



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**BIOMARCADORES DE LA INSUFICIENCIA
CARDIACA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

SERGIO FLORES BENAVIDEZ

ASESOR:

DRA. JAZMÍN FLORES MONROY

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO, 2016



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 AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**BIOMARCADORES DE LA INSUFICIENCIA
CARDIACA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

SERGIO FLORES BENAVIDEZ

ASESOR:

DRA. JAZMÍN FLORES MONROY

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO, 2016

DEDICATORIA

A MIS PADRES

Dedico de manera muy especial a mi Padre Filomeno Flores y Madre Marcelina Benavidez, que siempre me han apoyado en todo el transcurso de mi vida y que constantemente me brindan su fortaleza.

A MIS HERMANOS

Azucena, María de los Ángeles, Héctor, Patricia y Fernando. Por acompañarme en un duro camino por la vida y estar siempre presente en los momentos más difíciles para apoyarme, al igual brindándome palabras de aliento.

A MIS ABUELOS

A mi Abuelo Constantino Benavidez Q.E.P.D que siempre me motivó a seguir adelante y luchar por obtener una licenciatura, a mi Abuela María Velázquez que me apoyó en los momentos más difíciles de mi vida.

A MIS TÍOS

Isidro Benavidez y Cristina Paniagua, que me apoyaron en el impulso de mi carrera y vida profesional.

A MIS SOBRINOS

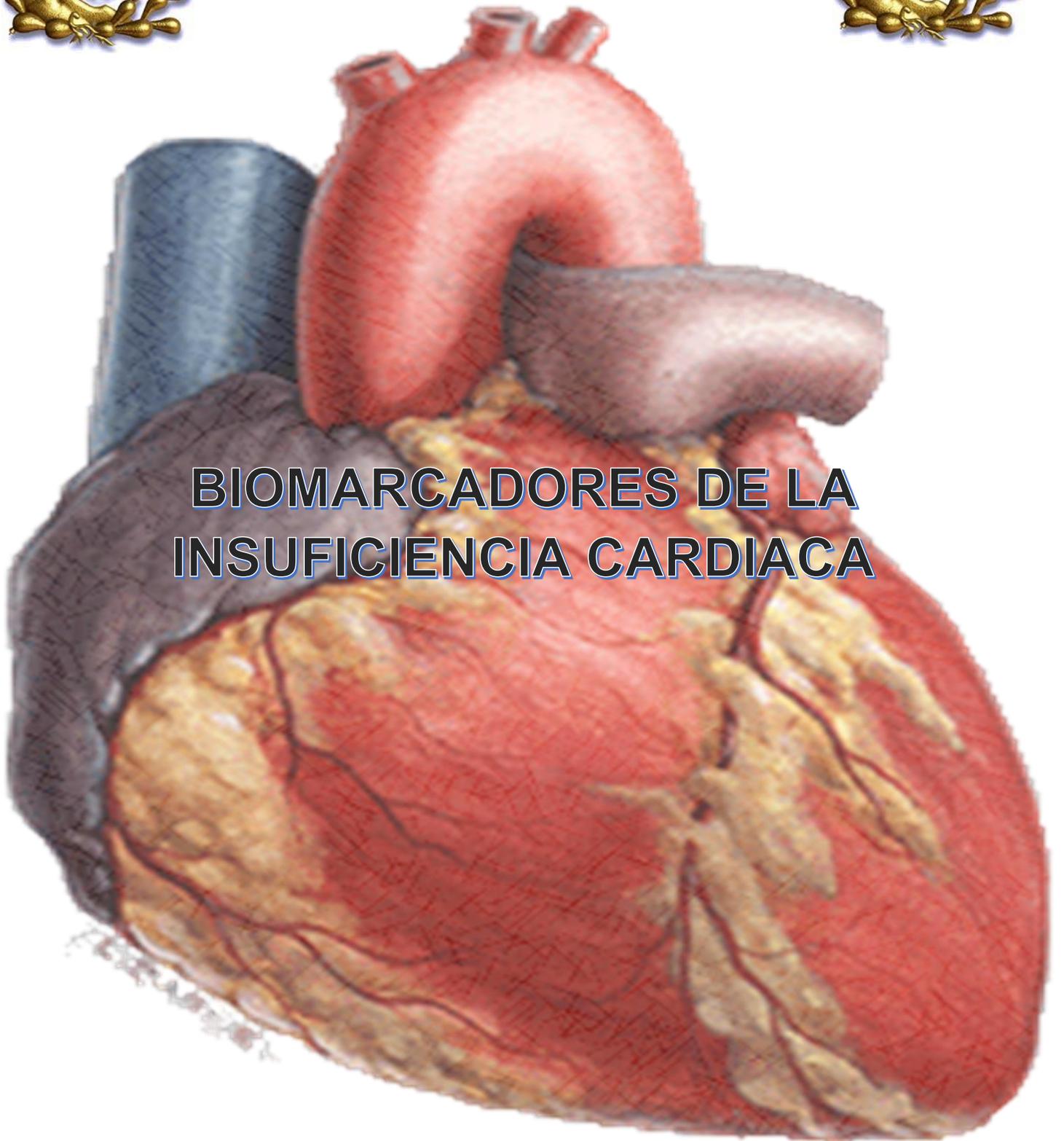
Ariadna Mishel Santander Flores, Yael Fernando Flores Benavidez, Omar Santander Flores, Allison Flores González y Valeria Cruz Flores.

A MIS AMIGAS

Gabriela e Irais Arvizu Orozco por brindarme una verdadera amistad, me enseñaron a ver la vida y disfrutarla, me levantaron en los momentos que estaba derrumbado y alegran cada día de mi existir.

A MI ASESORA

Doctora Jazmín Flores Monroy que gracias a su apoyo, conocimientos, orientación, paciencia y motivación, que han sido fundamentales para mi formación.



BIOMARCADORES DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA



I. ÍNDICE

I. ÍNDICE	I
II. ÍNDICE DE FIGURAS	IV
III. ÍNDICE DE TABLAS	IV
IV. ABREVIATURAS	V
V. OBJETIVOS	VII
Objetivo general	VII
Objetivos particulares.....	VII
VI. INTRODUCCIÓN	VIII
VII. JUSTIFICACIÓN	X
VIII. METODOLOGÍA	XI
1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA CIRCULATORIO	1
1.1. Anatomía.....	1
1.1.1. Corazón	2
1.1.1.1. Cavidades del Corazón	2
1.1.1.2. Paredes del Corazón	4
1.1.1.2.1. Endocardio	4
1.1.1.2.2. Miocardio.....	4
1.1.1.2.3. Pericardio	4
1.1.1.3. Sistema de Conducción de Impulsos.....	5
1.1.1.3.1. El Nódulo Sino-Auricular (S-A).....	5
1.1.1.3.2. El Nódulo Aurículo-Ventricular (A-V).....	6
1.1.2. Vasos Sanguíneos.....	6
1.1.2.1. Las Arterias.....	7
1.1.2.2. Las Venas.....	7
1.1.2.3. Los Capilares Sanguíneos.....	7
1.1.2.4. Estudio del Sistema Arterial.....	7
1.1.2.5. Estudio del Sistema Venoso	9
1.2. Fisiología del aparato cardiocirculatorio.....	9
1.2.1. Ciclo Cardiaco.....	9
1.2.2. Presión Arterial	10
1.2.2.1. Mecanismos de Control de la Presión Arterial	10



1.2.2.1.1. Mecanismos Nerviosos	10
1.2.2.1.2. Mecanismos Renales	10
1.2.3. Presión venosa	10
2. INSUFICIENCIA CARDIACA (IC)	11
2.1. Definición	11
2.2. Etiología	11
2.3. Incidencia	12
2.4. Clasificación de la insuficiencia cardiaca	13
2.5. Fisiopatología	14
2.5.1. Causas y factores precipitantes de insuficiencia cardiaca aguda	15
3. MODELOS EXPERIMENTALES DE INSUFICIENCIA CARDIACA	16
3.1. Modelo cardiorenal	16
3.2. Modelo hemodinámico	16
3.3. Modelo neurohormonal	17
4. BIOMARCADORES DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	19
4.1. Definición	19
4.2. Características de un biomarcador	19
4.3. Clasificación de los biomarcadores	19
4.3.1. Marcadores Neurohormonales	22
4.3.1.1. Péptidos Natriuréticos (PN)	22
4.3.2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	24
4.3.2.1. Actividad de la Renina Plasmática	24
4.3.2.2. Angiotensina II	27
4.3.2.3. Aldosterona	28
4.3.3. Sistema Nervioso Adrenérgico	29
4.3.3.1. Noradrenalina	29
4.3.3.2. Adrenalina	30
4.3.4. Arginina – Vasopresina	31
4.3.4.1. AVP (Arginina-Vasopresina u Hormona Antidiurética (ADH))	31
4.3.4.2. Copeptina	32
4.3.5. Péptidos Derivados de Endotelina	32
4.3.5.1. Endotelina	32





4.3.5.2. Adrenomedulina	33
4.3.5.3. Urocortina I, II y III	34
4.3.6. Marcadores Inflamatorios	34
4.3.6.1. Proteína C Reactiva (PCR)	34
4.3.6.2. Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α)	34
4.3.6.3. Fas (Apo-1)	35
4.3.6.4. Interleucina 6	36
4.3.7. Marcadores de Estrés Oxidativo	37
4.3.7.1. Estrés Oxidativo	37
4.3.7.2. Mieloperoxidasa.....	38
4.3.8. Marcadores de Remodelado de Matriz Intersticial	38
4.3.8.1. Metaloproteasas de la matriz e inhibidores tisulares de metaloproteasas	38
4.3.8.2. Propéptido Procolágeno I y Procolageno III	39
4.3.9. Marcadores de Daño Miocárdico.	40
4.3.9.1. Troponinas (TN)	40
4.3.9.2. Creatincinasa CK-MB	41
4.3.9.3. La Mioglobina	41
4.3.9.4. Proteína Fijadora de Ácidos Grasos Cardíacos	42
4.3.9.5. Albumina Modificada por Isquemia	43
4.3.10. Nuevos Biomarcadores.....	43
4.3.10.1. Proteína ST2	43
4.3.10.2. La Adiponectina	44
4.3.10.3. Osteoprotegerina	45
4.3.10.4. Galectina – 3.....	46
4.3.10.5. Coenzima Q10 (Co-Q10) o Ubiquinona	46
4.3.10.6. Factor de Diferenciación de Crecimiento 15 o GDF	47
4.3.10.7. La Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos (NGAL) ..	47
5. PERSPECTIVA	48
6. REFERENCIAS.....	49



II. ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Elementos constituyentes del Sistema Circulatorio.
Figura 2. Cavidades del corazón
Figura 3. Pared del Corazón.
Figura 4. El sistema de Conducción de Impulsos.
Figura 5. Sistema Arterial y Venoso.
Figura 6. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.
Figura 7. Modelo Neurohormonal.
Figura 8. Estructura de los péptidos Natriuréticos Atrial (ANP), Cerebral (BNP) y tipo C (CNP) en los humanos.
Figura 9. Síntesis de adrenalina
Figura 10. Estructura de Endotelina.
Figura 11. Complejo Troponina en el aparato contráctil del miocito.
Figura 12. Mecanismos de acción de la Adiponectina.

III. ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla No 1. Clasificación de los Biomarcadores.

IV. ABREVIATURAS

IC: Insuficiencia Cardíaca.

ICA: Insuficiencia Cardíaca Aguda.

IAM: Infarto Agudo al Miocardio.

SCA: Síndrome Coronario Agudo.

ANP*: Péptido Natriurético Tipo A (Atrial).

BNP*: Péptido Natriurético Tipo B (Cerebral).

CNP*: Péptido Natriurético Tipo C.

DNP*: Péptido Natriurético Tipo D (Dendroaspis).

NT-pro ANP: Fragmento N- Terminal del Precursor del Péptido Natriurético Tipo A.

NT- pro BNP: Fragmento N- Terminal del Precursor del Péptido Natriurético Tipo B.

NT- pro CNP: Fragmento N- Terminal del Precursor del Péptido Natriurético Tipo C

AD: Aurícula Derecha.

AI: Aurícula Izquierda.

VD: Ventrículo Derecho.

VI: Ventrículo Izquierdo.

HTA: Hipertensión Arterial.

DM: Diabetes Mellitus.

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

FE: Fracción de Eyección.

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

PCR: Proteína C Reactiva.

GMPc: Guanosín Monofosfato Cíclico.

NO: Óxido Nítrico.

V-HeFT*: Prueba de Fallo Vasodilatador- Corazón.

SAVE*: Ampliación Ventricular y Supervivencia.

FTN α *: Factor de Necrosis Tumoral Alfa.

AVP: Arginina Vasopresina.

ADH*: Hormona Antidiurética.
LDL*: Lipoproteína de Baja Densidad.
CK: Creatincinasa.
NGAL: Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos.
CF: Clase Funcional.
ARP: Actividad de la Renina Plasmática.
BB: Beta Bloqueadores.
NYHA*: Asociación del Corazón Nueva York.
ACC*: Colegio Americano de Cardiología.
AHA*: Asociación Americana del Corazón
IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.
CRF*: Factor Liberador de Corticotropina.
IL: Interleucina.
SION: Sintetasa Inducible del Óxido Nítrico.
ROS*: Sustancia Oxígeno Reactiva.
ATP: Adenosin Trifosfato
MMPs*: Metaloproteinasas de Matriz
TIMPs*: Inhibidores Tisulares de Metaloproteinasas
PIP*: Pro colágeno Tipo I
CITP*: Telopéptido del Colágeno Tipo I
RANK*: Receptor Activador de Factor Nuclear K.
RANKL*: Receptor Activador de Factor Nuclear Ligando K.
TGF β *: Factor de Crecimiento Transformante Beta
GDF-15*: Factor de Diferenciación del Crecimiento 15

* Son siglas en ingles



V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Actualizar y sintetizar la información sobre los biomarcadores de mayor impacto que se generan en el desarrollo post infarto miocárdico, mediante la revisión de artículos biblio-hemerograficos para informar sobre la importancia de la Insuficiencia Cardiaca, debido al aumento en la incidencia de morbimortalidad a nivel mundial de esta enfermedad y a la necesidad de conocer moléculas que brinden información sobre su diagnóstico y tratamiento.

OBJETIVOS PARTICULARES

- ♥ Actualizar la información sobre los biomarcadores que pudieran ser utilizados en la clínica sobre el desarrollo del infarto miocárdico hasta la Insuficiencia Cardiaca.

- ♥ Analizar y sintetizar la información de acuerdo a las características bioquímicas del Biomarcador.

- ♥ Elaborar un trabajo escrito que sirva como un compendio de actualización sobre la investigación en la prevención y tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca.



VI. INTRODUCCIÓN

Los biomarcadores son variables biológicas que aportan información sobre enfermedades concretas.

Se usa el término biomarcadores para referirse a sustancias circulantes que pueden determinarse mediante análisis que quedan fuera de las pruebas estándar de bioquímica y hematología usadas en el manejo clínico habitual. Existe un conjunto cada vez más amplio de sustancias bioquímicas circulantes que reflejan distintos aspectos de la fisiopatología de la Insuficiencia cardiaca (IC)²⁷.

Se reconoce a la IC como un síndrome clínico complejo que resulta de cualquier anomalía que desde el punto de vista estructural y funcional altere la capacidad del corazón para llenarse o contraerse de forma adecuada y por ende afecte la generación de un gasto cardiaco suficiente para satisfacer las demandas metabólicas del organismo tanto en el reposo como en la actividad física¹¹.

Históricamente se han aplicado tres modelos fisiopatológicos para interpretar el síndrome de insuficiencia cardiaca que son; el Modelo Cardiorenal, Modelo Hemodinámico y Modelo Neurohormonal¹⁰.

Este último modelo se basa en la comprensión de que diversos mecanismos compensatorios Neurohormonales activados por la falla cardiaca contribuyen grandemente a los síntomas y principalmente a la progresión de la enfermedad¹⁸.

La IC es la enfermedad con mayor incidencia, que más hospitalizaciones y gastos produce a los sistemas de salud en el mundo. El costo directo del diagnóstico y tratamiento de la IC en los países desarrollados representa del 1 al 2% del gasto total en salud, considerándose que dos tercios de este costo son adjudicados a la etapa de hospitalización, por lo que este síndrome representa uno de los componentes más importantes de los costos globales de hospitalización¹⁴.

Los biomarcadores de interés en la IC pueden agruparse de forma general, según el conocimiento actual de su papel en la fisiopatología del trastorno subyacente²⁷.

El subgrupo mejor conocido es el de las Neurohormonas que incluyen los Péptidos Natriuréticos cardíacos, los componentes del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), las catecolaminas, la Arginina-Vasopresina y los péptidos vasoactivos derivados del endotelio, como Endotelina, Adrenomedulina y Urocortinas. Estas sustancias endocrinas, paracrinas o autocrinas, biológicamente activas, reflejan la respuesta sistémica o cardíaca a la lesión cardíaca²⁷.

