



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

**“PROTEÍNA C REACTIVA COMO BIOMARCADOR DEL
EFECTO FARMACOLÓGICO DEL COMPUESTO
LQM319, CAPTOPRIL Y LOSARTÁN EN INFARTO
MIOCÁRDICO”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA
CONDE GUZMÁN KARINA ELIZABETH

ASESORAS:
Dra. Luisa Martínez Aguilar
M. En C. Jazmín Flores Monroy

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO DE MÉXICO 2013



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE**

**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
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 a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Proteína C reactiva como biomarcador del efecto farmacológico del compuesto LQM319, captopril y losartán en infarto miocárdico

Que presenta la pasante: Karina Elizabeth Conde Guzmán

Con número de cuenta: 306077959 para obtener el Título de: Licenciada 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 HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 09 de septiembre de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	Dr. Víctor Manuel Zendejas Buitrón	
SECRETARIO	QFB. Amparo Ramos Aguilar	
1er. SUPLENTE	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
2do. SUPLENTE	QFB. Beatriz Lucía González Maldonado	

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



AGRADECIMIENTOS

Primeramente quiero agradecerle a Dios por concederme estar en este mundo, por la familia maravillosa que me brindo y por rodearme de personas muy especiales. Gracias por cuidarme y protegerme a lo largo de mi vida, por todas las bendiciones que me ha otorgado y por permitirme cumplir esta meta y llegar a este momento tan importante.

A dos personas maravillosas que son mi gran ejemplo y que me dieron la vida, MIS PADRES, quienes han guiado mi camino y me han brindado su mano en los logros y derrotas de mi vida. Quienes han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme. Gracias por el apoyo incondicional, el amor y comprensión. Gracias por guiarme, esto ha hecho que sea lo que soy. Y gracias por estar junto a mí. Les prometí que terminaría una carrera y llego el momento en que lo cumpla ¡Esto es por ustedes y para ustedes! ¡LOS AMO!

A ti MAMÁ, porque eres la mejor madre que me pudo haber dado Dios, gracias por todo lo que me has brindado, por apoyarme, por preocuparte por mí, por preguntar ¿a qué hora te vas a dormir? y desvelarte conmigo y por escucharme en momentos difíciles. Soy testigo de los sacrificios y del inmenso esfuerzo que has hecho para que yo esté en este lugar y no me queda más que darte las gracias por absolutamente todo.

A ti PAPÁ, porque también eres el mejor padre que me pudo haber dado Dios, gracias por los consejos, por apoyarme en todo este camino, por impulsarme a seguir adelante, por cuidarme y protegerme y por confiar en mí. Sé que has hecho un esfuerzo enorme para que cumpla esta meta y te lo agradezco con todo el corazón.

A mis hermanos por quererme tanto como yo los quiero. A Daniel, mi hermanote consentido, gracias por apoyarme en todo, por creer en mí, por tus consejos, por acompañarme en momentos especiales y por desvelarte conmigo. A Rubén, mi hermanito consentido, gracias por tu paciencia, por tu cariño y tu apoyo y gracias por esos abrazos y besos que me fortalecían mucho ¡LOS AMO!



A mis abuelos Rosa López, Cristina García y Bacilio Guzmán por estar conmigo desde siempre, por cuidarme y ayudar en mi formación personal. Gracias por creer en mí y por guiar mi camino. ¡LOS QUIERO!

A mi tío Gerardo porque para mí es un gran ejemplo y me ha guiado e impulsado para conseguir esta meta. A mi tío Enrique porque también me ha apoyado para llegar a este momento y porque ambos han sido parte importante en mi vida ¡LOS QUIERO! Al resto de la familia Conde por su apoyo incondicional y a la familia Guzmán que siempre se ha preocupado por mí y ha estado conmigo siempre.

A una personita muy especial que logró entrar en mi corazón y quedarse en él, muchas gracias Efrén Zárte por el apoyo incondicional, por tu paciencia, por estar conmigo en este camino que se hacía largo pero que hoy vemos corto, por estar a mi lado en momentos buenos y no tan buenos, por tus consejos y enseñanzas, por impulsarme a seguir adelante y sobre todo por amarme tanto como yo TE AMO.

A personas que he conocido a lo largo de mi vida y que ocupan un lugar especial en mi corazón, mis AMIGOS, muchas gracias por estar conmigo en este camino. Amigos como Alfredo Cisneros, Alberto Cortés, Hugo Ruiz, Gerardo Lovera, Manuel Chaparro, Ruben González, Diana Álvarez, Jorge Méndez y Arly Rodríguez que comenzaron conmigo esta etapa y con los que he vivido momentos que serán inolvidables ¡LOS QUIERO! También a Verónica Zuñiga, Sandra Cortés, Diego Lezama y Raúl Sampieri por su apoyo en todo el proyecto, por escucharme, por confiar en mí y por los buenos momentos que pasamos juntos.

A todos los profesores que a lo largo de mi vida me han enseñado muchísimo. Al Dr. Víctor Manuel Zendejas, la Q.F.B. Amparo Ramos, la MFC. Beatriz de Jesús Maya y a la Q.F.B. Beatriz Lucía González por participar en la revisión y mejora de esta tesis. A la coordinadora la Q.F.B. Laura Gricelda por su apoyo brindado durante toda la estancia en la FESC. A todos ¡MUCHAS GRACIAS!

A la M. en C Jazmín Flores Monroy por ser parte de este proyecto realizado en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1.



A la Dra. Luisa Martínez Aguilar por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo, por confiar en mí para la realización de este proyecto y apoyarme en todo momento hasta su culminación. Gracias por enseñarme tanto a nivel académico pero sobre todo a nivel personal porque eso me permite ser mejor cada día. ¡MUCHAS GRACIAS!

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA-UNAM) por el apoyo al proyecto PAPIIT-IN212213-3 y a la Cátedra CONS-26 FESC-UNAM. ¡GRACIAS!

Finalmente a la Universidad Nacional Autónoma de México que me permitió el ingreso y estancia en la máxima casa de estudios del país y que desde hace años me ha formado para que ejerza orgullosa y dignamente una profesión y porque durante mi estancia crecí como estudiante y como persona.

Karina Elizabeth Conde Guzmán



ÍNDICE GENERAL

	PÁGINA
Índice de figuras	I
Índice de Tablas	I
Abreviaturas	II
1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo general.....	3
2.2 Objetivos particulares.....	3
3.- HIPÓTESIS	4
4.- ANTECEDENTES	5
4.1 Infarto agudo al miocardio (IAM).....	5
4.1.1 Tipos de infarto miocárdico.....	6
4.2 Diagnóstico del IAM	7
4.2.1 Cuadro clínico.....	8
4.2.2 Electrocardiograma (ECG).....	8
4.2.3 Biomarcadores.....	9
4.2.3.1 Marcadores de necrosis	9
4.2.3.2 Marcadores de disfunción ventricular	10
4.2.3.3 Marcadores de inflamación.....	10
4.3 Causas del infarto agudo al miocardio.....	10
4.3.1 Aterosclerosis	11
4.3.1.1 Inflamación	11
4.3.1.2 Inicio: formación de la lesión y la placa	11
4.3.1.3 Placa vulnerable	14
4.3.1.4 Fisura de la placa aterosclerótica	14
4.3.1.5 Trombosis.....	15
4.4 Respuesta de fase aguda: citocinas	16
4.4.1 Proteínas de fase aguda.....	18
4.5 Proteína C Reactiva (PCR)	18
4.5.1 Regulación de la expresión de la PCR	20
4.5.2 Estructura de la proteína.....	20
4.5.3 Mecanismos de acción propuestos de la PCR	20



4.5.4 Cinética de la PCR.....	22
4.6 Asociación entre enfermedad cardiovascular y PCR	22
4.6.1 Aterosclerosis y PCR	22
4.7 Sistema Renina-Angiotensina (SRA) en la enfermedad cardiovascular	23
4.7.1 Sistema Renina-Angiotensina (SRA)	23
4.7.2 Principales componentes del SRA.....	25
4.7.2.1 Angiotensinógeno	25
4.7.2.2 Renina	25
4.7.2.3 Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA).....	25
4.7.2.4 Angiotensina-II.....	26
4.7.2.5 Angiotensina-(1-7)	27
4.7.2.6 Otras angiotensinas.....	27
4.7.3 El SRA y su relación con el Infarto Agudo al Miocardio (IAM)	27
4.7.4 Efectos de la Ang-II en el sistema cardiovascular.....	28
4.7.5 Efectos cardiovasculares de la aldosterona.....	29
4.7.6 Papel de la angiotensina II en el desarrollo aterosclerótico	29
4.8 Tratamiento del Infarto Agudo al Miocardio (IAM).....	30
4.8.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	31
4.8.1.1 Mecanismo de acción	33
4.8.1.2 IECA en IAM.....	34
4.8.2 Antagonistas del receptor de angiotensina (ARA)	34
4.8.2.1 Mecanismo de acción	35
4.8.3 Compuesto [4-tert-butil-2,6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319)	36
5.- MATERIAL Y MÉTODOS	39
5.1 Inducción del infarto miocárdico por oclusión de la arteria coronaria.....	39
5.2 Obtención de la muestra sanguínea	39
5.3 Prueba de ELISA	40
6.- DISEÑO EXPERIMENTAL	41
7.- RESULTADOS	46
8.- ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	48
9.- CONCLUSIONES	53
10.- PROPUESTAS	54
11.- REFERENCIAS	55



Índice de figuras

Figura 1. Infarto agudo al miocardio.....	5
Figura 2. Tipos de infarto al miocardio por localización.....	6
Figura 3. Tipos de infarto al miocardio por tamaño.....	7
Figura 4. Electrocardiogramas de los diferentes tipos de IAM.....	9
Figura 5. Marcadores de inflamación.....	12
Figura 6. Fase inicial del proceso aterosclerótico.....	13
Figura 7. Ruptura y trombosis de la placa de ateroma inestable.....	15
Figura 8. Acciones inflamatorias locales ejercidas por IL-1, TNF- α e IL-6.....	16
Figura 9. Desarrollo de la respuesta de fase aguda.....	19
Figura 10. PCR.....	21
Figura 11. Esquema general del Sistema Renina-Angiotensina (SRA).....	24
Figura 12. Enzima Convertidora de Angiotensina.....	26
Figura 13. Equilibrio y componentes vías clásica y paralela del SRA.....	29
Figura 14. Participación de la Ang-II en la arteriosclerosis.....	30
Figura 15. Estructura química del Captopril.....	32
Figura 16. Mecanismos de acción de los inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA).....	33
Figura 17. Estructura química del Losartán.....	35
Figura 18. Mecanismos de acción de los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA).....	35
Figura 19. Molécula de la Changrolina.....	37
Figura 20. Estructura química del compuesto LQM319.....	38
Figura 21. Curva estándar de la proteína C reactiva.....	46
Figura 22. Gráfica de la concentración de la proteína C reactiva en cada uno de los grupos experimentales.....	47
Figura 23. Esquema propuesto sobre el efecto del Captopril, el Losartán y el compuesto LQM319 en los niveles de PCR.....	52

Índice de Tablas

Tabla 1. Células productoras y principales funciones biológicas de las citocinas inflamatorias.....	17
--	-----------



ABREVIATURAS

AHA	Asociación Americana del Corazón (American Heart Association)
AI	Angina Inestable
Ang	Angiotensina
ARA-II	Antagonistas del Receptor de Angiotensina II
AT_{1,2}	Receptor de Angiotensina II
CDC	Centros para el control y la prevención de enfermedades
CI	Cardiopatía Isquémica
DAG	Diacilglicerol
DL₅₀	Dosis Letal media
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECG	Electrocardiograma
EDHF	Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio
ERK1/2	Cinasa Reguladora de Señales Extracelulares tipo 1 y 2
Fc	Fracción Cristalizable
FC	Frecuencia Cardíaca
FcγR	Receptor para la Fracción Cristalizable
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad
HSP27	Proteína de Choque Térmico 27
IAM	Infarto Agudo al Miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
ICAM-1	Molécula de Adhesión Intercelular-1
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IFN-γ	Interferón gamma
IL	Interleucina
IP₃	Inositol Trifosfato
LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
LQM	Laboratorio de Química Medicinal
MAPK	Proteína Cinasa Activada por Mitógenos
MCP-1	Proteína Quimiotáctica de Monocitos-1
M-CSF	Factor Estimulante de Colonias de Monocitos



NF-κB	Factor Nuclear kappa B
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAF	Factor Activador de Plaquetas
PAI-1	Inhibidor del Activador de Plasminógeno tipo 1
PAM	Presión Arterial Media
PAS	Presión Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reactiva
PDGF	Factor del Crecimiento Derivado de las Plaquetas
PECAM-1	Molécula de Adhesión de Plaquetas a Células Endoteliales 1
PFA	Proteínas de Fase Aguda
PNA	Péptido Natriurético Auricular
PNB	Péptido Natriurético tipo-B
RM	Remodelamiento Miocárdico
RPR	Receptor de Prorenina/Renina
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SRA	Sistema Renina Angiotensina
TGF-β1	Factor de Crecimiento Transformante beta-1
TMB	Tetrametilbencidina
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
t-PA	Activador Tisular del Plasminógeno
u-PA	Activador de Plasminógeno tipo Urocinasa
VCAM-1	Molécula de Adhesión Vascular-1
VSMCs	Células de Músculo Liso Vascular



1.- INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son un problema que ha ido creciendo a lo largo de los años afectando por igual a ambos sexos y produciéndose en su mayoría en países de ingresos bajos y medios. Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indicaron en 2004 que aproximadamente el 30% de las muertes en todo el mundo se debe a éstas. En México, según datos del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) el Infarto Agudo al Miocardio (IAM) tiene un alto porcentaje de muertes y de egresos hospitalarios por enfermedades del sistema circulatorio, principalmente en personas mayores de 45 años lo que trae como consecuencia una reducción significativa en los ingresos y ahorros de los pacientes y sus familias afectando también el desarrollo económico de las comunidades y el país [OMS, 2004].

El IAM es la necrosis o muerte de una porción del músculo cardíaco producida por la obstrucción del flujo sanguíneo en una de las arterias coronarias. Aproximadamente el 95% de IAM se deben a la formación de una placa de ateroma (acumulación de grasa) en la pared interior de una arteria coronaria. Por diferentes factores esta placa se rompe, por lo que se genera un trombo en la herida que taponaa la arteria e impide la llegada de sangre al músculo cardíaco. El IAM es diagnosticado mediante el examen físico, la anamnesis, el electrocardiograma, la determinación de enzimas y por la cuantificación sérica de biomarcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR). Esta proteína de fase aguda ha demostrado ser útil en la prevención y pronóstico de episodios cardiovasculares así como en el seguimiento y respuesta al tratamiento [García, 2006; López, 2009]

Debido a la importancia de la PCR en el IAM en el presente trabajo se cuantificaron los niveles plasmáticos de ésta mediante la técnica de ELISA™ en ratas Wistar para determinar los valores basales, con infarto miocárdico e infarto miocárdico con tratamiento de Captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o Losartán, un antagonista de los receptores de Angiotensina II o con el compuesto [4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319) y de esta manera observar el efecto de los fármacos sobre los niveles de PCR.

Con los resultados obtenidos y realizando un análisis estadístico con ayuda del software Graph Pad Prism 6.0 se observó que hay un aumento no significativo en los niveles de PCR en el lote infartado; con respecto al compuesto [4-tert-butil-2,6-



bis(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319) no hay diferencia significativa con el grupo infartado o el control; el tratamiento con Losartán tiende a disminuir la concentración de PCR y el Captopril aumentó significativamente la concentración de la proteína. A pesar de que hay datos que muestran que tanto el Captopril como el Losartán disminuyen los niveles plasmáticos de PCR otros estudios no muestran dicha disminución dejando aún en controversia el efecto predictivo de la PCR en enfermedades cardiovasculares.



2.- OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- ✓ Cuantificar los niveles plasmáticos de PCR mediante la técnica de ELISA en ratas Wistar con infarto miocárdico tratadas con el compuesto [4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319) o Losartán o Captopril para observar si éstos ejercen algún efecto sobre los niveles de la proteína.

2.2 Objetivos particulares

- ✓ Determinar las concentraciones plasmáticas de PCR en ratas Wistar macho control, con infarto miocárdico y con tratamiento de LQM319 o Captopril o Losartán utilizando la técnica de ELISA para establecer los valores en estado basal, post-infarto miocárdico así como con tratamiento farmacológico.
- ✓ Comparar el efecto farmacológico del compuesto [4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319) de Captopril y de Losartán mediante la cuantificación de los niveles plasmáticos de la PCR como biomarcador del proceso inflamatorio en el infarto miocárdico.



3.- HIPÓTESIS

Debido a que el compuesto [4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319) ha demostrado tener efectos antihipertensivos, vasodilatadores y antiarrítmicos post-infarto miocárdico se propone medir los niveles plasmáticos de la PCR una proteína usada como biomarcador útil para determinar la actividad y respuesta al tratamiento en enfermedades con componente inmunológico y no inmunológico como el IAM. Entonces si se administra el compuesto [4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319) se espera que los niveles de PCR se vean disminuidos por su efecto cardioprotector así como por los efectos del Captopril o el Losartán.



4.- ANTECEDENTES

4.1 Infarto agudo al miocardio (IAM)

El IAM también conocido como *ataque al corazón*, es la necrosis o muerte de una porción del músculo cardíaco que se produce cuando se obstruye completamente el flujo sanguíneo en una de las arterias coronarias. **Infarto** significa “necrosis por falta de riego sanguíneo”, **agudo** se refiere a “súbito”, **mio** a “músculo” y **cardio** a “corazón” (Figura 1) [López, 2009].

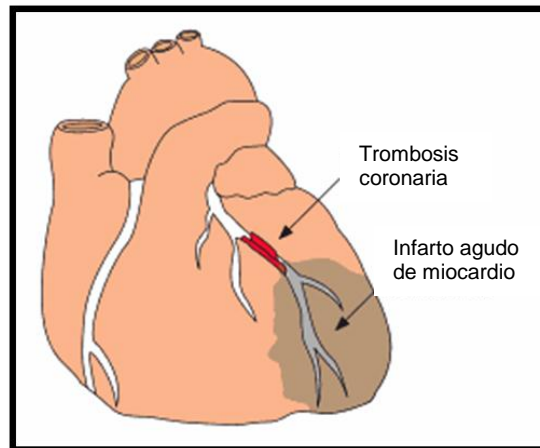


Figura 1. Infarto agudo al miocardio. Cuando se erosiona o se rompe una placa de ateroma en la pared de una arteria coronaria, rápidamente se forma sobre ella un trombo o coágulo que puede llegar a obstruir de forma completa y brusca la luz de la arteria, interrumpiendo el flujo sanguíneo y dejando una parte del músculo cardíaco sin irrigación [López, 2009].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió al IAM mediante la presencia de por lo menos dos de los siguientes criterios: 1) dolor torácico sugestivo de isquemia típico o atípico, 2) elevación de marcadores de macronecrosis, 3) cambios en el electrocardiograma (ECG) característicos con presencia de ondas Q patológicas [García, 2006].

El IAM se encuentra incluido en el Síndrome Coronario Agudo (SCA), el cual cubre el espectro clínico de la isquemia miocárdica aguda y que además del IAM incluye a la angina inestable aguda [García, 2010]. Investigaciones epidemiológicas han identificado siete causas principales o factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la cardiopatía isquemia (CI): edad, a partir de los 35 años en el sexo masculino y de los 45 años en las mujeres; sexo, afectando en relación 3:1 hombre-mujer en edad



reproductiva; antecedentes familiares, tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia y Diabetes Mellitus [SSA, 2003; Vallejo, 2001].

