



## REVISIÓN SISTEMÁTICA

# The importance of biomarkers of post-myocardial infarction heart failure: a systematic review

## La importancia de los biomarcadores de insuficiencia cardiaca postinfarto de miocardio: una revisión sistemática

César Andrés Vásquez-Donet<sup>1</sup>  , Enzo Renatto Bazualdo-Fiorini<sup>1</sup>  , Teddy William Saavedra-Alvarado<sup>1</sup>  ,  
María Magdalena Portilla-Linares<sup>2</sup>  , Jorge Valdez-Portilla<sup>2</sup>  , Luis Gonzalo Barrera-Benavides<sup>3</sup>  

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Cajamarca. Cajamarca, Perú.

<sup>2</sup>Universidad Católica Santa María. Arequipa, Perú.

<sup>3</sup>Universidad Tecnológica del Perú. Arequipa, Perú.

**Citar como:** Vásquez-Donet CA, Bazualdo-Fiorini ER, Saavedra-Alvarado TW, Portilla-Linares MM, Valdez-Portilla J, Barrera-Benavides LG. The importance of biomarkers of post-myocardial infarction heart failure: a systematic review. Health Leadership and Quality of Life. 2023; 2:262. <https://doi.org/10.56294/hl2023262>

**Enviado:** 03-05-2023

**Revisado:** 18-07-2023

**Aceptado:** 14-10-2023

**Publicado:** 15-10-2023

**Editor:** PhD. Prof. Neela Satheesh 

**Autor para la correspondencia:** César Andrés Vásquez-Donet 

### ABSTRACT

Heart failure (HF) after a myocardial infarction (MI) is one of the most frequent complications and with the highest mortality rate in the population. Given this, the importance of finding appropriate biomarkers for the diagnosis, prognosis and treatment of this condition. The review was carried out under an analytical approach, using the PRISMA statement as a methodology; for this, documents were retrieved through the Scopus, ScienceDirect and PubMed databases, where 20 articles that met certain inclusion criteria were recognized. In conclusion, it was explained that the use of standard biomarkers such as B-type natriuretic peptide (BNP) and non-terminal pro-BNP in clinical practice have limitations, especially due to their low specificity for HF as a post-MI complication. Therefore, currently, biomarkers that reflect the alteration of cardiac integrity, biomarkers of cardiac injury and necrosis, inflammatory biomarkers, biomarkers of cardiac fibrosis, biomarkers of biomechanical myocardial stress, and other types of biomarkers such as non-coding RNAs are being investigated.

**Keywords:** Heart Failure; Cardiac Remodeling; Biomarkers; Post Myocardial Infarction.

### RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) posterior a un infarto de miocardio (IM) es una de las complicaciones más frecuentes y con mayor tasa de mortalidad en la población. Ante ello la importancia de encontrar biomarcadores apropiados para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de este cuadro. La revisión se realizó bajo un enfoque analítico, usando como metodología la declaración PRISMA, para ello, se recuperaron documentos a través de las bases de datos Scopus, ScienceDirect y PubMed, donde se reconocieron 20 artículos que cumplían con determinados criterios de inclusión. En conclusión, se explicó que el uso de biomarcadores estándar como el péptido natriurético tipo B (BNP) y el pro-BNP no terminal en la práctica clínica tienen limitaciones, especialmente por su baja especificidad para la IC como complicación post-IM. Por lo que, actualmente, se investigan biomarcadores que reflejen la alteración de la integridad cardíaca, biomarcadores de lesión cardíaca y necrosis, biomarcadores inflamatorios, biomarcadores fibrosis cardíaca, biomarcadores de estrés miocárdico biomecánico, y otro tipo de biomarcadores como los ARN no codificantes.

**Palabras clave:** Insuficiencia Cardíaca; Remodelación Cardíaca; Biomarcadores; Post Infarto de Miocardio.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de las arterias coronarias (EAC) es una de las afecciones con mayor prevalencia en cualquier sociedad, por no decir la mayor. De esta manera, se considera la principal causa de pérdida de años de vida saludable, ya sea por mortalidad o discapacidad, lo que está expresado en 7 millones de muertes y 129 millones de años de vida saludable perdidos por discapacidad.<sup>(1)</sup> En Latinoamérica, las enfermedades cardiovasculares (ECV) producen casi 1 millón de muertes al año, en las que se encuentran la EAC y los accidentes cerebrovasculares (ACV) con una mortalidad del 42,5 % y 28,8 %, respectivamente.<sup>(2)</sup> En Cajamarca, las enfermedades cardiovasculares ocuparon el primer lugar es la principal causa de años de vida saludable perdidos en el 2018, produciendo una pérdida de 43,490 años, lo que representa una razón de 30,2 por mil habitantes, siendo el principal determinante la pérdida de años de vida saludable por discapacidad.<sup>(3)</sup>

