

COMO MONITOREAR AL PACIENTE CON DESCOMPENSACIÓN : BIOMARCADORES O MONITOREO HEMODINAMICO

Rafael Porcile

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA
CATEDRA DE FISILOGÍA

Universidad Abierta Interamericana

TIPOS DE BIOMARCADORES

- GENÉTICOS
 - POLIMORFISMOS
- FUNCIONALES
 - IMÁGENES Y TEST FUNCIONALES
- MOLECULARES
 - SUBSTANCIAS DOSABLES Y VINCULABLES A DETERMINADO MECANISMO FISIOPATOLOGICO



Myocardial Insult Myocyte stretch
NT-proBNP, BNP, MR-proANP

Myocardial Injury

Troponin T, troponin I, myosin light-chain I, heart-type fatty-acid protein, CKMB

Oxidative stress

Myeloperoxidase, uric acid, oxidized low-density lipoproteins, urinary biopyrrins, urinary and plasma isoprostanes, plasma malodialdehyde –

Neurohormonal Activation

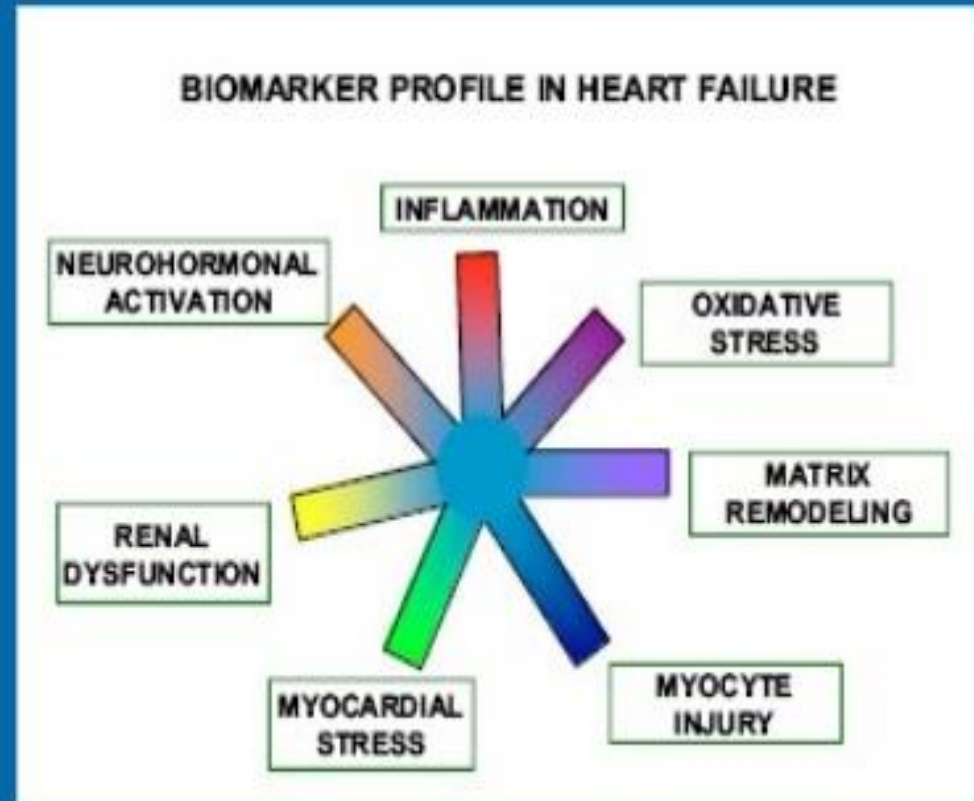
**Renin angiotensin system Renin,
angiotensin II, aldosterone**

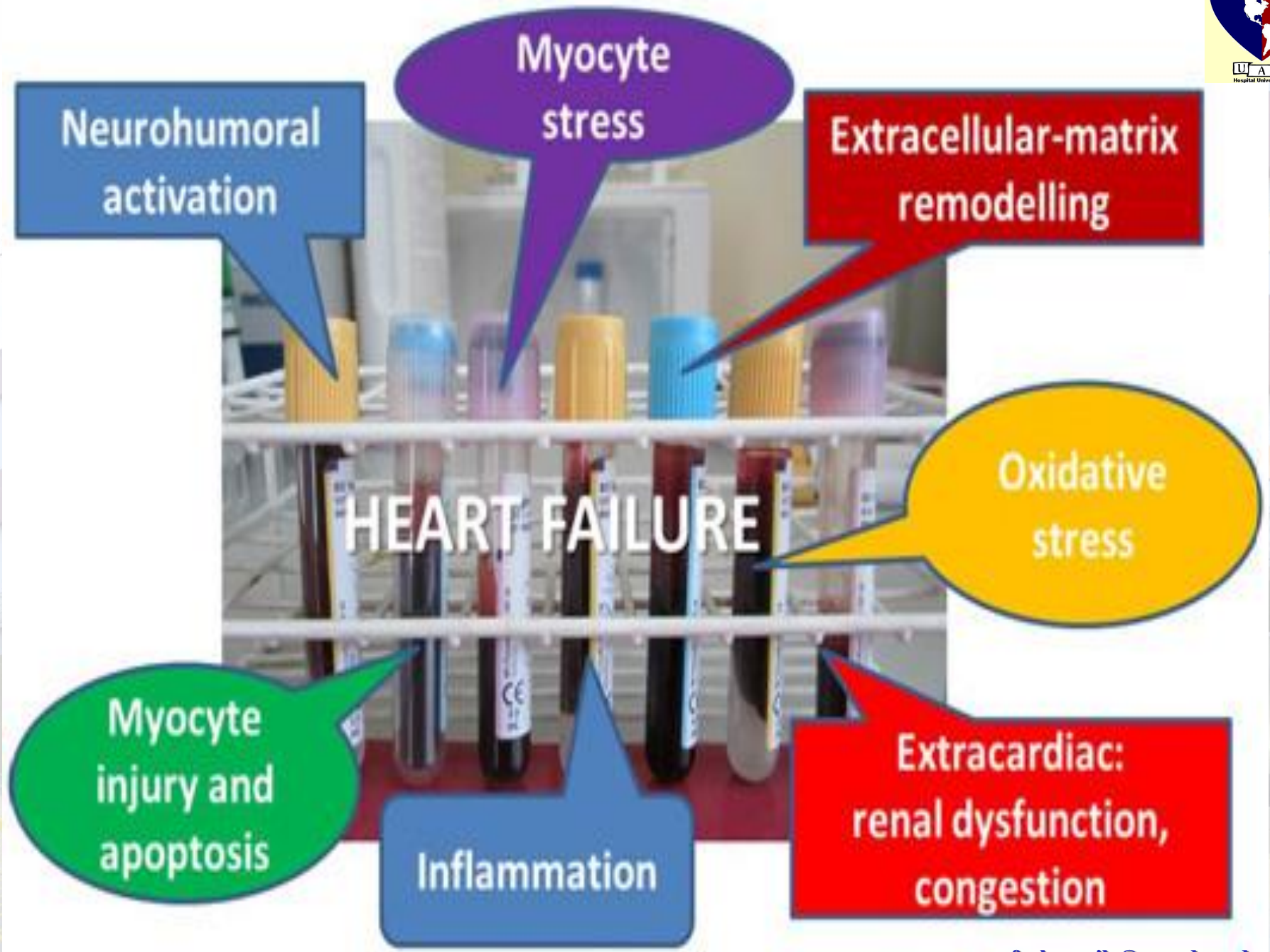
Sympathetic nervous system

**Norepinephrine, Chromogranin A,
MR-proADM Arginine vasopressin
system Arginine vasopressin,
copeptin Endothelins ET-1, big
proET**

Non-Specific Blood Biomarkers in Heart Failure

- BUN, creatinine, microalbuminuria
- Bilirubin, INR, albumin, AST/ALT
- Fasting cholesterol panel
- Sodium, potassium
- Hemoglobin
- Iron deficiency panel
- Thyroid panel
- Uric acid
- Leukocyte count
- **C-reactive protein**





PONGAMONOS DE ACUERDO



INICIALMENTE

**¿COMO MONITOREAR AL PACIENTE CON
DESCOMPENSACIÓN : BIOMARCADORES
O MONITOREO HEMODINAMICO?**

**NO SE DEBE MONITOREAR AL
PACIENTE CON
DESCOMPENSACIÓN : NI CON
BIOMARCADORES NI CON
MONITOREO HEMODINAMICO**

PONGAMONOS DE ACUERDO



SINDROME CLINICO

• CRITERIOS MAYORES

- Disnea paroxística nocturna, rales, edema agudo de pulmón
- Ingurgitación yugular
- Presión venosa central mayor a 16
- Tiempo circulatorio mayor a 25 segundos
- Reflejo hepatoyugular

• CRITERIOS MENORES

- Edema pretibial, hepatomegalia taquicardia de mas de 120
- Capacidad vital disminuida en 33 %
- Derrame pleural
- **Dos mayores o dos menores y un mayor**

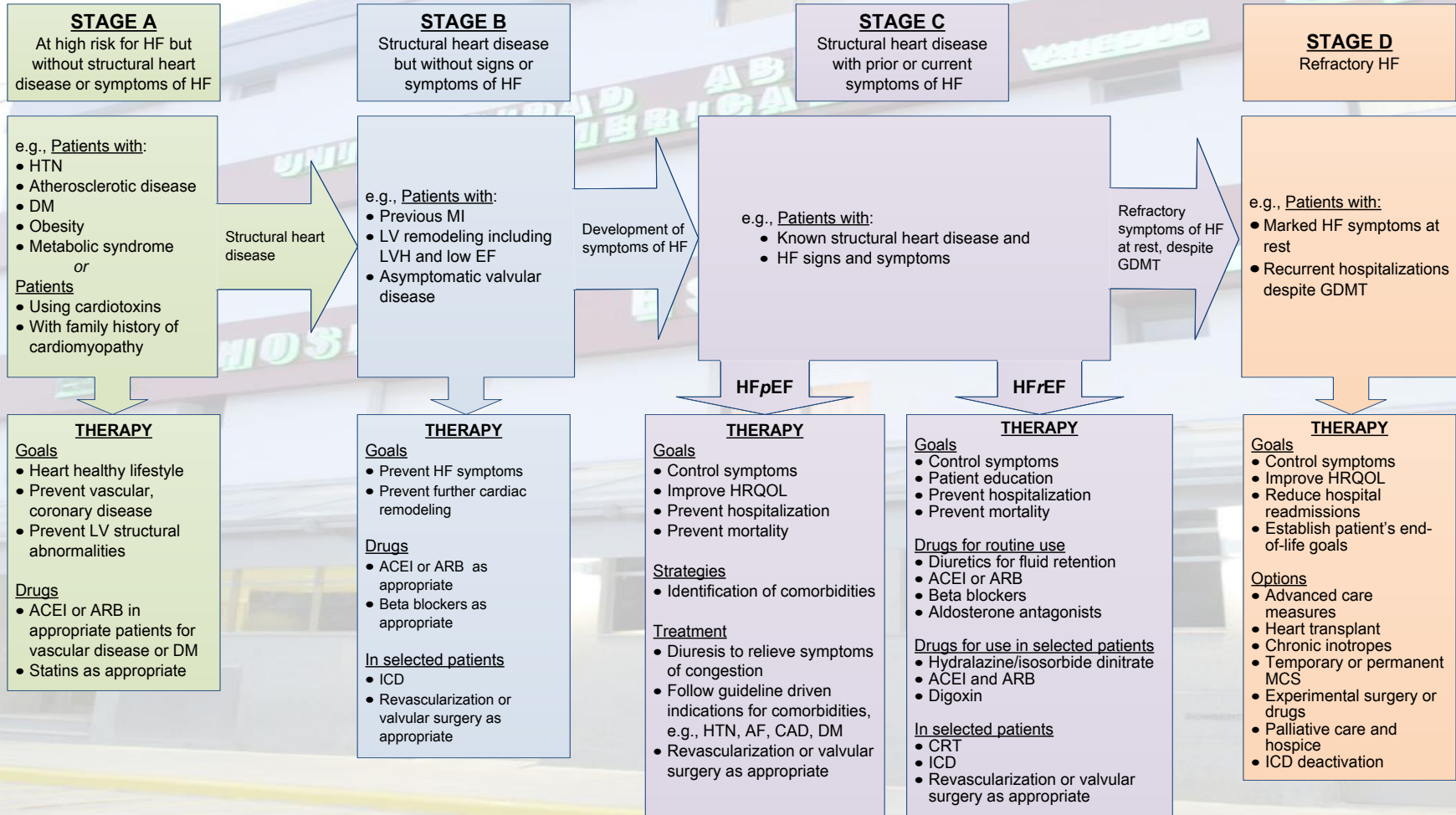
**CUANDO LA CLINICA NO ES
SUFICIENTE DEBEMOS BUSCAR
METODOS QUE LA
COMPLEMENTEN COMO LOS
BIOMARCADORES O EL
MONITOREO HEMODINAMICO
INVASIVO**

¿CUANDO LA CLINICA NO ES SUFICIENTE?



At Risk for Heart Failure

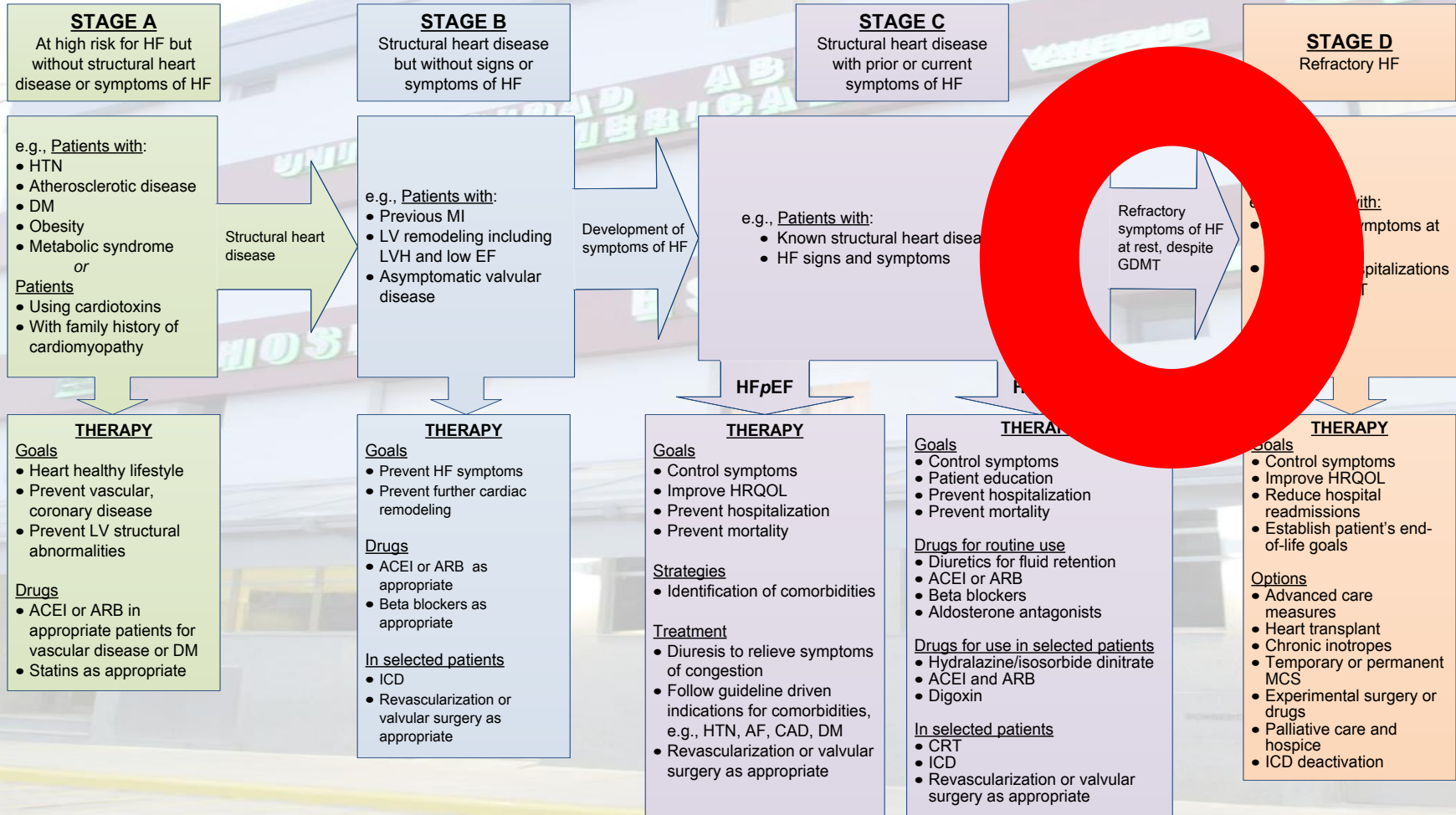
Heart Failure



¿CUANDO LA CLINICA NO ES SUFICIENTE?