4.1.1 Tipos de infarto miocárdico

No todos los infartos agudos al miocardio son iguales, dependen de la localización y el tamaño, características importantes que determinan el pronóstico del paciente. La localización exacta y el tamaño del infarto dependen del lugar y tamaño del lecho vascular perfundido por el vaso obstruido. Además de tener en cuenta la duración de la oclusión y la existencia previa de vasos colaterales. Estos nuevos vasos pueden haberse formado mucho tiempo atrás y haber estado nutriendo, mejor o peor, la parte de miocardio o músculo cardíaco que no es irrigada por la arteria coronaria obstruida. De manera 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 desarrollarán infartos inferiores o inferolaterales (Figura 2) [López, 2009].

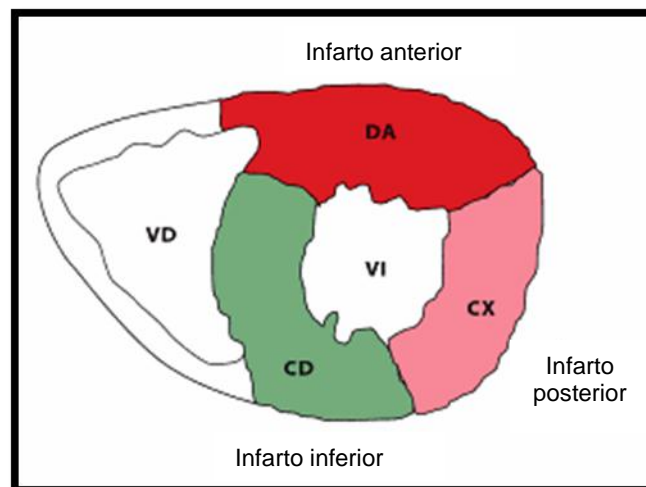


Figura 2. Tipos de infarto al miocardio por localización. VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; DA: arteria coronaria descendente anterior; CX: arteria coronaria circunfleja; CD: arteria coronaria derecha [López, 2009].

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 afectarse el ventrículo derecho haciendo más negativo el pronóstico del infarto inferior [López, 2009].



Los tipos de IAM además de clasificarse por localización, pueden ser por tamaño, teniendo dos principales tipos: el infarto al miocardio con onda Q o transmural, presentado en cerca del 80% de los casos de IAM y el infarto sin onda Q o no transmural que afecta a alrededor del 20% de los pacientes (Figura 3) [Barrero, 2007].

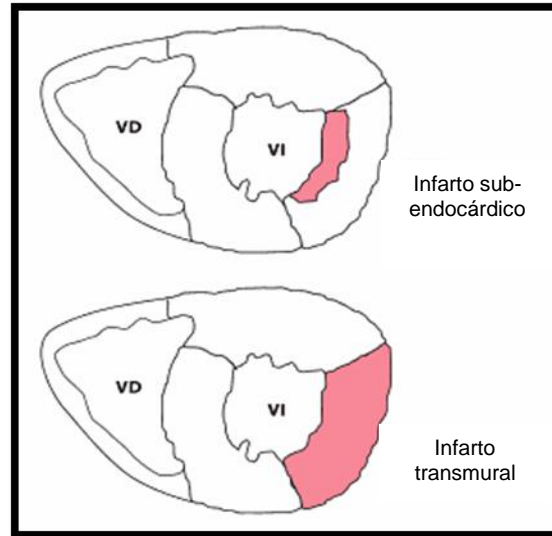


Figura 3. Tipos de infarto al miocardio por tamaño. VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo [López, 2009].

El infarto al miocardio transmural casi siempre cursa con la aparición de ondas Q en el ECG y se genera como consecuencia de una oclusión coronaria prolongada que llega a necrosar el grosor completo de la pared del corazón. Este tipo de infarto es extenso y afecta la contractilidad de una parte del corazón, con un mayor riesgo de complicaciones a corto y largo plazo [López, 2009].

En el infarto subendocárdico se afectan las capas más internas de la pared del corazón, el endocardio, preservándose la viabilidad y la funcionalidad de las capas más externas. Este tipo de infarto es pequeño y se produce cuando el tiempo de oclusión es corto [López, 2009]. En el ECG se observa un infradesnivel del segmento ST por lo que también es conocido como infarto tipo ST [Barrero, 2007].

4.2 Diagnóstico del IAM

El diagnóstico de IAM se basa sobre todo en el cuadro clínico, las alteraciones del electrocardiograma (ECG) y los biomarcadores [Barrero, 2007; García, 2006].



4.2.1 Cuadro clínico

El dolor es el síntoma más común y se caracteriza por ser profundo, visceral y no ceder con reposo o vasodilatadores; habitualmente se describe como de compresión y de aplastamiento con duración de 15-30 min. Típicamente, el dolor se localiza en la porción central del tórax, el epigastrio o ambos y a veces se irradia a los brazos. A menudo se acompaña de debilidad, sudoración, náuseas, vómitos, ansiedad y sensación de muerte inminente [SSA, 2003].

El reconocimiento del dolor es importante no sólo para el diagnóstico, sino para determinar su comienzo, lo que influirá en el tratamiento futuro [Barrero, 2007]. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes con infartos indoloros cuya incidencia es mayor entre los enfermos con Diabetes Mellitus y que se eleva con la edad [SSA, 2003].

Una cuarta parte de los pacientes con infarto de la pared anterior sufren manifestaciones de hiperactividad simpática (taquicardia y/o hipertensión) y hasta la mitad de los que padecen un infarto de la pared inferior tienen hiperactividad parasimpática (bradicardia y/o hipotensión) en la primera hora del episodio [SSA, 2003].

4.2.2 Electrocardiograma (ECG)

Con el ECG es posible establecer un diagnóstico y elegir un tratamiento de reperfusión o sólo tratamiento estándar antitrombótico a través del análisis del segmento ST y la onda T. En el infarto transmural el ECG revela ondas Q (infarto con onda Q) o la desaparición de las ondas R; puede existir un infarto no transmural si el ECG tan sólo muestra cambios transitorios del segmento ST o de la onda T (infarto sin onda Q) (Figura 4) [Barrero, 2007].

En el infarto transmural al interrumpirse bruscamente el riego sanguíneo en una parte del corazón, aparece una alteración característica y fácilmente reconocible en el ECG: la elevación del segmento ST. Tras esta elevación, aparecen en el ECG las llamadas ondas Q, que representan la parte necrosada o muerta del músculo cardíaco [López, 2009].

Además de ayudar en el diagnóstico del IAM, el ECG permite la identificación del tipo y la localización del IAM, así como la extensión del miocardio amenazado y su viabilidad o su evolución hacia la necrosis irreversible [Barrero, 2007].

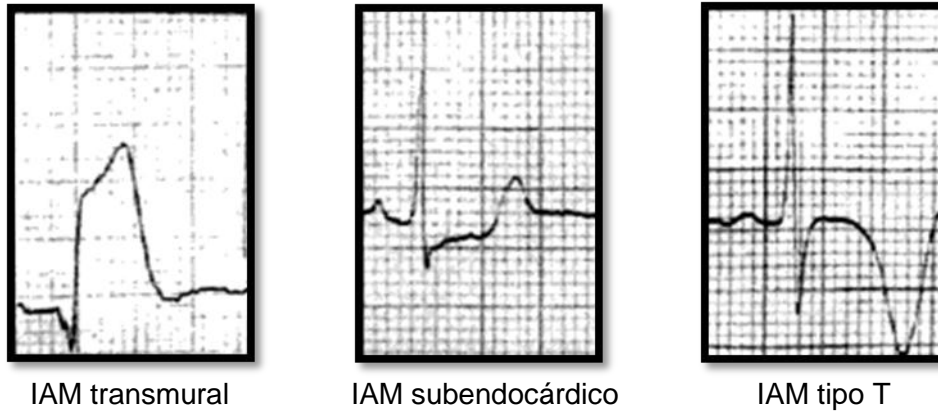


Figura 4. Electrocardiogramas de los diferentes tipos de IAM. IAM transmural: se evidencia el típico supradesnivel del segmento ST y la onda Q patológica diagnóstica. IAM subendocárdico: se comprueba el infradesnivel del segmento ST con onda T positiva (lesión e isquemia subendocárdicas). IAM tipo T: se ve la inversión isquémica de la onda T característica de este cuadro [Modificado de Barrero, 2007].

4.2.3 Biomarcadores

Los biomarcadores son muy importantes en el diagnóstico pero su aplicación es limitada. No obstante, se cuenta con marcadores de necrosis, disfunción ventricular e inflamación [García, 2006].

4.2.3.1 Marcadores de necrosis

Troponinas. Marcadores como las troponinas son utilizados por la alta sensibilidad para identificar infartos pequeños, se eleva entre 4 a 10 horas después del inicio de los síntomas, con elevación máxima a las 12 ó 48 h y puede persistir hasta por 21 días. Se recomiendan tres determinaciones, una basal en urgencias, a las 6 y 12 h. Cualquier valor elevado de troponina se relaciona con mayor riesgo para eventos adversos cardiovasculares.

Mioglobina. Es el biomarcador más rápido (1 a 2 h) para demostrar lesión celular aguda, su elevación máxima se observa entre las 6 y 12 h después del inicio de los síntomas y regresa a la normalidad en las siguientes 24 h. Por su baja especificidad se requieren determinaciones de troponina simultáneas para confirmar daño miocárdico. Se recomienda una determinación basal en urgencias y a las 4, 8 y 12 h [García, 2006].



4.2.3.2 Marcadores de disfunción ventricular

Incluyen péptido natriurético auricular (PNA) y el natriurético tipo-B (PNB) ambos dentro de un contexto clínico pueden evaluar la función cardíaca. El primero es secretado por los cardiomiocitos auriculares y el segundo por ambos ventrículos. Los mecanismos exactos a través de los cuales se regula su producción y secreción son desconocidos, aunque el estiramiento e incremento en la tensión de la pared podrían tener una participación importante. Su principal indicación es demostrar la presencia de disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo y ha demostrado ser un importante marcador de riesgo en tromboembolia pulmonar, evidencias recientes sugieren que podría tener utilidad en la estratificación de SCA [García, 2006].

4.2.3.3 Marcadores de inflamación

En la fisiopatogenia de los SCA existe evidencia que apoya la participación de la inflamación local y sistémica. La más estudiada ha sido la proteína C reactiva (PCR) por su relación con inflamación, enfermedad coronaria y evolución. Además de ella, los leucocitos parecen ser otro marcador que refleja inflamación. Una cuenta leucocitaria > 10,000 se ha asociado con mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad [García, 2006].

Los marcadores de inflamación se producen en el hígado como respuesta a las citocinas, específicamente TNF- α e IL-1 β y por ello son una respuesta inespecífica ya que cualquier proceso inflamatorio eleva estos marcadores [García, 2006].

4.3 Causas del infarto agudo al miocardio

Más del 80% de los IAM son consecuencia de la aterosclerosis coronaria con un trombo luminal superpuesto que obstruye el flujo sanguíneo y deja una parte del músculo cardíaco sin irrigación. Entre las causas infrecuentes del IAM se encuentran espasmo coronario, embolia y trombosis coronaria en vasos normales no ateroscleróticos [Burke, 2007]. La disminución abrupta del flujo coronario condicionará micro o macronecrosis si no se activa la lisis endógena o se establece un abordaje de reperfusión terapéutico efectivo siendo esto un factor crítico para definir pronóstico, morbilidad y mortalidad [García, 2006].



4.3.1 Aterosclerosis

La lesión subyacente en la enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis o ateromatosis. La arteriosclerosis es un término genérico para referirse a la esclerosis, engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial. La arteriosclerosis ateromatosa o ateromatosis o aterosclerosis es un tipo de arteriosclerosis que afecta principalmente a la íntima de las grandes arterias y se caracteriza por tener un tipo de lesiones nodulares denominadas “placas de ateroma” [Aranceta, 2007].

Actualmente se considera a la aterosclerosis como una enfermedad dinámica y progresiva, resultado de la combinación entre inflamación y disfunción endotelial, factores importantes en las fases de la patogenia de una lesión aterosclerótica: inicio, maduración y fisura desde el desarrollo de la infiltración inicial lipídica hasta la rotura de la placa y la trombosis aguda asociada a ella [Román, 2012]. En ésta se ven implicadas diferentes tipos de células (endoteliales, células de músculo liso vascular, macrófagos y linfocitos) y numerosas familias de citocinas y factores de crecimiento [García, 1999; Padró, 2005].

4.3.1.1 Inflamación

La inflamación es una respuesta del hospedero a una gran variedad de lesiones tisulares, caracterizada por el movimiento de células y fluidos desde la sangre hacia los tejidos extravasculares en el lugar en el que se ha iniciado el estímulo nocivo bajo la influencia de factores quimiotácticos producidos localmente [García, 1999].

La inflamación aguda se caracteriza por la acumulación de neutrófilos. Si la respuesta inflamatoria queda confinada localmente se produce una lesión menor pero sí el estímulo inflamatorio es importante se generará una reacción sistémica generalizada denominada “respuesta de fase aguda” que posteriormente disminuye y regresa a la normalidad. Si el estímulo inflamatorio persiste o se repite continuamente se producirá una inflamación crónica cuyo infiltrado de células inmunes se compone de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas [García, 1999].

4.3.1.2 Inicio: formación de la lesión y la placa

La presencia de factores de riesgo como hipercolesterolemia, el tabaco, la diabetes, agentes infecciosos, entre otros, provoca una alteración de la pared del vaso. Estos mecanismos producen daño endotelial y permitirán la entrada de lipoproteínas de baja



densidad (LDL) hacia la pared del vaso. Las LDL oxidadas inducen la alteración endotelial que consiste principalmente en la interrupción en el proceso de producción de óxido nítrico (NO) y en la muerte apoptótica de células endoteliales. Al disminuir el NO aumenta la adhesividad, la migración celular a través del endotelio y se facilita la aparición de “huecos” en la superficie interna vascular a causa de la apoptosis de las células endoteliales [Serrano, 2001].

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 (PFA) que potencian las respuestas inmunitarias e inflamatorias [García, 1999]. El endotelio disfuncional induce la aparición de moléculas de adhesión en su superficie de tal manera que la aparición de selectinas (E, P) favorece la adhesión primera de los monocitos a su superficie y la presencia de inmunoglobulinas (molécula de adhesión vascular-1 [VCAM-1], molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM-1], molécula de adhesión de plaquetas a células endoteliales-1 [PECAM-1]) media el proceso de adhesión firme y el de la trans migración de los monocitos y linfocitos T a través del endotelio (Figura 5) [Padró, 2005; Serrano, 2001].

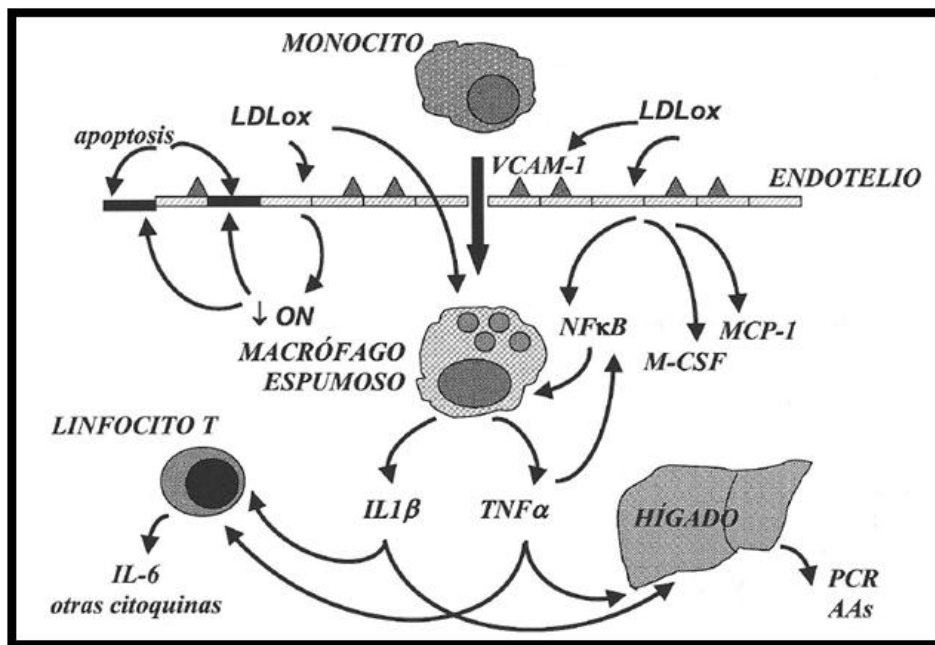


Figura 5. Marcadores de inflamación. Esquema de producción de los principales marcadores y moléculas involucradas en la fisiopatología del proceso inflamatorio vascular [Serrano, 2001].

El proceso de migración se ve influido por moléculas reguladoras del crecimiento y sustancias quimioattractivas liberadas tanto por las células endoteliales como por los



leucocitos adheridos (IL-8, leucotrienos, factor del crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF], proteína quimiotáctica de monocitos-1 [MCP-1] o PECAM-1) [García, 1999]. Además el endotelio produce varias moléculas cruciales para los fenómenos que ocurrirán posteriormente como el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF) que los dota funcionalmente y factor nuclear kappa B (NF- κ B) implicado en la transcripción de un importante número de genes funcionales en el proceso inflamatorio (Figura 6) [Padró, 2005; Serrano, 2001].

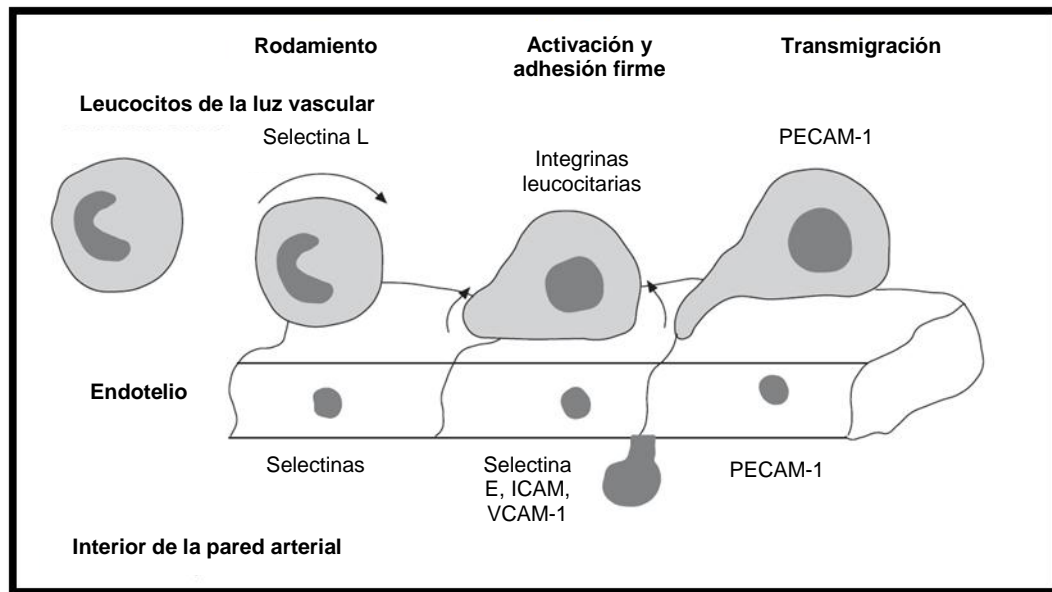


Figura 6. Fase inicial del proceso aterosclerótico. Adhesión y transmisión de monocitos hacia el interior de la pared arterial [Modificado de García, 1999].