Las EAC se da por el desarrollo de aterosclerosis en las arterias coronarias con la presencia o no de síntoma. La aterosclerosis es la acumulación de lípidos en algún lugar del endotelio de las arterias coronarias, formando placas ateromatosas, que obstruyen la luz del vaso y que en determinado momento pueden romperse causando cuadros agudos de isquemia miocárdica. La EAC incluye el diagnóstico de afecciones como la isquemia miocárdica oculta, la angina estable y el síndrome coronario agudo (SCA), que a su vez engloba al denominado Infarto de Miocardio (IM).<sup>(1)</sup>

El SCA, en especial el IM, es una condición médica grave que requiere manejo inmediato debido a su alta tasa de complicaciones y mortalidad. La probabilidad del desarrollo de estas complicaciones varía según diversos factores como la edad, la presencia de otras enfermedades, el cuadro clínico, el territorio afectado, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el tratamiento recibido.<sup>(4)</sup> La revascularización urgente es un procedimiento para restaurar el flujo sanguíneo al corazón, se considera el tratamiento principal para el IM, y es crucial para reducir significativamente estas la mortalidad y mejorar el pronóstico de los pacientes con SCA; sin embargo, el principal problema es la persistencia de gran cantidad de posibles complicaciones asociadas.<sup>(4,5)</sup>

Las complicaciones de un IAM se pueden dividir en: 1) mecánicas, como la perforación de la pared libre del ventrículo izquierdo, ruptura septal, la rotura del músculo papilar con insuficiencia mitral aguda y la insuficiencia ventricular;<sup>(5)</sup> 2) eléctricas, como las arritmias que son más comunes en pacientes que no se someten a una reperfusión oportuna,<sup>(6)</sup> y 3) hemodinámicas, siendo la complicación más frecuente la insuficiencia cardíaca que podría expresarse como shock cardiogénico debido a disfunción sistólica y/o diastólica grave;<sup>(4,5)</sup> 4) algunos autores consideran también a las complicaciones pericárdicas, como la pericarditis precoz post-IAM ocurre en las siguientes horas o días, mientras que la tardía o síndrome de Dressler ocurre pasadas 1 o 2 semanas.<sup>(4)</sup>

Es crucial identificar el factor subyacente que origina la IC, aunque la disfunción ventricular como complicación hemodinámica es la causa más común, es importante recordar que la insuficiencia cardíaca también puede ser un síntoma de complicaciones mecánicas, como la rotura de cuerdas tendinosas; o como resultado de los trastornos del ritmo cardíaco.<sup>(4)</sup> De esta manera, la insuficiencia cardíaca (IC) tiene como primera causa a la cardiopatía isquémica; además de ser un importante predictor pronóstico en el IAM. Es importante entender que para que la IC sea considerada una complicación del IAM, el paciente no tenga el diagnóstico de IC o disfunción ventricular previo al evento isquémico. Por ello, existen estudios que mencionan que 1 de cada 10 pacientes dados de alta tras un SCA sufrió IC de novo y el riesgo de desarrollo es superior que el de muerte.<sup>(7)</sup>

Otros estudios confirman que su incidencia está frecuentemente asociada con la localización del infarto de miocardio, siendo el de pared anterior lo más frecuente, dando lugar al llamado IM con elevación del segmento ST agudo en pared anterior (STEMI).<sup>(8)</sup> Es así que, en los STEMI, a pesar de recibir el tratamiento óptimo, la IC es una complicación común después de un IAM, ya sea que esté presente o no una remodelación adversa ventricular y una disfunción sistólica del corazón. Este hecho subraya la importancia crítica de desarrollar nuevas formas de evaluar el riesgo de desarrollar IC más allá de simplemente medir los volúmenes y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Asimismo, se requieren intervenciones innovadoras para reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca posterior a un IAM, ya que esto puede tener consecuencias significativas en términos de morbilidad y mortalidad.<sup>(9)</sup>

Por tal razón, actualmente, se están estudiando posibles biomarcadores con utilidad en la práctica clínica y con mayor sensibilidad que los marcadores estándar (troponinas, CPK-MB, NT-proPNB, etc.), para establecer nuevas rutas de diagnóstico, prevención, pronóstico y tratamiento de la IC post-IAM. Por ende, el presente estudio tiene como objetivo hacer una revisión de distintos artículos para analizar los biomarcadores más importantes que puedan usarse en la práctica clínica como predictores IC post-IAM.

