

# El factor natriurético auricular en la insuficiencia cardiaca. Modificaciones plasmáticas de la hormona inducidas por cambios hemodinámicos.

Josep Closas Mestre

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

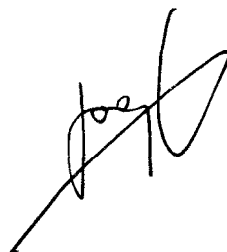
EL FACTOR NATRIURETICO AURICULAR  
EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

MODIFICACIONES PLASMATICAS DE LA  
HORMONA INDUCIDAS POR CAMBIOS  
HEMODINAMICOS.

Tesis Doctoral presentada por Josep Closas Mestre

para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Barcelona, Septiembre de 1993.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Josep Closas', written in a cursive style.

Universidad de Barcelona.

Facultad de Medicina.

Departamento de Medicina.

Tesis Doctoral codirigida

por el Prof. Antonio Coca Payeras y el Prof. Alvaro Urbano-Márquez.

## **AGRADECIMIENTOS**

- Al Prof. Antonio Coca, Jefe Clínico del Servicio de Medicina Interna General del Hospital Clínic, director de esta Tesis. Por su valioso estímulo, ayuda y consejos.
  
- Al Prof. Alvaro Urbano-Márquez, Catedrático de Medicina y Jefe del Servicio de Medicina Interna General del Hospital Clínic, codirector de esta Tesis. Por su confianza y apoyo.
  
- A la Dra. Gemma Casasampera, mi esposa, por su paciencia y ayuda en la corrección de la Tesis.
  
- Al Dr. Angel Cequier, becario del Institut de Cardiologie de Montréal, por su constante y eficaz trabajo en el estudio hemodinámico de los pacientes.
  
- A la Dra. Margarita Admetlla, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Viladecans, por su entusiasmo y por las facilidades de todo orden concedidas para la conclusión de esta Tesis.
  
- Al Dr. Jacques Genest por su acogida en el Institut de Recherches Cliniques de Montréal. Su rigor científico ha sido un ejemplo para mi durante este tiempo.



- A los doctores Pierre Larochelle, Jolanta Gutkowska y Jean R. Cusson por su paciente colaboración durante mi estancia en el Institut de Recherches Cliniques de Montréal.

- Al Dr. Álex de la Sierra, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna General del Hospital Clínic, por su inestimable y desinteresada ayuda en el análisis estadístico de la presente Tesis.

- Al Dr. Jordi Roma y al Sr. Pere Casasampera por la realización de los gráficos y figuras. A la Sra. Silvia Ruiz por su ayuda en la mecanografía de esta Tesis.

- A la Dra. M<sup>a</sup> Teresa Aguilera por su constante estímulo y su amable colaboración.

- A los miembros del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Viladecans, en especial a los doctores Manuel Javaloyas, Marià Valdés, Montserrat Reñé y Xavier Mate, por la comprensión y ayuda ofrecidas.

: les venes procedents de totes les parts del cos es dirigeixen cap al cor, i aquest les recull en el seu interior, de manera que adverteix qualsevol dolor o tensió que es produeixi en el cos.

HIPÒCRATES

Tractats Mèdics, vol. 1

Fundació Bernat Metge

Barcelona, 1972

# INDICE

- INDICE	1
- MOTIVACION PERSONAL	5
- ABREVIATURAS	7
- REVISION BIBLIOGRAFICA	
I. INSUFICIENCIA CARDIACA. INTRODUCCION	
I.1 Concepto	9
I.2 Epidemiología	10
I.3 Historia natural	11
I.4 Predictores de mortalidad	12
I.4.1 Determinantes clínicos y hemodinámicos	12
I.4.2 Determinantes neurohormonales	13
I.4.3 Determinantes eléctricos	14
II. INSUFICIENCIA CARDIACA. FISIOPATOLOGIA	
II.1 Control de la función y gasto cardiacos	15
II.1.1 Volumen telediastólico ventricular. Precarga	16
II.1.2 Estado inotrópico. Contractilidad miocárdica	17
II.1.3 Poscarga ventricular	19
II.2 El corazón como componente del sistema circulatorio	21
II.3 El corazón insuficiente	23
II.4 Remodelamiento miocárdico y patrones de hipertrofia	24
III. INSUFICIENCIA CARDIACA. CLINICA	
III.1 Causas precipitantes de la insuficiencia cardiaca	27
III.2 Causas subyacentes de la insuficiencia cardiaca	28
III.3 Manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca	29
IV. CARDIOPATIAS VALVULARES	
IV.1 Estenosis mitral	31
IV.2 Insuficiencia mitral	33
IV.3 Estenosis aórtica	35
IV.4 Insuficiencia aórtica	37

<b>V. INSUFICIENCIA CARDIACA. RESPUESTA NEUROHORMONAL</b>	
V.1	Introducción ..... 39
V.2	<b>SISTEMAS VASOCONSTRICTORES</b>
V.2.1	Catecolaminas ..... 40
V.2.2	Sistema renina-angiotensina-aldosterona ..... 43
V.2.3	Vasopresina ..... 47
V.2.4	Endotelina ..... 48
V.3	<b>SISTEMAS VASODILATADORES</b>
V.3.1	Factor natriurético auricular ..... 49
V.3.1.A	Introducción ..... 49
V.3.1.B	Estructura y biosíntesis ..... 51
V.3.1.C	Regulación de la secreción..... 53
V.3.1.D	Receptores y acciones celulares ..... 55
V.3.1.E	Aclaramiento del FNA circulante ..... 58
V.3.1.F	Acciones biológicas
	* Efecto sobre la función renal ..... 59
	* Efecto en el sistema renina-angiotensina-aldosterona
	** Inhibición de la secreción de renina ..... 59
	** Inhibición de la producción de aldosterona ..... 60
	** Antagonismo de la acción de la angiotensina-II ..... 60
	* Efecto sobre el músculo liso vascular ..... 61
	* Efecto sobre la compartimentalización de fluidos ..... 61
	* Efectos hemodinámicos sistémicos ..... 62
	* Efectos sobre el sistema nervioso central ..... 62
	** Liberación de vasopresina ..... 62
V.3.1.G	Papel fisiológico del FNA. .... 63
V.3.1.H	Fisiopatología del FNA
	* Insuficiencia cardiaca congestiva ..... 64
	* Taquiarritmias supraventriculares ..... 67
	* Hipertensión arterial experimental ..... 67
	* Hipertensión arterial humana ..... 68
	* Cirrosis hepática ..... 69
	* Insuficiencia renal ..... 70
	* Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina ..... 70
	* Enfermedades tiroideas ..... 71
V.3.2	Prostaglandinas ..... 71

VI. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	74
VII. PACIENTES Y METODOS	
VII.1 Proyecto del estudio	78
VII.2 PACIENTES	
VII.2.1 Protocolo 1. Medida de FNA en 67 pacientes con enfermedad valvular cardiaca.	81
VII.2.2 Protocolo 2. Degradación pulmonar de FNA	83
VII.2.3 Protocolo 3. Prueba de esfuerzo	84
VII.2.4 Protocolo 4. Valvuloplastia mitral	86
VII.3 METODOS	
VII.3.1 Cateterismo cardiaco	88
* Técnica del cateterismo cardiaco derecho	89
* Técnica del cateterismo cardiaco izquierdo	90
** Registro de las curvas de presión	91
** Determinación y valoración del gasto cardiaco	92
* Resistencias vasculares	94
* Datos hemodinámicos evaluados	95
* Valvuloplastia mitral percutanea. Cateterismo transeptal	96
VII.3.2 Ecocardiograma	97
VII.3.3 Determinación del Factor Natriurético Auricular	98
VII.3.4 Estudio estadístico	101
VIII. RESULTADOS	
VIII.1 Protocolo 1. Medida de FNA en 67 pacientes con enfermedad valvular cardiaca	102
VIII.2 Protocolo 2. Degradación pulmonar de FNA	125
VIII.3 Protocolo 3. Prueba de esfuerzo	130
VIII.4 Protocolo 4. Valvuloplastia mitral	135
IX. DISCUSION	
IX.1 Protocolo 1. Medida de FNA en 67 pacientes con enfermedad valvular cardiaca	142
IX.2 Protocolo 2. Degradación pulmonar de FNA	152
IX.3 Protocolo 3. Prueba de esfuerzo	156
IX.4 Protocolo 4. Valvuloplastia mitral	159
IX.5 Consideraciones finales y perspectivas de futuro	162

<b>X. RESUMEN Y CONCLUSIONES</b>		
X.1	Resumen	164
X.2	Conclusiones	167
<b>XI. BIBLIOGRAFIA</b>		169
<b>XII. ANEXOS</b>		202

## MOTIVACION PERSONAL

Tras finalizar los cuatro años de Residencia en Medicina Interna en el Hospital Clínic de Barcelona, me incorporé al Laboratorio de Hormonal de este centro para estudiar el metabolismo de las catecolaminas en la hipertensión arterial (Beca de Investigación del Hospital Clínic). Este trabajo despertó mi interés por los temas de regulación hormonal de la circulación arterial. Posteriormente me fué concedida una nueva ayuda económica por el Gobierno de Québec y la CIRIT para trabajar como "moniteur en recherche et clinique" en el Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM).

Me incorporé al Grupo multidisciplinario de Hipertensión Arterial que dirigía el Dr. Marc Cantin, y cuyo objetivo científico principal era el estudio del recientemente descubierto factor natriurético auricular (FNA) desde el punto de vista bioquímico, de biología celular, en animales de experimentación y en humanos.

Uno de los trabajos que desarrollé en este centro, bajo la dirección del Dr. Jacques Genest, consistió en el estudio del papel regulador del FNA en los pacientes con hipertensión arterial.

Por otro lado, elaboramos un proyecto de estudio con el Dr. Marc Cantin y el Departamento de Medicina del Institut de Cardiologie de Montréal (ICM), para evaluar el papel que jugaba el FNA en la insuficiencia cardiaca.

Los trabajos planteados fueron básicamente de tipo hemodinámico y, en ellos, han participado de modo activo el Dr. Angel Cequier, becario catalán en el ICM; la Dra. Jolanta Gutkowska, responsable del Laboratorio de Bioquímica del IRCM; y yo mismo.

En la presente Tesis Doctoral se exponen los resultados de los distintos protocolos de estudio que se llevaron a cabo.



## PRINCIPALES ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

### FACTOR NATRIURETICO AURICULAR

FNA: Factor Natriurético Auricular : pg/ml.

- VF: vena femoral
- AD: aurícula derecha
- AP: arteria pulmonar
- VP: vena pulmonar
- AI: aurícula izquierda
- Ao: aorta

GMPC: Guanosín monofosfato cíclico

### HEMODINAMICA

FC : Frecuencia cardiaca (latidos por minuto): lpm  
PAD : Presión media aurícula derecha: mm Hg  
PTDVD: Presión telediastólica ventrículo derecho: mm Hg  
APS : Presión sistólica arteria pulmonar: mm Hg  
APD : Presión diastólica arteria pulmonar: mm Hg  
APM : Presión media arteria pulmonar: mm Hg  
PAI : Presión media aurícula izquierda: mm Hg  
PSVI : Presión sistólica ventrículo izquierdo: mm Hg  
PTDVI: Presión telediastólica ventrículo izquierdo: mm Hg  
AOS : Presión sistólica aórtica: mm Hg  
AOD : Presión diastólica aórtica: mm Hg  
AOM : Presión media aórtica: mm Hg

MiGrad: Gradiente de presión válvula mitral: mm Hg  
MiArea: Area valvular mitral: cm<sup>2</sup>  
AoGrad: Gradiente de presión válvula aórtica: mm Hg  
AoArea: Area valvular aórtica: cm<sup>2</sup>

GC: Gasto cardiaco (litros/minuto): l/m  
IC: Índice cardiaco (litros/minuto/m<sup>2</sup>): l/m/m<sup>2</sup>  
FE: Fracción de eyección (%)

IVTDVI: Índice de volumen telediastólico ventrículo  
izquierdo: ml/m<sup>2</sup>

RVAP : Resistencia vascular arteriolar pulmonar  
(dinas·segundo·cm<sup>-5</sup>): d·s·cm<sup>-5</sup>

RVPT : Resistencia vascular pulmonar total  
(dinas·segundo·cm<sup>-5</sup>): d·s·cm<sup>-5</sup>

RVS : Resistencia vascular sistémica  
(dinas·segundo·cm<sup>-5</sup>): d·s·cm<sup>-5</sup>

#### **DIAGNOSTICOS**

EM : Estenosis mitral  
IM : Insuficiencia mitral  
EAo: Estenosis aórtica  
IAo: Insuficiencia aórtica  
HTA: Hipertensión arterial  
ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva  
RS: Ritmo sinusal  
FA: Fibrilación auricular  
HTA: Hipertensión arterial  
NYHA: New York Heart Association

#### **ECOCARDIOGRAFIA**

DAI: Dimensiones aurícula izquierda (milímetros): mm

# **I . INSUFICIENCIA CARDIACA .**

## **INTRODUCCION**

El corazón adapta su funcionamiento a las necesidades ampliamente variables del cuerpo humano, para que cada órgano reciba el aporte suficiente de sangre para satisfacer sus necesidades metabólicas. Los ajustes necesarios en cada situación fisiológica (ejercicio, digestión...) para distribuir adecuadamente el gasto cardíaco, requieren de complejos mecanismos de regulación que además deben proteger los órganos vitales como el corazón y sistema nervioso central en aquellas situaciones en que se produce una disminución del gasto cardíaco.<sup>1</sup>

### **I.1 CONCEPTO**

La insuficiencia cardíaca se define como el estado fisiopatológico en el que una alteración de la función cardíaca es responsable del fracaso del corazón para bombear la sangre de forma proporcionada a los requerimientos metabólicos de los tejidos, o cuando sólo puede hacerlo mediante una presión de llenado ventricular anormalmente alta.<sup>2</sup>

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no es una enfermedad, sino un síndrome con síntomas y signos que

reflejan una gran variedad de alteraciones fisiopatológicas. Clínicamente, el síndrome se produce cuando existe una disfunción ventricular acompañada de una disminución de la capacidad del corazón.<sup>1</sup>

## I.2 EPIDEMIOLOGIA

La insuficiencia cardíaca es un grave problema de salud pública que afecta a un número cada vez mayor de pacientes, siendo una de las principales causas de hospitalización, con la consiguiente repercusión económica y social; y una vez instaurada presenta una elevada mortalidad.<sup>3,4</sup>

Una idea más exacta de la magnitud del problema la pueden dar las siguientes cifras: presentan insuficiencia cardíaca más de 5 millones de europeos y norteamericanos; en ambos continentes se diagnostican alrededor de 1 millón de casos nuevos cada año, duplicándose el número de pacientes cada década, a partir de los 45 años. Se estima que en el mundo existen unos 30 millones de enfermos afectados de esta patología, siendo la supervivencia a los 5 años menor del 50% y, en los pacientes con síntomas bien desarrollados, la mortalidad anual es del 40 al 50%, presentando la mitad de ellos muerte súbita.<sup>4-7</sup>

### I.3 HISTORIA NATURAL

A pesar de los avances en el tratamiento médico-quirúrgico de las enfermedades del corazón, la supervivencia de los enfermos con insuficiencia cardíaca sigue siendo muy limitada.<sup>1</sup>

Por otro lado, existe una falta de estudios prospectivos recientes que permitan determinar con la suficiente exactitud la historia natural del síndrome, siendo la mayoría de trabajos de carácter retrospectivo. El estudio de Framingham<sup>3</sup> es el trabajo prospectivo más amplio realizado en una población inicialmente libre de síntomas y signos de ICC. Se ha publicado recientemente el seguimiento de los pacientes que han desarrollado ICC durante el periodo 1948-1988.<sup>8</sup> La supervivencia al año y a los 5 años, tras el primer episodio de insuficiencia cardíaca, fué del 57% y del 25% respectivamente en los hombres, y del 64% y 38% en las mujeres. No se ha observado ningún cambio en el pronóstico de la ICC durante los 40 años de seguimiento.

En relación con la enfermedad de base, hay trabajos que sugieren un peor pronóstico de la cardiopatía isquémica crónica con respecto a la miocardiopatía dilatada.<sup>9,10</sup> En el estudio de Framingham se observa una mayor supervivencia en los pacientes con ICC cuya etiología se ha atribuido a cardiopatía isquémica o hipertensión arterial en comparación con los pacientes con enfermedad valvular cardíaca.<sup>8</sup>

#### **I.4 PREDICTORES DE MORTALIDAD**

Se han descrito un elevado número de factores predictores independientes para los pacientes con ICC: el grado de disfunción ventricular (fracción de eyección ventricular), la capacidad durante el ejercicio, el consumo de oxígeno y la clasificación del grado funcional de la "New York Heart Association". La aparición de arritmias ventriculares y supraventriculares sugieren un mal pronóstico a corto plazo.<sup>1</sup>

Recientemente, los miembros del Estudio Cooperativo de Vasodilatadores en la Insuficiencia Cardíaca, del Departamento de Veteranos de EE. UU.,<sup>11</sup> han dado a conocer los factores pronósticos en los pacientes estudiados: fracción de eyección, pico de consumo de oxígeno durante la prueba de esfuerzo, índice cardio-torácico (Rx de tórax), presencia de arritmias ventriculares y los niveles plasmáticos de noradrenalina.

Existen una serie de **determinantes pronósticos** de la ICC que pueden clasificarse en:

##### **I.4.1.- Determinantes clínicos y hemodinámicos.**

En el estudio prospectivo realizado por Likoff y cols. en Filadelfia,<sup>9</sup> se evaluaron 201 pacientes con miocardiopatía dilatada o cardiopatía isquémica, durante 28 meses. De las 15 variables analizadas según un modelo de Cox,

además de los factores clásicos como edad, sexo o volumen cardíaco, se encontró que tienen valor independiente y son predictores de mortalidad la fracción de eyección, el consumo máximo de oxígeno tras el ejercicio, y la cardiopatía isquémica. En este grupo la mortalidad fué del 24 y 36% a los 6 meses y al año respectivamente, en contraposición con la del grupo de bajo riesgo que fué del 5 y 10%.

#### **I.4.2.- Determinantes neurohormonales.**

En un estudio prospectivo, Cohn y cols.<sup>12</sup> analizaron la supervivencia en una serie de 139 pacientes con insuficiencia cardíaca grave. En este estudio se señalaron como factores predictivos de riesgo la fracción de eyección y el pico de consumo de oxígeno durante el ejercicio máximo, pero se subraya además el papel de los factores neurohormonales, fundamentalmente los niveles plasmáticos de noradrenalina. Así, la activación del sistema simpático es también un factor pronóstico independiente en la ICC.

Al igual que ocurre con la activación del sistema nervioso simpático, sucede con el sistema renina-angiotensina (SRA) como factor de mal pronóstico en la ICC.<sup>13</sup> La activación de estos sistemas vasoconstrictores neurohormonales ocurre fundamentalmente en la ICC avanzada, y el estímulo del SRA es uno de los factores responsables de la hiponatremia observada en pacientes con ICC grave.<sup>13</sup>

El factor natriurético auricular (FNA), con una acción natriurética, vasodilatadora y supresora del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>14</sup> puede jugar un papel destacado en la fisiopatología de la ICC. De hecho, los resultados del CONSENSUS<sup>15</sup> indican que la disfunción del ventrículo izquierdo se asocia a una elevación del FNA; y Gottlieb y cols.<sup>16</sup> refieren que la elevación de los niveles plasmáticos de FNA en pacientes con ICC grave son un predictor de mal pronóstico, reflejo probablemente del grado de disfunción cardíaca.

#### **I.4.3.- Determinantes eléctricos.**

La asociación entre arritmias ventriculares y supervivencia es objeto de estudio estos últimos años, dado que un 45% de las muertes por ICC se producen de forma súbita y posiblemente en relación con episodios de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular.<sup>6,17</sup>



## II. INSUFICIENCIA CARDIACA.

### FISIOPATOLOGIA

#### II.1 CONTROL DE LA FUNCION Y GASTO CARDIACOS<sup>18</sup>

El análisis del corazón como bomba se ha centrado clásicamente en la relación entre la presión de llenado (o volumen diastólico del ventrículo) y su volumen sistólico (relación de Frank-Starling). En la preparación corazón-pulmón, para cualquier resistencia arterial (poscarga), el volumen de contracción es una función de la longitud de la fibra en la diástole, y el corazón insuficiente expulsa un volumen sistólico inferior al normal a partir de un volumen diastólico final normal o elevado.

El grado de acortamiento del músculo cardíaco, y por tanto, el volumen sistólico del ventrículo intacto, viene determinado por tres factores: 1) la longitud del músculo al inicio de la contracción, es decir, la **precarga**; 2) el **estado inotrópico** del músculo, es decir, la posición de la relación fuerza-velocidad-longitud; y 3) la tensión que el músculo tiene que desarrollar durante la contracción, es decir, la **poscarga**. Para cualquier volumen sistólico la frecuencia cardíaca determina el gasto cardíaco, siempre que se mantengan los demás factores.

### **II.1.1 Volumen telediastólico ventricular. Precarga.**

Para cualquier nivel de estado inotrópico, el funcionalismo miocárdico está profundamente influido por la longitud de las fibras ventriculares al final de la diástole y, por lo tanto, por el volumen telediastólico ventricular (acción del mecanismo de Frank-Starling). En el organismo intacto los factores determinantes de la precarga ventricular son los siguientes:

**A. Volumen total de sangre.** Cuando existe una pérdida de sangre, como en las hemorragias, disminuye el retorno venoso al corazón y, por tanto, la precarga.

**B. Distribución del volumen sanguíneo.** Para un volumen sanguíneo determinado, el volumen telediastólico ventricular depende de la distribución de la sangre en los compartimentos intra y extra torácicos. A su vez, esta distribución depende de factores como la posición corporal, presión intratorácica, presión intrapericárdica, tono venoso, y acción de bombeo del músculo esquelético.

**C. Contracción auricular.** La contracción enérgica y adecuada de las aurículas en el momento adecuado aumenta el llenado ventricular y el volumen telediastólico. La contribución auricular al llenado ventricular tiene especial importancia en los pacientes con hipertrofia ventricular.

### II.1.2 Estado inotrópico. Contractilidad miocárdica.

Para cualquier volumen telediastólico ventricular, existen ciertos factores que determinan el nivel de la función ventricular. Puede considerarse que estos factores actúan modificando las relaciones fuerza-velocidad-longitud del miocardio.

**A. Actividad de los nervios adrenérgicos.** En circunstancias normales, la cantidad de noradrenalina liberada por las terminaciones nerviosas en el corazón depende de los impulsos nerviosos adrenérgicos, y las alteraciones en la frecuencia de estos impulsos modifica la cantidad de noradrenalina liberada, que actúa sobre los receptores  $\beta$ -adrenérgicos del miocardio.

**B. Catecolaminas circulantes.** La liberación de catecolaminas aumenta el estado inotrópico y la fuerza de las contracciones.

**C. Relación fuerza-frecuencia.** La posición de la curva fuerza-velocidad del miocardio también depende de la frecuencia y ritmo de la contracción sistólica; por ejemplo, los extrasístoles ventriculares causan potenciación post-extrasistólica, posiblemente por aumento de la entrada de  $\text{Ca}^{(2+)}$  en las células cardíacas.

**D. Agentes inotrópicos administrados por vía externa.** Los glucósidos cardíacos y agentes simpaticomiméticos mejoran la relación fuerza-velocidad miocárdica y, por lo tanto, pueden utilizarse como tratamiento para mejorar la función ventricular con cualquier volumen ventricular tele-diastólico.

**E. Depresores miocárdicos fisiológicos.** Entre ellos está la hipoxia miocárdica grave, la hipercapnia, la isquemia y la acidosis. Actuando de forma aislada o combinada, estos factores tienen un efecto depresor sobre la curva fuerza-velocidad y disminuyen el trabajo ventricular.

**F. Depresores farmacológicos.** Destacan los fármacos antiarrítmicos (quinidina, procainamida), dosis altas de ciertos antagonistas del calcio, barbitúricos, alcohol, agentes anestésicos locales o generales, entre muchos otros.

**G. Pérdida de sustancia ventricular.** Cuando una parte suficientemente amplia del miocardio ventricular no es funcional o está necrosada, disminuye la función ventricular, incluso cuando el resto del miocardio funciona normalmente o por encima de lo normal.

**H. Depresión miocárdica intrínseca.** Aunque los mecanismos fundamentales responsables de la depresión de la contractilidad miocárdica durante la ICC están todavía sin

dilucidar, parece claro que en esta situación está deprimido el estado inotrópico de cada unidad miocárdica y que la función ventricular está disminuida.

### II.1.3 Poscarga ventricular

El volumen de contracción es en última instancia una función del grado de acortamiento de las fibras ventriculares. En el corazón intacto, al igual que en el músculo cardíaco aislado, la velocidad y grado de acortamiento de las fibras miocárdicas al final de la diástole y el estado inotrópico miocárdico están inversamente relacionados con la poscarga aplicada al músculo. La poscarga puede definirse como la tensión o fuerza desarrolladas en la pared del ventrículo durante la expulsión. Por lo tanto, la poscarga de las fibras ventriculares también depende del nivel de la presión aórtica y del volumen y grosor de la cavidad ventricular - Ley de Laplace -.<sup>19</sup>

---

---

$$T = \frac{(P) (r)}{w} k$$

T: Tensión parietal intramiocárdica media.  
P: Presión intracavitaria.  
r: Radio.  
w: Grosor de la pared.  
k: Constante.

---

---

La presión aórtica depende en gran medida de las resistencias vasculares periféricas, de las características físicas de la circulación arterial y del volumen de sangre que contiene al comienzo de la expulsión. Para un determinado volumen telediastólico y un determinado nivel de estado inotrópico, el volumen sistólico del ventrículo izquierdo está inversamente relacionado con la poscarga.

En la Figura 1 se resume el papel de la poscarga en la regulación cardiovascular. El incremento de la precarga y de la contractilidad aumenta el acortamiento de las fibras miocárdicas en tanto que los incrementos de la poscarga lo hacen disminuir.

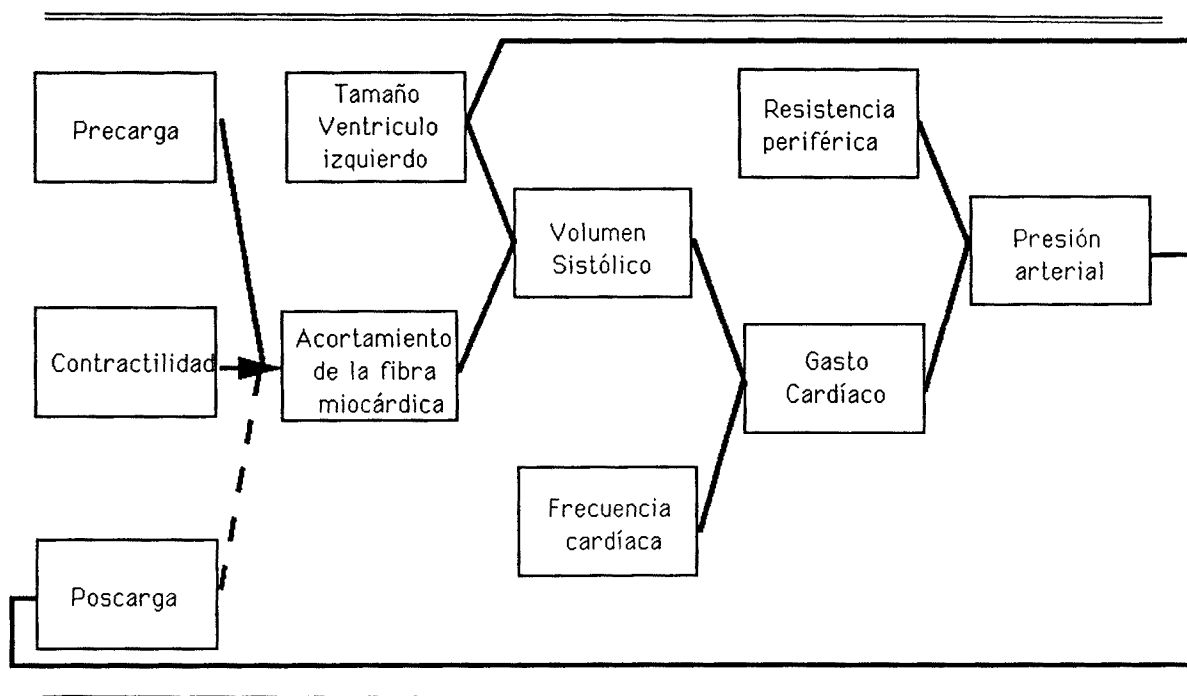


Figura 1. Interacciones entre los diversos factores que regulan la actividad cardíaca. Las líneas continuas indican un efecto estimulador; la línea interrumpida indica inhibición. (Adaptado de Braunwald 1991<sup>18</sup>)

## **II.2 EL CORAZON COMO COMPONENTE DEL SISTEMA CIRCULATORIO<sup>1</sup>**

Con la pérdida de la reserva cardíaca y la consecuente posibilidad de fallo cardíaco, en la ICC se activan una serie de mecanismos periféricos tendentes a mantener la tensión arterial<sup>26</sup> y el aporte de flujo sanguíneo a los centros vitales.

### **II.2.1. Hipertensión venosa**

A medida que disminuye la fracción de eyección y el ventrículo es incapaz de expulsar la totalidad del volumen durante la sístole, se produce un incremento de la presión diastólica de los ventrículos, aurículas y venas proximales. Otros elementos que contribuyen a aumentar la presión venosa son el aumento del tono venoso en los lechos periféricos; la expansión de volumen secundaria al aumento de retención renal de sodio y agua; y ocasionalmente la insuficiencia mitral o tricuspídea con la consiguiente regurgitación de sangre desde el ventrículo a la aurícula, debido a la disfunción de los músculos papilares, la dilatación del ventrículo o el cierre inadecuado en presencia de arritmias.

### **II.2.2. Activación de mecanismos periféricos**

Con el fin de sostener y distribuir el gasto cardíaco y mantener la presión arterial sistémica se activan una

serie de mecanismos. En condiciones normales, el gasto cardíaco puede duplicarse a fin de proporcionar un mayor aporte de oxígeno a los tejidos. Cuando el fallo cardíaco llega a un límite en que es incapaz de mantener un aporte sanguíneo adecuado, el gasto cardíaco se distribuye a fin de garantizar el aporte de oxígeno a los centros vitales. El sistema nervioso autónomo participa activamente en esta redistribución y contribuye a activar los mecanismos por los cuales se produce un aumento en la retención renal de sodio y agua. La vasoconstricción periférica y la taquicardia están presentes de forma característica en presencia de fallo cardíaco.

### II.2.3. Retención de agua y sal

A medida que se instaura el fallo cardíaco se produce una disminución del aporte sanguíneo renal, una disminución de la tasa de filtrado glomerular y una redistribución del flujo vascular renal. Estos cambios contribuyen al aumento de retención de agua y sodio característicos de la insuficiencia cardíaca, y su severidad está en relación con el grado de disfunción cardíaca. Los cambios hemodinámicos están relacionados con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, directamente a través de un mecanismo renal e indirectamente por la activación de los barorreceptores de la aurícula izquierda distendida.

Un incremento de un 10 a un 20% en el volumen circulatorio contribuye a mantener el gasto cardíaco y la

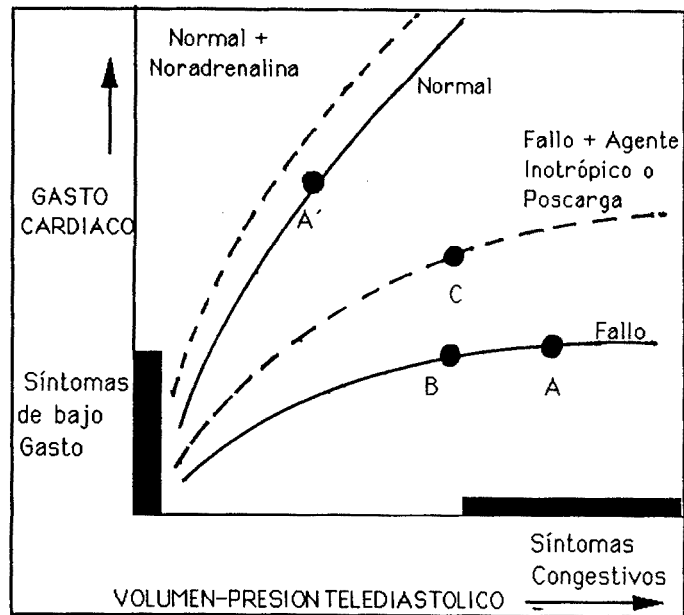


adecuada perfusión de los órganos vitales en la ICC severa y moderada, a través del aumento de la presión telediastólica y de la mejora en la función del corazón como bomba.

### II.3 EL CORAZON INSUFICIENTE.<sup>18</sup>

En la insuficiencia cardíaca puede haber alteraciones durante la sístole, durante la diástole o en ambas. En la llamada insuficiencia **sistólica**, la forma clásica de insuficiencia cardíaca, la alteración del estado inotrópico causa debilidad en la contracción sistólica, que en última instancia produce reducción del volumen sistólico, vaciamiento ventricular inadecuado, dilatación cardíaca y, con frecuencia, elevación de la presión diastólica ventricular. En la insuficiencia cardíaca **diastólica** la alteración principal afecta a la relajación del ventrículo, que produce una elevación de la presión ventricular diastólica con un volumen diastólico normal. En muchos pacientes coexisten la insuficiencia sistólica y diastólica; el ventrículo se vacía y se llena de forma anormal (Figura 2).

Figura 2. Relación entre la presión telediastólica y el índice cardíaco en el corazón sano y en el corazón insuficiente. El ventrículo izquierdo sano aumenta su volumen de eyección mientras aumenta la presión; en el esquema la curva tiene una dirección ascendente hasta que se agota la reserva cardíaca. En el corazón insuficiente la curva de función ventricular está desplazada hacia abajo y a la derecha. Un aumento de la contractilidad producida artificialmente tras la administración de un fármaco inotrópico o digital, provoca un desplazamiento de la curva hacia la izquierda. Se incrementa el volumen de eyección a cualquier nivel de presión telediastólica. A y A' son los puntos operativos en reposo en el corazón insuficiente y en una persona normal respectivamente. La reducción de la actividad física permite al corazón insuficiente cubrir las demandas metabólicas de los tejidos. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca mediante la disminución de la precarga (diuréticos o vasodilatadores que actúen predominantemente en el lecho vascular venoso) produce un desplazamiento de A a B en la misma curva de función ventricular. La administración de fármacos inotrópicos positivos o de vasodilatadores disminuye la precarga y provoca una nueva curva y mejora el estado circulatorio en la dirección de A a C. (Adaptado de Smith TW, 1991).<sup>1</sup>



#### II.4 REMODELAMIENTO MIOCARDICO Y PATRONES DE HIPERTROFIA.<sup>20</sup>

El término remodelamiento puede usarse en sentido amplio para connotar la alteración en la estructura o la composición bioquímica de los compartimentos muscular, vascular, o intersticial del miocardio.

En la hipertrofia concéntrica, aumenta el grosor de la pared sin crecimiento de la cavidad del ventrículo izquierdo, y por ello, hay incremento de la proporción entre masa y volumen, así como entre grosor de la pared y radio de la cavidad (Figura 3). En la hipertrofia excéntrica, permanecen normales las proporciones entre masa

y volumen ventriculares, así como entre grosor de la pared y radio de la cavidad ventricular, siempre que no existan alteraciones en la función sistólica del ventrículo.

El fundamento hemodinámico para la aparición de hipertrofia suele considerarse sinónimo de la hipertrofia concéntrica o excéntrica. Por ejemplo, una sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo, como la que se observa en la hipertensión sistémica o en la estenosis valvular aórtica, trae consigo un patrón concéntrico de crecimiento y remodelación miocárdicos. La incompetencia de la válvula aórtica o mitral, o la enfermedad miocárdica primaria con disfunción sistólica, originan sobrecarga de volumen y un patrón de hipertrofia excéntrica.

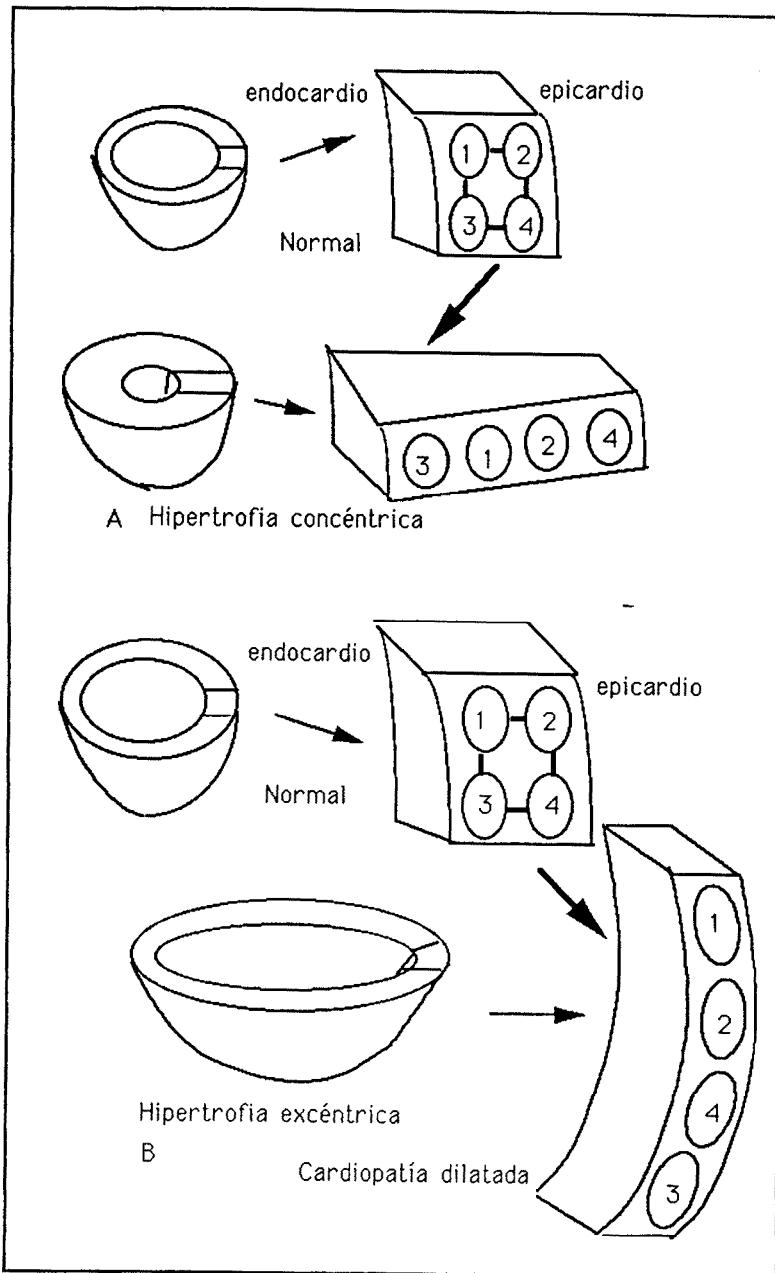


Figura 3. En el remodelamiento concéntrico o excéntrico del miocardio hipertrófico hay deslizamiento de fibras musculares. El fundamento anatómico que permite esto es la alteración de las uniones de colágena que normalmente conservan el alineamiento de fibras. El deslizamiento del músculo ..... el eje central de la cavidad se considera positivo (arriba) y en dirección opuesta, negativo (abajo). Adaptado de Weber KT, 1989.<sup>20</sup>

### III. INSUFICIENCIA CARDIACA. CLINICA

#### III.1 CAUSAS PRECIPITANTES DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La identificación de estas causas precipitantes tiene una importancia crucial ya que su corrección puede salvar la vida del paciente. Sin embargo, en ausencia de una enfermedad cardiaca subyacente, estos transtornos agudos no suelen, por sí mismos, conducir a la insuficiencia cardiaca. Las principales causas precipitantes se enumeran en la siguiente Tabla.

Tabla I: Causas precipitantes de Insuficiencia Cardíaca.<sup>1,2</sup>

- 
- 
- 1.- Embolia Pulmonar.
  - 2.- Infección.
  - 3.- Anemia.
  - 4.- Tirotoxicosis y embarazo.
  - 5.- Arritmias.
  - 6.- Fiebre reumática y otras miocarditis.
  - 7.- Endocarditis infecciosa.
  - 8.- Excesos físicos, dietéticos, ambientales y emocionales.
  - 9.- Hipertensión arterial sistémica.
  - 10.- Infarto de miocardio.
  - 11.- Sobrecarga de líquidos.
  - 12.- Fallo renal.
  - 13.- Fallo hepático.
  - 14.- Insuficiencia respiratoria.
  - 15.- Ingesta de etanol.
  - 16.- Déficit de tiamina.
  - 17.- Fármacos: Bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, antiarrítmicos, fármacos que aumentan la retención de sal (esteroides y antiinflamatorios no esteroideos).
- 
-

### III.2 CAUSAS SUBYACENTES DE INSUFICIENCIA CARDIACA.<sup>2</sup>

#### A. Asociadas a un defecto en la contracción miocárdica:

A.1 - Anomalía primaria del músculo cardiaco:  
·Miocardiopatías.

A.2 - Alteraciones extramiocárdicas:  
·Aterosclerosis coronaria, isquemia miocárdica e infarto agudo de miocardio.  
·Valvulopatías.  
·Pericarditis constrictiva.