Dentro de la íntima arterial, los monocitos se diferencian en macrófagos y expresan receptores que internalizan una elevada cantidad de moléculas de colesterol y ésteres de colesterol provenientes de LDL oxidadas lo que da lugar a las células espumosas que son uno de los constituyentes celulares característicos en las lesiones ateroscleróticas iniciales (estrías grasas). Estas células secretan citocinas proinflamatorias que mantienen un estímulo quimiotáctico para leucocitos adheridos al endotelio vascular y promueven la replicación de macrófagos [Padró, 2005].

Por su parte, los linfocitos T predominantes en las lesiones ateroscleróticas secretan citocinas proinflamatorias (IL-1, factor de necrosis tumoral [TNF], interferón gamma [IFN- γ]) que facilitan la propagación de la respuesta inmunitaria atrayendo más leucocitos hacia la lesión. Además sintetizan IL-10 para limitar los procesos



proinflamatorios por lo que el resultado final dependerá del balance de estas influencias contrapuestas [García, 1999; Padró, 2005].

4.3.1.3 Placa vulnerable

La sociedad americana del corazón la define como lesiones en *fase 2, tipo Va* de contenido rico en lípidos y cubierta fibroendotelial delgada. Este tipo generalmente no es obstructiva y tiene núcleo lipídico blanco en forma semilunar con abundantes células espumosas, macrófagos y linfocitos T activados. Cuando se rompe y se observa agregación plaquetaria y trombosis se convierte en *fase 3, tipo VI* que constituye la “placa inestable” cuya composición se basa en un núcleo lipídico, rico en ésteres de colesterol y pobre en colágeno [García, 2006].

Diferentes estudios han revelado que el riesgo de rotura de la placa aterosclerótica depende más de su composición y vulnerabilidad (tipo de placa) que del grado de estenosis (<50%). Asimismo, se ha encontrado que los macrófagos son capaces de degradar la matriz extracelular por fagocitosis directa o a través de procesos proteolíticos regulados por la expresión y secreción de enzimas como el activador de plasminógeno tipo urocinasa (u-PA) y metaloproteinasas (colagenasas, gelatinasas y estromelisin) las cuales intervienen en el equilibrio entre la producción de tejido conectivo y su degradación [Kaski, 2000; Padró, 2005].

4.3.1.4 Fisura de la placa aterosclerótica

La ruptura ocurre con mayor frecuencia en la porción delgada denominada “hombros” o “cuernos” en donde el colágeno está disminuido y la inflamación tiene importante acción a través de enzimas proteolíticas que disuelven la matriz [García, 2006]. Algunas citocinas y factores de crecimiento están implicados en la síntesis de colágeno en el casquete fibroso de las placas (factor crecimiento transformante β [TGF- β] y el PDGF), mientras que otros como el IFN- γ alteran la síntesis de colágeno de las células musculares lisas e inhiben su proliferación. Por ello cuando los linfocitos T están crónicamente activados, la producción de IFN- γ altera el mantenimiento y reparación de la matriz colágena. Además las placas activas expresan metaloproteinasas que inducen la degradación de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular en las placas [García, 2000]. Como resultado de lo anterior hay un desbalance entre síntesis y degradación de los



componentes de la matriz en las zonas con inflamación activa que debilitan el casquete fibroso, éste se fisura y rompe las placas desencadenando eventos trombóticos que amplían la cascada inflamatoria en la placa [García, 2000]. Además de la erosión superficial y la fisura profunda, se han identificado otros mecanismos como hemorragia intraplaca y erosión de un nódulo calcificado [García, 2006].

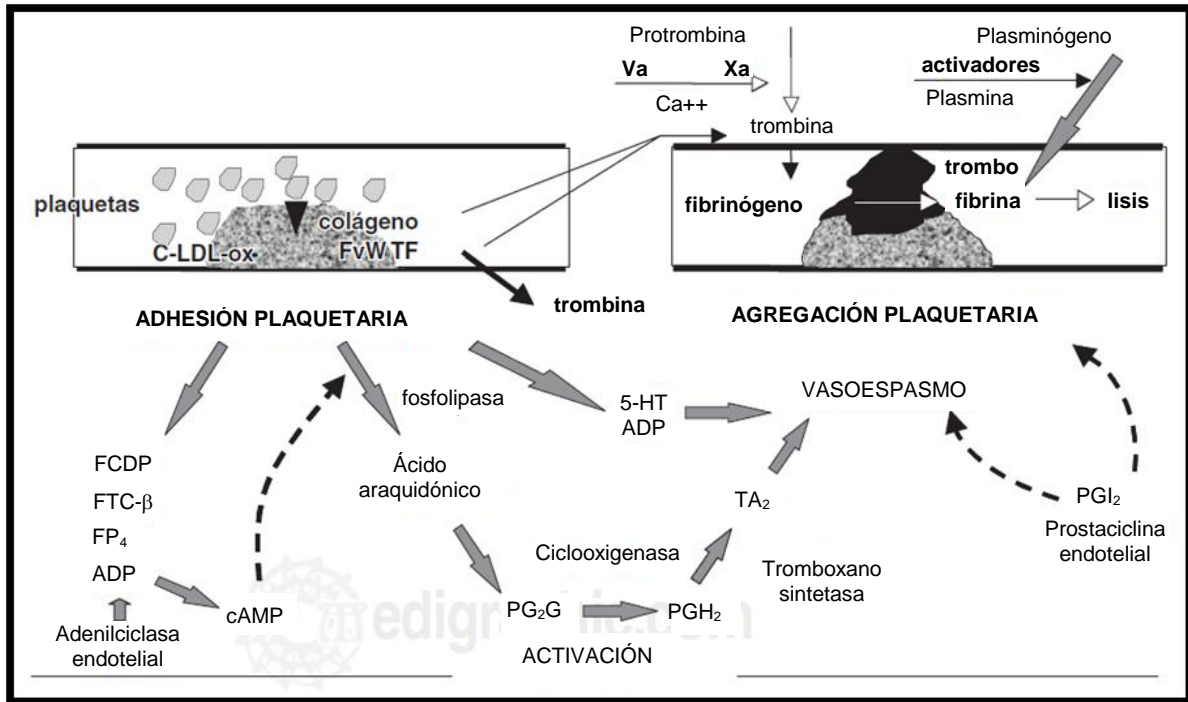


Figura 7. Ruptura y trombosis de la placa de ateroma inestable. Adhesión, activación y agregación plaquetaria. Vasoespasmo. Activación de la cascada de la coagulación. Formación del trombo de fibrina. Activación de la plasmina. Fibrinólisis [Modificado de García, 2006]

4.3.1.5 Trombosis

La trombosis se inicia con actividad plaquetaria seguida de formación de fibrina y termina con la activación de la fibrinólisis endógena con fenómenos dinámicos de retrombosis y lisis espontánea (Figura 7). La agregación plaquetaria mediante el enlace del fibrinógeno con los receptores GPIIb/IIIa, determinan la activación de la cascada de la coagulación con mayor generación de trombina a través de la vía intrínseca. La trombina se adhiere a las plaquetas y actúa sobre el fibrinógeno del trombo plaquetario (trombo blanco) formando una malla de fibrina que se enlaza al plasminógeno y eritrocitos, formando un trombo rojo mural adherido a la pared del vaso. La vasoconstricción local mediada por tromboxano A₂ y endotelinas contribuye a disminuir el lumen vascular y determina, conjuntamente con el trombo mural, la oclusión total o



subtotal del vaso coronario [García, 2006]. La fibrinólisis es activada por las cadenas de fibrina-plasminógeno que liberan activadores tisulares como el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el u-PA que transforman el plasminógeno unido a la fibrina en plasmina, iniciando la degradación de fibrina y lisis del coágulo [García, 2006].

4.4 Respuesta de fase aguda: citocinas

Los fenómenos de fase aguda comprenden cambios bioquímicos inespecíficos en respuesta a diversas formas de daño tisular por infección, inflamación o neoplasia [Amezcuca, 2007]. La respuesta de fase aguda se ve estimulada por la liberación de citocinas entre las que destacan la IL-1, la IL-6 y el TNF- α (tabla 1) (Figura 8). Estas citocinas son liberadas por monocitos y macrófagos en el lugar donde se sitúa el foco inflamatorio o infeccioso y debido a sus acciones paracrina, autocrina o endocrina este aumento inicial va a provocar un aumento sistémico [Martínez, 2001]. Su principal función es la coordinación de la eliminación de microorganismos invasores y la eliminación de tejidos lesionados [García, 2006].

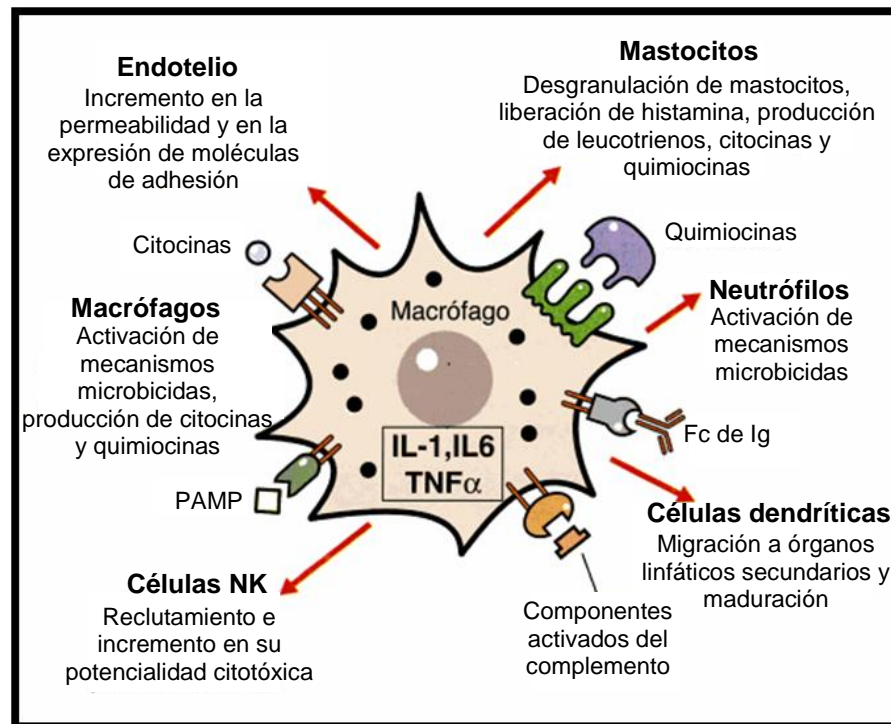


Figura 8. Acciones inflamatorias locales ejercidas por IL-1, TNF- α e IL-6. Al activarse, los macrófagos producen IL-1, TNF- α e IL-6, citocinas que inducen una respuesta inflamatoria local, activando a los diferentes tipos celulares de su entorno [Modificado de Geffner, 2008].



TABLA 1. Células productoras y principales funciones biológicas de las citocinas inflamatorias

Citocinas	Células productoras	Principales funciones biológicas
IL-1	Monocitos y macrófagos Neutrófilos Linfocitos T y B Fibroblastos Células musculares lisas Células endoteliales	Estimula la proliferación de linfocitos T y B Aumenta la expresión del receptor IL-2 Activa células NK Activa células endoteliales Induce respuesta de fase aguda Actúa como pirógeno endógeno Tiene una gran variedad de efectos sobre el sistema nervioso central y el sistema endocrino
IL-4	Linfocitos T (TH2) Eosinófilos Basófilos	Modulación de las funciones de los macrófagos Diferenciación de las células T Inducción de la producción de IgE Regulación de la adhesión endotelial Inhibición de la producción de TNF- γ , IL-1 β , IL-6, ICAM-1 y NO
IL-6	Monocitos Neutrófilos Eosinófilos Linfocitos T y B Fibroblastos Hepatocitos Células endoteliales	Induce el ciclo de células progenitoras primitivas hematopoyéticas Estimula la maduración de megacariocitos y la producción de plaquetas Estimula el crecimiento y maduración de linfocitos Estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda Actúa como pirógeno endógeno
TNF- α	Macrófagos y monocitos Linfocitos T y B Neutrófilos Células endoteliales	Modula la expresión génica de varios factores de crecimiento, citocinas, factores de transcripción, receptores de superficie celular Modula las defensas del huésped Modula el crecimiento tumoral Estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda Pirógeno endógeno
IFN- γ	Células T CD8 ⁺ y CD4 ⁺ (subgrupos TH1 y TH0) Células NK	IFN- γ , IFN- α , IFN- β , tiene propiedades antivirales Tiene propiedades antiproliferativas en muchas líneas celulares transformadas y neoplasias Estimulador potente de las células TNK y citotóxicas Activa y regula la actividad funcional de monocitos y macrófagos Regulación de la inmunidad humoral a través de las células CD4 ⁺ T, influyendo en la producción de inmunoglobulinas por las células B Regulación de la síntesis y actividad de otras citocinas, sobre todo IL-1, IL-2 y TNF Permite que el endotelio pueda presentar antígenos
IL-10	Macrófagos Linfocitos T y B	Suprime la actividad funcional de los macrófagos Inhiben la producción de citocinas proinflamatorias por parte de monocitos y macrófagos Aumenta la proliferación de linfocitos B y la secreción de inmunoglobulinas



El aumento de citocinas circulantes provoca la estimulación de la respuesta de fase aguda en el hígado. En el mecanismo de estimulación hepática para la producción de proteínas de fase aguda se pueden apreciar tres variantes fundamentales según el tipo de citocina implicada:

- La IL-6 se une a su receptor específico provocando la fosforilación del factor de transcripción que se trasloca hacia el núcleo donde media para que se transcriban los genes que codifican la producción de proteínas de fase aguda [Martínez, 2001].
- La IL-1 y el TNF- α se unen a sus respectivos receptores y causan la degradación del inhibidor del factor de transcripción permitiendo así la producción de este factor y la activación subsecuente de los genes de fase aguda en el núcleo de la célula [Martínez, 2001].
- A su vez la IL-6 y TNF- α estimulan la liberación de glucocorticoides por parte de las glándulas adrenales. Los glucocorticoides aumentan el efecto estimulante de las citocinas sobre el hígado pero a su vez estabilizan a los monocitos inhibiendo así la liberación de citocinas proinflamatorias [Martínez, 2001].

4.4.1 Proteínas de fase aguda

Los reactantes de fase aguda son marcadores de inflamación activa sensibles pero muy inespecíficos. Son proteínas que se sintetizan en hepatocitos estimulados por citocinas (Figura 9). El primer reactante de fase aguda que se valoró fue el fibrinógeno del cual se tiene bastante información. También de proteínas como ceruloplasmina, antiproteasas, amiloide A sérico, haptoglobina y una que últimamente ha sido de mucho interés para los investigadores, la proteína C reactiva (PCR) cuyas concentraciones séricas se usan como biomarcador útil para determinar la actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento en enfermedades con componente inmunológico (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple) y no inmunológico (cardiopatía isquémica, síndrome metabólico, IAM) [García, 1999; Ramírez, 2007].

4.5 Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR fue descubierta en el laboratorio de Oswald Avery durante el curso de los estudios de pacientes con infección por *Streptococcus pneumoniae*. Se observó que el



suero de estos pacientes tenía la capacidad de precipitar al polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae* [Amezcuca, 2007; Black, 2004].

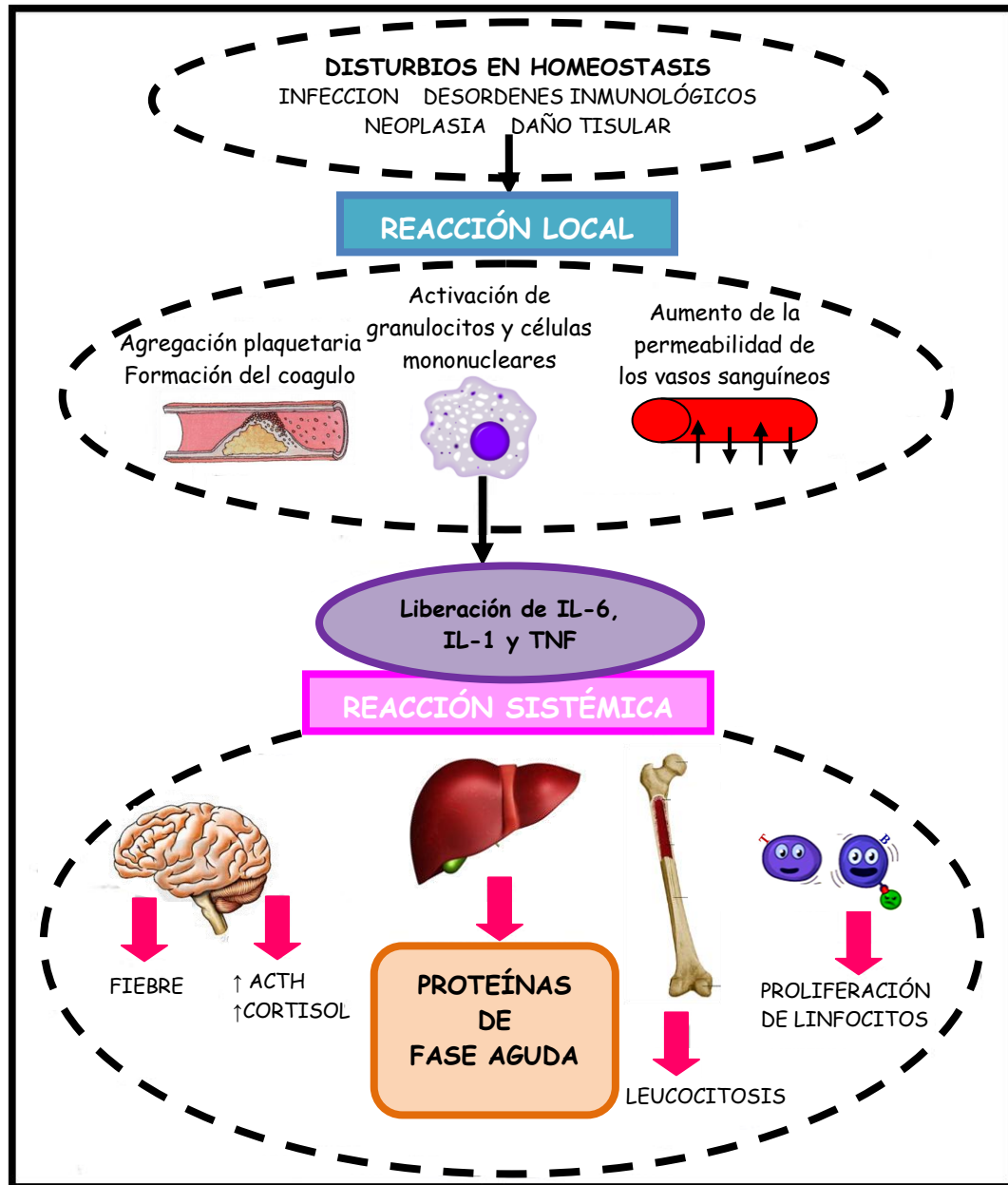


Figura 9. Desarrollo de la respuesta de fase aguda [Modificado de Martínez, 2001].