At Risk for Heart Failure

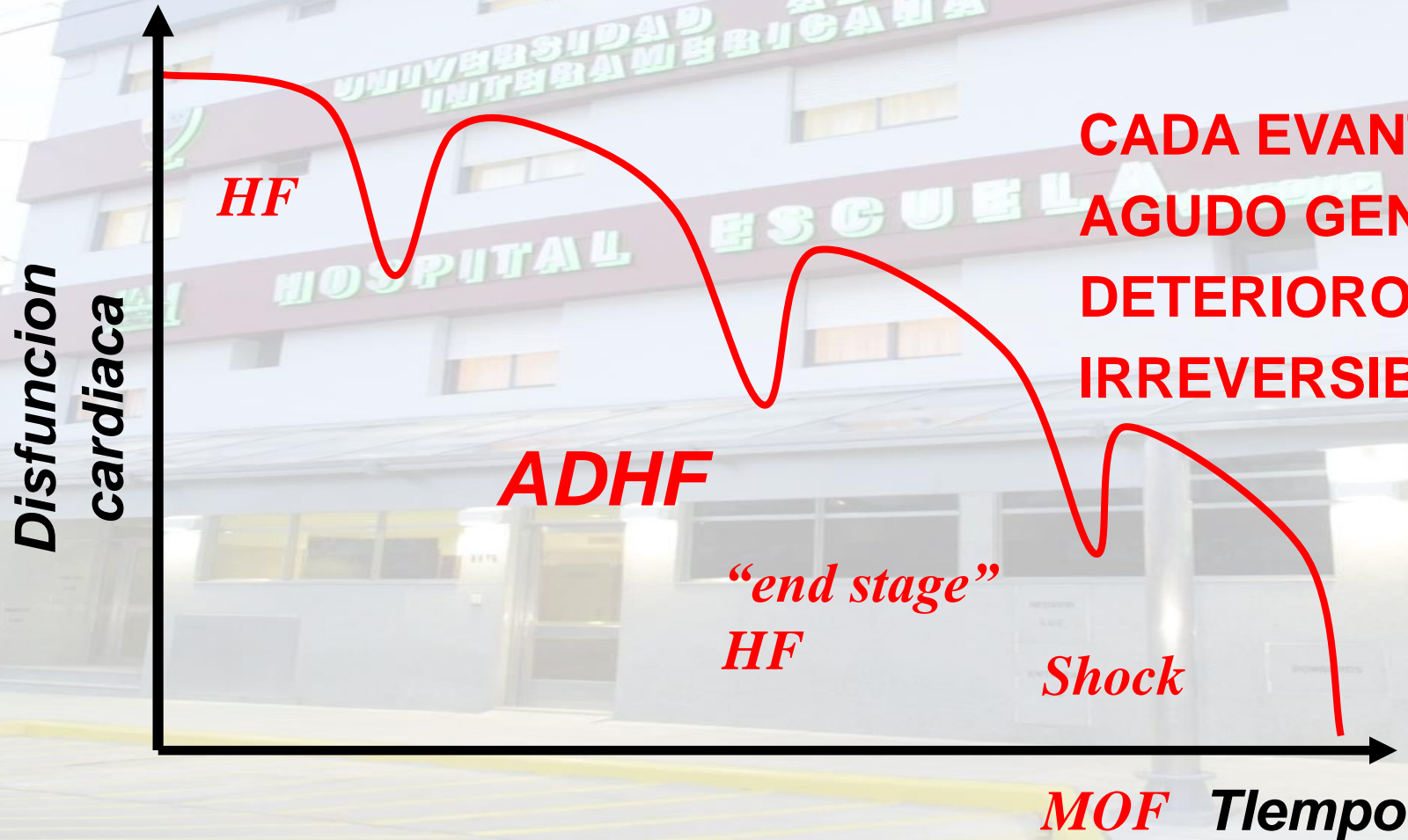
Heart Failure



COMO MONITOREAR AL PACIENTE CON DESCOMPENSACIÓN : BIOMARCADORES O MONITOREO HEMODINAMICO

EL PACIENTE ESTA INTERNADO

EVOLUCIÓN DE LA ICC AVANZADA



CUANDO MONITOREAREO DEL PACIENTE CON DESCOMPENSACIÓN CON BIOMARCADORES

TRES CONSECUENCIAS DE LA FALLA PERSISTENTE



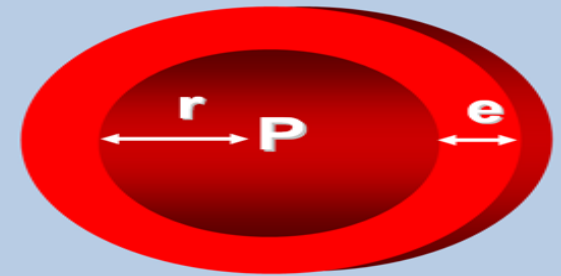
CONGESTION

BAJO FLUJO

STRESS
TISULAR

PRESIONES > 16 mm Hg CONGESTION RETROGRADA

$$T_{\text{pared}} = \frac{P \times r}{2e}$$

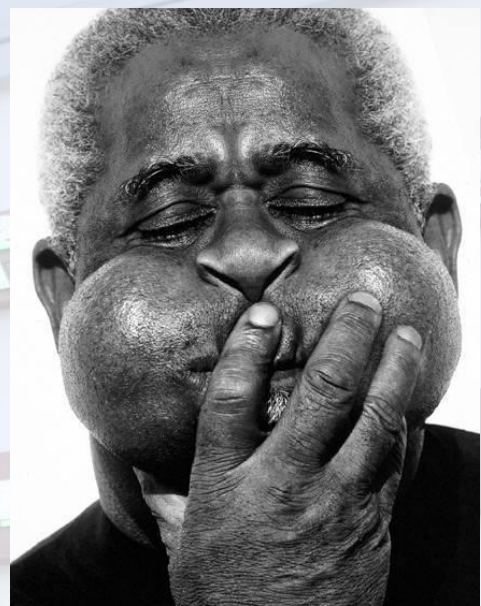


Ley de Laplace



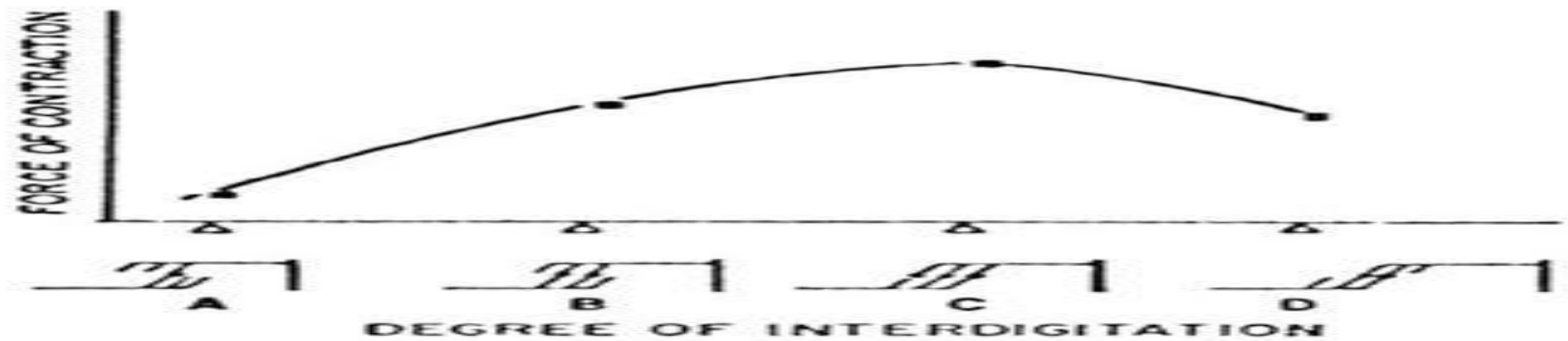
BIOMARCADORES DE ESTIRAMIENTO MIOCARDICO

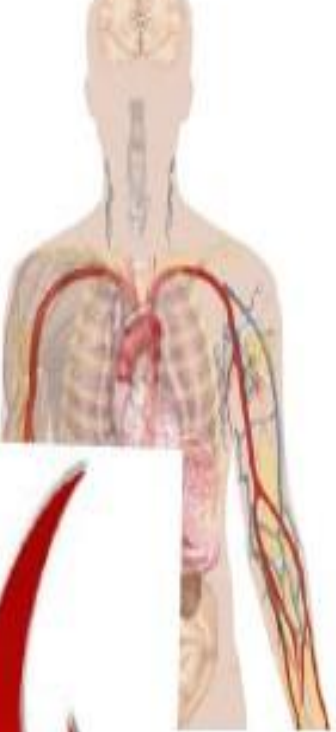
LEY DE STARLING



Explicación ultraestructural de la Ley de Starling

MYOCARDIAL CONTRACTILITY





MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE STRAIN

- BNP
- NT-proBNP
- MR-proANP



MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE REMODELING

- ST2
- Galectin-3
- GDF-15

MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE INJURY

- High Sensitivity Troponins

MARKERS OF CONCOMITANT INJURY/INFECTION SEEN IN HEART FAILURE

ACUTE KIDNEY INJURY

- NGAL



PNEUMONIA

- Procalcitonin




MARKERS OF INFLAMMATORY PROCESSES

- IL 6
- Fas (Apo 1)
- TNF- α
- CRP
- Pentraxin-3
- Myeloperoxidase

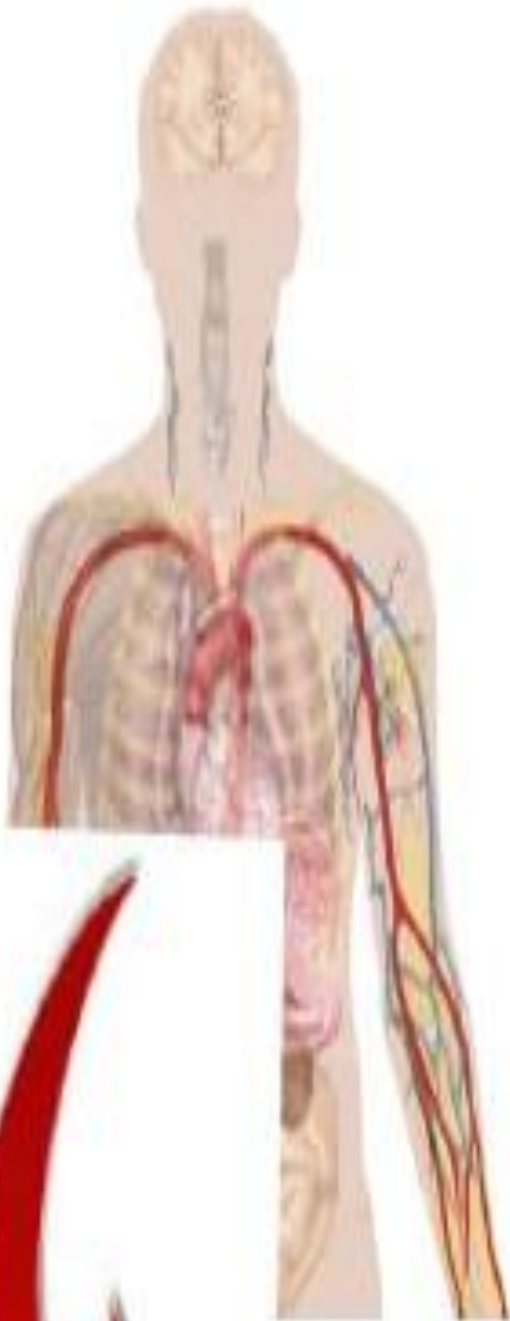
MARKERS OF NEUROHORMONAL ACTIVATION

- Norepinephrine
- RAAS
- Endothelin-1
- Copeptin
- Matrix metalloproteinase



Increased Ventricular Wall Stretch





MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE STRAIN

- BNP
- NT-proBNP
- MR-proANP



MARKERS OF CARDIAC INJURY

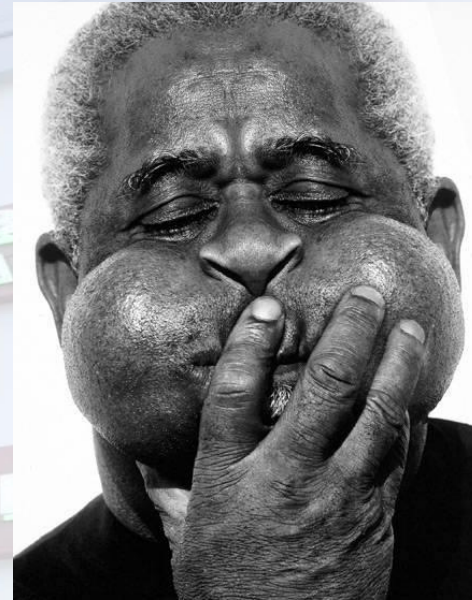
- High Sensitive Troponin

MARKERS OF CONCOMITANT INJURY/INFECTION SEEN IN HEART FAILURE

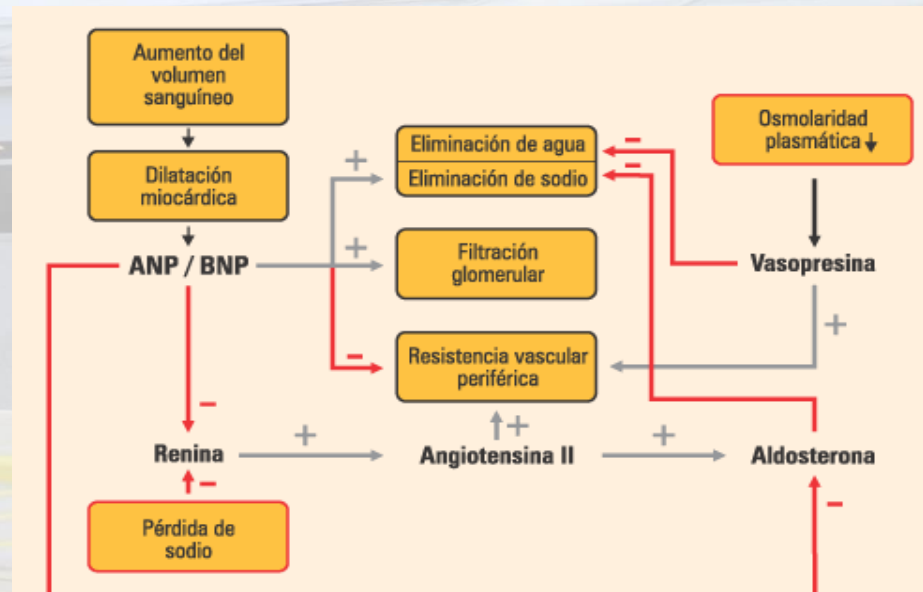
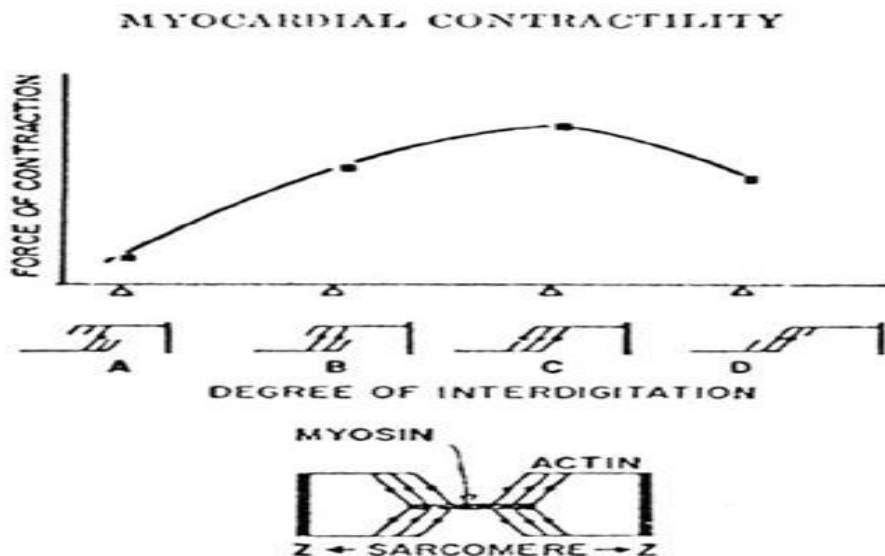
El corazon como glandula endócrina

- **ADRENOMEDULINA**
- **PEPTIDOS
NATRIURETICOS**

LEY DE STARLING



Explicación ultraestructural de la Ley de Starling



UNIVERSIDAD ABRIQUEÑA
INTERAMERICANA VANEUC

HOSPITAL ESCUELA VANEUC

ADRENOMEDULINA CARDIACA

ADRENOMEDULINA

- **ORIGINALMENTE AISLADO EN LAS CELULAS DEL FEOCROMOCITOMA DE PRODUCCION MULTITISULAR**
- **SECUENCIA AMINOACIDA SIMILAR A LA CALCITONINA**
- **EFECTO POTENTE VASODILATADOR**
- **ANTAGONISTA ALDOSTERONICO**
- **EFECTO INOTROPICO POSITIVO POR VIA DEL AMP CICLICO(VIA EXCLUSIVA)**
- **SU CONCENTRACION PLASMATICA Y TISULAR ES POTENCIADA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PROPORCION DIRECTA A LA PRESION EN LA ARTERIA PULMONAR Y AL GRADO DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR**
- **MECANISMO COMPENSADOR EN ICC CÓNICA**

Plasma levels of adrenomedullin in patients with mitral stenosis

Yamamoto et al. Am Heart J. 1998 Mar (3):542-9

- Dosaje en sangre periférica
- Notable incremento de adrenomedulina directamente proporcional a la presión en arteria pulmonar
- Significativa reducción de los dosajes post valvuloplastia

Australian- New Zealand Heart Study

- 297 p insuficiencia cardíaca aguda de etiología isquémica
- Dosaje de adrenomedulina aumentado se relacionó a mayor mortalidad y reinternación por insuficiencia cardíaca
- En los pacientes con dosaje aumentado el carvedilol equiparó la incidencia de eventos mayores a la del grupo normal

-J Am Coll Cardiol 2001 ;37:1781

PEPTIDOS NATRIURETICOS ATRIALES

ANP BNP

- Brain Natriuretic Peptide
 - 20 % del ANP superando su concentración en IC
 - Producción ventricular
- Atrial Natriuretic Peptide
 - Segregado por las células miocárdicas en la aurícula en respuesta a la sobrecarga de volumen.
 - Polipeptido de entre 99 y 126 aa

UTILIDADES CLINICAS

- DIAGNOSTICA
- PRONOSTICAS
- TERAPEUTICA



DIAGNOSTICA

Breathing Not Properly

Disnea aguda de causa cardíaca o pulmonar?

1586 p en guardias de emergencia

El 47 % fue ICC (validado por clinica,Rx,Eco)

- Concentración plasmática BNP seis veces superior en pacientes con icc**
- Sensibilidad del 90%**
- Especificidad del 76%**
- valor predictivo 83%**

Las concentraciones plasmáticas correlacionaron con la clase funcional de NYHA

Diagnostico

- Screening de disfunción ventricular
 - Bnp mayor a 75 pg/mL presento una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 86 % en pacientes referidos para ecocardiografia

Pronostico



Primary Results of Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial REDHOT

A multicenter Study of B-type Natriuretic
Peptides Levels, Emergency Dept Division
Making, and Outcome in Patient Presenting
With Shortness Of Breath

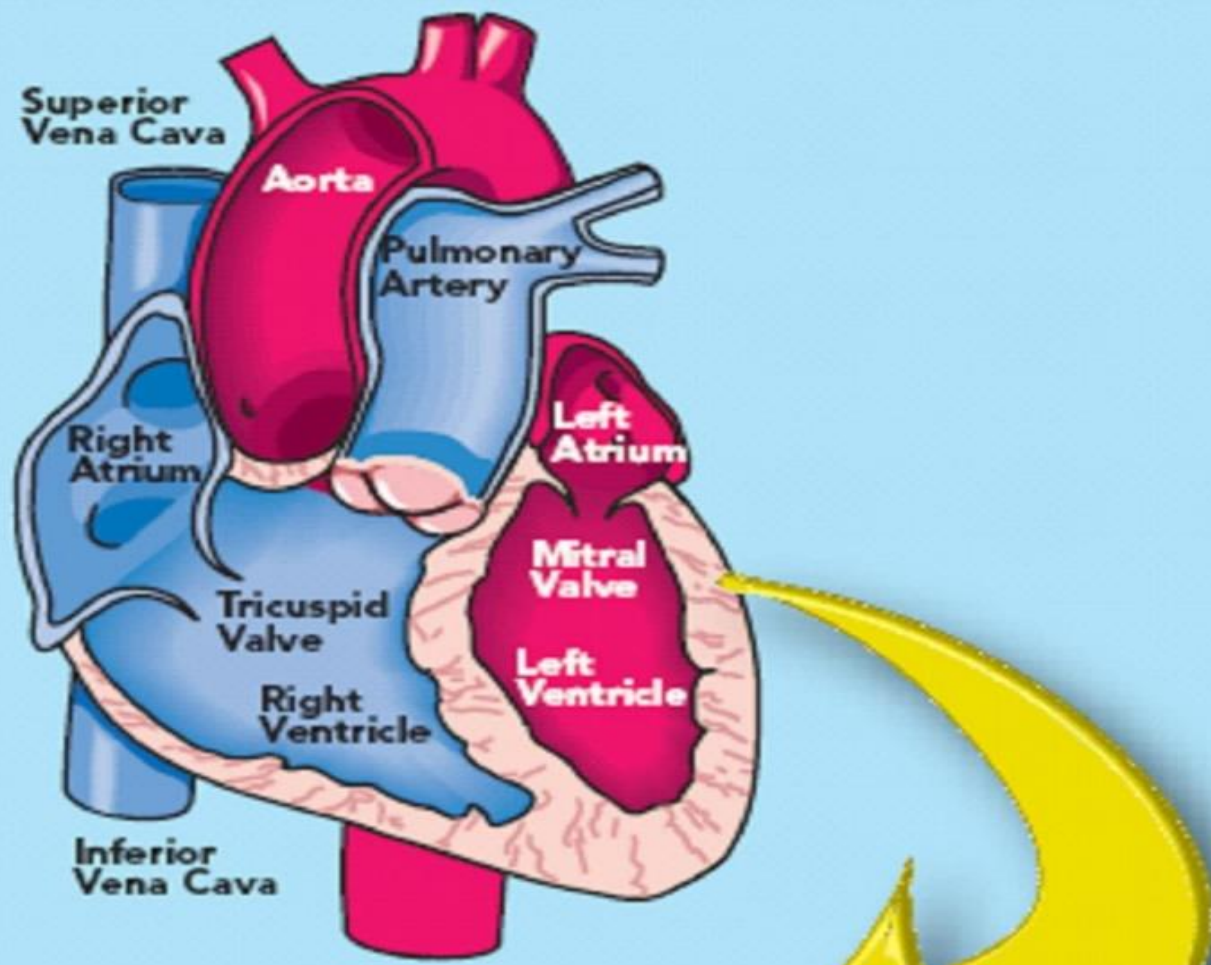
J Am Coll Cardiol 2004;44:1328-33

REDHOT

- VALOR del BNP para la toma de decisiones en áreas de emergencia
- Pacientes cf III IV (NYHA)
- La tasa de muerte o reinternación a los 90 días de los p con menos de 200 pg/ml fue del 9% mientras que en los que excedían esa cifra fue del 29 % (p 0,006)

¿Que es?