#### B. Sin alteración detectable de la función miocárdica:

B.1 - Sobrecarga Aguda:  
·Crisis Hipertensiva.  
·Rotura de la Válvula Aórtica.  
·Embolia Pulmonar masiva.

B.2 - Sobrecarga Crónica:  
·Estenosis Tricuspídea o Mitral.  
·Pericarditis constrictiva sin alteración miocárdica.  
·Fibrosis endocárdica.  
·Hipertrofia Ventricular.

Debe señalarse que las causas más frecuentes de ICC están asociadas a una disminución del gasto cardíaco (cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, miocardiopatías, enfermedades valvulares o pericárdicas). Otras causas menos frecuentes se acompañan de un aumento del gasto cardíaco (hipertiroidismo, anemia, embarazo, fístulas arterio-venosas, beri-beri, enfermedad de Paget).<sup>2</sup>

### III.3 MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA INSUFICIENCIA

#### CARDIACA

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca varían en función del lado del fallo ventricular, de su duración y severidad. El cuadro de fallo izquierdo está dominado por síntomas de congestión pulmonar, mientras que el cuadro de fallo derecho se caracteriza por la congestión venosa periférica.

La clasificación de la New York Heart Association (Tabla II) es un método establecido para categorizar la gravedad de los síntomas respecto a la actividad física necesaria para que aparezcan. Sin embargo, una importante desventaja de este método es que la Clase III engloba una variedad muy amplia de subgrupos de pacientes que tienen síntomas con las actividades cotidianas.<sup>21</sup>

Tabla II. Clasificación Funcional de la New York Heart Association.<sup>21</sup>

---

---

Clase I.	Pacientes con cardiopatía, pero sin limitaciones resultantes en la actividad física, que si es ordinaria no causa fatiga excesiva, palpitaciones, disnea, ni dolor anginoso.
Clase II.	Enfermos con cardiopatía que origina limitación leve de la actividad física. No hay molestias en reposo. La actividad física ordinaria provoca fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III.	Sujetos con cardiopatía que provoca notoria limitación de la actividad física. No hay molestias en reposo. La actividad física menor que la ordinaria causa fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV.	Individuos con cardiopatía que da por resultado incapacidad para efectuar cualquier actividad física sin molestias. Puede haber síndrome anginoso o síntomas de insuficiencia cardíaca aún en reposo. Si se emprende cualquier actividad física, aumentan las molestias.

---

---

### **III.3.1. Insuficiencia cardíaca izquierda**

Los síntomas de insuficiencia respiratoria caracterizan el fallo izquierdo y varían en función de la posición y nivel de actividad del paciente. Los síntomas más característicos del fallo izquierdo son disnea, ortopnea, nicturia, disnea paroxística nocturna, edema agudo de pulmón, hemoptisis y respiración de Cheyne-Stokes. Por lo que se refiere a los signos clínicos, los pacientes se presentan con taquipnea, palidez, frialdad de extremidades y sudoración. A la exploración es característico el ritmo de galope y el Pulsus alternans. En la radiografía de tórax se aprecia un aumento del tamaño del corazón, principalmente de cavidades izquierdas.

### **III.3.2. Fallo cardíaco derecho y biventricular**

La insuficiencia cardíaca derecha pura es excepcional en el adulto y es consecuencia, por lo general, de un estado de Cor Pulmonale secundario a una enfermedad pulmonar de base. El fallo derecho es más frecuente como complicación de fallo izquierdo. Las manifestaciones clínicas son consecuencia del aumento sostenido de las presiones telediastólicas. Aparece ingurgitación yugular, cianosis, hepatomegalia, ascitis y edemas periféricos junto con una presión venosa elevada.



## **IV. CARDIOPATIAS VALVULARES**

### **IV.1 ESTENOSIS MITRAL<sup>22</sup>**

#### **IV.1.1 Etiología:**

La estenosis mitral (EM) suele ser de origen reumático, y ocurre aproximadamente en el 40% de los pacientes con cardiopatía reumática. Dos tercios de los pacientes con EM son mujeres.

#### **IV.1.2 Fisiopatología:**

En los adultos sanos, el orificio de la válvula mitral mide de 4 a 6 cm<sup>2</sup>. Cuando existe una obstrucción importante (menos de la mitad del orificio normal), el flujo sólo puede pasar de la aurícula al ventrículo por un gradiente de presión aurículo-ventricular anormalmente elevado, lo que constituye el dato hemodinámico esencial de la EM. El incremento de la presión de la aurícula izquierda aumenta la presión venosa y capilar pulmonar, lo que reduce la elasticidad pulmonar y produce la disnea de esfuerzo.

En la mayoría de los pacientes con EM moderada, el gasto cardíaco es normal en reposo pero se eleva a niveles subnormales durante el ejercicio. En los pacientes con EM grave, el gasto cardíaco está disminuido en situación de reposo y puede no elevarse o incluso disminuir durante la actividad física. Las características clínicas y

hemodinámicas de la EM dependen en gran medida del nivel de la presión arterial pulmonar.

#### **IV.1.3 Clínica:**

El desarrollo de los síntomas es lento pero una vez instaurados tiene lugar una progresión continua de la enfermedad, produciéndose la muerte si no se resuelve la estenosis. La EM produce síntomas de insuficiencia cardiaca izquierda, y el aumento de la presión capilar pulmonar ocasiona disnea y tos. La redistribución de la sangre desde las porciones declives del pulmón, que ocurre en posición de decúbito, causa ortopnea y disnea paroxística nocturna. Los pacientes con EM pueden desarrollar edema de pulmón, embolias pulmonares recurrentes y arritmias auriculares.

#### **IV.1.4 Diagnóstico:**

El ecocardiograma es el método no invasivo más sensible y específico para el diagnóstico de la EM. El cateterismo del lado izquierdo del corazón es extremadamente útil para decidir si es necesaria la valvulotomía.

#### **IV.1.5 Tratamiento:**

La valvuloplastia mitral percutanea con balón (VMP), introducida en 1984 por Inoue y cols.<sup>23</sup>, constituye una

alternativa a la comisurotomía mitral en pacientes seleccionados con estenosis mitral sintomática. Los resultados en pacientes jóvenes con valvas elásticas y no calcificadas son excelentes y comparables a los obtenidos con la comisurotomía quirúrgica.<sup>24</sup> El mecanismo de la VMP es similar al de la comisurotomía quirúrgica: al hinchar el balón en la válvula estenótica, se provoca el desgarro de las comisuras fusionadas y la fractura de las áreas calcificadas. Esto da lugar a una disminución del gradiente transvalvular del 50-60%, un aumento del gasto cardiaco y del área mitral  $\geq 2$  cm<sup>2</sup>.

Entre sus complicaciones destaca la regurgitación mitral, que se presenta o aumenta en un grado en el 30-40% de los pacientes. Asimismo pueden observarse defectos en el septo interauricular secundarios al acceso transeptal de la aurícula izquierda, y que pueden ocasionar un shunt izquierda-derecha en el 10-25% de los casos, aunque su intensidad decrece a los 6 meses.<sup>25</sup>

## **IV.2 INSUFICIENCIA MITRAL<sup>22</sup>**

### **IV.2.1 Etiología:**

Aproximadamente un tercio de los casos de insuficiencia mitral (IM) importante se deben a una cardiopatía reumática crónica. La IM reumática pura o predominante es más frecuente en varones. La IM puede

aparecer también como lesión congénita. Otras causas de IM son: fibrosis del músculo papilar secundario a infarto agudo de miocardio, aneurismas de la base del músculo papilar, o agrandamiento del ventrículo izquierdo por cualquier causa.

#### **IV.2.2 Fisiopatología:**

Con independencia de la etiología, la IM significativa tiende a ser progresiva ya que el agrandamiento de la aurícula izquierda produce tensión en la valva posterior, separándola del orificio y agravando la disfunción ventricular. De la misma forma, la dilatación del ventrículo izquierdo aumenta la insuficiencia, que a su vez agranda aún más la aurícula y ventrículo izquierdos, resultando un círculo vicioso.

En los pacientes con IM, se puede considerar que el orificio mitral insuficiente está conectado en paralelo con el orificio aórtico y, por lo tanto, está disminuida la resistencia al vaciado del ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo es descomprimido por la aurícula izquierda durante la eyección y, con la reducción del tamaño del ventrículo existe una rápida disminución de la tensión ventricular izquierda, es decir, una disminución de la poscarga del ventrículo izquierdo. La compensación inicial de la IM consiste en un vaciamiento sistólico más completo del ventrículo izquierdo. Sin embargo, a medida

que aumenta la gravedad de la IM, tiene lugar un progresivo incremento del volumen telediastólico y la función ventricular se deteriora.

#### **IV.2.3 Clínica:**

Sólo un porcentaje de los pacientes con IM crónica sufre una disminución de la reserva cardíaca, pero aquéllos que presentan síntomas se quejan de fatiga intensa, disnea de esfuerzo y ortopnea. Los síntomas de congestión pulmonar tienden a ser menos episódicos que los de la EM y el edema agudo de pulmón es raro. La insuficiencia cardíaca derecha con congestión hepática dolorosa, edemas maleolares, dilatación de las venas del cuello, ascitis e insuficiencia tricuspídea puede darse en pacientes con IM y enfermedad vascular pulmonar asociada a hipertensión pulmonar marcada. En los pacientes con IM aguda grave, es frecuente la insuficiencia ventricular izquierda con edema agudo de pulmón y colapso cardiovascular.

#### **IV.3 ESTENOSIS AORTICA<sup>22</sup>**

La estenosis aórtica (EA) aparece aproximadamente en una cuarta parte de los pacientes con cardiopatía valvular crónica. Cerca del 80% de los adultos con EA sintomática son varones.

#### **IV.3.1 Etiología:**

La EA puede ser congénita o secundaria a inflamación reumática de la válvula aórtica, o a una calcificación degenerativa de las valvas de causa desconocida. La EA debe diferenciarse de otras causas de obstrucción del tracto de salida ventricular, como son la miocardiopatía hipertrófica, la EA subvalvular y la EA supravalvular.

#### **IV.3.2 Fisiopatología:**

La alteración hemodinámica principal es la obstrucción de la vía de salida del ventrículo izquierdo, lo que produce un gradiente de presión sistólico entre el ventrículo y la aorta. La obstrucción puede estar presente desde el nacimiento o aumentar gradualmente a lo largo de muchos años, con lo que el gasto cardíaco se mantiene debido al desarrollo de hipertrofia ventricular. Este es un mecanismo compensador útil ya que reduce la sobrecarga sistólica sobre cada segmento de miocardio. Puede existir un gran gradiente de presión transvalvular durante muchos años sin reducción del gasto cardíaco, dilatación ventricular ni desarrollo de síntomas.

Aunque en la mayoría de los pacientes con EA importante el gasto cardíaco en reposo está dentro de los límites normales, éste puede no aumentar adecuadamente durante el ejercicio.

### **IV.3.3 Clínica:**

La EA rara vez tiene repercusión clínica o hemodinámica hasta que el orificio valvular se ha estrechado hasta un tercio de su tamaño normal. De hecho, puede existir durante años una EA grave sin que aparezca ningún síntoma.

Los tres síntomas cardinales de la EA son la disnea de esfuerzo (debido al aumento de presión telediastólica del corazón izquierdo que eleva la presión capilar pulmonar), la angina de pecho (por desequilibrio entre el aumento de las necesidades de oxígeno en el miocardio y la disponibilidad del mismo) y el síncope durante el esfuerzo.

## **IV.4 INSUFICIENCIA AORTICA<sup>22</sup>**

### **IV.4.1 Etiología:**

Aproximadamente las tres cuartas partes de los pacientes con insuficiencia aórtica (IA) pura o predominante son varones; sin embargo predominan las mujeres cuando existe una valvulopatía mitral asociada. Además de la etiología reumática, más frecuente cuando se asocia a otra valvulopatía de origen reumático, existen diversas enfermedades y alteraciones congénitas que pueden dar lugar a una IA (Síndrome de Marfan).

#### **IV.4.2 Fisiopatología:**

En los pacientes con IA existe un aumento del volumen sistólico total en el ventrículo izquierdo, suma del volumen sistólico anterógrado efectivo y del volumen que refluye al ventrículo. Sin embargo, el incremento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (aumento de la precarga) constituye la principal compensación hemodinámica de la IA. A medida que se deteriora la función del ventrículo izquierdo, disminuyen la fracción de eyección y el volumen sistólico anterógrado.

#### **IV.4.3 Clínica:**

La IA crónica grave produce síntomas de insuficiencia cardíaca grave asociados con frecuencia a episodios anginosos.



## V. INSUFICIENCIA CARDIACA. RESPUESTA NEUROHORMONAL

### V.1 INTRODUCCION

A medida que disminuye el gasto cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, se activan una serie de sistemas neurohormonales con el fin de mantener la homeostasis circulatoria y controlar la presión arterial.<sup>27</sup>

Estos sistemas neurohormonales incluyen factores vasoconstrictores (catecolaminas, angiotensina-II y vasopresina) que actúan incrementando la presión arterial sistémica y expandiendo el volumen intravascular. Por otro lado existen sustancias vasodilatadoras (prostaglandinas y factor natriurético auricular) que limitan los efectos presores, antinatriuréticos y antidiuréticos de los sistemas vasoconstrictores.<sup>28,29</sup>

Aunque en un principio se interpretó que estos cambios neurohormonales constituían una respuesta compensatoria beneficiosa, en estos últimos años se ha comprobado que si bien la activación de estos mecanismos renales, neurológicos y endocrinos contribuye al mantenimiento de la presión arterial, por otra parte es responsable de muchos de los síntomas que aquejan los pacientes con insuficiencia cardíaca, siendo además un factor pronóstico de la mortalidad de estos pacientes.<sup>30</sup>

Cuando la ICC progresa en severidad, los sistemas vasoconstrictores juegan un papel dominante, quizá porque los mecanismos vasodilatador y natriurético endógenos están limitados en su capacidad de contraregulación. Ello puede explicar porqué estos pacientes requieren un tratamiento adicional con diuréticos y vasodilatadores para mantener una estabilidad clínica y hemodinámica.<sup>28</sup>

Las anomalías hemodinámicas y metabólicas observadas en la ICC son, en parte, resultado del complejo equilibrio de estas fuerzas neurohormonales que regulan el flujo sanguíneo regional así como el balance de agua y sal.

## **V.2 SISTEMAS VASOCONSTRICTORES**

### **V.2.1 CATECOLAMINAS**

Muchos investigadores han confirmado la observación original de Chidsey y cols.<sup>31</sup> de que los pacientes con ICC presentan unos niveles plasmáticos de noradrenalina (NA) muy elevados.<sup>32</sup> Así, Anand, Ferrari y cols.<sup>33</sup> hallaron unos niveles plasmáticos de noradrenalina elevados (una media de seis veces el valor de los controles) en ocho pacientes con ICC no tratada. Por su parte, Thomas y Marks<sup>34</sup> han demostrado la existencia de una correlación entre los niveles plasmáticos de NA y la clase funcional según la NYHA. Los mayores aumentos de NA plasmática aparecían en pacientes con clase funcional II y III. La elevación de la

concentración plasmática de noradrenalina refleja el grado de actividad de las terminaciones nerviosas adrenérgicas y sugiere que los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una activación de este sistema, tanto en reposo como durante el ejercicio.

Esta activación del sistema simpático se origina en los receptores de presión situados en la pared arterial.<sup>35</sup> Los receptores normalmente emiten impulsos aferentes al sistema nervioso central, que inhiben la activación de dos mecanismos vasoconstrictores: el sistema nervioso simpático y la liberación de vasopresina por la hipófisis. Cuando disminuye la presión arterial, los receptores arteriales dejan de emitir los impulsos aferentes con lo que disminuye la inhibición tónica central y se activan el sistema simpático y la secreción neurohormonal.<sup>36</sup>

El aumento de la actividad simpática provoca taquicardia, aumento de la contractilidad cardíaca, vasoconstricción sistémica, disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular, y un aumento de la reabsorción tubular de sodio.<sup>37</sup> Todos estos mecanismos van encaminados a mantener la presión arterial.

Todavía se desconoce si la activación del sistema simpático es realmente beneficiosa para el organismo. En la práctica clínica se utilizan los vasodilatadores para mejorar los síntomas de los pacientes con insuficiencia cardíaca; y por otra parte los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos tienen efectos favorables en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, aunque existen dudas sobre

su verdadera utilidad.<sup>38</sup>

Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan alteraciones en la regulación neurohormonal central. En condiciones normales existe un mecanismo de regulación retrógrada entre el sistema simpático, la presión arterial y el volumen intravascular. Un aumento de la actividad simpática tiende a elevar la presión arterial y el volumen intravascular, que a su vez, al actuar sobre los barorreceptores arteriales y auriculares de alta presión reestablecen la inhibición tónica de la actividad neurohormonal y se suspende la activación simpática. Sin embargo, en la ICC, los barorreceptores arteriales y auriculares no son capaces de suprimir la actividad simpática.<sup>39</sup> La causa de esta desensibilización de los barorreceptores no es conocida, pero probablemente sea la responsable del desplazamiento del equilibrio de los mecanismos homeostáticos circulatorios hacia un punto en que dominan los niveles elevados de noradrenalina y, con ello, las fuerzas vasoconstrictoras. La consecuencia sería la atenuación de la capacidad del miocardio para responder a unos niveles permanentemente elevados de catecolaminas exógenas o endógenas.<sup>40</sup>

Parece pues que a largo plazo, los niveles plasmáticos elevados de catecolaminas no resultan eficaces en los pacientes con insuficiencia cardíaca. El incremento de la actividad simpática produce una vasoconstricción excesiva con aumento de la poscarga ventricular. Por otra parte, la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

causa una mayor retención hídrica y un aumento de la precarga ventricular. Todo ello provoca una sobrecarga excesiva para el miocardio que no puede beneficiarse del efecto inotrópico positivo de las catecolaminas.<sup>27</sup>

#### **V.2.2 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA**

Los primeros estudios sobre los niveles plasmáticos de renina y aldosterona en los pacientes con insuficiencia cardíaca ofrecieron resultados confusos. Brown y cols.<sup>41</sup> hallaron un incremento de la renina plasmática en una tercera parte de los pacientes con ICC de diferentes etiologías y que no recibían ningún tratamiento. Sin embargo, Bayliss y cols.<sup>42</sup> y Kubo y cols.<sup>43</sup> han descrito recientemente la presencia de una actividad renina plasmática normal en pacientes con insuficiencia cardíaca leve. Estos resultados están en contraposición con la creencia de que los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan invariablemente una estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>44</sup> Actualmente se acepta que la actividad de la renina plasmática y la concentración de aldosterona están muy influenciadas por el tratamiento diurético.<sup>42</sup>

En una serie de ocho pacientes con insuficiencia cardíaca y edemas,<sup>33</sup> la actividad renina plasmática y la concentración de aldosterona variaron enormemente: tres pacientes tenían valores normales mientras que los otros

cinco presentaron valores muy elevados. Parece pues que sólo algunos pacientes presentan niveles elevados de aldosterona y renina, independientemente de la existencia de retención hídrica.

Watkins y cols.<sup>45</sup> observaron en experimentos realizados en perros, que tras la constricción de la arteria pulmonar o de la vena cava inferior se producía una reducción del gasto cardíaco, de las presiones de llenado cardíacas y de la presión arterial, junto con una elevación de la actividad renina plasmática, angiotensina II, aldosterona y de la reabsorción de agua. Sin embargo la actividad de la renina y la aldosterona retornaron a la normalidad a medida que se reexpandía el volumen plasmático y se normalizaba el volumen de eyección y la presión arterial. Por el contrario, en los animales en que no se normalizó la presión arterial, los niveles plasmáticos de renina y aldosterona permanecieron elevados durante el período de vasoconstricción. Ello parece demostrar la existencia de un mecanismo de retroalimentación entre el volumen plasmático y la actividad de la renina. Así parece probable que la activación de este sistema sea transitoria y esté en relación con las diferentes fases de la insuficiencia cardíaca.<sup>36</sup>

Se ha sugerido que existe un incremento de la actividad de la renina y la angiotensina-II plasmáticas durante los primeros estadios de la insuficiencia cardíaca. Si se trata de una insuficiencia cardíaca leve, estos valores tienden a normalizarse a medida que mejoran las

cinco presentaron valores muy elevados. Parece pues que sólo algunos pacientes presentan niveles elevados de aldosterona y renina, independientemente de la existencia de retención hídrica.

Watkins y cols.<sup>45</sup> observaron en experimentos realizados en perros, que tras la constricción de la arteria pulmonar o de la vena cava inferior se producía una reducción del gasto cardíaco, de las presiones de llenado cardíacas y de la presión arterial, junto con una elevación de la actividad renina plasmática, angiotensina II, aldosterona y de la reabsorción de agua. Sin embargo la actividad de la renina y la aldosterona retornaron a la normalidad a medida que se reexpandía el volumen plasmático y se normalizaba el volumen de eyección y la presión arterial. Por el contrario, en los animales en que no se normalizó la presión arterial, los niveles plasmáticos de renina y aldosterona permanecieron elevados durante el período de vasoconstricción. Ello parece demostrar la existencia de un mecanismo de retroalimentación entre el volumen plasmático y la actividad de la renina. Así parece probable que la activación de este sistema sea transitoria y esté en relación con las diferentes fases de la insuficiencia cardíaca.<sup>36</sup>

Se ha sugerido que existe un incremento de la actividad de la renina y la angiotensina-II plasmáticas durante los primeros estadios de la insuficiencia cardíaca. Si se trata de una insuficiencia cardíaca leve, estos valores tienden a normalizarse a medida que mejoran las

alteraciones hemodinámicas. En los casos de insuficiencia cardíaca grave este sistema permanecería activado.

Por otro lado, se ha demostrado un incremento de la actividad del sistema renina-angiotensina tisular en el riñón y corazón en la insuficiencia cardíaca compensada, mientras que la actividad renina-angiotensina plasmática es normal. Tal como refleja la Figura 4, el sistema renina-angiotensina plasmático colaboraría en el mantenimiento de la homeostasis circulatoria durante la descompensación aguda cardíaca, mientras que los cambios en el sistema renina-angiotensina tisular contribuirían en las respuestas homeostáticas durante el trastorno crónico mantenido de la función cardíaca.<sup>46</sup>

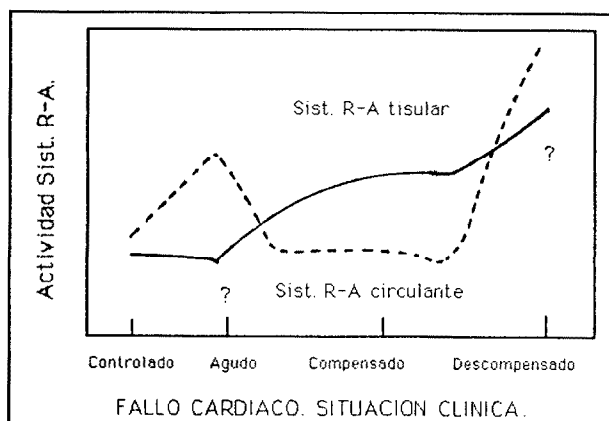


Figura 4. Contribución relativa del sistema renina angiotensina tisular y circulante durante la historia natural de la insuficiencia cardíaca.

La secreción de renina por las células yuxta-glomerulares depende principalmente de las variaciones del gasto cardíaco y de su repercusión sobre el flujo sanguíneo renal y la presión de perfusión renal.<sup>47,61</sup> La secreción de renina depende también de las variaciones de la concen-



tración de sodio en la mácula densa.<sup>61</sup> Finalmente, el estímulo adrenérgico aumenta la respuesta del sistema renina-angiotensina.

El resultado final de la estimulación de la actividad renina plasmática es un aumento en la concentración de angiotensina-II, que además de estimular la secreción de aldosterona, da lugar a otros efectos en el contexto de la insuficiencia cardíaca. La angiotensina-II actúa sobre las arteriolas eferentes para aumentar la presión de filtración glomerular, es un potente vasoconstrictor, potencia la transmisión neuroefectora y activa la sensación de sed.<sup>27,48</sup> También se ha señalado que la angiotensina-II podría reducir directamente la sensibilidad de los barorreceptores situados en las aurículas.<sup>39</sup>

La estimulación del sistema renina-angiotensina por un descenso de la presión arterial da lugar a una retención de agua. Esto debe interpretarse como un mecanismo beneficioso destinado a aumentar el volumen de llenado ventricular y el gasto cardíaco. Sin embargo algunas observaciones parecen indicar lo contrario. En primer lugar, llama la atención el notable efecto terapéutico de los diuréticos en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, numerosos estudios han señalado el efecto beneficioso a largo plazo, de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en estos pacientes,<sup>49,50</sup> que no se debe únicamente a una acción vasodilatadora si no también a la inhibición de la acción facilitadora de la angiotensina-II sobre la noradrenalina.<sup>39</sup> En resumen, al igual que con las

catecolaminas, parece que los enfermos con ICC mejoran a medida que se contrarrestan los efectos del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

### V.2.3 VASOPRESINA

Existe la creencia general de que los niveles plasmáticos de vasopresina (AVP) están elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca severa en proporción directa a la severidad clínica y hemodinámica del fallo cardíaco.<sup>30</sup> Sin embargo, en varias series de pacientes con ICC<sup>33,51</sup> no se han observado diferencias en los niveles plasmáticos de AVP entre estos pacientes y el grupo control.

Los pacientes con ICC suelen presentar hiponatremia y por lo tanto hipoosmolaridad<sup>52,53</sup> por lo que lógicamente no existe ningún estímulo osmótico que provoque la liberación de vasopresina. No obstante, no puede excluirse la presencia de estímulos no osmóticos que operen a través de los barorreceptores y provoquen una secreción de vasopresina por la hipófisis. Por otro lado, la distensión de la aurícula debería inhibir la secreción de esta hormona, pero como se ha señalado anteriormente, los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una alteración de los reflejos de origen auricular. De todos modos, aunque los pacientes con ICC no exhiben valores anormalmente altos de vasopresina, sus niveles suelen ser

más elevados que los que correspondería en función de la osmolaridad plasmática detectada.

#### V.2.4 ENDOTELINA

La endotelina es un péptido recientemente aislado en el endotelio por Yanagisawa y cols.<sup>54</sup> Su configuración molecular consta de 21 aminoácidos con dos puentes disulfuro. La endotelina es la sustancia presora más activa descubierta hasta la actualidad, y su efecto vasoconstrictor es particularmente pronunciado a nivel de la vasculatura renal. Trabajos recientes indican un aumento de dos a tres veces en la concentración plasmática de endotelina en modelos animales de insuficiencia cardíaca.<sup>55</sup> Asimismo, Cody y cols.<sup>56</sup> han descrito que los niveles plasmáticos de endotelina se hallan notablemente elevados en pacientes afectos de ICC comparado con sujetos normales. Se ha observado asimismo una correlación intensa y específica de la endotelina-I con los niveles de presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, no ha podido precisarse si el aumento de endotelina plasmática representa un marcador biológico de la hipertensión pulmonar en la insuficiencia cardíaca, o si la endotelina contribuye a la fisiopatología de este fenómeno con un mecanismo específico de vasoconstricción pulmonar.

Aunque se ha descrito un aumento en los niveles

plasmáticos de endotelina y factor natriurético auricular (FNA) en pacientes con insuficiencia cardíaca,<sup>57</sup> no se halló ninguna correlación entre estos dos péptidos. Resultados similares parecen indicar que tanto el FNA como su segundo mensajero, el GMPc, no intervienen en la regulación de endotelina en pacientes con insuficiencia cardíaca.<sup>58</sup> Sin embargo, a nivel experimental se ha descrito un antagonista del FNA y la endotelina.<sup>59,60</sup>

### **V.3 SISTEMAS VASODILATADORES**

#### **V.3.1 FACTOR NATRIURETICO AURICULAR**

##### **V.3.1.A INTRODUCCION**

En 1981 de Bold y cols.<sup>62</sup> describieron un efecto diurético y natriurético así como un descenso de la presión arterial y aumento del hematocrito, tras inyectar en ratas un homogeneizado de aurícula de rata. El descubrimiento de este "factor natriurético auricular" (FNA) fué anticipado por una serie de observaciones previas. Así, Kisch<sup>63</sup> describió en 1956 la presencia de gránulos en cardiocitos auriculares de conejillos de indias. En 1964 Jamieson y Palade<sup>64</sup> demostraron que estos gránulos eran específicos y diferentes de otras organelas celulares como los lisosomas; y que se hallaban presentes en las aurículas de todas las

especies de mamíferos estudiadas. Bencosme y Berger<sup>65</sup> publicaron en 1971 que estos gránulos se encontraban también en los cardiocitos ventriculares de varios vertebrados no mamíferos, como anfibios, reptiles y pájaros. Marie y cols.<sup>66</sup> en 1976 describieron la mayor presencia de gránulos en aurícula derecha con respecto a la izquierda, y que el grado de granulación en los cardiocitos auriculares variaba en relación a la ingesta de agua y sodio. Así, la restricción de agua y sal provocaba un aumento en el número de gránulos, mientras que una sobrecarga salina daba lugar a una disminución de estos gránulos.

Cantin y cols. demostraron el contenido proteico de estos gránulos mediante técnicas de citoquímica<sup>67</sup> y excluyeron la presencia de catecolaminas así como de renina.

Tras el crucial experimento de de Bold, hemos asistido a un rápido progreso a fin de averiguar la estructura y propiedades funcionales de esta nueva sustancia peptídica, que produce no sólo un efecto diurético y natriurético, sino que además inhibe la liberación de renina, aldosterona y vasopresina; provoca la dilatación del músculo liso vascular y probablemente la salida de fluidos desde el compartimento intravascular al extravascular.<sup>13,68-72</sup> El FNA tiene asimismo varias acciones a nivel del sistema nervioso central, lo que sugiere su potencial importancia en la regulación del volumen de fluidos y la presión arterial.

Estos descubrimientos han conducido a un renovado

interés en el papel de las aurículas cardíacas en la regulación de la homeostasis circulatoria. El antiguo concepto de que la aurícula constituía un importante órgano sensorio de carácter aferente en la regulación del volumen intravascular, tenía su origen en experimentos en los que se demostraba que la distensión mecánica de la aurícula inducía una diuresis y natriuresis junto con la supresión de renina, aldosterona y vasopresina.<sup>73,74</sup>

#### **V.3.1.B ESTRUCTURA Y BIOSINTESIS**

García y cols.<sup>75</sup> demostraron que la actividad diurética y natriurética de los derivados auriculares de rata se localizaba en los gránulos específicos auriculares. La purificación inicial demostró la naturaleza peptídica de esta sustancia.<sup>76</sup>

El FNA se sintetiza en forma de un precursor (prepro FNA) que consta de 151 aminoácidos, con un péptido de señalización de 25 aminoácidos.<sup>68</sup> La principal forma de almacenamiento en los gránulos auriculares es un propéptido de 126 aminoácidos (FNA 1-126).<sup>71</sup> La secuencia de nucleótidos del gen así como del ARN mensajero que codifica para el pro-FNA han sido determinados mediante técnicas de DNA recombinante.<sup>77</sup>

Se ha observado que la deprivación de agua disminuye los niveles de ARN mensajero auricular, mientras que la sobrecarga de sal los aumenta. Sin embargo los gránulos auriculares y los niveles de FNA auriculares parecen variar

en dirección opuesta, sugiriendo que los depósitos auriculares de FNA se hallan determinados reciprocamente por la tasa de liberación más que por la tasa de biosíntesis.<sup>77</sup>

La principal sustancia activa liberada al torrente sanguíneo es un péptido C-terminal de 28 aminoácidos (FNA 99-126) según se observa en la Figura 5. Se han detectado niveles notablemente inferiores tanto de FNA-RNA mensajero como de FNA inmunorreactivo en ventrículos cardíacos, hipotálamo y otras regiones cerebrales,<sup>78</sup> y pulmón.- También se ha identificado en el plasma el fragmento N-terminal (FNA 1-98) resultante de la escisión del propéptido de FNA (FNA 1-126).<sup>79</sup>

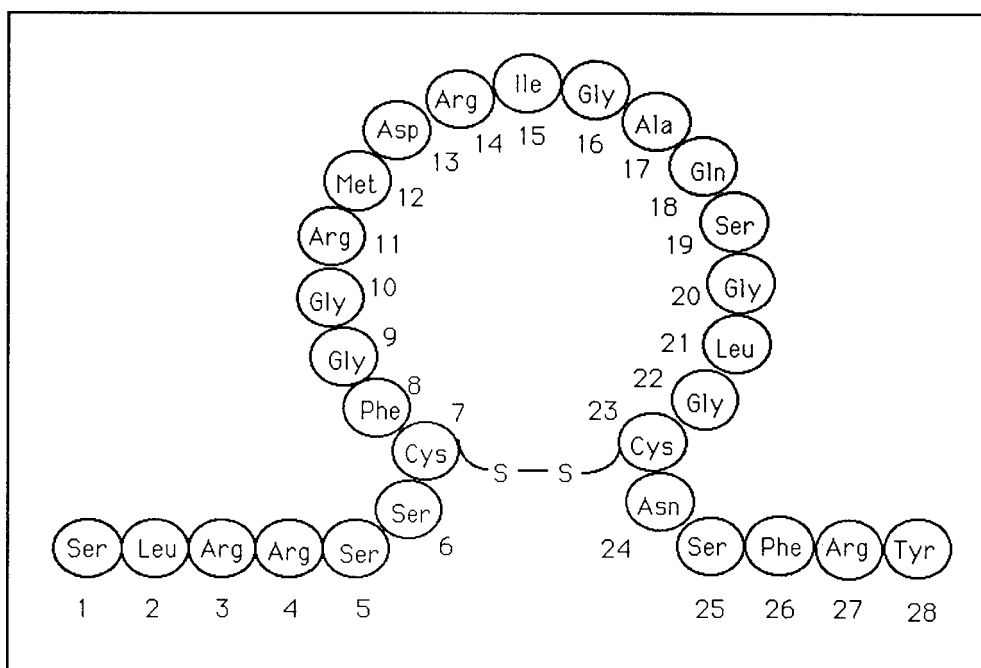


Figura 5. Esquema de la estructura molecular y secuencia de aminoácidos del FNA. El puente disulfuro entre los aminoácidos en posiciones 7 y 23 confiere a la molécula su forma activa.

Trabajos recientes han demostrado la existencia de otra serie de péptidos estructuralmente homogéneos en el cerebro porcino (Péptido Natriurético Cerebral), con una actividad biológica parecida, pero que derivan claramente de un gen distinto.<sup>80</sup>

Se ha descrito la existencia de una tercera serie de péptidos natriuréticos (Péptido Natriurético-C, PNC).<sup>81</sup> Se trata de un péptido de 22 aminoácidos con un alto grado de similitud respecto al FNA. Se ha localizado en el sistema nervioso central, riñón, intestino<sup>82</sup> y endotelio.<sup>83</sup> La administración exógena del PNC da lugar a un descenso de la presión arterial, sin observarse ningún efecto diurético ni natriurético.<sup>84</sup>

#### **V.3.1.C REGULACION DE LA SECRECION**

El principal estímulo para la secreción de FNA por el corazón es un aumento en el estiramiento o tensión de la pared auricular.<sup>85-87</sup> Este mecanismo es probablemente el responsable del incremento de FNA plasmático provocado por distintas maniobras experimentales como son el estiramiento mecánico de la aurícula,<sup>88</sup> o por incrementos del volumen de sangre en el circuito central inducido por una expansión aguda de volumen.

En el hombre se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de FNA tras varios estímulos fisiológicos, que tienen en común un aumento del retorno venoso.<sup>89</sup> Así, la expansión aguda de volumen mediante la



infusión de suero salino da lugar a un aumento rápido e intenso de FNA en individuos sanos.<sup>90-92</sup> Las variaciones en los niveles plasmáticos de FNA se correlacionan de manera significativa con los cambios de presión en aurícula derecha.<sup>90</sup> Esto corrobora la hipótesis, demostrada previamente en animales, de que la distensión auricular es uno de los principales estímulos para la liberación de FNA.

Una ingesta rica en sodio durante 3 días aumenta los niveles plasmáticos de FNA en sujetos sanos; y este incremento se correlaciona con la excreción urinaria de sodio.<sup>93</sup> Dado que la sobrecarga salina aumenta el volumen plasmático, podemos suponer que el retorno venoso y la presión auricular derecha se hallan asimismo elevadas.

Es conocido que la presión auricular y la excreción de sodio varían en función de la posición del cuerpo. Maniobras como la posición de decúbito con las piernas levantadas, la posición de Trendelenbourg o el paso de la posición ortostática al decúbito supino conducen a un aumento de los valores de presión de aurícula izquierda y derecha;<sup>94</sup> y de los niveles plasmáticos de FNA.<sup>93-96</sup> Este hecho sugiere que el FNA juega un papel la regulación minuto a minuto del volumen plasmático.

La inmersión en agua a 37° con la cabeza fuera, provoca un aumento del volumen sanguíneo central y de la presión venosa central (debido al paso de sangre desde la periferia) y se acompaña de un aumento de la diuresis y natriuresis. Estudios realizados en individuos sanos han demostrado que la inmersión en agua con la cabeza fuera

provoca un aumento significativo de los niveles plasmáticos de FNA de modo paralelo a la natriuresis observada.<sup>97-99</sup> Estos hallazgos sugieren una vez más que la liberación plasmática de FNA responde a incrementos en el retorno venoso y la distensión auricular.

Otra maniobra que provoca un aumento en los niveles plasmáticos de FNA es el ejercicio físico.<sup>100-103</sup> Este aumento se correlaciona con la elevación de la presión arterial y frecuencia cardiaca; y probablemente está en relación con el incremento del volumen plasmático central registrado.<sup>101</sup>

Es probable que esta relación entre el volumen plasmático central y los niveles de FNA, justifique el hallazgo de concentraciones elevadas de este péptido en varias condiciones patológicas.

La liberación de FNA proveniente de la aurícula derecha o izquierda, tiene lugar a través del seno coronario.<sup>104-106</sup> Sin embargo parece existir una distinta regulación de la secreción de FNA por las dos aurículas. Así una sobrecarga cardíaca de presión favorecería la secreción a través de aurícula izquierda; mientras que una sobrecarga de volumen puede estimular la secreción a través de la aurícula derecha.<sup>89</sup>

#### **V.3.1.D RECEPTORES Y ACCIONES CELULARES**

Distintos autores han demostrado que el FNA aumenta los niveles de guanosín monofosfato cíclico (GMPC) en

varios tejidos.<sup>107-108</sup> Este efecto se debe a la activación de la forma particulada de la guanilato-ciclasa (ligada a la membrana). Uno de los tejidos más ricos en esta enzima es el glomérulo. La guanilato-ciclasa particulada es distinta a la forma soluble o citosólica, presente en el músculo liso vascular y estimulada por el óxido nítrico y por los factores relajantes derivados del endotelio. El FNA es la única hormona conocida que activa esta forma de guanilato-ciclasa ligada a la membrana, de modo que el nivel de GMPC en plasma o en orina constituye un buen marcador de la actividad periférica del FNA.<sup>109</sup> El GMPC constituye con toda probabilidad el segundo mensajero en la mediación de la acción del FNA.

El FNA inhibe la actividad adenilato-ciclasa basal y estimulada en varios tejidos, entre los que se incluyen la aorta, arterias mesentéricas y renales, hipófisis anterior y posterior, glomérulos y zona glomerulosa adrenal.<sup>110</sup>

Se han identificado dos clases principales de receptores para el FNA, con pesos moleculares de 130.000 y 60.000 daltons.<sup>111</sup> El receptor de 130 kDa es una proteína asociada a la membrana celular con una alta afinidad para el FNA. La interacción del FNA con este receptor activa la guanilato-ciclasa particulada. La activación de este receptor probablemente explique la mayoría de las acciones biológicas del FNA.

Existe un segundo receptor para el FNA que coincidiría con la proteína de 65 kDa. No se ha identificado ningún segundo mensajero para este receptor, y no existen

evidencias de que su unión con el FNA medie efecto biológico alguno.<sup>112</sup> Se ha sugerido que la activación de este receptor de alta afinidad da lugar al almacenamiento o aclaramiento del FNA circulante, dada la abundancia con que se ha identificado en las células endoteliales. Recientemente se ha descrito la presencia de este receptor en el sistema nervioso central, y no se descarta que pueda mediar acciones del péptido natriurético-C.<sup>113</sup>

Mediante técnicas de autorradiografía se han identificado receptores para FNA en tejidos periféricos. Así, a nivel renal, se han localizado receptores en los vasos corticales renales, y particularmente en los glomérulos; a nivel de los *vasa recta*, y de los túbulos colectores.<sup>114</sup> En la corteza adrenal se han identificado receptores en la zona glomerulosa, y en un número mucho más escaso en las células de almacenamiento de catecolaminas en la médula adrenal. A nivel vascular se ha descrito la presencia de receptores en aorta<sup>115</sup> y en las arterias mesentérica y renal.<sup>116</sup>

Otros territorios en los que se han identificado receptores para el FNA son los vasos hepáticos; el endotelio y células musculares lisas de arterias, arteriolas, venas y vénulas pulmonares. En el tracto digestivo los receptores se hallan en la base del epitelio columnar de los *villi* del duodeno, yeyuno e íleon. A nivel del sistema nervioso central, los receptores para FNA se han localizado en el órgano subfornical, eminencia media, area postrema y núcleo del tracto solitario.

