Se obtuvieron un total de 17 pacientes, con diagnóstico de cardiopatía isquémica, siendo de sexo predominantemente masculino 82%, con mediana de edad 66 años, presentando como factores de riesgo diabetes tipo 2 e hipertensión arterial en un 82%. [Cuadro 1]

Cuadro 1. Características Población

Variable	Valor
Sexo	
• Femenino	3 (17.6)
• Masculino	14 (82.4)
Edad	66 (58.5 – 71.5)
Tensión Arterial Sistólica	125 (101.5 – 131.5)
Tensión Arterial Diastólica	74 (62 – 80)
Peso	75 (63.5 – 84.5)
Talla	165 (160.5 – 171.5)
Diabetes Tipo 2	14 (82.4)
Hipertensión Arterial	14 (82.4)
Cardiopatía Isquémica	17 (100)

Dentro de las principales características de la cardiopatía isquémica, la principal lesión coronaria, se encontró en la descendente anterior 94%, seguida de la coronaria derecha en un 58%, bajo tratamiento de revascularización principalmente de tipo percutánea 94%, ameritando de forma promedio 2 stents por paciente. [Cuadro 2]

Cuadro 2. Características Cardiopatía Isquémica

Variables	Valor
Lesiones Coronarias	
• Tronco Coronario Izquierdo	2 (11.8)
• Descendente Anterior	16 (94.1)
• Circunfleja	9 (52.9)
• Coronaria Derecha	10 (58.8)
Revascularización	
• Quirúrgica	1 (5.9)
• Percutánea	16 (94.1)
Stents	2 (1.2 – 3)

A las características bioquímicas, se encontraban bajo metas en valores de glucosa con una mediana de 103, y en HbA1c con mediana de 7.3, sin alteraciones en la función renal, sin alteraciones en la biometría hemática, al perfil lipídico, se encontraban en metas de LDL, HDL y triglicéridos. [Cuadro 3]

Cuadro 3. Características Bioquímicas

Variable	Valor
Leucocitos	10.4 (7.6 – 10.6)
Neutrófilos	6 (3.4 – 6)
Linfocitos	3.6 (2.4 – 3.8)



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología**

Hemoglobina	14.8 (12.6 – 16.1)
Plaquetas	241 (179.5 – 264)
Glucosa	103 (82 – 115)
Creatinina	0.8 (0.7 – 0.9)
LDL	59 (34 – 84)
HDL	36 (32 – 43)
Triglicéridos	134 (87.5 – 150)
HbA1c	7.2 (6.8 – 9.6)
NT-ProBNP	388 (251 – 6413)

A las principales características ecocardiográficas, se encontraba con diversos grados de disfunción diastólica así como sistólica, por valores en strain disminuidos con mediana a -14.9, la principal geometría ventricular fue el remodelado concéntrico en un 35%, seguido por tipo normal en un 29%. [Cuadro 4]

**Cuadro 4. Características Ecocardiográficas**

Variable	Valor
Relación E/A	0.85 (0.76 – 1.09)
Volumen Auricular Indexada	26.3 (21 – 34.2)
Velocidad Regurgitación Tricuspídea	2.5 (2.3 – 2.7)
Tiempo Desaceleración	214.5 (178 – 258.5)
Fracción Acortamiento	30.5 (20 – 37.2)
Strain 4 cámaras	-12.8 (-18.7 – -8.9)
Strain 3 cámaras	-15.3 (-19.7 – -10.1)
Strain 2 cámaras	-14.9 (-16.4 – -9.7)
Strain Longitudinal Global	-14.9 (-18.3 – -9.9)
Índice Masa Ventricular	80 (73.5 – 105.5)
Grosor Parietal Relativo	0.35 (0.25 – 0.46)
Geometría Ventricular	
• Normal	5 (29.4)
• Remodelado Concéntrico	6 (35.3)
• Hipertrofia Concéntrica	4 (23.5)
• Hipertrofia Excéntrica	2 (11.8)