N-terminal pro B natriuretic

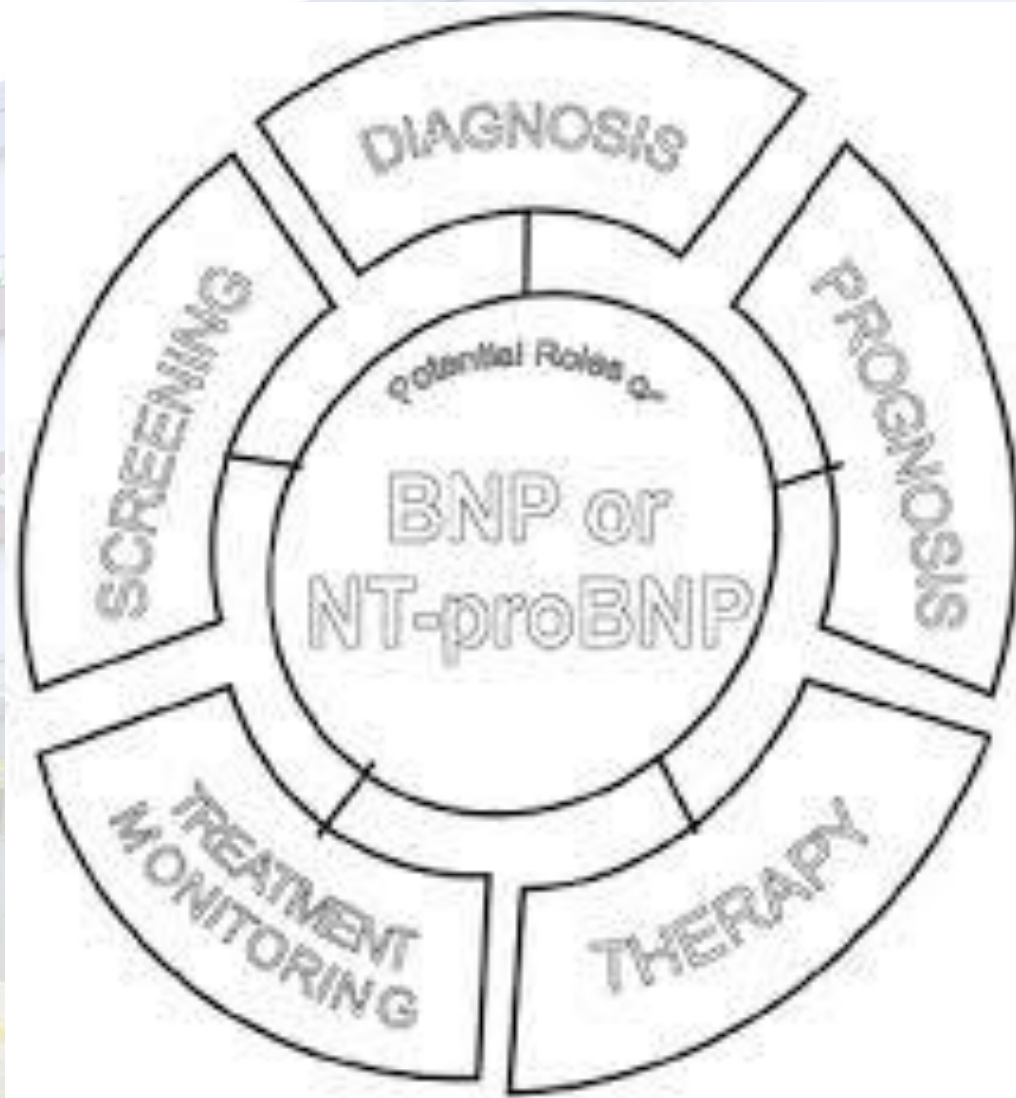


PreProBNP-140 amino acid

ProBNP-114 amino acid

NT ProBNP-80 amino acid

BNP-34 amino acid



Intern Med J. 2008 Feb;38(2):101-13.

Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction.

[Ewald B](#), [Ewald D](#), [Thakkinstian A](#), [Attia J](#).

Source

Centre for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Newcastle, Newcastle, New South Wales, Australia.

Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction.

Tests for BNP are **helpful in the diagnosis of clinical HF** or in screening for left ventricular systolic dysfunction and are **superior to NTproBNP**. In the clinical setting, test performance declined with increasing patient age.

Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction.

Tests for BNP are **helpful in the diagnosis of clinical HF** or in screening for left ventricular systolic dysfunction and are **superior to NTproBNP**. In the clinical setting, test performance declined with increasing patient age.

Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure.

LOS NIVELES PLASMATICOS DE MMP-7 Y MMP9 COMBINADOS AL DOSAJE DE NT-PROBNP SON BUENOS PREDICTORES DE DAÑO MIOCARDICOS

REDHOT

- VALOR del BNP para la toma de decisiones en áreas de emergencia
- Pacientes cf III IV (NYHA)
- La tasa de muerte o reinternación a los 90 días de los p con menos de 200 pg/ml fue del 9% mientras que en los que excedían esa cifra fue del 29 % (p 0,006)

Causes for Elevated Natriuretic Peptide Levels

Cardiac

- Heart failure, including RV syndromes
- Acute coronary syndrome
- Heart muscle disease, including LVH
- Valvular heart disease
- Pericardial disease
- Atrial fibrillation
- Myocarditis
- Cardiac surgery
- Cardioversion

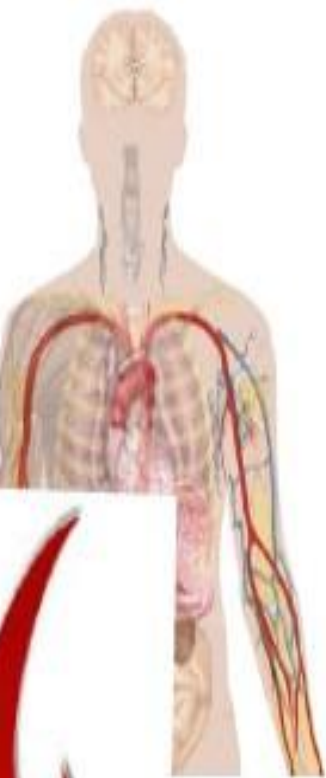
Noncardiac

- Advancing age
- Anemia
- Renal failure
- Pulmonary causes: obstructive sleep apnea, severe pneumonia, pulmonary hypertension
- Critical illness
- Bacterial sepsis
- Severe burns
- Toxic-metabolic insults, including cancer chemotherapy and envenomation

BIOMARCADORES DE DAÑO HISTOLOGICO

- INFLAMACIÓN
- RAMODELACIÓN DE MATRIZ





MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE STRAIN

- BNP
- NT-proBNP
- MR-proANP



MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE REMODELING

- ST2
- Galectin-3
- GDF-15

MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE INJURY

- High Sensitivity Troponins

MARKERS OF CONCOMITANT INJURY/INFECTION SEEN IN HEART FAILURE



Increased Ventricular Wall Stretch



ACUTE KIDNEY INJURY

- NGAL



PNEUMONIA

- Procalcitonin

MARKERS OF INFLAMMATORY PROCESSES

- IL 6
- Fas (Apo 1)
- TNF- α
- CRP
- Pentraxin-3
- Myeloperoxidase

MARKERS OF NEUROHORMONAL ACTIVATION

- Norepinephrine
- RAAS
- Endothelin-1
- Copeptin
- Matrix metalloproteinase

OF CARDIAC MYOCYTE INJURY

- High Sensitivity Troponins

MARKERS OF INFLAMMATORY PROCESSES

- IL 6
- Fas (Apo 1) rafael.porcile@vameduc.edu.ar
- TNF- α
- CRP
- Pentraxin-3
- Myeloperoxidase

MARKERS OF NEUROHORMONAL ACTIVATION

LA INSUFICIENCIA CARDÍACA COMO PROCESO INFLAMATORIO



REMODELACION

ALDOSTERONA

• Retencion Na^+ → Edema

• Retencion H_2O

• Excrecion K^+ → Arritmias

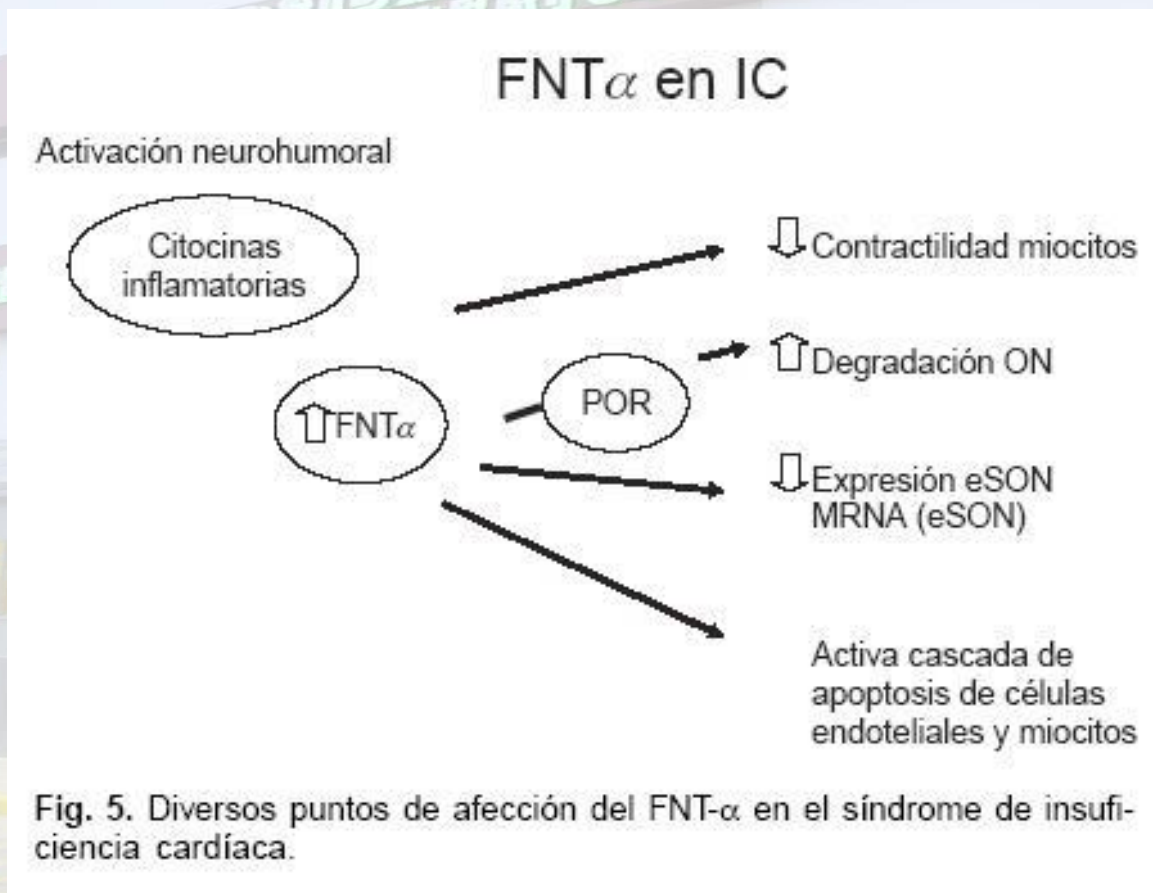
• Excrecion Mg^{2+}

• Deposito de colageno

Fibrosis

- miocardica
- vascular

TONO ADRENERGICO + ALDOSTERONA= INFLAMACIÓN



FNT α en IC

Activación neurohumoral

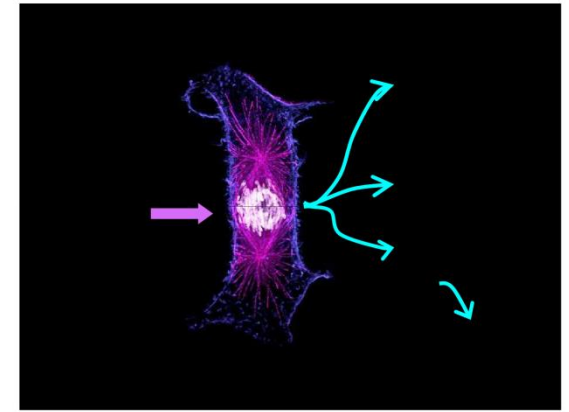
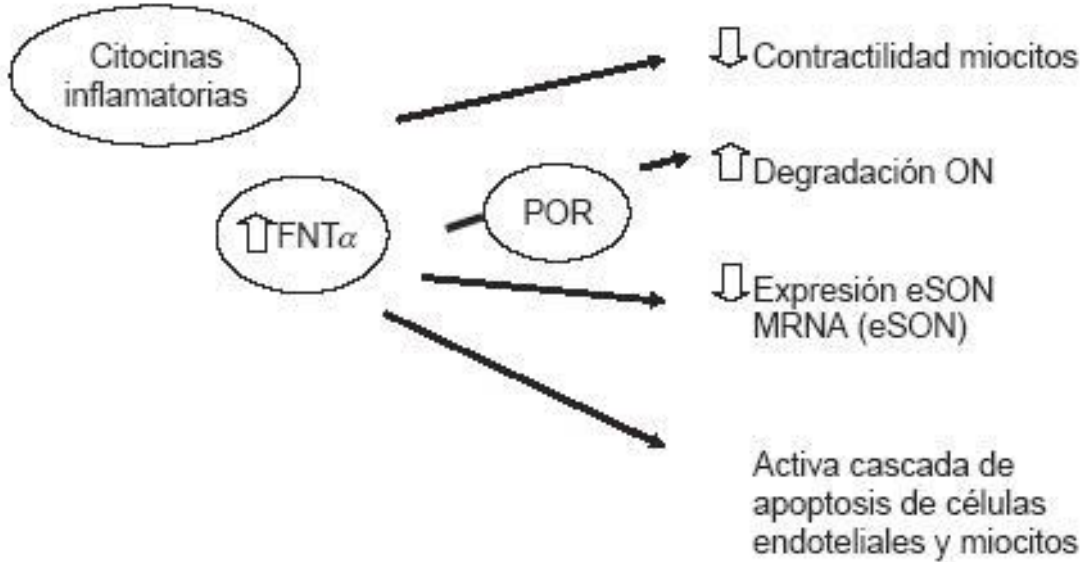
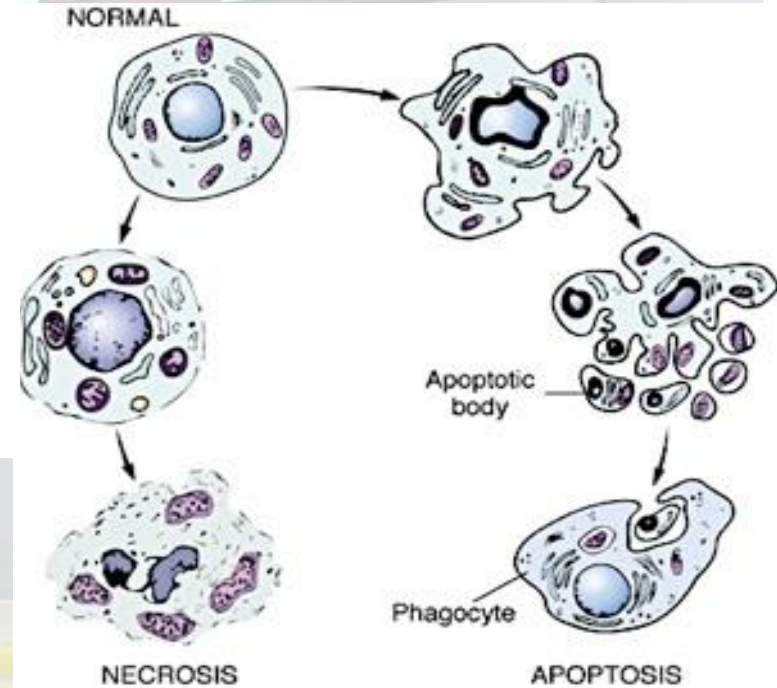


Fig. 5. Diversos puntos de afección del FNT- α en el síndrome de insuficiencia cardíaca.



Inflammation

**C-reactive protein,
TNF- α , soluble
TNF receptors,
Interleukins (1, 6 and 18),
Osteoprotegerin,
adiponectin**

FRAMINGHAM

- PCR POR ENCIMA DE 5 mg/dl en pacientes sanos triplica el riesgo de sufrir insuficiencia cardiaca
- PCR POR ENCIMA DE 3.23 mg/dl en pacientes con insuficiencia cardíaca marcador de peor evolución



Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al.,
Circulation, 2003;107:1486–91.

- Incremento de PCR en la insuficiencia cardíaca aguda es predictor independiente de mortalidad

Rehman S, Lloyd-Jones DM, Martinez-Rumayor A,
Am J Clin Pathol, 2008;130(2):305

RECONOCIMIENTO A NUESTROS MAYORES



Anticuerpos monoclonales



César Milstein

(Bahía Blanca, Argentina, 1927 - Cambridge, Reino Unido, 2002)

Bioquímico argentino. Se licenció en química en la Universidad de Buenos Aires en 1957 y, tras realizar su tesis doctoral en el departamento de química biológica de la Facultad de Medicina, bajo la supervisión de Andrés Stoppani, obtuvo una beca del Consejo Británico para continuar sus investigaciones en Cambridge.

En 1962 regresó al país y asumió la dirección de la división de biología molecular del Instituto Nacional de Microbiología Malbrán.

LA NUEVA PROVINCIA

BAHÍA BLANCA

Martes 14 de octubre de 1988

ANUNCIOS
El Director de Publicaciones
Provincia de Bahía Blanca - Exp. 20.000
Reserva de derechos a la reproducción - No. 2.000
No. 20.000

El Dr. César Milstein, nativo de Bahía Blanca, logró ayer el Nobel de Medicina

BAHÍA BLANCA (14) - Un científico argentino, el médico inmunólogo y bioquímico César Milstein, logró ayer el premio Nobel de medicina por sus investigaciones sobre el sistema de anticuerpos, por medio de la definición de células y del espesor molecular de anticuerpos y algunas enzimas como ADN.

El Instituto como Karolinska anunció que los premios los César Milstein, nacido en Bahía Blanca, Argentina, y Wolf K. Skellie, un inmunólogo nacido en Gran Bretaña, y George F.P. Kohler de Australia Occidental.

Los tres ganadores compartieron el premio en efectivo por 500.000 dólares.

"Es un honor muy grande", declaró Milstein que fue hijo de una familia de inmigrantes polacos que se asentó en Bahía Blanca.

"Es un gran honor en este momento. Es algo como un sueño para un científico al obtener un reconocimiento de esta clase", declaró.

El médico dijo que algunos de los trabajos desarrollados por Kohler fueron en Bahía Blanca para la industria del vidrio de Sotomayor (Argentina) durante 1955.

"Un trabajo práctico es que Kohler fue invitado a estudiar las técnicas de los científicos inmigrantes de ADN", dijo un funcionario del instituto de una institución de genes.

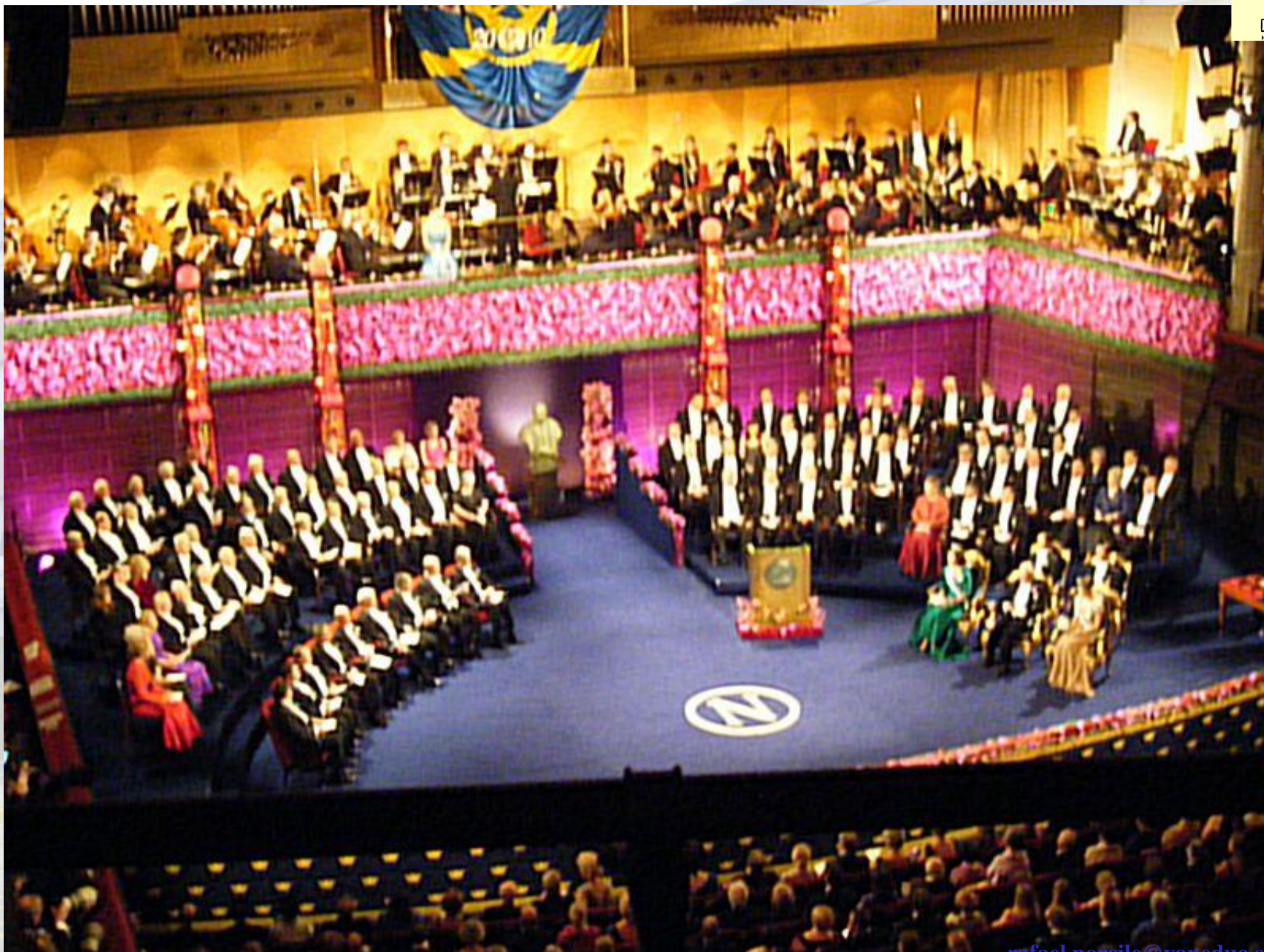
El médico dijo que antes de comenzar a trabajar en la industria que se involucra con la tecnología biológica, se dedicó al cultivo de un bacterias, las células y otros trabajos similares.

Kohler y Milstein fueron descubiertos que crearon anticuerpos monoclonales que se usan para diagnosticar y tratar enfermedades de la sangre.