Los Marcadores de la Inflamación y el estrés oxidativo son otro grupo de biomarcadores de la IC. La Proteína C Reactiva (PCR), el Factor de Necrosis Tumoral α (FTN α) y otras citosinas están aumentadas en la IC y las concentraciones elevadas son un indicador de peor pronóstico. La actividad de las Mieloperoxidasa, los isoprostanos en orina y plasma y otros marcadores de la lesión oxidativa aumentan también a medida que se incrementa la gravedad de la IC²⁷.

El remodelado ventricular adverso (causado en parte por los efectos cardiotóxicos de la activación de Neurohormonas y citosinas) evoluciona de manera paralela a los marcadores de degradación y formación de la matriz intersticial. Entre estos marcadores se encuentran las concentraciones circulantes de Metaloproteinasas de matriz, los inhibidores tisulares de Metaloproteinasas y los procolágenos²⁹.

La apoptosis y la necrosis de los cardiomiocitos se reflejan en los marcadores de daño miocárdico, incluidas las Troponina I y Troponina T estas tienen un claro valor pronóstico en la IC y el desarrollo de pruebas analíticas cada vez más sensibles facilitará su uso más amplio en esta afectación para estratificar el riesgo²⁹.

Continúan apareciendo nuevos marcadores derivados de aspectos diversos de la fisiopatología de la IC. El ST2 es una forma soluble del receptor de la Interleucina 33 inducido mediante la distensión de los cardiomiocitos. La coenzima Q10 está reducida en la IC y posiblemente refleja un deterioro fundamental de la respiración mitocondrial. Otros marcadores de reciente identificación son el factor de diferenciación del crecimiento 15, la Osteoprognerina, la Adiponectina, la Galectina 3 y la Urotensina²⁷.

VII. JUSTIFICACIÓN

Debido al incremento de la incidencia de la morbimortalidad de las enfermedades cardiovasculares y en especial de la Insuficiencia cardiaca, que a nivel mundial produce a los sistemas de salud gastos en hospitalizaciones, se pretende obtener un biomarcador que proporcione un valor diagnóstico y pronóstico del estado de esta enfermedad, con el cual se pueda comprender la evolución y retroceso de ésta, así determinar cuáles son las razones de su surgimiento para dar las posibles soluciones.

Esta información puede ser útil en la clínica hospitalaria y así conocer los nuevos biomarcadores, para que pueda ser utilizado sobre el desarrollo del infarto miocárdico hasta la insuficiencia cardiaca y ayuden a resolver algunos de los problemas de origen.

Esta investigación sirve como un compendio de actualización sobre la investigación de punta en la prevención y tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

VIII. METODOLOGÍA

- A) Elección del tema. “Biomarcadores de la Insuficiencia Cardíaca.”
- B) Delimitación del tema.
- C) Redacción de los objetivos y justificación del tema.
- D) Recopilación, selección y estudio de referencias.
- E) Ajuste y perfeccionamiento de la limitación del tema y la redacción de los objetivos y la justificación del tema.
- F) Elaboración de índice tentativo.
- G) Elaboración de un cronograma de actividades.
- H) Selección definitiva de las fuentes para su lectura analítica y crítica.
- I) Elaboración de índice definitivo.
- J) Redacción de los capítulos a partir del resumen de los textos leídos.
- K) Revisión del primer borrador para detectar errores y corregirlos.
- L) Redacción de introducción, referencias y hojas preliminares.
- M) Segunda revisión en borrador.
- N) Redacción definitiva de la investigación.



1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA CIRCULATORIO

1.1. ANATOMÍA¹

El corazón y los vasos sanguíneos presentan una estructura general representada por tres capas o tunicas que son concéntricas: interna (íntima), media (muscular) y externa.

Pero la especialización y funciones de cada parte determinan adaptaciones de esta estructura general, según las regiones o zonas.

Los elementos constituyentes son:

- Corazón.
- Vasos sanguíneos:
 - Arterias.
 - Venas.
 - Capilares.

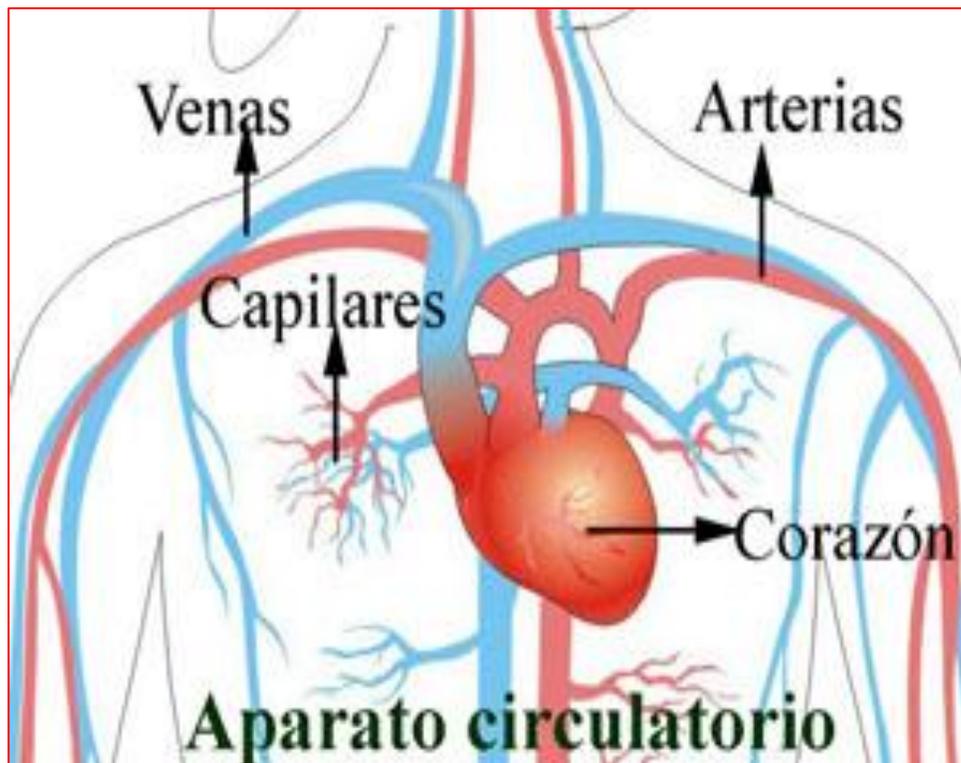


Figura 1. Elementos constituyentes del Sistema Circulatorio. El aparato circulatorio está conformado por; corazón y vasos sanguíneos (Venas, arterias y Capilares). Jacob S., 2003, Atlas de Anatomía Humana, Elsevier España, S.A., Volumen 3, Numero 1, pág. 126-139.

1.1.1. Corazón²

El corazón es un órgano impar, situado en la cavidad mediastínica, desviado a la izquierda de la línea media. Es hueco y de naturaleza muscular, presentando cuatro cavidades internas que le dan el carácter de bomba aspirante de sangre y propulsora de la misma. Pesa aproximadamente 300 gr en el adulto. Tiene forma de pirámide o cono, cuyo vértice se dirige hacia abajo y ligeramente desviado a la izquierda, y la base mira hacia arriba.

1.1.1.1. Cavidades del Corazón³

Las cavidades del corazón son cuatro, dos aurículas y dos ventrículos. Las aurículas se sitúan en la base y están separadas entre sí por el tabique interauricular. Los ventrículos ocupan la mayor parte del corazón, y están separados entre sí por un tabique interventricular.

El vértice o punta del corazón se corresponde con el ventrículo izquierdo. Además, el corazón está dividido en dos mitades, una derecha y otra izquierda, que en condiciones normales, a partir del momento del nacimiento, no se comunican entre sí. Ello explica que desde el punto de vista clínico se hable de corazón derecho y corazón izquierdo. Cada una de las dos mitades está formada por una aurícula y un ventrículo comunicados entre sí.

La aurícula derecha (AD) se comunica con el ventrículo derecho (VD). La AD ocupa una posición superior respecto al correspondiente ventrículo, y se comunica con él a través del orificio aurículo-ventricular derecho, cerrado por una válvula llamada tricúspide (formada por tres válvulas).

La aurícula izquierda (AI) se comunica con el ventrículo izquierdo (VI) a través del orificio aurículo-ventricular izquierdo, que está cerrado por una válvula llamada mitral (bicúspide porque sólo tiene dos válvulas).

Por tanto, el corazón derecho está constituido por AD+VD y el corazón izquierdo por AI+VI.

1.- La AD es una cavidad que recibe sangre pobre en oxígeno (sangre venosa), procedente del retorno venoso, a través de:

- La vena cava superior, que recoge la sangre de la mitad superior del cuerpo.
- La vena cava inferior, que recoge la sangre de la mitad inferior del cuerpo.

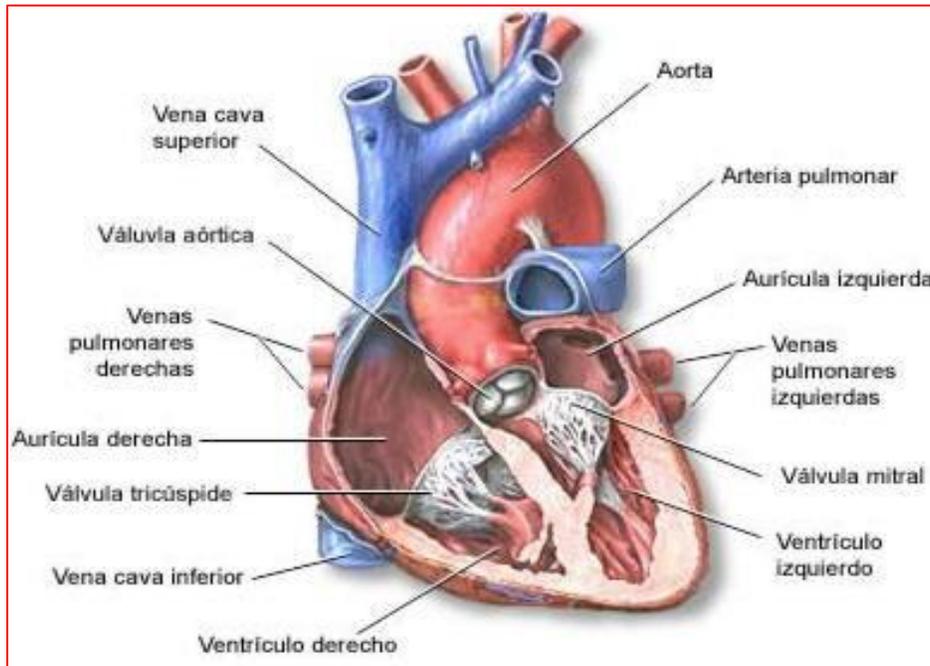


Figura 2. Cavidades del corazón. Las cavidades del corazón son; Ventriculo derecho, Ventriculo izquierdo, Aurícula derecha y Aurícula izquierda. Ibarra Fernández Antonio José, 28 de febrero de 2014, Anatomía y Fisiología del Sistema Circulatorio. Manual de técnicas y procedimientos. Volumen 8, Numero 4, pág. 35-46

La AI es algo más pequeña que la derecha y de paredes más gruesas. En ella desaguan las cuatro venas pulmonares (dos de cada pulmón), que drenan la sangre oxigenada que procede de los pulmones. Las venas pulmonares son la única excepción de vasos sanguíneos que con estructura de vena transportan sangre rica en oxígeno procedente de la hematosis pulmonar (Hematosis es el Intercambio de gases que se produce entre el aire de los alveolos pulmonares y la sangre venosa, que pasa a ser arterial por fijación del oxígeno y eliminación del dióxido de carbono. Por medio de difusión.)

2.- El VD recibe sangre venosa de la AD a través de la válvula tricúspide, y la bombea a la arteria pulmonar para Llevarla al pulmón donde será sometida a un intercambio de gases a nivel alveolar para su oxigenación. Entre el VD y la arteria pulmonar se encuentra una válvula llamada válvula pulmonar.

3.- El VI es más largo y estrecho que el derecho. Su pared es también mucho más gruesa. Recibe la sangre rica en oxígeno (arterial) de la AI a través de la válvula mitral y la bombea a la circulación general a través de la arteria aorta. Entre la aorta y el VI existe una válvula semilunar llamada válvula aórtica. La sangre que bombea el VI llega cargada de oxígeno y nutrientes a las células de los tejidos.

Las válvulas cardíacas tienen como finalidad evitar el reflujo de sangre hacia atrás una vez que ha penetrado en una cavidad o ha sido bombeada a una arteria o vena. Se abren y cierran pasivamente según sea el gradiente de presión.

1.1.1.2. Paredes del Corazón⁴

Las paredes del corazón están formadas por tres capas, como se describe al principio, que reciben en este caso denominaciones específicas:

1.1.1.2.1. Endocardio⁴

Es la capa interna. Está constituida por un estrato de células endoteliales (endotelio) que se apoyan sobre una fina capa de tejido conjuntivo. Reviste internamente todas las cavidades cardíacas y llega a los velosvalvulares.

1.1.1.2.2. Miocardio⁴

Corresponde a la capa media. Es de naturaleza muscular. Está formada por fibras musculares estriadas que se contraen involuntariamente por acción del sistema nervioso autónomo. Hay algo de tejido conjuntivo intercalado, que actúa como vía de paso para los vasos sanguíneos que nutren la pared del corazón. El tejido muscular del corazón está más desarrollado en los ventrículos que en las aurículas.

1.1.1.2.3. Pericardio⁴

Es una membrana de tejido conjuntivo fibroso que envuelve externamente el corazón. Esta membrana consta de dos hojas: una interna o visceral y otra externa o parietal. Entre ambas hojas existe una cavidad casi virtual ocupada por una mínima cantidad de líquido que actúa como lubricante, permitiendo el movimiento del corazón dentro del pericardio parietal.

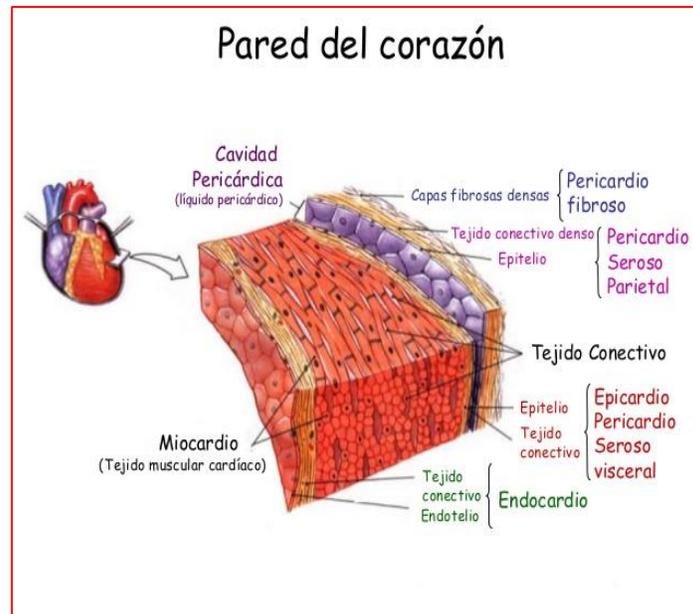


Figura 3. Pared del Corazón. La pared del corazón consta de tres capas; la que se encuentra en primer lugar es el endocardio que es tejido conectivo endotelial, le sigue el miocardio que es un tejido muscular estriado cardíaco y por último se encuentra el pericardio que son capas fibrosas densas. Guyton AC., 2006, Tratado de Fisiología Médica, Elsevier España, Volumen 11, Numero 1, pág. 111-124.

1.1.1.3. Sistema de Conducción de Impulsos⁵

El corazón es capaz de generar impulsos nerviosos que permiten la contracción cardíaca o latido cardíaco. El latido cardíaco se origina en un sistema especializado existente en la pared del corazón, y se propaga a todas las zonas del miocardio a través de fascículos o fibras. Son fibras musculares modificadas y especializadas en la rápida conducción de impulsos.

Este sistema consta de dos nódulos:

1.1.1.3.1. El Nódulo Sino-Auricular (S-A)⁵

Es una porción del músculo cardíaco, en forma de huso, localizada en la pared superior de la AD en la zona de unión con la vena cava superior. Las fibras nodales son más delgadas que las fibras musculares cardíacas normales, con escaso sarcoplasma y forma de huso. Este nódulo está altamente especializado en generar impulsos rítmicos (potenciales de acción). Las fibras del nódulo se continúan con las fibras musculares de las aurículas, de manera que el potencial de acción generado en el nódulo se propaga rápidamente por las aurículas y llega al nódulo aurículo-ventricular.

1.1.1.3.2. El Nódulo Aurículo-Ventricular (A-V)⁵

Se sitúa en el suelo de la AD. Recoge los potenciales procedentes de las aurículas y los conduce hacia el fascículo de His. Este nódulo retrasa el impulso procedente de la aurícula antes de pasar al ventrículo. El haz de His es un fascículo grueso de fibras que van desde el nódulo al tabique interventricular, donde se dividen en dos ramas, una izquierda y otra derecha. La rama izquierda se divide a su vez en dos fascículos: uno anterior y otro posterior. La rama derecha y los fascículos anterior y posterior forman una red denominada Fibras de Purkinje, que se extienden por las paredes de los dos ventrículos.