**Cuadro 5. Valores Neurotrofinas**

VARIABLES	Valor
BDNF	0.28 (0.25 – 0.39)
GDNF	58.6 (55.5 – 100.1)
NGF	170.5 (125.8 – 279.9)
NT3	3.1 (2.6 – 3.7)

Al análisis de correlación con las neurotrofinas, se encontró que solo el valor de triglicéridos y BDNF, presentó una correlación de 0.55 con valor p 0.04. [Cuadro 5]

**Cuadro 5. Correlación Neurotrofinas y Laboratorios**

VARIABLES	LDL	HDL	TG	HbA1c	BNP
-----------	-----	-----	----	-------	-----



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

### Cardiología

BDNF	-0.01 (0.9)	0.1 (0.6)	<b>0.55</b> <b>(0.04)</b>	-0.1 (0.6)	-0.3 (0.4)
GDNF	-0.08 (0.7)	0.1 (0.1)	-0.2 (0.4)	0.3 (0.2)	-0.3 (0.3)
NGF	-0.03 (0.9)	0.3 (0.1)	-0.03 (0.8)	0.3 (0.2)	0.2 (0.6)
NT3	-0.1 (0.6)	-0.08 (0.9)	-0.4 (0.1)	0.3 (0.2)	-0.4 (0.2)

Al análisis de correlación con neurotrofinas y valores ecocardiográficos, se encontró de forma significativa, la LAVI en GDNF (r 0.4 p 0.04) y NT3 (r 0.5 p 0.03), así como en el valor de SLG y NGF (r -0.5 p 0.02). [Cuadro 6]

Cuadro 6. Correlación Neurotrofinas y Ecocardiograma

Variables	Rel E/A	LAVI	VRT	TDE	FEVI	SLG	IMVI	GPR
BDNF	-0.1 (0.5)	0.1 (0.5)	0.1 (0.4)	-0.04 (0.8)	0.1 (0.6)	-0.1 (0.5)	0.1 (0.4)	-0.05 (0.8)
GDNF	-0.2 (0.2)	<b>0.4</b> <b>(0.04)</b>	-0.02 (0.9)	-0.05 (0.8)	0.4 (0.07)	-0.3 (0.2)	0.1 (0.5)	0.1 (0.6)
NGF	-0.3 (0.2)	0.08 (0.8)	0.04 (0.8)	0.2 (0.3)	0.3 (0.1)	<b>-0.5</b> <b>(0.02)</b>	-0.4 (0.06)	0.1 (0.6)
NT3	0.2 (0.2)	<b>0.5</b> <b>(0.03)</b>	0.4 (0.07)	0.3 (0.1)	-0.02 (0.9)	-0.03 (0.8)	0.05 (0.8)	-0.07 (0.7)

Dentro del análisis a las diferencias entre los valores de neurotrofinas y los grupos de remodelado cardiaco, no se encontraron diferencias significativas. [Cuadro 7]

Cuadro 7. Neurotrofinas y Remodelado Cardiaco

Variables	BDNF	GDNF	NGF	NT3
Normal	0.35 (0.31 – 0.47)	66.8 (56 – 99.8)	185.3 (68.1 – 382.2)	3.5 (3 – 3.7)
Remodelado Concéntrico	0.29 (0.23 – 0.34)	56.5 (49.4 – 88)	247.9 (172.8 – 314.4)	3.1 (2.9 – 4.2)
Hipertrofia Concéntrico	0.25 (0.18 – 1.8)	94.2 (60.1 – 141.2)	104 (70.6 – 159.7)	2.8 (2.4 – 4.1)
Hipertrofia Excéntrica	-	67.6 (55.5 – 79.6)	166.7 (164.2 – 169.1)	2.5 (2.4 – 2.7)
Valor p	0.1	0.4	0.1	0.2

## DISCUSIÓN

Los diversos modelos realizados con las neurotrofinas, se han descubierto un papel regulador celular en patología cardiaca. Dentro de los estudios realizados en modelo murino, “Identification of an essential noneuronal function of neurotrophin 3 in mammalian cardiac development”, Michael J. Donovan et al; demostraron que NT3, era esencial para el desarrollo cardiaco, realizando un modelo knockout para NT3 y su receptor TrkC,