### V.3.1.E ACLARAMIENTO DEL FNA CIRCULANTE

La vida media del FNA, administrado por vía intravenosa, es de 2 a 4 min. en animales y en humanos.<sup>117-119</sup> Una vez en el torrente circulatorio, el péptido puede ser eliminado de distinto modo: captación por los tejidos diana y degradación intracelular, inactivación por proteasas séricas o por el hígado, o excreción por los riñones. Recientemente se ha descrito la enzima que provoca la lisis del péptido a nivel de Cys-7, y que es una encefalinasa o endopeptidasa neutral EC 24.11.

Tras incubar FNA con homogeneizados de distintos tejidos, Tang y cols.<sup>120</sup> establecieron un orden en cuanto a potencia en la degradación de esta hormona: riñón > hígado > pulmón > plasma > corazón.

Se han encontrado resultados similares *in vivo*.<sup>121</sup> Así, el porcentaje de extracción de FNA tras su paso por el riñón es del 35%, y del 30% a su paso por el hígado. Más controvertida parece la degradación pulmonar de FNA. Mientras unos autores han hallado la existencia de degradación pulmonar de FNA,<sup>121</sup> que alcanza hasta el 24% de su concentración plasmática, Crozier y cols.<sup>122</sup> no encuentran degradación pulmonar de FNA. La metodología utilizada en este trabajo es discutible, dado que no se mide la concentración de FNA en venas pulmonares sino en aorta.

### V.3.1.F ACCIONES BIOLÓGICAS

#### **\* Efecto sobre la función renal.**

La administración de FNA causa una marcada diuresis y natriuresis.<sup>123</sup> Aunque el mecanismo de la natriuresis inducida por FNA es complejo, probablemente resulte de la combinación de cambios hemodinámicos renales y efectos tanto directos como indirectos sobre la reabsorción tubular de sodio.

La infusión de FNA aumenta la tasa de filtración glomerular, debido probablemente a un incremento en la presión hidráulica capilar glomerular. Esta elevación de la presión glomerular se debe a un aumento de las resistencias en la arteriola eferente combinado con una dilatación en la arteriola aferente.<sup>124</sup> No puede excluirse, por otra parte, que el FNA pueda inhibir la reabsorción de sodio en el túbulo proximal en nefronas medulares. Sin embargo, quizá el factor determinante de la acción natriurética del FNA es el mantenimiento de la perfusión renal dentro de los límites normales.<sup>125</sup>

#### **\* Efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.**

**\*\* Inhibición de la secreción de renina.** El FNA inhibe la secreción de renina tanto en animales de experimentación como en humanos.<sup>126,127</sup> Uno de los mecanismos implicados en esta acción inhibitoria tiene lugar a través

de la estimulación de la guanilato-ciclasa y del aumento de los niveles citosólicos de GMPC.<sup>128</sup> Asimismo se ha observado que la secreción de renina estaría en función de la cantidad de solutos que llegan a la macula densa.<sup>129,130</sup>

#### **\*\* Inhibición de la producción de aldosterona.**

El FNA inhibe la producción *in vitro* de aldosterona basal y estimulada por agonistas, en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal. Asimismo provoca un descenso en los niveles de aldosterona plasmática tanto en animales de experimentación como en humanos.<sup>127,131</sup> El FNA disminuye de manera especial la producción de aldosterona estimulada por angiotensina II tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>132,133</sup> El mecanismo de acción del FNA sobre el tejido adrenal no se halla bien precisado, aunque podría deberse, en parte, a la inhibición del FNA sobre la adenilato-ciclasa.

#### **\*\* Antagonismo de la acción de la Angiotensina-II**

Además de inhibir la secreción de aldosterona inducida por la angiotensina-II, el FNA antagoniza el efecto vasoconstrictor producido por la esta hormona tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>134,135</sup> Además, la administración de FNA en el sistema nervioso central inhibe tanto la sensación de sed, como la liberación de vasopresina y de ACTH estimuladas por la angiotensina-II. Estas acciones, junto con la capacidad de inhibir la liberación de renina, sugieren que el antagonismo sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona representa uno de los principales

efectos de la acción del FNA.<sup>13</sup>

**\* Efecto sobre el músculo liso vascular.**

El FNA tiene propiedades vasorrelajantes sobre vasos sanguíneos contraídos previamente por distintos agonistas de naturaleza hormonal y no hormonal.<sup>134,136</sup> Su mecanismo de acción se produce al estimular la formación de GMPC. Este efecto se observa a nivel de varios árboles vasculares, pero de modo más notable en la vasculatura renal.<sup>137,138</sup>

**\* Efectos sobre la compartimentalización de fluidos**

En su experimento original, de Bold y cols.<sup>62</sup> describieron que la administración de extractos auriculares provocaba un aumento del hematocrito, un efecto que atribuyeron a la diuresis observada. Trabajos posteriores han puesto de manifiesto que el FNA da lugar a un aumento tanto del hematocrito como de la concentración de proteínas séricas en una medida superior a la esperada en base al efecto diurético.<sup>123,126</sup> Este fenómeno, junto a una disminución del volumen plasmático, se observa también en ratas con nefrectomía bilateral, lo que sugiere que el FNA induce un paso de fluidos desde el compartimento intravascular al extravascular.<sup>139</sup> Esta extravasación de líquidos se debe probablemente a un aumento en la permeabilidad capilar.<sup>140</sup>



### **\* Efectos hemodinámicos sistémicos**

Richards y cols.<sup>141</sup> publicaron que la infusión en voluntarios sanos de 100  $\mu\text{g}$  de FNA en forma de bolus, producía una disminución de la presión arterial, así como un aumento de la frecuencia cardiaca, de la diuresis y natriuresis. Este efecto hipotensor del FNA ha sido confirmado por otros autores mediante una infusión mantenida de 70-200  $\text{ng}/\text{kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$  de FNA, y con la administración de 50-100  $\mu\text{g}$  en forma de bolus.<sup>142</sup>

### **\* Efectos sobre el sistema nervioso central**

El FNA se ha localizado en neuronas del hipotálamo y otras regiones cerebrales como la porción anteroventral del tercer ventrículo. Esta distribución sugiere un papel potencial del FNA como neurotransmisor o péptido neuromodulador involucrado en el control central del balance de fluidos y de la presión arterial.<sup>78,143</sup>

### **\*\* Liberación de vasopresina**

Se ha observado que la administración sistémica de dosis elevadas de FNA, inhibe la liberación de vasopresina previamente estimulada por una hemorragia o deshidratación<sup>144</sup> Por otra parte, la inyección de FNA en el tercer ventrículo cerebral inhibe la secreción de vasopresina estimulada por angiotensina-II.<sup>145</sup>

### V.3.1.G PAPEL FISIOLÓGICO DEL FNA

La definición del lugar exacto que ocupa el FNA en la fisiología de la regulación hidroelectrolítica se ha visto dificultada por la falta de antagonistas específicos de los receptores. Recientemente se ha aislado un polisacárido de origen microbiano (HS-142-1)<sup>146</sup> que inhibe de manera selectiva y competitiva la unión del FNA con su receptor. Este antagonista no peptídico del receptor funcional del FNA, será útil para estudiar la participación de esta hormona en enfermedades como la hipertensión arterial,<sup>147</sup> la ICC o la cirrosis hepática.

A pesar de todo, existen evidencias acerca de la contribución del FNA en la respuesta fisiológica a que da lugar la distensión auricular, y a su implicación en la regulación del volumen intravascular, al menos a corto plazo.

La infusión de FNA mimetiza las respuestas observadas tras la distensión auricular, como son el aumento de la diuresis y de la natriuresis; la supresión de la liberación de renina, aldosterona y vasopresina. Se ha observado asimismo que la respuesta de FNA endógeno tras la expansión del volumen plasmático central se relaciona de modo temporal con las respuestas renales y hormonales citadas previamente.<sup>148</sup>

En resumen, podemos considerar que el factor natriurético auricular es una hormona. La secreción tiene lugar principalmente en el corazón, y responde a estímulos de tipo físico como son el aumento de presión y estiramiento de las aurículas. Tras su salida al torrente sanguíneo, se liga a receptores específicos y estimula la síntesis de su segundo mensajero (GMPC). A través de este nucleótido da lugar a una serie de efectos biológicos como son el aumento de la diuresis y natriuresis, vasodilatación e inhibición de la secreción de aldosterona.

#### V.3.1.H FISIOPATOLOGIA DEL FNA

##### \* Insuficiencia cardíaca congestiva.

Se ha detectado FNA inmunorreactivo (FNAi) y ARN mensajero (ARNm) en las aurículas de ratas con ICC, y su concentración es el doble en la aurícula derecha que en la aurícula izquierda. También se ha hallado el gen que codifica para el FNA en ambos ventrículos y en el tabique interventricular,<sup>149</sup> aunque en mucha menor proporción (100 a 150 veces menor).<sup>150</sup> La cuantificación del ARNm de FNA en los ventrículos, nos da una proporción para el ventrículo izquierdo, septo interventricular y ventrículo derecho de 8:3:1 respectivamente.

El estudio del FNA en la insuficiencia cardíaca a nivel experimental se ha llevado a cabo en el modelo de

Hamster con miocardiopatía. Se ha observado que a medida que progresa la insuficiencia cardíaca disminuye el contenido en FNA en el tejido auricular.<sup>151</sup> Sin embargo, los niveles plasmáticos de FNA se elevan de manera significativa en animales con insuficiencia cardíaca de moderada a severa.<sup>152</sup> En este mismo animal se ha observado que la insuficiencia cardíaca da lugar a un aumento de FNA en los ventrículos.<sup>153</sup> Dado que la presión venosa central se halla notablemente elevada en estos animales cuando están en la fase de insuficiencia cardíaca congestiva, el descenso en FNAi en aurículas parece estar relacionado con el aumento de la presión intraauricular, lo que conduce al estiramiento y a un aumento en la secreción de FNA por los cardiocitos auriculares.

A nivel ultraestructural los cardiocitos auriculares de los Hamsters con miocardiopatía muestran una imagen compatible con un estímulo secretorio intenso: un aumento de la cantidad de retículo endoplásmico rugoso, aumento en tamaño del complejo de Golgi y disminución en número y tamaño de los gránulos de secreción.<sup>153</sup>

Varios autores han demostrado aumentos significativos de valores plasmáticos de FNA en pacientes afectados de insuficiencia cardíaca congestiva de modo paralelo a la severidad del fallo cardíaco.<sup>154,155</sup> Los niveles de FNA se correlacionan de manera positiva con la presión y el tamaño de la aurícula derecha y la presión de enclavamiento pulmonar.<sup>155</sup> Se observa además una relación inversa entre

la concentración de FNA en plasma y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.<sup>156</sup> Los niveles plasmáticos de FNA hallados en los pacientes con ICC se encuentran en el rango que produce aumento en la excreción de sodio en sujetos sanos.<sup>127</sup>

La falta de respuesta de los pacientes con insuficiencia cardíaca a los niveles elevados de FNA puede ser debida: 1) a la disminución del flujo sanguíneo renal que habitualmente padecen estos pacientes y que impide la normal actuación del FNA; 2) a la activación de mecanismos presores (sistema simpático) y de retención de sodio (sistema renina-angiotensina-aldosterona) que se hallan estimulados en la insuficiencia cardíaca y cuyos efectos se oponen al del FNA. 3) a la disminución en la densidad de ligandos en los receptores de FNA, que se correlaciona de manera inversa con los niveles plasmáticos de FNA.<sup>157,158</sup>

Por otra parte se ha observado la presencia de FNA en el 61% de muestras de ventrículo izquierdo y en el 30% de muestras de ventrículo derecho, de pacientes afectados de insuficiencia cardíaca obtenidas por biopsia endomiocárdica.<sup>159</sup> A diferencia del corazón sano, se han detectado gránulos de secreción en los miocitos ventriculares. La expresión del FNA sigue un gradiente de endocardio a epicardio semejante al observado en ventrículos fetales.<sup>160</sup> Esta disposición predominante en ventrículo izquierdo sería un reflejo del mayor grado de sobrecarga o estiramiento que sufre esta cavidad y representaría una reexpresión del FNA ventricular en la

vida post-natal. Los pacientes con expresión de FNA en el ventrículo tienen un volumen y presión telediastólicos de ventrículo izquierdo significativamente más elevados que los pacientes que no expresan FNA.

#### **\* Taquiarritmias supraventriculares**

Los niveles plasmáticos de FNA aumentan durante los episodios de fibrilación auricular rápida o de taquicardia supraventricular.<sup>161,162</sup> Parece probable que el aumento de los niveles de FNA contribuya al conocido efecto diurético y natriurético observado durante las taquicardias paroxísticas.

#### **\* Hipertensión arterial experimental.<sup>163</sup>**

Independientemente del mecanismo patogénico de la hipertensión arterial, en todos los modelos de hipertensión experimental investigados hasta la actualidad se observa un aumento en los niveles de FNA plasmático y un contenido de FNA en aurículas igual o disminuido con respecto a los controles, especialmente en la aurícula izquierda.<sup>164</sup> El contenido auricular de FNA parece depender del grado de desarrollo de la hipertensión arterial.

Los niveles elevados de FNA plasmático pueden ser el resultado del incremento de la presión en aurícula izquierda, que conduce a una distensión auricular y

liberación de FNA. La elevación de la presión arterial media se transmite a la aurícula izquierda mediante el aumento de presión telediastólica del ventrículo izquierdo a que da lugar. Los modelos experimentales de HTA que cursan con un incremento de volumen plasmático, tienen un estímulo adicional para facilitar la liberación de FNA. Parece razonable pensar que a causa de su efecto natriurético y hemodinámico, este estímulo en la secreción de FNA en la hipertensión puede ser un mecanismo regulador para prevenir los efectos perjudiciales de los niveles elevados de presión arterial.

#### **\* Hipertensión arterial humana**

Varios grupos han determinado la concentración de FNA en plasma en pacientes hipertensos.<sup>165-169</sup> Sin embargo, únicamente el de Larochelle y cols.<sup>165</sup> y el de Zachariah y cols.<sup>166</sup> han estudiado pacientes con HTA leve con las características estrictamente definidas (hipertensos sin daño orgánico, sin hipertrofia ventricular izquierda, con presión arterial diastólica < 105 mm Hg). Ambos grupos demuestran que no existen diferencias en los niveles de FNA plasmático en pacientes con HTA esencial leve comparados con los controles. Otros grupos han encontrado niveles de FNA plasmático ligeros pero significativamente más altos en pacientes hipertensos respecto a sujetos control. Sin embargo es probable que en este grupo de pacientes se

incluyan hipertensos severos o con algún grado de insuficiencia cardíaca.

Una interpretación de estos resultados propuesta por Genest,<sup>170</sup> es que los pacientes con HTA leve tienen una liberación de FNA disminuida, puesto que varios trabajos han demostrado que los pacientes con hipertensión arterial esencial tienen unas cifras de presión auriculares más elevadas que en los sujetos normales.

#### **\* Cirrosis hepática**

El estudio de los niveles plasmáticos de FNA en los pacientes con cirrosis hepática no ha aportado resultados concluyentes. Mientras algunos autores refieren valores plasmáticos elevados de esta hormona,<sup>171-174</sup> otros autores han hallado en estos pacientes valores normales e incluso inferiores a los controles.<sup>175-178</sup> Una explicación de esta discordancia pudiera ser la presencia de tratamiento diurético en estos pacientes en el momento del estudio, y la distinta ingesta de sodio que recibían.

Ginés y cols.<sup>179</sup> han hallado unos niveles de FNA elevados en pacientes cirróticos con ascitis a los que se suspendió el tratamiento diurético y se administró una dieta de 50 mEq en sodio. Estos niveles plasmáticos de FNA se deberían a un aumento en la liberación cardíaca de la hormona y no a una disminución en la degradación hepática de este péptido.



### **\* Insuficiencia renal.**

Los niveles de FNA se hallan moderadamente elevados en la mayoría de pacientes con insuficiencia renal crónica.<sup>180,181</sup> En los pacientes con insuficiencia renal terminal en programa de hemodiálisis, sus niveles son parecidos a los observados en la insuficiencia cardíaca severa. Ello está probablemente relacionado con la expansión de volumen que sufren estos pacientes, puesto que se constata una importante caída en los valores de FNA plasmático tras la práctica de ultrafiltración o hemodiálisis,<sup>182</sup> paralela a la normalización de los niveles elevados de presión venosa central.

### **\* Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina**

Se observan niveles elevados de FNA plasmático en pacientes con un síndrome de secreción inadecuada de vasopresina.<sup>183</sup> El aumento en FNA plasmático parece depender de la retención de agua, y es particularmente importante durante la fase hiponatémica del síndrome. Este hallazgo sugiere que el incremento de FNA se debe a la expansión de volumen, aunque no puede excluirse la posible contribución de un efecto directo por parte de la vasopresina.

## **\* Enfermedades tiroideas**

Varios autores han demostrado una disminución en los niveles plasmáticos de FNA en pacientes con hipotiroidismo.<sup>184-186</sup> En pacientes con hipertiroidismo se observa una elevación de FNA.<sup>184</sup> La normalización de ambas condiciones mediante tratamiento médico (tiroxina y metamizol respectivamente) se acompaña también de la corrección de los niveles plasmáticos de este péptido.

### **V.3.2 PROSTAGLANDINAS**

Las prostaglandinas constituyen un importante mecanismo vasodilatador endógeno en la homeostasis circulatoria. Estudios experimentales han demostrado que la hipoperfusión renal libera prostaglandinas endógenas (prostaciclina -PGI<sub>2</sub>- y prostaglandina E<sub>2</sub>) cuyas propiedades vasodilatadoras preservan el flujo sanguíneo renal y coronario.<sup>187-189</sup> Ambas sustancias poseen una escasa actividad vasodilatadora en condiciones basales, pero son vasodilatadores potentes en condiciones de vasoconstricción previa.<sup>28</sup>

Dzau y cols.<sup>190</sup> han demostrado que los metabolitos de las prostaglandinas E<sub>2</sub> e I<sub>2</sub> con efecto vasodilatador, están aumentados en pacientes con insuficiencia cardíaca severa. Estos aumentos se observan en pacientes con una

concentración plasmática de sodio inferior a 135 mmol/l, en los cuales el eje renina-angiotensina está también activado. Por el contrario, los pacientes con insuficiencia cardíaca y una concentración plasmática de sodio normal, presentan generalmente una actividad renina plasmática normal y no se observan aumentos en los niveles circulantes de los metabolitos de las prostaglandinas.

La importancia del mecanismo vasodilatador de las prostaglandinas en el mantenimiento de la homeostasis circulatoria se pone de manifiesto con la demostración de que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con indometacina tiene como resultado un deterioro significativo de los parámetros hemodinámicos (índice cardíaco, presión de enclavamiento pulmonar y resistencias vasculares sistémicas) en pacientes con insuficiencia cardíaca severa con hiponatremia. Este efecto no se observa en los pacientes con una concentración plasmática de sodio normal.<sup>190</sup>

El estímulo exacto para esta producción aumentada de prostaglandinas no está claro, pero tanto la isquemia tisular como la presencia de agentes vasoactivos (angiotensina-II y noradrenalina) pueden estimular directamente su síntesis.

Las prostaglandinas, en especial PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub> limitan la magnitud de la vasoconstricción regional y sistémica observada en la insuficiencia cardíaca. A nivel renal ejercen una acción vasodilatadora de manera predominante en la arteriola aferente glomerular, aumentando de esta manera

la presión capilar glomerular y la fracción de filtración.<sup>28</sup>

La liberación de prostaglandinas no tiene una acción beneficiosa únicamente a nivel glomerular, sino que antagoniza varios de los efectos adversos que la angiotensina-II provoca a nivel extraglomerular. Las prostaglandinas se oponen a las acciones de la angiotensina-II sobre la circulación sistémica, y disminuye la poscarga en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Asimismo, las prostaglandinas pueden disminuir el contenido total de sodio y agua mediante diversos mecanismos relacionados entre sí: inhibe directamente la reabsorción de sodio a nivel tubular renal, antagoniza el efecto dipsogénico de la angiotensina-II, y se opone a las acciones de la AVP (cuya liberación está estimulada por la angiotensina-II) a nivel del túbulo colector.<sup>28</sup>

Por lo tanto la homeostasis circulatoria se mantiene gracias a un balance entre mecanismos vasoconstrictores y vasodilatadores. Existe una relación lineal directa entre la activación del sistema vasoconstrictor renina-angiotensina, y la del sistema vasodilatador de las prostaglandina E<sub>2</sub> e I<sub>2</sub>.

## VI. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

La insuficiencia cardiaca se ha contemplado tradicionalmente como un trastorno en el cual los ventrículos no consiguen bombear un volumen de sangre adecuado para las necesidades metabólicas de los órganos periféricos. De este modo, en las últimas décadas se han descrito las anomalías fisiológicas subyacentes en términos hemodinámicos.

Sin embargo, en la actualidad se entiende la insuficiencia cardiaca como un síndrome que afecta a la circulación sanguínea, y no únicamente como una enfermedad del corazón. Muchos pacientes tienen una alteración estructural del corazón que afecta de manera negativa la función sistólica y diastólica, pero en los que no se manifiesta una clínica de insuficiencia cardiaca debido a la puesta en marcha de mecanismos compensadores que mantienen el gasto cardiaco y la perfusión periférica.

Dado que la respuesta circulatoria a los distintos estímulos fisiológicos diarios está regida por mecanismos neurohormonales además de los factores hemodinámicos, estos mecanismos compensadores no pueden entenderse únicamente en términos mecánicos. La insuficiencia cardiaca se manifiesta cuando se han sobrepasado o agotado los mecanismos hemodinámicos y neurohormonales compensadores, más que cuando el corazón está lesionado. La enfermedad progresa

cuando estos mecanismos endógenos dan lugar a efectos adversos.

Estos mecanismos neurohormonales incluyen la activación de factores vasoconstrictores como el sistema simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la vasopresina. Simultáneamente se activan toda una serie de mecanismos vasodilatadores entre los que se incluye el factor natriurético auricular y las prostaglandinas. El sistema simpático tendría básicamente una función de vasoconstricción y de aumento del inotropismo cardiaco. El estímulo del sistema renina-angiotensina-aldosterona conduce a la retención de sodio y agua que se observa en la ICC descompensada. Tanto las prostaglandinas como el FNA actúan como sistemas de contraregulación y se oponen a los sistemas vasoconstrictores, cuyo estímulo mantenido es lesivo para el organismo. Las prostaglandinas dan lugar a una vasodilatación, sobre todo a nivel renal, mientras que el FNA posee también un efecto vasodilatador, así como diurético, natriurético e inhibidor de la secreción de aldosterona, por lo que se opone directamente a las acciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El FNA es una hormona peptídica de 28 aminoácidos secretada en las aurículas cardíacas en respuesta a aumentos de presión o estiramiento de las paredes auriculares. Se ha comprobado que hechos cotidianos tales como el paso de la posición en bipedestación a decúbito o Trendelenbourg, práctica de ejercicio físico, inmersión en agua con la cabeza fuera o ingesta rica en sodio, que

tienen como común denominador el aumento de volumen de sangre y el incremento de presión en la aurícula derecha, provocan la liberación de FNA.

El segundo mensajero del FNA es el GMPC, y los principales efectos fisiológicos de esta hormona son, tal como se ha mencionado anteriormente, un aumento de la diuresis y natriuresis, una acción vasorelajante predominante sobre las arterias previamente contraídas, la inhibición de la secreción de aldosterona y, probablemente, favorecer un movimiento de fluidos desde el compartimiento intravascular al extravascular. Todos estos fenómenos parecen beneficiosos en el contexto de la insuficiencia cardíaca. El FNA tiene una vida media corta y su degradación se produce básicamente en el riñón, hígado, extremidades inferiores y probablemente en el pulmón.

La **HIPOTESIS** que este trabajo de Tesis doctoral pretende analizar es si los pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología valvular presentan valores plasmáticos de Factor Natriurético Auricular anormalmente elevados, en respuesta a valores también patológicos de las presiones cardíacas intracavitarias, lo que implicaría un papel regulador patofisiológico del FNA.

Por ello, los **OBJETIVOS** de la presente Tesis son:

1. Determinar los valores plasmáticos de FNA en pacientes afectos de insuficiencia cardíaca.

2. Examinar la existencia de correlaciones entre los valores plasmáticos de FNA y los distintos parámetros hemodinámicos cardíacos.

3. Comprobar si se produce una degradación pulmonar de FNA en pacientes con insuficiencia cardíaca.

4. Verificar si los aumentos agudos de presión en las aurículas constituyen un estímulo para la liberación de FNA en pacientes con insuficiencia cardíaca.



## VII. PACIENTES Y METODOS

### VII.1 PROYECTO DEL ESTUDIO

A fin de demostrar la hipótesis de este trabajo, y teniendo en cuenta los distintos objetivos planteados, se elaboraron los siguientes protocolos de estudio.

**PROTOCOLO 1.** Medida de FNA en 67 pacientes con enfermedad valvular cardíaca.

En este Protocolo se ha llevado a cabo un estudio hemodinámico y medida del FNA en el circuito vascular periférico y central, en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se determinaron los valores de presión y volumen intracardíacos, presión de los tractos de salida ventriculares y resistencias vasculares, mediante la práctica de un cateterismo cardíaco. Se midieron los valores plasmáticos de FNA en vena periférica, arteria pulmonar y aorta.

## PROTOCOLO 2. Degradación pulmonar de FNA.

Se practicó un estudio hemodinámico como en el protocolo anterior. Se determinaron los valores plasmáticos de FNA en vena periférica, cavidades cardíacas derechas, arteria pulmonar, vena pulmonar, cavidades cardíacas izquierdas y aorta. La degradación pulmonar de FNA se ha definido como la diferencia de los niveles de esta hormona entre arteria y vena pulmonares.

Con el objetivo de verificar si las variaciones agudas de presión en las aurículas constituían un estímulo para la secreción de FNA, se plantearon la prueba de esfuerzo y la valvuloplastia mitral percutánea como maniobras que dan lugar a un cambio agudo en las cifras de presión auriculares.

## PROTOCOLO 3. Prueba de esfuerzo.

Se practicó una prueba de esfuerzo mediante el ejercicio realizado con los miembros superiores durante el transcurso de un cateterismo cardíaco. Se midieron los parámetros hemodinámicos y los valores plasmáticos de FNA antes y después de finalizado el test ergométrico.

#### PROTOCOLO 4. Valvuloplastia mitral.

Se determinaron los niveles plasmáticos de FNA, así como los distintos parámetros de función cardiaca, antes, durante y después de la práctica de una valvuloplastia mitral.

## VII.2 PACIENTES

### VII.2.1 PROTOCOLO 1. MEDIDA DE FNA EN 67 PACIENTES CON ENFERMEDAD VALVULAR CARDIACA.

Se estudiaron 67 pacientes con enfermedad valvular cardiaca ingresados en el Instituto de Cardiología de Montréal, y a los que se practicó un cateterismo cardiaco derecho e izquierdo con el fin de evaluar la severidad de su valvulopatía. Las características clínicas se muestran en la Tabla III (nº de pacientes, edad, sexo, diagnóstico y Clase funcional).

Tabla III. Características clínicas de los 67 pacientes participantes en el estudio.

---

---

n: 67 pacientes

Sexo: Mujeres 45, Hombres 22

Edad: 56 ± 15 años (28-87 años)

---

---

Diagnóstico	n	(%)
Enfermedad valvular mitral	38	(57)
Enfermedad valvular aórtica	22	(33)
Enfermedad valvular mitro-aórtica	7	(10)
Estenosis mitral	37	
Insuficiencia mitral	10	
Estenosis aórtica	21	
Insuficiencia aórtica	12	
Clase funcional (New York Heart Association)		
Clase I	7	(10)
Clase II	26	(39)
Clase III	26	(39)
Clase IV	8	(12)

---

Veinte pacientes (30%) recibían tratamiento anticoagulante con dicumarínicos que fue retirado 48 horas antes de la práctica del cateterismo. Siete pacientes (10%) no recibían ningún tratamiento, 39 pacientes (58%) seguían tratamiento con digital, 42 pacientes (63%) recibían diuréticos, 14 pacientes (21%) recibían tratamiento vasodilatador y 12 pacientes  $\beta$ -bloqueantes (18%). Este tratamiento se retiró 24 horas antes de la práctica del cateterismo.

Se practicó un ECG de 12 derivaciones. 57 pacientes se hallaban en ritmo sinusal y 20 pacientes en fibrilación auricular.

Se midió el diámetro de la aurícula izquierda en 64 pacientes mediante ecografía cardiaca en modo M (ventana paraesternal, plano longitudinal) por un investigador independiente.<sup>191</sup>

Diámetro de aurícula izquierda:  $48 \pm 11$  mm (20-82 mm).

## **ESTUDIO HEMODINAMICO**

En todos los pacientes se practicó un cateterismo derecho e izquierdo, y se registraron los siguientes parámetros:

- Presiones pulmonares y sistémicas.
- Gradiente de presión transvalvular y áreas de las válvulas aórtica y mitral.
- Resistencias pulmonares y sistémicas.
- Gasto cardiaco.
- Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La técnica detallada del estudio hemodinámico se especifica en el apartado VII.3.1.

#### **ANALISIS DEL FNA PLASMATICO**

Se practicaron extracciones simultáneas de plasma en vena femoral, arteria pulmonar y aorta. El FNA se determinó mediante RIA tras extracción del plasma mediante cartuchos de Sep-Pak. El método de análisis se especifica en el apartado VII.3.3.

#### **VII.2.2 PROTOCOLO 2. DEGRADACION PULMONAR DE FNA**

Se incluyeron 26 pacientes (15 hombres, 11 mujeres) pertenecientes al protocolo anterior de estudio de valvulopatías. La media de edad fué de  $54 \pm 12$  años (25-74 años). Se diagnosticó enfermedad valvular aórtica en 16 enfermos, y mitral en los 10 restantes.

Se extrajo sangre de vena femoral, aurícula derecha, arteria pulmonar, vena pulmonar, aurícula izquierda y aorta de modo simultáneo, para la medición de los valores plasmáticos de Factor Natriurético Auricular. Se accedió a las venas pulmonares y aurícula izquierda por vía transeptal.

A fin de estudiar los pacientes que mostraban una degradación transpulmonar en los valores de FNA, se estudió un subgrupo de pacientes (n=9) con un decremento de FNA

superior al 20% en vena pulmonar respecto a arteria pulmonar.

#### **ESTUDIO HEMODINAMICO**

Se practicó un cateterismo derecho e izquierdo tal como se describe en el apartado VII.3.1 . En este grupo de pacientes se accedió a la aurícula izquierda por vía transeptal. Se registraron los siguientes parámetros hemodinámicos: presión de cavidades derechas e izquierdas, presiones y resistencias pulmonares y sistémicas y gasto cardiaco.

#### **ANALISIS DEL FNA PLASMATICO**

Se llevó a cabo tras extracción del plasma en cartuchos de Sep-Pak, tal como se describe en el apartado VII.3.3.

#### **VII.2.3 PROTOCOLO 3. PRUEBA DE ESFUERZO**

Se estudiaron 14 pacientes (9 mujeres/5 hombres) con una media de edad de  $53 \pm 12$  años (28-68 años). En todos ellos se practicó un estudio hemodinámico para evaluar la enfermedad valvular. Los diagnósticos fueron los siguientes: valvulopatía aórtica en 3 pacientes, valvulopatía mitral en 5 pacientes, prótesis mitral en un paciente y estudio post-valvuloplastia mitral en 5

pacientes.

Diez pacientes se hallaban en ritmo sinusal y cuatro en fibrilación auricular.

Se practicó un cateterismo derecho e izquierdo (apartado VII.3.1) registrándose los siguientes parámetros hemodinámicos: presión de cavidades derechas e izquierdas, presiones y resistencias pulmonares y sistémicas; y gasto cardiaco en estado basal y después del ejercicio.

El test ergométrico se practicó con el paciente en decúbito supino, mediante una bicicleta accionada con los brazos (modificación del método descrito por Shaw y cols.)<sup>192</sup> dado que el cateterismo se realizó por vía femoral. Se inició con una carga de 25 Watts, incrementando en 25 Watts cada 2 minutos. La duración del esfuerzo fue de  $4,4 \pm 1,2$  minutos (media  $\pm$  DE) (3-6 minutos) y se paró cuando los pacientes manifestaban síntomas de cansancio. En ningún caso se alcanzó la carga máxima teórica.

Se obtuvieron muestras de sangre de arteria pulmonar, aurícula izquierda y aorta para la determinación de FNA tras extracción en cartuchos de Sep-Pak, tal como se describe en el apartado VII.3.3.



VII.2.4 PROTOCOLO 4. VALVULOPLASTIA MITRAL

Se estudiaron 23 pacientes diagnosticados de estenosis mitral, a los que se practicó una valvuloplastia mitral. Las características clínicas se indican en la Tabla IV.

Tabla IV. Características clínicas de los 23 pacientes sometidos a una valvuloplastia mitral.

Pacientes	n : 23
.....	
Edad (media ± de)	47±13 años (28-81 años)
.....	
Historia previa de comisurotomía mitral	n : 6
Años (media ± de)	(12±4 años)
.....	
Clase funcional (NYHA)	II - 7 III - 13 IV - 3
.....	
Medicamentos	No : 2 Digoxina : 15 β-bloqueantes : 6 Dicumarínicos : 11
.....	
Dimensiones aurícula izquierda (cm <sup>2</sup> )	53 ± 10
.....	
Ritmo: sinusal	n : 14
fibrilación auricular	n : 9
.....	
Complicaciones:	
Shunt aurícula izqda - aurícula dcha.	n : 10

## **ESTUDIO HEMODINAMICO**

Se practicó un cateterismo cardiaco derecho e izquierdo (apartado VII.3.1) durante el cual se registraron las presiones de las cavidades cardiacas derechas e izquierdas, así como presiones y resistencias pulmonares y sistémicas; gasto cardiaco y gradiente valvular mitral. El área valvular mitral se calculó según la fórmula de Gorlin a partir del registro simultáneo de presión en aurícula izquierda y ventrículo izquierdo.

La valvuloplastia mitral se practicó por vía venosa. Ello requiere el abordaje de la aurícula izquierda por vía transeptal y la consiguiente dilatación del septo interauricular a fin de facilitar el paso del catéter-balón para la valvuloplastia (apartado VII.3.1).

## **ANALISIS DEL FNA PLASMATICO**

Se recogieron muestras de sangre de vena periférica en el día previo a la práctica de la valvuloplastia, en condiciones basales previa valvuloplastia y tras 1 minuto, 20 minutos, 3 horas, 24 y 48 horas tras la valvuloplastia. Asimismo se extrajo sangre de arteria pulmonar y aorta en condiciones basales, previa la práctica de la valvuloplastia y 1 minuto y 20 minutos post-valvuloplastia.

En 9 pacientes se estudiaron también los niveles de FNA en vena femoral, arteria pulmonar y aorta inmediatamente antes de la práctica de la valvuloplastia.

## VII.3 METODOS

### VII.3.1 CATETERISMO CARDIACO

Se practicó un cateterismo cardiaco por vía femoral percutánea a todos los pacientes que forman parte de este estudio, a fin de evaluar su estado hemodinámico y de funcionamiento cardíaco. Durante el cateterismo se practicaron las extracciones de sangre para la determinación del factor natriurético auricular en las distintas localizaciones.

La técnica se realizó con el paciente en ayunas, bajo el efecto de sedantes y sin profilaxis antibiótica. Se suprimió el tratamiento dicumarínico 48 horas antes del cateterismo y, en los casos necesarios, los dicumarínicos se sustituyeron por heparina endovenosa.

En todos los casos se explicó al paciente las ventajas y las posibles complicaciones del cateterismo y las técnicas a que serían expuestos. Se solicitó el consentimiento informado de todos los pacientes. Este estudio fue aprobado por el Comité de Etica de la institución.

## TECNICA DE CATETERISMO CARDIACO DERECHO

Previa desinfección de la piel con una solución antiséptica, se localiza la arteria femoral por palpación aproximadamente dos dedos por debajo del ligamento inguinal. Una vez anestesiada convenientemente la zona, se punciona la vena femoral mediante la técnica de Seldinger. Comprobada la correcta localización de la aguja en el interior de la vena femoral se inserta una guía corta flexible en J que se hace progresar hasta la vena cava inferior bajo control fluoroscópico. A continuación, se inserta un dispositivo (introduccion) compuesto por una vaina y un dilatador interno de material plástico que ayuda a la correcta progresión de la vaina introduccion sobre la guía. Una vez colocado el introduccion en la vena femoral, se retira la guía corta flexible y se procede a fijar el introduccion.

A continuación, se introduce el catéter previamente seleccionado para el cateterismo derecho a través de la vaina introduccion hacia la vena cava inferior. Una vez el catéter está introduccion en la vena cava inferior se extrae una muestra de sangre para oximetría, que es comparada posteriormente con la muestra obtenida en la arteria pulmonar. A nivel de la aurícula derecha se registra la presión fásica y la media, y posteriormente se entra en el ventrículo derecho donde también se registra la presión fásica previamente al paso a arteria pulmonar. Una vez el catéter se situa en arteria pulmonar se registran las

presiones fásica y media, y se toma una muestra para oximetría. A continuación se avanza el catéter, que posee un orificio distal, hacia la posición de enclavamiento en una de las arterias pulmonares, haciendo toser al paciente para conseguir el enclavamiento capilar del catéter y realizar la toma de presión capilar pulmonar.

#### **TECNICA DE CATETERISMO CARDIACO IZQUIERDO**

Una vez realizado el cateterismo de las cavidades derechas se procede al cateterismo del ventrículo izquierdo. La arteria femoral se localiza por palpación en el triangulo inguinal. Tras su punción se inserta una guía flexible corta en J y posteriormente se inserta un dispositivo introductor. Después se retira la guía, se lava el introductor y se procede a la anticoagulación sistémica del paciente con heparina a dosis plenas.

Seguidamente se avanza el catéter hasta la aorta ascendente a través del arco aórtico. Una vez en aorta ascendente, se registran las presiones fásica y media. Posteriormente, se avanza el catéter hasta la válvula aórtica y se pasa al ventrículo izquierdo. Se obtiene el registro de presiones de las cavidades cardíacas izquierdas y se procede a la inyección de contraste para el cálculo de volúmenes y de la función ventricular.

## REGISTRO DE LAS CURVAS DE PRESION

El registro de las curvas de presión se realiza simultáneamente con una derivación electrocardiográfica que ofrece una traducción de todas las ondas y localiza correctamente las fases del ciclo cardíaco.

En la mayoría de los pacientes se registraron tres tipos de presiones.

**1. Curva de presión auricular o venosa:** Es el tipo de curva obtenida en la aurícula derecha y con el catéter enclavado en la arteria pulmonar. Este tipo de curva cuantifica la presión de cada una de las ondas positivas y el promedio de todas las ondas durante distintos latidos (presión media).

**2. Curva de presión ventricular:** Se obtiene en ambos ventrículos en las distintas fases de la contracción miocárdica, es decir, protodiastólica, telediastólica y la presión sistólica.

**3. Curva de presión arterial:** Se obtiene de las arterias sistémicas y pulmonares. Tanto en un caso como en el otro se miden la presión sistólica, diastólica y el promedio integrado en distintos latidos (presión media).

## DETERMINACION Y VALORACIÓN DEL GASTO CARDIACO

La determinación del gasto cardíaco se realizó con dos métodos distintos: el método de Fick o el de las curvas de termodilución.

- **Método de Fick:** determina el gasto cardíaco mediante el consumo de oxígeno. La diferencia arterio-venosa de oxígeno se determina entre el contenido de oxígeno de una arteria sistémica y el contenido de oxígeno del retorno venoso (arteria pulmonar). Para determinar el contenido de oxígeno de las muestras se utiliza el método de espectrofotometría la cual diferencia la oxihemoglobina de la hemoglobina reducida y ofrece el porcentaje de saturación de oxígeno.

- **Curvas de termodilución:** este método se basa en la determinación del gasto cardíaco por dilución de colorantes, valorándose la disolución térmica después de una inyección de un bolus de suero frío a una temperatura próxima a 0°.

Para la realización de este método se requiere el cateterismo de las cavidades derechas con un catéter de luz cuádruple. La inyección de suero frío se efectúa a través de la luz proximal la cual está situada en la vena cava o en la aurícula derecha. Se inyectan 10 ml en un tiempo no superior a 4 segundos. La temperatura inicial de la sangre y sus cambios térmicos originados por la inyección del bolus frío se registran en la arteria pulmonar. El

ventrículo derecho, intercalado entre los puntos de inyección y de registro, actúa de cámara en la que se realiza la mezcla. El termistor está montado cerca de la extremidad distal del catéter y su resistencia varía según la temperatura.



## RESISTENCIAS VASCULARES

Para el cálculo de las resistencias vasculares se han utilizado las siguientes fórmulas:<sup>193</sup>

\* Resistencia vascular pulmonar:

$$RVP = \frac{80 (AP_m - AI_m)}{Q_p} \text{ dinas} * \text{seg} * \text{cm}^{-5}$$

\* Resistencia pulmonar total:

$$RPT = \frac{80 AP_m}{Q_p} \text{ dinas} * \text{seg} * \text{cm}^{-5}$$

\* Resistencia vascular sistémica:

$$RVS = \frac{80 (AO_m - AD_m)}{Q_s} \text{ dinas} * \text{seg} * \text{cm}^{-5}$$

Leyenda:             $AP_m$  : Presión arterial pulmonar media.  
                       $AI_m$  : Presión auricular izquierda media.  
                       $Q_p$  : Flujo pulmonar (l/min).  
                       $AO_m$  : Presión aórtica media.  
                       $AD_m$  : Presión auricular derecha media.  
                       $Q_s$  : Flujo sistémico (l/min).

( $Q_p$  y  $Q_s$  es igual a gasto cardíaco en ausencia de shunt).