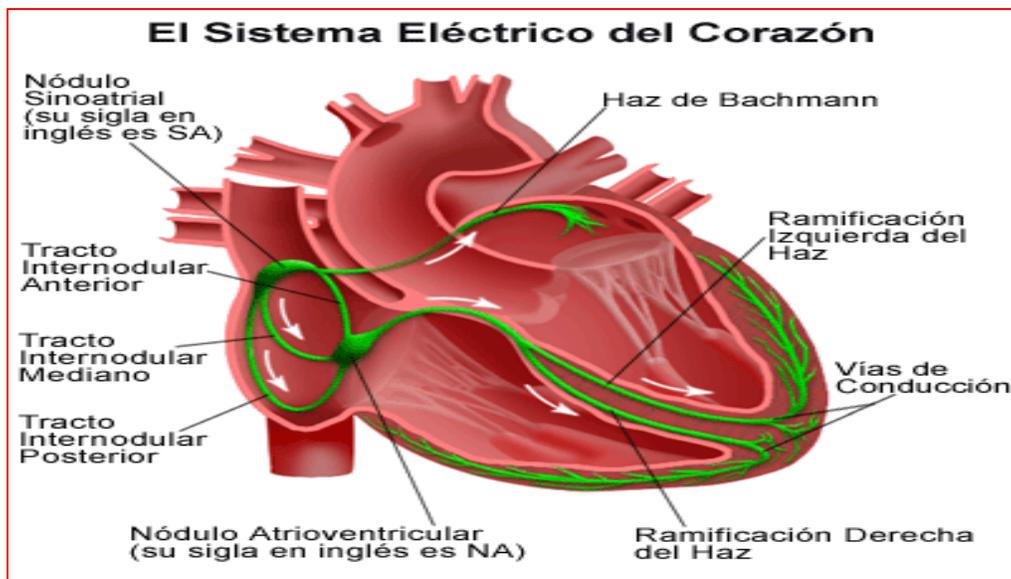


Figura 4. El sistema de Conducción de Impulsos. . El sistema de conducción eléctrica del corazón permite que el impulso generado en el nódulo sino-auricular sea propagado y estimule al miocardio (el músculo cardíaco), causando su contracción. Consiste en una estimulación coordinada del miocardio que permite la eficaz contracción del corazón, permitiendo de ese modo que la sangre sea bombeada por todo el cuerpo. El impulso nervioso se genera en el nódulo sino-auricular, pasa al nódulo aurículo-ventricular y se distribuye a los ventrículos a través del Haz de his y las fibras de Purkinje. Ibarra Fernández Antonio José, 28 de febrero de 2014, Anatomía y Fisiología del Sistema Circulatorio. Manual de técnicas y procedimientos. Volumen 8, Numero 4, pág. 35-46

1.1.2. Vasos Sanguíneos⁶

Son los elementos que, junto con el corazón, forman el aparato circulatorio.

La pared de los vasos sanguíneos está constituida por tres capas:

- íntima (de naturaleza epitelial).
- Capa media (muscular).
- Adventicia (de tejido conjuntivo).

Existen tres tipos de vasos sanguíneos:

1.1.2.1. Las Arterias⁶

Son vasos sanguíneos que conducen la sangre oxigenada que sale del corazón para ser distribuida por los tejidos de todo el organismo. Conducen sangre arterial, que es rica en oxígeno y pobre en dióxido de carbono. En su origen (salida del corazón) son de gran calibre y su diámetro va disminuyendo a medida que se ramifican hasta dar lugar a vasos de menor calibre (arteriolas), y estos a otros de pared muy delgada llamados capilares sanguíneos.

1.1.2.2. Las Venas⁶

Son los vasos sanguíneos que devuelven la sangre al corazón procedente de los tejidos. Conducen sangre venosa, que es pobre en oxígeno y rica en bióxido de carbono.

1.1.2.3. Los Capilares Sanguíneos⁶

Son los vasos arteriales de menor calibre. Están formados por una pared muy fina y semipermeable que permite el paso de líquidos y sustancias nutrientes al espacio intersticial para la nutrición de las células de los tejidos que irrigan.

Desde el punto de vista funcional, se pueden clasificar en:

- Vasos de conducción: corresponde a los vasos de gran calibre. Son los vasos próximos al corazón.
- Vasos de distribución: corresponde a los de mediano calibre y realizan una distribución zonal o regional.
- Vasos de resistencia: corresponde a las arteriolas.
- Vasos de intercambio: corresponde a los capilares sanguíneos.

1.1.2.4. Estudio del Sistema Arterial⁷

La sangre que va desde el corazón izquierdo hacia los capilares de los tejidos periféricos lo hace a través de un conjunto de arterias de diferente calibre, que constituyen el sistema arterial. De cada uno de los ventrículos parte una arteria de gran calibre. Del VI sale la arteria aorta y del VD la arteria pulmonar. La arteria pulmonar abandona el corazón y se bifurca en dos arterias pulmonares, una izquierda y otra derecha, que van a los respectivos pulmones. La aorta parte del VI

y se dirige primero hacia arriba para, a continuación, bifurcarse en dos: la aorta ascendente, que se dirige a la parte alta del cuerpo, y la aorta descendente, que se dirige hacia abajo. El segmento de la aorta descendente que se sitúa desde la bifurcación hasta que abandona la cavidad torácica se denomina aorta torácica. Al ramificarse describe una incurvación denominada cayado de la aorta. La aorta descendente, una vez que atraviesa el diafragma a través del agujero aórtico, se llama aorta abdominal, puesto que se sitúa en esta cavidad.

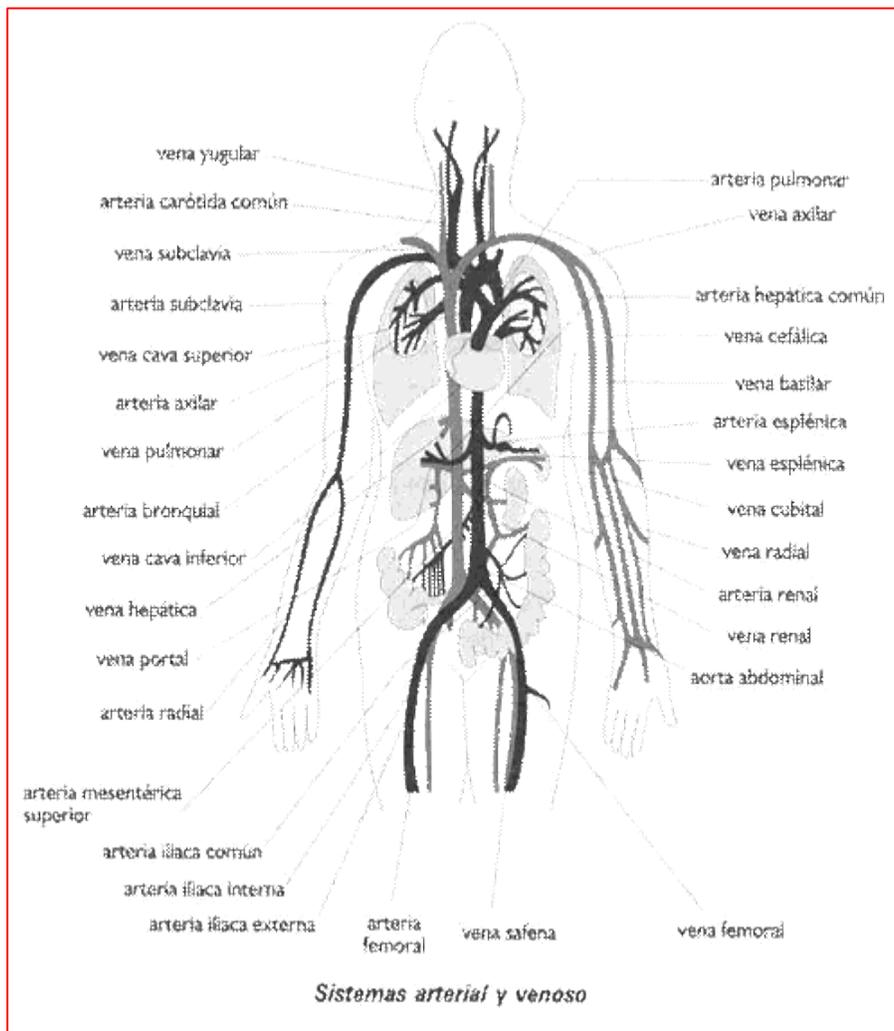


Figura 5. Sistema Arterial y Venoso. La sangre que va desde el corazón izquierdo hacia los capilares de los tejidos periféricos lo hace a través de un conjunto de arterias de diferente calibre, que constituyen el sistema arterial y la sangre que retorna al corazón procedente de los capilares lo hace a través del sistema venoso. Ibarra Fernández Antonio José, 28 de febrero de 2014, Anatomía y Fisiología del Sistema Circulatorio. Manual de técnicas y procedimientos. Volumen 8, Numero 4, pág. 35-46

1.1.2.5. Estudio del Sistema Venoso⁸

La sangre que retorna al corazón procedente de los capilares lo hace a través del sistema venoso. La AI recibe las cuatro venas pulmonares que transportan sangre oxigenada procedente del pulmón. La AD recibe las venas cavas superior e inferior, que traen al corazón la sangre venosa procedente de la periferia.

1.2. FISIOLÓGÍA DEL APARATO CARDIOCIRCULATORIO⁹

1.2.1. Ciclo Cardíaco⁹

El ciclo cardíaco consta de dos fases o periodos consecutivos, uno de contracción llamado sístole y otro de relajación denominado diástole.

El nódulo sino-auricular genera cada cierto tiempo un potencial de acción de forma espontánea, que da lugar a cada ciclo cardíaco. Este potencial se propaga por las aurículas desencadenando la llamada sístole auricular.

En la sístole auricular se contrae el músculo cardíaco de ambas aurículas, aumentando la presión interna de sus cavidades, de manera que se abren las válvulas aurículo-ventriculares y la sangre pasa de las cavidades auriculares a las ventriculares. Al llenarse los ventrículos las válvulas vuelven a cerrarse. Entonces se inicia la fase de sístole ventricular, que coincide con una fase de reposo de las aurículas llamada diástole auricular.

En la sístole ventricular se contrae el músculo de los ventrículos, aumentando la presión sanguínea dentro de las cavidades ventriculares. Entonces se abren las válvulas aórtica y pulmonar y la sangre es bombeada: a presión a la arteria aorta y a la arteria pulmonar. Al término de la sístole se cierran las válvulas y los ventrículos entran en la llamada fase de diástole ventricular.

El número de ciclos cardíacos por unidad de tiempo determina la frecuencia cardíaca. Ésta consiste en el número de latidos por minuto que es capaz de realizar el corazón. En un adulto joven y sano la frecuencia media es de 70 latidos/minuto en estado de reposo.

1.2.2. Presión Arterial⁹

El corazón se contrae intermitentemente determinando un flujo sanguíneo pulsátil. Pero, en la realidad, la sangre que circula por el sistema vascular no lo hace de forma pulsátil sino de manera continua. La sangre que sale del VI en la sístole distiende la aorta, de manera que durante la diástole la aorta se contrae bombeando la sangre hacia adelante.

La presión arterial es la fuerza que la columna de sangre ejerce sobre las paredes arteriales. El máximo valor se alcanza con la sístole cardiaca y se denomina presión sistólica. El valor mínimo se registra con la diástole y se denomina presión diastólica. El valor normal de la presión sistólica, también llamada máxima, es de 120 mmHg. En una persona adulta, joven y sana. El valor normal de la presión diastólica o mínima es de 80 mmHg. La presión arterial va disminuyendo desde la aorta a los capilares, de manera que la presión a nivel capilar es de 15 mmHg. La diferencia entre ambas es la llamada presión de pulso o presión diferencial.

1.2.2.1. Mecanismos de Control de la Presión Arterial¹⁰

Son de dos tipos:

1.2.2.1.1. Mecanismos Nerviosos¹⁰

Son mecanismos a corto plazo, y se consigue por fenómenos de vasodilatación o vasoconstricción vascular, que modifican el diámetro de las arterias, sobre todo.

1.2.2.1.2. Mecanismos Renales¹⁰

Realizan una regulación a largo plazo y lo hacen aumentando o disminuyendo la excreción de orina, lo que disminuye o aumenta el volumen de sangre circulante.

1.2.3. Presión venosa¹⁰

El sistema venoso es el responsable de conducir la sangre de los tejidos hacia el corazón. El sistema venoso actúa también como reserva de sangre. La presión a nivel de la entrada en la AD es de 0-5 mmHg. El retorno venoso es el volumen de sangre que desde los capilares llega a la AD en la unidad de tiempo. Éste debe ser igual al gasto cardiaco, que a su vez es el volumen de sangre que el VI es capaz de enviar a los capilares en la unidad de tiempo.

2. INSUFICIENCIA CARDIACA (IC)

2.1. DEFINICIÓN¹¹

Se reconoce a la Insuficiencia cardiaca (IC) como un síndrome clínico complejo que resulta de cualquier anomalía que desde el punto de vista estructural y funcional altere la capacidad del corazón para llenarse o contraerse de forma adecuada y por ende afecte la generación de un gasto cardiaco suficiente para satisfacer las demandas metabólicas del organismo tanto en el reposo como en la actividad física.

2.2. ETIOLOGÍA¹²

Cualquier entidad nosológica que afecta una o más de las determinantes de la función ventricular es capaz de desarrollar el síndrome de IC. La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico en el cual los pacientes presentan las siguientes características:

Síntomas típicos de IC

- Falta de aire en el reposo o durante el ejercicio
- Fatiga
- Cansancio
- Inflamación de tobillos

Signos típicos de IC

- Taquicardia
- Taquipnea
- Estertores pulmonares
- Derrame pleural
- Elevación de la presión yugular venosa
- Edema periférico
- Hepatomegalia

Evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo

- Cardiomegalia
- Tercer sonido
- Soplos cardiacos
- Anomalías electrocardiográficas
- Concentraciones elevadas de Péptido Natriurético Cerebral.

2.3. INCIDENCIA¹³

La incidencia mide el número de casos nuevos de una enfermedad durante un determinado tiempo. Indirectamente nos está informando de la actividad que tienen los factores de riesgo causales de una patología sobre la población. Para ello debemos realizar estudios de seguimiento durante un tiempo determinado, sobre una población no afectada por la enfermedad y contabilizar los nuevos casos aparecidos¹³.

La IC es la enfermedad con mayor incidencia, que más hospitalizaciones y gastos produce a los sistemas de salud en el mundo. El costo directo del diagnóstico y tratamiento de la IC en los países desarrollados representa del 1 al 2% del gasto total en salud, considerándose que dos tercios de este costo son adjudicados a la etapa de hospitalización, por lo que este síndrome representa uno de los componentes más importantes de los costos globales de ingresos a hospitales¹⁴.

Del conjunto de datos disponibles en la actualidad, se puede asumir una prevalencia global de IC en torno al 1% de la población general, con una incidencia anual que también aumenta con la edad y que alcanza el 8.2% entre los 65 y los 74 años. Datos provenientes del estudio de Framingham estiman la expectativa de vida del paciente con IC una vez diagnosticado en 1.7 años en el varón y 3.2 años en la mujer¹⁵. En México, a pesar de no contar con datos precisos, es bien conocido que las enfermedades del corazón constituyen desde hace más de 5 años la primera causa de mortalidad global y dentro de éstas, la IC se perfila como una de las causas directas¹¹.

2.4. CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA¹⁶

Severidad de la insuficiencia cardiaca: clasificación NYHA.

Clase I

Sin limitación de actividad física; la actividad física ordinaria no causa fatiga excesiva, palpitación o disnea.

Clase II

Limitación ligera de la actividad física, confortable en reposo, pero la actividad física normal conduce a fatiga, palpitación o disnea.

Clase III

Limitación marcada de actividad física, confortable en reposo, la actividad física moderada conduce a fatiga, palpitación o disnea.

Clase IV

Incapaz de realizar cualquier actividad física sin molestias; síntomas en reposo, si se emprende cualquier actividad física, las molestias aumentan.

En la última década, el grupo de trabajo conjunto del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA por sus siglas en inglés) clasificó a la IC aún antes de que ésta se presente clínicamente, al dividir en 4 etapas al problema.

Etapa A

Representa un grupo de pacientes que aún sin alteraciones estructurales a nivel cardiaco o síntomas de IC se encuentra en alto riesgo de desarrollar el síndrome (diabético o hipertenso).

Etapa B

Refleja aquellos enfermos con alteraciones estructurales cardiacas, pero sin síntomas de IC (pacientes isquémicos o valvulares)

Etapa C

Muestra a los pacientes con patología cardiovascular y síntomas actuales o pasados de IC.

Etapa D

Se encuentran aquellos enfermos con IC sintomática avanzada.