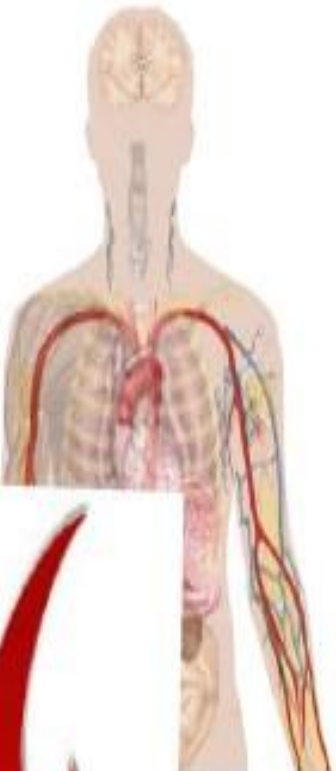
Antes de 10 años de edad, fue director del Instituto local para la inmunología de 1960 a 1965. Actualmente es director honorario de la institución de la Universidad Federal de Ginebra.

Kohler de 58 años, es inmunólogo inmunólogo del Instituto Nobel, mientras que el profesor Skellie, de 52 años de edad, trabaja en la industria.





En 1984, Milstein recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus trabajos en el desarrollo de anticuerpos monoclonales como especies moleculares puras. Recibió además los premios Konex de 1993 y Konex de brillante en ciencia y tecnología



Increased Ventricular Wall Stretch

MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE STRAIN

- BNP
- NT-proBNP
- MR-proANP



MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE REMODELING

- ST2
- Galectin-3
- GDF-15

MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE INJURY

- High Sensitivity Troponins

MARKERS OF CONCOMITANT INJURY/INFECTION SEEN IN HEART FAILURE

ACUTE KIDNEY INJURY



- NGAL

PNEUMONIA



- Procalcitonin

MARKERS OF INFLAMMATORY PROCESSES

- IL 6
- Fas (Apo 1)
- TNF- α
- CRP
- Pentraxin-3
- Myeloperoxidase

MARKERS OF NEUROHORMONAL ACTIVATION

- Norepinephrine
- RAAS
- Endothelin-1
- Copeptin
- Matrix metalloproteinase

MYOCYTE STRAIN



MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE REMODELING

- ST2
- Galectin-3
- GDF-15

MARKERS OF CARDIAC MYOCYTE INJURY

- High Sensitivity Troponins



Biomarkers of Matrix Remodeling

Troponin I

**Rises within 3 - 12 hours of an
AMI**

Peaks at 24 hours

Normalizes within 5 - 10 days

**Preferred cardiac enzyme in
diagnosis of an AMI**

Clin Chem Lab Med. **2011 Sep 6.**

High-sensitive troponin T in chronic heart failure correlates with severity of symptoms, left ventricular dysfunction and prognosis independently from N-terminal pro-b-type natriuretic peptide.

Jungbauer CG, Riedlinger J, Buchner S, Birner C, Resch M,
Lubnow M, Debl K, Buesing M, Huedig H, Riegger G, Luchner
A.

Department of Cardiology, Klinik und Poliklinik fuer Innere
Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg,
Germany.

High-sensitive troponin T in chronic heart failure correlates with severity of symptoms, left ventricular dysfunction and prognosis independently from N-terminal pro-b-type natriuretic peptide.

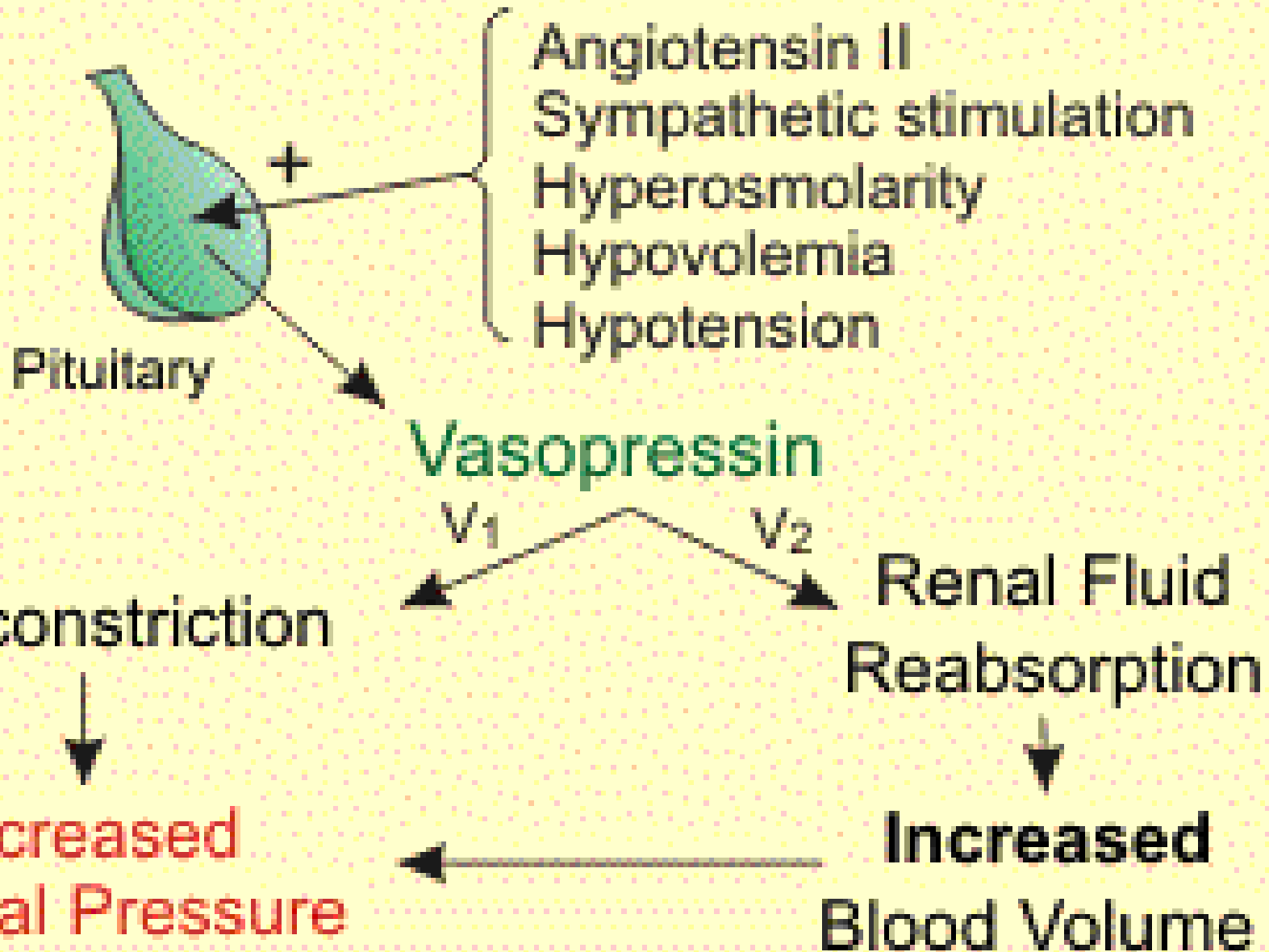
Hs-cTnT increases stepwise with the severity of symptoms and LV dysfunction and **offers important prognostic information in chronic heart failure, independently from and additive to NT-proBNP**. The utility of hs-cTnT expands beyond acute myocardial ischemia and towards chronic heart failure.

Pero.....

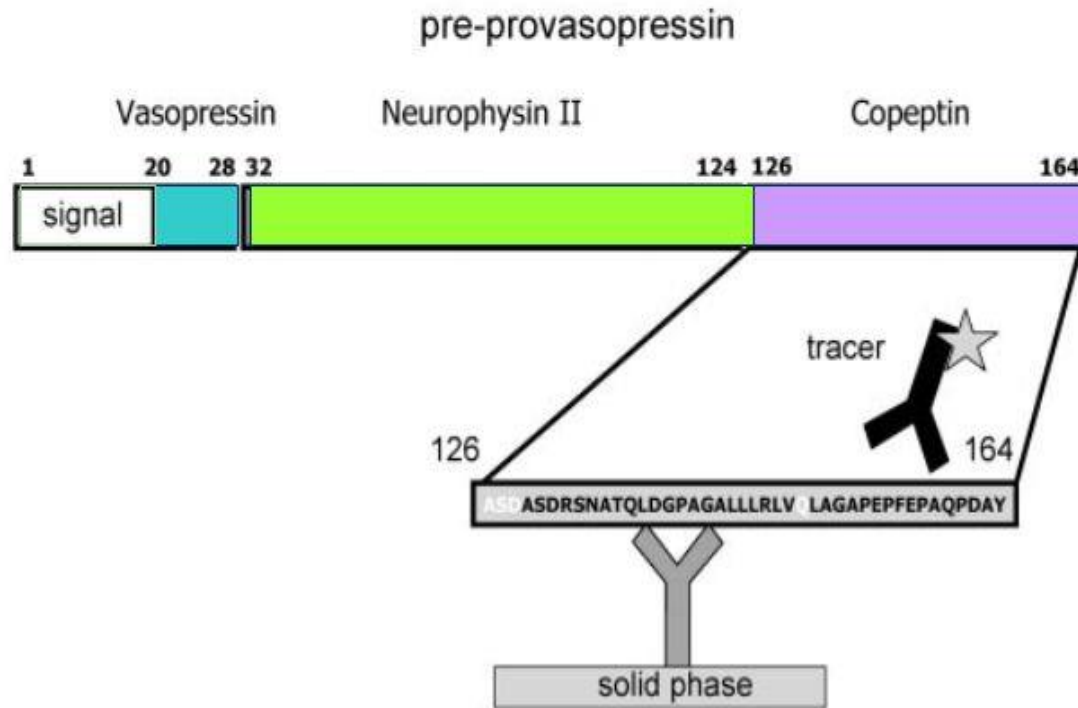
Troponina T ultrasensible

- Es positiva en el 75 % de los individuos clínicamente sanos
- Los niveles basales aumentan con la edad y pueden considerarse simplemente un marcador de envejecimiento cardiaco

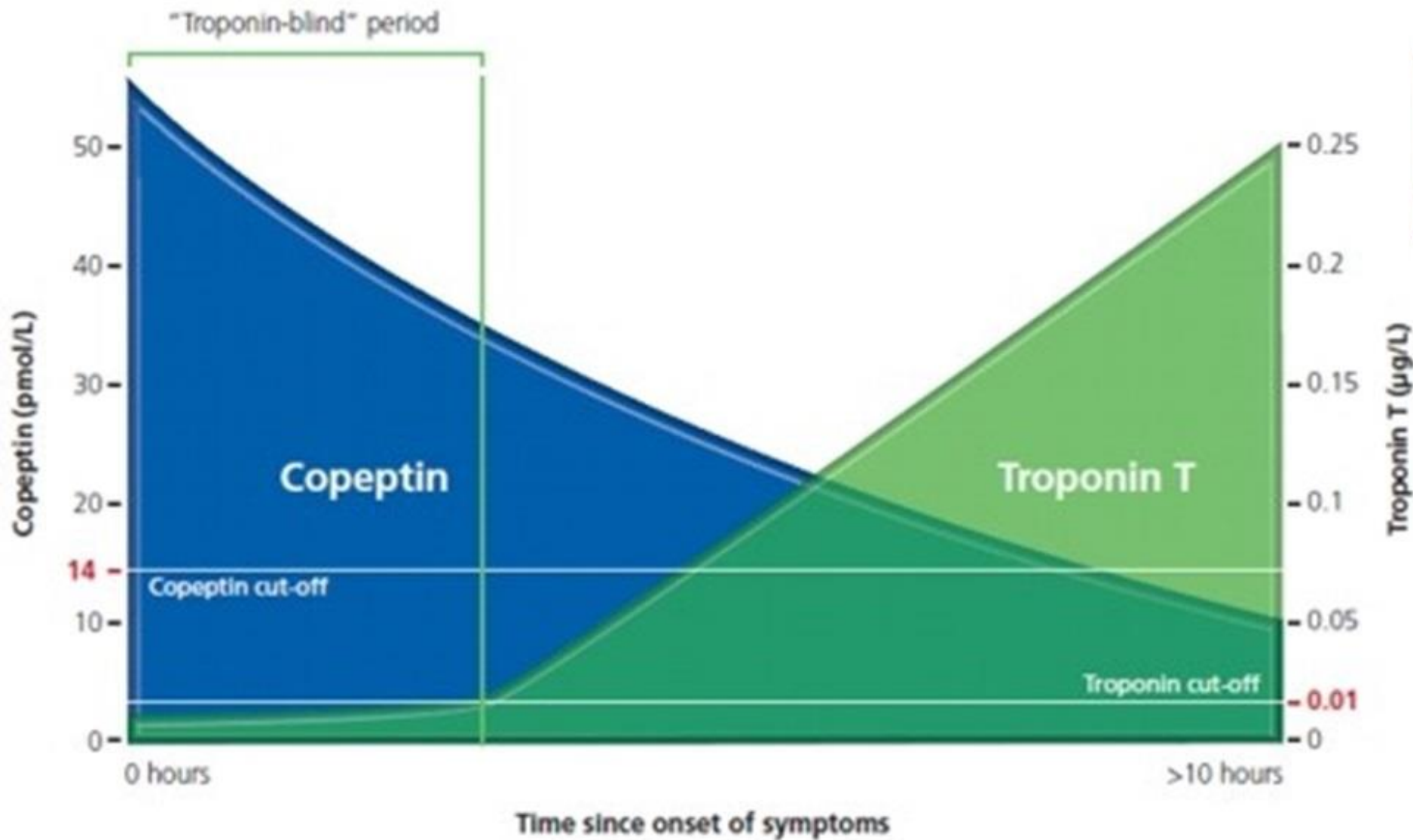
Week 107



Copeptina



Morgenthaler et al., Clin Chem 2006;52(1):112-119



Troponina y Copeptina

Biomarcadores Complementarios

El uso combinado de Troponina y Copeptina permite descartar un IAM ante los primeros síntomas.