## DATOS HEMODINAMICOS EVALUADOS

La relación de los datos hemodinámicos utilizados para este estudio se facilita en la Tabla siguiente.

Tabla V. Datos hemodinámicos evaluados en el estudio junto con los valores normales.<sup>193</sup>

- Presión aurícula derecha media	0-6	mmHg
- Presión ventrículo derecho sistólica	15-30	mmHg
- Presión ventrículo derecho telediastólica	0-8	mmHg
- Presión arteria pulmonar sistólica	15-30	mmHg
- Presión arteria pulmonar diastólica	3-12	mmHg
- Presión arteria pulmonar media	9-16	mmHg
- Presión aurícula izquierda media	2-12	mmHg
- Presión ventrículo izquierdo sistólica	100-140	mmHg
- Presión ventrículo izquierdo telediastólica	5-12	mmHg
- Presión arterial sistólica	100-140	mmHg
- Presión arterial diastólica	60-90	mmHg
- Presión arterial media	70-105	mmHg
- Índice cardiaco	2,6-4,2	litros/min/m <sup>2</sup>
- Índice volumen telediastólico ventrículo izquierdo	<117	ml/m <sup>2</sup>
- Fracción de eyección ventrículo izquierdo	55-65%	
- RESISTENCIAS VASCULARES		dinas.seg.cm <sup>-5</sup>
Resistencia vascular pulmonar	20-130	
Resistencia pulmonar total	140-300	
Resistencia vascular sistémica	700-1600	

## VALVULOPLASTIA MITRAL PERCUTANEA. CATETERISMO TRANSEPTAL

A fin de alcanzar la aurícula izquierda para la práctica de la valvuloplastia mitral y medición de presiones en aurícula izquierda, en aquellos casos que la valvulopatía lo requiera, se practicó el abordaje transeptal a la aurícula izquierda por vía venosa seguido de la dilatación del septo interauricular para facilitar el paso del catéter-balón para la valvuloplastia.

El cateterismo transeptal de aurícula izquierda se realizó con una aguja estándar Brockenbrough introducida en una vaina y dilatador transeptal largo Mullins 8F (USCI, Billerica, Massachusetts). Se confirmó la correcta posición de la aguja en la aurícula izquierda mediante el registro de presión. Se avanzaron la vaina y el dilatador, extrayéndose la aguja. Tras alcanzar el acceso a aurícula izquierda se administraron 4.000 unidades de heparina por vía intravenosa y se practicó una ventriculografía izquierda en proyección oblicua anterior derecha a 30°.

El área valvular mitral se calculó mediante la fórmula de Gorlin<sup>193</sup> a partir de los registros simultáneos de presión de aurícula y ventrículo izquierdos y el gasto cardíaco sistémico, obtenido mediante el método de Fick cuando existía un shunt izquierda-derecha.

$$AVM = \frac{F}{44.3 * \sqrt{\Delta P}} \text{ cm}^2$$

AVM: Area valvular mitral.

F: Flujo a través del orificio valvular (l/min)

$\Delta P$ : Gradiente medio de presión a través de la válvula (mm Hg).

Tras la obtención de estos parámetros, y previo a la práctica de la valvuloplastia mitral percutanea, se extrae el dilatador, y se coloca un catéter 7F con balón perforado en la punta, que se avanza desde la vaina al ventrículo izquierdo. Posteriormente se introduce la vaina larga hasta el ventrículo izquierdo y se extrae el catéter-balón 7F. A continuación, se insertan dos guías de 0.038-in. y 260 cm de largo a través de la vaina a ventrículo izquierdo. Tras extraer la vaina se pasa un catéter 7F de angioplastia (Cook, Bloomington, Indiana) con un balón de 6 ó 8 mm, según las necesidades, a través de la guía hasta alcanzar el septo interauricular. Se procede, a continuación, a dilatar el septo hinchando el balón de 2 a 3 veces. Tras extraer este catéter, se avanza a través del septo un catéter balón 9F para dilatación (Mansfield Scientific, Mansfield, Massachusetts) y se coloca a través de la válvula mitral. Se realizan de dos a tres hinchados manualmente. Se inserta un segundo catéter balón mediante otra guía, y se coloca en la válvula mitral. Se practican hinchados de 8-10 segundos manualmente con los dos balones de manera simultánea, hasta que la indentación causada por la estenosis mitral desaparece.

### **VII.3.2 ECOCARDIOGRAMA**

Se midió el diámetro de la aurícula izquierda mediante ecocardiograma en modo-M (ventana paraesternal, plano longitudinal), por un investigador independiente.<sup>191</sup>

### VII.3.3 DETERMINACIÓN DEL FACTOR NATRIURÉTICO AURICULAR

Los niveles plasmáticos del factor natriurético auricular inmunoreactivo (FNAi) se determinaron tras extracción del plasma mediante cartuchos de Sep-Pak según el método de radioinmunoensayo RIA de Gutkowska y cols.<sup>105</sup> El porcentaje de recuperación de FNAi frío humano añadido al plasma fue del 77%. Los coeficientes de variación inter-ensayo e intra-ensayo fueron del 16.8% y 6.8% respectivamente.

Para cada determinación de FNA plasmático se extrajeron 6 mL de sangre en jeringas de plástico. La sangre se transfirió inmediatamente a tubos a 4°C, con 6 mg de EDTA, 60 µL de PMSF ( $10^{-3}$  M) y 60 µL de pepstatina A (0.5 mM). El plasma fue separado inmediatamente mediante centrifugación a 4.000 rpm durante 20 min. a 4°C, y tras su extracción se guardó a -70°C hasta su análisis.

La extracción del FNA se llevó a cabo en cartuchos de Sep-Pak, previamente activados mediante lavado con 8-10 mL de acetonitrilo, y posteriormente lavados con 8-10 mL de acetato de amonio (0.2%, pH 4.0). Las muestras de plasma (2 mL) se introdujeron en los cartuchos, y se lavaron posteriormente con 5 mL de acetato de amonio al 0.2% (pH 4.0). El FNA absorbido se eluyó con 3 mL de acetonitrilo al 60% en acetato de amonio al 0.2% (pH 4.0). El disolvente orgánico se evaporó en una atmósfera de nitrógeno (50%-60% del volumen) y posteriormente fue secado mediante Speed-Vac. El residuo se recuperó en 500 mL de tampón de RIA que

contiene ácido trifluoroacético al 0.1%.

El FNA humano sintético (Ser 99 - Tyr 126) estándar se obtuvo de Peninsula Laboratories Inc. La pureza se verificó por hidrólisis seguido de la determinación de aminoácidos. Se preparó una solución (1 mg/mL) en ácido acético 0.1 M, y se fraccionó en muestras de 50  $\mu$ L y se guardó a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente se diluyó a 1  $\mu\text{g}/50 \mu\text{L}$  en ácido acético 0.1 M. Esta solución se utilizó para elaborar las curvas estándar. Se prepararon diluciones consecutivas 1:2 en tampón RIA antes del ensayo, a fin de obtener una escala de 1.9 a 488 pg/mL.

El trazador iodado se preparó con FNA humano (Ser 99-Tyr 126) usando cloramina-T o lactoperoxidasa como antioxidantes. Se colocaron 5  $\mu\text{l}$  de FNA altamente purificado (5  $\mu\text{g}$  del péptido) disueltos en ácido acético 0.1 M en un tubo de ensayo pequeño con 25  $\mu\text{L}$  de tampón fosfato 0.05 M (pH 7.4). Posteriormente se añadieron 40  $\mu\text{L}$  de  $\text{I}^{125}\text{Na}$  (1 mCi), lactoperoxidasa (5  $\mu\text{L}$ ) y 10  $\mu\text{L}$  de peróxido de hidrógeno disuelto (20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Finalmente, se agregó una alícuota (10  $\mu\text{L}$ ) de peróxido de hidrógeno a los 5-10 min. La mezcla se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa con columnas Bondapak  $\text{C}_{18}\mu$  a temperatura ambiente.

El proceso de RIA se realizó en tubos de poliestireno y a  $4^{\circ}\text{C}$ . Los extractos plasmáticos (50 y 100  $\mu\text{L}$ ) se incubaron durante la noche en duplicado con el anticuerpo (50  $\mu\text{L}$ ) y tampón RIA en un volumen total de 200  $\mu\text{L}$ . Posteriormente, se añadieron 100  $\mu\text{L}$  de trazador iodado

(6000 cpm) y se incubó durante otra noche a 4°. La separación de la hormona libre de la ligada al anticuerpo (Ac) se llevó a cabo mediante precipitación con un segundo Ac, mediante la adición de 100 µL de gamma-globulina de cabra con Ac contra el suero de conejo (1:50) en presencia de suero normal de conejo (100 µL, 1:35). Tras una incubación de 2 horas a temperatura ambiente, se añadió 1 mL de polietilenglicol 6.000 en agua (solución al 6,25%). Los tubos se centrifugaron a 4.000 rpm durante 20 min a 4°C. El precipitado se lavó en 1 mL de tampón fosfato sódico 0.1M (pH 7.4) y se recentrifugó. El sobrenadante se aspiró al vacío, y la radioactividad en los precipitados se midió en un contador gamma LKB.

Los valores plasmáticos de FNA en 67 sujetos sanos de ambos sexos y de diferentes edades, obtenidos tras permanecer en decúbito supino durante 5 minutos, fueron de  $11.9 \pm 1.3$  pg/mL.

#### VII.3.4 ESTUDIO ESTADISTICO

El estudio estadístico se realizó mediante un programa BMDP (Biomedical Statistical Software)<sup>194</sup> aplicado en un ordenador personal IBM.

Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (de) o error estándar de la media (eem).

La normalidad de las distribuciones se analizó mediante el test de Shapiro-Wilk.

Las comparaciones de los datos que no seguían una distribución normal se determinaron mediante la prueba de Mann-Whitney para la comparación de datos independientes, o el test de Wilcoxon para la comparación de datos apareados. La comparación de datos con distribución normal se realizó mediante la  $t$  de Student para datos independientes o datos apareados. La asociación de variables cualitativas se examinó mediante el test de Chi cuadrado.

La comparación de varios grupos de datos se llevó a cabo mediante el análisis de la varianza.

La relación entre dos variables cuantitativas se determinó mediante una regresión lineal. La relación entre varias variables cuantitativas se examinó por medio de una regresión lineal múltiple por pasos.

La significación estadística se ha establecido cuando el valor de la  $p$  es inferior a 0,05.



## VIII. RESULTADOS

### VIII.1 PROTOCOLO 1.

#### MEDIDA DE FNA EN 67 PACIENTES CON ENFERMEDAD VALVULAR CARDIACA.

I. Los resultados de los parámetros hemodinámicos, valores de FNA y diagnóstico de los 67 pacientes se muestran en el Anexo 1. Los valores promediados se muestran en la Tabla VI.

Los valores de FNA obtenidos en vena femoral, arteria pulmonar y aorta se muestran en la Figura 6. Se observa una diferencia significativa entre los valores de FNA en vena periférica de los controles sanos ( $11 \pm 1$  pg/ml) y los 67 pacientes ( $64 \pm 5$  pg/ml). Asimismo existe un aumento en los valores de FNA de vena femoral a arteria pulmonar ( $97 \pm 6$  pg/ml), sin modificarse entre ésta y la aorta ( $92 \pm 6$  pg/ml).

Tabla VI. Resultados del estudio hemodinámico y valores plasmáticos de FNA en 67 pacientes con insuficiencia cardiaca.

Variable	n	media	de	ee
FNA VF	66	64	42	5
FNA AP	67	97	54	6
FNA Ao	67	92	50	6
DAI	64	48	11	1
FC	67	75	17	2
GC	67	4,6	1,6	0,2
PAD	65	6,5	3,7	0,5
PTDVD	65	8,7	4,1	0,5
APS	67	46	18	2
APD	66	20	12	1
APM	66	30	13	2
PAI	66	21	15,5	2
PSVI	66	153	43	5
PTDVI	66	14	7	1
AOS	65	134	25	3
AOD	65	69	11	1
AOM	65	93	14	2
Mi Grad	43	13	6	1
Mi Area	41	1,4	0,7	0,1
Ao Grad	25	53	27	5
Ao Area	21	0,6	0,26	0,06
RVPA	62	242	258	33
RVPT	63	615	431	54
RVS	65	1663	628	78
IC	65	2,67	0,84	0,10
FE	47	57	12	2
IVTDVI	44	79	26	4

de: Desviación estándar. ee: Error estándar.

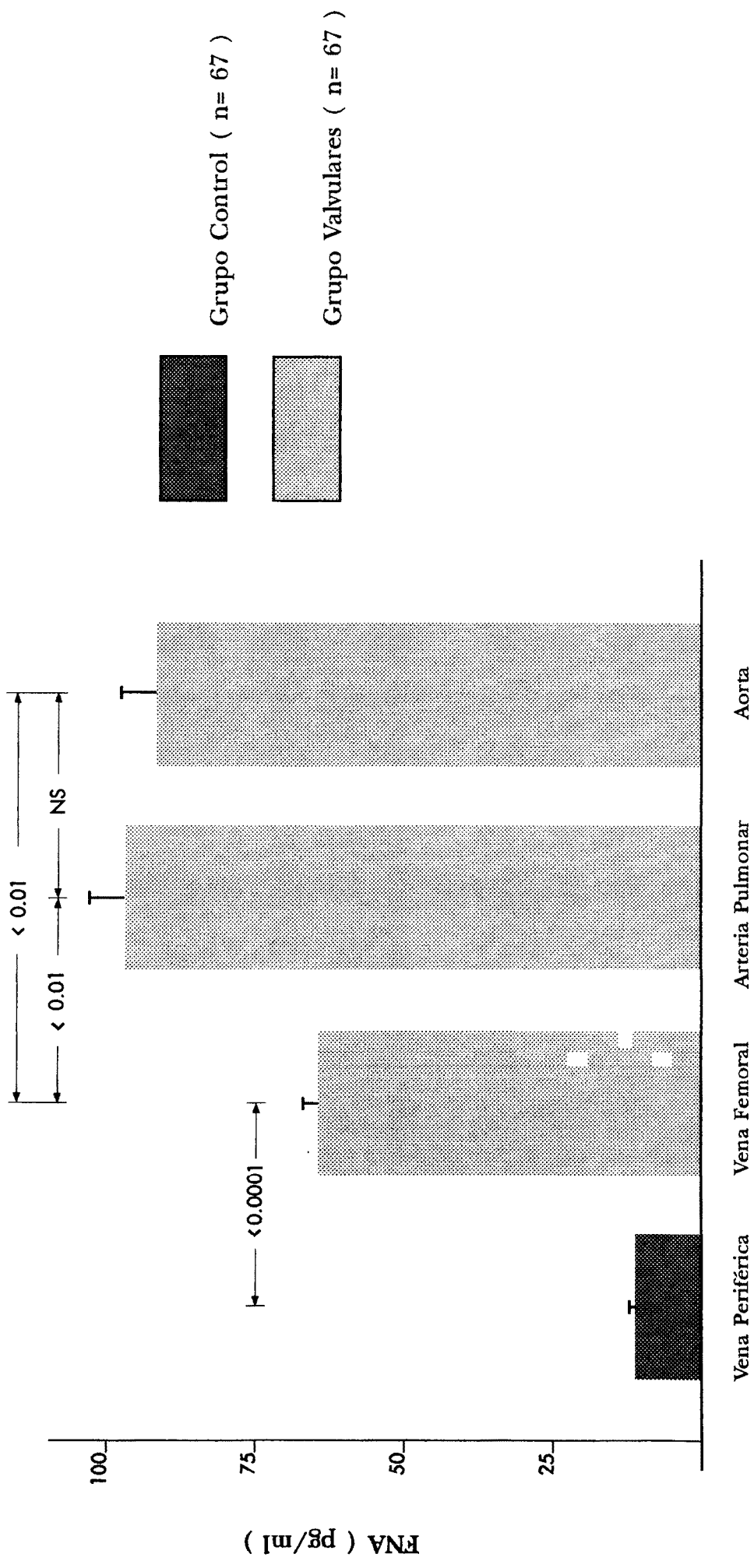


Figura 6. Concentración plasmática de FNA en 67 individuos sanos y 67 pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología valvular. Medición en vena femoral, arteria pulmonar y aorta.

II. Se han utilizado los valores de FNA en arteria pulmonar para investigar las probables correlaciones con los parámetros hemodinámicos. Como puede observarse en la Tabla VII y en las Figuras 7 a 10, existe una correlación directa significativa entre FNA y presión sistólica y media de arteria pulmonar, y resistencias vasculares pulmonares totales. También se observa una correlación significativa inversa entre FNA y gasto cardiaco.

TABLA VII. Correlación entre parámetros hemodinámicos y concentración de FNA en arteria pulmonar en 67 pacientes con valvulopatía

Hemodinámica	r	p	n
APS	0,39	<0,001	67
APM	0,39	0,001	66
RVPT	0,36	0,003	63
GC	-0,24	0,04	67

El análisis de regresión múltiple identificó únicamente la presión media en arteria pulmonar (APM) como predictor de los valores de FNA, con un coeficiente de correlación de 0,3669 ( $r^2 = 0,1346$ ).

$$\text{FNA Arteria Pulmonar} = 51,03 + 1,54 \times \text{APM}.$$

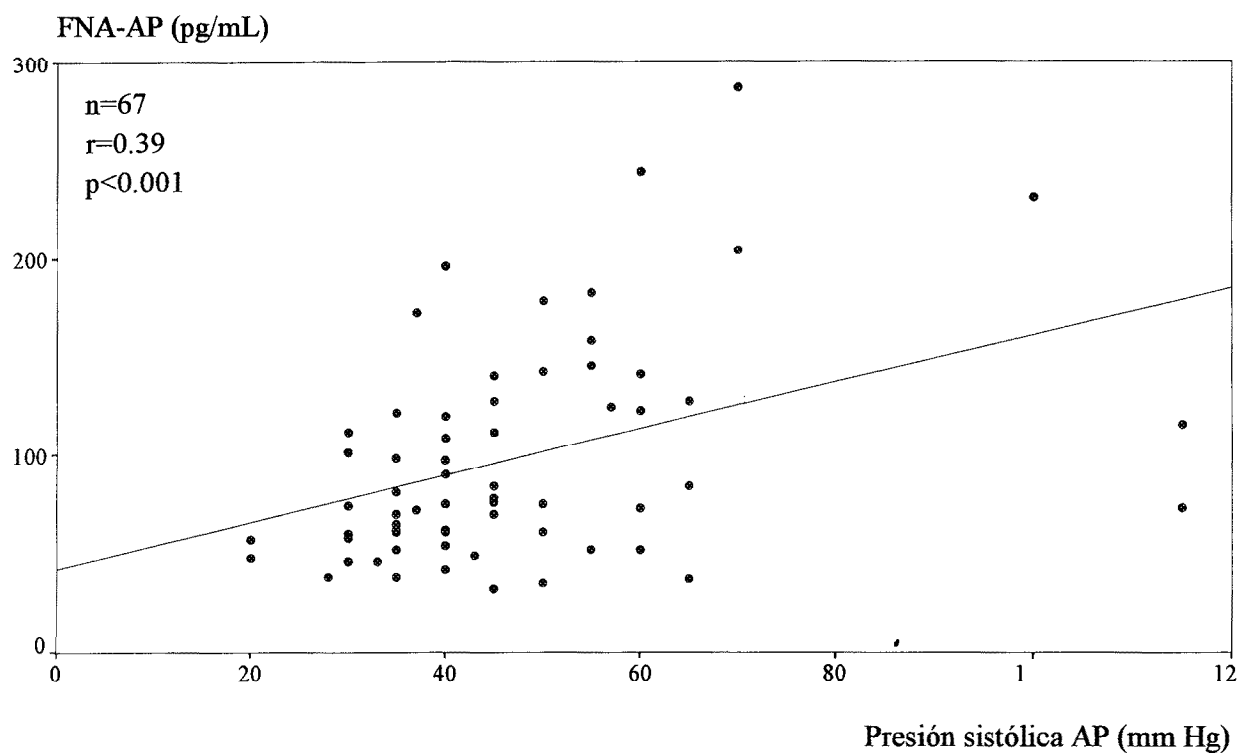


Figura 7. Correlación entre presión sistólica de arteria pulmonar y concentración plasmática de FNA en arteria pulmonar en 67 pacientes con insuficiencia cardíaca.

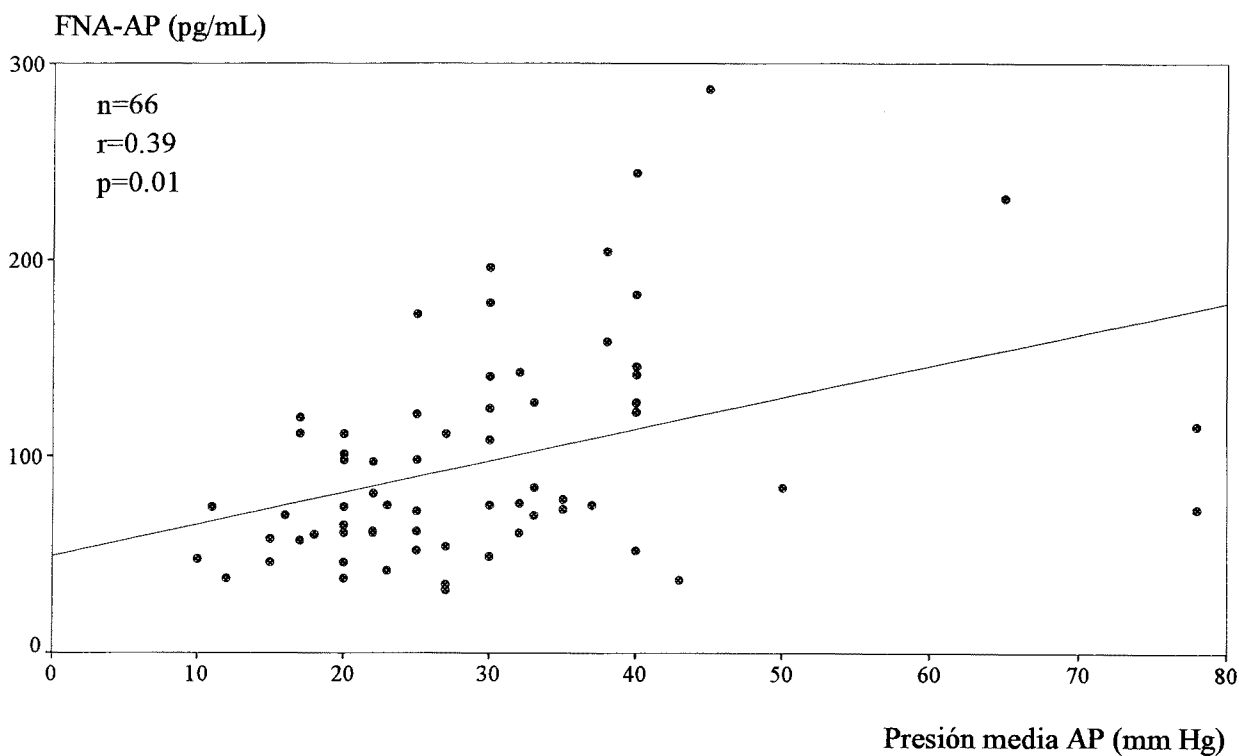


Figura 8. Correlación entre presión media de arteria pulmonar y concentración plasmática de FNA en arteria pulmonar en 66 pacientes con insuficiencia cardíaca.

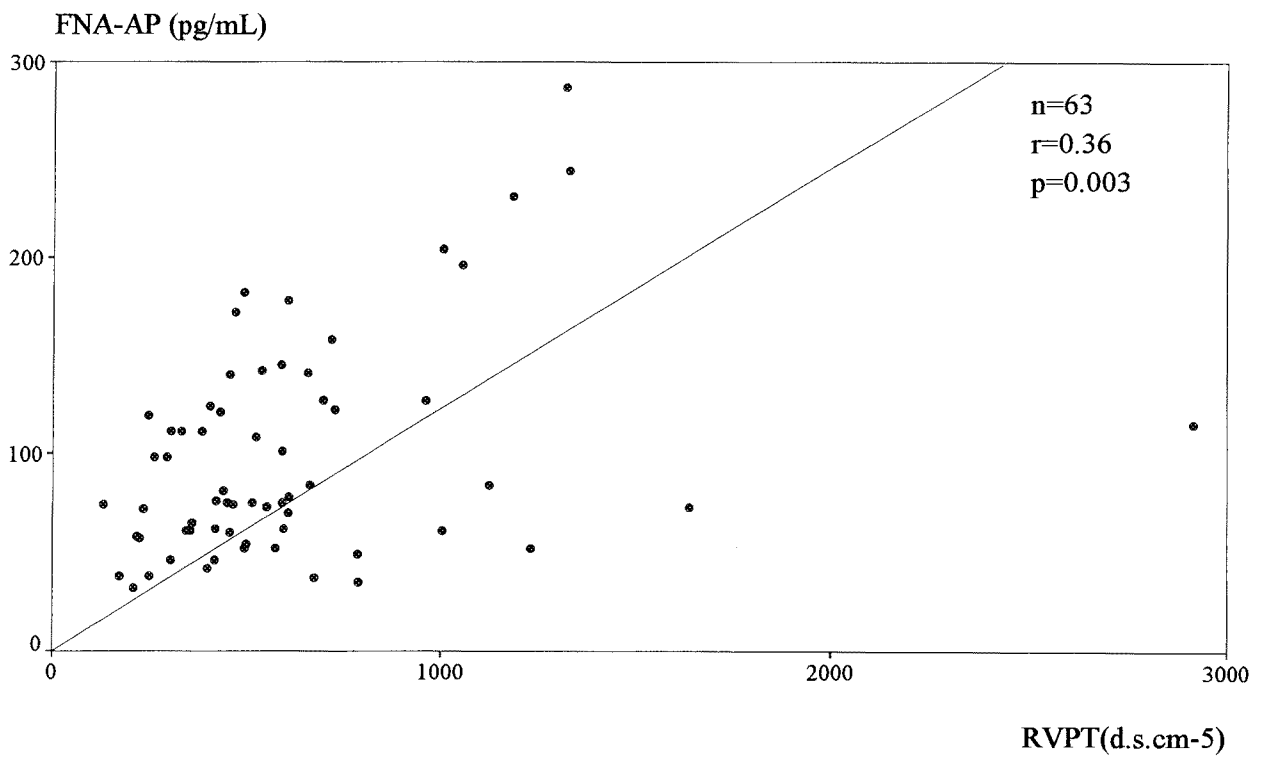


Figura 9. Correlación entre resistencia vascular pulmonar total y concentración plasmática de FNA en arteria pulmonar en 63 pacientes con insuficiencia cardíaca.

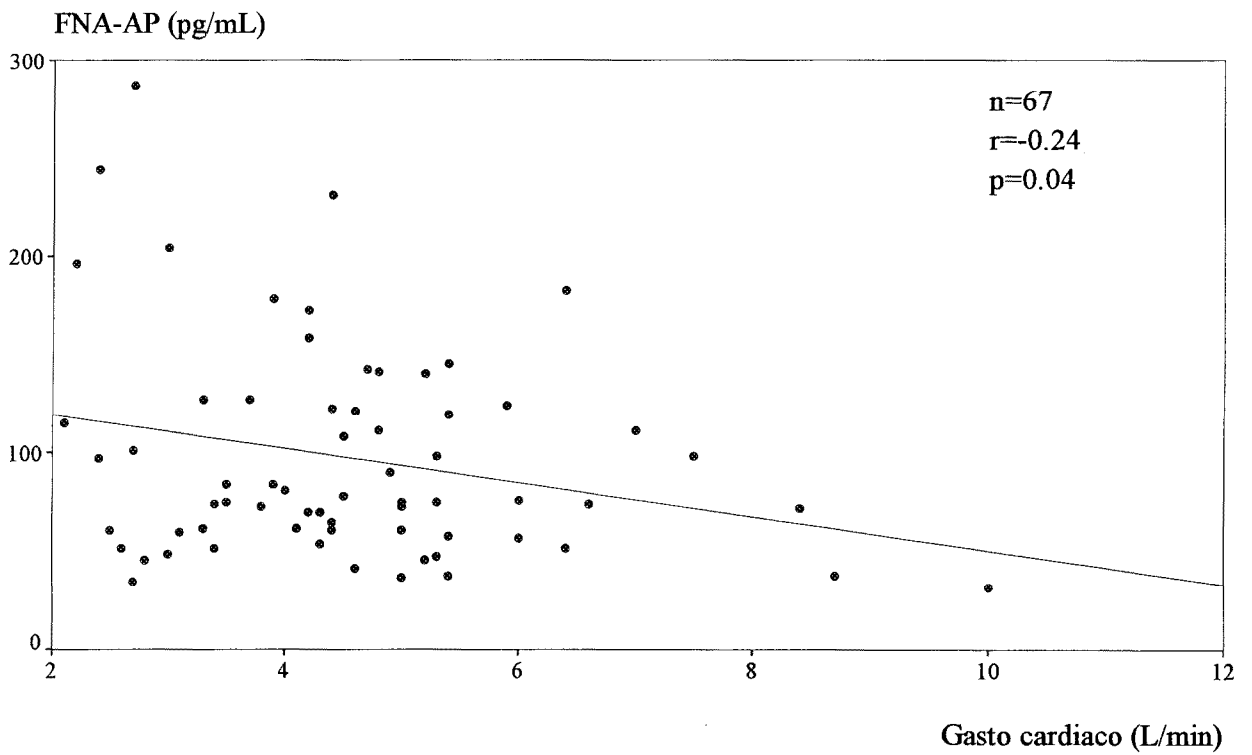


Figura 10. Correlación entre gasto cardíaco y concentración plasmática de FNA en arteria pulmonar en 67 pacientes con insuficiencia cardíaca.



III. Se ha estudiado la relación de los parámetros hemodinámicos con el incremento neto en la concentración de FNA secretado en la aurícula derecha (FNA en Arteria Pulmonar menos FNA en Vena Femoral). Como se muestra en la Tabla VIII y en las Figuras 11 a 15, se objetiva una correlación significativa entre el incremento de FNA en aurícula derecha y los valores de presión en aurícula derecha, presiones sistólica y media de arteria pulmonar, resistencias vasculares pulmonares totales y diámetro de la aurícula izquierda (medido por ecocardiografía en Modo M).

Tabla VIII. Correlación entre parámetros hemodinámicos e incremento neto en la concentración de FNA en aurícula derecha (FNA AP menos FNA VF) en 67 pacientes con valvulopatía

Hemodinámica	r	p	n
PAD	0,31	0,01	65
APS	0,30	0,01	66
APM	0,26	0,03	66
RVPT	0,34	<0,01	63
DAI	0,28	0,02	64

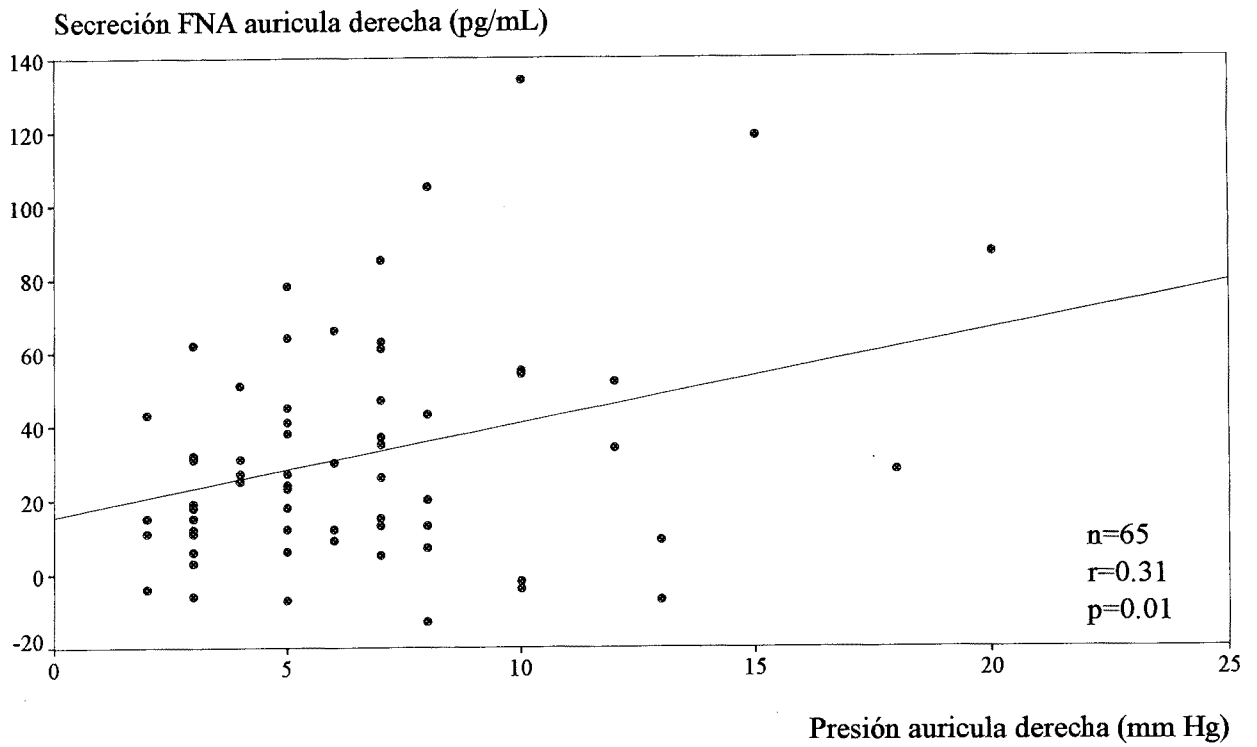


Figura 11. Correlación entre la secreción de FNA en aurícula derecha y presión de aurícula derecha en 65 pacientes con insuficiencia cardíaca.

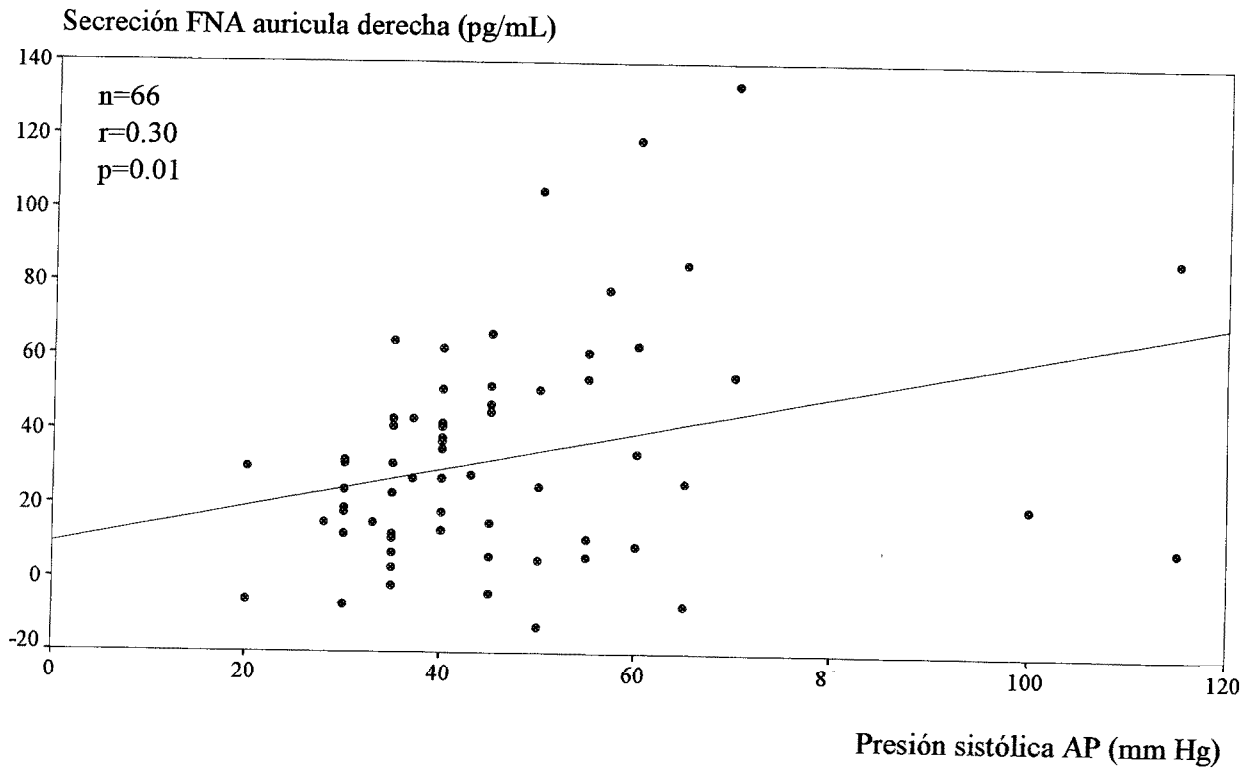


Figura 12. Correlación entre la secreción de FNA en aurícula derecha y presión sistólica en arteria pulmonar en 66 pacientes con insuficiencia cardíaca.

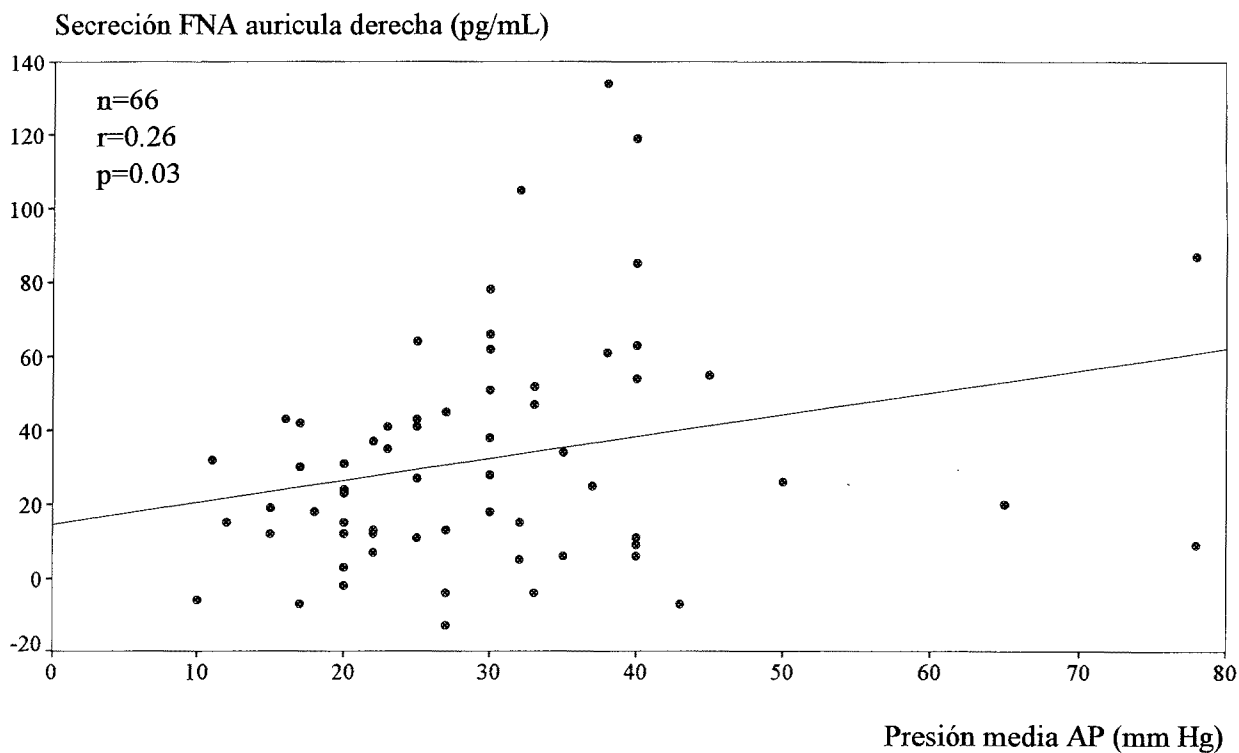


Figura 13. Correlación entre la secreción de FNA en aurícula derecha y presión media de arteria pulmonar en 66 pacientes con insuficiencia cardíaca.