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

evidenciaron alteraciones en la anatomía cardíaca en aurículas, ventrículos y tractos de salida, secundario a alteraciones en la supervivencia ó migración neuronal cardíaca, demostrando que las neurotrofinas (NT3), eran indispensables para el adecuado desarrollo cardíaco; sin embargo, persistía la duda en si el corazón solo funcionaba como blanco para las neurotrofinas o si estas podían ser sintetizadas y utilizadas (expresión receptores Trk), por el miocardio, en el estudio, posteriormente a partir de “A novel cardiac hypertrophic factor, neurotrophin-3  $\zeta$ , is paradoxically downregulated in cardiac hypertrophy”m Haruko Kawaguchi-Manabe et al; demostraron en cultivo celular que no solo NT3, podía funcionar como regulador en la proliferación y diferenciación celular, sino que presentaba en modelos de hipertensión (infusión de endotelina), esta neurotrofina permite la activación de vías en MAPK, que de forma normal, permiten la supervivencia celular e hipertrofia miocárdica, pero en modelos enfermos esta se autorregula a la baja, como probable efecto protector. Estudios posteriores, “Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects Against Cardiac Dysfunction After Myocardial Infarction via a Central Nervous System-Mediated Pathway”, Sho Okada et al; demostraron en modelo murino knockout para BDNF, con modelo para IAM y lesión nerviosa cardíaca con capsaicina, demostraron a partir de PCR, que la neurotrofina presentaba secreción en tejido miocárdico a parte del neuronal, y que cuando esta se encuentra alterada, permite una mayor fibrosis miocárdica, con alteraciones en la función ventricular tanto en diástole como en sístole, lo que nos habla de la importancia de esta neurotrofina (BDNF), en el proceso de remodelación cardíaca posterior a evento de lesión, así como de la presencia de receptores y secreción como regulador por el tejido miocárdico, otros estudios que respaldan lo previo, son “Sympathetic hyperinnervation and inflammatory cell NGF synthesis following myocardial infarction in rats”, Wohaib Hasa et al; genera un modelo murino de IAM, tras la ligadura de la arteria izquierda coronaria, con posterior estudio histopatológico del corazón lesionado, enfocándose principalmente en la zona infartada y peri-infarto, encontrando una hiperinnervación simpática, posterior al evento en la zona de peri-infarto, asociado a valores elevados de NGF, corroborada a partir de PCR, y “Regulation of cardiac innervation and function via the p75 neurotrophin receptor”, Beth et al; modelo animal donde se observa la relación de NGF y p75 en el desarrollo adecuado de la innervación del sistema simpático en corazón. Se han asociado de igual forma con efectos proangiogénicos, descritos previamente en las vías de señalización que desencadenan, donde “Soluble ST2 is Regulated by p75 Neurotrophin Receptor and Predicts Mortality in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia”, Fuzhong et al; realizado en modelo humano, vinculan la presencia de NGF como un factor autocrino proangiogénico, regulando la isquemia a partir de TrKA, para la formación de nuevos capilares musculares. No solo se han asociado con efectos angiogénicos, sino que también en presencia de hipertensión, “Deficits in LTP and recognition memory in the genetically hypertensive rat are associated with decreased expression of neurothrophics factors and ther receptors in the dentate gyrus”. Amy et al; en modelo murino, se determino, que la hipertensión condiciona una disminución en los valores séricos de NGF y BDNF, así como en sus receptores.

A partir de estos estudios, se ha determinado que el corazón secreta y utiliza a las neurotrofinas, dentro de sus mecanismos reguladores para el funcionamiento celular a nivel cardiovascular, sin embargo no se han valorado estudios que demuestren las alteraciones ecocardiográficas y su relación con los valores de las neurotrofinas, actualmente en nuestro estudio no se demuestran diferencias significativas con los tipo de remodelado cardíaco,



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE Cardiología

esto probablemente asociado a que no contamos con una población lo suficientemente grande para encontrar diferencias.