2.5. FISIOPATOLOGÍA¹²

La Insuficiencia Cardíaca (IC) sobreviene tras la compleja interrelación de factores genéticos, bioquímicos, neuroendocrinos, inmunológicos e inflamatorios que actúan sobre el sistema cardiovascular, músculo esquelético y renal. Tras el daño inicial del miocardio, en la cual hay una alteración estructural o funcional del miocardio, hay una disminución de la capacidad de bombeo del corazón. Esto provoca la activación sostenida de los mecanismos compensatorios, específicamente del sistema neurohormonal vasoconstrictor (sistema nervioso simpático, sistema renina angiotensina aldosterona, vasopresina, endotelina), el aumento de la tensión mecánica del miocito, el aumento de las formas de oxígeno reactivas y la respuesta inflamatoria sistémica, mediada por las citocinas inflamatorias. Todos ellos producen, a largo plazo, cambios en la composición, forma y masa del miocardio, denominados remodelación ventricular, provocando la instalación o progresión de la IC. La IC es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial. La IC fue, es y será una prioridad de la salud pública, por lo que es forzoso un amplio conocimiento al respecto para lograr atenuar los daños consecuentes mediante el control de los factores de riesgo, la implementación de un abordaje preventivo efectivo, realizar un diagnóstico temprano y ofrecer un tratamiento eficaz al paciente.

La IC es una enfermedad progresiva y crónica, que empeora con el tiempo. Es causada por una remodelación progresiva del corazón, un proceso que cambia su tamaño y forma, que como consecuencia daña la función de los ventrículos:

IC sistólica

Es el adelgazamiento y la debilidad de las paredes ventriculares conducen a una dilatación y a una reducción en la capacidad para bombear sangre (fracción de expulsión reducida).

IC diastólica

Es el engrosamiento y la rigidez de los ventrículos debido a la hipertrofia, originan una relajación alterada (fracción de expulsión conservada). Cualquier desorden estructural o funcional que conduzca a un deterioro de la función del músculo cardíaco puede originar una IC.

2.5.1. Causas y factores precipitantes de insuficiencia cardiaca aguda¹²

Cardiopatía isquémica

- Síndrome Coronario Agudo (SCA)
- Complicaciones de Infarto Miocárdico agudo

Valvulopatía

- Estenosis valvular
- Regurgitación
- Endocarditis
- Disección aórtica

Miopatías

- Cardiomiopatía post-parto
- Miocarditis aguda

Insuficiencia circulatoria

- Sepsis
- Anemia
- Embolismo pulmonar

Descompensación de IC crónica pre-existente

- Incumplimiento del tratamiento
- Sobrecarga de volumen
- Infecciones (especialmente neumonía)
- Traumatismo cerebrovascular
- Cirugía
- Disfunción renal
- Asma
- Abuso de drogas y alcohol.

3. MODELOS EXPERIMENTALES DE INSUFICIENCIA CARDIACA¹⁷

Históricamente se han aplicado tres modelos fisiopatológicos para interpretar el síndrome de insuficiencia cardiaca.

3.1. MODELO CARDIORRENAL¹⁷

Fue el primer modelo que consideraba la Insuficiencia cardiaca como una enfermedad del corazón en la cual los ventrículos eran incapaces de bombear una cantidad de sangre suficiente para mantener el volumen minuto cardiaco, lo que a nivel renal originaba una retención hidrosalina secundaria a la caída de la presión de perfusión.

Este modelo enfatizaba la importancia de las presiones de perfusión cardiaca y renal así como la relevancia del sistema nervioso simpático como mecanismo de compensación y se advertía que no había que antagonizarlo.

Este modelo fue descreditado por los trabajos que demostraron beneficios clínicos y hemodinámicos con el tratamiento de vasodilatadores.

3.2. MODELO HEMODINÁMICO¹⁸

Este modelo consideraba el síndrome de insuficiencia cardiaca como un desarreglo entre el corazón y la circulación periférica y postulaba que las arterias y las venas estaban contraídas en forma inadecuada como consecuencia del deterioro contráctil del corazón. Se suponía que estas vasoconstricciones generaban un incremento de las presiones de llenado y del estrés parietal ventricular y un aumento de la impedancia de la eyección ventricular.

Este segundo modelo fue reemplazado por el neurohormonal cuando los trabajos con vasodilatadores potentes demostraron que pese a la mejoría hemodinámica inicial al efecto de activación neurohormonal que provocaban en el largo plazo generaban un incremento de la mortalidad respecto del placebo. Este hallazgo convalido la hipótesis del modelo neurohormonal, pero no debe interpretarse como un fracaso de la estrategia terapéutica con vasodilatadores.

3.3. MODELO NEUROHORMONAL¹⁸

Este modelo se basa en la comprensión de que diversos mecanismos compensatorios neurohormonales activados por la falla cardiaca contribuyen grandemente a los síntomas y principalmente a la progresión de la enfermedad.

Este modelo contempla:

1.- La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que da a lugar a vasoconstricción renal y sistémica a través de la angiotensina II, incremento en la liberación de noradrenalina y aumento de la secreción de aldosterona.

Adicionalmente la angiotensina II tiene efecto deletéreo directo sobre el miocito y contribuye a la disfunción endotelial.

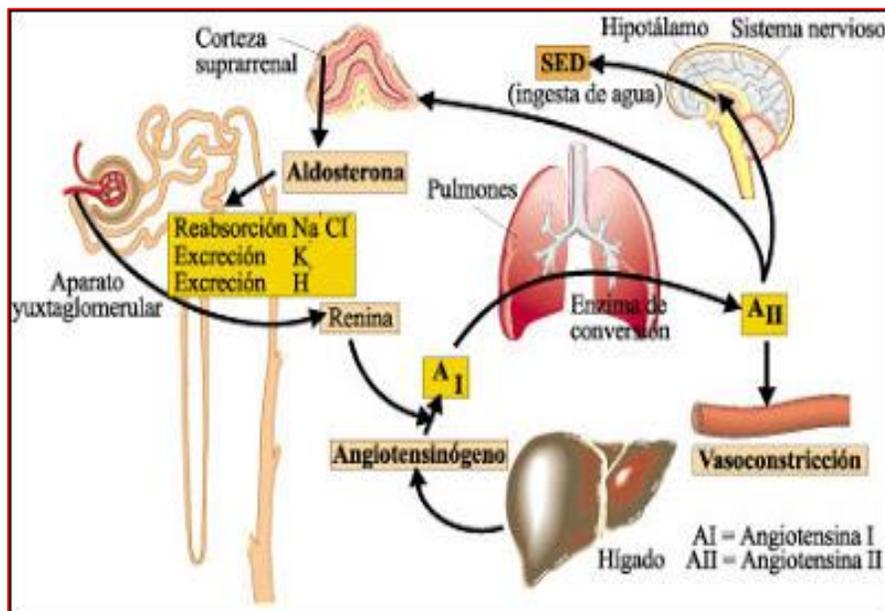


Figura 6. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un sistema hormonal que ayuda a regular a largo plazo la presión sanguínea y el volumen extracelular corporal. La renina es secretada por las células granulares del aparato yuxtaglomerular, localizadas en la arteria aferente.¹ Esta enzima cataliza la conversión del angiotensinógeno (proteína secretada en el hígado) en angiotensina I que, por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA, secretada por las células endoteliales de los pulmones fundamentalmente, y de los riñones), se convierte en angiotensina II. Uno de los efectos de la A-II es la liberación de aldosterona. Martín-Ventura José L., 2009, Biomarcadores en la Medicina Cardiovascular, Revista Española de Cardiología, Volumen 62, Numero 6, pág. 678.

2.- el sistema nervioso simpático, activado crónicamente por vía refleja, incrementa el tono arterial y venoso, aumentando pre y postcarga, aumenta la actividad del

sistema SRAA y tiene un efecto tóxico directo sobre el miocito, asociándose con apoptosis y necrosis focal.

El tratamiento enfocado a corregir la activación neurohormonal a través de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) algunos β -bloqueantes y los antagonistas de aldosterona ha logrado por primera vez reducir la mortalidad de insuficiencia cardíaca. Existen otros mecanismos neurohormonales compensatorios que engloban a los péptidos Natriuréticos, hormona antidiurética y endotelinas.

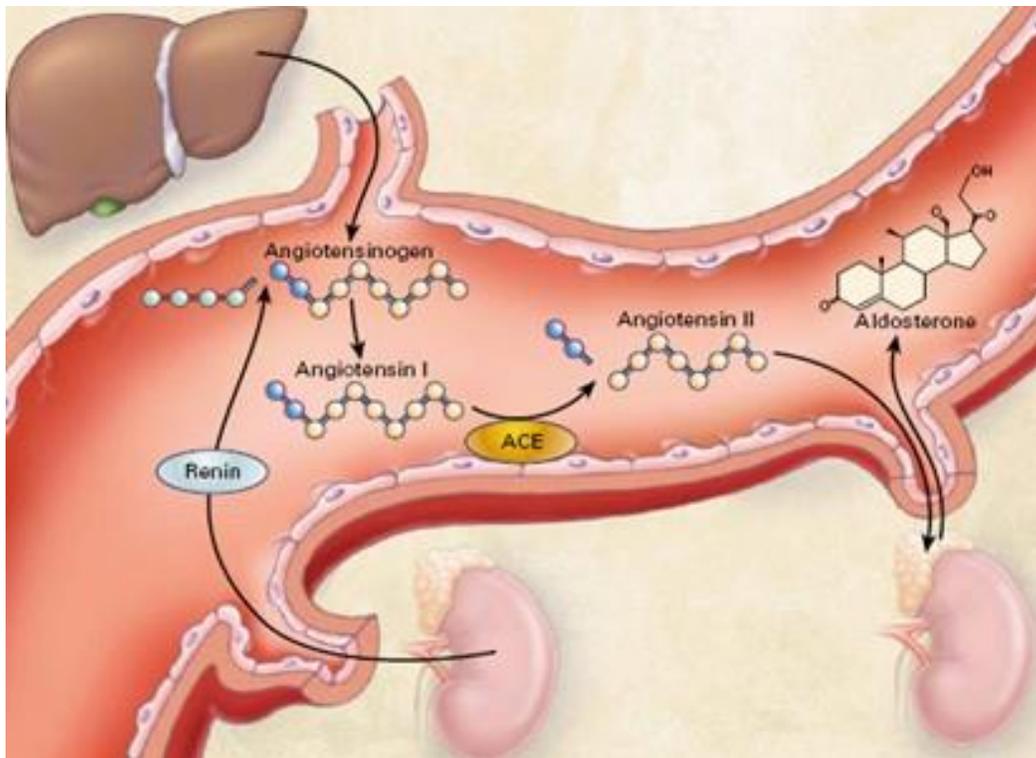


Figura 7. Modelo Neurohormonal. Este modelo se basa en la comprensión de que diversos mecanismos compensatorios neurohormonales activados por la falla cardíaca contribuyen grandemente a los síntomas y principalmente a la progresión de la enfermedad. Este modelo contempla la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático. López Iglesias Luis Adrián, 14 de marzo de 2014, Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca, SlideShare, Volumen 5, Numero 2, pág. 5-9.

4. BIOMARCADORES DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

4.1. DEFINICIÓN¹⁹

Los biomarcadores son considerados como moléculas, proteínas o enzimas medibles en plasma, que proporcionan un valor diagnóstico y pronóstico independiente que refleja un estado de enfermedad o trastorno subyacente.

Se utiliza para medir una interacción entre un sistema biológico y un agente de tipo químico, físico o biológico, la cual es evaluada como una respuesta funcional o fisiológica, que ocurre a nivel celular o molecular y además está asociada con la probabilidad del desarrollo de una enfermedad. La interacción depende de las características heredadas y adquiridas del individuo (o del sistema biológico), y de las circunstancias de la exposición, y como resultado es posible no encontrar efecto adverso.

Las consideraciones que debe tenerse en cuenta para la evaluación son: dosis, la vía de contacto, la duración y frecuencia de exposición con el agente.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE UN BIOMARCADOR²⁰

Específico: Para una enfermedad en particular

Sensible: fácilmente cuantificable

Predictivo: relevante para la progresión de la enfermedad y/o el tratamiento

Solido: rápido, simple y con análisis económicos

Estable: iguales concentraciones a cualquier hora del día

No invasivo: fácil obtención de muestras (sangre, orina, tejido, etc.)

Relevancia preclínica y clínica: válido en modelos animales/celulares y humanos.

4.3. CLASIFICACIÓN DE LOS BIOMARCADORES²¹

Los biomarcadores de interés en la IC pueden agruparse de forma general, según el conocimiento actual de su papel en la fisiopatología del trastorno subyacente.

Tabla 1. Clasificación de los biomarcadores

A) Marcadores Neurohormonales²¹.**♥ Péptidos Natriuréticos cardiacos²¹.**

- Péptidos Natriuréticos tipo B (BNP, NT-pro BNP (fragmento N-terminal del precursor del BNP), pro BNP(precursor del BNP))
- Péptidos Natriuréticos tipo A (ANP,NT-pro ANP(fragmento N-terminal del precursor del ANP), pro ANP de región media)
- Péptidos Natriuréticos de tipo C (CNP, NT-pro CNP(fragmento N-terminal del precursor del CNP))

♥ Sistema Renina-Angiotensina- Aldosterona²¹.

- Actividad de Renina Plasmática
- Angiotensina II
- Aldosterona

♥ Sistema Nervioso Adrenérgico²¹.

- Noradrenalina
- Adrenalina

♥ Arginina – Vasopresina²¹.

- AVP (Arginina-Vasopresina u hormona antidiurética (ADH))
- Copeptina

♥ Péptidos derivados de Endotelina²¹

- Endotelina 1
- Adrenomedulina, proadrenomedulina de región media
- Urocortinas I, II y III

B) Marcadores Inflamatorios²¹.

- Proteína C Reactiva (PCR)
- Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α)
- Fas (APO-1)
- Interleucinas 6

C) Marcadores de Estrés Oxidativo²¹.

- Lipoproteínas de baja densidad (LDL oxidasas)
- Mieloperoxidas
- Biopirinas urinarias
- Isoprostanos urinarios y plasmáticos
- Malondialdehído plasmáticos
- Carbonilproteínas.

D) Marcadores del Remodelado de Matriz Intersticial²¹.

- Metaloproteinasas de matriz
- Inhibidores Tisulares de Metaloproteinasas
- Propéptido Procolágeno I
- Procolageno III

E) Marcadores de Daño Miocárdico²¹.

- Troponina I y T Cardiacas
- Creatincinasa, CK MB
- Mioglobina
- Proteínas Fijadoras de Ácidos Grasos Cardiacos
- Albúmina modificada por isquemia.

F) Nuevos Marcadores²¹.

- ST2
- Adiponectina
- Osteoprotegerina
- Galectina 3
- Coenzima Q10
- Factor de Diferenciación del Crecimiento 15
- Lipolalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrofilos (NGAL).

4.3.1. Marcadores Neurohormonales

4.3.1.1. Péptidos Natriuréticos (PN) ²²

La familia de los péptidos Natriuréticos está formada por un grupo de cuatro péptidos: ANP, BNP, CNP y el DNP que tienen en común una estructura anular de 17 aminoácidos, (11 de ellos son idénticos para todos los miembros de la familia), unidos por puentes disulfuro entre dos residuos de cisteína. El ANP tiene 28 aminoácidos, el BNP 32 y para el CNP se han encontrado dos formas una de 53 y otra de 22 aminoácidos. Sin embargo los CNP no contienen la cadena poli peptídica del extremo carboxi-terminal. Se ha encontrado un péptido de 38 aminoácidos denominado péptido Natriurético Dendroaspis (DNP) que presenta una secuencia de aminoácidos semejante al resto de la familia y que ha sido aislada a partir del veneno de un tipo de serpiente (*Dendroaspis angusticeps*). Se sintetizan como prohormonas de elevado peso molecular que son escindidas antes de liberarse a la circulación:

- ANP, se almacena como prepro-ANP en los cardiomiocitos.
- BNP, no se almacena y se libera en función de la síntesis del pro- BNP que tiene lugar en el ventrículo cardíaco en respuesta a un estímulo.
- CNP, se encuentra en el endotelio vascular.

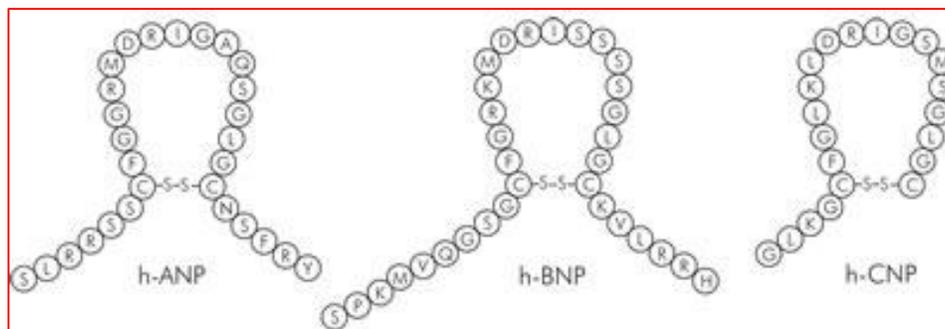


Figura 8. Estructura de los péptidos Natriuréticos Atrial (ANP), Cerebral (BNP) y tipo C (CNP) en los humanos. . El ANP tiene 28 aminoácidos, el BNP 32 y para el CNP se han encontrado dos formas una de 53 y otra de 22 aminoácidos, sin embargo los CNP no contienen la cadena poli peptídica del extremo carboxi-terminal. Jorge E. Marín, Mauricio Duque, Luis E. Medina, William Uribe, Esteban Echavarría, Gabriel J. Marín y Yolanda Torres, Julio 2007, Utilidad del péptido Natriurético cerebral en la evaluación de pacientes con falla cardíaca tratados con resincronización cardíaca y su correlación con la evolución clínica, Revista Cardíaca de Cardiología, Volumen 14, Numero 3, pág. 133-149.