La PCR forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular por infecciones, inflamación o neoplasias [Amezcuca, 2007]. Es una proteína de fase aguda producida por el hígado en respuesta a varias citocinas inflamatorias. También se observó que estas citocinas además de producirse en los sitios clásicos como las células del sistema inmunológico pueden hacerlo en órganos como el corazón, la pared vascular y el tejido adiposo [Ramírez, 2007]. Los valores de la PCR



pueden aumentar hasta 10, 000 veces en respuesta a las infecciones o como consecuencia de otros problemas médicos significativos [Román, 2012].

4.5.1 Regulación de la expresión de la PCR

El gen de la PCR se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1, contiene sólo un intrón que separa la región que codifica el péptido señal de la que codifica la proteína madura. La inducción de la PCR en los hepatocitos está regulada principalmente por la IL-6 y en menor grado por la IL-1 β . Ambas controlan la expresión de muchos genes de proteínas de fase aguda a través de la activación de los factores de transcripción STAT3, miembros de la familia C/EBP y proteínas Rel (NF- κ B). Siendo críticos para la inducción de la PCR los miembros de la familia C/EBP (C/EBP β y C/EBP δ), seguidos de STAT3 y proteínas Rel. Además de la IL-6 e IL-1 β participa una tercera citocina, el TNF- α [Amezcu, 2007; Black, 2004].

4.5.2 Estructura de la proteína

La PCR pertenece a una familia de proteínas pentaméricas dependientes de calcio llamadas pentraxinas. Aunque se produce como monómero, la molécula funcional está compuesta por cinco subunidades polipeptídicas de 23 kDa idénticas asociadas de manera no covalente en una configuración anular con simetría cíclica (Figura 10). Sin embargo hay variaciones en la organización de las subunidades en el ensamblaje proteínico y en la cinética de la PCR entre especies [Amezcu, 2007]. El término “pentraxinas” se ha usado para describir la familia de proteínas relacionadas con esta estructura [Black, 2004].

4.5.3 Mecanismos de acción propuestos de la PCR

La PCR es una molécula de reconocimiento de patrones que se une con gran afinidad a ligandos autólogos (lipoproteínas plasmáticas nativas y modificadas, membranas celulares dañadas, residuos de fosfatidilcolina, histonas, cromatina, ribonucleoproteínas pequeñas y células apoptóticas) y a extrínsecos (glucanos, fosfolípidos y otros componentes somáticos y capsulares de bacterias, hongos y parásitos). Cuando la PCR se liga a estas moléculas forma complejos reconocidos por el C1q y activa la vía clásica del complemento. Además 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 inmunitarios y facilitar la depuración de detritus solubles y partículas apoptóticas, al ser reconocida por los receptores para la Fc de la IgG ($Fc\gamma R$) sobre los macrófagos activados [Amezcuca, 2007; Ramírez, 2007]. Por lo tanto, la PCR tiene la capacidad de opsonizar células apoptóticas y de desacoplar las proteínas del complejo de ataque a la membrana jugando un papel preponderante en limitar la activación de respuestas de inmunidad adaptativa [Amezcuca, 2007; Black, 2004].

Sin embargo la PCR tiene efectos pleiotrópicos ya que además de actividades “pro-inflamatorias” se han descrito actividades “antiinflamatorias”. Entre los efectos antiinflamatorios se encuentran el aumento en la liberación de IL-10 (citocina antiinflamatoria) y la inducción de la expresión del antagonista del receptor de IL-1. En cuanto a las actividades pro-inflamatorias, además de las mencionadas se encuentra la estimulación de la liberación de IL-8, IL-1, IL-6, IL-18 y $TNF-\alpha$ [Black, 2004].

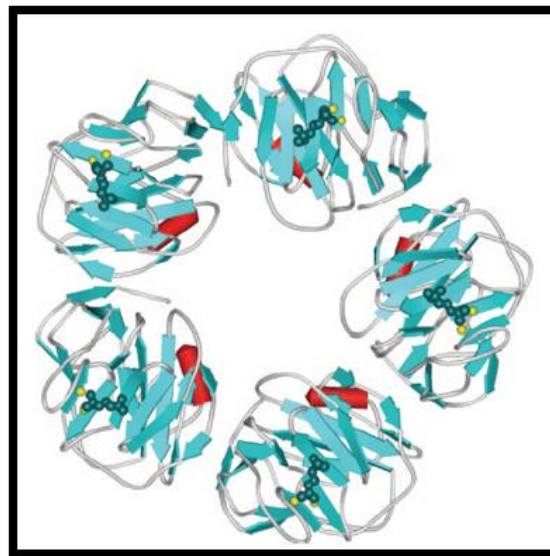


Figura 10. PCR. Estructura cristalina de la proteína C reactiva acoplada con fosfocolina de Thompson et al. (9). Software ViewerPro 4.2 (Accelrys, San Diego, CA.) se utilizó para generar el diagrama de cintas de la estructura cristalina de rayos X del complejo de PCR-fosfocolina obtenido de Brookhaven Protein Data Bank (PDB entrada 1B09). Los iones de calcio son de color amarillo y la fosfocolina es verde [Modificado de Black, 2004]



4.5.4 Cinética de la PCR

La síntesis *de novo* de la PCR comienza a las 6 h después de iniciado el estímulo inflamatorio y alcanza su pico máximo a las 24-72 h. Su vida media es de 19 h pero su concentración plasmática es constante bajo cualquier condición y no se modifica con la ingestión de alimentos ni presenta variación circadiana. Una vez finalizado el estímulo de IL-6, la PCR regresa a valores normales al cabo de 7 días. Los niveles séricos de la PCR tienden a aumentar con la edad y se han detectado niveles discretamente más elevados en mujeres que en varones [Amezcuca, 2007].

4.6 Asociación entre enfermedad cardiovascular y PCR

Después de un IAM los niveles séricos de la PCR se elevan rápidamente reflejando la extensión de la necrosis. Los niveles máximos alcanzados a las 48 h del evento agudo son útiles como factor pronóstico de la evolución de estos pacientes [Amezcuca, 2007].

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. Sin embargo debe ser considerada como una prueba adjunta en el perfil de lípidos (colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) o LDL) [Amezcuca, 2007].

4.6.1 Aterosclerosis y PCR

Hay estudios recientes que sugieren que la PCR, además de reflejar la extensión del daño tisular post-infarto y servir como un marcador serológico para la predicción de eventos coronarios agudos, contribuye directamente en la patogénesis, progresión y complicación de la enfermedad aterosclerótica de manera directa. Por su capacidad de depositarse en la íntima de las arterias, la PCR provoca disfunción del endotelio, lo que facilita la activación, migración y alojamiento de los leucocitos en el interior de la íntima arterial. Esto contribuye a la formación de las lesiones vasculares que son la base del desarrollo de la aterosclerosis [Amezcuca, 2007; Ramírez, 2007].

Los efectos pro-inflamatorios y pro-aterogénicos de la PCR sobre las células endoteliales disminuyen la producción de óxido nítrico y prostaglandina I₂ (previamente denominada prostaciclina), aumentan la secreción de IL-6, aumentan la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial y aumentan la secreción de



quimiocinas. Todos estos son factores fundamentales en la migración de los leucocitos hacia la íntima de las arterias [Amezcuca, 2007].

Cuando las LDL alcanzan cierto umbral de concentración en la sangre, penetran al interior de la pared arterial donde son modificadas por procesos de oxidación. La PCR se une a la fosfocolina de estas lipoproteínas (nativas y oxidadas) y facilita su fagocitosis e internalización por los macrófagos de la íntima arterial promoviendo la formación de células espumosas. La acumulación de células espumosas es determinante para la evolución patogénica de una placa arterial, haciéndola más propensa a erosionarse o romperse y liberando su contenido trombogénico. Esta propiedad trombogénica también se suma a la capacidad de la PCR para inducir la producción de factor tisular (iniciador de la cascada de la coagulación) por los macrófagos activados [Amezcuca, 2007; Black, 2004].

Ante el estímulo de la PCR, estas células aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno y la síntesis de IL-1 β , IL-6 y TNF- α . La PCR también induce un aumento de la síntesis de metaloproteinasas, enzimas críticas que aceleran la degradación de diversos componentes de la matriz extracelular causando debilitamiento de la capa fibrosa de las placas [Amezcuca, 2007].

Todos estos factores desestabilizan la placa de ateroma, haciéndola más vulnerable a la ruptura. Además hay evidencia que sugiere acción directa de la PCR en la inducción de apoptosis en las células de músculo liso de las arterias coronarias humanas (responsables de la síntesis de los componentes de la matriz extracelular), lo que favorece la vulnerabilidad [Amezcuca, 2007].

4.7 Sistema Renina-Angiotensina (SRA) en la enfermedad cardiovascular

La función del SRA en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular está bien establecida, en la que los mediadores clave son la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la angiotensina II (Ang-II) [López, 2010; Krögh, 2009].

4.7.1 Sistema Renina-Angiotensina (SRA)

El SRA es una cascada proteolítica conectada a un sistema de transducción de señales, es considerado un sistema endocrino cuyos metabolitos activos tienen una variedad de funciones en diferentes órganos y tejidos. En la circulación, una proteasa altamente específica denominada renina es capaz de convertir el angiotensinógeno de



origen hepático en un decapeptido, la Angiotensina I (Ang-I), la cual a su vez es convertida a Ang-II por acción de la ECA (Figura 11). Esta enzima se encuentra expresada en las membranas de las células endoteliales de la circulación pulmonar y tiene la capacidad de inactivar también al sistema de las bradicininas (Lima 2010). Además de la vía clásica, existe una vía paralela que tiene como componente principal la ECA homóloga o ECA 2. Esta enzima metaboliza Ang-I a Ang-(1-9) y Ang-II a Ang-(1-7) y no degrada bradicinina [Krögh, 2009].

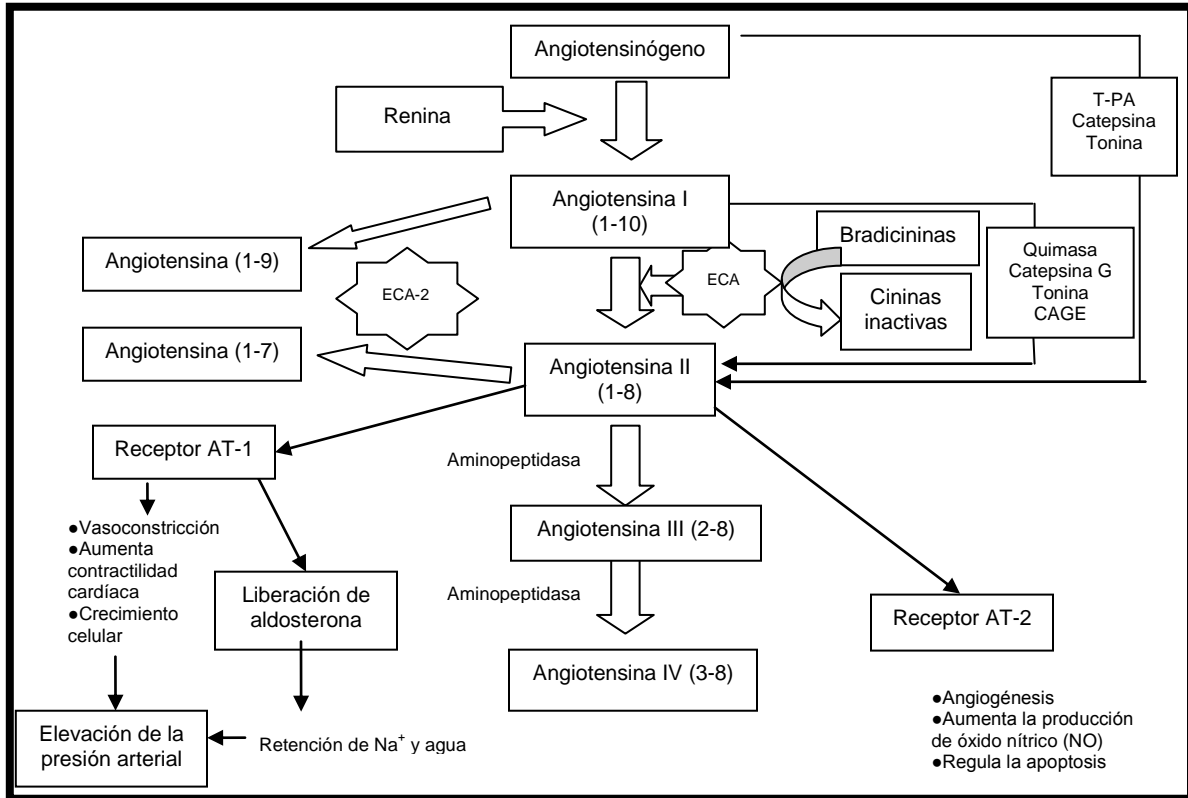


Figura 11. Esquema general del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) [Modificado de Santeliz, 2008].

En años recientes se ha descubierto el SRA tisular o local que se caracteriza por la presencia de los componentes del SRA a nivel de los tejidos. Sus efectos pudieran ocurrir en las células que producen los péptidos (efecto autocrino) en células vecinas (efecto paracrino) o a través de la circulación a órganos o tejidos específicos [Lima 2010]. Se sabe que tejidos como los vasos sanguíneos, riñón, corazón y cerebro son capaces de generar en forma local Ang-II a través de vías no dependientes de la ECA (vías no-ECA) como la vía de la quimasa, carboxipeptidasa, catepsina G (teniendo como



sustrato la Ang-I) y a través de la vía de catepsina, tonina y activador del plasminógeno (teniendo como sustrato el angiotensinógeno) [Santeliz, 2008].

4.7.2 Principales componentes del SRA

4.7.2.1 Angiotensinógeno

Es una glucoproteína de 452 aminoácidos producida en el hígado, 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 [Lima 2010].

4.7.2.2 Renina

Es una proteasa producida por las células del aparato yuxtaglomerular en el riñón. Ésta ha adquirido mayor importancia debido al descubrimiento del receptor de pro-renina/renina (RPR). 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 [Lima 2010].

La pro-renina es un zimógeno catalíticamente inactivo que se une al receptor de renina (RR) e induce un aumento en la conversión catalítica de Angiotensinógeno a Ang-I. [Lima 2010].

4.7.2.3 Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)

La ECA es una metaloproteinasas dependiente de zinc presente en tejidos como vasos sanguíneos, pulmón, riñón y corazón (cardiomiocitos y fibroblastos cardiacos) (Figura 12). Un aumento de la actividad de esta enzima lleva a la degradación de bradicinina (péptido vasodilatador); a la producción de Ang-II con propiedades profibróticas y vasoconstrictoras y a la inactivación de la Ang-(1-7) que tiene efectos vasodilatadores al actuar sobre el receptor Mas el cual antagoniza al receptor AT_1 [Lima, 2010; Krögh, 2009].

En el año 2000 se identificó una nueva enzima homóloga de la ECA, a la cual denominaron ECA 2. 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 Ang-(1-9), la cual sirve como una vía indirecta para generar Ang-II. Sin embargo la actividad catalítica de la ECA 2 es 400 veces mayor sobre la Ang-II que sobre la Ang-I y conlleva a la formación de Ang-(1-7) [Lima 2010]. Además la ECA 2 no degrada a la bradicinina [Krögh, 2009].

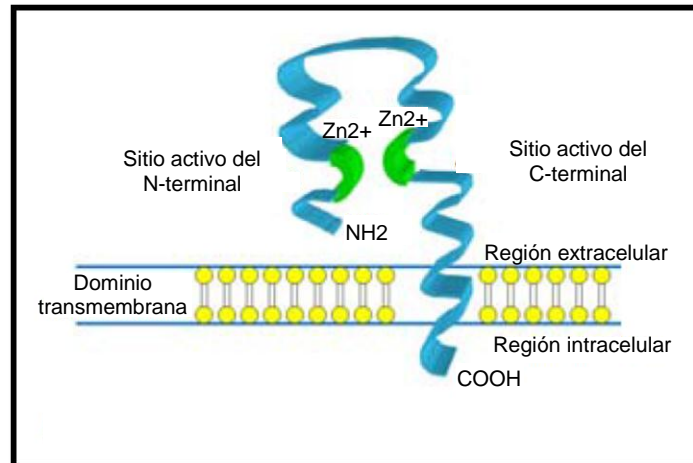


Figura 12. Enzima Convertidora de Angiotensina. Es una ectoenzima bilobulada unida a la membrana celular y que tiene una región hemodimérica extracelular, la cual a su vez tiene 2 dominios homólogos con un sitio catalítico activo cada uno, un dominio de anclaje transmembrana y una cola corta de carboxilo intracelular. El sitio C terminal es el responsable del 75% de la actividad de la ECA y el principal responsable de la conversión de la Ang I a Ang II [Santeliz, 2008].

4.7.2.4 Angiotensina-II

La Ang-II es un potente vasoconstrictor que aumenta 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 [Lima 2010].

La Ang-II tiene dos subtipos de receptores: los AT_1 y los AT_2 . En humanos los receptores AT_1 son ampliamente expresados en vasos sanguíneos, corazón, riñón, glándulas suprarrenales e hígado y median los efectos de la Ang-II; por su parte los AT_2 están presentes principalmente en tejidos fetales, disminuyendo rápidamente después del nacimiento, encontrándose en baja cantidad en los tejidos de los adultos. Los receptores AT_2 median los efectos de vasodilatación, antiproliferación celular y apoptosis [Lima 2010].



4.7.2.5 Angiotensina-(1-7)

Además de sus efectos vasodilatadores, la Ang-(1-7) potencia la acción de las bradicininas relacionadas a las prostaglandinas, el efecto del NO, del factor hiperpolarizante derivado del endotelio, tiene un efecto antitrófico y disminuye la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), lo que le confiere propiedades antiinflamatorias, fibrinolíticas y regulador de la remodelación vascular [Santeliz, 2008].

4.7.2.6 Otras angiotensinas

Además de las angiotensinas mencionadas anteriormente, se encuentra la Ang-III y la Ang-IV. La Ang-III o Ang-(2-8) se produce por acción de la aminopeptidasa A sobre la Ang-II; por su parte, la Ang-IV o Ang-(3-8) procede de la Ang-III por acción de la aminopeptidasa N. Ambas angiotensinas son activas, la Ang-III actúa igual que la Ang-II sobre los receptores AT₁ y AT₂ mientras que la Ang-IV tiene como diana una aminopeptidasa regulada por insulina (AMPRI) [Santeliz, 2008].

4.7.3 El SRA y su relación con el Infarto Agudo al Miocardio (IAM)

Para mantener la funcionalidad del corazón luego de un IAM se activa entre otros, el SRA. El IAM produce alteraciones de la estructura del tejido cardíaco como hipertrofia del cardiomiocito, hiperplasia de fibroblastos y fibrosis, que en conjunto se definen como remodelamiento miocárdico (RM), el cual lleva a una depresión en la fracción eyectada, problemas de contractilidad cardíaca y pérdida en parte de la función diastólica, lo que se conoce como disfunción ventricular. Cuando esa disfunción progresa se deriva en una insuficiencia cardíaca (IC) en la que el corazón se hipertrofia para mantener un flujo adecuado a los tejidos. Por lo tanto, la hipertrofia cardíaca constituye un mecanismo compensatorio para mantener la funcionalidad del corazón. Se sabe que todo este proceso está regulado por el SRA y especialmente por la acción de la ECA dentro de este sistema [Krögh, 2009].

Además este sistema desempeña una función en la disfunción endotelial (factor de riesgo de enfermedad cardiovascular), en la que las células inflamatorias asociadas a lesiones vasculares liberan enzimas, incluida la ECA que libera Ang-II. La disfunción endotelial y las alteraciones hemodinámicas crónicas promueven cambios patológicos en la estructura de los vasos sanguíneos o remodelación vascular [López, 2010].