## MÉTODO

El estudio realizado es una revisión sistemática de la literatura de tipo descriptiva, donde se siguió los lineamientos establecidos dentro de la declaración PRISMA 2020 adoptando las recomendaciones de calidad científica necesarias para el aseguramiento de la calidad necesaria para la sistematización de la información,

es por ello que se plantean las siguientes: a) Definición de la pregunta y objetivo de investigación, b) Establecer las ecuaciones de búsqueda, c) Establecimiento de los criterios de inclusión y exclusión de revisiones, d) Diagrama de flujo del proceso sistemático, e) Revisión de las bibliografías, f) Análisis de las fuentes secundarias de información y g) Organización, discusión de los resultados y planteamiento de conclusiones.

Se emplearon diversos motores de búsqueda, utilizando las fuentes de datos PubMed, SCOPUS y Science Direct por su alcance y fácil acceso a los artículos de revisión. Se fijaron los siguientes criterios de inclusión: 1) Período indagatorio 2018-2024, 2) Artículos de revisión, 3) Estudios de acceso abierto y 5) Estudios con el enfoque de la investigación. Asimismo, se fijaron los siguientes criterios de exclusión: 1) Estudios que no sean revisiones, 2) Estudios fuera del periodo indagatorio, 3) Estudios sin URL de acceso o con acceso restringido, 4) Estudios con contenido fuera del enfoque de investigación y 5) Estudios fuera de las bases de datos seleccionadas.

Posteriormente, se realizó la búsqueda a través de palabras clave que propiciaron la construcción de las ecuaciones de búsqueda, las cuales fueron formuladas combinando el operador booleano “AND”; y, para no limitar los resultados, se incluyeron descriptores en el constructo internacional, los cuales fueron debidamente traducidos, derivando expresiones como Heart failure AND cardiac remodeling AND biomarkers AND post myocardial infarction, se hallaron estudios que exploran cada una de las categorías o unidades de análisis por medio de estas palabras claves conciliadas en los títulos de las investigaciones, palabras claves, resúmenes y desarrollo temático.

Se revisó y seleccionó la bibliografía sistemáticamente, detallando: a) autor(es), b) fecha de publicación, c) título y d) país. En la figura 1 se refleja el proceso de exclusión de documentos, excluyendo en primera instancia aquellas investigaciones fuera del período indagatorio, luego las que no son revisiones, las que no cuentan con acceso abierto y finalmente se descartaron los artículos con otro enfoque de investigación. Finalmente, luego de este proceso se escogió para el abordaje de esta investigación 20 artículos de revisión, procediendo al análisis de los hallazgos más relevantes, que vayan en el camino del enfoque de la presente investigación.