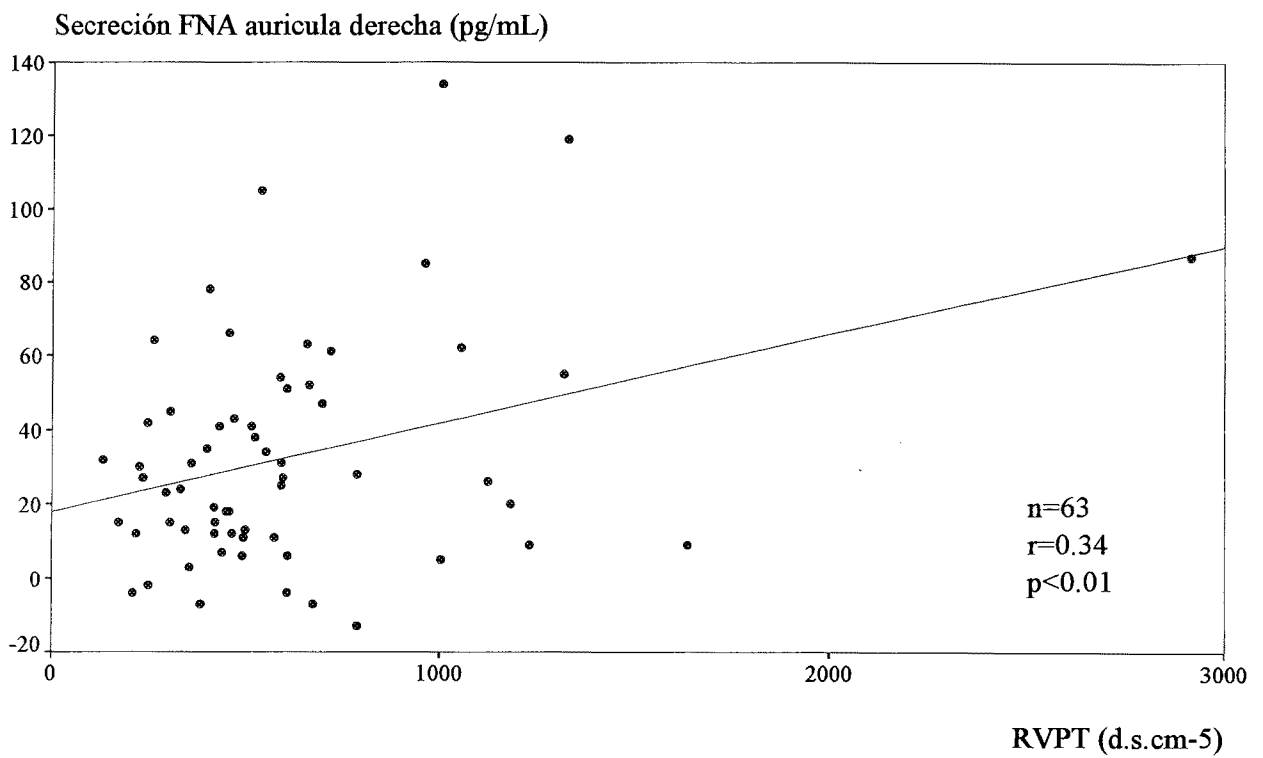


Figura 14. Correlación entre la secreción de FNA en aurícula derecha y resistencia vascular pulmonar total en 63 pacientes con insuficiencia cardíaca.

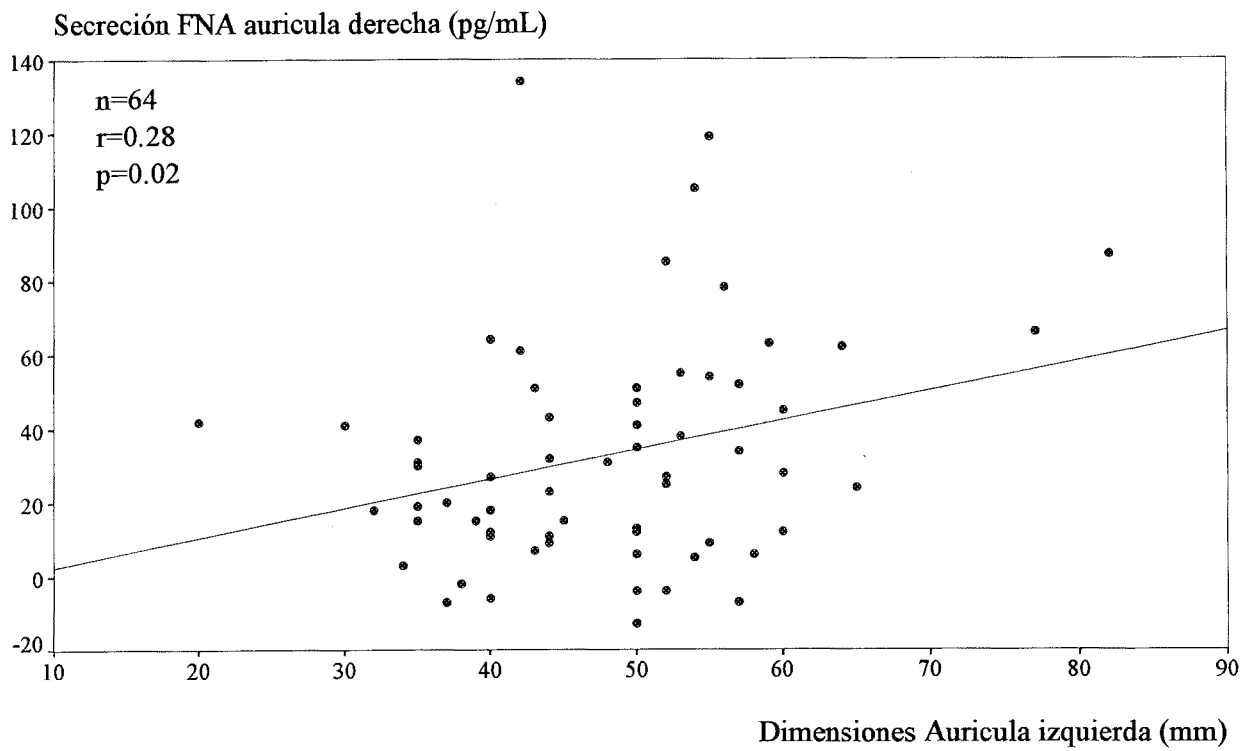


Figura 15. Correlación entre la secreción de FNA en aurícula derecha y dimensiones de aurícula izquierda en 64 pacientes con insuficiencia cardíaca.

IV. La clasificación de los pacientes según el ritmo cardiaco (Ritmo Sinusal, n=47; Fibrilación Auricular, n=20) no permite apreciar diferencias significativas en la concentración de FNA (Tabla IX). Sin embargo, se aprecia una concentración media de FNA más elevada en los pacientes con fibrilación auricular. Esto coincide con un deterioro significativo de los valores de función hemodinámica en estos pacientes: mayor diámetro de la aurícula izquierda, disminución del gasto cardiaco y de la fracción de eyección; aumento de las resistencias vasculares pulmonares totales y sistémicas; y una menor área valvular mitral (en los pacientes con estenosis mitral).

Tabla IX. Valores de FNA y parámetros hemodinámicos en función del ritmo cardiaco.

		RS	FA	p
		n=47	n=20	
FNA	VF	64±6	65±8	NS
	AP	90±7	114±13	0.09
	Ao	88±7	101±11	NS
DAI		45±1	54±2	<0.001
GC		4.9±0.2	3.8±0.3	<0.01
FE		61±2	50±3	<0.01
RVPT		510±47	841±126	<0.005
RVS		1564±79	1922±180	<0.05
Mi Area		1.6±0.2	1.1±0.1	<0.05

V. Se han agrupado los 67 pacientes en función de los valores de presión auricular: pacientes con presiones auriculares normales (PAD  $\leq 6$  mm Hg y PAI  $\leq 12$  mm Hg); con presión auricular derecha elevada (PAD  $> 6$  mm Hg y PAI  $\leq 12$  mm Hg); con presión auricular izquierda elevada (PAD  $\leq 6$  mm Hg y PAI  $> 12$  mm Hg); y con presión elevada en ambas aurículas (PAD  $> 6$  mm Hg y PAI  $> 12$  mm Hg). Como puede verse en la Figura 16, la concentración plasmática de FNA medida en arteria pulmonar en los pacientes con presión auricular normal (n=11) es de  $67 \pm 22$  pg/ml (media  $\pm$  de). En los pacientes con presión de aurícula derecha elevada (n=3) es de  $51 \pm 12$  pg/ml. En los pacientes con presión elevada de aurícula izquierda (n=26) es de  $92 \pm 38$  pg/ml. Finalmente, en los pacientes con cifras de presión elevadas en ambas aurículas (n=24) es de  $119 \pm 70$  pg/ml. Se observa una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre los valores de FNA de los pacientes con presiones auriculares normales y elevadas (derecha e izquierda) [ANOVA].



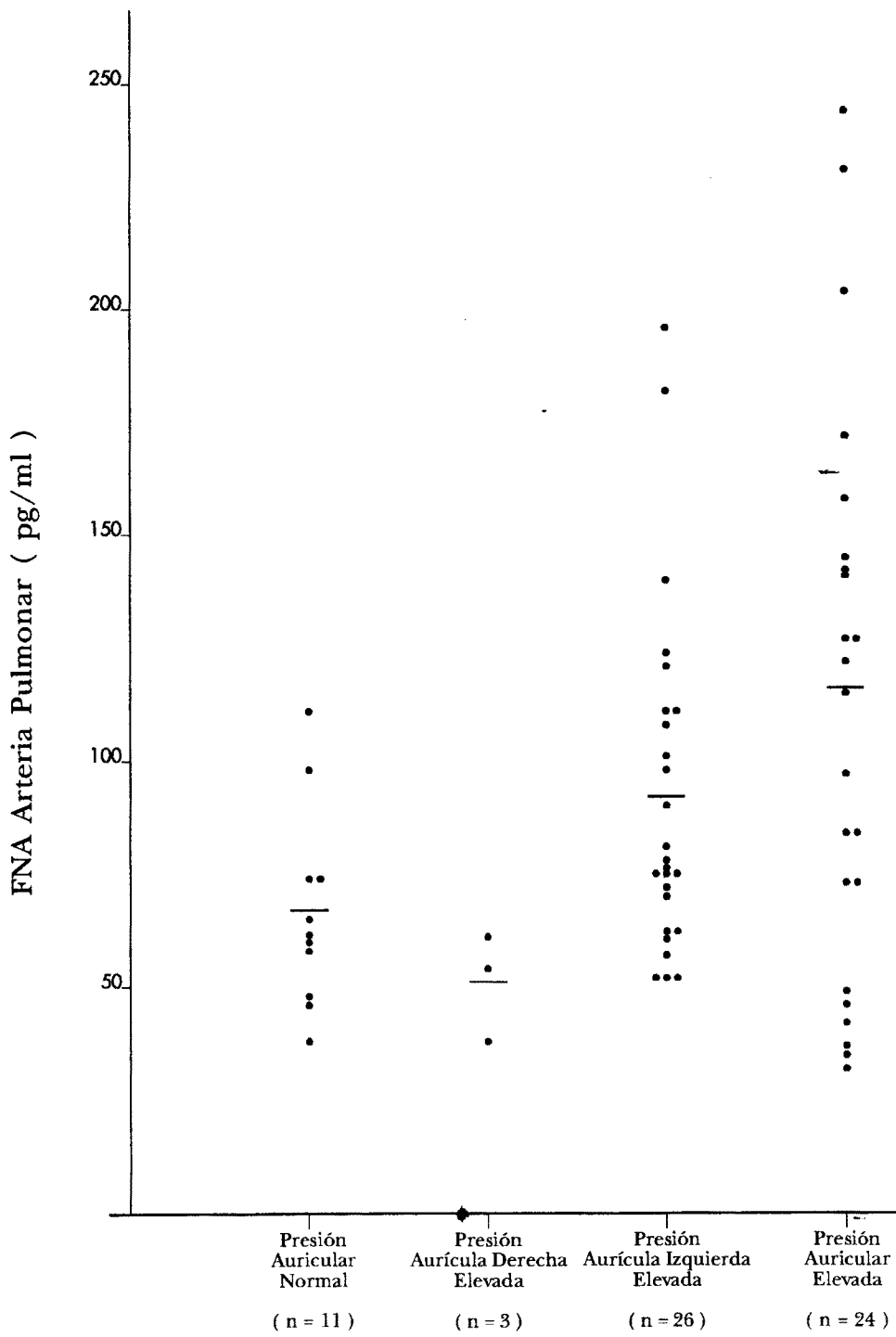


Figura 16. Concentración plasmática de FNA en función de los niveles de presión auricular.

VI. Se han clasificado a los 67 pacientes en función de la concentración de FNA en arteria pulmonar:

- Grupo I: FNA  $\geq$  100 pg/ml.
- Grupo II: FNA < 100 pg/ml.

En la Tabla X se describen las variables clínicas y hemodinámicas de ambos grupos y el resultado del análisis univariado.

En los pacientes con concentraciones plasmáticas de FNA superiores a 100 pg/ml se observa un deterioro de la función cardíaca, objetivada por una clase funcional (NYHA) III-IV en el 72% de los mismos, presencia de fibrilación auricular en casi la mitad, una mayor frecuencia cardíaca, mayor presión arterial pulmonar, resistencias vasculares pulmonares totales más elevadas y una fracción de eyección disminuida.

Tabla X: Comparación entre el Grupo I (FNA AP  $\geq 100$  pg/ml) y Grupo II (FNA AP  $< 100$  pg/ml). Análisis univariado.

	Grupo I	Grupo II	p
	n=25	n=42	
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>			
Sexo (mujer)	19 (76%)	26 (62%)	NS
NYHA Clase III-IV	18 (72%)	16 (38%)	<0.01
FA	12 (48%)	8 (19%)	0.01
Enfermedad Mitral	19 (76%)	21 (50%)	0.05
Edad: años (m $\pm$ de)	56 $\pm$ 12	55 $\pm$ 16	NS
DAI: mm (m $\pm$ de)	51 $\pm$ 13	45 $\pm$ 8	0.02
<b>VARIABLES HEMODINÁMICAS (m<math>\pm</math>de)</b>			
FC (lpm)	80 $\pm$ 18	72 $\pm$ 14	0.04
IC (l/m/m <sup>2</sup> )	2.5 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.9	NS
FE (%)	50 $\pm$ 11	61 $\pm$ 9	<0.001
IVTDVI (ml/m <sup>2</sup> )	85 $\pm$ 27	72 $\pm$ 23	NS
<b>Presiones (mm Hg)</b>			
.....			
PAD	7 $\pm$ 3	6 $\pm$ 3	NS
PTDVD	8 $\pm$ 3	8 $\pm$ 4	NS
APS	53 $\pm$ 20	41 $\pm$ 15	0.01
APM	34 $\pm$ 13	26 $\pm$ 12	0.01
PAI	22 $\pm$ 7	20 $\pm$ 18	NS
PSVI	141 $\pm$ 33	160 $\pm$ 47	0.06
PTDVI	12 $\pm$ 6	15 $\pm$ 7	NS
Ao S	133 $\pm$ 22	134 $\pm$ 26	NS
Ao M	93 $\pm$ 12	92 $\pm$ 14	NS
<b>Resist. Vascular (d.s.cm<sup>-5</sup>)</b>			
.....			
RVAP	288 $\pm$ 307	211 $\pm$ 21	NS
RVPT	757 $\pm$ 544	521 $\pm$ 310	0.03
RVS	1815 $\pm$ 732	1579 $\pm$ 710	NS

VII. Se han analizado los pacientes en función de su valvulopatía predominante. En 38 pacientes se diagnosticó una enfermedad mitral, en 22 una valvulopatía aórtica, y en siete una afectación severa de las dos válvulas.

En la Tabla XI se muestran los valores de FNA, los parámetros hemodinámicos, y el resultado del estudio comparativo (t de Student) entre los pacientes con valvulopatía mitral y aórtica.

Se observa que los pacientes con enfermedad valvular mitral tienen una concentración plasmática de FNA significativamente superior en todas las localizaciones en que se ha determinado. También los valores de presión en ambas aurículas, ventrículo derecho y arteria pulmonar son mayores en estos pacientes. Por el contrario, en los pacientes con valvulopatía aórtica se observa un mayor grado de disfunción ventricular izquierda.

Se han practicado correlaciones entre los parámetros hemodinámicos y la concentración de FNA. En los pacientes con valvulopatía mitral (Figura 17) únicamente se observa una correlación significativa negativa entre la concentración de FNA en arteria pulmonar y el área valvular mitral ( $n=38$ ;  $r=-0,346$ ;  $p < 0,05$ ). En los pacientes con enfermedad aórtica (Figura 18), destaca la presencia de una correlación significativa positiva entre la concentración de FNA en aorta y el índice de volumen telediastólico del ventrículo izqdo. ( $n=12$ ;  $r=0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

TABLA XI: Valores hemodinámicos y de FNA en 67 pacientes con valvulopatía cardíaca. Diferenciación por enfermedad mitral, aórtica y mixta. Comparación entre mitral y aórtica.

	MITRAL n=38	AORTICA n=22	p	MIXTA n=7
	m ± de	m ± de		m ± de
FNA-VF	71±40	48±22	0.02	79±78
FNA-AP	107±55	71±25	<0.001	123±86
FNA-Ao	102±53	71±31	<0.01	103±67
Edad	51±14	65±14	<0.01	51±8
DAI	52±9	40±6	<0.001	49±18
FC	78±17	70±11	---	78±28
GC	4.8±1.6	4.4±1.5	NS	3.9±1.2
PAD	7±4	5±2	<0.05	10±6
PTDVD	9±4	7±3	NS	12±5
APS	51±17	35±9	<0.001	56±28
APD	22±10	14±11	---	24±15
APM	34±12	20±6	<0.001	34±21
PAI	26±18	13±6	<0.005	21±10
PSVI	128±22	200±40	<0.001	153±14
PTDVI	12±5	19±7	<0.001	12±6
AOS	128±23	144±26	---	132±24
AOD	70±8	68±14	---	72±15
AOM	92±13	94±15	NS	92±13
MiGrad	14±6	---	---	11±6
MiArea	1.45±0.7	---	---	1.35±0.76
AoGrad	---	58±27	---	33±21
AoArea	---	0.58±0.3	---	0.8±0.24
RVAP	239±235	198±130	NS	377±521
RVPT	661±328	413±206	<0.005	919±948
RVS	1545±627	1780±582	NS	1901±727
IC	2.9±0.9	2.4±0.6	NS	2.3±0.64
FE	54±12	62±10	NS	57±10
IVTD VI	69±21	88±30	NS	101±15

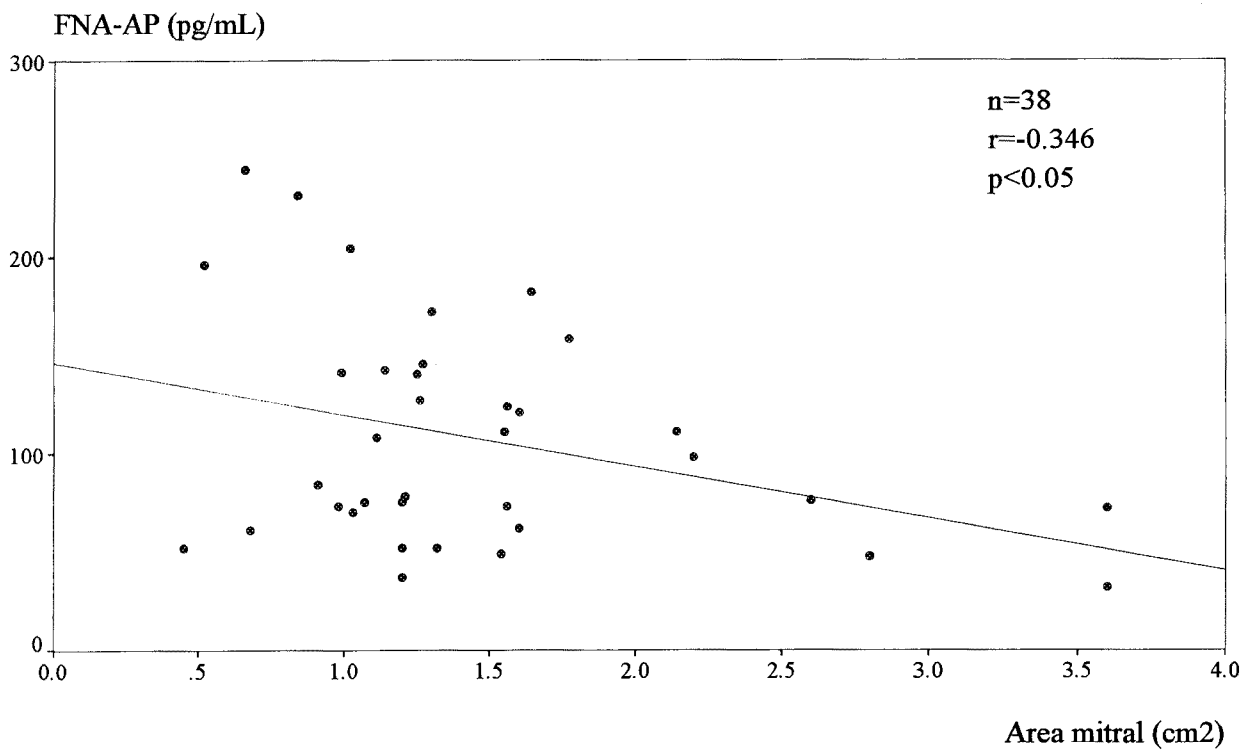


Figura 17. Correlación entre FNA en arteria pulmonar y área valvular mitral en 38 pacientes con valvulopatía mitral.

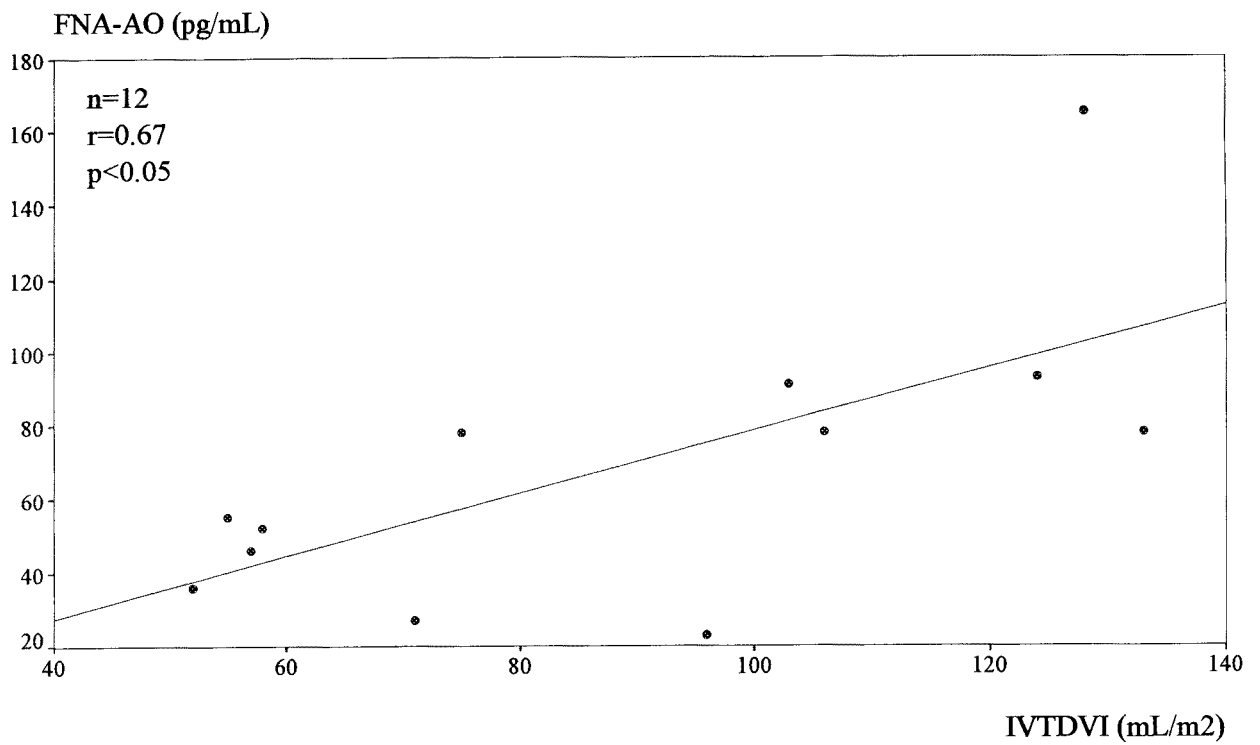


Figura 18. Correlación entre FNA en aorta e índice de volumen telediastólico de ventrículo izquierdo en 12 pacientes con valvulopatía aórtica.

## VIII.2 PROTOCOLO 2. DEGRADACION PULMONAR DE FNA

Se han determinado las concentraciones plasmáticas de FNA en 26 pacientes con enfermedad valvular cardíaca. Se extrajo sangre de vena femoral, aurícula derecha, arteria pulmonar, vena pulmonar, aurícula izquierda y aorta. Los valores se muestran en la Figura 19. Se observa un aumento de las concentraciones de FNA desde vena femoral a aurícula derecha y un descenso, aunque no significativo, de arteria a vena pulmonar.

Como puede verse en la Figura 20, existe un descenso (degradación pulmonar) superior al 20% en la concentración de FNA desde arteria pulmonar a vena pulmonar en 9 pacientes. Los diagnósticos de estos pacientes fueron enfermedad mitral en 4, y enfermedad aórtica en los 5 restantes. Los pacientes con degradación pulmonar de FNA tienen unos parámetros hemodinámicos indicativos de mejor función cardíaca (Tabla XII), como son una fracción de eyección del ventrículo izquierdo más elevada; y una menor resistencia vascular pulmonar total, resistencia vascular sistémica e índice de volumen telediastólico de ventrículo izquierdo. Sin embargo, estas diferencias no alcanzan significación estadística. El único parámetro con diferencia significativa es el gasto cardíaco:  $5,6 \pm 0,7$  l/min (en los pacientes con degradación de FNA) vs  $4,2 \pm 0,3$  l/min (en los pacientes sin degradación de FNA),  $p < 0,05$ .



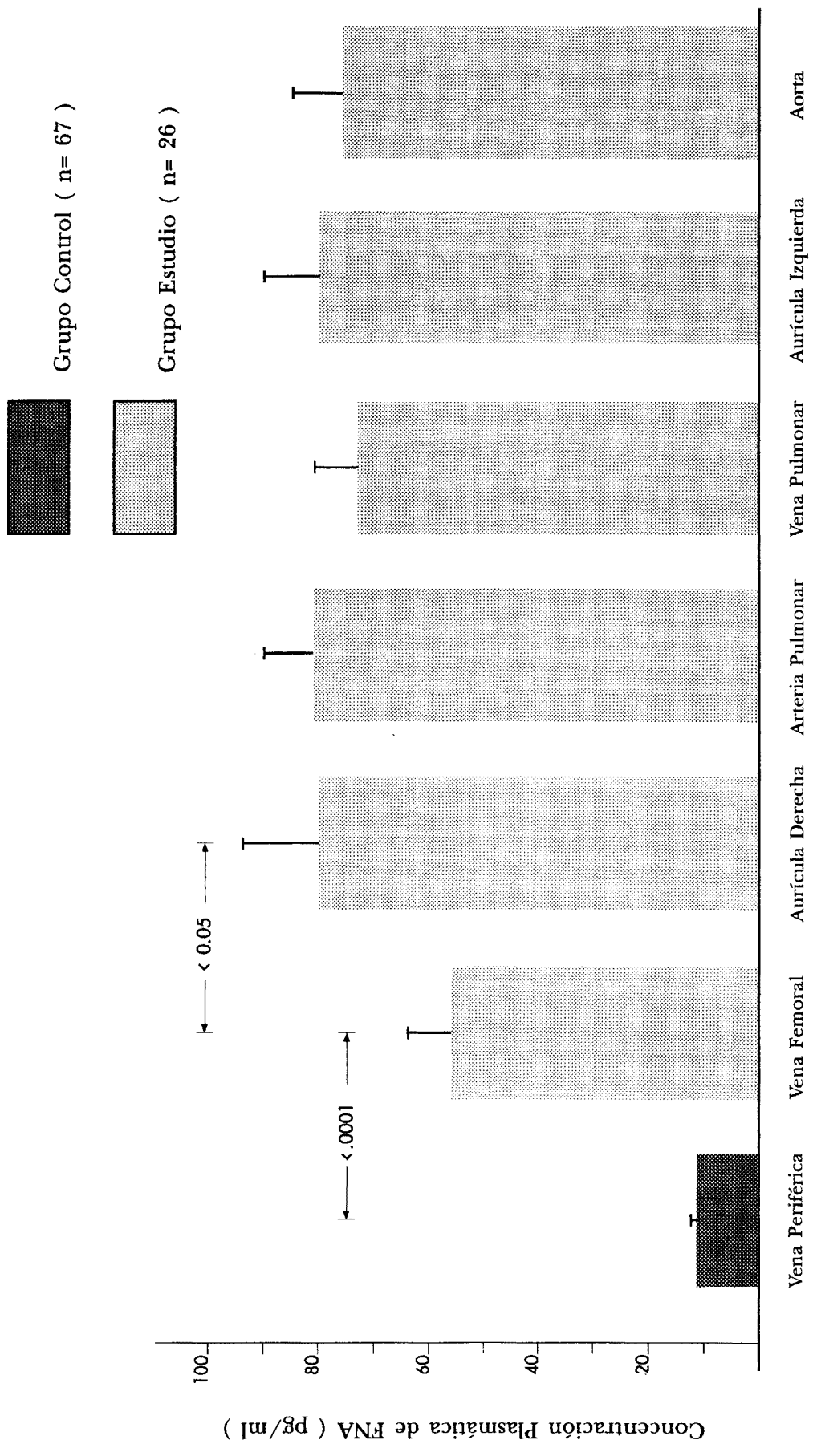


Figura 19. Concentración plasmática de FNA en 26 pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología valvular, medida en varias localizaciones. Comparación con el grupo control.

## Niveles Plasmáticos de FNA Transpulmonar

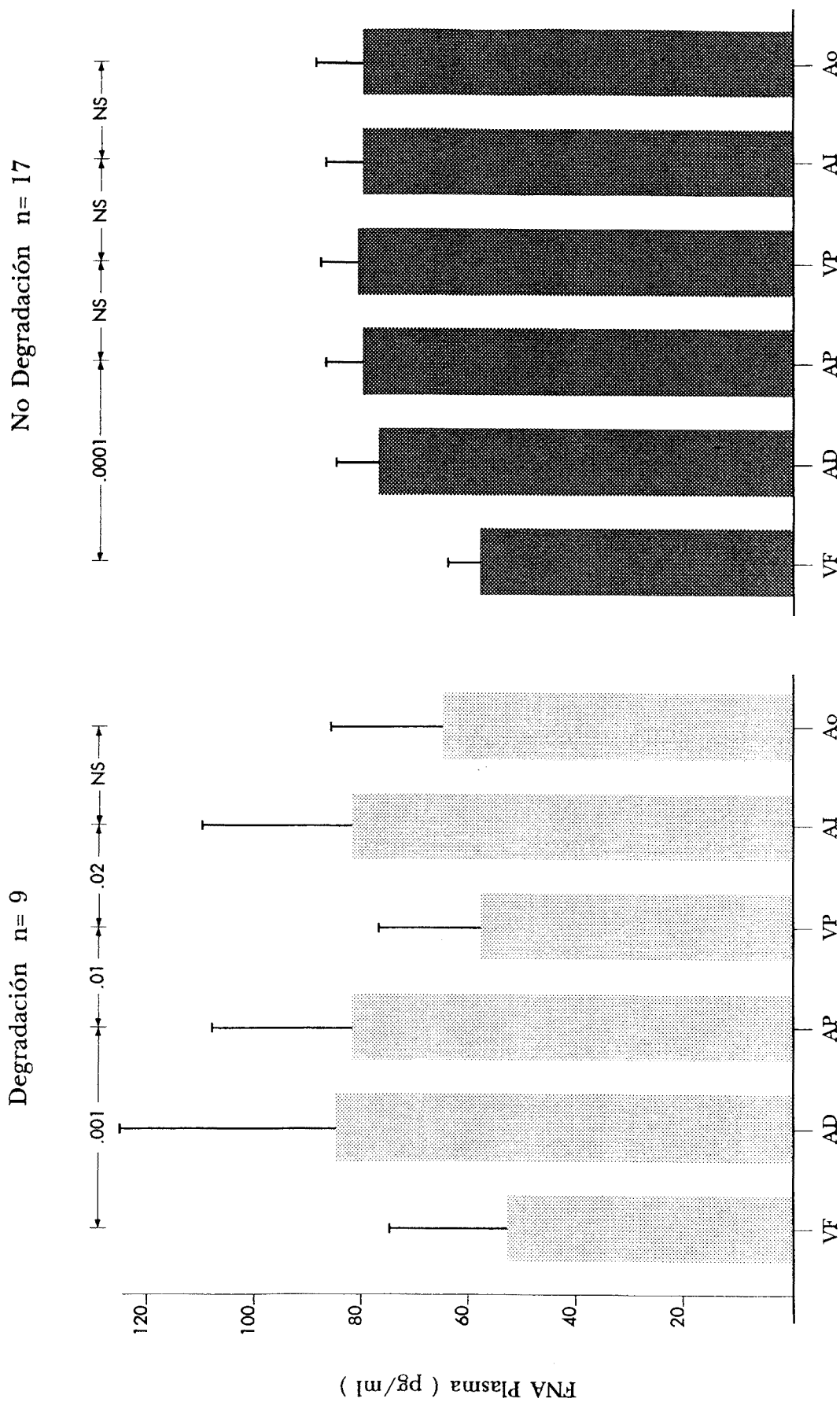


Figura 20. Concentración plasmática de FNA, medida en varias localizaciones, en pacientes con degradación pulmonar y sin degradación pulmonar.

Tabla XII. Parámetros hemodinámicos en función de la degradación pulmonar de FNA.

	No degradación (n=17)	Degradación (n=9)	p
APM	28±4	25±3	ns
PAI	18±2	18±2	ns
PSVI	165±8	152±9	ns
DAI	46±3	46±8	ns
IVTDVI	88±9	76±8	ns
RVPT	575±92	458±120	ns
RVS	1744±142	1356±153	ns
FE	56±3	63±3	ns
GC	4,2±0,3	5,6±0,7	<0,05

media ± error estándar

En los 9 pacientes con degradación pulmonar, se observa una correlación directa entre el descenso de la concentración de FNA desde arteria pulmonar a vena pulmonar, y la presión arterial pulmonar media ( $r=0,83$ ,  $p < 0,01$ ); así como con las resistencias vasculares pulmonares arteriolas ( $r=0,96$ ,  $p < 0,0001$ ; Figura 21).

En once pacientes de esta serie de 26 enfermos valvulópatas, se observa un aumento superior al 20% en la concentración plasmática de FNA desde venas pulmonares a aurícula izquierda. Sin embargo, este aumento no se relaciona con cifras más elevadas de presión en aurícula izquierda, ni con un mayor diámetro de la misma.

## Degradación Transpulmonar de FNA. Correlación con los Parámetros Hemodinámicos.

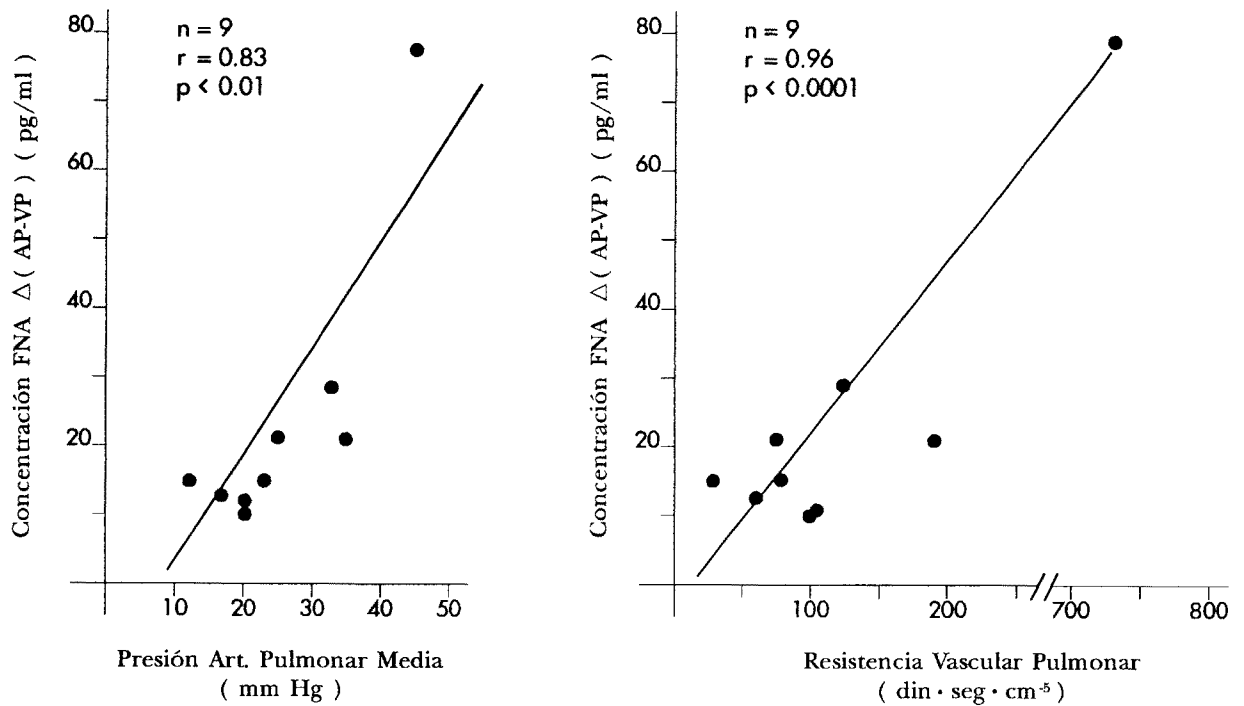


Figura 21. Correlación de la degradación transpulmonar de FNA con presión arterial pulmonar media y resistencia vascular pulmonar.

### VIII.3 PROTOCOLO 3. PRUEBA DE ESFUERZO.

En el Anexo 2 pueden observarse los datos del estudio hemodinámico practicado a 14 pacientes con enfermedad valvular cardiaca, antes y después de la prueba de esfuerzo, así como los valores de la concentración plasmática de FNA. En la Tabla XIII se muestran los datos promediados y el estudio estadístico comparativo.

Tras la prueba de esfuerzo se registra un aumento de la frecuencia cardiaca, de las presiones tanto intracavitarias como del tracto de salida de los ventrículos, y una disminución no significativa de las resistencias arteriolas pulmonares y sistémicas. Asimismo se observa un aumento significativo de la concentración plasmática de FNA especialmente en aurícula izquierda y aorta.

El estudio de regresión lineal muestra una correlación directa significativa entre el incremento (%) de FNA en arteria pulmonar antes y después del ejercicio, y la variación también porcentual de presión en arteria pulmonar ( $n=12$ ,  $r=0,733$ ,  $p < 0,01$ , Figura 22); presión en aurícula izquierda ( $n=14$ ,  $r=0.585$ ,  $p < 0,05$ , Figura 23); y gradiente mitral ( $n=10$ ,  $r=0.662$ ,  $p < 0,05$ , Figura 24).

Tabla XIII. Valores de FNA y del estudio hemodinámico en situación basal y tras una prueba de esfuerzo en 14 pacientes con insuficiencia cardíaca.

	BASAL	ESFUERZO	p
FNA pg/mL (m±de)			
A.P.	99±48	116±57	0.06
A.I.	93±44	114±48	<0.01
Ao	96±33	119±54	<0.05
HEMODINAMICA (m±de)			
FC (lpm)	72±9	111±19	<0.0001
PRESIONES (mm Hg)			
APS	42±12	68±28	0.001
APM	26±8	42±14	<0.001
PAI	16±6	30±12	<0.001
PSVI	140±24	170±30	<0.001
PTDVI	13±7	20±8.3	<0.001
AOS	136±21	169±41	<0.01
AOM	95±13	110±16	<0.0001
MiGrad (n=11)	8±2.3	17±8	<0.01
GC (l/m)	5.1±1.9	7.4±3	0.001
IC (l/m/m <sup>2</sup> )	2.9±0.9	3.9±1.4	<0.01
RVAP (d.s.cm <sup>-5</sup> )	172±146	131±71	NS
RVPT (d.s.cm <sup>-5</sup> )	474±274	552±255	NS
RVS (d.s.cm <sup>-5</sup> )	1517±527	1464±796	NS

Valores: media ± desviación estándar

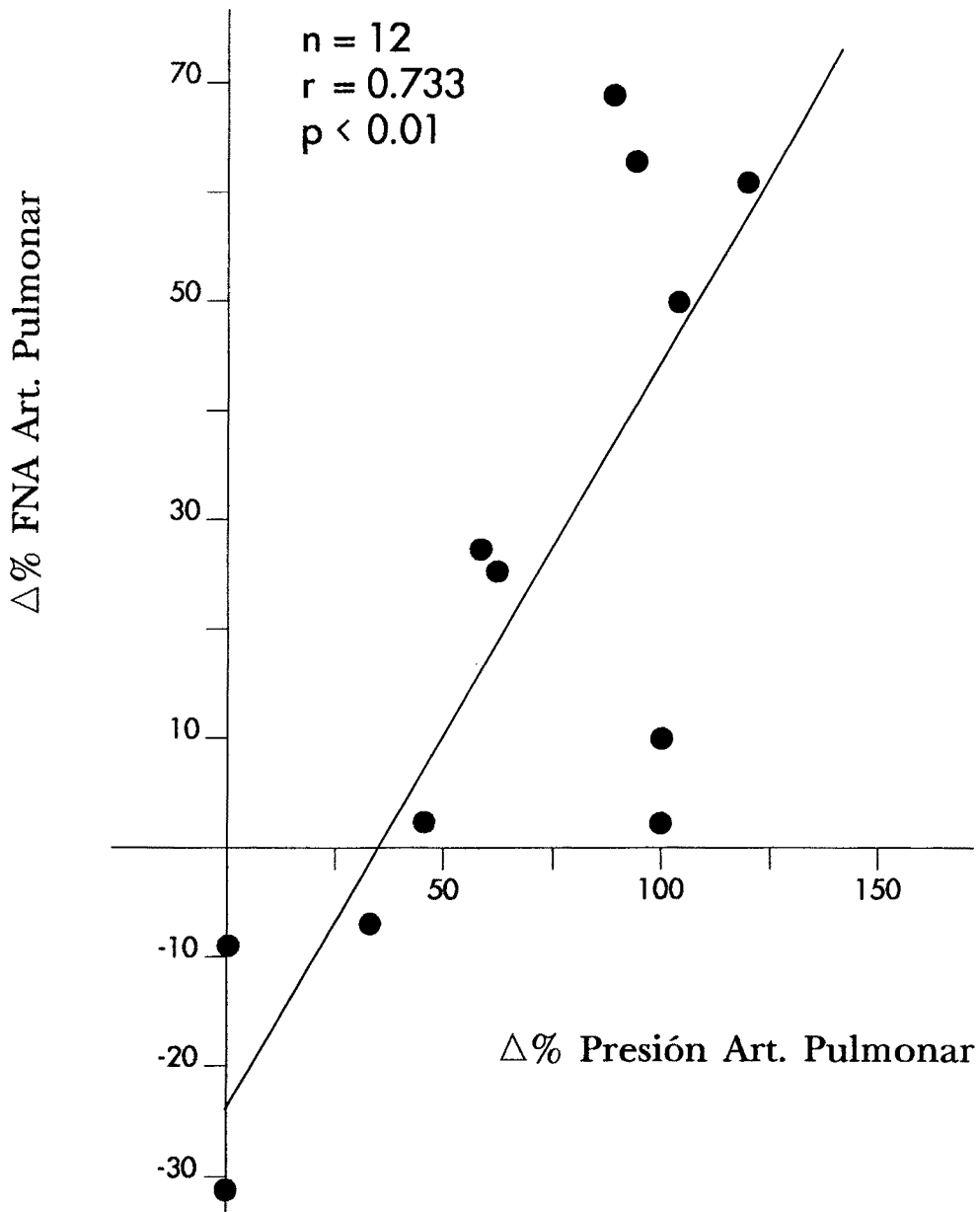


Figura 22. Correlación entre el incremento de FNA y el incremento de presión en arteria pulmonar tras la práctica de una prueba de esfuerzo en 12 pacientes con insuficiencia cardíaca.