El ANP está localizado en la aurícula cardíaca. Otros órganos contienen ANP son el cerebro, el lóbulo anterior de la glándula pituitaria, el pulmón y el riñón.

El BNP es sintetizado en el ventrículo cardíaco, en el cerebro y en el amnios.

Las concentraciones más elevadas de CNP se han encontrado en el endotelio vascular, el cerebro y el riñón.

Los utilizados en la práctica clínica habitual son los péptidos Natriuréticos (PN) tipo B (BNP y NT-pro BNP). Los PN facilitan el filtrado glomerular y la excreción de sodio, inhiben la vasoconstricción/ retención de sodio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y ejercen un efecto tónico antitrófico que atenúa la fibrosis intersticial y la hipertrofia cardíaca. El estímulo secretor clave es la distensión de los cardiomiocitos y el aumento de las presiones intracardíacas.

El nivel de los PN se relaciona con la severidad y el pronóstico. De esta manera, valores promedios son mayores a peor clase funcional (CF), mayor deterioro de la función ventricular y peor condición clínica.

En una revisión de 19 estudios, Doust y cols. demostraron que el BNP es un potente predictor de riesgo en todas las etapas de la IC, siendo mejor marcador que la CF (NYHA), creatinina y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI). Por cada 100 pg/mL de aumento, el riesgo de muerte aumenta 35% en pacientes con IC. En pacientes sin IC, el riesgo relativo de desarrollarla se duplica con un valor > de 20 pg/mL. Diversos trabajos señalan que niveles de BNP menores de 100 pg/ml se asocian a baja probabilidad de diagnóstico de IC con un valor predictivo negativo de 90%, y cuando son mayores de 400 pg/ml la probabilidad aumenta de manera significativa. Niveles mayores de 700 pg/ml implican requerimientos de tratamiento intensivo según algunas series.

En el caso de NT pro-BNP los puntos de corte se establecen en 300 ng/l como límite inferior (valor predictivo negativo de 99%) y 900 ng/l como límite superior. Han demostrado su utilidad en el control y ajuste terapéutico de la IC, lo que sugiere su importancia en el seguimiento de la enfermedad en hospitalizados y programas

médicos ambulatorios. El futuro de los PN se encuentra en la estratificación del riesgo en otras enfermedades cardíacas, como el síndrome coronario agudo y posiblemente, para determinar la gravedad de las enfermedades valvulares.

Recientes datos de Richards y cols. indican que el ajuste del tratamiento en la IC crónica mediante la medición seriada de estos péptidos, en conjunto con métodos clínicos establecidos, es probable que reduzca la mortalidad cardíaca y el ingreso hospitalario por descompensación, por lo menos en aquellos con falla sistólica, menores de 75 años y con escaso número de comorbilidades.

4.3.2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

4.3.2.1. *Actividad de la Renina Plasmática*²²

La liberación de renina es el primer paso de la activación del SRAA y activa una cascada de estímulos que lleva a la formación de angiotensina II, que media la mayoría de las acciones indeseables secundarias a la activación del SRAA. La hipoperfusión renal y la activación simpática son la causa más frecuente de liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular del riñón.

Aunque la activación de la renina aumenta a medida que se agrava la insuficiencia cardíaca, su liberación está influida por diversos factores, entre ellos, el uso de diuréticos y las dietas bajas en sodio, que aumentan de forma importante su actividad.

La actividad de la renina plasmática (ARP) se relacionaba estrechamente con el uso de diuréticos. Aunque el SRAA es un sistema dinámico cuya activación puede variar en respuesta a diferentes situaciones hemodinámicas, la ARP suele permanecer elevada debido al tratamiento crónico con inhibidores de la ECA y diuréticos.

Los inhibidores de la ECA, al disminuir los valores de angiotensina II por un mecanismo de retroalimentación negativa aumentan la ARP, por lo que su valor pronóstico se modifica.

En el estudio V-HeFT II, en el que se analizó el valor de las diferentes neurohormonas para el pronóstico en la insuficiencia cardíaca, se observó que valores elevados de ARP se asociaban con una elevada mortalidad a los 4 años de seguimiento. No obstante, en este mismo estudio, el valor pronóstico de la ARP se reducía en presencia de inhibidores de la ECA.

En el estudio SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), realizado en pacientes con disfunción ventricular izquierda postinfarto, el aumento de ARP se identificó como predictor independiente de mortalidad o futuras descompensaciones de la insuficiencia cardíaca. En este estudio, a partir del primer año de seguimiento, los pacientes con aumento de la ARP tenían una mayor incidencia de muerte o reinfarto, con independencia de si estaban en tratamiento con inhibidores de la ECA.

Diversos estudios han demostrado que los BB reducen la renina plasmática, hecho que contribuye a un mejor control de la activación neurohormonal y neutraliza, en parte, el valor pronóstico de su incremento. Por tanto, la ARP, cuando se halla aumentada, es un marcador de mal pronóstico que indica el grado de activación del SRAA, pero su utilidad clínica se encuentra limitada por su gran variabilidad en respuesta al tratamiento médico y por la situación hemodinámica del paciente²².

Ang (1-7), es una hormona liberadora de Vasopresina, Prostaglandinas y NO. Es vasodilatadora en muchos lechos vasculares. Contrarresta los efectos profibróticos en el corazón y en los vasos sanguíneos y arritmogénicos de la Ang II. Tiene además efectos antiaterogénicos y antitrombóticos, inhibe el estrés oxidativo y generación de ROS (Especies Oxígeno Reactivas) y modula la función hematopoyética. Produce inhibición de síntesis proteica; amplía el efecto vasodilatador de la bradiquinina y probablemente reduce la liberación de Noradrenalina a través de un mecanismo mediado por la bradiquinina y NO, que estimula el señalamiento GMPc/proteinkinasa G. La Ang (1-7) está presente en el tejido cerebral participando en la regulación de la presión arterial²³.

La enzima convertidora de angiotensina I homóloga (ECA2) es un nuevo componente del sistema renina-angiotensina-aldosterona que cataliza la hidrólisis de Angiotensina (Ang) I a Ang-(1-9) y de Ang II a Ang-(1-7). Se ha sugerido que esta

enzima puede ser un importante blanco terapéutico en el control de las enfermedades cardiovasculares, ya que se ha determinado que tiene acciones antagónicas a la Ang II.

Hoy en día se sabe que la ECA2 se expresa predominantemente en testículos, riñón y corazón, en células de músculo liso de vasos intra miocárdicos y en cardiomiocitos. Presenta un 40% de homología con la secuencia aminoacídica con la ECA y difiere de esta última en la especificidad de sustrato y que no es inhibida por los inhibidores clásicos de la ECA.

La ECA2 es una carboxipeptidasa que forma Ang 1-9 a partir de Ang I y Ang 1-7 a partir de Ang II. Esta capacidad de regular los niveles de Ang 1-7 como también el aclaramiento de Ang II, hacen a la ECA2 blanco terapéutico para la regulación de la presión arterial y de sus complicaciones.

Varios estudios se han realizado en relación al papel de la ECA2 en la fisiología cardíaca. La diferencia de la ECA2 se ha asociado a daño cardíaco severo y aumento en los niveles plasmáticos y cardíacos de Ang II.

Estudios recientes han demostrado evidencia de que la sobreexpresión de la ECA2 a nivel del miocardio se asocia a prevención de la hipertrofia y fibrosis hipertensiva inducida por Ang II, disminución en la producción de Colágeno I y III inducido por hipoxia en cultivo primario de fibroblastos y protección de la función cardíaca y endotelial en isquemia. Todos los antecedentes disponibles en la literatura apuntan al papel preventivo de la ECA2 en la Hipertrofia y fibrosis miocárdica inducida por Ang II²⁴.

El receptor AT1, en los Humanos, este receptor está codificado por un solo gen ubicado en el brazo q, banda 22 del cromosoma 3. La distribución del receptor AT1 ha sido estudiada extensamente, reconociéndose en la actualidad en la mayoría de los tejidos en humanos, siendo además el tipo predominante en los adultos. Se caracteriza por acoplarse a proteínas G. esto le permite activar fosfolipasas como la A, la D, y la C. Esta última genera Inositol y diacilglicerol, una molécula que activa a la proteína cinasa C que fosforila diferentes proteínas que participan en acciones

tales como: la contracción de músculo liso y la secreción de aldosterona, así como el crecimiento y la proliferación celular. De esta forma el receptor AT1 es el encargado de mediar la mayoría de las acciones conocidas de la Ang II como son la vasoconstricción y el incremento en la proliferación celular.

Otra característica del receptor AT1 es que al unir Ang II se produce una fosforilación importante de sus residuos de serina en el extremo carboxilo terminal lo cual conlleva al reclutamiento de un grupo de proteínas denominadas arrestinas, permitiendo la endocitosis del complejo Ang II-receptor AT1 dentro de vesículas recubiertas con clatrina y la desensibilización del sistema. Una vez que el receptor AT1 es internalizado, puede ser degradado o desfosforilado y reciclado hacia la superficie celular, cabe aclarar que lo anterior no sucede con el receptor AT2.

Receptor AT2: El gen que codifica al receptor AT2 se encuentra en el cromosoma X, El receptor AT2 se expresa de manera predominante durante la etapa fetal, disminuyendo su expresión de manera considerable al momento del nacimiento, aunque se sigue detectando en niveles bajos en varios tejidos, por ejemplo: nervioso, cardíaco y renal. Cabe mencionar que en la etapa adulta los niveles de expresión de este receptor se incrementan bajo condiciones de estrés o daño tisular.

Las vías de señalización del receptor AT2 no se conocen del todo, sin embargo existe evidencia que apoya el acoplamiento del receptor AT2 a proteínas G inhibitoras, lo cual provoca la activación de fosfatasa, tanto de serina-treonina y tirosina. Este acoplamiento provoca la desfosforilación de proteínas activadas por el acoplamiento del receptor AT1 con G, siendo éste un mecanismo por el cual el receptor AT2, antagoniza las acciones del receptor AT1. Los efectos fisiológicos del receptor AT2 son contrarios a los del receptor AT1, es decir participa en la vasodilatación y en la inhibición de la proliferación celular, además interviene en el desarrollo fetal y en la diferenciación tisular²⁵.

4.3.2.2. Angiotensina II ²²

La angiotensina II es un octapéptido que constituye el eslabón final de la activación del SRAA. Es un potente vasoconstrictor periférico y un importante estimulador de la fibrosis y la hipertrofia miocárdica. También activa la liberación de otras

hormonas, como la aldosterona y la vasopresina, que contribuyen a retener líquido, además de la noradrenalina y la endotelina, que son también vasoconstrictores muy potentes; por ello, se le ha adjudicado un importante papel en la progresión de la disfunción ventricular.

El paso final que da lugar a la formación de angiotensina II se debe a la acción de la ECA, que activa el paso de angiotensina I a angiotensina II. La ECA, además, activa la degradación de las bradicininas que tienen efecto vasodilatador, hecho que contribuye a potenciar la vasoconstricción inducida por la angiotensina II.

Diversos estudios han demostrado que el aumento plasmático de angiotensina II se asocia a mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. A pesar del gran impacto de los inhibidores de la ECA en la reducción de la mortalidad de la insuficiencia cardíaca, a largo plazo persisten aún una mortalidad nada despreciable y un alto índice de reingresos. De hecho, en diversos estudios se ha demostrado un fenómeno de escape de la angiotensina II, a pesar del tratamiento con inhibidores de la ECA. En estos pacientes se detectó una reactivación neurohormonal, mayor mortalidad y un número más elevado de reingresos por insuficiencia cardíaca.

El valor pronóstico de la angiotensina II, aunque es superior al de la ARP, también se modifica con el tratamiento farmacológico, de forma que los valores de angiotensina II se reducen con el tratamiento con inhibidores de la ECA y BB, mientras que aumentan con los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), al dejar de unirse ésta al receptor AT_1 , sobrestimando así su activación.

4.3.2.3. Aldosterona ²²

La aldosterona es una hormona que actúa reabsorbiendo sodio y agua en el túbulo distal, interacciona con el sistema simpático aumentando el tono vascular y favorece la hipertrofia y la fibrosis miocárdica. La activación de la aldosterona en la insuficiencia cardíaca forma parte de la activación neurohumoral, de forma que la angiotensina II constituye el principal estímulo para su liberación; menos importante es el papel de la vasopresina y la endotelina, que también pueden activarla. Al igual que con la angiotensina II, también se ha descrito un fenómeno de escape de la

aldosterona, con un aumento de sus valores plasmáticos con independencia del tratamiento con inhibidores de la ECA.

En diversos estudios multicéntricos se ha observado la relación entre valores altos de aldosterona y mayor mortalidad, aunque posiblemente sea un marcador de riesgo de menor potencia que la angiotensina o la noradrenalina. No obstante, el tratamiento con antagonistas de la aldosterona asociados a inhibidores de la ECA ha demostrado reducir de forma significativa la mortalidad, tanto de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada como post-IAM.

4.3.3. Sistema Nervioso Adrenérgico

4.3.3.1. *Noradrenalina*²²

El aumento de noradrenalina en la sangre periférica fue una de las primeras alteraciones neurohormonales detectadas en la insuficiencia cardíaca. El origen de su activación es multifactorial; por una parte, el descenso del gasto cardíaco, a través de la activación de los barorreceptores vasculares, aumenta su liberación en el sistema nervioso central; por otra, la activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) también activa la liberación de noradrenalina.

Este aumento de liberación, junto con la reducción de su reabsorción en las terminales nerviosas, da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina. Con la activación simpática aumentan la frecuencia cardíaca y la contractilidad, incrementando el gasto cardíaco; además, ocasiona una importante vasoconstricción periférica que ayuda a mantener la presión arterial. No obstante, esto comporta un aumento del consumo de oxígeno y del trabajo cardíaco que contribuye a la larga al deterioro progresivo de la función ventricular. Además, la noradrenalina puede producir necrosis miocárdica y muerte celular por apoptosis, lo que agrava la disfunción ventricular. Por ello, se cree que contribuye de manera activa al mal pronóstico de estos pacientes.

Los valores elevados de noradrenalina se han asociado, clásicamente, a un peor pronóstico en la insuficiencia cardíaca. Ya en la década de los sesenta se observó

que sus concentraciones aumentaban de forma paralela al deterioro de la clase funcional de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA), de forma que los pacientes con valores más elevados tenían síntomas más severos y mayor mortalidad. En diversos estudios, los valores plasmáticos elevados de noradrenalina se correlacionaron de forma significativa con presiones endocavitarias y resistencias pulmonares más altas, así como con un peor índice cardíaco.

Al analizar los factores que determinaban el pronóstico de los enfermos con insuficiencia cardíaca que participaron en los estudios, se identificaron los valores elevados de noradrenalina juntamente con la fracción de eyección (FE) y el pico máximo de consumo de oxígeno como los predictores más potentes de mortalidad.

Cabe resaltar que, mientras en algunos estudios, el valor pronóstico de elevadas concentraciones de noradrenalina se reducía cuando el paciente se hallaba en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) o bloqueadores beta (BB), en otros fue identificado como un predictor independiente de mortalidad sin relación con el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca. Además, se debe señalar que no todos los pacientes con disfunción ventricular severa y signos de insuficiencia cardíaca avanzada presentan valores elevados de noradrenalina, y no por ello dejan de tener mal pronóstico.

La utilidad clínica de la determinación de los valores de noradrenalina en la valoración del pronóstico en la insuficiencia cardíaca se ha visto afectada por varios factores ya que, además de las medidas en la extracción de la muestra y su variabilidad en el curso de la enfermedad, el tratamiento con fármacos que modulan la activación simpática, como los inhibidores de la ECA y los BB, también modifica el valor pronóstico de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina.

4.3.3.2. Adrenalina ²⁶

Produce un aumento de la frecuencia y de la contractilidad cardíaca, así como una vasoconstricción periférica que da a lugar a un aumento de la presión arterial y a un aumento del retorno venoso, con lo que aumenta la precarga. Es un potente vasoconstrictor arterial renal, reduciendo el flujo sanguíneo renal y en consecuencia



la diuresis. El aumento de la frecuencia cardiaca puede provocar un aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio, lo que se convierte en un elemento perjudicial, además puede predisponer a arritmias por disminución del periodo refractario del músculo ventricular.