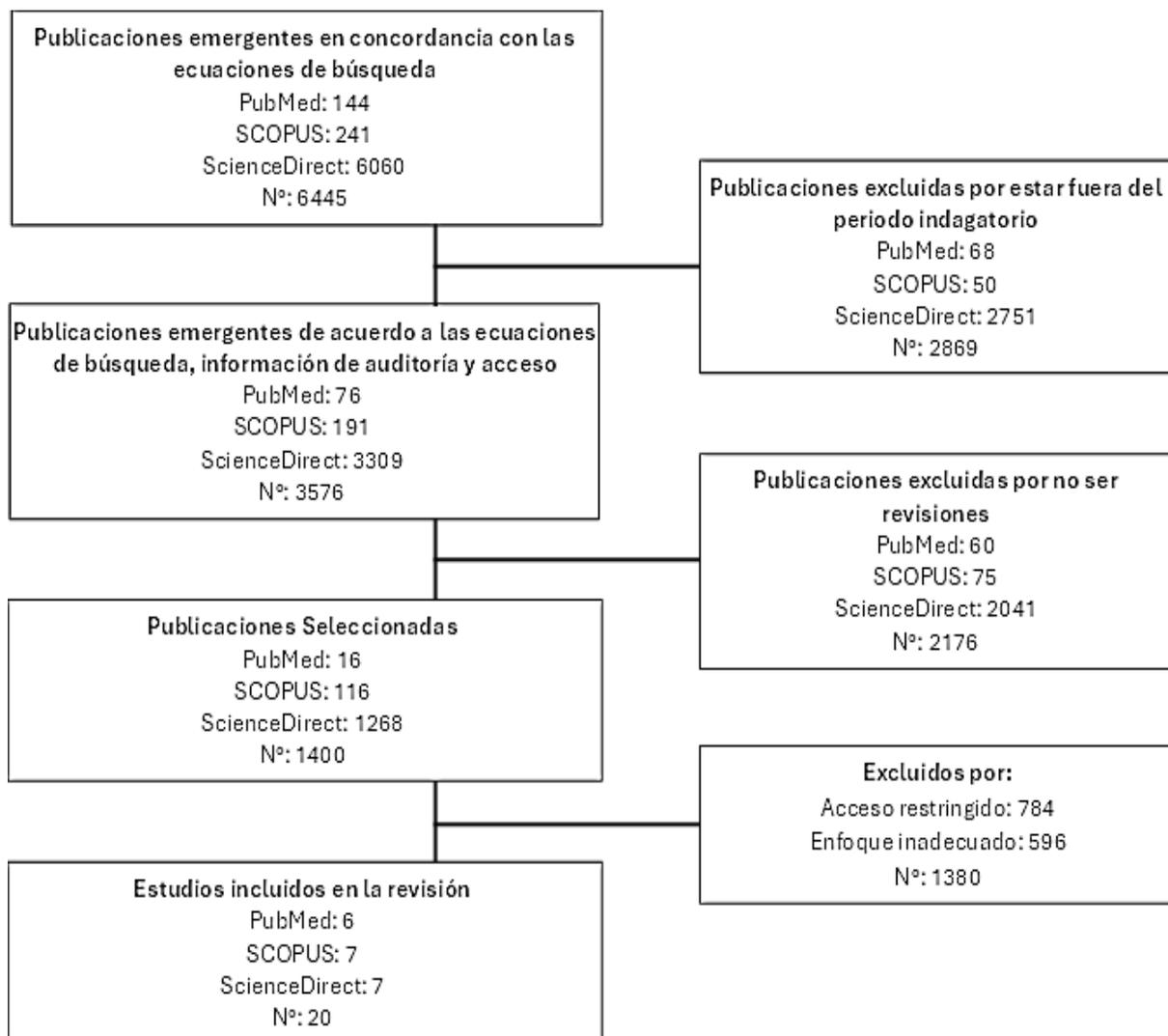


Figura 1. Prisma de búsqueda

## RESULTADOS

El infarto agudo de miocardio (IAM) es una de las entidades clínicas más frecuentes en el mundo y que mayor mortalidad ha presentado; sin embargo, en los últimos años el manejo de este ha aumentado la supervivencia de los pacientes que lo padecen, lo que ha conllevado a un mayor número de complicaciones post-IAM. Es así que, la Insuficiencia Cardíaca (IC) es la complicación hemodinámica más frecuente y que mayor repercusión tiene en el pronóstico del paciente, de ahí la importancia de encontrar biomarcadores que se puedan usar en la práctica clínica para el diagnóstico y pronóstico de IC post-IAM.

De acuerdo con lo mencionado, en la tabla 1 se muestran los resultados de mayor relevancia de la revisión realizada, aplicando los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados, y su relación con el objetivo de estudio. Como resultado, se obtuvo un total de  $n=20$  artículos referentes a los biomarcadores de insuficiencia cardíaca posterior a un infarto de miocardio. Asimismo, para la presentación de resultados se tomó en consideración los autores, el año de publicación, título, país y principales hallazgos. A efectos de facilitar la lectura y comprensión, para comparar y discutir la información de los artículos seleccionados y ampliar el punto de vista analítico, se realizó la siguiente tabla:

Tabla 1. Matriz de síntesis

N°	Autor/Año	Título de Investigación	País	Resultados/Hallazgos
1	Bahit et al. (2018)	Post-Myocardial Infarction Heart Failure	EE. UU.	Se ha estandarizado en la práctica clínica a los biomarcadores que señalan la IC, como el péptido natriurético tipo B (BNP) y el pro-BNP no terminal, estos biomarcadores son importantes para la estratificación independientemente del riesgo de cada paciente y la predicción de resultados en estos pacientes.
2	Figueiredo et al. (2022)	Candidate microRNAs as prognostic biomarkers in heart failure: A systematic review	Portugal	Los microARNs tienen potencial como biomarcadores de IC, estos están estrechamente relacionados con procesos celulares esenciales. Hay microARNs que a su vez están relacionados con el IM, entre ellos, miR-125a-5p, miR-190a, miR-550a-5p y miR-638 son capaces de diferenciar entre la IC con FEy preservada y con FEy reducida post-IM. Además, los miR-423-5p, miR-192 y miR-30d tuvieron una correlación negativa con la mortalidad general en pacientes con IC post-IM.
3	Berezin y Berezin (2020)	Adverse Cardiac Remodeling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers	Ucrania	Los biomarcadores que se presentan son las troponinas T e I como biomarcadores de lesión cardíaca y necrosis; las interleucinas (IL-1B, IL-6), la supresión soluble de tumorigenicidad-2, PCR y el factor diferencial de crecimiento-15 como biomarcadores inflamatorios; la galectina-3 y derivados del colágeno como biomarcadores de fibrosis cardíaca; los péptidos natriuréticos, la coceptina y la proadrenomedulina como biomarcadores de estrés miocárdico biomecánico. Finalmente, otros biomarcadores como el ARN no codificante, el MPC Y EPC.
4	Leancă et al. (2022)	Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: From Physiopathology to Treatment	Romania	Los biomarcadores pueden ser de lesión cardíaca y necrosis como la hFABP (proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco); biomarcadores inflamatorios como TNF- $\alpha$ , IL-1B, IL-6, sST2; biomarcadores de fibrosis cardíaca como galectina-3; biomarcadores de recambio de colágeno y metaloproteinasas; biomarcadores de estrés miocárdico biomecánico BNP y NT-proBNP. La implementación en la práctica clínica de estos posibles biomarcadores predicen el remodelado adverso y posibilitan un mejor enfoque terapéutico y pronóstico.
5	Piątek et al. (2022)	Assessment of Myocardial Diastolic Dysfunction as a Result of Myocardial Infarction and Extracellular Matrix Regulation Disorders in the Context of Mesenchymal Stem Cell Therapy	Suiza	Se han sugerido y examinado diversos marcadores biológicos circulantes para detectar daño en el músculo cardíaco que conducen al desarrollo de IC post-IM, entre ellos se encuentran los péptidos natriuréticos (ANP, BNP, NT-proBNP), troponinas, y la evaluación de la actividad fibrinolítica a través de la metaloproteinasa-1 (MMP-1) y factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-1), el cual estimula la activación de miofibroblastos y la síntesis de MEC, que incrementan el remodelado cardíaco.
6	Humeres y Frangogiannis (2019)	Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart	EE. UU.	Existen marcadores relacionados con la activación, función y respuesta de los fibroblastos en diferentes etapas de la cicatrización del miocardio infartado y en la progresión hacia IC, como la proteína alfa de activación de fibroblastos (FAP $\alpha$ ), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), progenitores gli1+, actina del músculo liso $\alpha$ ( $\alpha$ -SMA), interleucina-1B (IL-1B), factor de necrosis tumoral- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF)

7	Nielsen et al. (2019)	Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes	EE. UU.	Se están estudiando biomarcadores específicos de la matriz extracelular (MEC) no invasivos para predecir un recambio celular inadecuado post-IM. Entre los biomarcadores de importancia están las metaloproteinasas (MMP), la MMP-9 circulante refleja la dilatación y disfunción ventricular después de un IM, la ST2 soluble se encuentra elevado pacientes con IC con FEy preservada. Existen otros compuestos como derivados del colágeno sérico como la galectina-3 que también están elevadas post-IM.
8	Peng et al. (2024)	Metabolic signatures in post-myocardial infarction heart failure, including insights into prediction, intervention, and prognosis	China	Diversos estudios han relacionado a algunos metabolitos lipídicos con la IC post-IM; entre ellos, se estudió que la fosfatidilcolina y la fosfatidileolamina servían como marcadores de detección temprana de IC post-IM, la ceramida como biomarcador de IC Crónica. También existen otros biomarcadores aminoácidos como la fenilalanina, glutamina, prolina y serina. Asimismo, otros metabolitos como la trimetilamina-N-óxido (TMAO) en plasma, el N8AS, el D-lactato y los lipopolisacáridos, también se asocian con un mayor riesgo de IC post-IM.
9	Zhan et al. (2023)	From multi-omics approaches to personalized medicine in myocardial infarction	China	La proteómica es uno de los enfoques ómicos propone diversos biomarcadores proteicos relacionadas con la IC tras un IM. De esta manera, diversos biomarcadores proteicos potenciales relacionados con esta afección han sido identificados en diversos estudios, tales como apolipoproteína A1, inmunoglobulina A, interleucina-17E, inhibidor tisular de metaloproteinasas-1, activador del plasminógeno tipo uroquinasa, midkine, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 6, entre otros.
10	Almaghrbi et al. (2023)	Non-coding RNAs as biomarkers of myocardial infarction	Qatar	Los ARN no codificantes (ncRNA) tienen una gran utilidad para el pronóstico post-IAM; en especial, el ARN largo no codificante (lncRNA) del factor relacionado con la necrosis (NRF) muestra un incremento en la lesión del músculo cardíaco y está ligado a la muerte celular del miocardio. Se menciona un estudio que determinó el aumento del NRF en pacientes que sufrieron un IAM y desarrollaron IC tras la intervención coronaria percutánea (ICP), en comparación con aquellos que no presentaron IC después del IAM.
11	Sygitowicz et al. (2020)	MicroRNAs in the development of left ventricular remodeling and postmyocardial infarction heart failure	Polonia	El desequilibrio en la expresión de moléculas de microARN, pueden servir como biomarcadores importantes para la predicción de la remodelación ventricular izquierda y el desarrollo de IC post-IM. Estos están distribuidos dentro grupos de miARN; es así que los miembros de la familia miR-29 (miR-29a y miR-29b), miR-150 y miR-30a-5p son los que han demostrado asociación a la regulación de procesos post-IM.
12	Maries et al. (2021)	MicroRNAs—The Heart of Post-Myocardial Infarction Remodeling	Romania	Los microARN tienen un papel importante en la regulación de las vías de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), que activan a los fibroblastos cardiacos y una síntesis desproporcionada del colágeno, lo que al final se traduce con la fibrosis cardiaca y el remodelado que conlleva a una IC. De esta manera se menciona que hay más de 30 MicroARNs involucrados en el proceso, entre los que destacan el MicroRNA-208b, el MicroRNA-1254, MicroRNA-150 como nuevos marcadores de remodelación del ventrículo izquierdo después de un IM.
13	Walkowski et al. (2022)	Insight into the Role of the PI3K/Akt Pathway in Ischemic Injury and Post-Infarct Left Ventricular Remodeling in Normal and Diabetic Heart	Suiza	La vía PI3K/Akt regula el metabolismo de las células cardíacas y participa en la fisiopatología del IM y en la remodelación ventricular posterior, que lleva a IC. Estudios indican que la modulación de esta vía mediante inhibidores selectivos o miRNA puede influir tanto en el daño isquémico como en la remodelación. Además, se menciona que la concentración de PCR aumenta de manera notable durante las primeras etapas del IM, y su nivel se convierte en un predictor clínicamente relevante para la evolución de la remodelación del ventrículo izquierdo y el pronóstico del paciente.
14	Salvatori et al. (2023)	miRNAs Epigenetic Tuning of Wall Remodeling in the Early Phase after Myocardial Infarction: A Novel Epidrug Approach	Suiza	Los marcadores como los miARNs se destacan por su papel en procesos patológicos relacionados con el IM y las fases posteriores, como la inflamación, apoptosis, angiogénesis y fibrosis. Además, se menciona que los Anti-miRs podrían ser posibles terapias, como MGN-4220 contra miR-29 para tratar la fibrosis cardíaca, MGN-1374 para inhibir miR-15 y miR-195 en la remodelación cardíaca post-infarto, y MGN-9103 que apunta a miR-208 para tratar la IC crónica.