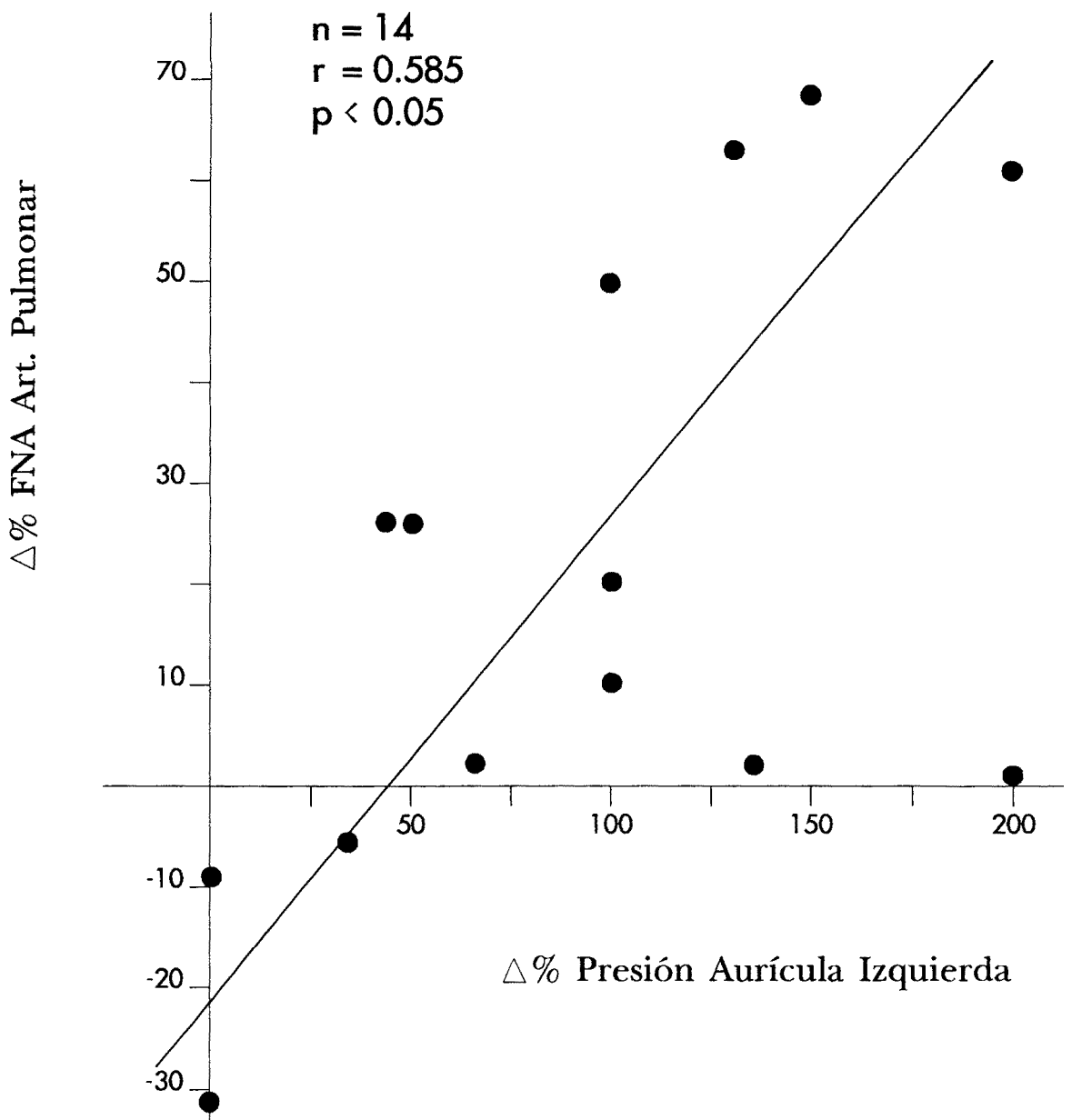


Figura 23. Correlación entre el incremento de FNA y el incremento de presión en aurícula izquierda tras la práctica de una prueba de esfuerzo en 14 pacientes con insuficiencia cardíaca.



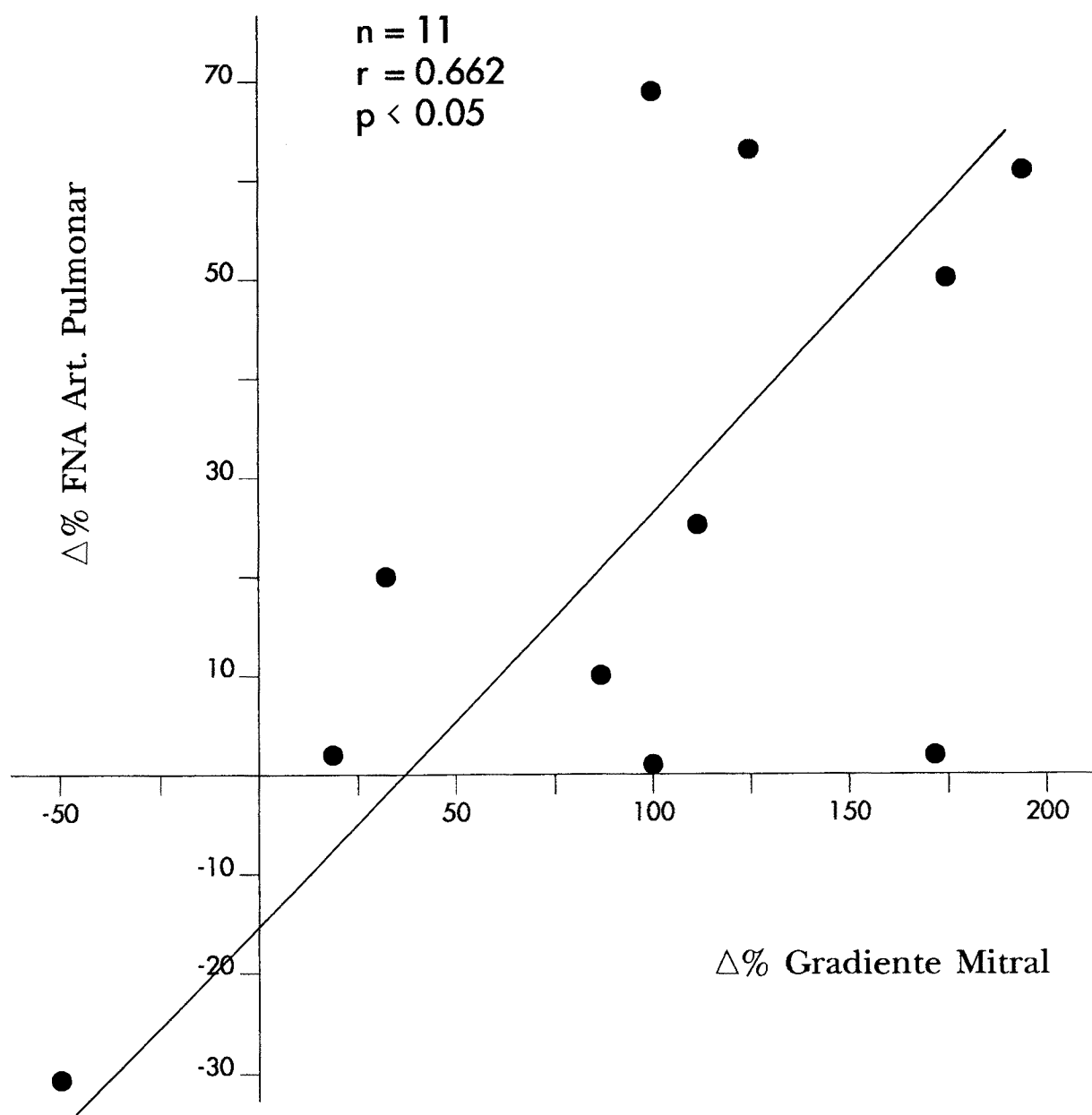


Figura 24. Correlación entre el incremento de FNA y la variación del gradiente mitral tras la práctica de una prueba de esfuerzo en 11 pacientes con insuficiencia cardíaca.

#### VIII.4 PROTOCOLO 4. VALVULOPLASTIA MITRAL

Los parámetros hemodinámicos registrados antes y después de la valvuloplastia mitral en los 23 pacientes con valvulopatía mitral, se detallan en la Tabla XIV.

Tabla XIV. Parámetros hemodinámicos antes y después de la valvuloplastia mitral en 23 pacientes.

	Antes	Después	p
FC (lpm)	81±18	84±16	NS
Presiones (mmHg)			
- Aurícula Derecha	7±5	5±4	0.02
- Arteria Pulmonar			
- Sistólica	55±19	39±16	<0.001
- Media	38±13	25±10	<0.001
- Aurícula Izquierda			
- Media	26±5	13±7	<0.001
- Ventrículo Izquierdo			
- Sistólica	116±30	116±19	NS
- Telediastólica	11±4	9±5	NS
- Aorta			
- Sistólica	122±17	119±19	NS
- Media	88±10	87±11	NS
- MiGrad (mm Hg)	16±4	5±2	<0.001
Gasto cardíaco (l/min)	4.2±1.5	4.5±1.6	NS
MiArea (cm <sup>2</sup> )	1.06±0.4	2.32±1.2	<0.001
IC (l/m/m <sup>2</sup> )	2.6±0.9	2.7±1.04	NS
RVAP (d.s.cm <sup>-5</sup> )	352±478	257±267	0.09
RVPT (d.s.cm <sup>-5</sup> )	919±839	517±442	<0.001
RVS (d.s.cm <sup>-5</sup> )	1816±986	1703±754	NS

Valores: media ± desviación estándar.

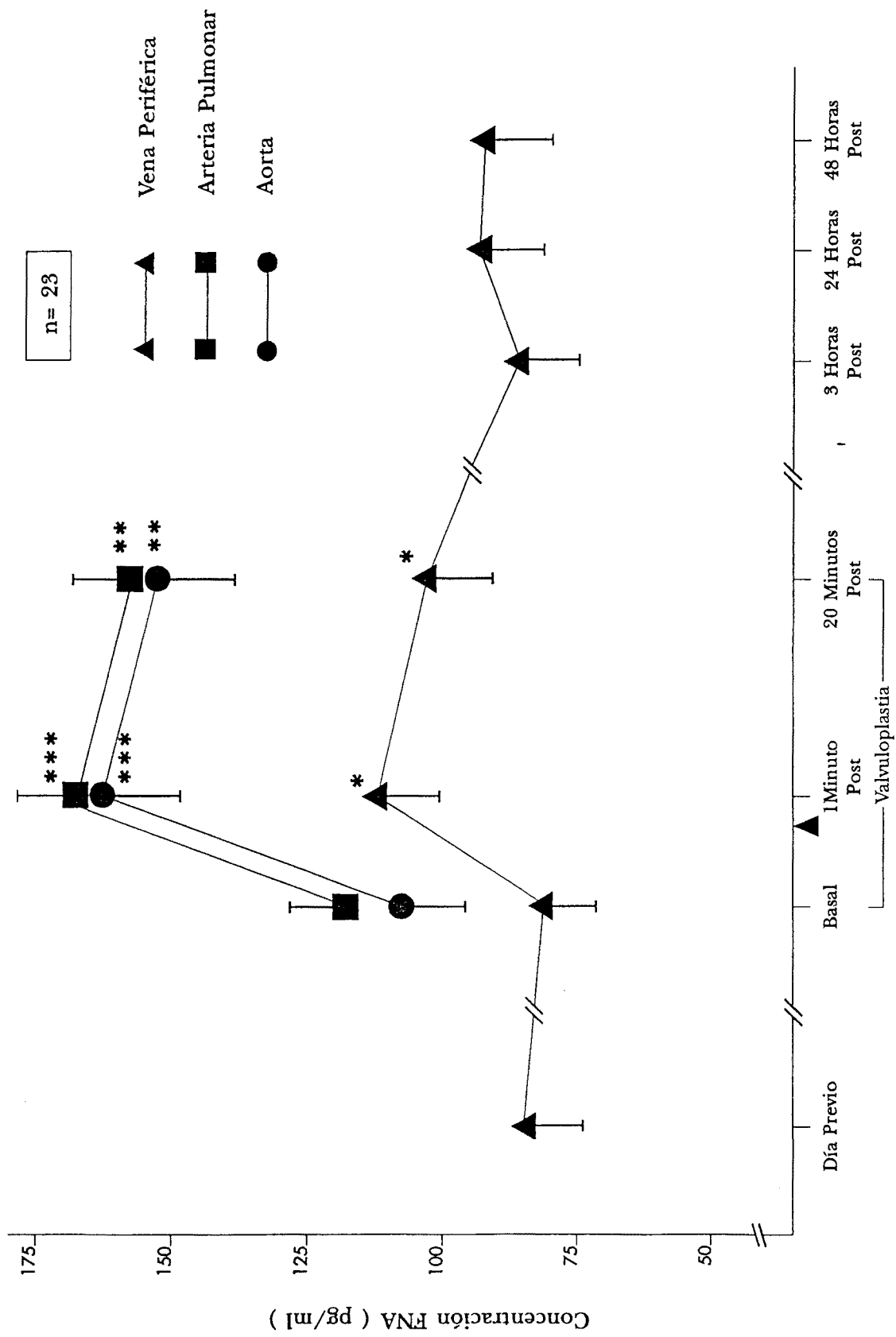
Tras la valvuloplastia se observa una disminución de la presión en la aurícula izquierda y arteria pulmonar, así como una importante disminución del gradiente valvular mitral, junto a un aumento significativo del área valvular.

En la Tabla XV y Figura 25 pueden observarse los valores de la concentración de FNA en las 3 localizaciones estudiadas, antes, durante y después de la práctica de la valvuloplastia.

Tabla XV. Concentración de FNA (pg/ml) antes, durante y después de la valvuloplastia mitral (n =23).

	Vena Periférica	Arteria Pulmonar	Aorta
Día anterior	84±10	--	--
Valvuloplastia Mitral			
- Condición basal	78±9	116±11	108±12
- 1 minuto tras primer hinchado	112±10*	164±13***	163±14***
- 20 minutos tras último hinchado	107±12*	152±13**	152±14**
3 horas post valvuloplastia	87±10	--	--
24 horas post valvuloplastia	93±10	--	--
48 horas post valvuloplastia	92±12	--	--

Valores: media ± error estándar.  
 \*: p =0.05 vs valores basales.  
 \*\*: p <0.01 vs valores basales.  
 \*\*\*: p <0.001 vs valores basales.



\* p= 0.05 , \*\* p < 0.01 , \*\*\* p < 0.001 vs. Valores Basales

Figura 25. Efecto de la valvuloplastia mitral en los valores plasmáticos de FNA medidos en 3 localizaciones.

Los valores plasmáticos de FNA se elevan de manera significativa durante la maniobra terapéutica (1 minuto tras el primer hinchado), y persisten elevados a los 20 minutos de finalizada la misma en las tres localizaciones estudiadas. El mayor incremento se produce en arteria pulmonar y aorta, tal como se observa en la Figura 25,

Otro hecho a destacar es el descenso hasta niveles basales de la concentración de FNA en vena periférica, medido a las 3, 24 y 48 horas tras la valvuloplastia, a pesar de la mejoría de algunos parámetros hemodinámicos, como el gradiente valvular mitral y la presión media de aurícula izquierda.

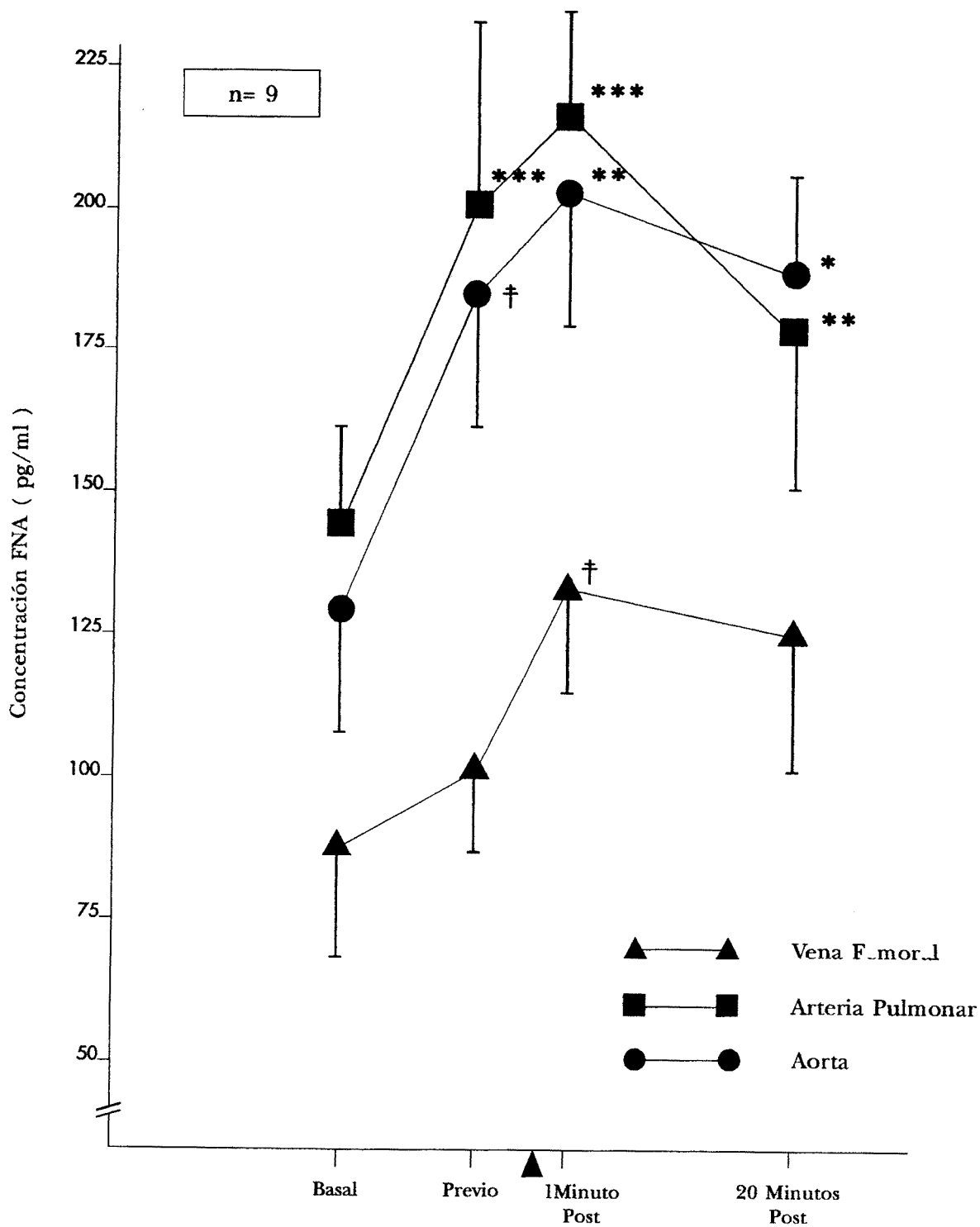
En 9 pacientes se determinaron las concentraciones de FNA inmediatamente antes del hinchado. Como puede observarse en la Tabla siguiente y en la Figura 26, se produce una elevación en los valores plasmáticos de FNA en el momento previo al hinchado, sin mediar manipulaciones que pudieran modificar los parámetros hemodinámicos.

En estos 9 pacientes se objetiva, en el momento previo al hinchado, un aumento del 7% en la concentración de FNA medida en vena femoral, pero en arteria pulmonar es del 15% y en aorta alcanza el 25% respecto al nivel basal (Figura 27). El incremento tras 1 minuto del primer hinchado es del 30% en las tres posiciones medidas, y a los 20 minutos de finalizar la valvuloplastia únicamente persisten unos niveles elevados de la hormona en aorta.

TABLA: Cambios en la concentración plasmática de FNA durante la valvuloplastia mitral en 9 pacientes con muestras de FNA obtenidas inmediatamente antes de la dilatación (valores en pg/mL)

Caso	Vena femoral			Arteria pulmonar			Aorta						
	Basal	Pre	1 m	20 m	Basal	Pre	1 m	20 m	Basal	Pre	1 m	20 m	
12	127	130	127	214	178	331	233	268	142	229	229	276	
13	28	83	151	39	115	75	192	57	37	99	186	97	
14	46	60	130	113	124	279	231	117	88	206	340	229	
15	74	147	199	197	70	158	280	169	54	253	157	187	
16	80	42	69	74	127	92	161	133	141	125	85	127	
18	37	87	76	107	142	145	142	227	148	183	208	236	
19	125	156	150	213	244	339	310	291	222	291	259	249	
20	70	59	84	35	108	173	178	105	121	110	154	123	
21	211	153	196	135	231	222	232	228	207	170	201	185	
	88±19	101±14	131±16	125±23	148±19	201±32	217±18	177±26	128±20	185±23	202±23	189±20	
	└----- 0.06-----┘				└ <0.001-----┘			└----- <0.01-----┘			└----- <0.01-----┘		
					└----- <0.001-----┘			└----- <0.01-----┘			└----- <0.05-----┘		

Pre : inmediatamente antes del primer hinchado.  
 1 m : 1 minuto tras primer hinchado.  
 20 m: 20 minutos tras último hinchado.  
 Media±error estándar.



† p= 0.06 , \* p= 0.05 , \*\* p< 0.01 , \*\*\* p< 0.001  
 Figura 26. Concentración plasmática de FNA durante la valvuloplastia mitral. Valores basales, inmediatamente previos al hinchado y post valvuloplastia.

n = 9

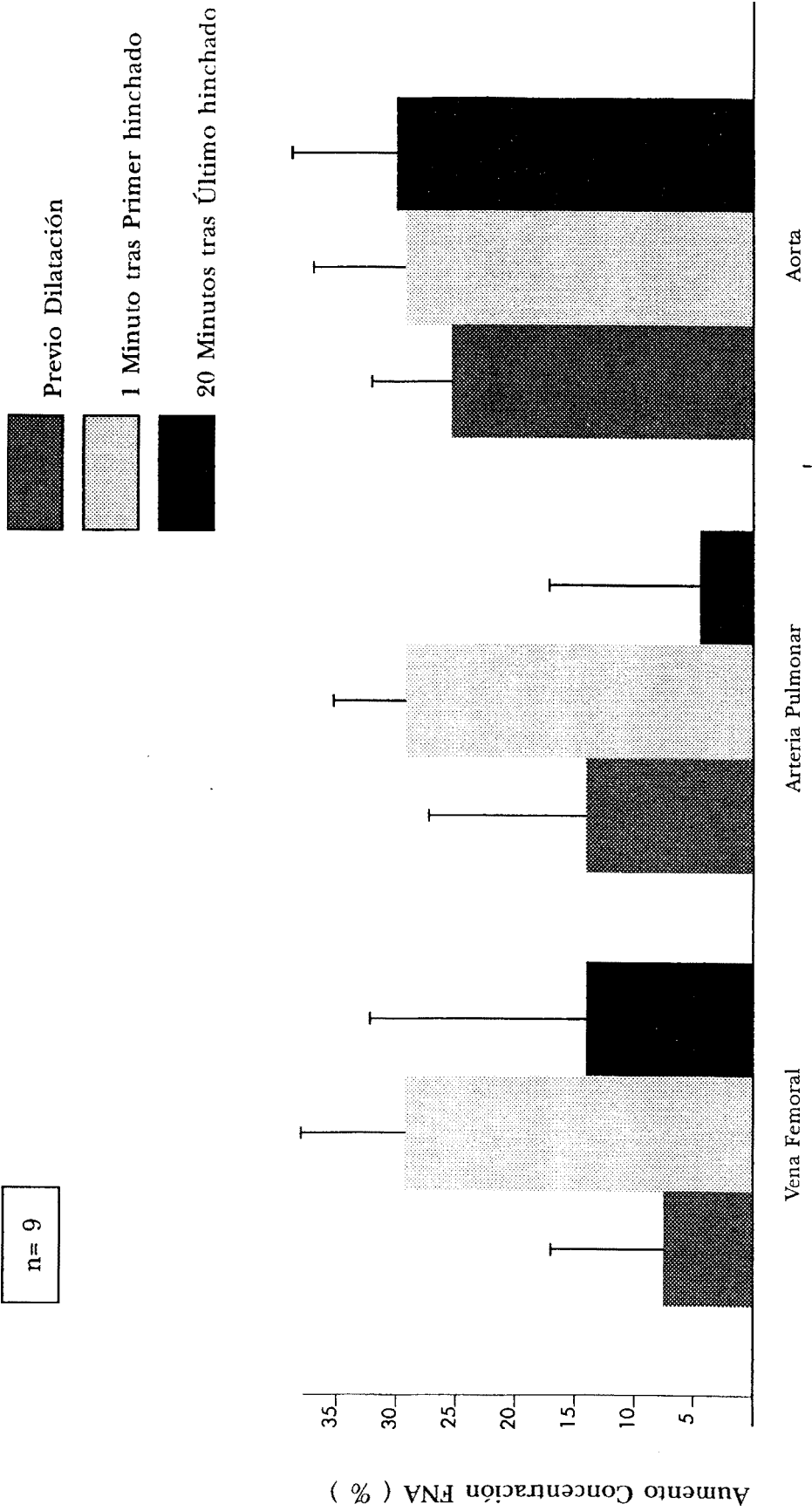


Figura 27. Incremento del FNA plasmático, medido en 3 l calizaciones, en distintos momentos de la valvuloplastia mitral.



## IX. DISCUSION

### IX.1 PROTOCOLO 1. MEDIDA DE FNA EN 67 PACIENTES CON ENFERMEDAD VALVULAR CARDIACA.

Existe unanimidad en el hallazgo de valores plasmáticos elevados de FNA en los pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>154-156,171,176,195-213</sup> (Tabla XVI, pag. 149) cuando se comparan con controles sanos. Además, los valores de FNA aumentan en función de la severidad de la ICC, ya sea ésta referida por los niveles de presión intracavitaria o por la Clase Funcional de la NYHA.<sup>154,196,198,205</sup>

Este estudio demuestra un aumento del FNA plasmático en pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología valvular. Se observa también un incremento en los valores de FNA desde vena femoral (preauricular) a arteria pulmonar (postauricular), hecho que concuerda con una secreción de esta hormona en aurícula derecha.

En este trabajo no se ha encontrado una correlación entre los valores de FNA en arteria pulmonar y la presión de aurícula derecha o izquierda, tal como han referido diversos autores.<sup>155,195,196,266</sup> Esto puede deberse a la heterogeneidad de esta serie de 67 pacientes con distintas valvulopatías.

Cuando se estudian por separado los pacientes con valvulopatía mitral y aórtica, se advierte una relación inversa entre el FNA y la superficie valvular mitral en los

pacientes con enfermedad mitral. Este hecho parecería indicar que otro factor distinto a la presión intracavitaria, como puede ser el grado de tensión o estiramiento a que se ve sometida la aurícula izquierda sería determinante en la liberación de FNA.<sup>87</sup>

En los pacientes con valvulopatía aórtica se observa una relación directa entre los niveles de FNA en aorta y el índice de volumen telediastólico de ventrículo izquierdo. El drenaje venoso de los ventrículos se recoge por medio de la vena interventricular anterior y de la gran vena cardiaca<sup>212</sup>, que desemboca en la aurícula derecha a través del seno coronario. Sin embargo, y aunque en mucha menor proporción, se produce una secreción directa a la cavidad ventricular a través de las venas de Tebesio. Dado que se ha descrito la presencia de FNA inmunoreactivo en la pared ventricular de pacientes con insuficiencia cardiaca,<sup>214,215</sup> parece aceptable la hipótesis de que en estos pacientes con valvulopatía aórtica tendría lugar una secreción directa de FNA a la cavidad ventricular.

En la serie global de los 67 pacientes, existe una correlación directa entre los valores plasmáticos de FNA y la presión de arteria pulmonar, así como con las resistencias vasculares pulmonares. Dado que la patología de estos pacientes está situada en las cavidades izquierdas, cabe pensar que los niveles de presión y resistencia vascular pulmonar son un reflejo de la disfunción cardiaca izquierda.

El FNA probablemente juega un papel en la regulación de la circulación pulmonar. Se ha demostrado que esta hormona tiene un efecto vasodilatador *in vitro* sobre la arteria pulmonar humana,<sup>216</sup> y aumenta de manera significativa el flujo plasmático pulmonar en animales de experimentación.<sup>217</sup> Por otro lado, se ha descrito la existencia de niveles plasmáticos de FNA elevados en ratas con hipertensión arterial pulmonar,<sup>218</sup> así como en niños con enfermedad pulmonar congénita<sup>219</sup> y adultos con enfermedad vascular obstructiva crónica.<sup>220</sup>

En los primeros trabajos publicados en relación a la insuficiencia cardíaca y FNA, ya se observó una correlación inversa entre los valores de FNA y la fracción de eyección medida por medio de una ventriculografía isotópica<sup>156,176</sup> o de estudio hemodinámico.<sup>202</sup> Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados por otros autores,<sup>200</sup> e incluso se ha comunicado la existencia de una correlación positiva significativa de los valores de FNA en plasma y el índice cardíaco.<sup>221</sup> En el presente estudio se observa una correlación inversa débil, aunque significativa, entre el gasto cardíaco y el FNA plasmático.

La activación neurohormonal es más intensa cuanto mayor es el deterioro de la función cardíaca, y en pacientes con clase funcional III-IV (NYHA) se observa una activación importante de los sistemas adrenérgico, renina-angiotensina y del FNA. De este modo, el FNA se opone al efecto vasoconstrictor y a la retención de sodio y agua que

se observa en el curso de la ICC severa.

Diversos experimentos han sugerido la existencia de un efecto cardiodepresor del FNA,<sup>222,223</sup> probablemente a expensas de una reducción del flujo coronario por vasoconstricción coronaria.<sup>224</sup> Sin embargo, este extremo no ha podido ser confirmado por otros autores.<sup>217,225</sup> Recientemente Semigran y cols.<sup>226</sup> comprobaron que la administración de FNA sintético en pacientes con insuficiencia cardiaca daba lugar a un descenso de la presión arterial, aumentaba el índice cardiaco y disminuía la PTDVI, sin observarse ningún efecto inotrópico negativo.

Un parámetro más dinámico como es la cantidad de FNA que se libera en la aurícula derecha (FNA en arteria pulmonar menos FNA en vena femoral), se correlaciona de manera positiva con la presión de aurícula derecha y el diámetro de la aurícula izquierda, medido mediante ecocardiografía. Evidentemente no es posible cuantificar la procedencia del FNA, pues es conocido que el FNA se halla presente en ambas paredes auriculares. Haas y cols.<sup>200</sup> han descrito, en una serie de 50 pacientes con ICC, la presencia de una correlación entre los valores de FNA y la presión en aurícula derecha e izquierda, así como con el área auricular obtenido mediante ecocardiografía. Sin embargo la mejor correlación se establece con la tensión de la pared auricular.

En los pacientes con fibrilación auricular se observa un moderado aumento en los niveles de FNA en arteria pulmonar con respecto a los pacientes en ritmo sinusal. Roy y cols.<sup>227</sup> han descrito un descenso significativo en la concentración plasmática de FNA, en 14 pacientes con fibrilación auricular tras ser revertidos a ritmo sinusal mediante cardioversión. Estos niveles de FNA más elevados en los pacientes con fibrilación auricular, podrían deberse al mayor diámetro de la aurícula izquierda o a la frecuencia auricular más elevada, lo que causaría un mayor estiramiento de las paredes auriculares.

La separación de los pacientes en dos grupos según el valor de FNA en arteria pulmonar ( $\geq 100$  pg/ml vs  $< 100$  pg/ml), nos muestra que los enfermos con unos niveles elevados de FNA tienen un deterioro más acusado de su situación clínica, como lo indica la mayor proporción de enfermos con clase funcional III-IV (NYHA), y con una fracción de eyección disminuida.

La concentración plasmática elevada de FNA puede tener un valor pronóstico en la insuficiencia cardiaca crónica. Gottlieb y cols.<sup>16</sup> han descrito que los pacientes con insuficiencia cardiaca y niveles altos de FNA ( $> 125$  pg/ml), tenían peor pronóstico que aquéllos con niveles de FNA normales o moderadamente elevados. Los pacientes con niveles altos de FNA tenían un índice cardiaco bajo, unas presiones de llenado ventricular elevadas; y la mayoría de ellos fueron clasificados en la clase funcional III-IV

(NYHA). Los niveles plasmáticos de FNA también son útiles como valor pronóstico en pacientes con infarto de miocardio.<sup>228</sup> Así, aquellos enfermos con una concentración de FNA superior a 30 pmol/L tienen un mayor riesgo de mortalidad, con independencia de los signos clínicos de insuficiencia cardiaca.

Por otra parte, Davis y cols.<sup>229</sup>, en un estudio de cohorte llevado a cabo en ancianos, han establecido que aquellos sujetos con niveles plasmáticos de FNA superiores a 200 pmol/L tenían una probabilidad de 7,9 de padecer un episodio de insuficiencia cardiaca aguda en comparación a los sujetos con niveles inferiores de FNA.

Como se mencionó en la revisión bibliográfica, se ha detectado en el plasma la presencia del fragmento N-terminal (FNA 1-99) del propéptido de FNA (FNA 1-126), forma ésta de almacenamiento en los gránulos auriculares. En pacientes con insuficiencia cardiaca y en clase funcional IV (NYHA), se observan unos valores plasmáticos elevados de este fragmento peptídico.<sup>79</sup> Recientemente se ha descrito la presencia de niveles plasmáticos elevados del fragmento N-terminal del propéptido de FNA en pacientes con disfunción ventricular izquierda y libres de síntomas, sugiriendo los autores que la determinación de este péptido podría ser útil como marcador diagnóstico en estos pacientes.<sup>230</sup>

En resumen, el estudio hemodinámico y la determinación de los valores plasmáticos de FNA en distintas localizaciones, en los 67 pacientes con enfermedad valvular cardíaca, pone de manifiesto un aumento significativo de FNA en arteria pulmonar respecto a la vena femoral, hecho concordante con la secreción de este péptido en la aurícula derecha. La correlación entre el incremento neto de FNA plasmático de vena femoral a arteria pulmonar, con la presión de la aurícula derecha y con el diámetro de la aurícula izquierda medida por ecocardiograma, indicarían el papel predominante de estas dos cavidades en la regulación de la secreción del FNA. Asimismo se observa una correlación directa de los valores plasmáticos de FNA con la presión arterial pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares, lo que sugiere un papel del FNA en la regulación de la circulación pulmonar. Por otro lado se pone de manifiesto una correlación inversa del FNA con el gasto cardíaco.

La clasificación de los pacientes en función de los niveles plasmáticos de FNA, evidencia que valores elevados de FNA se asocian con parámetros clínicos y hemodinámicos indicativos de insuficiencia cardíaca avanzada; y que tal como se demuestra en la literatura, puede tener un valor pronóstico.

Tabla XVI. Insuficiencia cardíaca y FNA. Resumen de los trabajos publicados. Autor, Número y Diagnóstico de los pacientes, Número y FNA plasmático en controles, FNA plasmático en pacientes, Correlaciones de FNA con clínica o hemodinámica, Clase funcional de los pacientes.

Autor	Pacientes	FNA controles	FNA Pacientes	Correlación	NYHA
Bates (195)	n=34	_____	10: Coronariopatía 20±6 pmol/L 4: EPOC 41±9 pmol/L 5: Mitral 60±14 pmol/L 5: IC Izquierda 215±63 pmol/L 9: ICC 119±37 pmol/L	* FNA-VD con PAD * FNA-VD con presión capilar pulmonar	_____
Rodeheffer (196)	n=34 Miocardiopatía Coronariopatía	n=25 20±4 pg/ml	NYHA: I-II: 78±23 pg/ml NYHA: III-IV: 452±126 pg/ml	* FNA-AP con PAD * FNA-Ao con presión capilar pulmonar * No correlación con PAI	_____
Arendt (171)	n=14 ICC	n=41 9±1 fmol/ml	365±33 fmol/ml	* PAD * Presión capilar pulmonar * IC (inversa)	II-IV
Hirata (197)	n=70 31: Coronariopatía 17: Valvular 9: Miocardiopatía	_____	_____	* PAD * Presión capilar pulmonar * Pr. Art. Pulm. * NYHA	37/13/13/7
Tikkanen (198)	n=17 ICC	n=8 10±3 pg/ml	NYHA: III-IV 185±43 pg/ml I-II 49±12 pg/ml	_____	III-IV: 10 I-II: 7
Mukoyama (199)	n=41 ICC	n=11 6±1 fmol/ml	NYHA: I: 26±7 fmol/ml II: 52±19 fmol/ml III: 109±29 fmol/ml IV: 164±20 fmol/ml	_____	10/10/16/5



Autor	Pacientes	FNA controles	FNA Pacientes	Correlación	NYHA
Haas (200)	n=50 Valvulopatía Miocardiopatía	_____	_____	* PAD-PAI * Tensión pared auricular	_____
Nakaoka (201)	n=26 ICC	n=40 38±24 pg/ml	I<II<III	_____	15/8/3/0
Burnett (154)	a) Presiones N.: 11 b) Presiones ↑, no ICCV: 6 c) Presiones ↑, ICCV: 6	n=14 45±37 pg/ml	a) 52±7 pg/ml b) 232±39 pg/ml c) 445±119 pg/ml	_____	_____
Ogawa (202)	n=24 ICCV	n=36 131±12 pg/ml	NYHA: I: 199±42 II: 598±44 III: 1523±193 IV: 2737±404	* Presión capilar pulmonar * Pr. Art. pulmonar * Negativa con PTDVI * Negativa con IC	8/6/7/3
Schiffrin (156)	n=10 ICC	n=8 14±3 fmol/ml	95±21 fmol/ml	FE (inversa)	I-II: 4 III-IV: 6
Dussaule (203)	n=24 Mitral	n=10 28±4 pg/ml	187±31 pg/ml RS 274±43 pg/ml FA	RS: FNA con PAI	0/11/13/0
Fontana (204)	n=20 ICC	n=20 8±5 pg/ml	45±2 pg/ml: 54±1 pg/ml +severo 35±1 pg/ml -severo	PAD FE (inversa)	IV: 20
Yoshimura (205)	n=20 Estenosis Mitral n=30 Miocardiopatía	n=20 98±41 pg/ml	EM: 356±169 pg/ml M: 331±323 pg/ml	* EM: Capilar pulmonar * M: Capilar pulmonar * PTDVI * FE (inversa)	7/6/7* 10/9/11*
Richards (206)	18 Coronariopatía 22 Valvulopatía 5 Miscelania	_____	286±32 pg/ml	* PAD * Pr. Art. pulm. * PTDVI * Capilar pulmonar	7/15/16/7

\* Indica clase III-IV según NYHA

Autor	Pacientes	FNA controles	FNA Pacientes	Correlación	NYHA
Pettersson (207)	n=10 ICC	n=20 28±2 pmol/L	91±8 pmol/L	_____	III-IV
Caidahl (208)	n=42 Disnea	n=45	_____	No correlación DAI FE (inversa)	_____
Derchi (209)	n=30 Cardiopatía hipertrófica	n=50 53±18 pg/ml	101±88 pg/ml	NYHA DAI	20/5/4/1
Creager (210)	n=12 ICC	n=20 51 pg/ml	438±138 pg/ml	_____	III-IV
Nakamura (211)	n=14 Mitral	n=17 9±4 fmol/ml	64±33 fmol/ml	PAI	1/11/1/1
Yasue (212)	n=11 Cardiopatía dilatada	n=18 108±42 pg/ml	454±360 pg/ml	_____	_____
Shenker (176)	n=7 ICC	n=10 18±2 pmol/L	_____	FE (inversa)	_____
Raine (155)	11 presión cavitaria normal 15 presión cavitaria ↑	n=60 17±2 pmol/L	11-48±14 pmol/L 15-87±21 pmol/L	FNA-AD con PAD FNA-Ao con PAI	_____
Sato (213)	n=17	n=7 38±2 pg/ml	200±71 pg/ml	Presión capilar pulmonar ↑FNA por contraste No correlación PAD	_____

## IX.2 PROTOCOLO 2. DEGRADACION PULMONAR DE FNA.

En condiciones fisiológicas, el FNA se sintetiza en las aurículas cardíacas y alcanza el torrente sanguíneo a través del seno coronario. Durante la circulación sistémica se observa un aclaramiento de esta hormona tras su paso por el riñón y el hígado.<sup>121</sup>

Trabajos preliminares, en los que se midieron los niveles plasmáticos de FNA en arteria pulmonar y aorta, o en otra arteria periférica,<sup>122,231</sup> mostraron que no se producía ninguna variación en la concentración plasmática de esta hormona durante su paso a través de los pulmones, por lo que se concluyó que no existía degradación pulmonar.