+



Rapid rule out of AMI ▶ at initial presentation ▶ on 1st blood sample

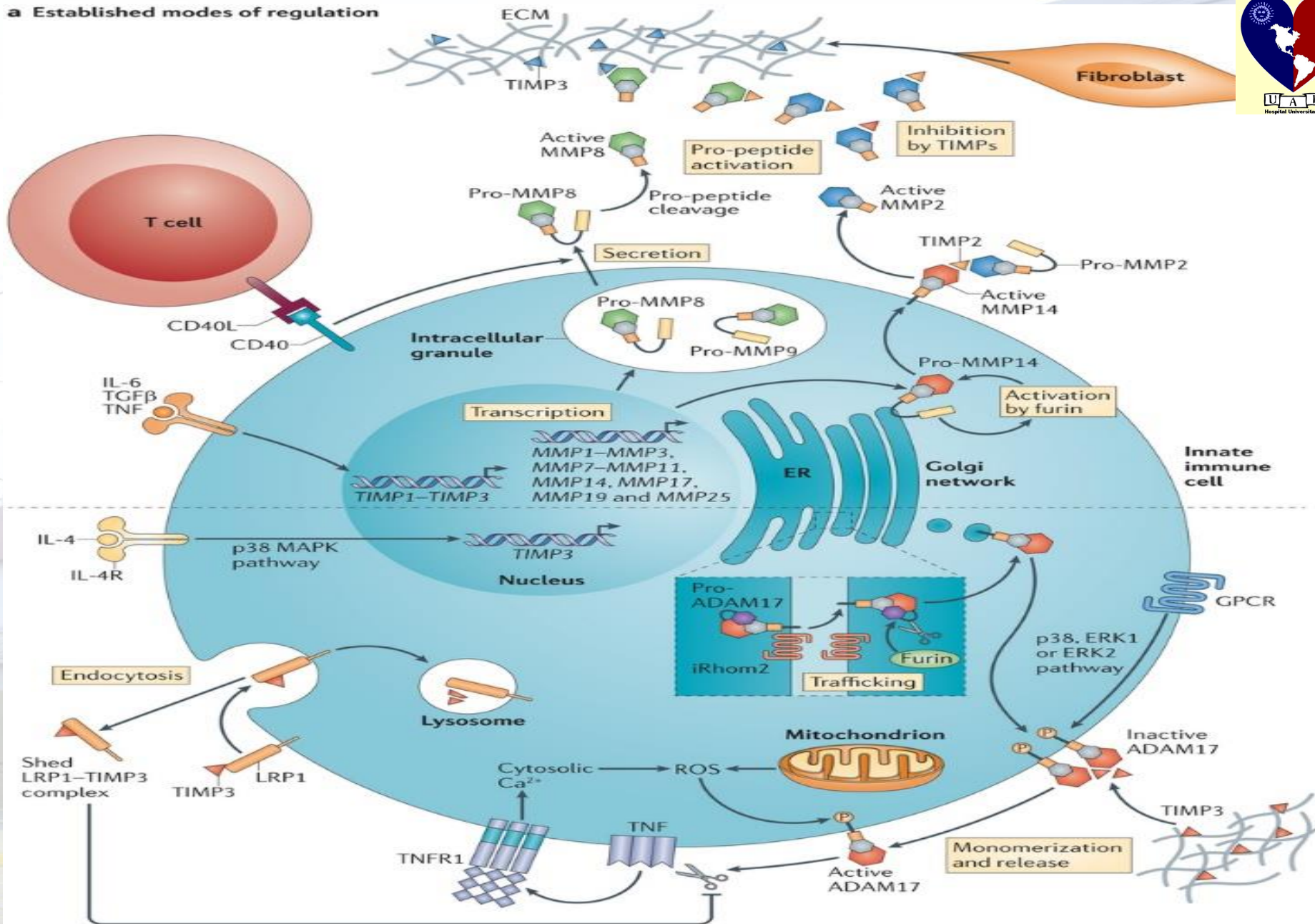
MANTENIMIENTO DE LA MATRIZ TISULAR



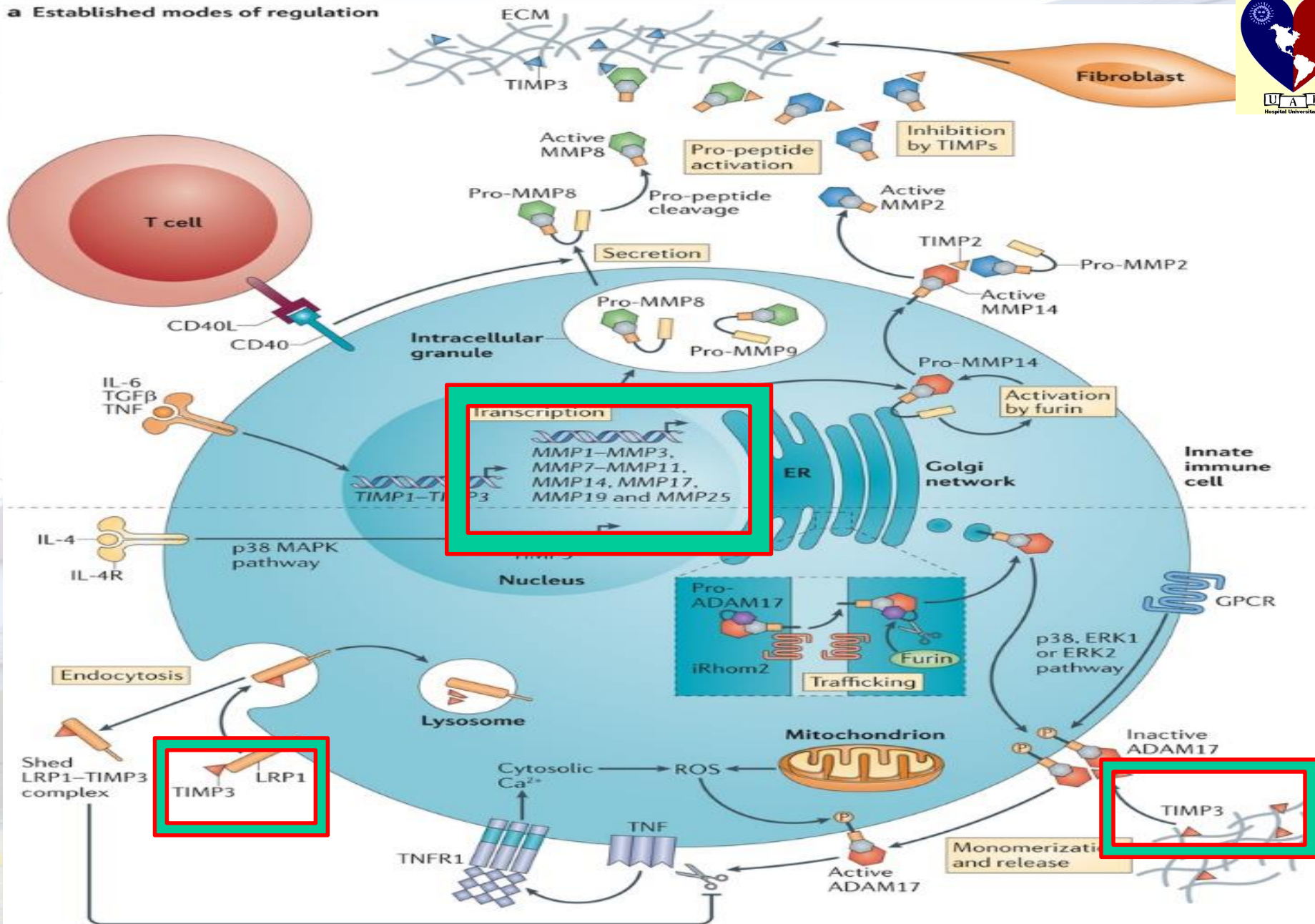
METALOPROTEINASAS

**INHIBIDORES DE LAS
METALOPROTEASAS**

a Established modes of regulation

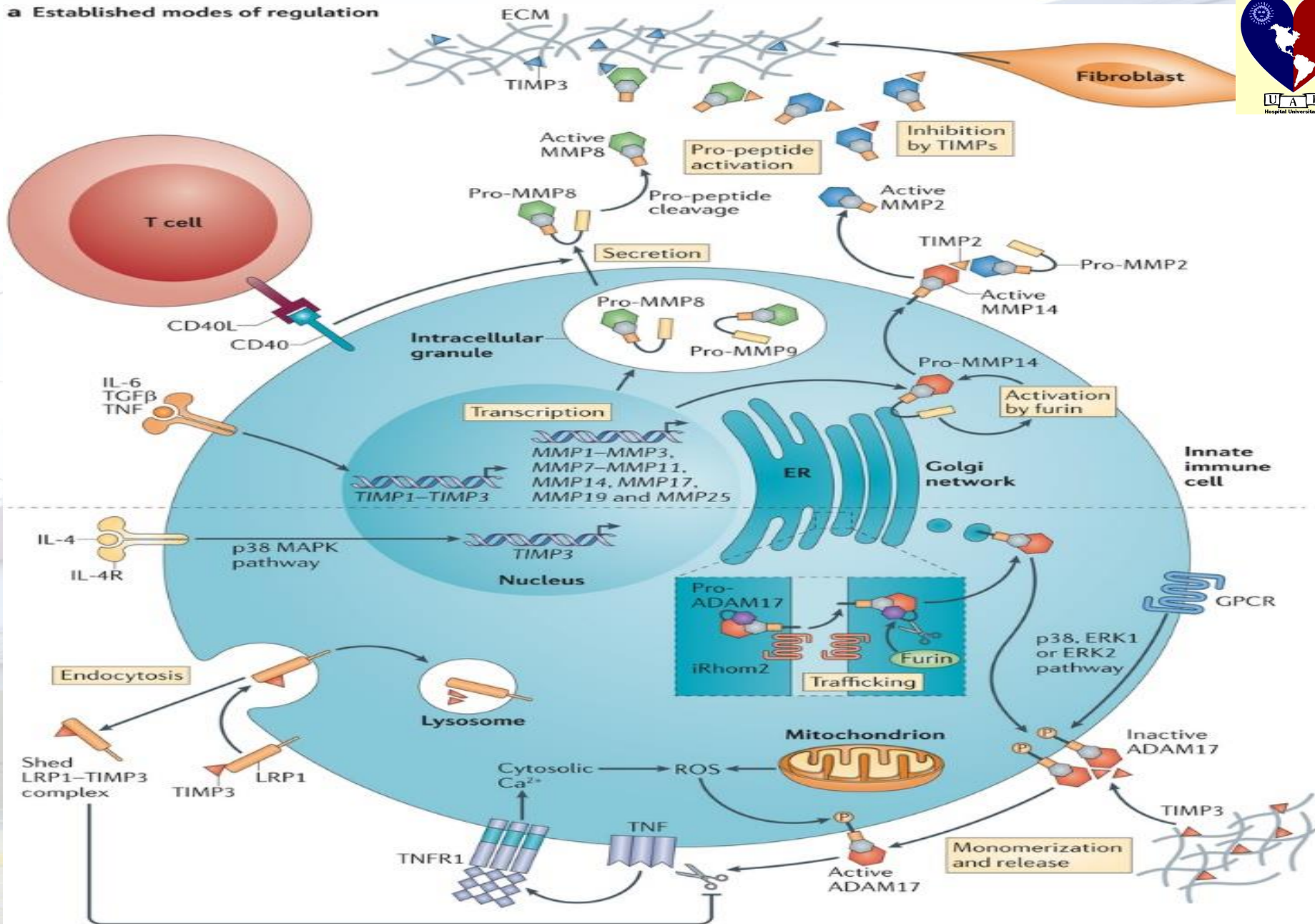


a Established modes of regulation

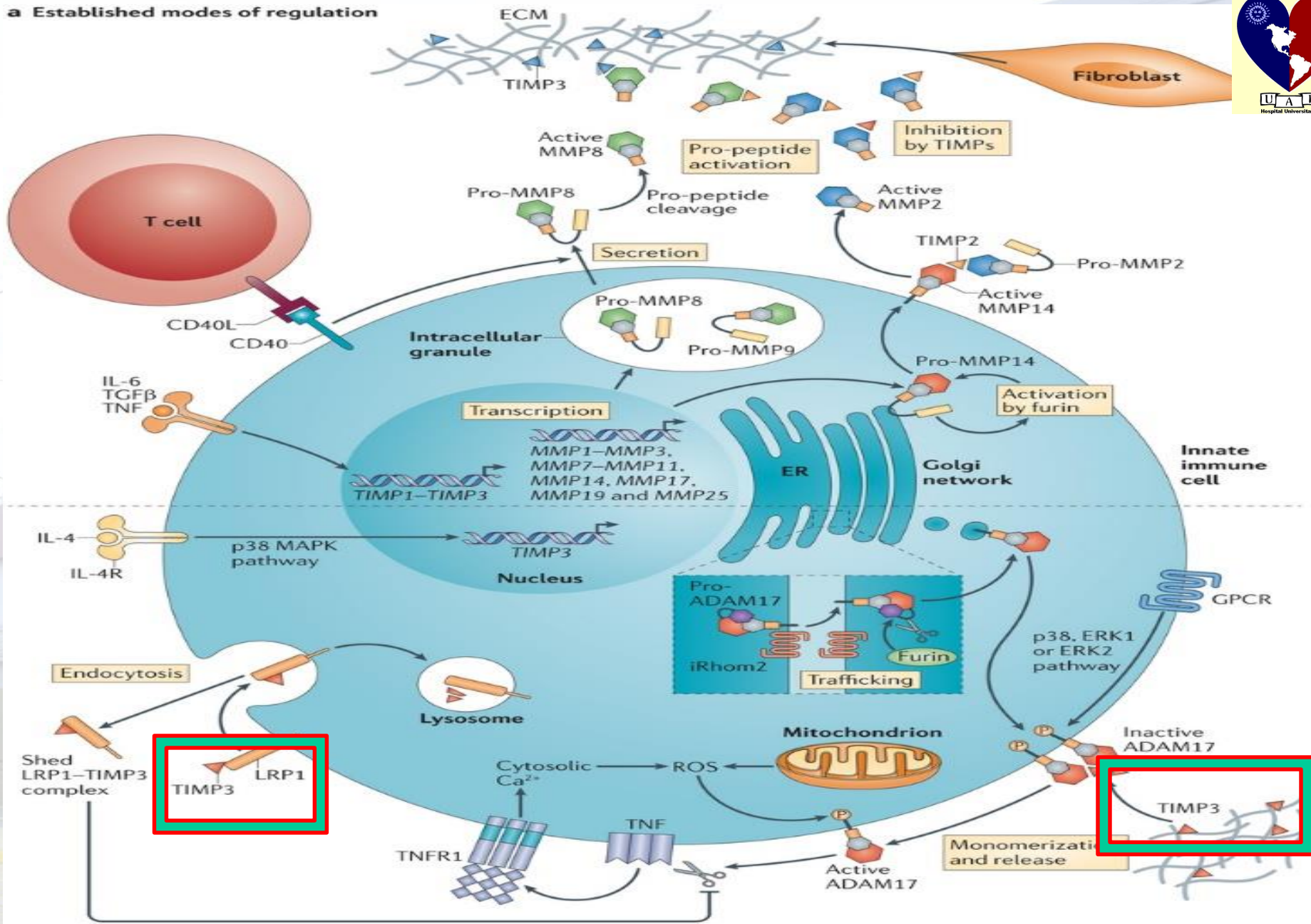


b Recently uncovered modes of regulation

a Established modes of regulation



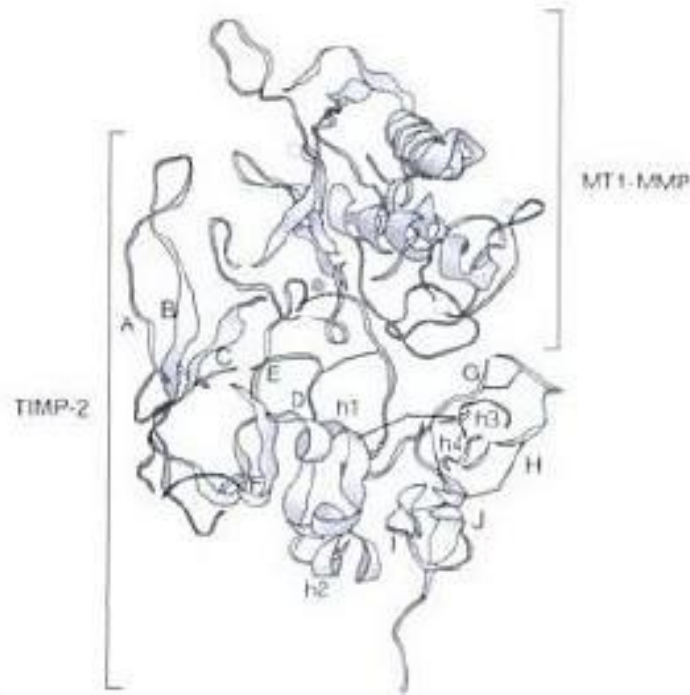
a Established modes of regulation



b Recently uncovered modes of regulation

TIMPS

- Son proteínas multifuncionales que además de actuar como inhibidores de los complejos MMP/ADAM tienen también otras acciones.



- Regulación de la apoptosis, TIMP-1 y TIMP-2 inhiben la apoptosis así como TIMP-3 la favorece. La actividad antiapoptotica de TIMP-1 y TIMP-2 esta relacionada con su capacidad de promocion del crecimiento y de inhibicion de MMPs; asi mismo la actividad apoptotica de TIMP-3 se esplica por la estabilizacion del receptor deTNF impidiendo su escincion y desprendimiento de la membrana

MANTENIMIENTO DE LA MATRIZ TISULAR



METALOPROTEINASAS

**INHIBIDORES DE LAS
METALOPROTEASAS**

TABLA 4-4 • FACTORES QUE MODULAN LA SÍNTESIS DE LAS MMP Y LOS TIMP

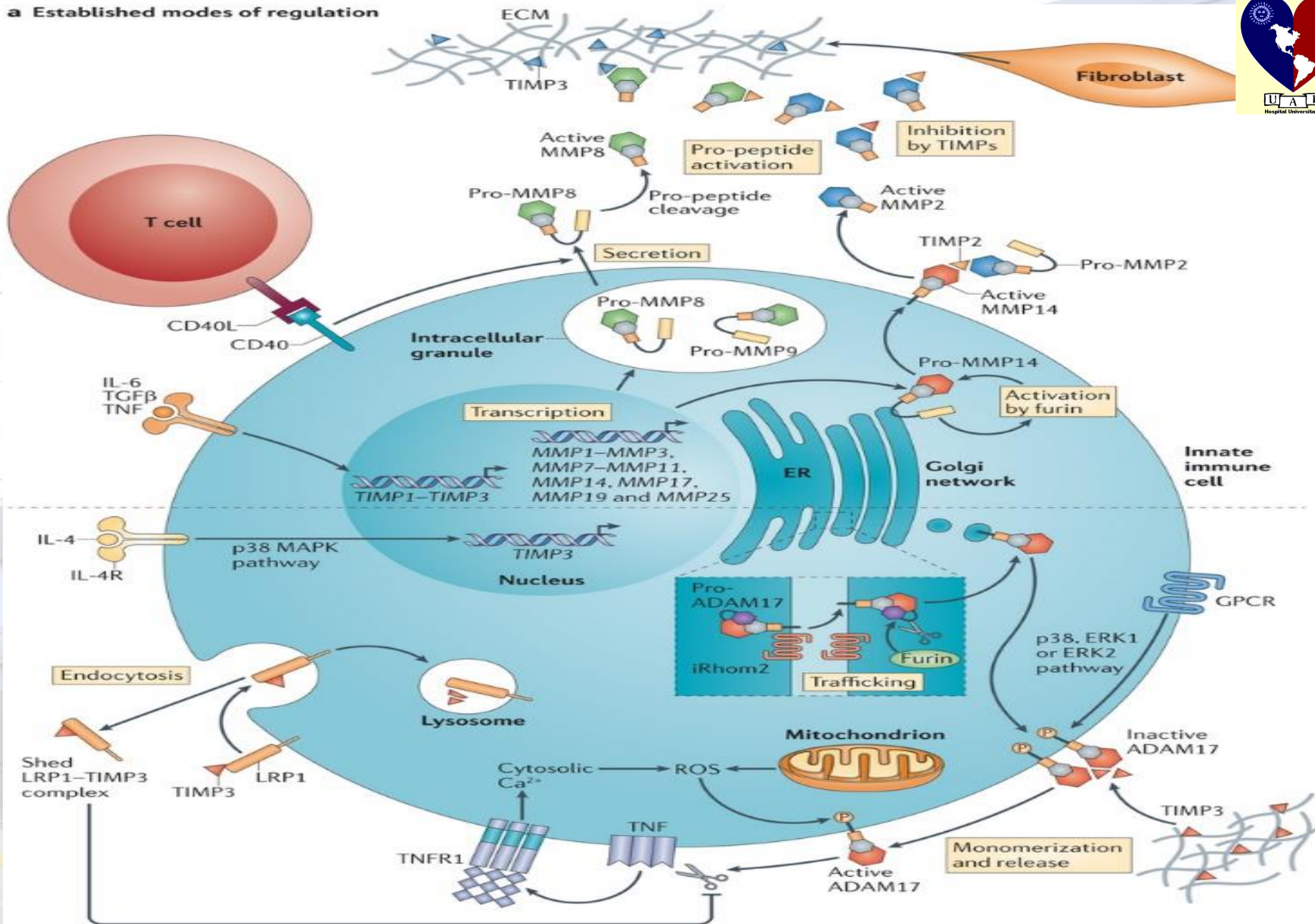
Enzima o TIMP	Factor de estimulación*	Factor de supresión
MMP-1	<p>Citocinas y factores de crecimiento: IL-1, TNF-α, EGF, PDGF, bFGF, VEGF, NGF, TGF-α, IFN-α, IFN-β e IFN-γ, leucorrugulina, relaxina</p> <p>Factores con acción en la superficie celular: ionóforo de calcio A23187, fusión celular, colágeno, concanavalina A, anticuerpos antirreceptor de integrina, cristales de urato, hidroxapatita y pirofosfato cálcico, SPARC (osteonectina/BM 40), hierro, inductor de metaloproteínasa de la matriz extracelular (EMMPRIN/CD147/basigna/antígeno M6), fagocitosis</p> <p>Agentes químicos: cAMP, colchicina, citocalasinas B y D, LPS, pentoxifilina, TPA, inhibidores de la calmodulina, serotonina, 1,25(OH)$_2$-vitamina D3, factor de activación de las plaquetas, sustancia amiloide A del suero, β-microglobulina</p> <p>Factores físicos: shock de calor, irradiación ultravioleta</p> <p>Otros: transformación viral, oncogénes, agentes autocrinos, envejecimiento de los fibroblastos</p>	Ácidos retinoicos, glucocorticoides, estrógenos, progesterona, TGF- β , molécula de adhesión a célula neuronal transmembrana, cAMP, INF- γ , adenovirus E1A
MMP-2	TGF- β , concanavalina A, transformación H-ras, inductor de metaloproteínasa de la matriz extracelular (EMMPRIN/CD147/basigna/antígeno M6)	Adenovirus E1A
MMP-3	IL-1, TNF- α , EGF, concanavalina A, SPARC (osteonectina/BM 40), LPS, TPA, inductor de metaloproteínasa de la matriz extracelular (EMMPRIN/CD147/basigna/antígeno M6), transformación viral, oncogénes, anticuerpos antirreceptor de integrina, shock de calor, ionóforo de calcio A23187, citocalasina B	Ácidos retinoicos, glucocorticoides, estrógenos, progesterona, TGF- β , adenovirus E1A
MMP-7	IL-1, TNF- α , EGF, TPA, LPS	Desconocido
MMP-8	TNF- α , TPA, IL-1	Desconocido
MMP-9	IL-1, TNF- α , EGF, TGF- β , TPA, H-ras, w-Src, SPARC (osteonectina/BM40)	Ácidos retinoicos, adenovirus E1A
MMP-10	TPA, A23187, TGF- α , EGF	Desconocido
MMP-11	Ácidos retinoicos	bFGF
MMP-13	bFGF, TNF- α , TGF- β	Desconocido
MT1-MMP	Concanavalina A, TPA, bFGF, TNF- α , IL-1 α	Glucocorticoides
TIMP-1	IL-1, IL-6, IL-11, TPA, TGF- β , TNF- β , ácidos retinoicos, LPS, progesterona, estrógenos, transformación oncogénica, infección vírica	Matriz extracelular, citocalasinas
TIMP-2	Progesterona	TGF- β , LPS
TIMP-3	EGF, TGF- β , TPA, TNF- α , glucocorticoides, oncostatina M	Desconocido