15	Martin et al. (2023)	New Insights into the Reparative Angiogenesis after Myocardial Infarction	Suiza	La neovascularización a través del proceso de angiogénesis post-IM es un elemento fundamental en el proceso de remodelado cardiaco. En este proceso se dan diferentes vías de señalización y elementos involucrados, entre los más resaltantes se considera como biomarcador al miARN, que regulan una amplio espectro de genes implicados en la proliferación, migración y formación de tubos de las células endoteliales, siendo atractivos candidatos para modular objetivos terapéuticos en el IM.
16	Dutka et al. (2019)	The relevance of microRNA in post-infarction left ventricular remodelling and heart failure	Polonia	Los microARN son estables en la circulación sistémica y pueden medirse directamente en la sangre de los pacientes, en pacientes con IM e IC hay cambios en las concentraciones de diferentes microARN. Se observó que ratones sin gen miARN-532, se reduce la capacidad de las células endoteliales cardíacas para proliferar y la capacidad de vascularizar el miocardio después de un IM es limitada, lo que es un factor clave en el desarrollo de una remodelación desfavorable ventricular y de IC post-IM.
17	Xiaoqi et al. (2022)	Infarction or reperfusion-induced cardiac autophagy: role of microRNAs	China	Los microARN desempeñan una función crucial en los procesos vinculados con la autofagia, que contribuyen al desarrollo de la IC post-IAM. Estos procesos abarcan desde la integridad y funcionamiento de las mitocondrias, la respuesta antioxidante, el estrés oxidativo, la sobrecarga de hierro, la ferroptosis y las rutas de supervivencia. Algunos de los microARN, considerados como biomarcadores, incluyen al miR-22, miR-431, miR-539, miR-122, miR-30e-3p, miR-497, miR-142-3p, entre otros.
18	Yaghoobi et al. (2023)	Role of long noncoding RNAs in pathological cardiac remodeling after myocardial infarction: An emerging insight into molecular mechanisms and therapeutic potential	Iran	Los lncRNA (ARN largos no codificantes) podrían ejercer efectos reguladores en los procesos fundamentales del desarrollo y avance de la remodelación cardíaca anormal tras un IAM; entre los resaltantes se encontraron al AK139128 que se ha asociado con la promoción de la apoptosis y el empeoramiento de la viabilidad celular y la proliferación de fibroblastos cardíacos, y el NORAD que agrava la apoptosis y la fibrosis inducidas por la isquemia/reperfusión.
19	Freites et al. (2020)	Novel biomarkers in the prognosis of patients with atherosclerotic coronary artery disease	Portugal	Existen nuevos biomarcadores de lesión renal en relación con la enfermedad coronaria aterosclerótica. Entre los resultados se encontró una investigación experimental donde se evidenció que ratones con mutaciones en el gen TIMP2 (-/-) mostraban una reducción en la expresión de la metaloproteínasa de matriz (MMP)-2 y un incremento en los factores antiangiogénicos, lo que conlleva a una remodelación ventricular anormal y una IC severa. Además, otros estudios han demostrado el rol potencial de la galectina-3, como biomarcador en pacientes con IC post-IAM.
20	Akhtar et al. (2024)	The spectrum of post-myocardial infarction care: From acute ischemia to heart failure	EE. UU.	Se destaca que la IC post-IAM resulta de una compleja interacción de factores como la obstrucción macrovascular, disfunción microvascular, remodelación miocárdica, inflamación y activación neuro-hormonal. Es así que dentro de la inflamación como proceso, podemos asociar a los niveles elevados de proteína C reactiva con un peor pronóstico y un mayor riesgo de IC post-IAM entre los pacientes que la presentan.