Se ha propuesto que la aldosterona contribuye a regular el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) (el cual es sintetizado localmente en la pared de los vasos sanguíneos y en el endotelio vascular), inhibiendo el clivaje de plasminógeno en plasmina y disminuyendo consecuentemente la fibrinólisis [López, 2010].

Al activarse la vía clásica del SRA se promueve un aumento en la presión sanguínea por degradación de vasodilatadores y generación de vasoconstrictores que promueven un mayor trabajo cardíaco y por ende hipertrofia, hiperplasia y fibrosis. Recientemente se ha descubierto que la vía clásica no es la única que regularía el RM sino que existe una vía paralela cuyo componente principal es la ECA homóloga o ECA 2. Esta enzima metaboliza Ang-I a Ang-(1-9) y Ang-II a Ang-(1-7) y no degrada bradicinina. Estas acciones en conjunto disminuirían la influencia de la vía clásica que se quedaría sin Ang-II y sin su precursor Ang-I, dando origen a vasodilatación local y protegiendo así del RM. Además la Ang-(1-7) podría minimizar este RM estimulando la diuresis y la vasodilatación reduciendo de esta manera la sobrecarga de presión y volumen. Sin embargo sigue sin conocerse su acción directa sobre la fibrosis del miocardio [Krögh, 2009].

Considerando lo anterior se ha postulado que hay un equilibrio entre la vía clásica y la vía paralela de SRA (Figura 13). Este equilibrio podría verse afectado en condiciones fisiopatológicas como el IAM, inclinándose hacia el aumento en la actividad de la vía clásica y disminución de la vía paralela [Krögh, 2009].

4.7.4 Efectos de la Ang-II en el sistema cardiovascular

Es un potente vasoconstrictor, actúa como un mitógeno en las células del músculo liso vascular causando vasoconstricción y aumento del número de estas células; es causa directa de un aumento del estrés oxidativo mediante un aumento en la producción de radicales libres de oxígeno a nivel tisular, promueve la aterosclerosis causando muerte celular prolongada, aumenta la concentración del PAI-1 a nivel local y por ello tiene acción procoagulante, aumenta el factor de necrosis tumoral y varias interleucinas que causan inflamación local, a la larga es causa de episodios que culminarán en una fibrosis de la placa aterosclerótica tanto a nivel de los vasos como del miocardio y finalmente induce la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal la cual tiene más efectos cardiovasculares [O´Gara, 2002].

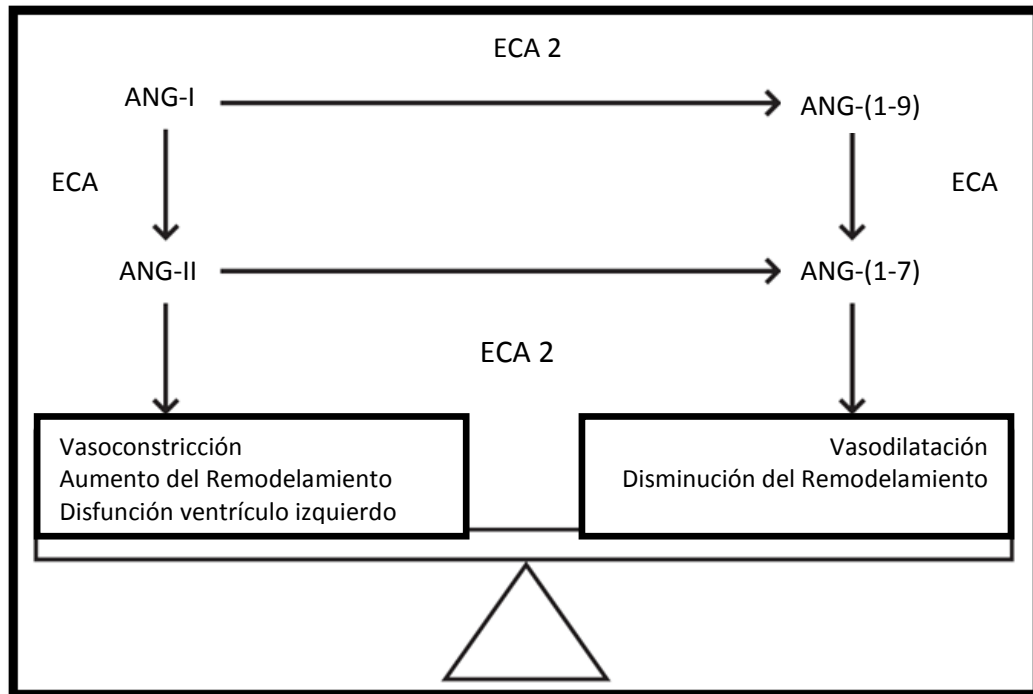


Figura 13. Equilibrio y componentes vías clásica y paralela del SRA [Modificado de Krögh 2009].

4.7.5 Efectos cardiovasculares de la aldosterona

La aldosterona es responsable de la retención de Na^+ y de la excreción de K^+ y Mg^{2+} y generalmente se asocia con una diuresis muy moderada. Causa activación del sistema simpático, inhibición del parasimpático, fibrosis vascular y miocárdica, daño vascular y por último la disminución de la distensibilidad arterial [O´Gara, 2002].

4.7.6 Papel de la angiotensina II en el desarrollo aterosclerótico

La Ang-II es el principal efector del SRA, ejerce un papel importante en la génesis y en las complicaciones de la aterosclerosis. La Ang-II regula el crecimiento y la migración de células musculares y fibroblastos, la apoptosis de células endoteliales y la diferenciación de monocitos a macrófagos. Además contribuye al infiltrado inflamatorio de la lesión vascular arterial. En células vasculares endoteliales y en células de músculo liso vascular (VSMCs del inglés Vascular Smooth Muscle Cell), la Ang-II incrementa las moléculas de adhesión como P-selectina, ICAM-1 y VCAM-1 e induce respuesta inflamatoria en VSMCs como liberación de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas [Alcázar, 2003; Cachofeiro, 2002].

La Ang-II estimula la producción de especies reactivas de oxígeno en el vaso sanguíneo, las cuales desempeñan un papel clave en la disfunción endotelial y en la



oxidación de las LDL (Figura 14). Además estimula la proliferación y migración de células de músculo liso y modula el cambio fenotípico de las mismas dando lugar a un aumento de la síntesis de la matriz extracelular. Finalmente la Ang-II también participa en las complicaciones de la aterosclerosis al favorecer la ruptura de la placa y trombogenicidad de la misma. En consecuencia, el SRA desempeña un papel clave en la fisiopatología de la aterosclerosis por lo que su bloqueo ejercerá un efecto beneficioso sobre el desarrollo aterosclerótico previniendo las alteraciones trombóticas asociadas a él [Alcázar, 2003; Cachofeiro, 2002].

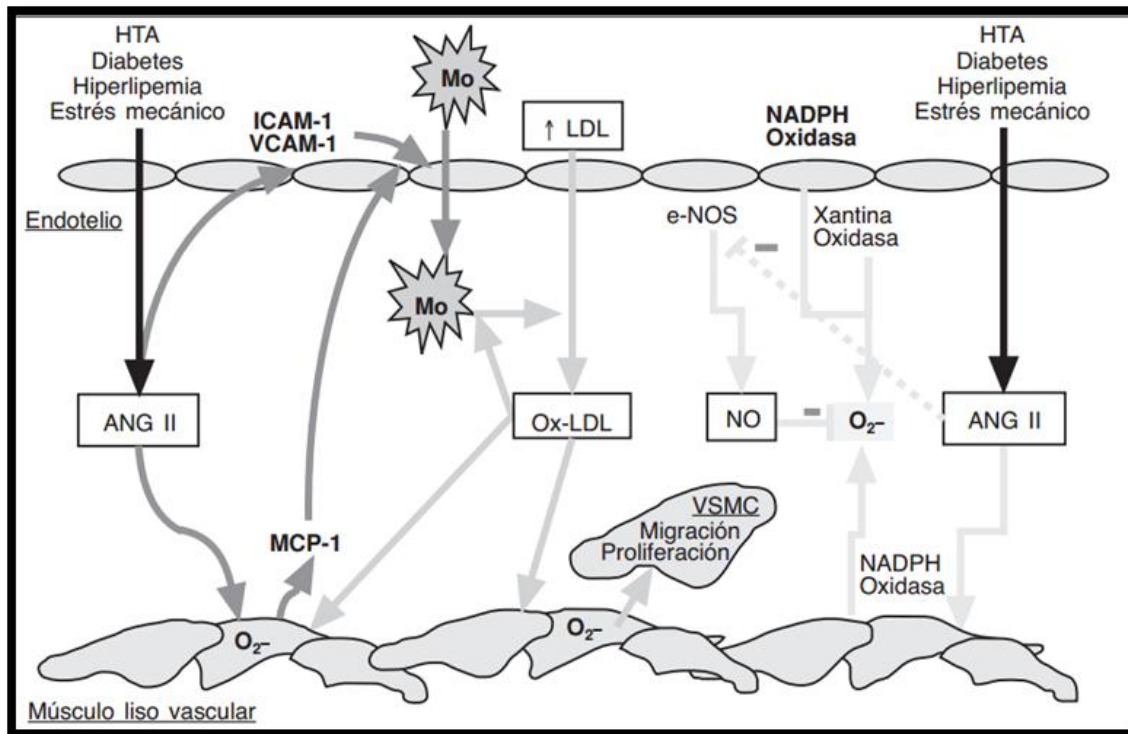


Figura 14. Participación de la Ang-II en la arteriosclerosis. La Ang II, estimulada por muy diversos factores, induce moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1) y la quimiocina MCP-1, potente quimioattractante de monocitos y macrófagos, favoreciendo la infiltración de estas células en la pared vascular. Los macrófagos activados inducirán la oxidación de la LDL mediante diversas enzimas oxidativas. Esta LDL oxidada estimulará la migración y proliferación de células musculares y la síntesis de nuevas citocinas proinflamatorias. La Ang-II también contribuye al daño inflamatorio, favoreciendo el estrés oxidativo, ya que aumenta la actividad de NADPH oxidasa y disminuye la actividad del óxido nítrico sintetasa endotelial [Alcázar, 2003].

4.8 Tratamiento del Infarto Agudo al Miocardio (IAM)

Las primeras medidas aparte de las destinadas al tratamiento activo de reperfusión, deben dirigirse a mejorar la relación aporte-consumo miocárdico de oxígeno para ello el



tratamiento del ataque agudo consiste en la utilización de diferentes tipos de fármacos y su eficacia depende del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta su administración [Barrero, 2007].

- Ⓢ Analgésicos (morfina): su finalidad es reducir el dolor y la actividad del sistema nervioso autónomo simpático. Además tiene efectos vasodilatadores que ayudan a disminuir la carga cardíaca.
- Ⓢ Aspirina: el ácido acetilsalicílico bloquea la formación de tromboxano A_2 , el cual ocasiona la agregación plaquetaria y la constricción arterial; esta acción reduce la mortalidad general por IAM, reinfarto total y accidentes cerebrovasculares isquémicos.
- Ⓢ Trombolíticos: (estreptoquinasa, urocinasa y alteplasa) que activan en forma directa o indirecta el plasminógeno en plasmina que degrada a la fibrina y disuelve los trombos por lo que limitan la extensión del infarto.
- Ⓢ Betabloqueadores: poseen propiedades antiisquémicas, antiarrítmicas y antihipertensivas. En las primeras horas del IAM producen una reducción del dolor precordial, el estrés parietal ventricular y del tamaño final del infarto. Además reducen el reinfarto y la angina post-infarto, así como la mortalidad por medio de la limitación del daño necrótico, de la reducción de las arritmias malignas y quizás de la rotura cardíaca.
- Ⓢ Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina (SRA): en esta categoría se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) que inhiben la conversión de Ang-I a Ang-II y han demostrado disminuir la mortalidad en el contexto del infarto cuando se administran durante la fase aguda del mismo en las primeras 24 h. Además de los IECAS están los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) que inhiben la interacción entre la Ang-II y su receptor a nivel celular [Barrero, 2007; O´Gara, 2002; Torres, 2001].

4.8.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los IECA constituyen un grupo de fármacos de primera línea para el tratamiento del IAM. Su efecto beneficioso deriva de sus propiedades vasodilatadoras que reducen la postcarga ventricular y mejoran la insuficiencia cardíaca. Además disminuyen la expansión luego del IAM y mejoran la remodelación ventricular con lo cual reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte. Debido a que su acción se centra en la



inhibición del SRA sus efectos comprenden la inhibición de la hipertrofia miocárdica, acción profibrinolítica y efectos estabilizadores sobre la placa ateromatosa (reducción de episodios coronarios en la evolución) [Barrero, 2007]. Estas propiedades antiaterogénicas pueden estar relacionadas con la inhibición de la formación de Ang-II, potenciación de bradicinina y aumento de la liberación de NO, lo que resulta en menor migración y proliferación de VSMCs, reducción de la acumulación y activación de las células inflamatorias, disminución del estrés oxidativo y mejoría de la función endotelial [López, 2004].

Los IECA también modulan el equilibrio fibrinolítico vascular al disminuir por una parte, la Ang-II, un estímulo potente para la síntesis del PAI-1 y por otra al aumentar la concentración de bradicinina, un estímulo potente para el activador tisular del plasminógeno. De este modo los IECA disminuyen la concentración de PAI-1 y la relación molar existente entre PAI-1 y activador tisular del plasminógeno. Además los IECA contrarrestan la agregación plaquetaria inducida por la Ang-II ya que aumentan la producción de NO y prostaciclina [López, 2004].

Deben administrarse en etapa temprana (dentro de las 24 h) en todos los pacientes con IAM que presenten insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular asintomática o infartos extensos. Las contraindicaciones para su empleo son hipotensión arterial, estenosis bilateral de arteria renal, insuficiencia renal o historia de tos o angioedema debido a tratamiento previo con IECA [Barrero, 2007].

Los IECA se clasifican en 3 categorías de acuerdo con el grupo que se une al átomo de zinc en la molécula de la ECA como aquellos que contienen un grupo sulfhidrilo, carboxilo o fosforilo como ligando de zinc; estando el Captopril en la clasificación de los inhibidores que contienen un grupo sulfhidrilo (Figura 15) [López, 2004].

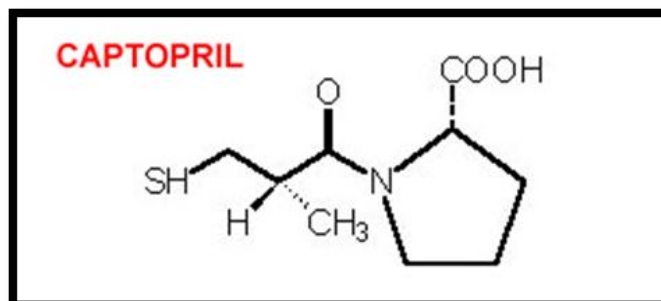


Figura 15. Estructura química del Captopril.



4.8.1.1 Mecanismo de acción

Los IECA inhiben competitivamente la conversión de la Ang-I en Ang-II, reduciendo la concentración local y circulante de la Ang-II (Figura 16). También reducen la secreción de aldosterona y vasopresina y disminuyen la actividad nerviosa simpática, así como los efectos tróficos de la Ang-II. Sin embargo, no inhiben las acciones de la Ang II mediadas por la vía de la activación de los receptores AT₁ y AT₂ y no interaccionan directamente con otros componentes del SRA. Además los IECA pueden inhibir también la cininasa II y aumentar la concentración de bradicinina con acción vasodilatadora a través de sus receptores B₂ endoteliales que median la síntesis y liberación de NO, de prostaglandinas vasoactivas (protaciclina y prostaglandina E₂) y del factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) [López, 2004].

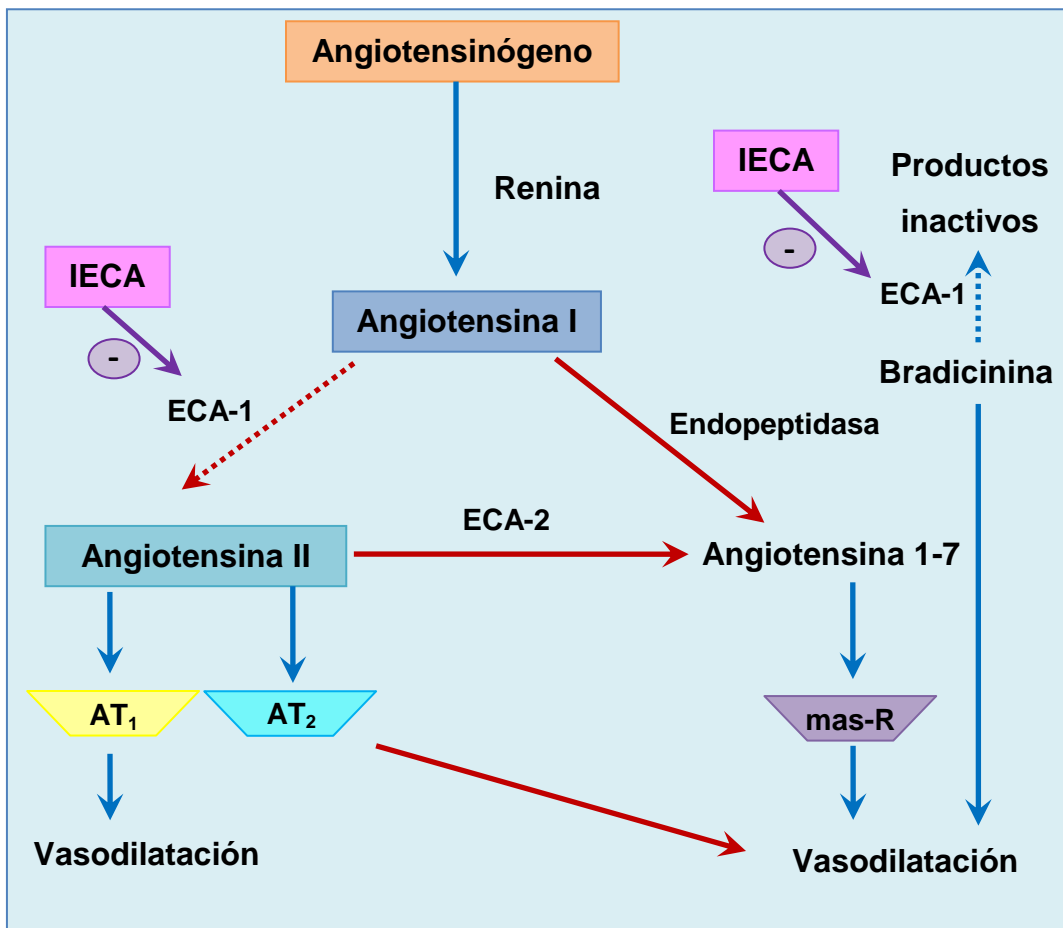


Figura 16. Mecanismos de acción de los inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) [Modificado de Velázquez, 2008].

En estudios muy recientes se ha constatado que los IECA son capaces de estimular también la síntesis de NO a través de la activación directa de los receptores B₁ de



cininas. Estos receptores se expresan poco en condiciones fisiológicas pero en patologías como isquemia y aterosclerosis aumentan su expresión [Velázquez, 2008].

Otro posible mecanismo sería un aumento de los niveles de Ang-(1-7). Ésta se forma a partir de la angiotensina I acumulada tras la administración de estos fármacos ya que interfieren en los mecanismos de retroalimentación negativa de asa corta y larga, sobre la liberación de renina. La formación es mediada por la acción de una endopeptidasa sobre la Ang-I y sobre la Ang-II. La Ang-(1-7) ejerce una acción vasodilatadora que se ha implicado en la acción de los IECA al estimular la liberación de cininas y en consecuencia, de prostaglandinas y NO [Velázquez, 2008].