Figura 9. Síntesis de adrenalina. La adrenalina se inicia a partir de un aminoácido precursor que es la **tirosina**, una vez adentro, es transformada en L-DOPA por la intervención de la enzima TH. Esta L-DOPA es transformada en dopamina (DA), para esto la L-DOPA necesita descarboxilarse por la acción de la L-AAD, que se encuentra en el citoplasma pero también requiere de un cofactor para actuar que es el pridoxal o vitamina B6 y así genera la primera catecolamina (DA). El siguiente paso de la ruta es la síntesis de noradrenalina (NA), por la hidroxilación de la DA mediante la intervención de la enzima DA- β OH. La DA- β OH es un enzima que no se encuentra en el citoplasma, por eso es necesario que previamente la DA penetre en el interior de las vesículas de almacenamiento (Lugar de almacenamiento de las catecolaminas) utiliza para ello un sistema de transporte. Ya teniendo la noradrenalina puede convertirse en adrenalina(A), para que esto pase la NA necesita de la intervención de la enzima FNMT, que le agrega a la noradrenalina un grupo metilo, como esta enzima se encuentra libre en el citoplasma, se necesita que la NA abandone las vesículas para ser metilada. La A formada en el citoplasma penetra de nuevo en las vesículas para ser almacenada. Crespo Leiro María G y Paniagua Martín María J., septiembre 2004, Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Refractaria o Avanzada, Revista Española de Cardiología, Volumen 57, Numero 9, pág. 869-883.

4.3.4. Arginina – Vasopresina

4.3.4.1. AVP (Arginina-Vasopresina u Hormona Antidiurética (ADH))²²

La hormona antidiurética o ADH (también conocida como argipresina, arginina-vasopresina (AVP) o vasopresina). Es liberada desde la neurohipófisis en respuesta a cambios de osmolaridad, aumentando su concentración plasmática en la IC y asociándose a disfunción ventricular izquierda. Su liberación también es estimulada a través de barorreceptores atriales y arteriales en respuesta a la hipotensión o depleción de volumen. Actúa a través de dos receptores: uniéndose al receptor V₁

tiene un potente efecto vasoconstrictor y uniéndose al receptor V_2 aumenta la reabsorción de agua reduciendo la diuresis, hecho que favorece la hiposmolaridad y la hiponatremia. Sus valores plasmáticos aumentan a medida que se agrava la insuficiencia cardíaca, y a su activación contribuyen la angiotensina II y el tratamiento diurético. Este estímulo no osmótico es el motivo principal de la secreción de vasopresina en condiciones patológicas como la IC. Sin embargo, como tal, no es útil como marcador por su rápida degradación plasmática.

4.3.4.2. Copeptina ²¹

Un fragmento del precursor de la vasopresina (Pre-pro-vasopresina), no tiene este inconveniente, demostrando ser un importante predictor de mortalidad y correlacionándose con un aumento del riesgo de muerte por todas las causas en la cohorte de pacientes mayores con síntomas de IC estudiada por Alehagen.

Actualmente, se investiga su utilidad en el “*screening*” del síndrome coronario agudo en combinación con troponinas, destacando su gran valor predictivo negativo.

4.3.5. Péptidos Derivados de Endotelina

4.3.5.1. Endotelina²¹

Es una sustancia producida por el endotelio vascular, y contribuye a la regulación de la función miocárdica, tono vascular y resistencia periférica. Las concentraciones plasmáticas son mayores en pacientes con IC; estudios experimentales sugieren que la endotelina se libera en parte de los miocitos cardíacos y endotelio vascular coronario, y que la angiotensina II puede contribuir a los altos niveles circulantes en IC. A largo plazo, altos niveles de endotelina (como de angiotensina II) pueden ser perjudiciales a la remodelación miocárdica; esto ha llevado a la evaluación de la inhibición de la endotelina como una terapia para la falla cardíaca. Sin embargo, los resultados no han sido favorables y la determinación de sus niveles no se realiza en la práctica clínica habitual.

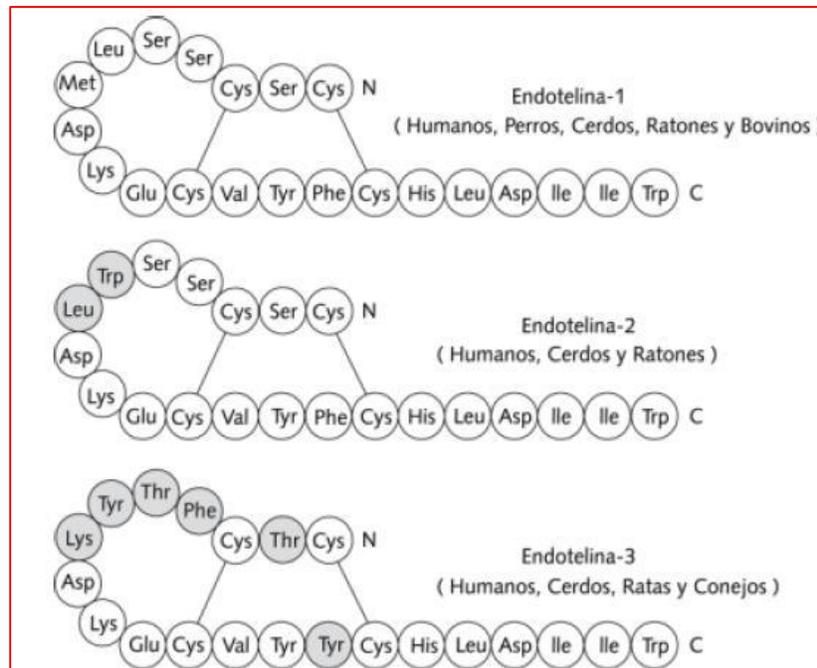


Figura 10. Estructura de Endotelina. Las tres isoformas de endotelina (ET–1, ET–2, ET–3) están constituidas por 21 aminoácidos con cuatro residuos de cisteína, estableciendo dos puentes intramoleculares de disulfuro, formando una estructura semicónica inusual. Los puentes de disulfuro y el dominio carboxiterminal son cruciales, tanto para la unión de las endotelinas con su receptor específico como para conservar su actividad biológica. Baltazares Lipp Matilde, Rodríguez Crespo Hilda, Ortega Martínez Jorge, Sotres–Vega Avelina y Baltazares Lipp Mario Enrique, octubre-diciembre 2005, Sistema Endotelina, Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Volumen 18, Numero 4, pág. 308-320

4.3.5.2. Adrenomedulina ²¹

Es una prohormona producida y secretada por el endotelio vascular, posee una secuencia de aminoácidos similar al péptido relacionado al gen de la calcitonina humana. Tiene un potente efecto vasodilatador e inotrópico positivo, inhibe la proliferación y migración del músculo liso, disminuyendo el estrés oxidativo.

En la insuficiencia cardiaca se han detectado valores elevados en plasma de adrenomedulina y su aumento se ha asociado a una mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. Mejora la contractilidad miocárdica a través de un mecanismo independiente del AMP cíclico. El fragmento regional medio de adrenomedulina es más estable y fácil de medir, demostrando su utilidad en el diagnóstico de la IC y ser un predictor independiente de mortalidad, lo cual agrega información pronóstica complementaria a otros biomarcadores como NT-proBNP.

4.3.5.3. Urocortina I, II y III ²⁷

Son péptidos responsables de apagar la respuesta inmune frente al estrés cardiaco. Se encuentran elevada en la IC y predice independientemente de la edad, de antecedentes de Infarto Agudo al Miocardio (IAM) previo, de la presencia de HTA o DM y del pro-BNP. Las urocortinas son de la familia del Factor Liberador de corticotropina (CRF); se describen a las isoformas 1, 2 y 3 que tienen los receptores CRF-1 y CRF-2. In vitro estimulan su secreción las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α). Su nivel circulatorio plasmático es de 8pmol/L.

4.3.6. Marcadores Inflamatorios

4.3.6.1. Proteína C Reactiva (PCR) ²¹

Es un reactante de fase aguda sintetizado en los hepatocitos y células del músculo liso de las arterias ateroscleróticas en respuesta a citoquinas proinflamatorias como IL-6. Desempeña un rol trascendental en la respuesta inmune, aterogénesis y vulnerabilidad de la placa. Análisis multivariados indican que el incremento en el nivel de PCR es un predictor independiente de resultados adversos en pacientes con falla aguda o crónica.

En el Framingham Heart Study, se encontró que la PCR contribuye a identificar pacientes asintomáticos con riesgo de desarrollar IC, correlacionándose directamente con la severidad. Existe evidencia acerca de los efectos adversos sobre el endotelio vascular por reducción en la liberación de óxido nítrico e incremento en la producción de endotelina-1, así como en la expresión de moléculas de adhesión. La hipótesis del papel de las citoquinas en la IC propone la existencia de un evento precipitante, como por ejemplo isquemia miocárdica, gatillando una respuesta innata al estrés, que incluye la elaboración de citoquinas proinflamatorias, y que la expresión de éstas estaría asociada con efectos deletéreos sobre la función del ventrículo izquierdo y aceleraría la progresión de la falla cardiaca.

4.3.6.2. Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) ²²

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es un péptido de bajo peso molecular que se activa mediante factores de transcripción génica. La mayoría de sus acciones se

realizan a través de receptores localizados en células diana, donde existen 2 tipos de receptores, el I y el II. En ocasiones, estos receptores pueden hallarse en forma soluble en circulación, como sucede en la insuficiencia cardíaca. La liberación de TNF- α se activa en respuesta a diversos mediadores, como algunos mitogénos, la angiotensina II y otras citocinas; también se activa en presencia de radicales libres y en situaciones de hipoxia. El TNF- α actúa activando la sintasa inducible del óxido nítrico (SION) y libera grandes cantidades de óxido nítrico, lo que tiene un efecto vasodilatador, inotrópico negativo y da lugar a la formación de radicales libres, que son citotóxicos.

El TNF- α forma parte de la respuesta inflamatoria que se activa después de producirse una lesión miocárdica, formando parte de la reacción reparadora inicial.

El TNF- α fue la primera citocina que se encontró elevada en el plasma de pacientes con insuficiencia cardíaca severa, asociándose los valores más elevados de TNF- α a un mayor grado de activación neurohumoral y a caquexia más marcada.

En diversos estudios se ha demostrado que los valores elevados tanto de TNF- α como de sus receptores solubles se asocian a peor pronóstico. De hecho, sus valores en sangre periférica aumentan a medida que se agrava la insuficiencia cardíaca. Aunque inicialmente, sobre la base de estudios experimentales, se creyó que el TNF- α contribuía de forma directa al deterioro progresivo de la función ventricular, la neutralización de sus acciones con etanercept (receptor sintético del TNF- α) o infliximab (un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF- α) no ha demostrado reducir la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca como se esperaba.

El valor pronóstico del TNF- α y sus receptores se encuentra también modificado por el tratamiento médico, sobre todo los BB, que reducen de forma significativa las concentraciones de TNF.

4.3.6.3. Fas (Apo-1)²¹

Es miembro de la familia del TNF que media la apoptosis celular. En la IC se produce un aumento de la forma soluble de Fas, ayudando a la detección de pacientes

asintomáticos y en la estratificación del riesgo. La inhibición del Fas soluble disminuye la remodelación ventricular después del infarto, mejorando la supervivencia. Estudios experimentales con pentoxifilina e inmunoglobulina endovenosa han demostrado disminuir los niveles plasmáticos de PCR y Fas en cardiopatía isquémica y dilatada, mejorando la función ventricular izquierda.

4.3.6.4. Interleucina 6 ²²

Además del TNF- α , se ha observado que otras citocinas, como la interleucina 6 (IL-6), también se hallan elevadas en pacientes con insuficiencia cardíaca. Como todas las citocinas, la IL-6 es un péptido de bajo peso molecular que se activa mediante factores de transcripción y actúa de forma autocrina o paracrina a través de receptores de las células diana. Se activa en respuesta a diversos estímulos, como la angiotensina II, otras citocinas, especialmente igual que el TNF- α , actúa liberando grandes cantidades de óxido nítrico a través de la activación de la SION. Sus valores aumentan de forma progresiva a medida que empeoran los síntomas de insuficiencia cardíaca. Así, paralelamente a lo que sucede con el TNF- α , se han detectado valores de IL-6 elevados en pacientes con disfunción ventricular izquierda y pocos síntomas, que aumentan a medida que empeora la clase funcional de la NYHA.

En diversos estudios se ha observado que los valores elevados de IL-6 son un marcador de mal pronóstico y se correlacionan con el aumento de las presiones en las cavidades derechas y con la persistencia de la disfunción ventricular durante el seguimiento. Así, en pacientes con insuficiencia cardíaca compensada, clínicamente estables, los valores elevados de IL-6 se asociaron a una mayor mortalidad o síntomas de descompensación de la insuficiencia cardíaca durante el seguimiento. Al igual que ocurre con otros marcadores de pronóstico, el tratamiento médico, sobre todo con BB, modula las concentraciones en plasma de IL-6, reduciendo así su valor pronóstico.

4.3.7. Marcadores de Estrés Oxidativo

4.3.7.1. Estrés Oxidativo ²²

El estrés oxidativo se halla aumentado en la insuficiencia cardíaca, debido en parte al importante aumento de los valores de óxido nítrico secundarios a la activación de la SION y en parte a la disminución de la actividad antioxidante. El aumento de óxido nítrico puede llegar a ser tóxico, ya que da lugar a la producción de radicales libres de O₂, que son citotóxicos, aumentan el estrés oxidativo y reducen el metabolismo aeróbico celular, lo que puede reducir la capacidad contráctil de los miocitos. Este aumento de estrés oxidativo contribuye a la disfunción ventricular, al mediar fenómenos de apoptosis y necrosis, además de contribuir a la disfunción endotelial que presentan los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Aunque no exista un marcador directo de estrés oxidativo medible en sangre, existen marcadores indirectos como los niveles plasmáticos de LDL oxidada, malondialdehído, mieloperoxidasa e isoprostano, estos dos últimos con excelente correlación con la gravedad siendo predictores independientes de mortalidad. Además, se ha demostrado mejoría del remodelado ventricular con el tratamiento con fármacos con acción antioxidante. A pesar de estos resultados iniciales, la utilidad clínica de estos marcadores está aún por determinar y aún se encuentra en fase de investigación²².

El termino estrés oxidativo describe una situación en donde la producción de Sustancias Oxígeno Reactivas (ROS), es mayor que la habilidad inherente de los tejidos para barrer y neutralizar los efectos de estas moléculas. Un incremento en el estrés oxidativo ha sido demostrado en diversos modelos experimentales de IC.

Las sustancias Oxígeno Reactivas (ROS) pueden afectar en forma adversa las estructuras y función cardiacas a través de varias vías; estudios *in vitro* han demostrado que las ROS impiden la función contráctil al interrumpir el proceso de acoplamiento excitación - contracción. Las ROS deprimen la respiración mitocondrial y reducen la habilidad del miocito para generar ATP, con reducción de función contráctil. Las ROS actúan también como moléculas de señalización

intracelular, induciendo ATP miocítica y se ha sugerido que juegan un papel importante en la transición de hipertrofia ventricular a IC, cuyo desarrollo se retarda en sujetos tratados con antioxidantes. No obstante que en modelos experimentales se ha demostrado efecto preventivo de las sustancias antioxidantes, los estudios clínicos que han utilizado suplemento oral con vitamina E, coenzima Q10 no han demostrado ningún beneficio en los síntomas o en los índices funcionales²⁸.

4.3.7.2. Mieloperoxidasa²⁹

Es una hemoproteína su función es la conversión de Cloruro y Peróxido de Hidrogeno a hipoclorito. Se almacena en los gránulos de los neutrófilos y en los macrófagos. Se libera en el líquido extracelular y en la circulación en general durante un proceso inflamatorio y está implicado en la oxidación de lípidos. La infiltración de los macrófagos y los neutrófilos en esta placa aterosclerótica, participa en la transformación de una placa estable con una fina capa fibrosa. Estas células secretan a la matriz metaloproteinasas y mieloperoxidasa, las cuales degradan la capa de colágeno, que protege la placa de ateroma, transformándola en una capa fina fibrosa que es vulnerable a la erosión o ruptura.

Los aumentos de mieloperoxidasas no parecen ser específicos de enfermedad cardiaca ya que, la activación de neutrófilos y macrófagos, puede ocurrir en algunos procesos infecciosos, inflamatorios o de enfermedad infiltrativa.

4.3.8. Marcadores de Remodelado de Matriz Intersticial

4.3.8.1. Metaloproteasas de la matriz e inhibidores tisulares de metaloproteasas³⁰

Las metaloproteasas (MMPs) son una familia de enzimas proteolíticas que degradan y remodelan la matriz extracelular, intervienen en la angiogénesis y migración celular. En condicione fisiológicas, su actividad es regulada por interacción con componentes específicos de la matriz, por acción de citoquinas inflamatorias. Su inactivación es mediada por inhibidores endógenos tisulares llamados TIMPs.