### CONCLUSIÓN

Los valores de neurotrofinas, no se encontraron con diferencias significativas a los diversos tipos de remodelado cardiaco encontrado en los estudios ecocardiográficos.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

1. Murray Longmore et al. “Manual Oxford de Medicina Interna”, Serie Manuales Biblioteca Aula Médica, Octava edición, p128-129.
2. Journal of the American College of Cardiology, “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure” A Reporto f the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Vol. 62, No. 16, 2013.
3. [www.healthdata.org/mexico-mexico](http://www.healthdata.org/mexico-mexico)
4. The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio, A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33(14): 1787-847.
6. Diego F. Echazarreta, “Abordaje diagnóstico de la insuficiencia cardiaca”, Insuficiencia cardiaca. Vol. 3, No 4, 2008.
7. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. Circulation 2005; 112:e154
8. “Guía de oráctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficeincia cardiaca aguda y crónica (2008)”, Rev Esp Cardiol. 2008;61(12):1329.e1-1329.e70.
9. Manuel Anguita Sánchez y Soledad Ojeda Pineda, “Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (V). Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca diastólica”, Rev Esp Cardiol 2004;57(6):570-5
10. Fernando de la Serna, “Disfunción Diastólica. Aspectos fisiopatológicos”, Insuficiencia Cardiaca Crónica, Capítulo 9. Disfunción diastólica.
11. Shah PM, Pai RG. “Diastolic heart failure”. Curr Problems Cardiology 1992;17(12):783-868
12. Grossman W, “Diastolic dysfunction in congestive heart failure.” N Engl J Med 1991;325:1557-64
13. Zile MR, Brusaert DL, “New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function”, Circulation 2002;105:1387-93
14. European Study Group on Diastolic Heart Failure, “How to diagnose diastolic heart failure”, Eur Heart J. 1998;19:990-1003.
15. Vasan RS, Levy D, “Defining diastolic heart failure. A call for standarized diagnostic criterio”, Circulation 2000;101:2118-21
16. William Díaz Herrera et al, “Evaluación de la disfunción diastólica y consideraciones perioperatorias”, Acta Med Peru. 2017;34(3):208-16
17. Suzanne Oparil et al, “Hypertension”, Nature Reviews, Disease Primers, Volume 4, Article Number 18014.
18. Hermelando et al, “El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial”, Rev Mex Cardiol 2008; 19(1):21-29
19. Fernando de la Serna, “Sistema renina-angiotensina-aldosterona”, Insuficiencia cardiaca crónica, Capítulo 4.



## Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

### Cardiología

20. Diana V. Castillo-Padilla, Selva Rivas-Arancibia, “Interacción entre factores neurotróficos y especies reactivas de oxígeno en los mecanismos de muerte y proliferación celular”; Arch Neurocién (Mex). Vol. 16, No. 1:26-32; 2011.
21. M.G. Hristova; “Metabolic syndrome – From the neurotrophic hypothesis to a theory”, Division of Endocrinology, Medical Centre of Varna, Medical Hypotheses 81 (2015) 627-634
22. Luigi Manni, “Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes”, International Journal of Cardiology 102 (2005) 169 – 171
23. Nelly Frossard, “Nerve growth factor and its receptors in asthma and inflammation” European Journal of Pharmacology 500 (2004) 453 – 465
24. Mónica Bulló, Muhammad R Peeraully, Paul Trayhurns, J Folch, Jordi Salas-Salvadó, “Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women”; European Journal of Endocrinology (2007) 157 303-310
25. Shelley J. Allen, David Dawbarn, “Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors”; Clinical Science (2006) 110, 175-191
26. Beth et al, “Regulation of cardiac innervation and function via the p75 neurotrophin receptor”, Auton Neurosci 2008.
27. Amy et al, “Deficits in LTP and recognition memory in the genetically hypertensive rat are associated with decreased expression of neurotrophics factors and their receptors in the dentate gyrus”, Behavioural Brain Research 2009.
28. Fuzhong et al. “Loss of cardiac sympathetic neurotransmitters in heart failure and NE infusion is associated with reduced NGF”, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002.
28. Cantarella G et al, “Nerve growth factor-endothelial cell interaction leads to angiogenesis in vitro and in vivo”, FASEB J. 2002; 16:1307-1309
29. Caporali A et al. “Identification of the prosurvival activity of nerve growth factor on cardiac myocytes” Cell Death Differ. 2008; 15:299-311
30. Wang X, et al, “p75(NTR) mediates neurotrophin-induced apoptosis of vascular smooth muscle cells”, Am J Pathol. 2000; 157:1247-1258
31. Kraemer R et al. “Reduced apoptosis and increased lesion development in the Flow-restricted carotid artery of p75(NTR)-null mutant mice”, Circ Res. 2002; 91:494-500
33. Scarisbrick IA et al. “Coexpression of mRNAs for NGF, BDNF y NT3 in the cardiovascular system of the pre- and postnatal rat”, J Neurosci. 1993; 13:875-893
34. Donovan MJ, Miranda RC, et al. “Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells Regulation of expression in response to injury”, Am J Pathol 1995; 147:309-324