4.8.1.2 IECA en IAM

Numerosos estudios clínicos como SAVE, QUIET, GISSI-3, SMILE, TRACE, FAMIS y HOPE, ha demostrado claramente que el tratamiento con IECA reduce la mortalidad general tras el infarto al miocardio. Este efecto es mucho mayor cuando se consideran los pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular asociados como hipertensión y diabetes. Su administración se asocia con frecuencia a otros fármacos utilizados en el infarto de miocardio, como los trombolíticos, la aspirina y los β -bloqueadores [Velázquez, 2008].

4.8.2 Antagonistas del receptor de angiotensina (ARA)

Los antagonistas de los receptores de la Ang-II han sido divididos en tres grupos farmacológicos, aquellos que poseen selectividad por los receptores AT_1 , los que antagonizan selectivamente los receptores AT_2 y los que antagonizan los efectos de ambos receptores de la Ang-II. El Losartán se encuentra entre los antagonistas de los receptores AT_1 de la angiotensina, es altamente selectivo de estos receptores e induce una inhibición dosis dependiente de la respuesta a la angiotensina exógena (Figura 17) [Contreras, 2000].

Los ARA están indicados en el tratamiento de la hipertensión arterial y junto con otros fármacos en insuficiencia cardiaca, enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria e hipertensión, la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes hipertensos, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y el IAM [Velázquez, 2008].

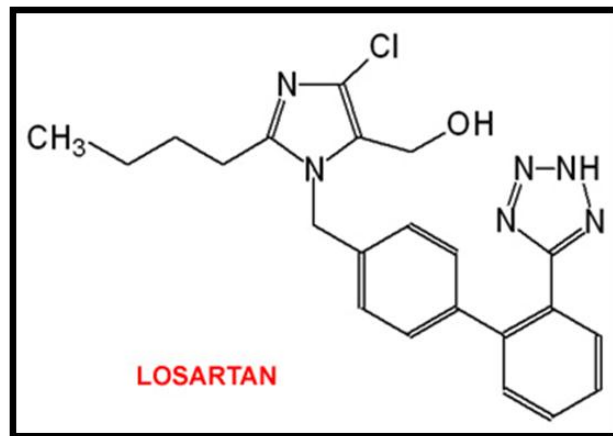


Figura 17. Estructura química del Losartán.

4.8.2.1 Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción de los ARA es el bloqueo de la activación de los receptores tipo 1 de la Ang-II (Figura 18) [Contreras, 2000].

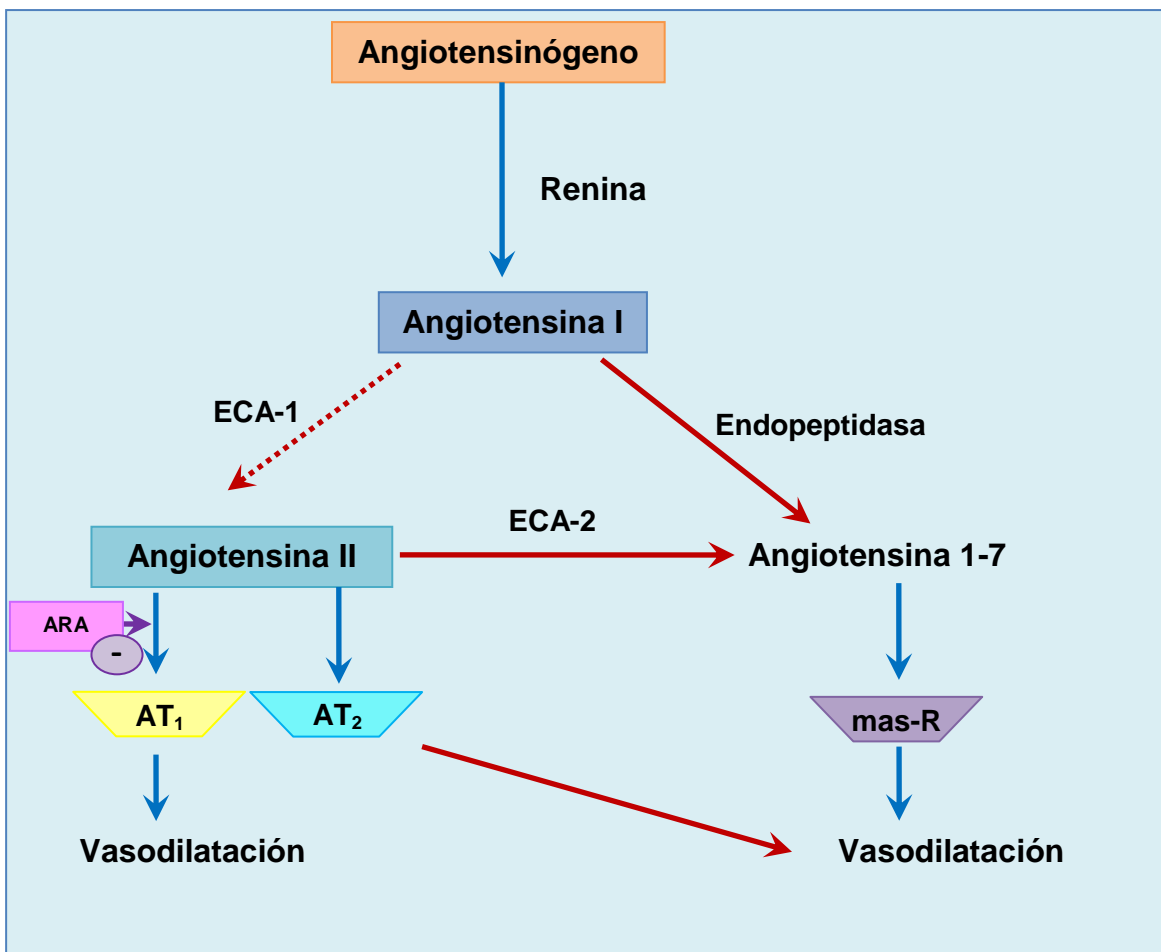


Figura 18. Mecanismos de acción de los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) [Modificado de Velázquez, 2008].



A consecuencia del bloqueo quedan inhibidas las señales intracelulares relacionadas con el aumento de la concentración de calcio intracelular (fosfolipasa C, inositol trifosfato [IP₃] y diacilglicerol [DAG]) en las células musculares lisas, corticosuprarrenales y diversos tipos de conducciones neuronales [Contreras, 2000].

Además los ARA han mostrado un importante efecto de retardo e inhibición del desarrollo aterosclerótico. Se ha demostrado que mejoran la disfunción endotelial asociada a hipertensión, dislipemia y diabetes y disminuyen la producción de especies oxidantes de oxígeno, el número de leucocitos y de factores inflamatorios en la lesión aterosclerótica, contribuyendo a estabilizar la placa de ateroma y también a prevenir la aparición de un proceso trombótico. Todas estas acciones son consecuencia del bloqueo de las acciones derivadas de la activación de los receptores AT₁ sobre los mecanismos y factores implicados en el proceso aterosclerótico y sus complicaciones [Contreras, 2000].

4.8.3 Compuesto [4-tert-butil-2,6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319)

La historia de este compuesto se origina en la República de China en el año 1979 donde un grupo de investigadores examinaba las propiedades antimaláricas de derivados de la Febrifugina, encontrando que uno de esos derivados, la changrolina, era un agente antiarrítmico efectivo. Esta molécula presentaba una diferencia estructural con los antiarrítmicos comúnmente conocidos hasta esa fecha por lo que Strout y sus colaboradores modificaron sistemáticamente la molécula para demostrar que parte de ésta última era necesaria para mostrar la actividad antiarrítmica [Rocha, 2008; Sánchez, 2010]

Para el análisis de la actividad biológica la estructura fue dividida en tres regiones, la región I denominada heteroatómica y que consiste en una molécula de quinazolina que puede remplazarse por gran variedad de heterociclos sin perder la actividad antiarrítmica; la región II llamada aromática que posee el esqueleto de 2,6-bis(pirolidin-1-il-metil) fenol tetrasustituido y que presenta la mejor actividad y sí esta región no está completa la actividad es nula; y por último la región III que es un enlace entre ambas regiones y en la que pueden incluirse diferentes grupos para tratar de aumentar la actividad y disminuir la toxicidad (Figura 19) [Rocha, 2008; Sánchez, 2010].

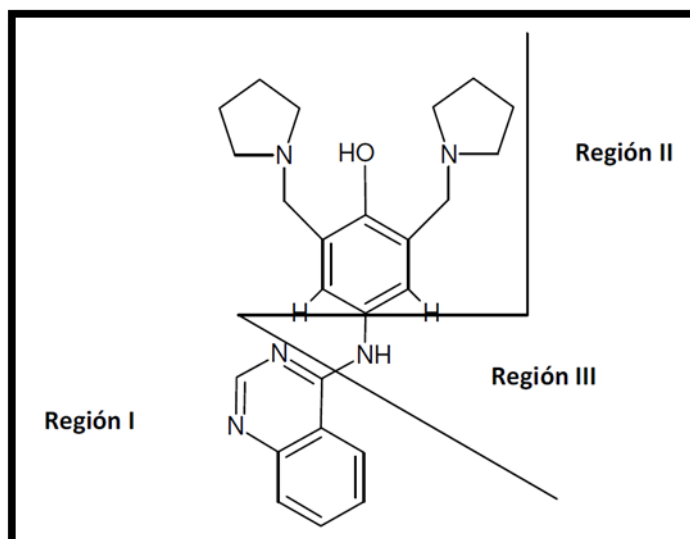


Figura 19. Molécula de la Changrolina [Modificado de Rocha, 2008]

Retomando dichos estudios, en el Laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 se inició el diseño y síntesis de compuestos análogos de la región II de la changrolina mediante la reacción química entre un fenol sustituido, un formaldehído y una o dos moléculas de morfolina, tiomorfolina y/o piperidina obteniendo compuestos morfolínicos, tiomorfolínicos y piperidínicos con clave LQM300 [Rocha, 2008; Sánchez, 2010]

A la serie de compuestos LQM300 se les realizaron estudios de actividad biológica en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio de la misma Institución, encontrándose que estos compuestos derivados del fenol mostraban una respuesta hipotensora [Rocha, 2008; Sánchez, 2010]

El compuesto LQM319 de dicha serie se sintetizó por una reacción estequiométrica entre tiomorfolina, terbutilfenol y formaldehído utilizando una lámpara IR como fuente de energía para dar como producto el [4-tert-butil-2,6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (Figura 20) [Rocha, 2008; Sánchez, 2010].

Este compuesto mostró ser el de mejor eficacia, disminuyendo la Presión Arterial Media (PAM), Presión Arterial Diastólica (PAD), Presión Arterial Sistólica (PAS), Frecuencia Cardíaca (FC) a dosis menores de 0.001 mg/Kg, siendo más potente que fármacos antihipertensivos comerciales como Omapatrilat y Losartán [Rocha, 2008].

En el 2008 se realizó un estudio genotóxico para el compuesto LQM319, el cual fue realizado en ratones macho cepa CD1. Para ello se determinó la dosis letal media (DL₅₀) por el método de Lorke que fue de 471.1 mg/kg. Este resultado fue respaldado



usando la prueba de Probit con una DL_{50} de 327.7 mg/kg por lo que el compuesto se clasificó como sustancia moderadamente tóxica, encontrándose que es de mayor toxicidad que el Captopril y el Losartán pero que no produce daño al material genético. Además se demostró que no causa efecto genotóxico y se excluyó de ser citotóxico a los 10, 30 y 60 mg/Kg [Rocha, 2008].

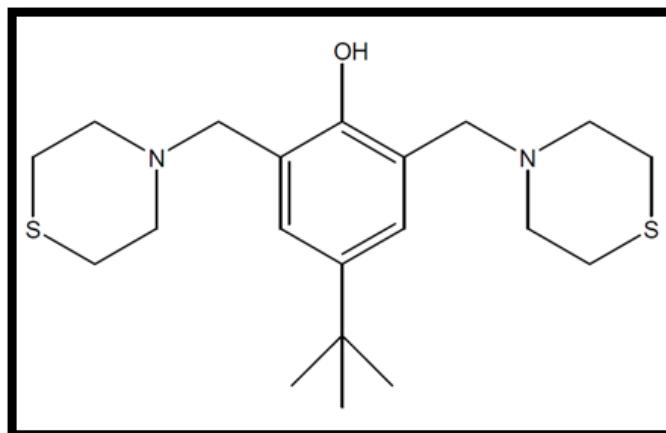


Figura 20. Estructura química del compuesto LQM319 [Rocha, 2008]

Posteriormente, en el 2010 se realizaron estudios para evaluar el efecto sobre la contracción vascular de los compuestos LQM300, con esta finalidad se utilizó Fenilefrina la cual provoca vasoconstricción. Para conocer y caracterizar el efecto del compuesto se realizaron curvas dosis respuesta a la Fenilefrina y curvas dobles recíprocas encontrando que el compuesto LQM319 ejerce efecto vasodilatador en aorta torácica y aorta abdominal. Además se realizaron curvas Concentración-%Respuesta a la fenilefrina en presencia y ausencia del compuesto LQM319 que fue más efectivo sólo en la porción abdominal [Sánchez, 2010].

Consecutivamente en el año 2011 estudios computacionales realizados por el Dr. Enrique Ángeles mostraron que el compuesto LQM319 tiene afinidad por la ECA, inclusive mayor que la del Captopril y recientemente estudios realizados revelaron que en el efecto antihipertensivo del LQM319 participa Ang-(1-7) y que dicho efecto es semejante al obtenido por Captopril por lo que es posible que el mecanismo de este compuesto sea a través de la inhibición de la ECA. Además las Curvas Concentración-Respuesta a Ang-I y a Ang-II mostraron efectos paralelos entre sí, evidenciando que el compuesto LQM319 se rige bajo el mismo mecanismo de acción que el Captopril [Orozco, 2012].



5.- MATERIAL 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 270-340 g. Se formaron 5 grupos experimentales de 3 ratas cada uno: a) testigo; b) infarto miocárdico de 48 h; c) infarto miocárdico con tratamiento de [4-tert-butil-2,6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil) fenol]; d) infarto miocárdico con tratamiento de Captopril; e) infarto miocárdico con tratamiento de Losartán. Los fármacos y el compuesto se administraron 30 min antes de inducir el infarto y 24 h postoclusión en dosis de 1 mg/Kg/día/i.m. El infarto miocárdico se indujo mediante la oclusión de la arteria coronaria izquierda. Posteriormente se realizó una punción cardíaca para la obtención de sangre y se obtuvo el plasma para cuantificar por triplicado la PCR mediante el kit de ELISA "Rat CRP/C-Reactive Protein".

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 atraumática e hilo seda 5/0. El corazón se regresó a la cavidad 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 [Fischbein, 1978].

5.2 Obtención de la muestra sanguínea

La muestra de sangre se obtuvo por punción cardíaca, para ello se anestesió al animal con éter etílico, se colocó en posición dorsal sobre la mesa y se exteriorizó el corazón, posteriormente se introdujo en él una aguja para toma y recolección de muestra montada en un adaptador con un tubo BD Vacutainer® con EDTA. Una vez obtenido el volumen requerido se retiró el tubo y se agitó suavemente para mezclar la sangre con el anticoagulante después se retiró la aguja y se depositó en el contenedor rojo para objetos punzocortantes. Las muestras se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 min, se separó el plasma, se colocó en tubos Eppendorf y se almacenó a -20 °C hasta su uso en la técnica de ELISA [De la Cruz, 2011].

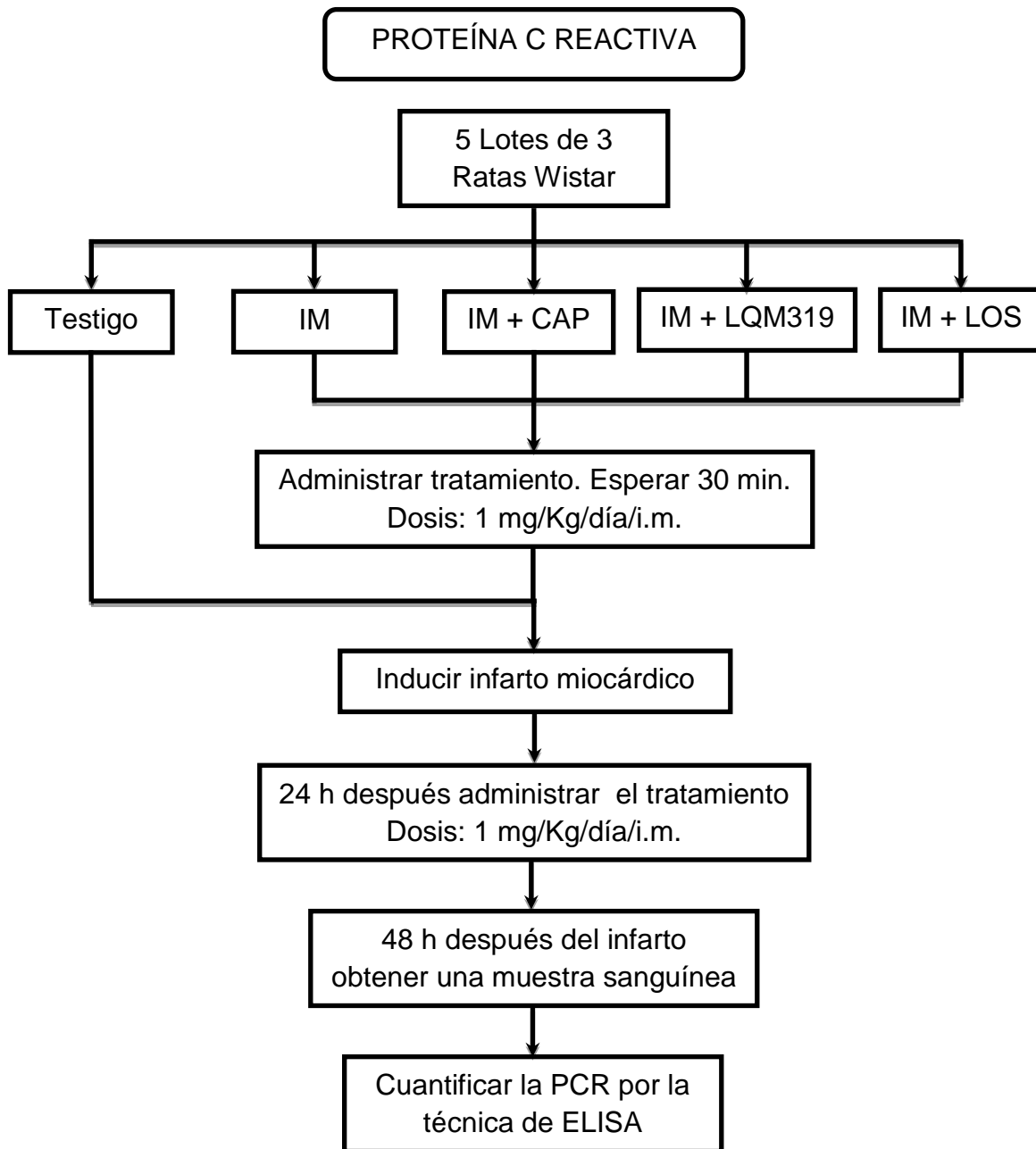


5.3 Prueba de ELISA

Para la técnica se utilizó el kit comercial “Rat CR/C-Reactive Protein ELISA” de Sigma-Aldrich. Siguiendo las indicaciones del inserto se prepararon y diluyeron algunos reactivos para su uso. Al igual que éstos, las muestras se diluyeron usando un factor de dilución de 1:50,000. Además se realizó una serie de diluciones estándar para la curva de calibración usando concentraciones de 60, 24, 9.6, 3.84, 1.536, 0.614, 0.246 y cero (blanco) ng/mL. Posteriormente se adicionaron 100 μ L de cada estándar y de muestra en los pozos, se cubrieron e incubaron por 13 h a 4° C, se aspiró la solución y se lavó 4 veces con buffer de lavado utilizando el lavador de placas TECAN, se eliminó completamente el líquido y se invirtió la placa sobre toallas de papel absorbente. Se agregaron 100 μ L de anticuerpo biotinilado 1x en cada pozo y se incubó 1 h a temperatura ambiente con agitación suave, pasado el tiempo se aspiró la solución y se lavó 4 veces con buffer de lavado. Se adicionaron 100 μ L de la solución de HRP-Estreptavidina (del inglés horseradish peroxidase o peroxidasa de rábano) en cada pozo y se incubó la placa por 45 min a temperatura ambiente, se aspiró la solución y se lavó 4 veces con buffer de lavado. Se agregaron 100 μ L de tetrametilbencidina (TMB) en cada pozo y se incubó 30 min a temperatura ambiente en oscuridad, transcurrido el tiempo se agregaron 50 μ L de solución de paro en cada pozo y se leyó inmediatamente a 450 nm.