REMODELACIÓN TISULAR MIOCÁRDICA

**DISBALANCE A FAVOR DE LA
METALOPROTEASAS CON PERDIDA
DE LA ARQUITECTURA TISULAR**

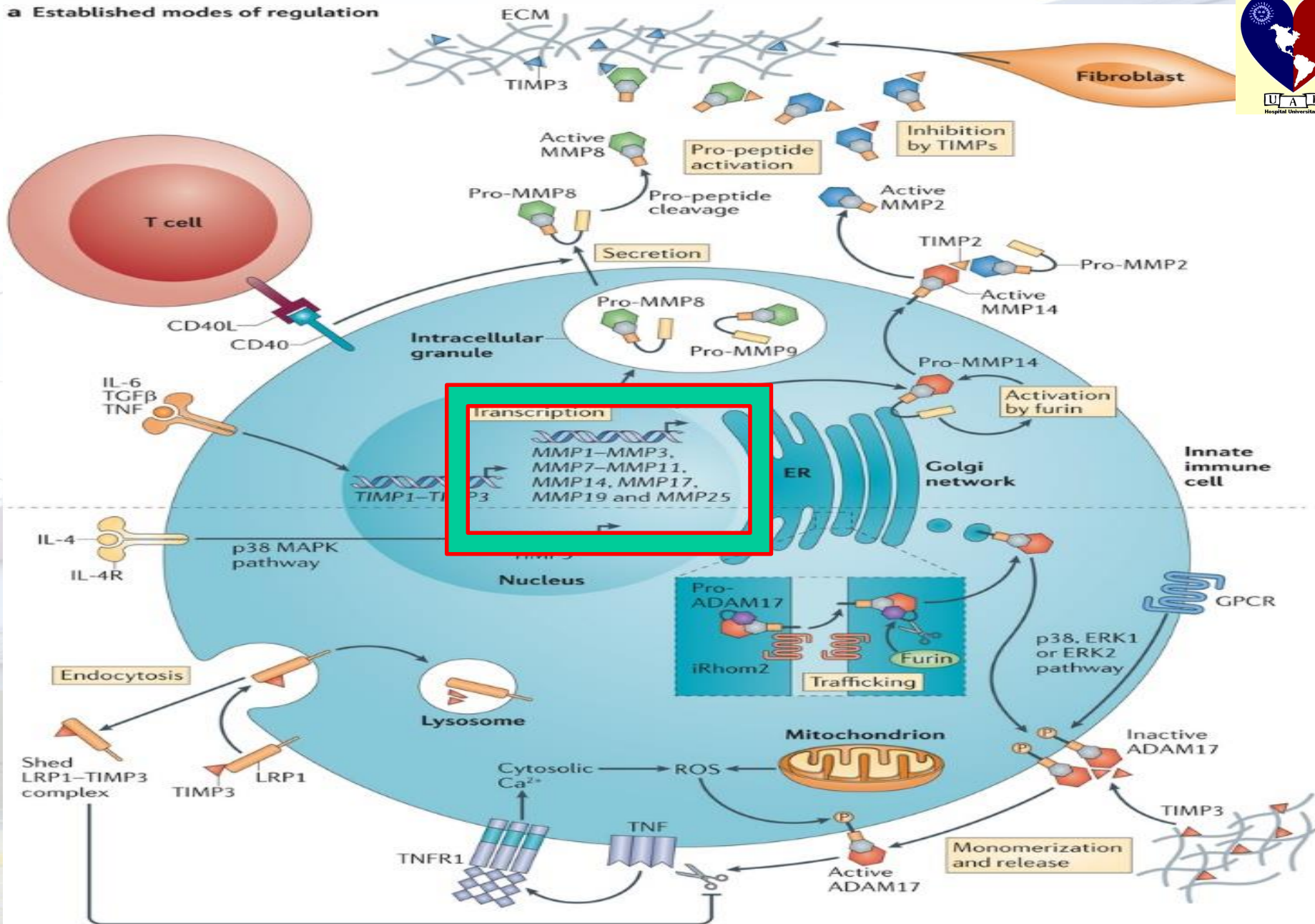


a Established modes of regulation



b Recently uncovered modes of regulation

a Established modes of regulation

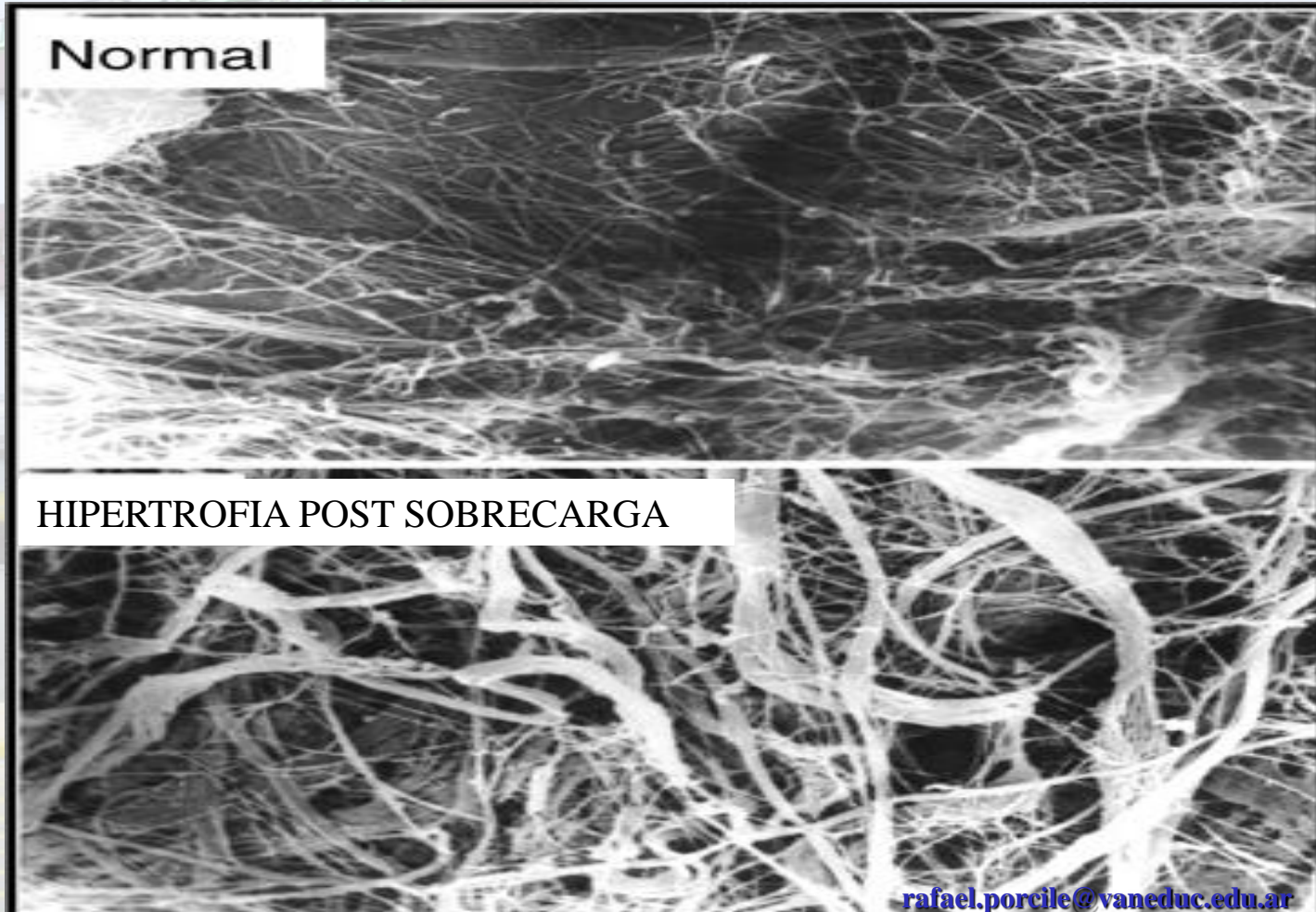


b Recently uncovered modes of regulation

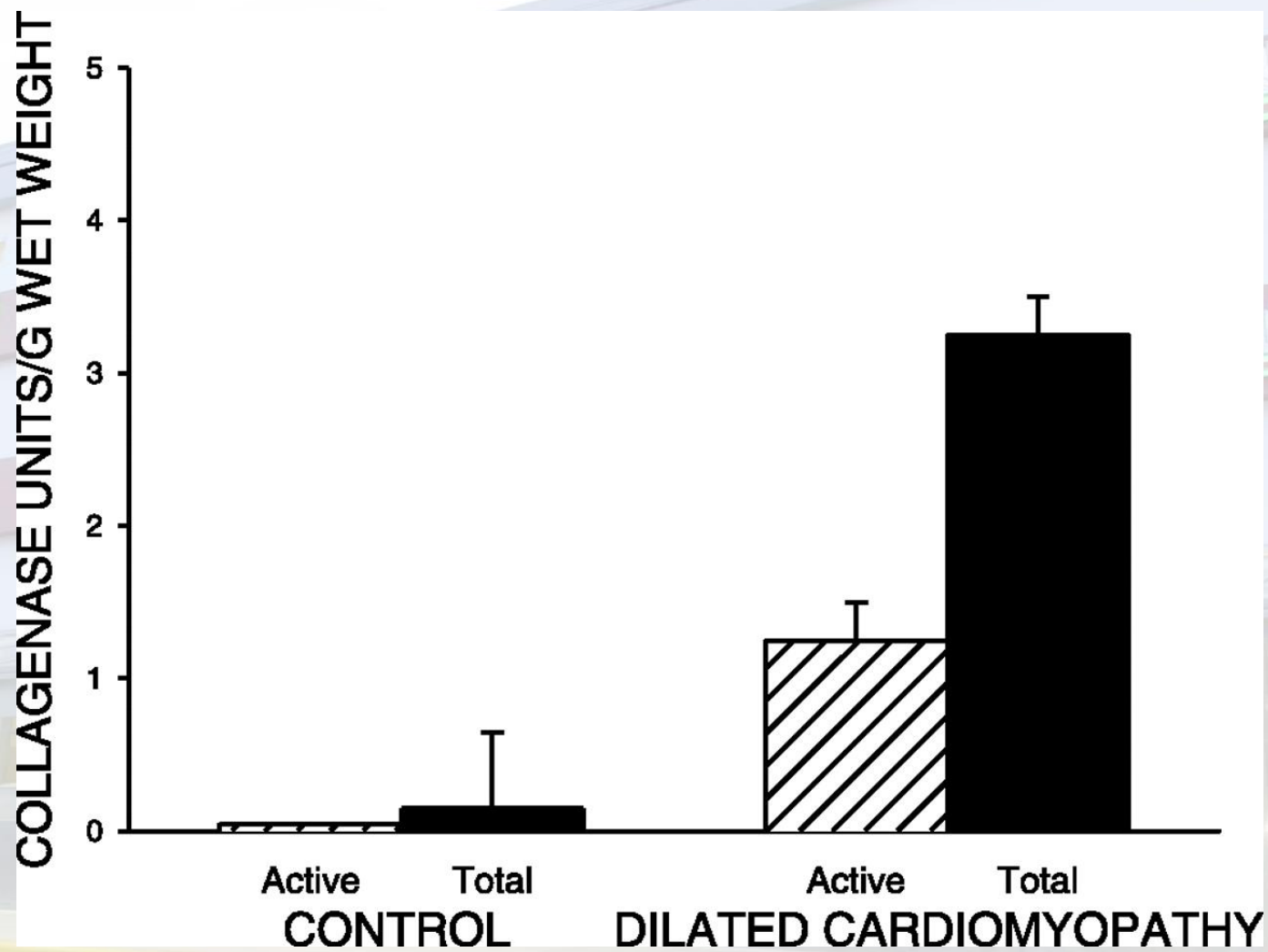
La **metaloproteinasa** o **metaloproteasa** es una enzima que genera proteólisis (proteasas), y que en su funcionamiento es necesaria la presencia de metales como átomos de zinc o cobalto. Adicionalmente, se encuentran las metaloproteinasas de matriz que son enzimas que pueden descomponer colágeno, que se encuentra en los espacio entre las células de los tejidos. Estas son relevantes en la participación de procesos como curación de heridas, la angiogénesis y la metástasis de células tumorales.

PERDIDA DEL SOPORTE COLAGENO TISULAR MIOCARDICO POST SOBRECARGA

**Francis G.
Spinale**
*Division of
Cardiothoracic
Surgery, Medical
University of
South Carolina,
Charleston,
South Carolina*



Myocardial extracts from reference controls and from patients with dilated cardiomyopathy were incubated with radioactive collagen prepared from rat skin.

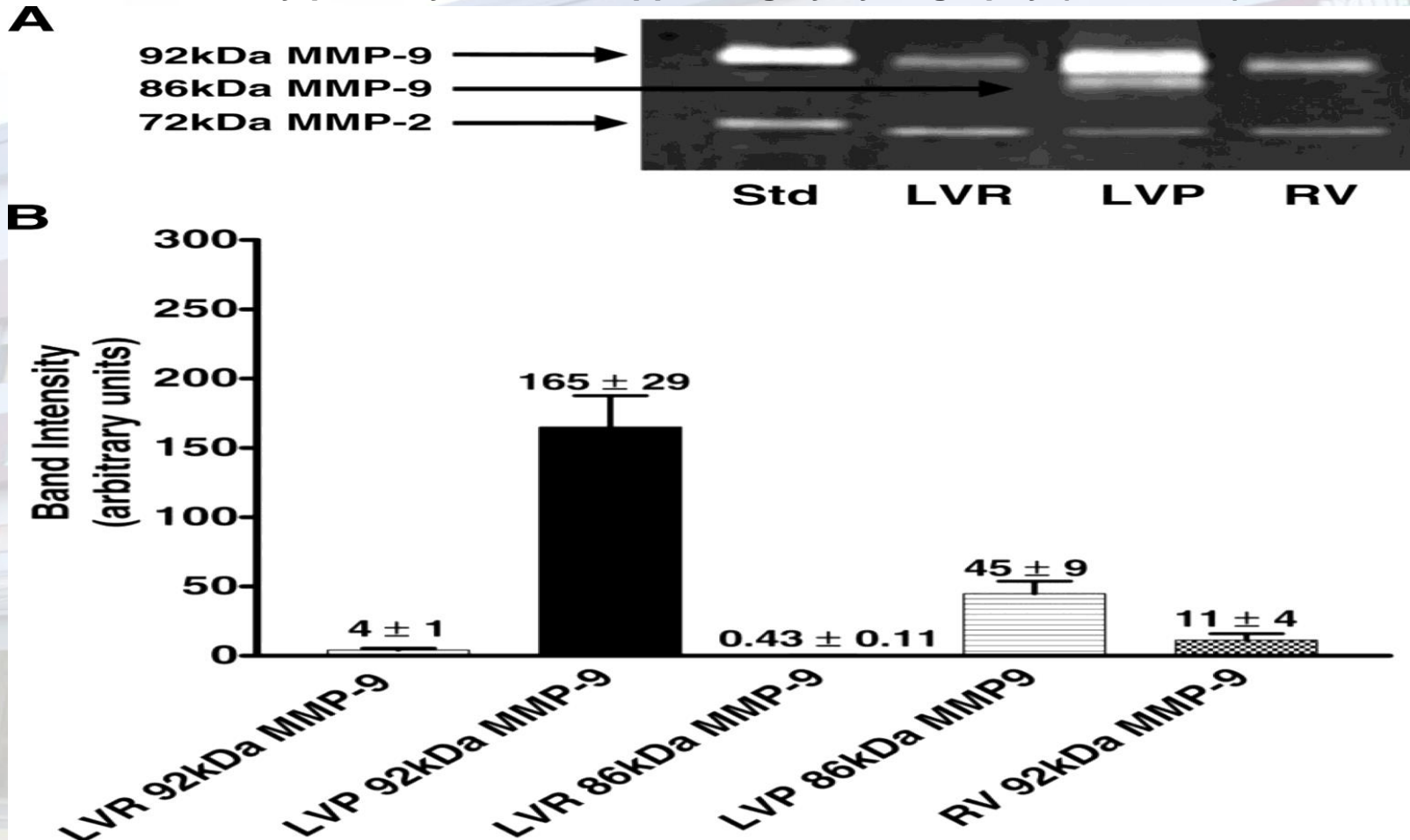


Spinale F G Physiol Rev 2007;87:1285-1342

Physiological Reviews

TAQUICARDIOMIOPATIAS

In a canine model of rapid pacing of the LV (LVP) in which the stimulation was confined to a focal region of the myocardium, increased total amounts of MMP-9 were observed as evidenced by proteolytic bands appearing by zymography (92/86 kDa).

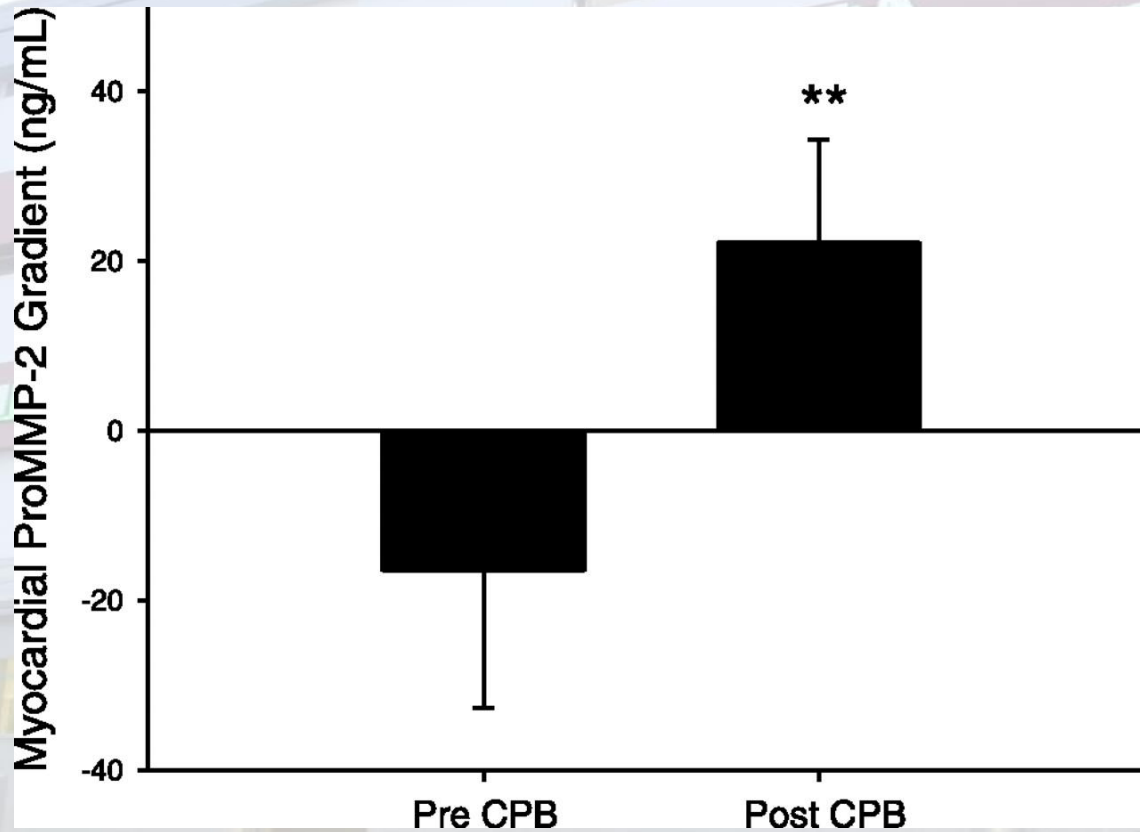


Spinale F G Physiol Rev 2007;87:1285-1342

Physiological Reviews

CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Ascending aortic and coronary sinus plasma samples were collected in patients (n = 28) before and after elective coronary revascularization procedures requiring cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass (CPB).

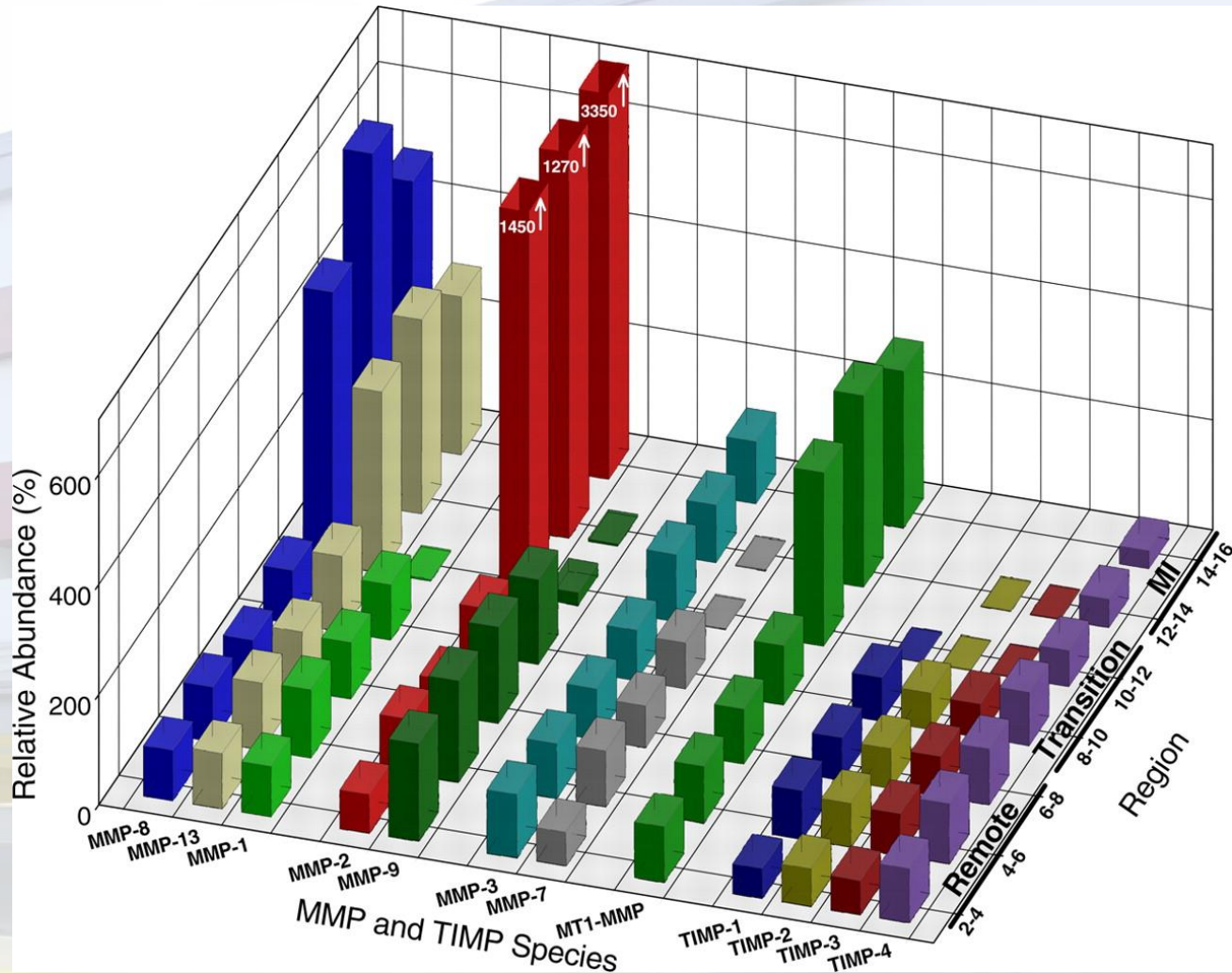


Spinale F G Physiol Rev 2007;87:1285-1342

Physiological Reviews

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Quantitative immunoblotting results of LV myocardial extracts taken at 2 mo post-MI in a sheep model.