Sin embargo, la descripción de receptores específicos para FNA en células endoteliales y células musculares lisas de arterias, arteriolas y venas pulmonares, así como en células endoteliales de los alveolos,<sup>232</sup> parece indicar que el FNA puede jugar un papel en la regulación de la circulación pulmonar.

Rodeheffer y cols.<sup>196</sup> han demostrado un descenso en la concentración plasmática de FNA desde arteria pulmonar a la posición de capilar pulmonar, con un nuevo ascenso en aorta. Estos autores sugieren que podría existir una degradación transpulmonar del FNA, y una secreción directa de esta hormona en las cavidades cardíacas izquierdas.

En el presente estudio se han determinado los niveles plasmáticos de FNA en vena femoral, aurícula derecha, arteria pulmonar, vena pulmonar, aurícula izquierda y

aorta. En la serie completa de 26 pacientes se observa un aumento significativo de los niveles de FNA de vena femoral a aurícula derecha. En las otras localizaciones estudiadas no se aprecian nuevos cambios significativos en los niveles plasmáticos de FNA. Se constata sin embargo, una disminución no significativa de los niveles de FNA desde arteria pulmonar a vena pulmonar.

El estudio detallado de la serie, pone de manifiesto una disminución de la concentración plasmática de FNA desde arteria pulmonar a vena pulmonar superior al 20% en 9 pacientes; con un posterior aumento en aurícula izquierda y aorta, que alcanza una concentración semejante a la observada en arteria pulmonar. Este aumento en los niveles plasmáticos de FNA en aurícula izquierda no se correlaciona con las cifras de presión ni con el diámetro de la aurícula izquierda. En los 17 pacientes restantes, no se observan variaciones significativas en los niveles de FNA desde aurícula derecha hasta aorta.

El estudio hemodinámico no detecta diferencias significativas entre ambos grupos, excepto para el gasto cardiaco, que es inferior en el grupo en que no se observa degradación pulmonar de FNA (n=17).

Turrin y Gillis<sup>233</sup> han demostrado una disminución del 67% en los niveles de FNA tras ser inyectado en el pulmón de conejo. Por su parte, Weselcouch y cols.<sup>234</sup> también refieren una disminución del 21% en la actividad del FNA tras su paso por el pulmón aislado en animales de experimentación. En un estudio practicado en perros, Bates

y cols.<sup>235</sup> demuestran un aclaramiento de FNA plasmático tras su paso por los pulmones.

Finalmente, trabajos recientes realizados en humanos<sup>121,236,237</sup> demuestran un aclaramiento del 25% del FNA tras su paso por los pulmones, y un posterior aumento de esta hormona en cavidades izquierdas y aorta. Asimismo se observa una menor degradación de FNA en pacientes con un mayor deterioro de la función cardiaca.<sup>121</sup>

En pacientes con insuficiencia cardiaca leve-moderada existe una correlación entre el grado de extracción pulmonar de FNA y el aumento en la concentración plasmática de GMPc (segundo mensajero del FNA).<sup>238</sup> Esto sugiere que el FNA puede tener un efecto vasodilatador pulmonar al ligarse con su receptor específico; y podría explicar la correlación entre la diferencia "arterio-venosa" pulmonar de la concentración plasmática de FNA, con la presión arterial pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares hallada en los 9 pacientes del presente estudio. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardiaca severa se produce una degradación pulmonar sin elevarse proporcionalmente los niveles de GMPc. Este hecho podría explicarse por la existencia de una regulación a la baja de los receptores de FNA, fenómeno observado en los pacientes con insuficiencia cardiaca.<sup>157</sup>

La no modificación en los valores de FNA durante su paso a través del pulmón, observada en el grupo de 17 pacientes de este estudio, podría ser debido a una menor extracción pulmonar de FNA, o bien a la existencia de una

secreción pulmonar de este péptido. Sakamoto y cols.<sup>239</sup> han descrito la presencia de FNA en el pulmón de rata; y Gutkowska y cols.<sup>240</sup> demostraron la secreción de FNA biológicamente activo en pulmones de rata, así como un aumento de FNA y de FNA-RNAm en pulmones de hamsters cardiomiopáticos.<sup>241</sup> Sin embargo, el FNA únicamente ha podido localizarse en células musculares y gránulos de almacenamiento (semejantes a los observados en las aurículas) de venas pulmonares, pero no en arterias pulmonares.<sup>242</sup>

En resumen, se observa una degradación pulmonar de FNA en un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca, y una secreción de esta hormona directamente a cavidades izquierdas. En otros pacientes con una afectación más severa de la función cardíaca, no se halla ninguna variación en los niveles de FNA transpulmonar. No es posible dilucidar la ausencia de degradación pulmonar de esta hormona, o la existencia de una secreción de la misma a este nivel.

### IX.3 PROTOCOLO 3. PRUEBA DE ESFUERZO.

Como se ha indicado anteriormente, existen varios estímulos fisiológicos que conducen a un aumento de la secreción del FNA. Entre éstos cabe mencionar la ingesta de una dieta rica en sal, la inmersión en agua, el paso de la posición ortostática a decúbito y el ejercicio físico. En todas estas situaciones existe un aumento del volumen plasmático periférico y/o central, o de las presiones cardíacas intracavitarias.

Varios autores han descrito un aumento de la concentración plasmática de FNA en individuos sanos tras la práctica de ejercicio físico, de modo paralelo a la elevación de la frecuencia cardíaca,<sup>100-103,243,244</sup> aunque únicamente Tanaka y cols.<sup>101</sup> hallan una correlación positiva entre estos dos parámetros. Este incremento en los niveles plasmáticos de FNA por el efecto del ejercicio puede verse con mayor intensidad en sujetos que han seguido previamente una dieta rica en sal,<sup>100</sup> o cuando el ejercicio tiene lugar en un ambiente moderadamente frío (10°C).<sup>244</sup> La ingesta rica en sal aumenta el volumen plasmático, y un ambiente frío produce vasoconstricción y un paso de sangre desde territorios vasculares periféricos, como la piel, al circuito cardio-pulmonar. Ambas situaciones pueden conducir a una distensión de las aurículas.

En el presente trabajo se ha practicado una prueba de esfuerzo durante el estudio hemodinámico, en 14 pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología valvular. Tras el

test ergométrico se observa un aumento significativo de la frecuencia cardíaca, de las presiones intracavitarias y del gradiente mitral. Asimismo se produce un aumento del gasto cardíaco, y una disminución no significativa de las resistencias arteriolas pulmonares y vasculares sistémicas. Por otra parte, los niveles de FNA en aurícula izquierda y aorta aumentan de manera significativa, y en arteria pulmonar rozan la significación estadística.

Este incremento en los valores plasmáticos de FNA se correlaciona con los aumentos de presión registrados en aurícula izquierda, arteria pulmonar y del gradiente valvular mitral.

Estos resultados son coincidentes con los encontrados por Nishikimi y cols.<sup>245</sup>, y Matsubara y cols.<sup>246</sup> Estos autores describen la presencia de una correlación positiva entre los valores de FNA y la presión capilar pulmonar. Por su parte, Ishikura y cols.<sup>247</sup> refieren en pacientes con valvulopatía mitral, que el incremento en los valores de FNA tras el ejercicio se correlaciona con el gradiente de presión mitral.

En pacientes con ICC también se observa un aumento en los valores plasmáticos de FNA tras la práctica de una prueba de esfuerzo.<sup>248</sup> Por lo tanto, a pesar de tener unos valores plasmáticos basales elevados de FNA, los pacientes con ICC responden a estímulos agudos de presión en las aurículas. El mecanismo que provoca la liberación de FNA probablemente sea un aumento de la tensión de la pared auricular inducida por el ejercicio.



Queda por resolver el papel fisiológico de este aumento en la secreción de FNA durante el ejercicio. Además de un efecto natriurético, el FNA posee un efecto vasodilatador y provoca también hemoconcentración, ambos fenómenos deseables durante el ejercicio. De hecho, se ha demostrado una correlación entre la hemoconcentración (aumento del hematocrito y de la concentración de albúmina plasmática) y los niveles plasmáticos de FNA durante el ejercicio.<sup>249</sup>

En resumen, en este estudio se evalúan de forma completa los cambios hemodinámicos producidos por el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se observa un aumento en los niveles plasmáticos de FNA, que se correlaciona de manera significativa con los cambios de presión de aurícula izquierda y del gradiente de presión a través de la válvula mitral. El estímulo que provoca la liberación de este péptido probablemente sea el aumento en la tensión de la pared auricular.

#### IX.4 PROTOCOLO 4. VALVULOPLASTIA MITRAL.

La valvuloplastia mitral percutánea constituye un tratamiento alternativo eficaz a la comisurotomía mitral quirúrgica en pacientes con estenosis mitral reumática. Tras la valvuloplastia se observa un aumento del área valvular mitral, un descenso del 50-60% del gradiente mitral, un aumento del gasto cardíaco y un descenso de la presión de la aurícula izquierda, de la arteria pulmonar y de las resistencias vasculares pulmonares.<sup>24</sup>

Los cambios agudos de presión en aurícula izquierda provocados por la valvuloplastia, han dado lugar a la utilización de esta maniobra terapéutica para estudiar las variaciones de FNA relacionadas con los cambios hemodinámicos. Así, varios autores<sup>203,211,250-252</sup> han descrito un descenso de los valores de FNA medidos a los 15-30 minutos de finalizada la valvuloplastia. En todos los casos se detecta una correlación positiva entre el descenso de presión en aurícula izquierda y el descenso de los valores de FNA plasmático.

Sin embargo, cuando las muestras de sangre se obtienen en los 10 minutos inmediatamente posteriores a la valvuloplastia, se observa un aumento significativo en los valores plasmáticos de FNA<sup>253,254</sup> aunque a las 24 horas ya han alcanzado de nuevo los valores basales<sup>254</sup> e incluso inferiores.<sup>253</sup> En los pacientes con fibrilación auricular no se observa un descenso en los valores de FNA<sup>203,251</sup> a pesar de un descenso en la presión de aurícula izquierda. Aunque

no se conoce una explicación clara para este hecho, la frecuencia de la contracción auricular y el tamaño de la aurícula probablemente jueguen un papel adicional en la regulación de la secreción de FNA.

En este estudio se ha realizado una valvuloplastia mitral en 23 pacientes, observándose una disminución en la presión de aurícula izquierda y de arteria pulmonar, un descenso del gradiente mitral; y un aumento del área valvular mitral. Los valores plasmáticos de FNA se elevan tras el primer hinchado y persisten elevados a los 20 minutos tras el último hinchado. El incremento en los valores de FNA es especialmente marcado en arteria pulmonar y aorta, reflejando probablemente la secreción de FNA a través de la aurícula derecha, sin haber sufrido una degradación esplácnica. Los valores de FNA vuelven a los niveles basales a las 3 horas, y persisten así a las 24 y 48 horas post-valvuloplastia.

El aumento en los valores de FNA observado en este y en otros estudios<sup>253,254</sup> probablemente se deba a la elevación de la presión en aurícula izquierda a que da lugar el hinchado de los balones y la oclusión de la válvula mitral. Así lo sugieren los trabajos de Ledsome y cols.<sup>88,255</sup> en los que la oclusión de la válvula mitral en perros daba lugar a un aumento de presión en aurícula izquierda de 11 cm de H<sub>2</sub>O, y a un aumento de los niveles plasmáticos de FNA. Sin embargo, en ningún estudio en humanos se ha registrado la presión en la aurícula izquierda *durante* la oclusión de la válvula mitral.

En nueve pacientes se determinó la concentración de FNA justo antes de la valvuloplastia, observándose un aumento de este péptido sin que aparentemente mediaran variaciones hemodinámicas. Lewin y cols.<sup>254</sup> han comunicado resultados parecidos, y justifican este aumento de FNA, previo a la valvuloplastia, por el traumatismo a que se somete el septo interauricular (punción y dilatación) para pasar el catéter-balón, y por la manipulación en la aurícula izquierda.

En resumen, la valvuloplastia mitral percutánea da lugar a un descenso de la presión auricular izquierda y a un aumento del área mitral. Durante e inmediatamente después de la valvuloplastia se observa una elevación de los valores plasmáticos de FNA, que retornan al nivel basal a las tres horas. Este aumento momentáneo de FNA en plasma, se debe probablemente a los incrementos de presión en la aurícula provocados por la oclusión de la válvula mitral durante la maniobra terapéutica. No existe una explicación clara para la elevación del FNA observada inmediatamente antes de la valvuloplastia.

## IX.5 CONSIDERACIONES FINALES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO.

Los valores plasmáticos de FNA se hallan elevados en los pacientes con ICC, y reflejan con bastante aproximación el grado de deterioro de la función cardiaca, tal como ha quedado demostrado en este estudio.

Sin embargo, también se ha descrito que tanto la mejoría clínica de los pacientes con ICC,<sup>256,257</sup> como la dismunción de la presión auricular provocada por medios experimentales,<sup>210</sup> se acompañan de un descenso significativo en la concentración plasmática de FNA.

Estas evidencias junto con el conocimiento de los efectos diurético, natriurético, vasodilatador del FNA, y el antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, han conducido a la utilización de esta hormona como agente terapéutico en pacientes con insuficiencia cardiaca. La infusión de 0,1  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  en pacientes con ICC (clase funcional III-IV, NYHA) da lugar a un descenso de la presión arterial, de la presión de aurícula derecha, de la presión capilar pulmonar y de las resistencias vasculares periféricas. Asimismo provoca un aumento del gasto cardiaco, de la diuresis, de la natriuresis, del hematocrito, y en la mayoría de los trabajos se describe una inhibición de la secreción de aldosterona.<sup>127,226,258-264</sup> Así, la administración de FNA provoca una respuesta favorable a nivel hemodinámico, renal y hormonal: se produce una reducción de la precarga, una redistribución del volumen plasmático al espacio extravascular, y una

reducción de la poscarga por vasodilatación directa.

A pesar de este efecto beneficioso, no se ha generalizado el uso del FNA como tratamiento de la ICC por tres razones: 1) por su corta vida media; 2) por la necesidad de administrarlo por vía endovenosa y bajo estricto control; y 3) por los efectos indeseables observados ocasionalmente, como son episodios de hipotensión y bradicardia.

Recientemente se ha sintetizado un inhibidor competitivo de la endopeptidasa 24.11, el enzima que degrada el FNA. Su administración, ya sea por vía oral o parenteral, da lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de FNA y a un efecto diurético y natriurético. Se observa también un descenso de la presión de aurícula derecha y de la presión capilar pulmonar. El gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la presión arterial no varían de modo significativo tras la administración de este inhibidor.<sup>265-269</sup>

Por lo tanto, este nuevo fármaco, todavía en fase de experimentación, puede ser útil en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.

## X. RESUMEN Y CONCLUSIONES

### X.1 RESUMEN

#### PROTOCOLO 1. MEDIDA DE FNA EN 67 PACIENTES CON ENFERMEDAD VALVULAR CARDIACA.

Se ha practicado un estudio hemodinámico y la determinación de la concentración plasmática de FNA en vena femoral, arteria pulmonar y aorta en 67 pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología valvular.

1.1 Los valores de FNA en vena periférica en el grupo estudiado son significativamente superiores a los de los controles:  $64 \pm 5$  vs  $12 \pm 1$  pg/ml.

1.2 Los valores de FNA medidos en la vena femoral (preauricular) son significativamente inferiores a los detectados en arteria pulmonar (postauricular), dato concordante con el hecho de que la secreción de esta hormona tiene lugar en aurícula derecha.

1.3 Existe una correlación directa significativa entre la concentración plasmática de FNA (medida en arteria pulmonar), y la presión de la arteria pulmonar, así como con las resistencias pulmonares totales.

1.4 Por otro lado, se observa una correlación inversa significativa entre los valores de FNA (medidos en arteria pulmonar) y el gasto cardiaco.

1.5 El aumento de la secreción de FNA (asumida como la diferencia entre vena femoral y arteria pulmonar) se correlaciona significativamente con la presión de aurícula derecha, con el diámetro de la aurícula izquierda, con la presión arterial pulmonar y las resistencias pulmonares totales.

1.6 No se han hallado diferencias significativas entre los valores de FNA de pacientes en ritmo sinusal y fibrilación auricular.

1.7 Los pacientes con cifras elevadas de presión en ambas aurículas, tienen unos valores superiores de FNA (en arteria pulmonar) que los pacientes con cifras de presión auricular normales.

1.8 Se observa una mayor severidad de la insuficiencia cardiaca (Clase Funcional III-IV y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) en pacientes con una concentración plasmática de FNA elevada ( $\geq 100$  pg/ml).



## PROTOCOLO 2. DEGRADACION PULMONAR DE FNA.

Se han medido las concentraciones plasmáticas de FNA en vena femoral, aurícula derecha, arteria pulmonar, vena pulmonar, aurícula izquierda y aorta en 26 pacientes con enfermedad valvular cardiaca.

2.1 Se observa un descenso no significativo de FNA desde la arteria pulmonar a la vena pulmonar.

2.2 En 9 pacientes se observa un descenso (degradación pulmonar) de FNA en la circulación pulmonar superior al 20%. Los parámetros de función cardiaca de estos 9 pacientes son mejores que los observados en los pacientes que no presentan degradación pulmonar de FNA.

2.3 En once pacientes se observa un aumento de los valores de FNA de vena pulmonar a aurícula izquierda, lo que sugiere que también la aurícula izquierda es responsable de una secreción directa de FNA.

### **PROTOCOLO 3. PRUEBA DE ESFUERZO.**

Se practicó una prueba de esfuerzo a 14 pacientes con enfermedad valvular cardiaca. Tras la prueba de esfuerzo se observa un aumento de FNA en aorta y aurícula izquierda.

3.1 El incremento de los valores de FNA se correlaciona con el aumento de presión en aurícula izquierda y arteria pulmonar, y con la variación del gradiente mitral.

### **PROTOCOLO 4. VALVULOPLASTIA MITRAL.**

Durante la práctica de una valvuloplastia mitral en 23 pacientes con estenosis mitral, se determinaron los valores de FNA en vena periférica, arteria pulmonar y aorta.

4.1 Como resultado de la valvuloplastia mitral, se observa un descenso de la presión en aurícula izquierda, en arteria pulmonar, así como del gradiente mitral; y a un aumento del área valvular mitral.

4.2 La concentración plasmática de FNA se eleva de manera significativa durante la valvuloplastia mitral, probablemente por un aumento de la presión en aurícula izquierda debido a la maniobra terapéutica. A las 3 horas retorna a los valores basales.

## **X. 2 CONCLUSIONES**

I. La concentración plasmática de FNA es significativamente superior en los pacientes con insuficiencia cardiaca que en los individuos sanos.

II. Los valores plasmáticos de FNA se correlacionan de manera directa con las cifras de presión de arteria pulmonar y con la resistencia vascular pulmonar; y de manera inversa con el gasto cardiaco.

III. La secreción de FNA en aurícula derecha se correlaciona con la presión de aurícula derecha y el diámetro de la aurícula izquierda

IV. Existe una relación de los valores plasmáticos de FNA con el grado de disfunción cardiaca.

V. Se observa una degradación pulmonar de FNA.

VI. La práctica de ejercicio físico provoca un aumento de FNA en plasma que se correlaciona con los incrementos de presión en aurícula izquierda y arteria pulmonar.

VII. La valvuloplastia mitral percutánea da lugar a una elevación transitoria de los valores plasmáticos de FNA.

## XI . BIBLIOGRAFIA

1. Smith TW. Heart failure. En: Wyngaarden JB, Smith LLH, Bennet JC, (ed.) Cecil Textbook of Medicine. 19th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1991:187-207.
2. Braunwald E. Insuficiencia cardiaca. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, (ed.) Harrison. Principios de Medicina Interna. 12ª edición. Madrid, Interamericana. McGraw-Hill, 1991:1035-1047.
3. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. N Engl J Med 1971;285:1441-1446.
4. Smith WM. Epidemiology of congestive heart failure. Am J Cardiol 1985;55:3A-8A.
5. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1983;51:831-836.
6. Wilson JR, Schwartz JS, St John Sutton M, et al. Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. J Am Coll Cardiol 1983;2:403-410.
7. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, et al. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1984;54:147-152.
8. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 1993;88:107-115.

9. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;59:634-638.
10. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction  $\leq 20\%$  secondary to ischemic or non ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66:1348-1354.
11. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993;87[suppl VI]:VI.5-VI.16.
12. Jay N, Cohn MD, Rector T. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988; 62: 25A-30A.
13. Laragh JH. Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985;313:1330-1340.
14. Needleman P, Greenwald JE. Atriopeptin: A cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood-pressure homeostasis. *N Engl J Med* 1986;314:828-834.
15. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (Follow-up of the CONSENSUS Trial). *Am J Cardiol* 1990;66:40D-45D.
16. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1534-1539.

17. Massie BM, Conway M. Survival of patients with congestive heart failure: Past, present and future prospects. *Circulation* 1987;75(Suppl 4):11-19.
18. Braunwald E. Función miocárdica normal y anormal. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, (ed.) Harrison. Principios de Medicina Interna. 12ª edición. Madrid, Interamericana. McGraw-Hill, 1991:1024-1035.
19. Massineo FC. Insuficiencia cardíaca sistólica y miocardiopatía por sobrecarga. *Hospital Practice* (ed. esp.) 1991;6:19-28.
20. Weber KT, Janicki JS. Patogenia de la insuficiencia cardíaca. En: Weber KT (ed.) Clínicas Cardiológicas de Norteamérica. Insuficiencia cardíaca: conceptos y tratamiento actuales. México, Interamericana. 1989/Volumen 1:11-26.
21. McElroy PA, Shroff SG, Weber KT. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. En: Weber KT (ed.) Clínicas Cardiológicas de Norteamérica. Insuficiencia cardíaca: conceptos y tratamiento actuales. México, Interamericana. 1989/Volumen 1:27-41.
22. Braunwald E. Cardiopatías valvulares. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, (ed.) Harrison. Principios de Medicina Interna. 12ª edición. Madrid, Interamericana. McGraw-Hill, 1991:1089-1105.
23. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commisurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:394-402.

24. Holmes DR Jr., Nishimura RA. Balloon valvuloplasty. En: Stollerman GH (ed.) Advances in Internal Medicine. St Louis, Mosby Year Book, 1992:363-389.
25. Cequier A, Bonan R, Serra A, et al. Left-to-right atrial shunting after percutaneous mitral valvuloplasty. Circulation 1990;81: 1190-1197.
26. Harris P. Role of arterial pressure in the oedema of heart disease. Lancet 1988;ii:1036-1038.
27. Ferrari R, Anand I. Cambios neurohormonales en la insuficiencia cardiaca. En: Cortina A, (ed.) Insuficiencia cardiaca congestiva. Barcelona, J.R. Prous, S.A. 1992:57-67.
28. Packer M. Interaction of prostaglandins and angiotensin II in the modulation of renal function in congestive heart failure. Circulation 1988;77(suppl I):64-73.
29. Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. Lancet 1992;340:88-92.
30. Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. Circulation 1987;75(suppl IV):80-92.
31. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. The augmentation of plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. N Engl J Med 1962;267:650-654.
32. Goldstein DS. Plasma norepinephrine as an indicator of sympathetic neural activity in clinical cardiology. Am J Cardiol 1981;48:1147-1152.

33. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, et al. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989;80:299-305.
34. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978;41:233-243.
35. Harris P. Congestive cardiac failure: central role of the arterial blood pressure. *Br Heart J* 1987;58:190-203.
36. Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 1988;77:721-730.
37. DiBona GF. Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol* 1977;233:173-181.
38. Lipkin DP, Poole-Wilson PA. Treatment of chronic heart failure: a review of recent trials. *Br Med J* 1985;291:993-996.
39. Hirsch AT, Dzau VJ, Creager MA. Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation* 1987;75(suppl. IV):IV·36-IV·48.
40. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, et al. Assessment of  $\beta$ -adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986;74:1290-1299.
41. Brown JJ, Davies DL, Johnson VW, et al. Renin relationships in congestive cardiac failure, treated and untreated. *Am Heart J* 1970;80:329-342.
42. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, et al. Untreated



heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17-22.

43. Kubo SII, Clark M, Laragh JH, et al. Identification of normal neurohormonal activity in mild congestive heart failure and stimulating effect of upright posture and diuretics. *Am J Cardiol* 1987;60:1322-1328.

44. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101:370-377.

45. Watkins L, Burton JA, Haber E, et al. The renin-aldosterone system in congestive failure on conscious dogs. *J Clin Invest* 1976;57:1606-1617.

46. Hirsch TH, Pinto YM, Schunkert H, Dzau VJ. Potential role of the tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:22D-32D.

47. Skinner SL, McCubbin JW, Page IH. Control of renin secretion. *Circ Res* 1964;15:64-76.

48. Packer M, Lee WH, Kessler PD. Preservation of glomerular filtration rate in human heart failure by activation of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1986;74:766-779.

49. Cleland JGF, Dargie HJ, Hodsman GP. Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. *Br Heart J* 1984; 52:530-535.

50. Sharpe DN, Murphy J, Coxen R, Hannan SF. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomised, double-blind study. *Circulation* 1984;70:271-278.

51. Perry WF, Fyles TW. Antidiuretic activity of the serum of normal and diseased subjects. *J Clin Endocrin Metab* 1953;13:64-72.
52. Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, et al. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1981;305:263.
53. Riegger GAJ, Liebau G, Kochsiek K. Antidiuretic hormone in congestive heart failure. *Am J Med* 1982;72:49-61.
54. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-415.
55. Margulies KB, Hildebrand FL Jr, Lerman A, et al. Increased endothelin in experimental heart failure. *Circulation* 1990;82:2226-2230.
56. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992;85:504-509.
57. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, et al. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1374-1379.
58. Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, Kinoshita M. The role of cyclic guanosine monophosphate in the regulation of endothelin-I production in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:315 A.
59. Bonhomme MC, Cantin M, García R. Relaxing effect of atrial natriuretic factor on endothelin-precontacted strips. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989;191:309-315.

60. Shirakami G, Nakao K, Saito Y, et al. Low doses of endothelin-1 inhibit atrial natriuretic peptide secretion. *Endocrinology* 1993;132:1905-1912.
61. Fray JCS, Park CS, Valentine ND. Calcium and the control of renin secretion. *Endocr Rev* 1987;8:53-93.
62. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
63. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112.
64. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 1964;23:151-172.
65. Bencosme SA, Berger JM. Specific granules in mammalian and non-mammalian vertebrate cardiocytes. En: Bajusz E, Jasmin G (ed). *Methods of Achievement of Experimental Pathology*. Basel, Karger 1971; vol 5:173-213.
66. Marie JP, Guillemot H, Hatt PY. Le degré de granulation des cardiocytes auriculaires. Étude planimétrique au cours de différents apports d'eau et du sodium chez le rat. *Pathol Biol (Paris)* 1976;24:549-554.
67. Genest J. Introduction and historical data. En: Genest J, Cantin M (ed). *The atrial natriuretic factor: Its physiology and biochemistry*. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1988;110:2-4.
68. Cantin M, Genest J. The heart and the atrial natriuretic factor. *Endocr Rev* 1985;6:107-127.
69. Maack T, Camargo MJF, Kleinert HD, Laragh JH, Atlas SA.

Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kidney Int* 1985;27:607-615.

70. Needleman P, Adams SP, Cole BR, et al. Atriopeptins as cardiac hormones. *Hypertension* 1985;7:469-482.

71. Atlas SA. Atrial natriuretic factor: a new hormone of cardiac origin. *Recent Prog Horm Res* 1986;42:207-249.

72. Brenner BM, Ballermann B, Gunning ME, Zeidel ML. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev* 1990;70:665-699.

73. Gauer OH, Henry JP. Circulatory basis of fluid volume control. *Physiol Rev* 1963;43:423-481.

74. Goetz KL, Bond GC, Bloxham DD. Atrial receptors and renal function. *Physiol Rev* 1975;55:157-205.

75. Garcia R, Cantin M, Thibault G, et al. Relationship of specific granules to the natriuretic and diuretic activity of rat atria. *Experientia* 1982;38:1071-1073.

76. Thibault G, Garcia R, Cantin M, Genest J. Atrial natriuretic factor. Characterization and partial purification. *Hypertension* 1983;5(suppl I):I.75-I.80.

77. Matsuo H, Nakazato H. Molecular biology of atrial natriuretic peptides. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:43-61.

78. Saper CB, Standaert DG, Currie MG, et al. Atriopeptin-immunoreactive neurons in the brain: presence in cardiovascular regulatory areas. *Science* 1985; 227:1047-1049.

79. Sundsfjord JA, Thibault G, Larochelle P, Cantin M.

Identification and plasma concentrations of the N-terminal fragment of proatrial natriuretic factor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:605-610.

80. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.

81. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of the natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-870.

82. Komatsu Y, Nakao K, Suga S, et al. C-type natriuretic peptide in rats and humans. *Endocrinology* 1991;129:1104-1106.

83. Suga S-i, Nakao K, Itoh H, et al. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor- $\beta$ . *J Clin Invest* 1992; 90:1145-1149

84. Clavell AL, Stingo AJ, Wei C-M, et al. C-type natriuretic peptide: a selective cardiovascular peptide. *Am J Physiol* 1993;264:R290-R295.

85. Dietz JR. Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distension. *Am J Physiol* 1984; 247:R1093-R1096.

86. Lang RE, Thoelken H, Ganten D, et al. Atrial natriuretic factor is a circulating hormone, stimulated by volume loading. *Nature* 1985;314:264-266.

87. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, et al. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor.

Circ Res 1988;61:191-195.

88. Ledsome JR, Wilson N, Courneya CA, Rankin AJ. Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. Can J Physiol Pharmacol 1985;63:739-742.

89. Garcia R. Mechanisms of release. En: Genest J, Cantin M (ed). The atrial natriuretic factor: Its physiology and biochemistry. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1988;110:30-36.

90. Anderson JV, Donckier J, Mckenna WJ, Bloom SR. The plasma release of atrial natriuretic peptide in man. Clin Sci 1986; 71:151-155.

91. Weil J, Lang RE, Suttman, et al. Concomitant increase in plasma atrial natriuretic peptide and cyclic GMP during volume loading. Klin Wochenschr 1985;63:1265-1268.

92. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, MacGregor GA. Effects of changes in dietary sodium intake and saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic peptide in human plasma. Lancet 1985;ii:1208-1211.

93. Hollister AS, Tanaka I, Imada T, et al. Sodium loading and posture modulate human atrial natriuretic factor plasma levels. Hypertension 1986;8(suppl II):II.106-II.111.

94. Moe GW, Canepa-Anson R, Howard RJ, Armstrong PW. Response of atrial natriuretic factor to postural change in patients with heart failure versus subjects with normal hemodynamics. J Am Coll Cardiol 1990;16:599-606

95. Larose P, Meloche S, du Souich P, de Léan A, Ong H. Radioimmunoassay of atrial natriuretic factor: human plasma levels. Biochem Biophys Res Commun 1985;130:553-558.

96. Solomon LR, Atherton JC, Bobinski H, Green R. Effect of

posture on plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide concentrations in man. Clin Sci 1986;71:299-305.

97. Anderson JV, Millar ND, O'Hare JP, MacKenzie JC, Corrall RJM, Bloom SR. Atrial natriuretic peptide: Physiological release associated with natriuresis during water immersion in man. Clin Sci 1986;71:319-322.

98. Gerber AL, Arendt RM, Schnizer W, et al. Regulation of atrial natriuretic factor release in man: Effect of water immersion. Klin Wochenschr 1986;64:666-667.

99. Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, et al. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. J Clin Invest 1987;79:738-745.

100. Richards AM, Tonolo G, Cleland JGF, et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentrations during exercise in sodium replete and deplete normal man. Clin Sci 1987;72:159-164.

101. Tanaka H, Shindo M, Gutkowska J, et al. Effect of acute exercise on plasma immunoreactive atrial natriuretic factor. Life Sci 1986;39: 1685-1693.

102. Follenius M, Brandenberger G. Increase in atrial natriuretic peptide in response to physical exercise. Eur J Appl Physiol 1988;57:159-162.

103. Donckier JE, De Coster PM, Buysschaert M, et al. Effect of exercise on plasma atrial natriuretic factor and cardiac function in men and women. Eur J Clin Invest 1988;18:415-419.

104. Sugawara A, Nakao K, Morii N, et al.  $\alpha$ -Human atrial

natriuretic polypeptide is released from the heart and circulates in the body. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129:439-446.

105. Gutkowska J, Bonan R, Roy D, et al. Atrial natriuretic factor in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 139:287-295.

106. Espiner E, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Studies on the secretion, metabolism and action of atrial natriuretic peptide in man. *J Hypertension* 1986;4(suppl 2):S85-S91.

107. Hamet P, Tremblay J, Pang SC, et al. Effect of native and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic GMP. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;123:515-527.

108. Waldman SA, Rapoport RM, Murad F. Atrial natriuretic factor selectively activates particulate guanylate cyclase and elevates cyclic GMP in rat tissues. *J Biol Chem* 1984; 259:14332-14334.

109. Hamet P, Tremblay J, Pang SC, et al. Cyclic GMP as mediator and biological marker of atrial natriuretic factor. *J Hipertens* 1986;4(suppl 2):S49-S56.

110. Anand-Srivastava MB. Adenylate cyclase/cAMP system. En: Genest J, Cantin M (ed). *The atrial natriuretic factor: Its physiology and biochemistry*. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1988;110:56-62.

111. Leitman DC, Murad F. Atrial natriuretic factor receptor heterogeneity and stimulation of particulate guanylate cyclase and cyclic GMP accumulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:79-105.

112. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science*



1987;238:675-678.

113. Levin ER. Natriuretic peptide C-receptor: more than a clearance receptor. *Am J Physiol* 1993;264:E483-E489.

114. Cantin M. ANF receptors: Localization and binding sites. En: Genest J, Cantin M (ed). *The atrial natriuretic factor: Its physiology and biochemistry*. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1988;110:37-41.

115. Napier MA, Vandlen RL, Albers-Schonberg G, et al. Specific membrane receptors for atrial natriuretic factors in renal and vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:5946-5950.

116. Schiffrin EL, Chartier L, Thibault G, et al. Vascular and adrenal receptors for atrial natriuretic factor in the rat. *Circ Res* 1985;56:801-807.

117. Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG, et al. Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci* 1986;38:1827-1833.

118. Larochelle P, Cusson JR, Hamet P, et al. Pharmacodynamic effects of bolus administration of atrial natriuretic factor in normal volunteers. En: Brenner BM, Laragh JH (ed) *Biologically active atrial peptides*. American Society of Hypertension Symposium Series, vol 1, Raven Press, New York 1987:451-454.

119. Iervasi G, Clerico A, Berti S, et al. ANP kinetics in normal men: in vivo measurement by a tracer method and correlation with sodium intake. *Am J Physiol* 1993;264: F480-F489.

120. Tang J, Webber RJ, Chang D, et al. Depressor and natriuretic activities of several atrial peptides. *Regul*

Pept 1984;9:53-59.

121. Hollister AS, Rodeheffer RJ, White FJ, et al. Clearance of atrial natriuretic factor by lung, liver, and kidney in human subjects and the dog. J Clin Invest 1989; 83:623-628.

122. Crozier IG, Nicholls MG, Ikram H, et al. Atrial natriuretic peptide in humans. Production and clearance by various tissues. Hypertension 1986;8[Suppl II]:II·11-II·15.

123. Weidmann P, Hasler L, Gnädinger MP, et al. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. J Clin Invest 1986;77:734-742.

124. Huang CL, Lewicki J, Johnson LK, Cogan MG. Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. J Clin Invest 1985;75:769-773.

125. Sosa RE, Volpe M, Marion DN, et al. Relationship between renal hemodynamic and natriuretic effects of atrial natriuretic factor. Am J Physiol 1986;250:F520-F524.

126. Maak T, Marion DN, Camargo MJF, et al. Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. Am J Med 1984;77:1069-1075.

127. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients: Plasma levels and renal, hormonal and hemodynamic responses to peptide infusion. J Clin Invest 1986;78:1362-1372.

128. Henrich WL, McAllister EA, Smith PB, et al. Direct inhibitory effect of atriopeptin III on renin release in primate kidney. Life Sci 1987;41:259-264.

129. Opgenorth TA, Burnett JC, Granger JP, Scriven TA. Effects of atrial natriuretic peptide on renin secretion in nonfiltering kidney. *Am J Physiol* 1986;250:F798-F801.
130. Fray JCS, Park CS, Valentine AND. Calcium and the control of renin secretion. *Endocr Rev* 1987; 8: 53-93.
131. Chartier L, Schiffrin EL, Thibault G, Garcia R. Atrial natriuretic factor inhibits the stimulation of aldosterone secretion by angiotensin II, ACTH and potassium *in vitro* and angiotensin II-induced steroidogenesis *in vivo*. *Endocrinology* 1984;115:2026-2028.
132. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985;76: 1807-1811.
133. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Effect of physiological levels of atrial natriuretic peptide on hormone secretion: Inhibition of angiotensin-induced aldosterone secretion and renin release in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:765-772.
134. Kleinert HD, Maak T, Atlas SA, et al. Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin-, norepinephrine-, and potassium-induced vascular contractility. *Hypertension* 1984;6(Suppl I):I.143-I.147.
135. Yasujima M, Abe K, Kohzuki M, et al. Effect of atrial natriuretic factor on angiotensin II-induced hypertension in rats. *Hypertension* 1986;8:748-753.
136. Currie MG, Geller DM, Cole BR, et al. Bioactive cardiac substances: potent vasorelaxant activity in mammalian atria. *Science* 1983;221:71-73.
137. Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, Cantin M, Genest J.

Changes of regional blood flow induced by atrial natriuretic factor (ANF) in conscious rats. *Life Sci* 1985;36:1687-1692.

138. Oshima T, Currie MG, Geller DM, Needleman P. An atrial peptide is a potent renal vasodilator substance. *Circ Res* 1984;54:612-616.

139. Almeida FA, Suzuki M, Maack T. Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats. *Life Sci* 1986;39:1193-1199.

140. Huxley VH, Tucker VL, Verburg KM, Freeman RH. Increased capillary hydraulic conductivity induced by atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1987;60:304-307.

141. Richards AM, Ikram H, Yandle TG, et al. Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alpha-atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1985;i:545-549.

142. Larochelle P, Cusson JR. Physiopathology of ANF. Physiology and pharmacokinetics in normal subjects. En: Genest J, Cantin M (ed). *The atrial natriuretic factor: Its physiology and biochemistry*. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1988;110:96-101.

143. Skofitsch G, Jacobowitz DM, Eskay RL, Zamir N. Distribution of atrial natriuretic factor-like immunoreactive neurons in brain. *Neuroscience* 1985;16:917-948.

144. Samson WK. Atrial natriuretic factor inhibits dehydration and hemorrhage-induced vasopressin release. *Neuroendocrinology* 1985;40:277-279.

145. Yamada T, Nakao K, Morii N, et al. Central effect of atrial natriuretic polypeptide on angiotensin II-stimulated

vasopressin secretion in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 1986;125:453-455.

146. Morishita Y, Sano T, Ando K, et al. Microbial polysaccharide, HS-142-1, competitively and selectively inhibits ANP binding to its guanylyl cyclase-containing receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;176:949-957.

147. Hirata Y, Matsuoka H, Suzuki E, et al. Role of endogenous atrial natriuretic peptide in DOCA-salt hypertensive rats. Effects of a novel nonpeptide antagonist for atrial natriuretic peptide receptor. *Circulation* 1993; 87:554-561.

148. Atlas SA, Laragh JH. Atrial natriuretic factor and its involvement in hypertensive disorders. En: Laragh JH, Brenner BM (ed). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Raven Press, New York 1990:861-883.

149. Zivin RA, Condra JH, Dixon RAF, et al. Molecular cloning and characterization of DNA sequences encoding rat and human atrial natriuretic factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:6325-6329.

150. Nemer M, Lavigne JP, Drouin J, et al. Expression of atrial natriuretic factor gene in heart ventricular tissues. *Peptides* 1986;7:1147-1152.

151. Chimoskey JF, Spielman WS, Brandt MA, Heideman SR. Cardiac atria of B10 14.6 hamsters are different in natriuretic factor. *Science* 1984;223:820-822.

152. Edwards BS, Ackermann DM, Schwaab TR, et al. The relationship between atrial granularity and circulating atrial natriuretic peptide in hamsters with congestive heart failure. *Mayo Clin Proc* 1986;61:517-521.