6.- DISEÑO EXPERIMENTAL



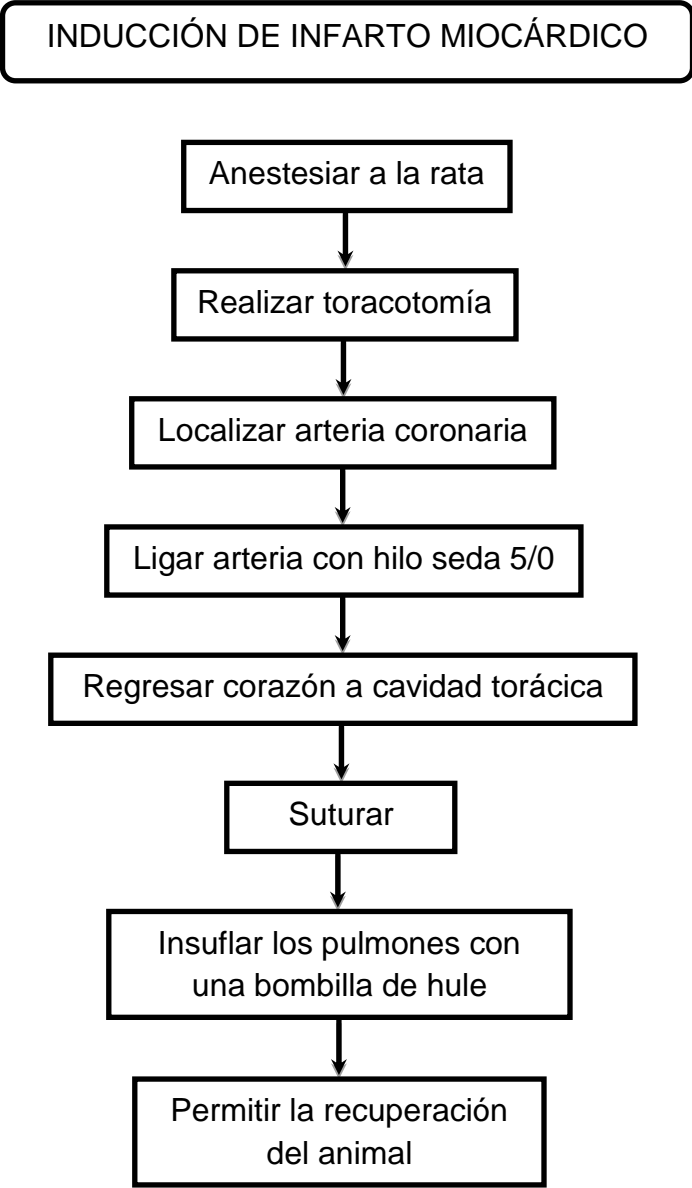
Testigo = Lote testigo sin infarto miocárdico

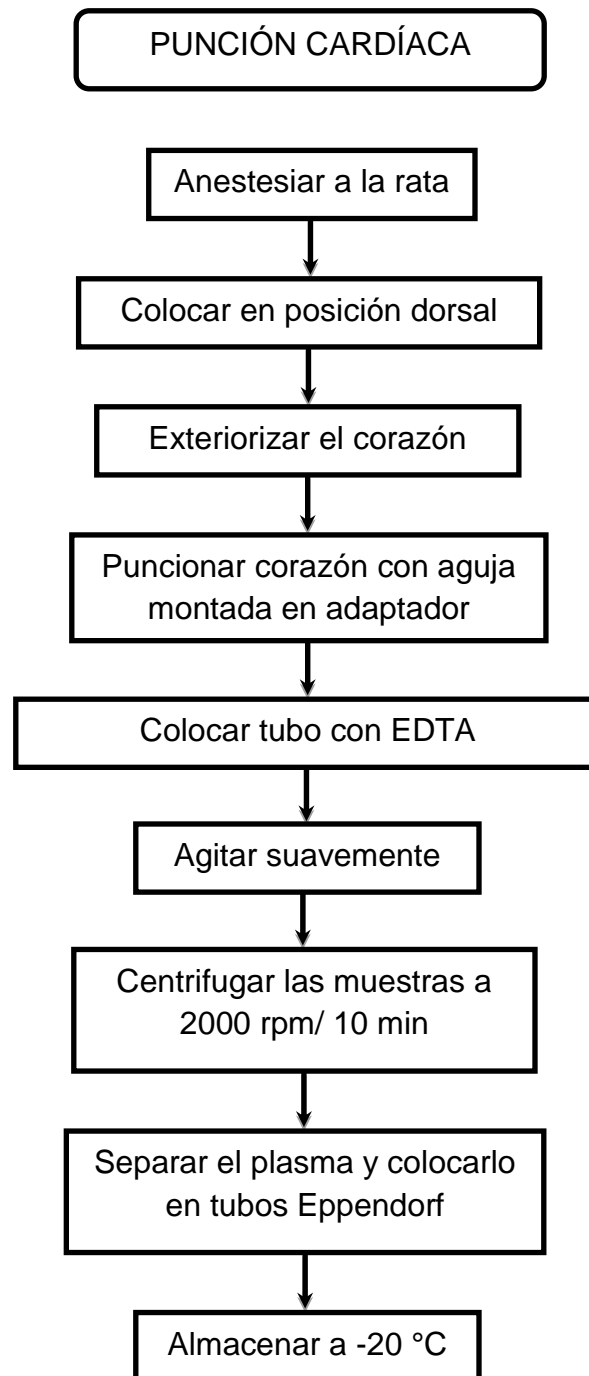
IM = Lote con infarto miocárdico

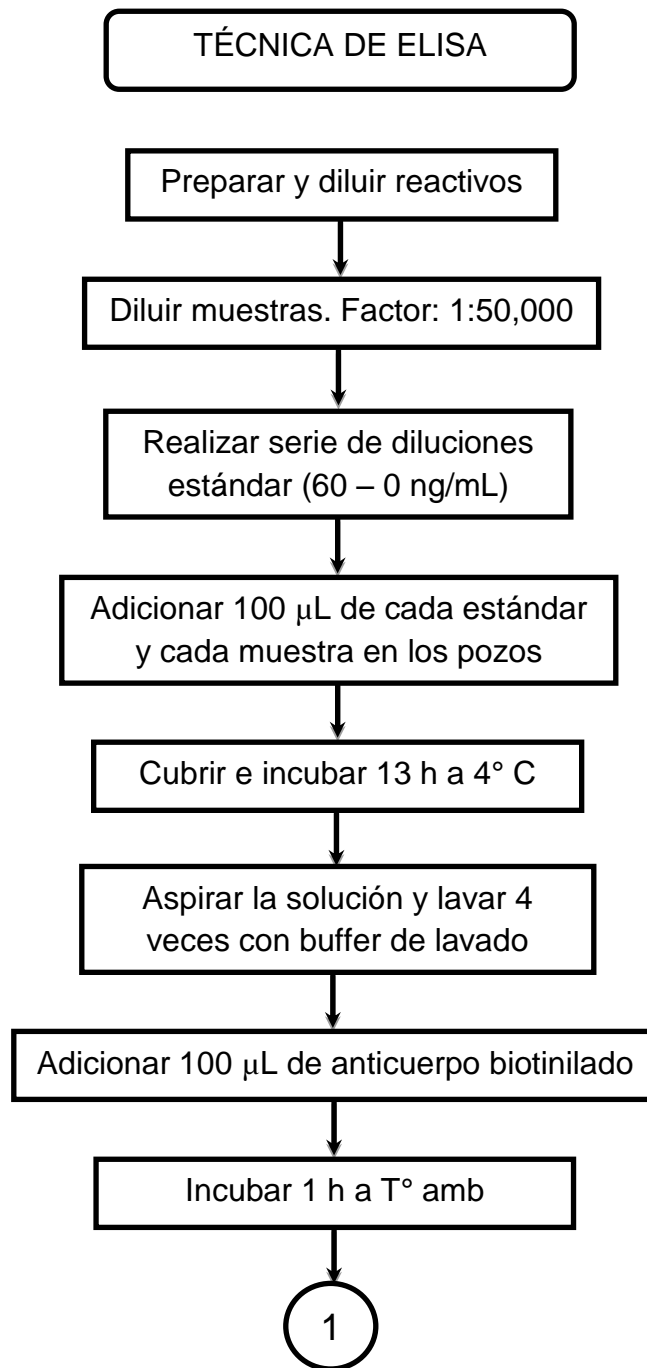
IM + CAP = Lote con infarto miocárdico y tratamiento de Captopril

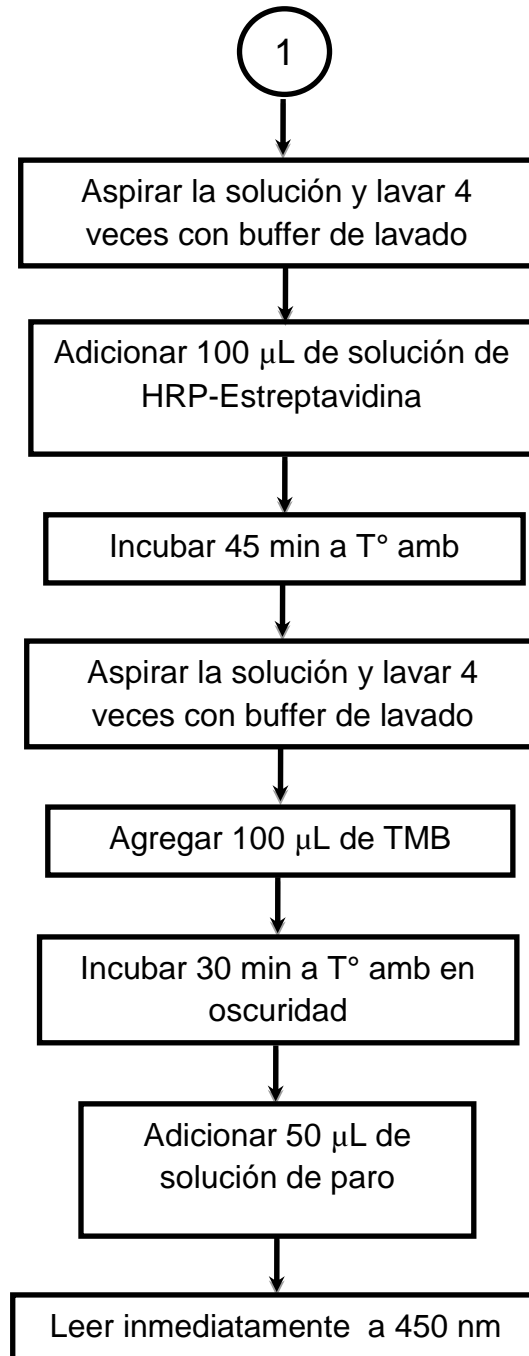
IM + LQM319 = Lote con infarto miocárdico y tratamiento del compuesto [4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319)

IM + LOS = Lote con infarto miocárdico y tratamiento de Losartán











7.- RESULTADOS

Para el presente proyecto se utilizaron 5 grupos experimentales en los cuales se cuantificaron los niveles de PCR. Para ello, se realizó antes una curva estándar (figura 21) la cual permitió interpolar los resultados de las absorbancias de cada muestra para la cuantificación de la PCR.

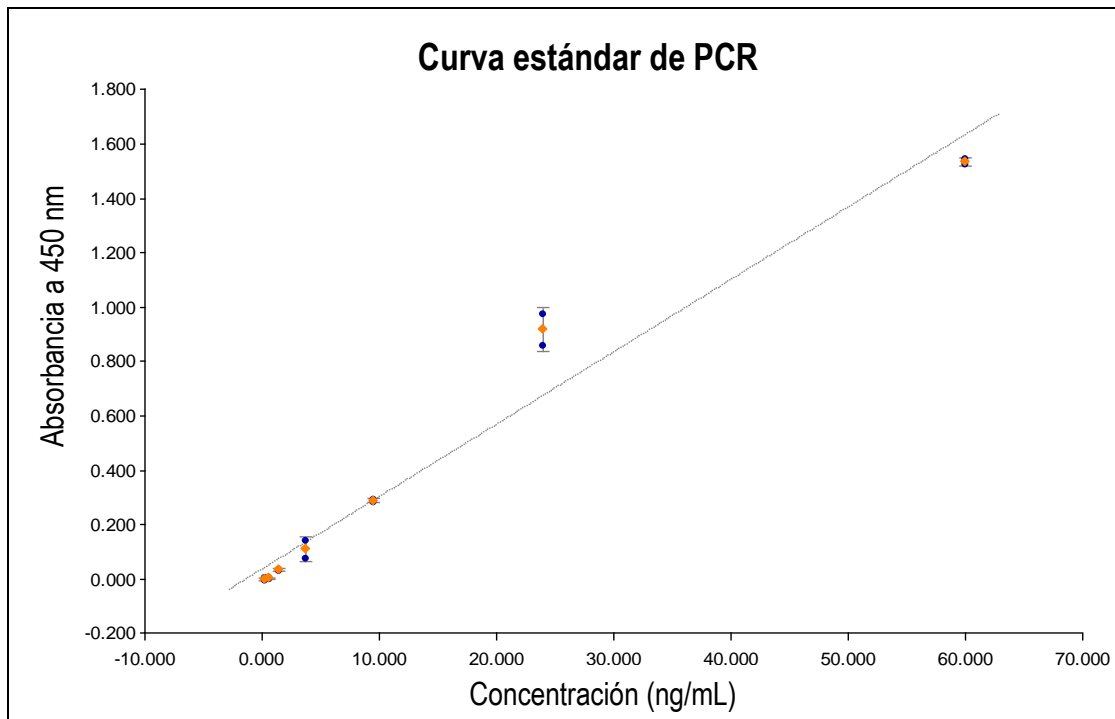
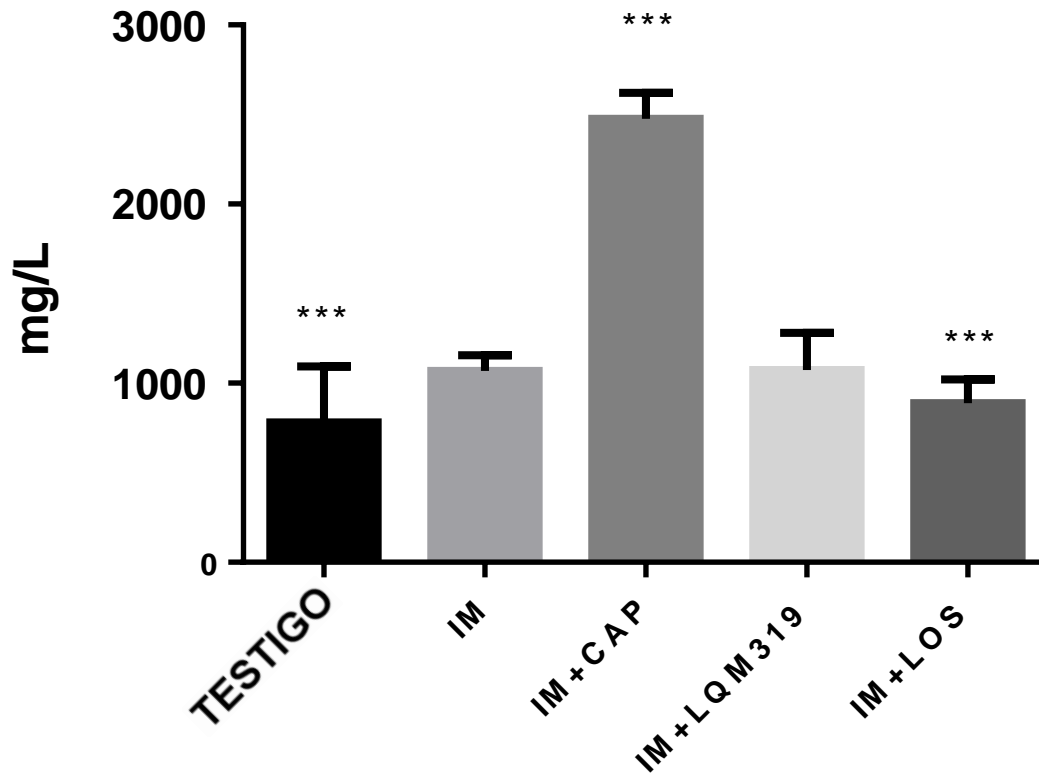


Figura 21. Curva estándar de la proteína C reactiva. La lectura se realizó en un Epoch a $\lambda=450$ nm, con una $r^2=0.9804$

Con dicha interpolación se obtuvieron los valores de PCR de cada muestra (Figura 22) y se realizó un análisis estadístico utilizando los programas Excel 2007 y Graph Pad Prism 6.0 para obtener las diferencias estadísticamente significativas. En ella se observa que hay un aumento no significativo en los niveles de PCR en el lote con infarto miocárdico; por su parte el compuesto [4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319) no presentó diferencia significativa con el grupo infartado o el control y en cuanto a los fármacos el Losartán disminuyó la concentración de PCR en contraste con el Captopril que aumentó significativamente la concentración de la proteína.



PCR plasmática



***P<0.001 Testigo, IM+LOS vs IM+CAP

- ✓ **Testigo** = Lote testigo
- ✓ **IM** = Lote con infarto miocárdico
- ✓ **IM + CAP** = Lote con infarto miocárdico y tratamiento de Captopril
- ✓ **IM + LQM319** = Lote con infarto miocárdico y tratamiento del compuesto [4-tert-butil-2,6-bis(tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319)
- ✓ **IM + LOS** = Lote con infarto miocárdico y tratamiento de Losartán

Figura 22. Gráfica de la concentración de proteína C reactiva de cada uno de los grupos experimentales. Se observan diferencias significativas entre el lote IM+CAP vs Testigo y lote IM+CAP vs IM+LOS P<0.001.