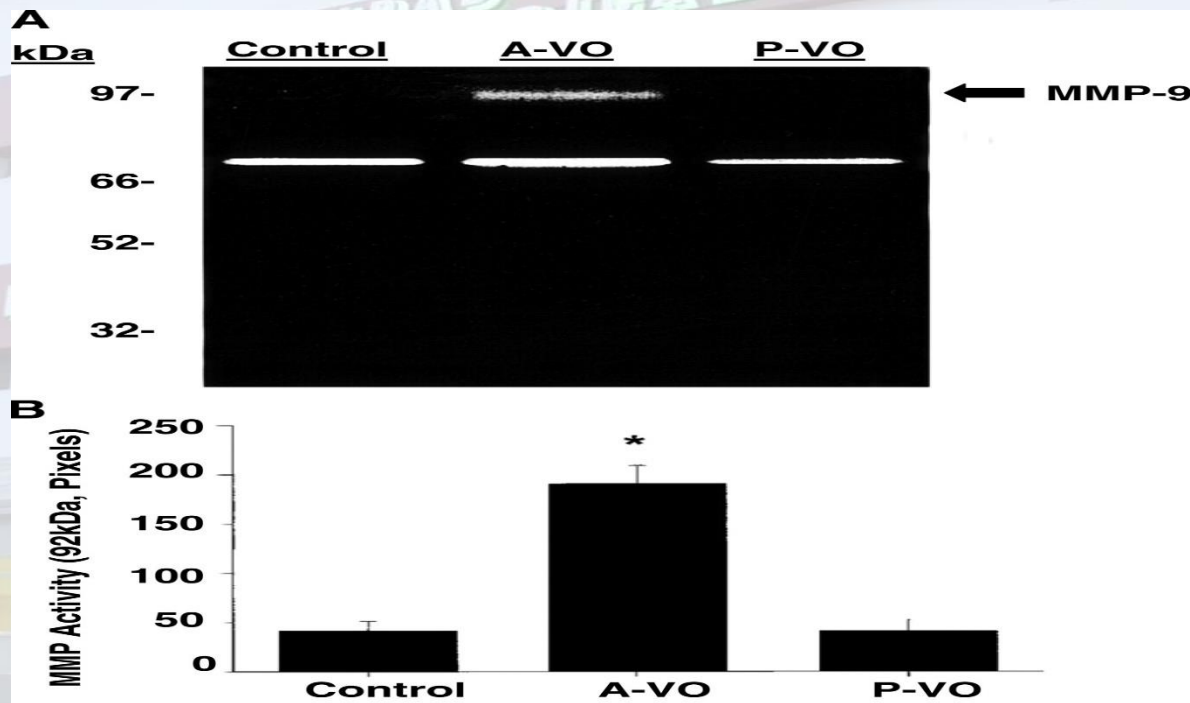


Spinale F G Physiol Rev 2007;87:1285-1342

Physiological Reviews

EDEMA AGUDO DE PULMON HIPERTENSIVO

With the use of gelatin zymography, a robust proteolytic band corresponding to MMP-9 was observed following the induction of an acute (6 h) volume overload (A-VO) created by mitral regurgitation in dogs.



Spinale F G Physiol Rev 2007;87:1285-1342

Physiological Reviews

Framingham Heart Study

NIVELES DETECTABLES EN PLASMA DE MMP-9 EN INDIVIDUOS DE LA COMUNIDAD SE ASOCIARON A ADELGAZAMIENTO DE LAS PAREDES VENTRICULARES Y AUMENTO DE VOLUMENES Y PRESIONES DE FIN DE DIASTOLE

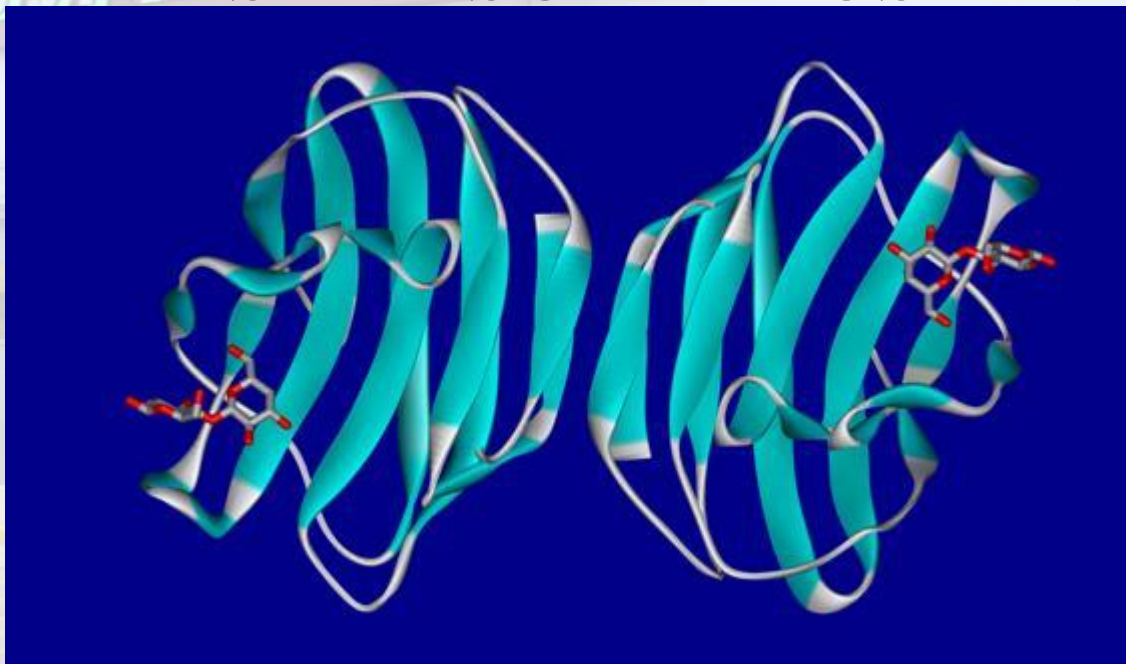
Sundström J, Evans JC, Benjamin EJ, et al.,
Circulation, 2004;109(23):2850–56.

Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure.

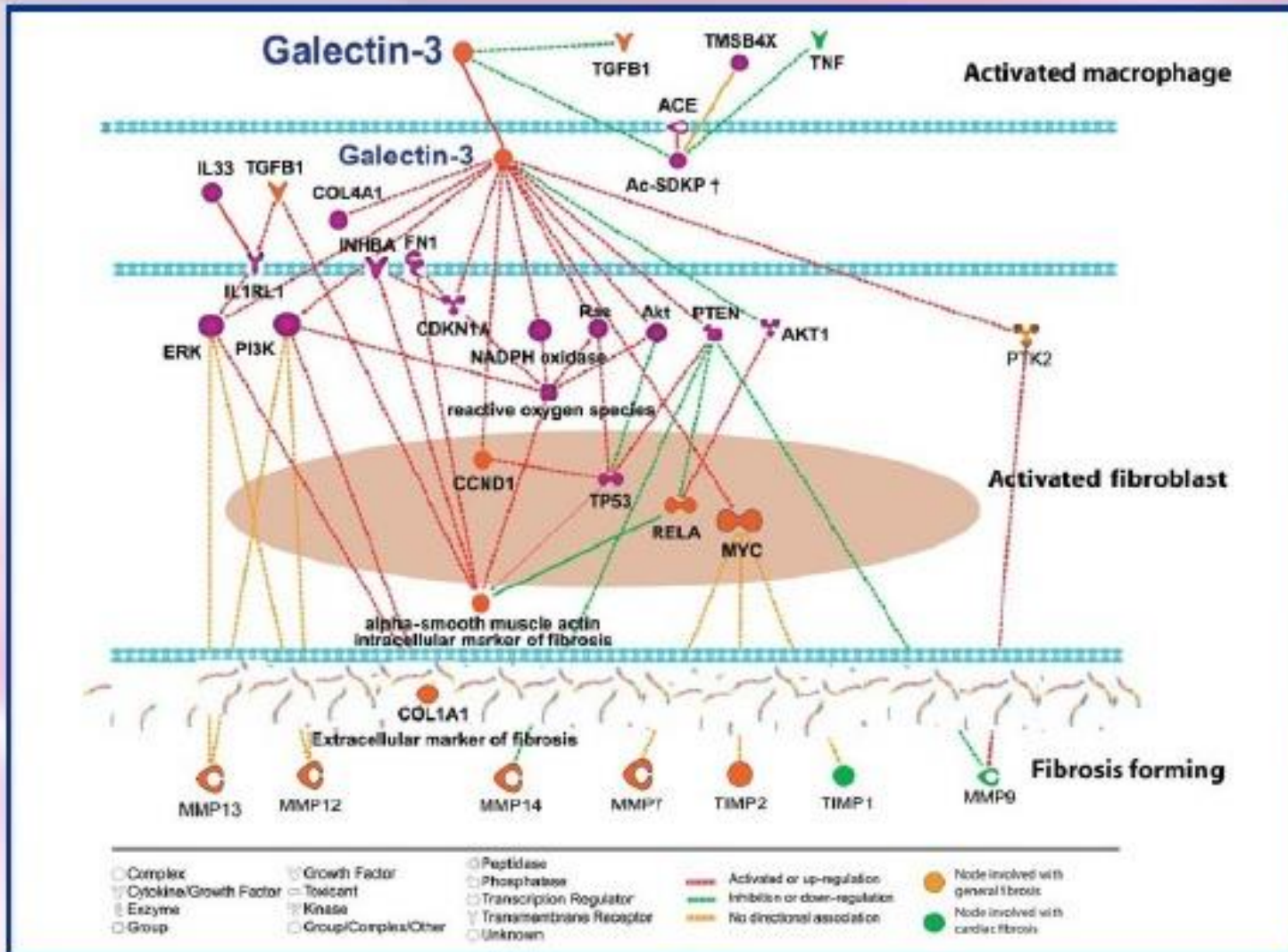
LOS NIVELES PLASMATICOS DE MMP-7 Y MMP9 COMBINADOS AL DOSAJE DE NT-PROBNP SON BUENOS PREDICTORES DE DAÑO MIOCARDICOS

Galectina-3

- PROTEINA BASICA UTILIZADA POR LO MACROFAGOS PARA INDUCIR METAPLASIA TISULAR POST INJURIA



Galectin-3: Un marcador de Fibrosis → ¿Biomarcador IC?



De Boer et al. Eur J Heart Fail online July 31 2009

Galectina-3

Am J Cardiol. 2011 Aug 1;108(3):385-90.

Epub 2011 May 19

**Usefulness of plasma galectin-3 levels
in systolic heart failure to predict
renal insufficiency and survival.**

Department of Cardiovascular Medicine, Heart and Vascular
Institute, Cleveland Clinic, Ohio, USA

Galectina-3

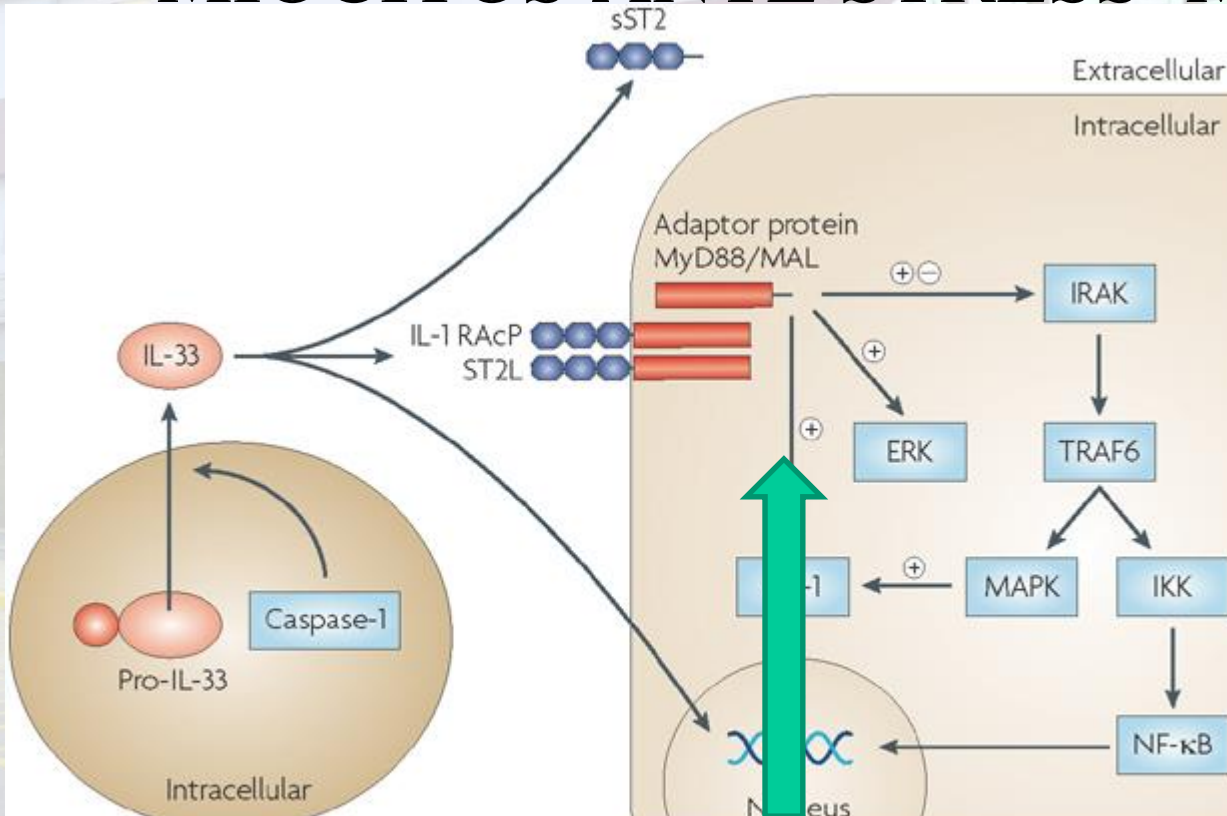
Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival.

DOSAJE DE GALECTINA 3 EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA SE ASOCIÓ A INSUFICIENCIA RENAL Y MAL PRONOSTICO SIN ENCONTRARSE CORRELACIÓN CON NINGUN PARAMETRO ECOGRAFICO DE DISFUNCIÓN

ST2

*TIPO DE RECEPTOR DE LA INTERLEUKINA 1

*LIBERADA POR FIBROBLASTOS Y MIOCITOS ANTE STRESS MECANICO

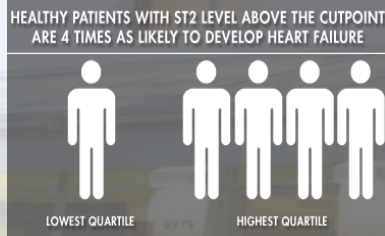


STUDIES SHOW ST2 TO PREDICT HEART FAILURE IN THE FUTURE

Based on recent studies, ST2 was able to predict the development of heart failure and other adverse outcomes in the general population.

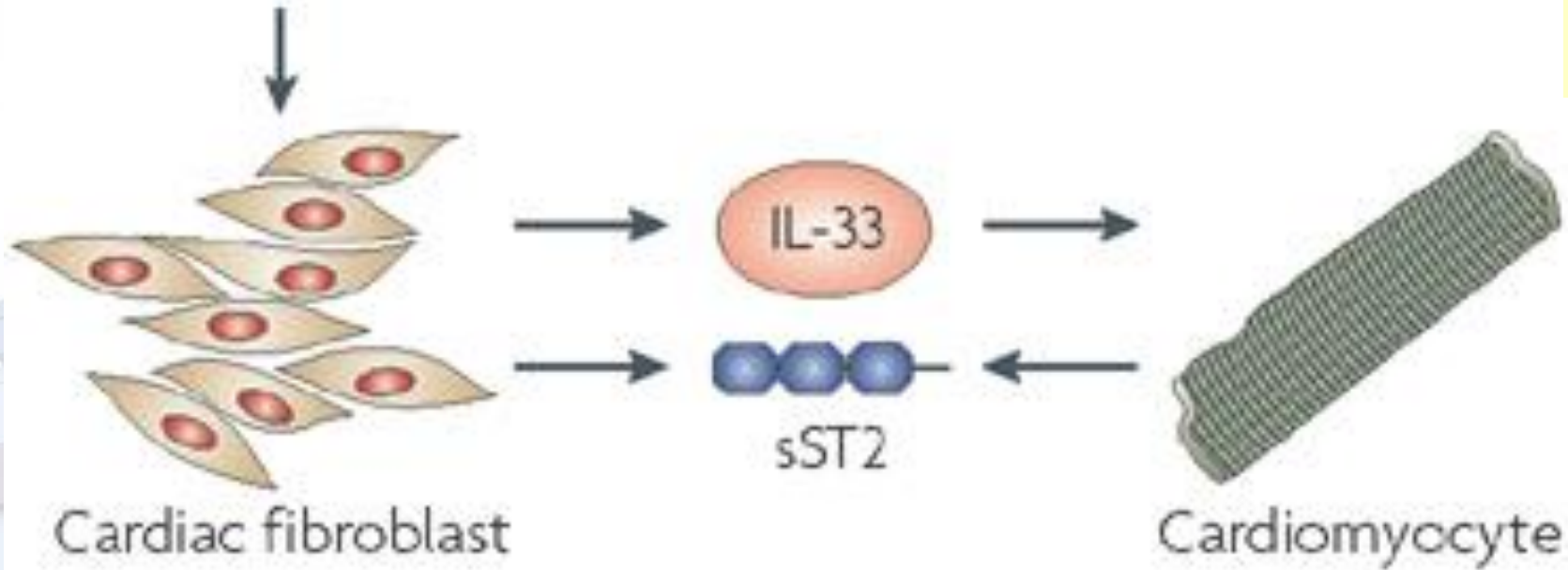
The Framingham Heart Study Cohort evaluated over 3,400 “healthy” individuals to determine the prognostic utility of ST2. Study participants were followed for approximately 11 years. ST2 was the most predictive of all biomarkers studied for heart failure or death studied.

As the study authors note, “higher levels of circulating sST2¹¹ (comparable to those found in hospitalized patients) can be detected in apparently healthy individuals and precede adverse outcomes.”

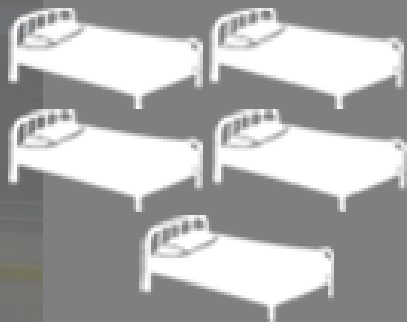


In a similar study¹² of over 1,800 healthy patients followed for approximately a decade, demonstrated those patients with ST2 levels in the highest quartile, had the highest risk for incident HF and mortality—even after rigorous multivariate adjustment for confounders and other biomarkers.

Biomechanical strain



USING ST2 CAN REDUCE 30-DAY REHOSPITALIZATION RATES



NORMAL READMISSION RATES

HOSPITALIZATION 17.3% DEATH 17.6%



AFTER USING ST2

- Cardioprotection:
- Reduced fibrosis
 - Reduced hypertrophy
 - Preserved ventricular function
 - Improved survival

ST2

High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure

ST2 is a potent marker of risk in chronic heart failure and when used in combination with NT-proBNP offers moderate improvement in assessing prognosis beyond clinical risk scores.

- While all individuals have a normal level of ST2 in their circulation, **an elevated concentration of ST2 is a powerful predictor of adverse outcomes, mortality or hospitalization, not only in patients with heart failure as well as other forms of cardiac disease.** The median **normal concentration for ST2 is 18 ng/ml**, while concentrations greater than 35 ng/ml are strongly indicative of increased risk. ¹³

¿CUAL ES EL LIMITE PARA SIGUIR AL PACIENTE CONGESTIVO SOLO CON BIOMARCADORES?



INSUFICIENCIA RESPIRATORIA EN EL CONTEXTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA

CAUSA FISIOPATOLOGICA DE LA REDUCCIÓN EN LA
PERMEABILIDAD ALVEOLO CAPITAL

CUALES SON LAS PRESIONES INTRACARDÍACAS Y COMO DEBEMOS DISEÑAR LA ESTRATEGIA TERAPEUTICA



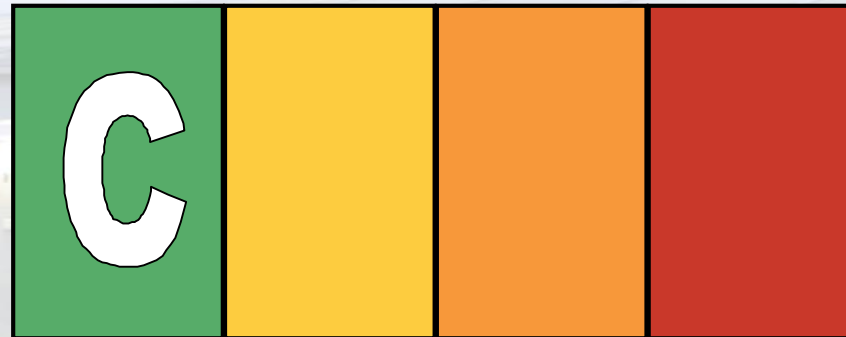
Mecani. Fisiopat	EAB		P(A-a)O ₂	Pa/FiO ₂	Mejoría c/ O ₂	Etiolog
	PaO ₂	PCO ₂				
SHUNT	↓	N ó ↑	↑	↓	Poco	EAP
V/Q alto (+ shunt)	↓	N	↑	↓	SI	TEP
V/Q bajo	↓	N	↑	↓	SI	Epoc
Difusion* reducida	↓	N	↑	↓	SI y con reposo	Fibrosis Pulm.
Hipov. alveolar	↓	↑	N	N ó ↓	SI-NO	Bomba respir.
(FiO ₂ ↓)	↓	N	N	N	SI	Altura - reinhalación
PVO ₂ ↓	↓	N	↑	↓	NO	ICC

Mecani. Fisiopat	EAB		P(A-a)O ₂	Pa/FiO ₂	Mejoría c/ O ₂	Etiolog
	PaO ₂	PCO ₂				
SHUNT	↓	N ó ↑	↑	↓	Poco	EAP
V/Q alto (+ shunt)	↓	N	↑	↓	SI	TEP
V/Q bajo	↓	N	↑	↓	SI	Epoc
Difusion* reducida	↓	N	↑	↓	SI y con reposo	Fibrosis Pulm.
Hipov. alveolar	↓	↑	N	N ó ↓	SI-NO	Bomba respir.
(FiO ₂ ↓)	↓	N	N	N	SI	Altura - reinhalación
PVO ₂ ↓	↓	N	↑	↓	NO	ICC

Monitoreo invasivo

Swan Ganz como guía terapéutica durante la insuficiencia respiratoria sin clara evidencia clínica del estado de las presiones de llenado cardíaco .