La participación de las MMPs y TIMPs en las enfermedades cardiovasculares comprenden procesos de remodelado ventricular y vascular e inestabilidad de la

placa aterosclerótica. La elevación de las MMPs degrada al colágeno y también promueve la pérdida de la contractilidad por proteólisis celular. En forma similar, la pérdida de actividad de los TIMPs produce una progresiva dilatación y remodelado ventricular. En formas experimentales y clínicas de IC aumenta la actividad de las MMPs 2 y 9. Resultados experimentales preliminares muestran una elevación consistente de la actividad de MMP-9 en pacientes con IC.

4.3.8.2. *Propéptido Procolágeno I y Procolágeno III* ³¹

La síntesis y degradación del colágeno en el corazón sano es un proceso continuo y equilibrado que puede alterarse ante determinadas situaciones clínicas, como la hipertrofia ventricular de origen hipertensivo o tras un infarto agudo de miocardio.

Se ha demostrado la estrecha relación entre el diagnóstico histológico de fibrosis miocárdica hipertensiva en animales y pacientes hipertensos con los marcadores bioquímicos no invasivos de fibrosis miocárdica, como el péptido del extremo C-terminal del procolágeno de tipo I (PIP) que se origina en el procolágeno de tipo I a través de una endopeptidasa C-terminal en su conversión a colágeno tipo I, y el telopéptido del colágeno de tipo I (CITP) que contiene el extremo C-terminal originado en la degradación del colágeno de tipo I por una colagenasa. Aunque hay diversos tipos de colágeno, el colágeno de tipo I es más abundante en la fibrosis miocárdica que el colágeno de tipo III. Además, el colágeno de tipo I es el que se ha correlacionado de manera más estrecha con la fibrosis miocárdica histológica y con la normalización de sus valores y el grado histológico de fibrosis tras diversas actuaciones terapéuticas.

En condiciones de estrés biomecánico secundario a una sobrecarga de presión o isquemia, los fibroblastos cardíacos se estimulan e incrementan la síntesis de precursores de las moléculas de colágeno de tipo I y III, por lo que se produce una acumulación de fibras de colágeno que caracteriza a la fibrosis debido también a una menor degradación de éste tras la inhibición de la colagenasa miocárdica por hipertensión o isquemia. Incluso en biopsias de pacientes con miocardiopatía dilatada se ha descrito una mayor síntesis de colágeno de tipo I en pacientes con

disfunción ventricular frente a los que no la presentan, así como una mayor proporción de colágeno de tipo I frente a colágeno de tipo III, que presenta una mayor rigidez.

También en la miocardiopatía hipertrófica se aprecia un predominio de la síntesis sobre la degradación de colágeno de tipo I. Cicoira y col. encontraron que el procolágeno III es un predictor independiente de mal pronóstico en IC, sugiriendo que podría ser la expresión del gran recambio intersticial.

Estos estudios demostraron la importancia del efecto antialdosterónico en la disminución de la síntesis miocárdica de colágeno y el remodelado ventricular izquierdo posterior al evento isquémico, lo que sugiere su importancia terapéutica y fisiopatológica.

4.3.9. Marcadores de Daño Miocárdico.²¹

Son liberados como resultado del estrés parietal, aumento de fenómenos inflamatorios, estrés oxidativo y activación neurohormonal¹⁴.

4.3.9.1. Troponinas (TN)²²

Son proteínas que regulan la contracción cardíaca y no circulan en la sangre periférica en condiciones normales. No obstante, en presencia de daño miocárdico, sobre todo cuando se lesiona la membrana celular, pueden pasar a la sangre, lo que es un marcador muy sensible de necrosis miocárdica.

Existen dos tipos de troponina, la T y la I. Ambas se usan habitualmente como marcadores de pronóstico en los síndromes coronarios agudos. Además en la cardiopatía isquémica, también se han detectado valores plasmáticos elevados de ambas troponinas en pacientes con insuficiencia cardíaca severa, y tanto el aumento de troponina T como de troponina I se ha asociado a un peor pronóstico. De hecho, en un estudio reciente, los valores de troponinas eran más elevados cuanto peor era la clase funcional de la NYHA, asociándose valores superiores a 0,04 ng/ml a mayor mortalidad. A pesar de que los valores de troponina T se reducían en respuesta al tratamiento médico y a la mejoría de los síntomas, sus

valores elevados en el momento del ingreso del paciente fueron predictores independientes de muerte o reingreso al año. Por tanto, este nuevo marcador tiene potencial para establecer el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque todavía se dispone de poca información en este campo.

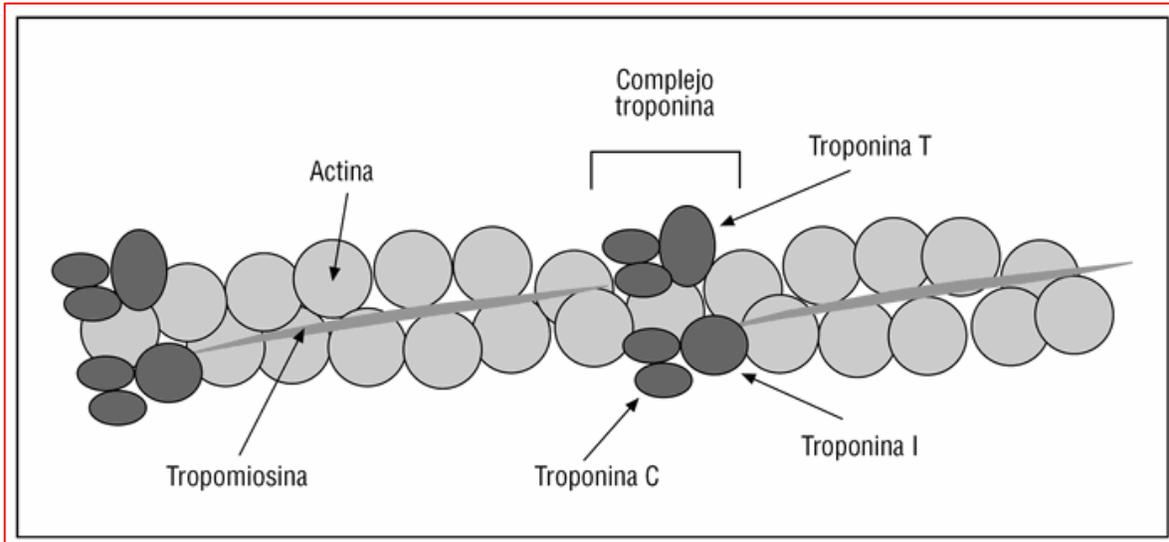


Figura 11. Complejo Troponina en el aparato contráctil del miocito. El complejo troponina tiene 3 subunidades (troponinas C, T e I) que regulan la función contráctil del sarcómero. Dado que las isoenzimas troponinas I (TnI) y T (TnT) son prácticamente exclusivas del miocardio (a diferencia de la troponina C, que puede encontrarse en el músculo esquelético). Alfredo Bardají, Diciembre 2005, El papel de las troponinas en el diagnóstico y el pronóstico de los síndromes coronarios agudos, Revista Española de Cardiología, Volumen 5, Numero suplemento C, pág. 19-25

4.3.9.2. Creatincinasa CK-MB ³²

Está presente en el tejido miocárdico, es específica de daño miocárdico y constituye un marcador temprano. El miocardio es el principal origen de la isoforma MB, por lo cual su presencia es altamente sugestiva de daño cardíaco. Sin embargo hay otras causas de aumento de la CK-MB que incluyen traumas, distrofias musculares, miositis, rabdomiólisis y ejercicio muscular vigoroso. Por lo que su utilización es limitada para ser considerado como único marcador, este tiene que ser acompañado por el uso de Troponinas Cardíacas.

4.3.9.3. La Mioglobina³²

Es una proteína monomérica de peso molecular relativamente bajo que fija el oxígeno del músculo estriado. Es incapaz de ceder oxígeno, excepto en situaciones de tensión de oxígeno extremadamente bajas, transporta oxígeno en el citoplasma

del músculo estriado y es liberada durante la necrosis miocítica. Su función fisiológica más probable, actualmente en discusión, consiste en facilitar la difusión de oxígeno en la célula muscular. Aunque la Mioglobina es un indicador diagnóstico de IAM, no es un marcador específico, pues el daño músculo esquelético, incluso el ejercicio extremo, puede conducir a la lesión de cantidades medibles de Mioglobina en la circulación.

Es un marcador sensible (99%-100%) de daño miocárdico temprano este se libera primero que la CK, de las células necróticas, permitiendo la detección temprana de infarto de miocardio. Sus niveles se aumentan a la hora del infarto y alcanzan su pico máximo a las 4-12 horas. La mioglobina es eliminada rápidamente, por lo tanto su sensibilidad se reduce con el. Como la mioglobina no es específica para músculo miocárdico, el origen de la mioglobina no puede ser diferenciado.

4.3.9.4. *Proteína Fijadora de Ácidos Grasos Cardiacos* ³³

Esta proteína se une a ácidos grasos de cadena larga, de forma reversible y no covalente. Se sintetizan en tejidos con metabolismo activo para los ácidos grasos, entre otros, corazón, hígado e intestino. Es un marcador de necrosis de utilidad en el diagnóstico precoz del infarto agudo de miocardio. Su sensibilidad diagnóstica oscila en un 69–97%. La proteína fijadora de ácidos grasos puede ayudar a detectar un daño cardíaco pero, dada su discreta especificidad diagnóstica, no se puede usarla como único marcador para descartar un infarto.

Probablemente, la proteína fijadora de ácidos grasos se libera en el curso del remodelado del ventrículo izquierdo que tiene lugar tras un daño cardíaco. Este hecho la convierte en un marcador prometedor para el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca: en el pronóstico de un evento cardíaco recurrente en los siguientes 90 días, se ha descrito un valor predictivo para un resultado negativo del 81%. Incluso se ha descrito que es mejor marcador que la troponina. También es de utilidad para predecir la evolución clínica de pacientes hipertensos con valvulopatías aórticas entre leves y moderadas. Un estudio ha arrojado dudas sobre la habilidad como marcador exclusivo de necrosis, al describir que puede elevarse

también en caso de isquemia cardíaca. Actualmente no existe un procedimiento de medición estandarizado ni materiales de referencia certificados para la proteína fijadora de ácidos grasos.

4.3.9.5. *Albumina Modificada por Isquemia* ³⁴

Esta prueba se desarrolló para medir la cantidad de albúmina modificada por la isquemia en sangre. Sin embargo, la prueba no llegó nunca a utilizarse ampliamente y actualmente no se usa. Se pensaba que la albúmina modificada por la isquemia podía ser un biomarcador cardíaco prometedor para descartar isquemia cardíaca en personas con dolor torácico de diagnóstico incierto³⁴. Pero La albúmina modificada puede estar elevada en cualquier enfermedad que curse con isquemia, como cáncer, infecciones, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática e isquemia cerebral. Por todo ello, es un marcador con una especificidad diagnóstica inaceptable, A pesar de que la albúmina modificada por la isquemia no se utiliza en la práctica clínica diaria, algunos científicos siguen investigando acerca de sus posibles aplicaciones³³.

4.3.10. Nuevos Biomarcadores

4.3.10.1. *Proteína ST2* ³⁵

Es un miembro de la familia de las proteínas del receptor de Interleucina – 1, que contribuye a la respuesta inmunitaria y participa en varios fenómenos fisiológicos, como el crecimiento y la proliferación celular, entre otros. La aplicación de la proteína ST2 en el campo cardiovascular se basa en la experiencia de aplicar una tensión mecánica a miocitos cardíacos. En estas circunstancias el gen ST2 sufrió una inducción expresando dos proteínas específicas: el ST2 soluble, forma circulante de la proteína, y el ST2 transmembrana que trasmite la señal a través de un complejo en el que interviene la Interleucina-33. Aunque la función cardíaca del ST2 no esté aclarada en su totalidad, en esta experiencia se comprobó que el gen ST2 inducido provocó una intensa hipertrofia, fibrosis e insuficiencia cardíaca. Se han observado elevaciones de las concentraciones en suero de la fracción soluble del ST2, aparte en situaciones como procesos inflamatorios o procesos de estrés, en fibrosis e hipertrofia de miocardio. Estos hechos son los que han incluido a utilizar

esta proteína como biomarcador del seguimiento y evolución de la insuficiencia cardiaca con objeto de conocer su valor pronóstico así como comparar con los péptidos Natriuréticos, biomarcadores actuales de esta enfermedad. Recientes estudios clínicos en cohortes de pacientes con IC encuentran que ST2 es un predictor independiente de mortalidad, también se ha comprobado que el ST2 tiene un valor pronóstico superior al que tiene el péptido Natriurético para la estratificación de riesgo del paciente con IC crónica.

4.3.10.2. La Adiponectina ³⁶

Es una adipocitoquina antiinflamatoria, sensibilizadora a la insulina y antiaterogénica que desempeña un papel fundamental en la homeostasis energética. En pacientes con insuficiencia cardiaca se han constatado repetidamente valores de adiponectina circulante elevada. La secreción de adiponectina no es exclusiva del tejido adiposo y datos recientes muestran que otras células, incluidos los miocitos del tejido muscular esquelético y los cardiomiocitos son capaces de sintetizarla. Van Berendoncks y col. Han descrito un aumento de la expresión de adiponectina en células de músculo esquelético de pacientes con insuficiencia cardiaca leve a moderada. Además, este incremento se asoció a una disminución en la expresión de los receptores para la adiponectina. Estos valores elevados de adiponectina asociados a una disminución en el número de sus receptores sugiere la existencia de una resistencia a la adiponectina en las células de músculo esquelético en la insuficiencia cardíaca. Por otra parte, se ha documentado en pacientes con insuficiencia cardiaca una correlación significativa entre los niveles de resistencia a la insulina y los valores plasmáticos de adiponectina. El hecho de que los pacientes con insuficiencia cardiaca presenten una resistencia a las acciones de la adiponectina podría orientar hacia las posibles causas de la resistencia a la insulina observada en pacientes con insuficiencia cardiaca.

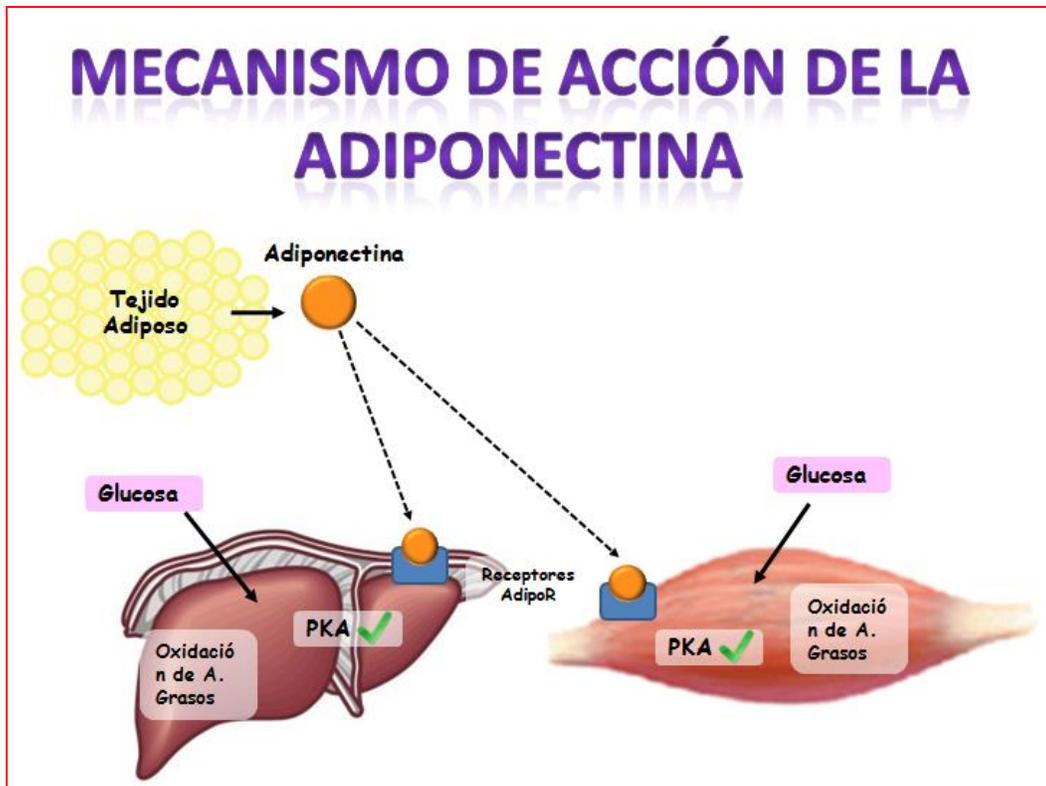


Figura 12. Mecanismos de acción de la Adiponectina. Mecanismo de acción de la adiponectina sobre la sensibilidad a la insulina en el hígado y el tejido muscular esquelético, el efecto sensibilizador a la insulina de la adiponectina se derivaría de 4 posibles mecanismos distintos: a) aumento de la oxidación de lípidos; b) mejora de la señalización de insulina en el receptor y posterior transducción de señal; c) inhibición de la gluconeogénesis, y d) inhibición de la señalización de $\text{TNF-}\alpha$ en el tejido adiposo. Palomer Xavier, Pérez Antonio y Blanco-Vaca Francisco, Marzo 2005, Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular, Medicina Clínica, Volumen 124, Numero 10, pág. 388-395

4.3.10.3. Osteoprotegerina³⁷

Es un miembro de la familia del Factor de Necrosis Tumoral. Se expresa en concentraciones elevadas en una variedad de tejidos y tipos celulares, incluidos los componentes principales del sistema cardiovascular, como las células musculares lisas arteriales y las células endoteliales. Es un regulador de la resorción ósea y puede tener una relación entre osteoporosis y calcificación vascular. La calcificación vascular aórtica se promueve vía RANK/RANK-L y se inhibe vía osteoprotegerina. En humanos se ha visto que la osteoprotegerina sérica indica presencia y gravedad de enfermedad coronaria y se asocia a ulceraciones isquémicas en enfermedad vascular periférica y a mortalidad cardiovascular.