153. Ding J, Thibault G, Gutkowska J, et al. Cardiac and plasma atrial natriuretic factor in experimental congestive heart failure. *Endocrinology* 1987;121:248-257.
154. Burnett JC, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in human. *Science* 1986;231:1145-1147.
155. Raine AEG, Erne P, Bürgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;315:533-537.
156. Schiffrin EL, Taillefer R. Correlation of left ventricular ejection fraction and plasma atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 315:765-766.
157. Schiffrin EL. Decreased density of binding sites for atrial natriuretic peptide on platelets of patients with severe congestive heart failure. *Clin Sci* 1988;74:213-218.
158. Tsutomoto T, Kanamori T, Morigami N, et al. Possibility of downregulation of atrial natriuretic peptide receptor coupled to guanylate cyclase in peripheral vascular beds of patients with chronic severe heart failure. *Circulation* 1993;87:70-75.
159. Arbustini E, Pucci A, Grasso M, Diegoli M, et al. Expression of natriuretic peptide in ventricular myocardium of failing human hearts and its correlation with the severity of clinical and hemodynamic impairment. *Am J Cardiol* 1990;66:973-980.
160. Tsuchimochi H, Kurimoto F, Ieki K, et al. Atrial natriuretic peptide distribution in fetal and failed adult human hearts. *Circulation* 1988;79:920-927.

161. Schiffrin EL, Gutkowska J, Kuchel O, Cantin M, Genest J. Plasma concentration of atrial natriuretic factor in a patient with paroxysmal atrial tachycardia. *N Engl J Med* 1985;312:1196-1197.
162. Tsai RC, Yamaji T, Ishibashi M, et al. Atrial natriuretic peptide during supraventricular tachycardia and relation to hemodynamic changes and renal function. *Am J Cardiol* 1988;61:1260-1264.
163. Cantin M, García R. Physiopathology of ANF in animals. ANF and experimental hypertension. En: Genest J, Cantin M (ed). *The atrial natriuretic factor: Its physiology and biochemistry*. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1988;110: 101-104.
164. García R, Thibault G, Cantin M. Correlation between cardiac hypertrophy and plasma levels of atrial natriuretic factor in non-spontaneous models of hypertension in the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;145:532-541.
165. Larochelle P, Cusson JR, Gutkowska J, et al. Plasma atrial natriuretic factor concentrations in essential and renovascular hypertension. *Br Med J* 1987;294:1249-1252.
166. Zachariah PK, Burnett JC, Ritter S, Strong CG. Atrial natriuretic peptide in human essential hypertension. *Mayo Clin Proc* 1987;62:782-786.
167. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, MacGregor GA. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 1986;i:179-180.
168. Richards AM, Tonolo G, Tillman D, Connell JM, Hepburn D, Robertson JIS. Plasma atrial natriuretic peptide in stable and accelerated essential hypertension. *J Hypertens* 1986;4:790-791.

169. Yamaji T, Ishibashi M, Sekihara H, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism and essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:815-818.
170. Genest J. The atrial natriuretic factor. *Br Heart J* 1986;56:302-316.
171. Arendt RM, Gerbes AL, Ritter D et al. Atrial natriuretic factor in plasma of patients with arterial hypertension, heart failure or cirrhosis of the liver. *J Hypertension* 1986;4(Suppl 2):S131-S135.
172. Brabant G, Jüppner H, Kirschner M, et al. Human atrial natriuretic peptide (ANP) for the treatment of patients with liver cirrhosis and ascites. *Klin Wochenschr* 1986;64 (Suppl VI):108-111.
173. Jiménez W, Gutkowska J, Ginés P, et al. Molecular forms and biological activity of atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 1991; 14:601-607.
174. Fernández-Cruz A, Marco J, Cuadrado LM, Gutkowska J, Rodríguez-Puyol D, Caramelo C, López-Novoa JM. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in cirrhotic patients. *Lancet* 1985; ii: 1439-1440.
175. Burghardt W, Wernze H, Diehl KL. Atrial natriuretic peptide in hepatic cirrhosis: relation to stage of disease, sympathoadrenal system and renin-aldosterone axis. *Klin Wochenschr* 1986; 64 (Suppl VI): 103-107.
176. Shenker Y, Sider RS, Ostafin EA, Grekin RJ. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in health subjects and in patients with edema. *J Clin Invest* 1985;76:1684-1687.



177. Henriksen JH, Schütten HJ, Bendtsen F, et al. Circulating atrial natriuretic peptide (ANP) and central blood volume (CBV) in cirrhosis. *Liver* 1986;6:361-368.
178. Bonkovsky H, Hartle D, Simon D, et al. Decreased plasma atrial natriuretic peptides in cirrhotic ascitic patients (Abstract). *Hepatology* 1986;6:1213.
179. Ginés P, Jiménez W, Arroyo V, et al. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology* 1988;8:636-642.
180. Rascher W, Tulassay T, Lang RE. Atrial natriuretic peptide in plasma of volume overloaded children with chronic renal failure. *Lancet* 1985;ii:303-305.
181. Hasegawa K, Matsushita Y, Inoue T, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:819-822.
182. Wilkins MR, Wood JA, Adu D, Lote CJ, Kendall MJ, Michael J. Change in plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide during sequential ultrafiltration and hemodialysis. *Clin Sci* 1986;71:157-169.
183. Cogan E, Debieve MF, Philipart I, et al. High plasma levels of atrial natriuretic factor in SIADH. *N Engl J Med* 1986;314:1258-1259.
184. Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, et al. Circulating atrial natriuretic peptides in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Am J Med* 1987;83:648-652.
185. Zimmerman RS, Gharib H, Zimmerman D, et al. Atrial natriuretic peptide in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol*

Metab 1987;64:353-355.

186. Woolf AS, Moulton PJA. Plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in hypothyroidism. Br Med J 1988;296:531.

187. Needleman P, Bronson SD, Wyche A, et al. Cardiac and renal prostaglandin I<sub>2</sub>: biosynthesis and biological effects in isolated perfused rabbit tissues. J Clin Invest 1978;61:839-49.

188. Oliver JA, Sciacca R, Pinto J, Cannon PJ. Participation of the prostaglandins in the control of renal blood flow during acute reduction of cardiac output in the dog. J Clin Invest 1981;67:229-237.

189. Friedman PL, Brown EJ Jr, Gunther S, et al. Coronary vasoconstrictor effect of indomethacin in patients with coronary-artery disease. N Engl J Med 1981;305:1171-1175.

190. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. N Engl J Med 1984;310:347-352.

191. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978;58:1072-1083.

192. Shaw DJ, Crawford MH, Karkiner JS, Didonna G, Carleton RM, Ross J Jr., O'Rourke RA. Arm-crank ergometry: A new method for the evaluation of coronary artery disease. Am J Cardiol 1974;33:801-805.

193. Grossman W, Barry WH. Cardiac catheterization. En: Braunwald E, (ed). Heart Disease. Third Edition. W.B.

Saunders Company, Philadelphia 1988:242-267.

194. Dixon WS, Brown MB, Engelman L. BMDP Statistical Software. University of California Press, Berkeley; 1985.

195. Bates ER, Shenker Y, Grekin RJ. The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation* 1986;73:1155-1161.

196. Rodeheffer RJ, Tanaka I, Imada T, et al. Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic factor into human central circulation. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:18-26.

197. Hirata Y, Ishii M, Matsuoka H, et al. Plasma concentrations of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide and cyclic GMP in patients with heart disease. *Am Heart J* 1987;113:1463-1469.

198. Tikkanen I, Fyhrquist F, Metsärinne K, Leidenius R. Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet* 1985;ii:66-69.

199. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:757-758.

200. Haas M, Dietz R, Fisher TA, et al. Role of right and left atrial dimensions for release of atrial natriuretic peptide in left-sided valvular heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988;62:764-770.

201. Nakaoka H, Imataka K, Amano M, et al. Plasma levels of atrial natriuretic factor in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1985;313:892-893.

202. Ogawa K, Ito T, Hashimoto H, et al. Plasma atrial natriuretic factor in congestive heart failure. *Lancet* 1986;i:106.
203. Dussaule JC, Vahanian A, Michel PL, et al. Plasma atrial natriuretic factor and cyclic GMP in mitral stenosis treated by balloon valvulotomy. Effect of atrial fibrillation. *Circulation* 1988;78:276-285.
204. Fontana F, Bernardi P, Pich EM, et al. Relationship between plasma atrial natriuretic factor and opioid peptide levels in healthy subjects and in patients with acute congestive heart failure. *Eur Heart J* 1993;14:219-225.
205. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-469.
206. Richards AM, Cleland JGF, Tonolo G, et al. Plasma  $\alpha$  natriuretic peptide in cardiac impairment. *Br Med J* 1986;293:409-412.
207. Pettersson A, Hedner J, Hedner T, et al. Increased plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 1986;7:693-696.
208. Caidahl K, Hedner J, Hedner T. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in peripheral blood as indicators of cardiac dysfunction in the general population. *Clin Sci* 1988;74:587-594.
209. Derchi G, Bellone P, Chiarella F, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:1502-1504.
210. Creager MA, Hirsch AT, Nabel EG, et al. Responsiveness

of atrial natriuretic factor to reduction in right atrial pressure in patients with chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1988;11:1191-1198.

211. Nakamura M, Kawata Y, Yoshida H, et al. Relationship between plasma atrial and brain natriuretic peptide concentration and hemodynamic parameters during percutaneous transvenous mitral valvulotomy in patients with mitral stenosis. Am Heart J 1992;124:1283-1288.

212. Yasue H, Obata K, Okumura K, et al. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 1989;83:46-51.

213. Sato F, Kamoi K, Wakiya Y, et al. Relationship between plasma atrial natriuretic peptide levels and atrial pressure in man. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:823-827.

214. Rodeheffer RJ, Naruse M, Atkinson JB, et al. Molecular forms of atrial natriuretic factor in normal and failing human myocardium. Circulation 1993;88:364-371.

215. Pasternac A, Cantin M. Atrial natriuretic factor: a ventricular hormone?. J Am Coll Cardiol 1990;15:1446-1448.

216. Labat C, Norel X, Benveniste J, Brink C. Vasorelaxant effects of atrial peptide II on isolated human pulmonary muscle preparations. Eur J Pharmacol 1988;150:397-400.

217. Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, et al. Changes of regional blood flow induced by atrial natriuretic factor (ANF) in conscious dogs. Life Sci 1985;36:1687-1692.

218. McKenzie JC, Tanaka T, Inagami T, et al. Alterations in atrial and plasma atrial natriuretic factor (ANF) content during development of hypoxia-induced pulmonary

hypertension in the rat. Proc Soc Exp Biol Med 1986; 181:459-463.

219. Lang RE, Unger T, Ganten D, et al.  $\alpha$ -Atrial natriuretic peptide concentrations in plasma of children with congenital heart and pulmonary diseases Br Med J 1985; 291:1241.

220. Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD, et al. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci 1992;83:529-533.

221. Naruse K, Naruse M, Honda T, et al. Atrial natriuretic peptide correlates with pulmonary arterial pressure and cardiac output. Peptides 1987;8:285-290.

222. Breuhaus BA, Saneii HH, Brandt MA, Chimoskey JE. Atriopeptin II lowers cardiac output in conscious sheep. Am J Physiol 1985;249:R776-R780.

223. Sasaki A, Kida O, Kangawa K, et al. Hemodynamic effects of  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptide ( $\alpha$ -hANP) in rats. Eur J Pharmacol 1985;109:405-407.

224. Wangler RD, Breuhaus BA, Otero HO, et al. Coronary vasoconstriction effects of atriopeptin II. Science 1985; 230:558-561.

225. Fujioka S, Tamaki T, Fukui T, et al. Effect of a synthetic human atrial natriuretic polypeptide on regional blood flow in rats. Eur J Pharmacol 1985;109:301-304.

226. Semigran MJ, Aroney CN, Herrman HC, et al. Effects of atrial natriuretic peptide on myocardial contractile and diastolic function in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 1992;20:98-106.

227. Roy D, Paillard F, Cassidy D, et al. Atrial natriuretic factor during atrial fibrillation and supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1987;9: 509-514.
228. Omland T, Aarsland T, Aakvaag A, et al. Prognostic value of plasma atrial natriuretic factor, norepinephrine and epinephrine in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72:255-259
229. Davis KM, Fish LC, Elahi D, et al. Atrial natriuretic peptide levels in the prediction of congestive heart failure risk in frail elderly. *JAMA* 1992;267:2625-2629.
230. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341:1105-1108.
231. Schutten HJ, Henriksen JH, Warberg J. Organ extraction of atrial natriuretic peptide (ANP) in man: significance of sampling site. *Clin Physiol* 1987;7:125-132.
232. Bianchi C, Gutkowska J, Thibault G, Garcia R, Genest J, Cantin M. Radioautographic localization of <sup>125</sup>I-atrial natriuretic factor (ANF) in rat tissues. *Histochemistry* 1985;82:441-452.
233. Turrin M, Gillis N. Removal of atrial natriuretic peptide by perfused rabbit lungs *in situ*. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;140:868-873.
234. Weselcouch EO, Humphrey WR, Aiken JW. Effect of pulmonary and renal circulations on activity of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1985;249:R595-R602.
235. Bates ER, McGuillem MJ, Mancini J, Grekin RJ.

Pulmonary extraction of immunoreactive atrial natriuretic factor in dogs. *Am J Cardiol* 1989;63:372-373.

236. Obata K, Yasue H, Okumura K, et al. Atrial natriuretic polypeptide is removed by the lungs and released into the left atrium as well as the right atrium in humans. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1537-1543.

237. Akaike M, Ishikura F, Nagata S, et al. Direct secretion from left atrium and pulmonary extraction of human atrial natriuretic peptide. *Am Heart J* 1992;123:984-989.

238. Tsutamoto T, Kanamori T, Wada A, Kinoshita M. Uncoupling of atrial natriuretic peptide and cyclic guanosine monophosphate production in the pulmonary circulation in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:541-546.

239. Sakamoto M, Nakao K, Morii N, et al. The lung as a possible target organ for atrial natriuretic polypeptide secreted from the heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;135:515-520.

240. Gutkowska J, Cantin M, Genest J, Sirois P. Release of immunoreactive atrial natriuretic factor from the isolated perfused rat lung. *FEBS (Fed. Eur. Biochem. Soc.) Lett.* 1987;214:17-20.

241. Gutkowska J, Nemer M, Sole MJ, et al. Lung is an important source of atrial natriuretic factor in experimental cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1989;83:1500-1504.

242. Toshimori H, Nakazato M, Toshimori K, et al. Distribution of atrial natriuretic polypeptide (ANP)-containing cells in the rat heart and pulmonary vein. *Cell*



Tissue Res 1988;251: 541-546.

243. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. Exercise induced increase in plasma atrial natriuretic peptide and effect of sodium loading in normal man. Horm Metab Res 1988;20:115-117.

244. Therminarias A, Flore P, Oddou-Chirpaz MF, et al. Hormonal responses to exercise during moderate cold exposure in young vs. middle-aged subjects. J Appl Physiol 1992;73:1564-1571.

245. Nishikimi T, Kohno M, Matsuura T, et al. Effect of exercise on circulating atrial natriuretic polypeptide in valvular heart disease. Am J Cardiol 1986;58:1119-1120.

246. Matsubara H, Nishikawa M, Umeda Y, et al. The role of atrial pressure in secreting atrial natriuretic polypeptides. Am Heart J 1987;113:1457-1463.

247. Ishikura F, Nagata S, Akaike M, et al. Effects of percutaneous transvenous mitral commissurotomy on levels of plasma atrial natriuretic peptide during exercise. Am J Cardiol 1991;67:74-78.

248. Cody RJ, Kubo SH, Laragh JH, Atlas SA. Cardiac secretion of atrial natriuretic factor with exercise in chronic congestive heart failure patients. J Appl Physiol 1992;73: 1637-1643.

249. Tsai RC, Yamaji T, Ishibashi M, et al. Role of atrial natriuretic peptide in hemoconcentration during exercise. Am J Hypertens 1990;3:833-837.

250. Ishikura F, Nagata S, Hirata Y, et al. Rapid reduction of plasma atrial peptide levels during percutaneous transvenous mitral commissurotomy in patients with mitral

- stenosis. *Circulation* 1989;79:47-50.
251. Tsai R-C, Yamaji T, Ishibashi M, et al. Atrial natriuretic peptide and vasopressin during percutaneous transvenous mitral valvuloplasty and relation to renin-angiotensin-aldosterone system and renal function. *Am J Cardiol* 1990;65:882-886.
252. Hung J-S, Fu M, Cherng W-J, et al. Rapid fall in elevated plasma atrial natriuretic peptide levels after successful catheter balloon valvuloplasty of mitral stenosis. *Am Heart J* 1989;117:381-385.
253. Waldman HM, Palacios IM, Block PC, et al. Responsiveness of plasma atrial natriuretic factor to short-term changes in left atrial hemodynamics after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:649-655.
254. Lewin RF, Raff H, Findling JW, Dorros G. Stimulation of atrial natriuretic peptide and vasopressin during retrograde mitral valvuloplasty. *Am Heart J* 1990;120:1305-1310.
255. Ledsome JR, Wilson N, Rankin AJ, Courneya CA. Time course of release of atrial natriuretic peptide in the anaesthetized dog. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64:1017-1022.
256. Hartter E, Weissel M, Stummvoll HK, et al. Atrial natriuretic peptide concentrations in blood from right atrium in patient with severe right heart failure. *Lancet* 1985;ii:93-94.
257. Katoh Y, Kurosawa T, Takeda S, et al. Atrial natriuretic peptide levels in treated congestive heart failure. *Lancet* 1986;i:851.

258. Molina CR, Fowler MB, McCrory S, et al. Hemodynamic, renal and endocrine effects of atrial natriuretic peptide infusion in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:175-186.
259. Riegger GAJ, Kromer EP, Kochsiek K. Human atrial natriuretic peptide: plasma levels, hemodynamic, hormonal, and renal effects in patients with severe congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8:1107-1112.
260. Goy JJ, Waeber B, Nussberger J, et al. Infusion of atrial natriuretic peptide to patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12:562-570.
261. Crozier IG, Nicholls MG, Ikram H, et al. Haemodynamic effects of atrial peptide infusion in heart failure. *Lancet* 1986;ii:1242-1245.
262. Saito H, Ogihara T, Nakamaru M, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to alpha-human atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:142-147.
263. Münzel T, Drexler H, Holtz J, Kurtz S, Just H. Mechanisms involved in the response to prolonged infusion of atrial natriuretic factor in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1991;83:191-201.
264. Saito Y, Nakao K, Nishimura K, et al. Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 1987;76:115-124.
265. Northridge DB, Jardine AG, Alabaster CT, et al. Effects of UK 69.578: A novel atriopeptidase inhibitor. *Lancet* 1989;ii:591-593.

266. Elsner D, Müntze A, Kromer EP, Riegger GAJ. Effectiveness of endopeptidase inhibition (Candoxatril) in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;70:494-498.
267. Northridge DB, Jardine A, Henderson E, Dilly SG, Dargie HJ. Increased circulating atrial natriuretic factor concentrations in patients with chronic heart failure after inhibition of neutral endopeptidase: effects on diastolic function. *Br Heart J* 1992;68:387-391.
268. Kahn JC, Patey M, Dubois-Rande JL, et al. Effect of sinorphan on plasma atrial natriuretic factor in congestive heart failure. *Lancet* 1990;335:118-119.
269. Wilkins MR, Unwin RJ, Kenny AJ. Endopeptidase-24.11 and its inhibitors: Potential therapeutic agents for edematous disorders and hypertension. *Kidney Intern* 1993; 43:273-285.

**Anexo 1**

**Datos de 67 pacientes con valvulopatía.**

CASO	EDAD	SEXO	CLASE	RITMO	FC	DAI	GC	IC	FE
1	71	1	2	1	45	..	4,3	2,4	74
2	53	1	2	1	60	50	4,6	2,5	72
3	66	1	1	1	65	50	5,4	2,8	76
4	61	1	2	1	62	48	4,4	2,3	61
5	55	1	3	1	75	40	3,4	1,8	52
6	50	2	4	2	66	60	3	1,7	60
7	34	1	1	1	70	35	5,4	2,7	71
8	40	2	2	1	74	52	8,4	5,3	..
9	47	2	3	1	80	..	3,5	1,9	47
10	47	1	2	1	80	38	8,7	2,8	64
11	40	2	3	1	90	55	3,8	2,5	..
12	31	1	1	1	72	35	6	3,2	77
13	53	2	2	2	47	57	3,9	2,3	56
14	62	1	4	2	108	57	5	2,4	45
15	71	2	2	1	80	30	3,5	2,2	47
16	57	1	3	2	130	55	5,4	3,1	42
17	68	1	2	1	74	44	6,6	4,2	..
18	55	2	1	1	60	35	2,4	1,6	65
19	63	1	1	1	68	39	5,2	2,6	57
20	63	1	2	1	60	44	5,3	2,9	60
21	55	2	2	2	63	65	4,8	2,7	..
22	67	2	2	1	80	37	4,8	2,4	50
23	59	1	3	1	80	35	2,7	1,4	53
24	49	1	3	1	82	53	2,7	1,4	52
25	42	2	2	1	48	40	3,3	2,2	..
26	69	2	3	2	70	57	5	3,2	55
27	53	1	2	1	95	20	5,4	3,1	59
28	44	1	2	1	75	52	10	4,9	75
29	28	2	2	1	68	40	7,5	4,6	61
30	40	2	1	1	75	40	5,3	..	69
31	40	1	1	1	62	50	5	2,8	62
32	68	2	3	1	66	42	4,2	2,7	66
33	59	2	2	2	75	42	3	1,7	66
34	60	2	4	2	80	44	4,4	2,9	26
35	76	2	3	2	70	44	4,2	..	..
36	56	2	2	1	60	60	7	3,5	..
37	73	1	3	2	82	50	4,6	2,7	31
38	38	2	2	1	64	40	5,3	3	..
39	32	2	2	1	80	58	4,5	2,9	58
40	52	2	2	1	62	77	5,2	3	..
41	54	2	3	2	78	44	2,6	1,7	58
42	33	2	2	1	82	52	5	3,5	..
43	49	2	2	1	82	59	4,8	2,9	56
44	81	2	4	2	63	54	2,5	2	66
45	46	2	3	1	100	50	6,4	3,7	46
46	63	2	3	1	70	50	3,9	2,6	58
47	58	2	3	2	130	82	2,1	1,5	42
48	44	2	3	2	76	56	5,9	3,1	43
49	39	2	2	1	108	50	4,3	2,9	59
50	73	1	3	2	82	50	3,7	2,2	31
51	38	2	3	1	112	44	6,4	4,8	..
52	37	2	3	1	68	54	4,7	2,6	54
53	60	2	3	2	52	55	2,4	1,6	61
54	34	2	3	1	70	53	4,5	3	59
55	31	2	3	1	90	37	4,4	2,6	49
56	44	2	3	2	91	64	2,2	1,3	66
57	50	2	4	2	70	40	3,4	1,9	47
58	69	2	3	2	80	60	4,1	3	..
59	66	2	3	1	60	45	6	3,8	71
60	87	2	4	1	65	50	2,7	1,9	..
61	78	2	3	1	78	..	4,2	2,3	..
62	72	2	2	1	76	32	3,1	2,3	..
63	81	2	3	1	57	43	4	2,5	..
64	69	2	2	1	55	35	2,8	2	..
65	73	1	4	1	70	34	4,4	2,6	..
66	78	1	2	1	95	43	4,9	2,6	..
67	79	2	4	2	78	52	3,3	2,3	..

CASO	PAD	PTDVD	APS	APD	APM	PAI	PSVI	PTDVI	AOS	AOD	AOM
1	7	10	40	10	27	10	150	14	150	40	80
2	7	10	40	15	23	21	140	20	100	60	73
3	6	6	30	10	15	7	190	10	185	70	100
4	3	6	35	10	20	8	160	12	130	70	90
5	3	4	30	15	20	12	160	14	150	58	84
6	18	18	43	15	30	25	135	16	135	70	100
7	2	5	28	4	12	12	160	8	100	68	84
8	4	8	37	15	25	17	110	15	110	65	85
9	7	10	65	32	50	130	180	14	180	90	126
10	10	15	35	10	20	12	160	22	140	90	110
11	13	20	115	60	78	30	120	10	120	65	82
12	6	8	20	10	17	17	200	30	120	70	85
13	12	12	45	20	33	27	150	24	150	80	110
14	13	13	65	30	43	25	105	12	105	57	75
15	5	7	40	15	23	19	190	28	120	70	85
16	10	12	55	30	40	27	115	12	115	75	85
17	3	5	30	5	11	10	230	24	120	70	90
18	7	10	40	15	22	22	150	26	138	50	74
19	7	12	33	17	20	13	175	18	150	75	100
20	5	7	35	10	20	12	184	28	140	66	90
21	5	7	30	10	20	15	165	10	165	80	110
22	5	5	30	12	17	7	200	13	140	65	100
23	4	8	30	15	20	13	200	30	160	80	110
24	10	17	70	32	45	20	130	18	112	60	84
25	5	7	40	15	25	18	170	6	110	60	80
26	12	13	60	25	35	23	140	15	140	75	100
27	..	7	40	13	17	13	160	7	150	80	105
28	10	22	45	22	27	20	140	16	140	85	100
29	5	5	35	12	25	16	120	14	120	63	83
30	3	6	20	6	10	10	110	10	110	65	85
31	8	10	40	15	22	10	160	60	140	75	97
32	7	8	55	20	38	30	160	18	160	70	112
33	10	7	70	30	38	15	160	4	160	80	110
34	7	7	60	25	40	25	105	20	105	55	75
35	8	8	37	15	25	20	115	10	..	..	..
36	5	8	45	18	27	20	160	6	160	74	100
37	5	5	35	12	25	16	125	8	..	..	..
38	5	10	40	20	30	22	115	10	115	65	82
39	3	5	45	25	35	27	105	8	105	65	88
40	6	8	45	20	30	22	115	22	115	65	85
41	6	6	60	25	40	29	125	10	125	65	85
42	4	8	50	25	37	35	90	8	90	62	77
43	7	10	60	20	40	25	140	14	140	80	100
44	7	7	50	15	32	22	120	7	120	65	85
45	5	..	55	30	40	30	135	5	135	75	100
46	..	12	50	20	30	28	160	10	160	70	94
47	20	20	115	55	78	40	150	16	150	100	110
48	5	5	57	24	30	20	105	12	105	63	75
49	2	4	45	25	33	23	110	6	110	65	80
50	7	7	45	25	33	20	110	10	110	63	80
51	2	5	55	25	40	28	120	6	120	75	90
52	8	10	50	25	32	27	100	10	100	60	75
53	15	15	60	25	40	28	125	17	125	65	80
54	5	5	40	15	30	24	130	10	130	80	95
55	8	8	100	50	65	30	100	6	100	65	78
56	3	6	40	20	30	25	135	8	135	80	100
57	3	..	35	15	25	18	140	14	140	70	100
58	5	5	35	10	22	15	170	6	170	64	110
59	3	5	45	18	32	15	155	10	155	70	105
60	8	12	50	15	27	15	280	24	180	60	100
61	2	7	35	10	16	..	220	14	160	80	100
62	3	5	30	10	18	11	260	20	140	60	98
63	8	8	35	15	22	15	..	..	130	50	80
64	3	5	30	60	15	5	190	14	140	66	94
65	3	5	35	10	20	12	230	20	120	64	90
66	4	5	40	..	..	32	280	30	220	106	144
67	7	7	65	20	40	15	225	10	130	65	85

CASO	Mi Grad	Mi Area	Ao Grad	Ao Area	RVAP	RVPT	RVS	IVTDVI
1	..	..	..	..	315	501	1.354	103
2	9	1,44	40	0,73	34	400	1.147	85
3	..	..	27	1,21	117	219	1.377	96
4	..	..	27	0,93	216	361	1.571	55
5	..	..	36	..	186	466	1.889	133
6	5	1,54	..	..	131	786	2.150	55
7	..	..	60	0,68	..	174	1.194	71
8	6	3,6	..	..	75	236	766	..
9	19	0,91	..	..	449	1.123	2.674	55
10	..	..	20	..	100	251	1.257	57
11	14	0,98	..	..	1007	1.637	1.448	..
12	..	..	71	0,6	66	226	893	..
13	..	..	..	..	120	663	1.969	58
14	9	1,2	..	..	286	675	974	..
15	..	..	70	0,3	179	515	1.792	52
16	24	1,27	..	..	191	589	1.104	74
17	..	..	..	0,65	36	132	1.045	..
18	..	..	12	..	..	..	2.170	124
19	..	..	36	0,88	106	306	1.419	58
20	..	..	60	0,73	118	296	1.261	75
21	11	1,55	..	..	83	333	1.750	..
22	..	..	50	0,7	226	385	2.152	128
23	..	..	40	0,42	207	592	3.140	106
24	15	..	24	..	732	1.318	2.168	108
25	9	1,04	66	0,6	167	597	1.791	..
26	8	1,56	..	..	189	553	1.391	95
27	6	..	15	..	58	247	1.528	107
28	8	3,6	..	..	54	210	701	56
29	10	2,2	..	..	94	263	821	..
30	5,8	2,8	..	..	..	..	1.237	80
31	5	2,6	20	1,07	189	347	1.407	80
32	9	1,77	..	..	150	717	1.981	64
33	8	1,02	..	..	607	1.003	2.640	49
34	..	..	..	..	272	727	1.236	125
35	8	1,3	..	..	94	471	..	..
36	10	2,14	..	..	79	306	1.078	..
37	12	1,6	..	..	156	433	..	66
38	16	1,07	..	..	120	451	1.160	..
39	17	1,21	..	..	139	610	1.481	50
40	19	1,25	..	..	121	457	1.203	..
41	18	0,45	..	..	1046	1.230	2.412	70
42	18	1,2	..	..	32	592	1.168	..
43	14	0,99	..	..	246	658	1.530	120
44	13	0,68	..	..	313	1.003	2.447	44
45	18	1,64	..	..	123	493	1.172	41
46	12	1,11	..	..	40	607	1.903	106
47	21	0,57	..	..	1420	2.915	3.364	121
48	17	1,56	..	..	135	406	949	56
49	23	1,03	..	..	184	608	1.437	52
50	9	1,26	..	..	274	696	1.450	66
51	23	1,32	..	..	148	496	1.091	..
52	19	1,14	..	..	84	540	1.130	69
53	15	0,66	..	..	398	1.327	2.166	84
54	15	1,11	..	..	104	524	1.573	53
55	24	0,84	..	..	636	1.181	1.272	87
56	13	0,52	..	..	175	1.052	3.403	84
57	8	1,2	..	..	161	576	2.305	73
58	10	1,6	..	..	133	421	1.009	..
59	10	2,6	..	..	224	423	1.348	68
60	..	..	98	0,24	350	788	2.686	..
61	..	..	65	0,53	..	..	1.872	..
62	..	..	103	0,26	178	458	2.420	..
63	..	..	75	0,46	140	440	1.440	..
64	..	..	66	0,46	279	419	2.545	..
65	..	..	85	0,46	142	357	1.553	..
66	..	..	53	0,59	..	..	2.258	..
67	..	..	101	0,29	600	960	1.873	..



CASO	FNA-VF	FNA-AD	FNA-AP	FNA-VP	FNA-AI	FNA-Ao
1	41	54	57	60	55	91
2	7	26	42	27	46	34
3	46	51	58	51	35	23
4	34	46	65	61	56	55
5	62	99	74	65	66	78
6	21	51	49	68	62	48
7	23	38	38	23	31	27
8	45	78	72	51	69	63
9	58	77	84	81	49	45
10	40	43	38	28	42	46
11	64	77	73	73	100	106
12	27	37	57	44	46	46
13	32	50	84	55	88	41
14	44	35	37	38	70	51
15	34	62	75	65	85	36
16	91	168	145	122	133	156
17	42	77	74	76	88	77
18	60	71	97	105	91	93
19	31	41	46	35	48	52
20	75	70	98	109	99	78
21	87	103	111	97	88	109
22	118	123	111	150	137	165
23	70	93	101	96	80	78
24	232	403	287	209	297	229
25	35	48	62	65	62	77
26	39	51	73	52	70	49
27	77	125	119	..	129	110
28	36	..	32	..	60	72
29	34	..	98	..	80	101
30	54	..	48	..	61	66
31	48	..	61	..	86	92
32	97	..	158	..	114	158
33	70	..	204	..	209	106
34	..	..	122	..	106	132
35	129	..	172	..	171	173
36	66	..	111	..	78	77
37	80	..	121	..	..	124
38	57	..	75	..	..	74
39	72	..	78	..	..	34
40	74	..	140	..	..	97
41	43	..	52	..	..	56
42	50	..	75	..	..	85
43	78	..	141	..	..	88
44	56	..	61	..	..	115
45	176	..	182	..	..	265
46	127	..	178	..	..	142
47	28	..	115	..	..	37
48	46	..	124	..	..	88
49	74	..	70	..	..	54
50	80	..	127	..	..	141
51	41	..	52	..	..	62
52	37	..	142	..	..	148
53	125	..	244	..	..	222
54	70	..	108	..	..	121
55	211	..	231	..	..	207
56	134	..	196	..	..	137
57	41	..	52	..	..	62
58	50	..	62	..	..	70
59	61	..	76	..	..	70
60	48	..	35	..	..	53
61	27	..	70	..	..	64
62	42	..	60	..	..	107
63	74	..	81	..	..	74
64	27	..	46	..	..	100
65	58	..	61	..	..	66
66	39	..	90	..	..	67
67	42	..	127	..	..	94

CASO	EM	IM	EAO	IAO	VALVULA
1	0	0	0	3	2
2	1	3	2	2	3
3	0	0	1	3	2
4	0	0	2	0	2
5	0	0	2	3	2
6	0	3	0	0	1
7	0	0	3	1	2
8	2	1	0	1	1
9	3	2	0	1	1
10	0	0	1	1	2
11	3	1	0	1	1
12	0	0	3	2	2
13	0	3	0	0	1
14	2	2	0	0	1
15	0	0	3	1	2
16	3	1	0	0	1
17	0	0	3	1	2
18	0	0	1	3	2
19	0	0	2	0	2
20	0	0	3	2	2
21	2	1	0	0	1
22	0	0	3	0	2
23	0	0	3	1	2
24	0	2	0	3	3
25	3	0	3	2	3
26	2	3	0	0	1
27	1	0	1	2	3
28	2	0	0	0	1
29	3	0	0	0	1
30	1	1	0	0	1
31	1	0	1	0	3
32	1	2	0	0	1
33	2	1	0	0	1
34	0	1	0	0	1
35	1	2	0	0	1
36	2	0	0	0	1
37	3	0	0	0	1
38	3	0	0	0	1
39	3	1	0	0	1
40	3	0	0	0	1
41	3	1	1	0	1
42	3	0	0	0	1
43	3	2	0	0	1
44	3	1	0	0	1
45	3	0	0	0	1
46	3	1	0	2	3
47	3	0	2	0	3
48	3	0	0	0	1
49	3	0	0	0	1
50	3	0	0	0	1
51	3	0	0	0	1
52	3	0	0	0	1
53	3	1	0	0	1
54	3	0	0	0	1
55	3	0	0	0	1
56	3	0	0	0	1
57	3	0	0	0	1
58	2	1	0	0	1
59	2	0	0	0	1
60	0	0	3	0	2
61	0	0	3	1	2
62	0	0	3	1	2
63	0	0	3	1	2
64	0	0	3	1	2
65	0	0	3	1	2
66	0	0	3	0	2
67	0	0	3	2	2

Datos de 67 pacientes con valvulopatía.

Leyenda

SEXO:           1 ..... Masculino  
                  2 ..... Femenino

CLASE: ..... N. Y. H. A.

RITMO:          1 ..... Sinusal  
                  2 ..... Fibrilación Auricular

DIAGNOSTICO: EM, IM, EA0 e IA0

0 ..... Ausencia  
1 ..... Leve  
2 ..... Moderada  
3 ..... Severa

VALVULA: ..... Afectación principal.

1            Mitral  
2            Aórtica  
3            Mixta

## **Anexo 2.**

**Valores hemodinámicos  
y de FNA antes y después de una  
prueba de esfuerzo  
en 14 pacientes con  
valvulopatía.**

CASO	EDAD	SEXO	RITMO	DAI	Min. ESF.
1	55	2	RS	35	4
2	63	1	RS	39	6
3	55	2	FA	65	4
4	53	1	RS	40	3
5	44	1	RS	52	6
6	28	2	RS	40	3
7	73	1	FA	50	4
8	60	2	FA	44	3
9	40	2	RS	40	4
10	40	1	RS	50	4
11	68	2	RS	42	6
12	59	2	FA	42	4
13	..	2	RS	..	6
14	..	2	RS	..	5

CASO	FC1	GC1	IC1	FC2	GC2	IC2
1	60	2,4	1,58	110	3,8	2,43
2	68	5,2	2,62	87	9	4,54
3	63	4,8	2,66	132	6,6	3,67
4	95	5,4	3,15	138	..	..
5	75	10	4,58	110	14,1	6,5
6	68	7,5	4,6	140	8,9	5,4
7	82	4,6	2,68	130	5,3	3,08
8	80	4,4	2,93	75	4,9	3,3
9	75	5,3	3,39	110	11,1	7,46
10	62	5	2,81	95	6,9	3,86
11	66	4,2	2,68	105	6,9	4,38
12	75	3	1,68	120	3,2	1,81
13	70	4,7	3,05	100	9,2	5,99
14	68	4,7	2,73	100	7	4,06

CASO	PAD1	APS1	APD1	APM1	PAI 1	PSVI 1	PTDVI 1	AOS1	AOD 1
1	7	40	14	28	22	150	26	138	50
2	7	33	17	20	13	175	18	150	75
3	5	30	10	20	15	165	10	165	80
4	3	40	13	17	13	160	7	150	80
5	10	45	22	27	20	140	16	140	85
6	5	35	12	25	16	120	14	120	63
7	5	35	12	25	16	120	8	..	..
8	7	60	25	40	25	105	20	105	55
9	3	45	..	..	10	110	10	110	65
10	8	40	15	22	10	160	6	140	75
11	7	55	20	38	30	160	18	160	70
12	10	70	30	38	15	160	4	160	80
13	7	25	10	15	10	105	8	105	72
14	7	40	15	23	12	130	20	130	70

CASO	APS2	APD2	APM2	PAI 2	PSVI 2	PTDVI 2	AOS2	AOM2
1	60	30	45	32	200	32	178	114
2	35	15	20	12	210	24	170	112
3	60	25	40	35	180	15	180	130
4	25	10	17	13	170	10	160	118
5	85	30	55	40	165	30	165	115
6	80	45	55	48	130	15	130	100
7	65	25	47	37	140	15	140	100
8	83	40	52	33	130	32	130	90
9	80	35	54	20	150	15	150	112
10	55	20	40	25	180	20	..	..
11	90	20	62	45	200	20	200	135
12	140	50	..	45	220	10	220	130
13	50	20	30	20	140	12	140	90
14	50	24	34	20	160	18	160	106

CASO	Mi Grad 1	RVAP1	RVPT1	RVS1
1	..	200	933	2.170
2	..	106	305	1.419
3	11	83	333	1.750
4	6	58	247	1.528
5	8	54	210	701
6	10	94	263	821
7	12	156	433	..
8	..	272	727	1.236
9	6	..	..	1.237
10	5	189	347	1.407
11	9	150	717	1.981
12	8	607	1.003	2.640
13	6	84	253	1.299
14	7	185	388	1.535

CASO	Mi Grad 2	RVAP2	RVPT2	RVS2
1	22	273	947	2.400
2	..	70	176	924
3	13	60	483	1.571
4	3	..	..	..
5	22	82	302	631
6	28	62	489	890
7	27	150	708	1.506
8	..	..	848	..
9	8	233	371	769
10	10	172	459	..
11	19	196	715	1.558
12	16	..	..	3.180
13	11	86	258	775
14	19	159	386	1.206

CASO	FNA-AP 1	FNA-AI 1	FNA-Ao 1
1	97	91	93
2	46	48	52
3	111	88	109
4	119	129	110
5	32	60	72
6	98	80	101
7	121	..	124
8	122	106	132
9	48	61	66
10	61	86	92
11	158	113,7	158
12	204	209	106
13	50	39	29
14	123	102	94

CASO	FNA-AP 2	FNA-AI 2	FNA-Ao 2
1	123	118	76
2	42	54	61
3	113	113	118
4	82	145	179
5	48	104	49
6	158	158	176
7	197	..	141
8	115	154	117
9	55	48	66
10	103	92	79
11	199	110,2	191
12	207	214	189
13	55	47	51
14	125	133	157



Diagnósticos correspondientes a los casos descritos en el

Anexo 2.

CASO	DIAGNOSTICO
1.-	Doble lesión aórtica.
2.-	Estenosis aórtica moderada.
3.-	Doble lesión mitral.
4.-	Insuficiencia aórtica moderada.
5.-	Estenosis mitral moderada.
6.-	Estenosis mitral severa.
7.-	Estenosis mitral moderada.
8.-	Prótesis Star-Edwards.
9.-	Postvalvuloplastia mitral, 6 meses.
10.-	Postvalvuloplastia mitral, 6 meses.
11.-	Doble lesión mitral.
12.-	Postvalvuloplastia mitral, 6 meses.
13.-	Postvalvuloplastia mitral, 6 meses.
14.-	Postvalvuloplastia mitral, 6 meses.

**Prueba de esfuerzo en 14 pacientes con valvulopatía.**

Leyenda

SEXO:           1 ..... Masculino  
                  2 ..... Femenino

RITMO:           1 ..... Sinusal  
                  2 ..... Fibrilación Auricular

Min. ESF:        Minutos de duración del esfuerzo

Los números 1 y 2 que aparecen después de algunas variables, indican si la determinación se ha realizado antes o después de la prueba de esfuerzo. Ejemplo:

APS1 ..... Presión arteria pulmonar sistólica ANTES ESFUERZO  
APS2 ..... Presión arteria pulmonar sistólica TRAS ESFUERZO