## DISCUSIÓN

La presente revisión, se planteó como objetivo dar a conocer los biomarcadores con utilidad clínica en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la IC post-IM; debido ser una de las complicaciones hemodinámicas más comunes y con mayor mortalidad. Existen biomarcadores estándar con fuerte valor predictivo para IC, que ya se usan en la práctica clínica, como el péptido natriurético tipo B (BNP) y el pro-BNP no terminal.<sup>(10)</sup>

A pesar de la utilidad del BNP y el proBNP N-terminal en la práctica clínica, se deben tener en cuenta sus limitaciones, ya que, su eficacia se ve afectada por la función del corazón, la edad, el peso, problemas renales y ciertas alteraciones del ritmo cardiaco.<sup>(11)</sup> Además, no son específicos para el diagnóstico y pronóstico de IC post-IM; por ello, actualmente se estudian biomarcadores que aparezcan ante la alteración de la integridad cardiaca, estos engloban a los biomarcadores de lesión cardíaca y necrosis, biomarcadores inflamatorios, biomarcadores de fibrosis cardíaca, biomarcadores de estrés miocárdico biomecánico, y otros tipos de biomarcadores como el ARN no codificante.<sup>(12,13)</sup>

El desarrollo de IC post-IAM se basa en la disminución primaria de la contractilidad debido al daño o la pérdida de cardiomiocito. Por ello, entre los biomarcadores incluidos se encuentran los péptidos natriuréticos (ANP, BNP, NT-proBNP), troponinas, la evaluación de la actividad fibrinolítica mediante la metaloproteínasa-1

(MMP-1) y el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-1). Este último factor promueve la activación de miofibroblastos y la síntesis de matriz extracelular (MEC) que conducen a la remodelación del corazón.<sup>(14)</sup>

Se han identificado marcadores relacionados con la activación, función y respuesta de los fibroblastos en distintas fases de la cicatrización del miocardio infartado y en la progresión hacia la IC. Estos incluyen la proteína alfa de activación de fibroblastos (FAP $\alpha$ ), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), los progenitores gli1+, la actina del músculo liso  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA), la interleucina-1B (IL-1B), el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-6 (IL-6) y el factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF). Lo que conlleva a la estimulación de las células reparadoras del ventrículo infartado, así como también en células efectoras de la IC que depositan una ECM rígida en el intersticio.<sup>(15)</sup>

Una producción y acumulación excesivas de proteínas de la MEC combinadas con un recambio desregulado contribuyen al remodelado cardíaco post-IM y su progresión a la IC. Actualmente, se están investigando biomarcadores específicos de la MEC que no requieren procedimientos invasivos para predecir una regeneración celular inadecuada después de un IM. Entre estos biomarcadores relevantes se encuentran las metaloproteinasas (MMP). Así como, se ha observado otros compuesto con niveles elevados de ST2 soluble y los derivados del colágeno sérico, como la galectina-3, también muestran un aumento después de un IM.<sup>(16)</sup>