4.3.10.4. Galectina – 3³⁸

La galectina-3 procedente de los macrófagos está implicada como mediador principal en este proceso, ya que es el origen de la proliferación de fibroblastos cardíacos y del depósito del colágeno. Por esto, se ha demostrado que los niveles séricos de galectina-3 en pacientes afectados de IC tienen una correlación significativa con los marcadores séricos de matrices extracelulares cardíacas. En pacientes afectados de IC, un nivel elevado de galectina-3 en la sangre se asocia con un riesgo importante de muertes o de readmisión al hospital, tanto durante la fase aguda de descompensación como en la fase crónica estable.

Aparte de su valor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca, un nivel elevado de galectina-3 sirve igualmente para predecir un riesgo de desarrollar una IC en los pacientes asintomáticos.

Estudios recientes han demostrado que hay una forma claramente diferente y progresiva de la insuficiencia cardíaca asociada con niveles elevados en sangre de la galectina-3. Es un mediador de la fibrogénesis cardíaca, lo que conduce al desarrollo y empeoramiento de la IC. La medición de la galectin-3 puede ayudar a un mejor fenotipo de insuficiencia cardíaca crónica e identificar a aquellos pacientes con 2 a 3 veces mayor riesgo de re-hospitalización o mortalidad.

Como biomarcador de la fibrosis miocárdica, se recomienda la galectina-3 para la estratificación de riesgo adicional en pacientes agudos hospitalizados con IC descompensada, así como en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica estable.

Conocer el nivel de galectina-3 como un sustituto para la extensión de la fibrosis, puede ayudar en la optimización de la selección de los pacientes y el manejo de la agresividad apropiada en las opciones de tratamiento.

4.3.10.5. Coenzima Q10 (Co-Q10) o Ubiquinona³⁹

Es una molécula soluble en grasa que tiene una función en la producción de energía dentro de las células del cuerpo. También puede tener propiedades

antioxidantes. Bajos niveles de la coenzima Q10 pueden estar relacionados con la gravedad de la insuficiencia cardíaca. La coenzima Q10 se ha encontrado en todos los tejidos y órganos del cuerpo, con concentraciones más altas en el corazón. Datos recientes han indicado que los efectos perjudiciales de las especies de oxígeno reactivo aumentan en los pacientes con insuficiencia cardíaca y que la coenzima Q10, debido a su actividad antioxidante, puede ayudar a reducir estos efectos tóxicos que dañan los componentes de las células cardíacas e interrumpen la señalización celular. La coenzima Q10 también puede estabilizar los canales miocárdicos de iones dependientes del calcio e impedir el consumo de metabolitos esenciales para la síntesis de adenosina-5'-trifosfato (ATP). La concentración de la coenzima Q10 se ha relacionado inversamente con la gravedad de la insuficiencia cardíaca. La administración de suplementos con coenzima Q10 puede mejorar la insuficiencia cardíaca. La coenzima Q10 se utiliza en ocasiones porque se piensa que tiene un perfil de seguridad aceptable, sin efectos secundarios significativos.

4.3.10.6. *Factor de Diferenciación de Crecimiento 15 o GDF* ⁴⁰

Es una citosina de respuesta al estrés relacionada con el Factor Transformador de Crecimiento beta (TGF- β), estudios anteriores demostraron que pacientes con Insuficiencia Cardíaca tenían niveles circulantes elevados y se constató que esos niveles suministran información de pronóstico⁴⁰.

Estudios experimentales han demostrado que la expresión de Factor de Diferenciación de Crecimiento-15 aumenta significativamente en el corazón después de varias formas de Estrés, incluyendo la sobrecarga de presión. Secundado el hecho de que el GDF-15 es producido por varios tipos de células además de cardiomiocitos (células endoteliales, adipocitos, macrófagos, células de músculo liso vascular), es probable que ese biomarcador integre la información de diferentes vías de la enfermedad⁴¹.

4.3.10.7. *La Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos (NGAL)* ⁴²

El NGAL aparece como uno de los marcadores más tempranos de daño renal isquémica o nefrotóxica y ha sido valorado en el marco de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, con caracterización cardíaca, trasplante renal, así como en IC³³.

La disfunción renal es un hallazgo frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA) y se asocia a un peor pronóstico. La lipocalina asociada a la gelatinasa neutrófila (NGAL) se ha postulado como un marcador precoz y preciso de daño renal agudo en estos pacientes. El objetivo de este estudio es analizar las implicaciones pronósticas de los niveles plasmáticos de NGAL en términos de muerte/rehospitalización a corto plazo, en pacientes ingresados por ICA. El nivel plasmático de NGAL resultó un fuerte predictor de eventos adversos a los 30 días en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca (IC) descompensada.

Es sin duda un biomarcador prometedor en el campo de la IC descompensada. Sin embargo, son necesarios estudios más amplios para determinar cuál es su utilidad en la práctica clínica habitual⁴².

5. PERSPECTIVA

Aun cuando hay diversos estudios sobre los biomarcadores de predicción y mejora del tratamiento de la Insuficiencia cardiaca, no existe una molécula a la cual se atribuya un resultado concreto, además se han publicado especulaciones sobre diversos biomarcadores sin estudios básicos o clínicos, ya que no hay instrumentos para medirlos o en su defecto la degradación es muy rápida. Es por esto es que se propone, deberán existir estudios contundentes que den resultados fehacientes sobre el diagnóstico y pronóstico en la mejora de pacientes con enfermedades cardiovasculares entre ellas la Insuficiencia Cardiaca.

6. REFERENCIAS

- 1.- Ibarra Fernández Antonio José, 28 de febrero de 2014, Anatomía y Fisiología del Sistema Cardiocirculatorio. Manual de técnicas y procedimientos. Volumen 8, Numero 4, pág. 35-46
- 2.- Hall E., 2011, Fisiología del musculo Cardiaco, Tratado de Fisiología Medica, pág. 315, Estados Unidos de América, Elsevier Health Sciences.
- 3.- Fagan T., 2003, Anatomía y Fisiología del sistema cardiovascular, Lo esencial en sistema cardiovascular, pág. 216, España, Elsevier.
- 4.- Jacob S., 2003, Atlas de Anatomía Humana, Elsevier España, Volumen 3, Numero 1, pág. 126-139
- 5.- Guyton AC., 2006, Tratado de Fisiología Médica, Elsevier España, Volumen 11, Numero 1, pág. 111-124.
- 6.- Applegate E., 2012, Vasos Sanguíneos, Anatomía y Fisiología, pág. 227-250, Brasil, Elsevier.
- 7.- Costanzo L., 2011, Fisiología Cardiovascular, Fisiología, pág. 124-145, Brasil, Elsevier.
- 8.- Richard C., 2015, Fisiología, Sistema Cardiovascular, pág. 19-49, Brasil, Elsevier.
- 9.- Vidal L., 2012, Fisiología del aparato Cardiocirculatorio, Anatomofisiología y patología básicas, pág. 80-91, España, Editorial Paraninfo.
- 10.- Editorial Tebar, 2007, Potencial de Acción en el corazón, Bases de la Fisiología, pág. 155, Editorial Tebar
- 11.- Argüero Sánchez Rubén, 2008, Insuficiencia Cardiaca. El Ejercicio actual de la Medicina. Volumen 5, Numero 1, pág. 48
- 12.- Mayers Gary, 2009, Biomarcadores en la Valoración de las Urgencias Médicas. Guías prácticas de Medicina. Volumen 2, Numero 1, pág. 46-54.
- 13.- de la Fuente Cid R, Hermida Ameijeiras A y Pazo Núñez M. 2007, Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. Anales de Medicina Interna, Volumen 24, Numero 10, pág.500-504.



14.- J. Bonafede Roberto, junio 2008, Insuficiencia Cardíaca análisis observacional de base de datos, Insuficiencia Cardíaca, Volumen 3, Numero 2, pág. 3.

15.- López Castro J., Enero-Febrero 2005, La Insuficiencia Cardíaca; Epidemiología y Abordaje Diagnóstico, Asociación Española de Médicos Internos Residentes, Volumen 1, Numero 1, pág. 3.

16.- Galan Ortega Amparo y Guillen Campuzano Eva, Enero 2013, Marcadores Bioquímicos en la Insuficiencia Cardíaca, Educación Continuada en el Laboratorio Clínico, volumen 10, Numero 30, pág. 4-5.

17.- Salazar Marcos, 24 de enero de 2012, Insuficiencia Cardíaca, Guías prácticas de Medicina de la Universidad de Nueva Granada, Volumen 6, Numero 2, pág. 15-16.

18.- López Iglesias Luis Adrián, 14 de marzo de 2014, Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca, SlideShare, Volumen 5, Numero 2, pág. 5-9.

19.- S. Arango Sandra, enero-abril 2012, Biomarcadores para la Evaluación de Riesgo en la Salud Humana, Revista Fac. Nac. Salud Pública, Volumen 30, Numero 1, pág. 75-82.

20.- Martín-Ventura José L., 2009, Biomarcadores en la Medicina Cardiovascular, Revista Española de Cardiología, Volumen 62, Numero 6, pág. 678

21.- Paredes C. Alejandro, Vega Julián, De León Ana, Kanacri Andrés, Castro Pablo, Baeza Ricardo, 2013, Utilidad de los Biomarcadores en la Insuficiencia Cardíaca, Revista Medicina Chile, Volumen 141, Numero 1, pág. 1560-1569

22.- Roing Minguell Eulalia, 2004, Utilidad Clínica de los Marcadores Neurohormonales en la Insuficiencia Cardíaca, Revista Española de Cardiología, Volumen 57, Numero 4, pág. 347

23.- De la Serna Fernando, 2010, Insuficiencia Cardíaca Crónica, Federación Argentina de Cardiología, volumen 3, Numero 12, pág. 50-59

24.- Ramos Elizabeth, Herrera Alejandro, Moya Jackeline, Apablaza Felipe, Godoy Iván, Jalil Jorge, Lavandero Sergio, Chiong Mario y Paz Ocaranza María, 2 de Diciembre de 2010, La sobreexpresión del gen de enzima convertidora de angiotensina homóloga (ECA2) revierte la hipertensión arterial y el remodelado cardíaco experimental, Revista Chilena de Cardiología, volumen 29, Numero 3, pág. 334-341.

- 25.- Pérez Díaz Iván, Hiriart Marcia, Olivares Reyes Jesús Alberto, Robles Díaz Guillermo, 2006, Receptores para la Angiotensina II Diferentes a los Clásicos Receptores Membranales AT1 y AT2: Características y su Papel en el Funcionamiento Celular. REB, Volumen 25, Numero 2, pág. 55-60
- 26.- A. Mark Richards, 2010, Nuevos Biomarcadores de la Insuficiencia Cardíaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento, Revista Española de Cardiología, volumen 63, Numero 6, pág. 635-639
- 27.- Méndez Ortiz Arturo, Abril-Junio 2006, Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca, Archivos de Cardiología de México, Volumen 76, Numero 2, pág. 182-187
- 28.- Martín García Aránzazu, 2009, Estudio de Marcadores Bioquímicos de Interés en el Diagnóstico y Pronóstico de Insuficiencia Cardíaca, Universidad Complutense de Madrid, Volumen 15, Numero 3, pág. 17-20.
- 29.- Miranda H. Rodrigo, Castro G. Pablo, Verdejo P. Hugo, Chiong Mario, Díaz Araya Guillermo, Mellado Rosemarie, Rojas Diego, Concepción Roberto y Lavandero Sergio, 2007, Estrés oxidativo e inflamación en Insuficiencia Cardíaca: Mecanismos de Daño y Alternativas Terapéuticas, Revista Médica Chile, Volumen 135, Numero 1, pág. 1056-1063.
- 30.- Jiménez Navarro Manuel F., Gómez Doblás Juan J., Cabrera Bueno Fernando, Cruz Ocaña Encarnación, Rodríguez Bailón Isabel, Ruiz Galdón Maximiliano, Morell Miguel, Molero Encarnación y Teresa Galván Eduardo, 2005, Síntesis de Colágeno e Insuficiencia Cardíaca, Revista Española de Cardiología, Volumen 58, Numero 8, pág. 975-978
- 31.- Eriksson S., Wittfooth S, Pettersson K., 2006, Presente y Futuro para la Detención del Síndrome Coronario Agudo, Revista Crítica en Ciencias de Laboratorio Clínico, volumen 43, Numero 5-6, pág. 427-495
- 32.- Pérez Surribas David, Cárdenas Fernández Mari Cruz, Cortés Rius Mariano, Fernández García María, García Montes Miguel, Llupart Alabern Isabel, Rodríguez González Teresa, Valldecabres Ortiz Carmen, Viedma Contreras José Antonio, Zapico Muñiz Edgar y Martínez Bru Cecilia, Enero 2009, Nuevos marcadores en el síndrome Coronario Agudo, Revista del Laboratorio Clínico, Volumen 2, Numero 1, pág. 34-46
- 33.- Deulofeu Piquet Ramón, 2013, Albúmina modificada por la isquemia, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Volumen 323, Numero 68, pág. 15-17

34.- Bayes-Genis Antoni, Pascual-Figal Domingo, L. Januzzi James, Maisel Alan, Casas Teresa, Mariano Valdés Chávarri y Ordóñez-Llanos Jordi, Marzo 2010, La monitorización de ST2 soluble proporciona una estratificación del riesgo adicional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca descompensada, Revista Española de Cardiología, Volumen 63, Numero 10, pág. 1171-1178

35.- Flores-Le-Roux Juana Antonia, Benaiges Boix David y Botet Juan Pedro, Mayo 2012, Insuficiencia cardíaca y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, Medicina Clínica, Volumen 138, Numero 13, pág. 579-583

36.- Arriagada Marina, septiembre 2006, Enfermedad vascular, arteriosclerosis y osteoporosis: perspectivas y desafíos, Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral, Volumen 6, Numero 9, pág. 819

37.- McCullough PA, Olobatoke A, Vanhecke TE. 2011, La Galectina-3: un Nuevo Análisis de Sangre para la Evaluación y Manejo de los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca, Revista Médica Cardiovascular, Volumen 12, Numero 4, pág. 200-210

38.- Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP, Diciembre 2014, Efecto de la Coenzima Q10 en la Morbilidad y Mortalidad de la Insuficiencia Cardiaca Crónica, Q-Symbio investigadores, Volumen 2, Numero 6, pág. 641-649

39.- Wilfried Dinh, Reiner FÜth, Mark Lankisch, Georg Hess, Dietmar Zdunek, Thomas Scheffold, Frank Kramer, Rolf M Klein, Michael Coll Barroso, Werner Nickl MD, 2011, Factor de Diferenciación de Crecimiento 15: ¿Un Nuevo Biomarcador en Pacientes con Disfunción Diastólica?, Sociedad Brasileña de Cardiología, Volumen 97, Numero 1, pág. 65-75.

40.- Domínguez-Rodríguez Alberto, Avanzas Pablo, González-González Julia, Bellejo-Belkase Carima y Abreu-González Pedro, Enero 2016, El Factor de Diferenciación de Crecimiento 15, un Nuevo Marcador Pronóstico en la Miocardiopatía Diabética, Revista Española de Cardiología, Volumen 69, Numero 1, pág. 81-83.

41.- L. Coronel María, R. Perna Eduardo, Címbaro Canella Juan P., M. Macín Stella, G. Fernández Eva, M. Silveyra José, Brizuela Mónica, F. Medina María y González Arjol Bilda N., 2011, Nuevos Biomarcadores en los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda y crónica: Rol de la Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos y el Antígeno Carbohidrato 125, Revista Federación Argentina de Cardiología, Volumen 40, Numero 4, pág. 410-414



42.- Shrestha Kevin, Zhili Shao, Dhssraj Singh, Matthias Dupont y W.H. Wilson Tang, Noviembre 2012, Relación de Niveles Sistémicos y Urinarios de Lipocalina Asociada a la Gelatinasa de Neutrofilos a Diferentes Aspectos de Deterioro de la Función Renal en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda Descompensada, American Journal of Cardiology, Volumen 110, Numero 9, pág. 1329-1335.

Las Referencias se encuentran ordenadas por orden de aparición.