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología**

**ANEXO**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN  
ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.**

**NOMBRE DEL ESTUDIO: Relación de las Neurotrofinas con el Remodelamiento  
Cardiaco en pacientes con Insuficiencia Cardíaca secundario a Cardiopatía  
Isquémica**

Lugar y fecha: Ciudad de México, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 20\_\_

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado

Señor:

\_\_\_\_\_, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo son determinar la relación entre marcadores en suero y la disfunción cardíaca isquémica.

Su participación en el estudio consiste en responder preguntas del historial médico, responder a cuestionarios, permitir que los investigadores obtengan 5 ml de sangre venosa periférica y realizarse estudio ecocardiográfico.

**BENEFICIOS:** El presente estudio usted tendrá el beneficio de realizarse e interpretarse estudio Ecocardiográfico. De igual forma su colaboración permitirá avances sobre el conocimiento de la disfunción cardíaca y los diversos marcadores que indican inflamación sistémica, con esto se podrá beneficiar a pacientes y sus familias, al encontrar nuevas formas de evaluación, pronóstico y tratamiento para esta enfermedad.

**RIESGOS:** Su participación conlleva riesgo mínimo. Se le tomará una muestra de sangre venosa periférica con técnica convencional como cuando acude al laboratorio a realizar sus análisis sanguíneos de rutina, se puede presentar un hematoma en el sitio donde se tomo la muestra, así como dolor a la punción.

**DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO:** Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN “20 de Noviembre” nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.

**PARTICIPACIÓN**

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.



Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (artículo 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad”.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

1/3

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio.

TESTIGOS:

\_\_\_\_\_

(1) Nombre y firma \_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio. \_\_\_\_\_

Domicilio. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(2) Nombre y firma \_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: Ana Karen Garro Almendaro

Le he explicado al Sr (a) \_\_\_\_\_, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apegó a la normatividad



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología**

correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dra. Ana Karen Garro Almendaro  
Teléfono de contacto: 52005003 ext. 14279.

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE  
Cardiología  
AVISO DE PRIVACIDAD**

**TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Relación de las Neurotrofinas con el Remodelamiento Cardíaco en pacientes con Insuficiencia Cardíaca secundario a Cardiopatía Isquémica**

**Número de registro:** \_\_\_\_\_

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

**Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:**

Nombre: Dra. Ana Karen Garro Almendaro  
Domicilio: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, De. Benito Juárez, México D.F. C.P. 03100  
Teléfono: 52005003 Ext. 14284  
Correo-e: karga.fate@gmail.com

Su información personal será utilizada con la finalidad de contacto con usted para proporcionar información sobre exámenes practicados e información sobre su padecimiento para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre de usted, fecha de nacimiento de usted, estado civil, domicilio, correo electrónico, teléfono particular o celular, estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán utilizar códigos, Iniciales, número de expediente, y se almacenaran en archivo electrónico a cargo del investigador principal).

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el investigador responsable Dra. Julieta Morales Portano, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN “20 de Noviembre”, Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544.

**DECLARACION DE CONFORMIDAD:** Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

**Nombre y firma de paciente :**

Fecha: \_\_\_\_\_