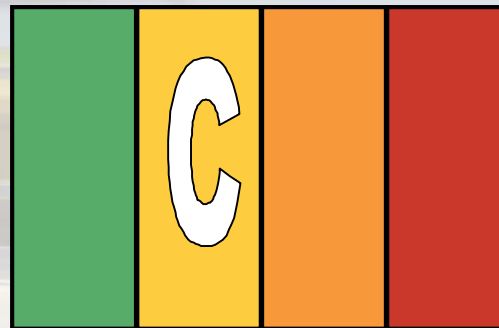
I IIa IIb III



MONITOREO INVASIVO

ISQUEMIA COMO FACTOR
DESCOMPENSANTE EN PACIENTES
CANDIDATOS A REVASCULARIZACIÓN

I IIa IIb III



2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure

MONITOREO INVASIVO

PERSISTENCIA SINTOMÁTICA ANTE EL FRACASO DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO Y

a. INCERTIDUMBRE DEL VOLUMEN MINUTO ANTEROGRADO Y RESISTENCIA PULMONARES

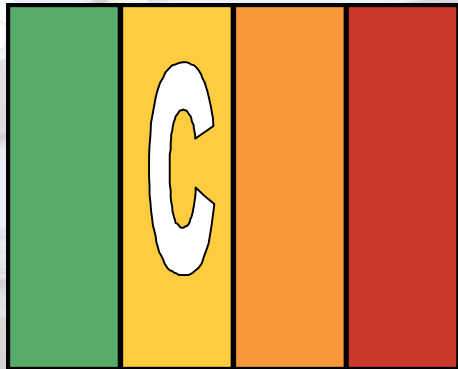
b. TENSION ARTERIAL BAJA A PESAR DEL TRATAMIENTO INSTITUIDO

c. EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL


d. REQUERIMIENTO DE DROGAS VASO ACTIVAS ENDOVENOSAS

e. REQUERIMIENTO DE ASISTENCIA CIRCULATORIA MECÁNICA Y O TRANSPLANTE

I IIa IIb III



2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure



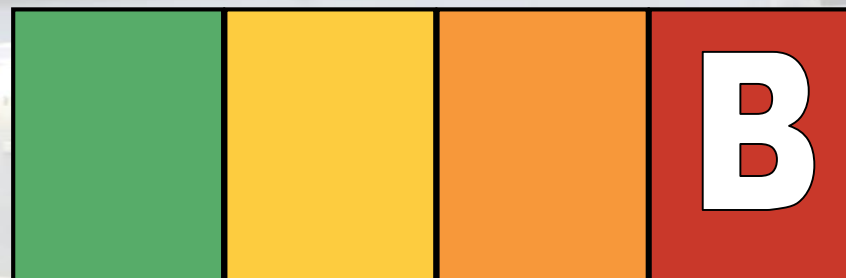
¿A QUIEN
NO HACERLE
MONITOREO
HEMODINAMICO
INVASIVO?

2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure

Invasive Evaluation

Routine use of invasive hemodynamic monitoring is **not recommended** in normotensive patients with acute decompensated HF and congestion with symptomatic response to diuretics and vasodilators.

I IIa IIb III



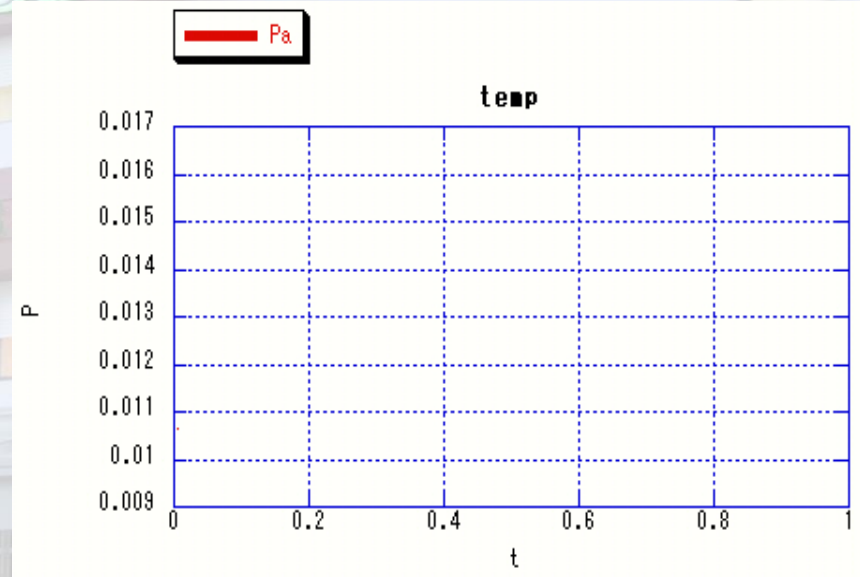
No Benefit

Recommendations for Invasive Evaluation

Recommendation	COR	LOE
Monitoring with a pulmonary artery catheter should be performed in patients with respiratory distress or impaired systemic perfusion when clinical assessment is inadequate	I	C
Invasive hemodynamic monitoring can be useful for carefully selected patients with acute HF with persistent symptoms and/or when hemodynamics are uncertain	IIa	C
When coronary ischemia may be contributing to HF, coronary arteriography is reasonable	IIa	C
Endomyocardial biopsy can be useful in patients with HF when a specific diagnosis is suspected that would influence therapy	IIa	C
Routine use of invasive hemodynamic monitoring is not recommended in normotensive patients with acute HF	III: No Benefit	B
Endomyocardial biopsy should not be performed in the routine evaluation of HF	III: Harm	C

¿Este Paciente esta bien Es suficiente?

- **IC: 2,6**
- **Ad: 11**
- **W 14**
- **RVS 1200**
- **RVP 150**
- **Dobutamina 8 ga/kg/min**
- **Dopamina 13 ga/kg/min**



$IC > 2,5 + RVS < 1200$

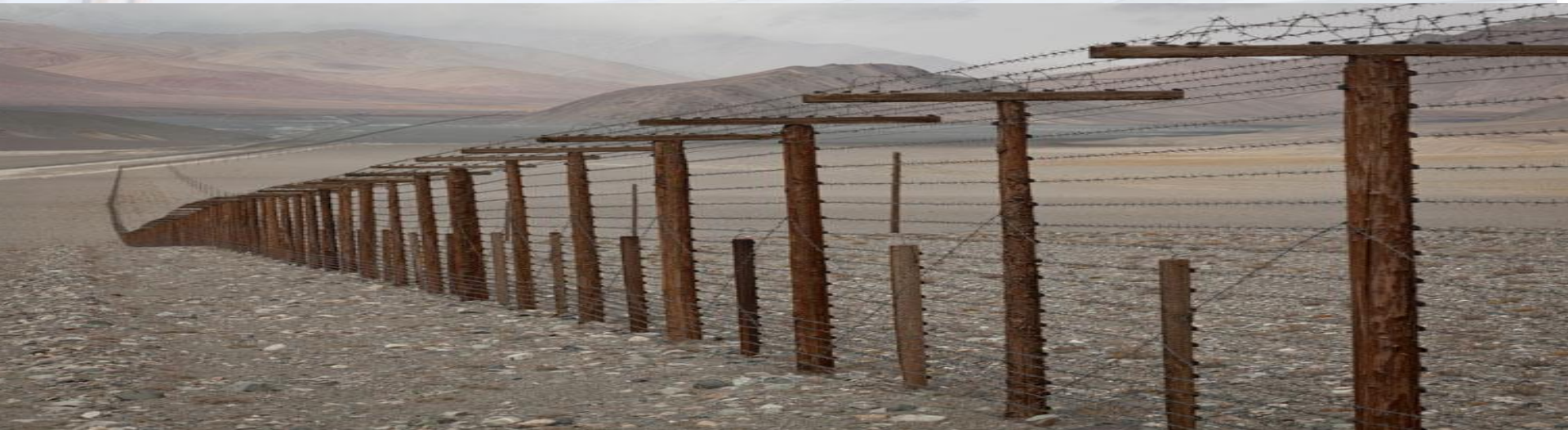
$+ W14 + ad10$

¿DATOS AISLADOS RESULTAN EN UN EFECTO COSMETICO ?



© 2014. Newell, Dettly, Images

¿CUAL ES EL LIMITE PARA SIGUIR AL PACIENTE CONGESTIVO SOLO CON MONITOREO HEMODINAMICO INVASIVO?



QUE PARAMETRO TOMAR?



DO2 : $vm \times sat \times hb \times 1,34$



H.R.	S.V.*		
Optimal HR	Preload	Afterload	
Pacing	CVP	SVR*	Contractility
Optimal R-R	SVV*	SVRI*	Stroke Work Index
Optimal R-R			

Swan Ganz

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Hemoglobin	Oxygenation
Bleeding	SaO ₂
Hemodilution	FiO ₂
Anemia	Ventilation

CONT O2

- Metabolic Demand
- Work of Breathing
- Fever
- Pain
- Shivering
- Anxiety
- Muscle Activity
- Oxygen Consumption

DO2 $vm \times sat \times hb \times 1,34$

* FloTrac sensor parameter

$$DO_2 = \text{vm} \times \text{sat} \times \text{hb} \times 1,34$$

FloTrac system
CCO

ScvO₂



H.R.	S.V.*		
Optimal HR	Preload	Afterload	
Pacing	CVP	SVR*	Contractility
Optimal R-R	SVV*	SVRI*	Stroke Work Index
Optimal R-R			

Swan Ganz

Hemoglobin	Oxygenation
Bleeding	SaO ₂
Hemodilution	FiO ₂
Anemia	Ventilation

CONT O2

- Metabolic Demand
- Work of Breathing
- Fever
- Pain
- Shivering
- Anxiety
- Muscle Activity
- Oxygen Consumption

Oxygen Delivery

* FloTrac sensor parameter



**¿LA CELULA
PUEDE
UTILIZAR EL
TRANSPORTE
DE O₂?**

nuevamente BIOMARCADORES



BIOMARCADORES DIFERENTES



Evaluación del consumo tisular

→ F Extracción

VO_2/DO_2 $VN = 22-30 \%$

saturación venosa mixta

→ Acido láctico: $VN < 22 \text{ mg}/100 \text{ ml}$

→ Tonometría gástrica: $VN \text{ pHi} > 7,35$

→ HORMONAS

→ ANP

→ BNP

→ ADRENOMEDULINA



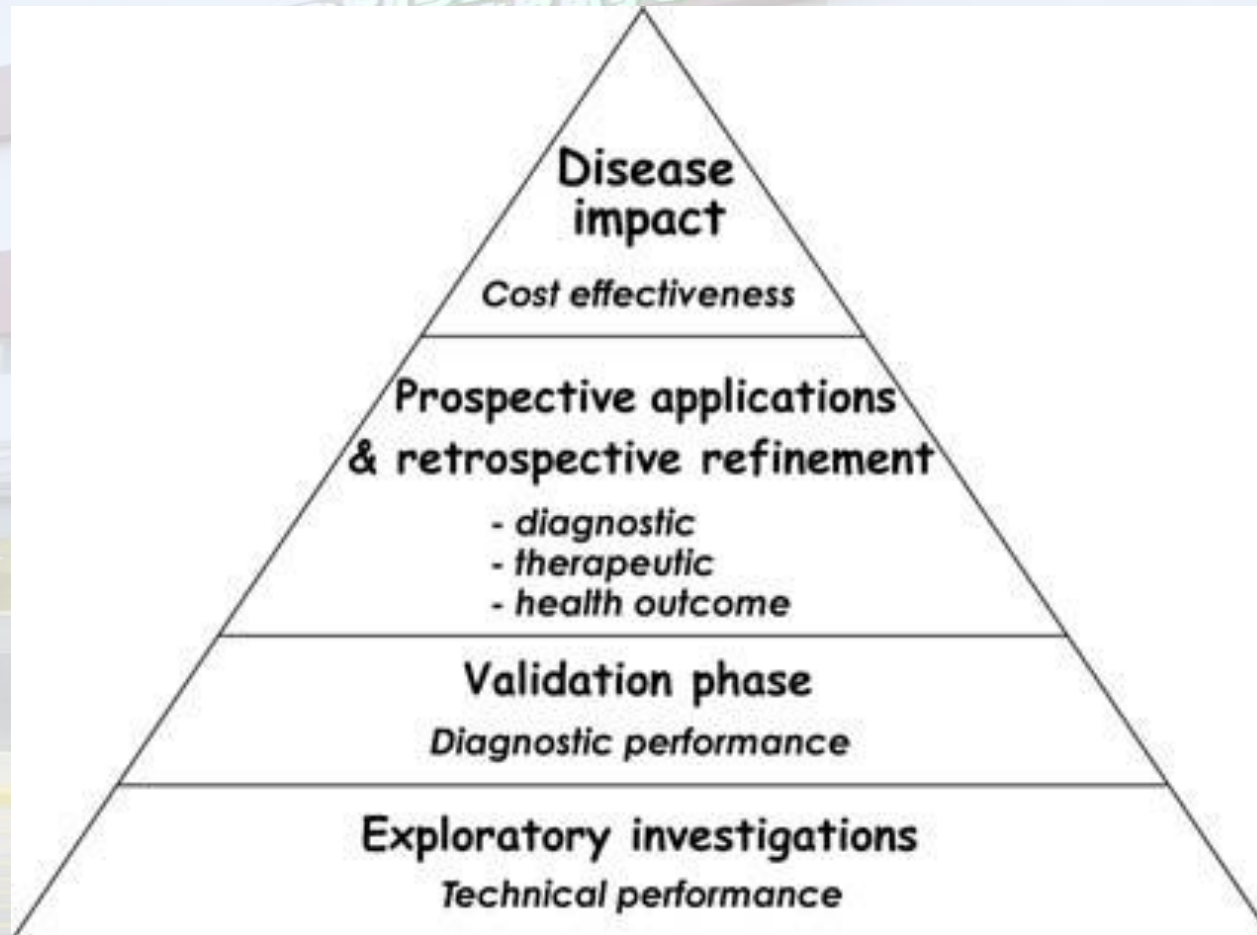
**CORRELACIONER LA TERAPEUTICA
CON UNA CURVA DE
ACIDO LACTICO**

HABLAMOS DE

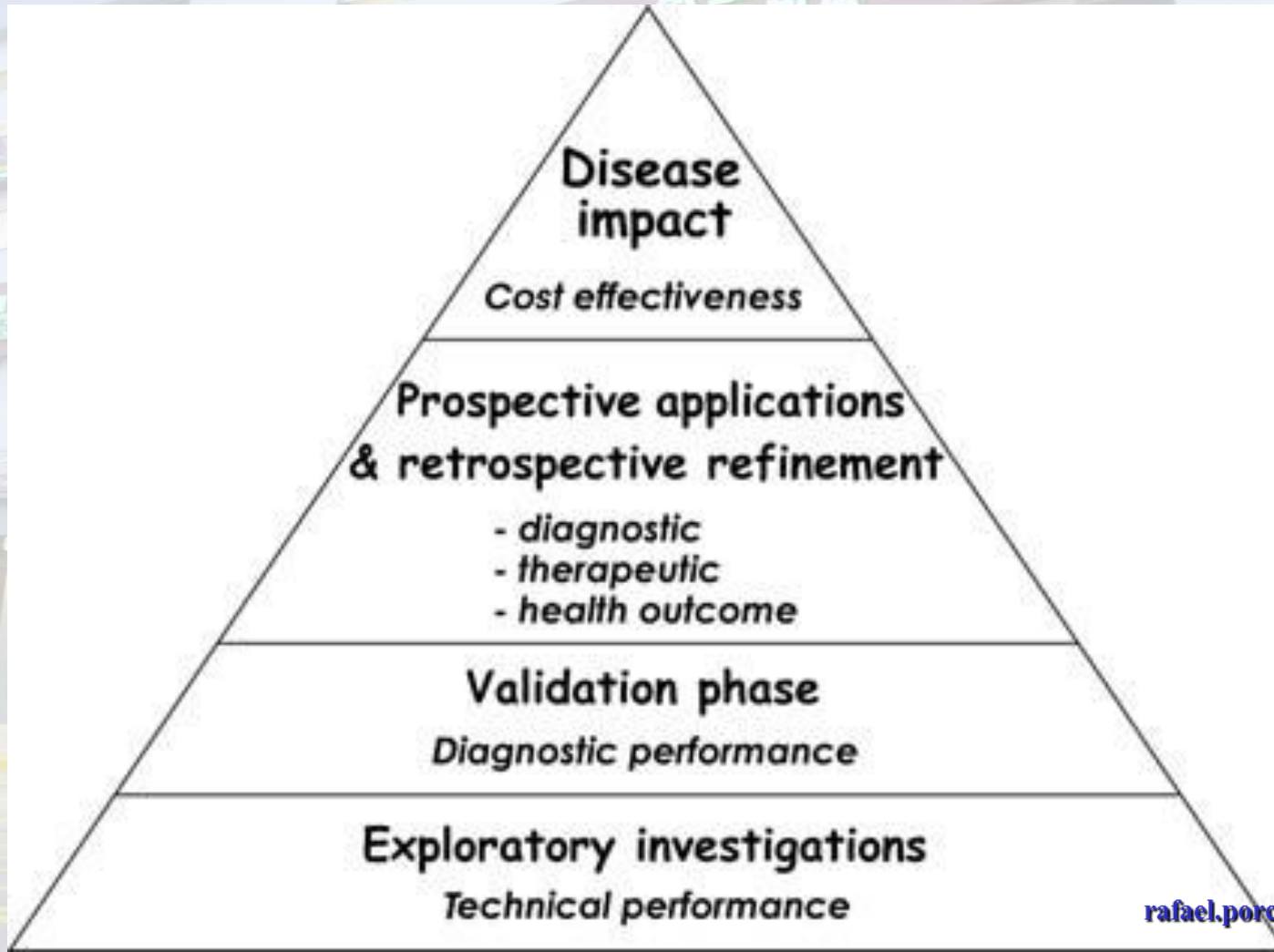
- RENINA
- ANGIOTENINA II
- ALDOSTERONS
- CATECOLAMINAS
- ADRENOMEDULINA
- TROPONINA
- PCR
- MMP9
- MMP7
- GALECTINA-3
- ST2



¿QUE NOS SIRVE DIARIAMENTE EN NUESTRO MEDIO?



BNP+TROPONINA+PROT C



Initial and Serial Evaluation of the HF Patient

Biomarkers Hospitalized/Acute

Hospitalized/Acute

I IIa IIb III
A

Measurement of BNP or NT-proBNP is useful to support clinical judgment for the diagnosis of acutely decompensated HF, especially in the setting of uncertainty for the diagnosis.

I IIa IIb III
A

Measurement of BNP or NT-proBNP and/or cardiac troponin is useful for establishing prognosis or disease severity in acutely decompensated HF.

Hospitalized/Acute (cont.)



The usefulness of BNP- or NT-proBNP guided therapy for acutely decompensated HF is not well-established.



Measurement of other clinically available tests such as biomarkers of myocardial injury or fibrosis may be considered for additive risk stratification in patients with acutely decompensated HF.

Recommendations for Biomarkers in HF

Biomarker, Application	Setting	COR	LOE
<i>Natriuretic peptides</i>			
Diagnosis or exclusion of HF	Ambulatory, Acute	I	A
Prognosis of HF	Ambulatory, Acute	I	A
Achieve GDMT	Ambulatory	IIa	B
Guidance of acutely decompensated HF therapy	Acute	IIb	C
<i>Biomarkers of myocardial injury</i>			
Additive risk stratification	Acute, Ambulatory	I	A
<i>Biomarkers of myocardial fibrosis</i>			
Additive risk stratification	Ambulatory	IIb	B
	Acute	IIb	A

Causes for Elevated Natriuretic Peptide Levels

Cardiac

- Heart failure, including RV syndromes
- Acute coronary syndrome
- Heart muscle disease, including LVH
- Valvular heart disease
- Pericardial disease
- Atrial fibrillation
- Myocarditis
- Cardiac surgery
- Cardioversion

Noncardiac

- Advancing age
- Anemia
- Renal failure
- Pulmonary causes: obstructive sleep apnea, severe pneumonia, pulmonary hypertension
- Critical illness
- Bacterial sepsis
- Severe burns
- Toxic-metabolic insults, including cancer chemotherapy and envenomation

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



MUCHAS
GRACIAS POR SU
ATENCIÓN