8.- ANÁLISIS DE RESULTADOS

La enfermedad cardiaca isquémica continúa siendo la principal causa de muerte en el mundo por lo que en los últimos años la intervención sobre los factores de riesgo clásicos como dislipidemia, hipertensión arterial, hábito de fumar, Diabetes Mellitus y obesidad han sido piedra angular en la prevención primaria y secundaria de diferentes síndromes isquémicos como la angina estable crónica, la angina inestable, el infarto agudo al miocardio y la muerte súbita [Heres, 2011].

Estudios recientes señalan que ciertos biomarcadores podrían añadir información pronóstica a la aportada por los factores de riesgo tradicionales. De ellos, el más estudiado es la proteína C reactiva, un reactante de fase aguda que participa en la respuesta inmunitaria innata y que desde su descubrimiento ha sido utilizada como un marcador sistémico de inflamación y daño de tejidos. Sin embargo, la PCR no sólo participa en la predicción de riesgo de eventos cardiovasculares sino que predice su evolución, recurrencia y su respuesta a la terapia farmacológica [Heres, 2011].

Poco después de su descubrimiento, Kroop y Shackman en 1954, describieron el aumento en la producción de PCR como un hecho característico de la respuesta en el IAM. Posteriormente en 1982 Beer y colaboradores describieron niveles elevados de PCR en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica, particularmente en angina inestable e IAM [Heres, 2011].

Debido a la importancia que tiene la PCR en el IAM en el presente proyecto se realizó la cuantificación de los niveles plasmáticos de la proteína después de 48 h de oclusión. Para ello se utilizaron 5 grupos experimentales: el primero como testigo para establecer los valores normales de PCR en ratas, el segundo lote con infarto miocárdico y los últimos tres como infarto miocárdico con tratamiento de Captopril, de Losartán o del compuesto [4-tert-butil-2,6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319) para evaluar el efecto que tienen estos sobre los niveles de PCR. Para dicha cuantificación se utilizó el equipo comercial "Rat CR/C-Reactive Protein ELISA" de Sigma-Aldrich siguiendo la metodología del inserto y se leyó a 450 nm. Se realizó antes una curva estándar (figura 21) para interpolar las absorbancias obtenidas de las muestras problema y obtener las concentraciones séricas de la PCR.

Las propiedades químicas y funciones biológicas de la PCR difieren ligeramente de una especie a otra [Nunomura, 1994]. En humanos la PCR está normalmente presente en



niveles muy bajos en el suero pero se aumenta rápida y significativamente en respuesta a una variedad de condiciones inflamatorias o infecciosas [Heres, 2011]. Sin embargo se ha reportado que en ratas la PCR no es una proteína de fase aguda típica ya que en contraste con los humanos, las concentraciones plasmáticas son mucho más altas, teniendo un rango normal de 300-500 mg/L, que es 100 veces mayor que la concentración en los seres humanos [Niubel, 2003]. A pesar de ello, en la figura 22 se puede apreciar que dichos niveles se encontraron todavía más elevados que los reportados en la literatura en ratas no tratadas, siendo en promedio de 781 mg/L, lo cual se debe a las condiciones ambientales en las que se encuentran los animales así como a la variabilidad individual de cada animal [Sánchez, 2006].

Cuando se genera el infarto miocárdico hay daño en el tejido y se produce un evento inflamatorio agudo, los niveles de PCR comienzan a aumentar en relación directa con el grado de necrosis miocárdica llegando a elevarse hasta 1000 veces más después del evento, volviendo a sus concentraciones basales después de 7-12 días [Tornel, 2003]. Sin embargo en ratas esta elevación no es tan drástica ya que se han realizado estudios de la PCR como un marcador de la inflamación aguda usando modelos tales como la administración de adyuvante completo de Freund en la almohadilla de la pata (Connolly, 1988) y la administración subcutánea de trementina, encontrando en este último estudio que después de la inyección de aceite de trementina la concentración de PCR empezó a aumentar 4 h después de la administración y alcanzó un nivel máximo de 2.2 veces mayor que el nivel de partida en aproximadamente 48 h [Nunomura, 1994]. Por lo que ambos trabajos indicaron que la PCR era un marcador menos sensible de la inflamación en la rata que en el ser humano [Giffen, 2003]. Es por ello que en este proyecto después de 48 h de la oclusión de la arteria coronaria en el lote de ratas infartadas no hay un aumento significativo en los niveles de PCR con respecto a los del lote testigo, los cuales son mostrados en la figura 22.

Estudios indican que las concentraciones de PCR se pueden reducir con algunas intervenciones cardioprotectoras como la inhibición del SRA utilizando fármacos IECAS y ARA [Heres, 2011]. Por lo que al administrar el Captopril media hora antes de la oclusión y 24 h post-infarto se esperaba que después de 48 h los niveles de la PCR disminuyeran llegando a asemejarse a los normales. No obstante pese a su comprobado efecto cardioprotector en IAM en humanos, los resultados mostrados en la



figura 22 indican que hay un aumento significativo en las concentraciones de PCR con respecto a las del lote testigo.

Esto se justifica con lo mencionado por Nunomura sobre las propiedades químicas y funciones biológicas de la PCR que se diferencian entre especies. Además de relacionarse con lo reportado en el laboratorio de Farmacología del Miocardio de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en el 2013 con el trabajo de los “Efectos del LQM319 sobre la expresión del biomarcador NF- κ B en el infarto miocárdico”. En dicho trabajo se menciona que hay un aumento significativo de la activación del NF- κ B al administrar Captopril en la misma dosis de 1 mg/kg/día y en condiciones de administraciones y tiempo de oclusión similares [Zárate, 2013].

Lo anterior se relaciona porque Li (2004) evidenció una correlación positiva entre la actividad de NF- κ B y los niveles séricos de PCR en pacientes con angina inestable. Además, Valen y colaboradores han informado que se ha encontrado NF- κ B activado en el miocardio en pacientes con angina inestable y se indica que la activación del NF- κ B puede inducir un estado proinflamatorio, posiblemente haciendo que el miocardio sea más susceptible a la inflamación. Asimismo Hattori y colaboradores informaron que la PCR induce la activación paralela de NF- κ B y aumenta la actividad de MAP cinasa en VSMCs la cual activa al NF- κ B [Li, 2004].

El mecanismo sugerido por Zárate (2013) indica que tras la administración de un IECA aumentan los niveles de bradicinina, esta actúa sobre su receptor B₂ permitiendo que se active la vía de señalización de las cinasas Ras/Raf/MEK/ERK lo que produce la activación del NF- κ B, el cual expresa genes que pueden ser tanto antiinflamatorios como proinflamatorios. Por lo tanto, al observar que los niveles de PCR están aumentados cuando se administra Captopril, se sugiere que en esa expresión hay genes proinflamatorios, principalmente IL-6 que es la principal interleucina que activa el gen para la producción de la PCR. Aunado a esto se encuentra la Ang-II sintetizada por vías alternas de la ECA y de la cual se conocen propiedades proinflamatorias [Heres, 2011].

Entonces se propone que los niveles de la proteína están elevados de manera significativa debido al proceso inflamatorio que se produce por el infarto, por los efectos que tiene la Ang-II y por el efecto de las citocinas proinflamatorias generadas por la activación del NF- κ B debido a los niveles elevados de Bradicinina.



Además en la gráfica de la concentración de los niveles de PCR se muestra que al igual que lo reportado por Zárate (2013), el compuesto [4-tert-butil-2,6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319), que se ha observado actúa como un IECA, tiene mejor efecto cardioprotector que el Captopril ya que a pesar de que los niveles plasmáticos de la PCR aumentan cuando es administrado este compuesto, la elevación no es significativa.

Por último se encuentra el Losartán, que como se mencionó anteriormente es un ARA, teniendo su función en el SRA. En la figura 22 se observa que en este lote la concentración de la PCR es muy similar a la del lote testigo. Dicho efecto puede deberse a que este actúa directamente sobre los receptores de la Ang-II, inhibiendo el efecto proinflamatorio que tiene esta proteína y además permitiendo que la ECA inactive a la bradicinina, que como se mencionó participa en la activación de citocinas proinflamatorias.

Estos mecanismos son sugeridos en el presente proyecto, sin embargo, al igual que en los estudios realizados en humanos, es necesario realizar un estudio sobre la cinética de la PCR en ratas y de esta manera establecer bien el tiempo en el que los niveles de la proteína llegan a su máxima concentración cuando hay un infarto agudo al miocardio, ya que a pesar de que se han realizado estudios sobre la cinética en inflamación aguda Sánchez (2006) reportó que el pico máximo de los niveles de la PCR depende del evento inflamatorio. Asimismo, es importante recordar que en cuanto a la utilidad clínica de la PCR humana aún hay controversia ya que hay datos que sugieren que los IECA reducen las concentraciones de PCR incluso en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, no obstante otros estudios no han indicado una reducción de las concentraciones de PCR mediante el tratamiento con IECA o con ARA [Heres, 2011].

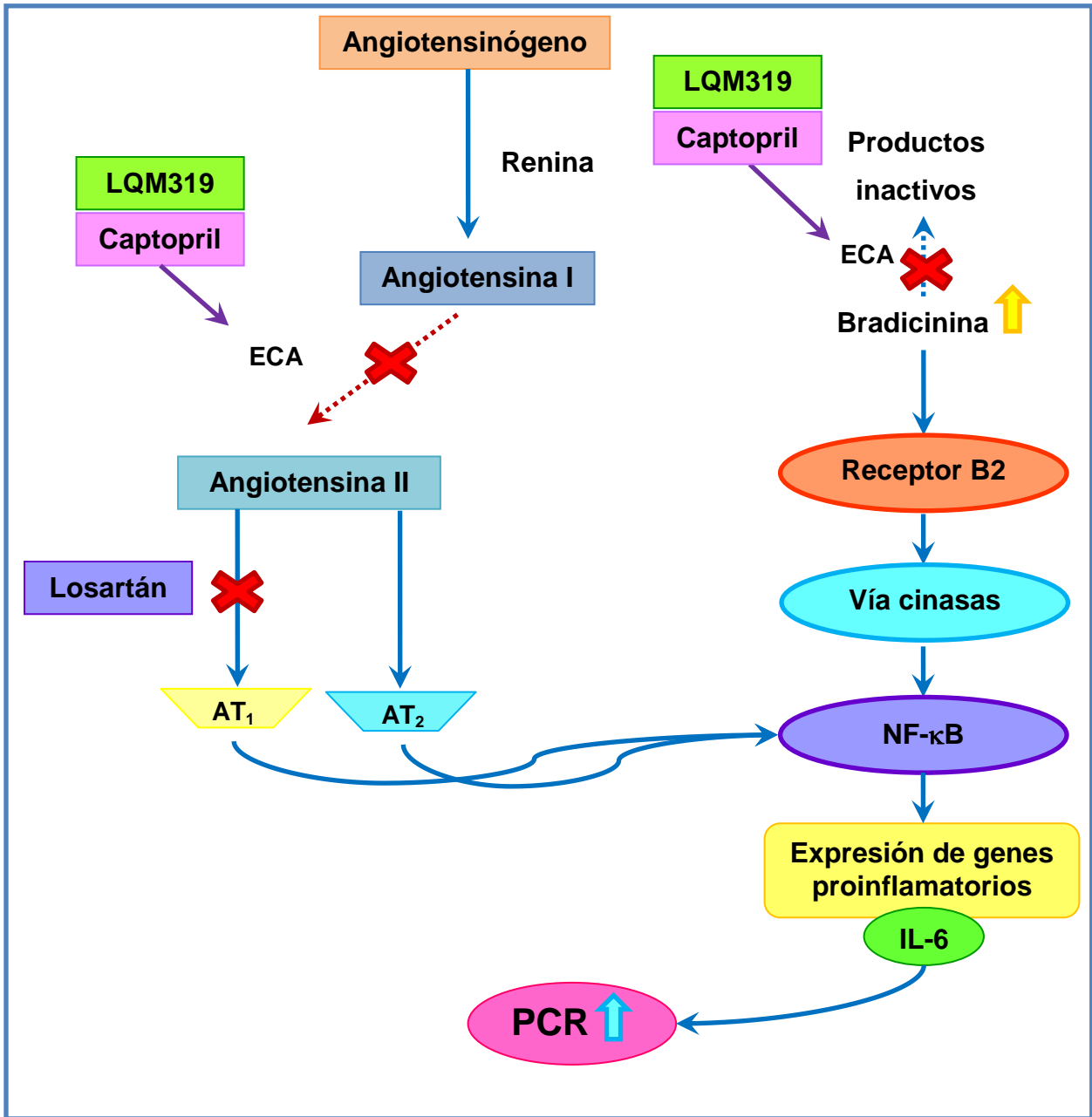


Figura 23. Esquema propuesto sobre el efecto del Captopril, el Losartán y el compuesto LQM319 en los niveles de PCR [Heres, 2011, Li, 2004, Zárate, 2013]



9.- CONCLUSIONES

- 9.1. Se determinaron los niveles plasmáticos basales de PCR en el grupo testigo de ratas Wistar macho encontrando que estaban por encima de los reportados en la literatura.
- 9.2. Se evidenció que después de 48 h de oclusión los niveles plasmáticos de PCR de rata tienden a elevarse pero no significativamente, indicando que la PCR es un marcador poco sensible de inflamación en la rata.
- 9.3. Con la administración de los tratamientos los niveles plasmáticos de la PCR se modificaron, el Captopril elevó significativamente la concentración de PCR, de igual forma el compuesto [4-tert-butil-2,6-bis (tiomorfolin-4-ilmetil) fenol] (LQM319) promovió el aumento de los niveles de PCR pero la elevación es no significativa por su parte el Losartán disminuyó la concentración de PCR en plasma de rata.



10.- PROPUESTAS

Las enfermedades cardiovasculares son un problema actual por lo que es necesario realizar más estudios sobre algunos biomarcadores que ayuden en su prevención, diagnóstico y pronóstico como lo es la PCR. Sin embargo por la variabilidad que tiene esta proteína entre especies se sugiere realizar un estudio sobre la cinética de la PCR de rata en IAM para establecer el tiempo óptimo en el que la proteína llega a su máxima concentración plasmática y así poder evaluar otros compuestos pertenecientes a la familia LQM300's. Además con los resultados obtenidos en este proyecto sobre la PCR y los obtenidos recientemente sobre el NF- κ B anexando a este último un lote de infarto miocárdico tratado con Losartán se podría complementar la posible vía propuesta por Zárate (2013) sobre el efecto que tienen dichos biomarcadores en el proceso inflamatorio así como el efecto que causan los tratamientos. Aunado a ello se sugiere una integración de los resultados obtenidos de los biomarcadores antes mencionados con bradicinina y algunas enzimas cardiacas como la creatina cinasa y su fracción MB así como las troponinas I y T para tener un panorama más completo sobre el efecto que tienen los tratamientos.



11.- REFERENCIAS

1. Amezcua, L., Springall, R. y Bojalil, R. (2007). *Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda*. Archivos de Cardiología de México, 77, 58-66
2. Aranceta, J., Foz, M., Gil, B., Jover, E., Mantilla, T., Millán, J., Monereo, S. y Moreno B. (2007). *Dieta y riesgo cardiovascular: estudio Dorica*. Madrid: Médica Panamericana. pp. 29-32
3. Barrero, C. y Piombo, A. (2007). *El paciente en la unidad coronaria*. Buenos Aires: Medica Panamericana. pp. 43-63.
4. Black, S., Kushner, I. and Samols, D. (2004). *C-reactive Protein*. The Journal of Biological Chemistry, 279, 48487-48490.
5. Burke, A. y Virmani, R. (2007). *Fisiopatología del infarto agudo de miocardio*. Revista de Medicina Clínica, 91, 553-572.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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>



11. Duran, M. (2008). *Farmacología para fisioterapeutas*. Madrid: Médica Panamericana. pp. 107-108.
12. Fishbein, M.C.mM.D., Macean, D.M.B. (1978). Experimental myocardial infarction in the rat. *Am. J. Pathology*, 90, 57-65.
13. 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.
14. García, M. y Lorente, J.A. (2010). *Infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento T. Consideraciones fisiopatológicas y clínicas*. *Medisan*, 14, 538-554.
15. García, X. y Kaski, J.C. (1999). *Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular*. *Revista Española de Cardiología*, 52, 990-1003.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.



21. Li, J.J., Fang, C., Chen, M., Chen, X. & Lee S. (2004). *Activation of Nuclear Factor- κ B and correlation with elevated plasma C-reactive protein in patients with Unstable Angina*. Heart, Lung and Circulation, 13, 173-178.
22. 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.
23. López, A. y Macaya, C. (2009). Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos. Madrid: Fundación BBVA, pp. 259-266.
24. 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.
25. López, L. y Flores, G. (2010). *Efecto del triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los biomarcadores de riesgo cardiovascular en insuficiencia renal crónica*. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, 15, 131-138.
26. 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.
27. Martínez, S., Tecles, F., Parra, M.D. y Cerón, J.J. (2001). *Proteínas de fase aguda: conceptos básicos y principales aplicaciones clínicas en medicina veterinaria*. Revista Anales de Veterinaria de Murcia, 17, 97-114.
28. 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.
29. 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>
30. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Enfermedades cardiovasculares, 2011*. [en línea]. Recuperado el 6 de julio de 2012 de <http://www.who.int/es/>



31. Orozco, N. (2012). *Efecto del compuesto LQM319 sobre la contracción muscular producida por angiotensina I y angiotensina II en presencia de angiotensina (1-7) en aorta de rata hipertensa espontánea*. Tesis de Maestría IPN-ESM-UNAM, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.
32. Padró, T., Mendieta, C. y Badimon, L. (2005). *Inflamación y arteriosclerosis*. Revista Hipertensión, 22, 173-182.
33. 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.
34. Rocha, Y. (2008). *Estudio genotóxico mediante la prueba de micronúcleos del compuesto tiomorfolínico LQM319*. Tesis de Licenciatura UNAM, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.
35. Román, P. y Lapetra, J. (2012). *Marcadores biológicos en prevención primaria*. Cardiocore, 47, 2-4.
36. Sánchez, A. y Mena, Y. (2010). *Determinación del efecto vasodilatador de los compuestos morfolínicos (LQM301, LQM302, LQM304, LQM308, LQM309, LQM310, LQM312, LQM341, LQM353), tiomorfolínicos (LQM319, LQM322, LQM324, LQM328, LQM337, LQM343) y piperidínicos (LQM345) en aorta de rata hipertensa espontánea*. Tesis de Licenciatura UNAM, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.
37. 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
38. Santeliz, H., Romano, L., González, A. y Hernández, H. (2008). *El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial*. Revista Mexicana de Cardiología, 19, 21-29.
39. 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.



40. SSA. (2003). *Infarto agudo del miocardio*. Medicina de urgencias primer nivel de atención [en línea]. Recuperado el 20 mayo de 2013 de http://salud.edomexico.gob.mx/html/doctos/ueic/educacion/isque_inf_mioc.pdf
41. Tornel, P.L., Abellán, J., Alfonso, C. y Martínez, P. (2003). *La proteína C reactiva como marcador del riesgo cardiovascular*. Hipertensión, 20, 74-81.
42. Torres, M. (2001). *Aplicación de la terapéutica farmacológica en el infarto agudo del miocardio*. Archivos de Cardiología de México, 77, S215-S220.
43. Vallejo, G., Ledesma, J.A., Arriaga, R. (2001). *Infarto agudo de miocardio, incidencia y mortalidad a 30 días posterior a trombólisis con estreptocinasa*. Revista Mexicana de Patología Clínica, 48, 78-82.
44. Zárate, E. (2013). *Efecto del LQM319 sobre la expresión del biomarcador NF- κ B en el infarto miocárdico*. Tesis de Licenciatura UNAM, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.