Las firmas metabólicas de la IC post-IM pueden servir como biomarcadores no invasivos para su identificación temprana en pacientes de alto riesgo. Diversos estudios han establecido una estrecha relación entre ciertos metabolitos lipídicos y la IC post-IM; entre ellos, la fosfatidilcolina y la fosfatidileolamina podrían servir como indicadores tempranos de IC post-IM (17). Ciencias como la proteómica buscan marcadores proteicos para esta tarea, como la apolipoproteína A1, inmunoglobulina A, interleucina-17E, inhibidor tisular de metaloproteinasas-1, activador del plasminógeno tipo uroquinasa, entre otros; asimismo se evalúan otros biomarcadores aminoácidos como la fenilalanina, glutamina, prolina, serina. La ceramida se ha identificado como un biomarcador de IC crónica.<sup>(17,18)</sup>

Los ARN no codificantes (ncRNA) han demostrado mejor utilidad para el diagnóstico de un IM que los biomarcadores estándar. Asimismo, también tienen una gran utilidad para el pronóstico post-IM. Los ncRNA se dividen en dos categorías principales según los nucleótidos (nt). En primer lugar, los ncRNA pequeños (menos de 200 nt) incluyen microRNA (miRNA), pequeños RNA de interferencia (siRNA), RNA que interactúan con piwi (piRNA), entre otros; estos desempeñan un papel crucial en el diagnóstico diferencial entre individuos enfermos y sanos. Por otro lado, los ncRNA largos (más de 200 nt), como los ARN largos no codificantes (lncRNA), se comportan de manera similar a los ARNm en términos de procesamiento y modificaciones, pero no tienen la capacidad evidente de codificar proteínas. En años recientes, se ha reconocido que los lncRNA desempeñan funciones críticas en diversos procesos biológicos y fisiológicos, regulando la expresión génica tanto a nivel transcripcional como postranscripcional, así como la traducción de proteínas y su estabilidad.<sup>(19)</sup>

Los miRNA, en particular, son altamente prevalentes y funcionan típicamente a nivel de ARN mediante la unión a la región UTR 3' de ARNm específicos, lo que resulta en la inhibición de la traducción del ARNm diana o estimulando la degradación del ARNm.<sup>(19,20)</sup> Dentro de este tipo de ncRNA los miembros de la familia miR-29, miR-150 y miR-30a-5p son los que han demostrado mayor asociación a la regulación de procesos post-IM.<sup>(20)</sup> Además, tienen un papel importante en la regulación de las vías de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), que activan a los fibroblastos cardíacos y una síntesis desproporcionada del colágeno, lo que conlleva a una IC. De esta manera, hay más de 30 MicroARNs involucrados, entre los que destacan el microRNA-208b, el microRNA-1254, MicroRNA-150 como nuevos marcadores de remodelación del ventrículo izquierdo después de un IM.<sup>(21)</sup>

En distintos pacientes, en especial los diabéticos, ocurrirá una alteración en la vía PI3K/Akt, esta regula el metabolismo de las células cardíacas en diferentes niveles y desempeña un papel crucial en la fisiopatología del IM y en la remodelación del ventrículo izquierdo, que podría conducir a IC. La modulación de esta vía mediante inhibidores selectivos o miRNA puede influir tanto en mejorar el daño isquémico como la remodelación.<sup>(22)</sup> Además, se han identificado diferentes procesos y factores epigenéticos que intervienen en los procesos post-IM, entre ellos los miARNs se destacan por su papel en la inflamación, angiogénesis, apoptosis y fibrosis del IM y las fases posteriores.<sup>(23)</sup>

En la angiogénesis, se produce neovascularización del tejido cardíaco post-IM, elemento fundamental en el proceso de remodelado cardíaco. Aquí, los miARN regulan una amplio espectro de genes implicados en la proliferación, migración y formación de tubos de las células endoteliales, siendo atractivos candidatos para modular objetivos terapéuticos en el infarto de miocardio.<sup>(24)</sup> En un estudio con ratones sin gen miARN-532, se reduce la capacidad de las células endoteliales cardíacas para proliferar y la capacidad de vascularizar el miocardio después de un IM es limitada, lo que es un factor clave en el desarrollo de una remodelación desfavorable ventricular y de IC post-IM.<sup>(25)</sup>

Otro proceso, en el que los microARN han demostrado tener implicaciones, es la regulación de la autofagia y la apoptosis en cardiomiocitos, lo que los convierte en prometedores biomarcadores y blancos terapéuticos para la IC post-IM. Estos procesos abarcan desde la integridad y funcionamiento de las mitocondrias, la respuesta

antioxidante, el estrés oxidativo, la sobrecarga de hierro, la ferroptosis y las rutas de supervivencia.<sup>(26)</sup> En general, estos microARN son estables en la circulación sistémica y pueden medirse directamente en la sangre de los pacientes, de esta manera los pacientes con IM e IC pueden identificar los cambios en las concentraciones de diferentes microARN.<sup>(25)</sup> Es así que, debido a la amplia participación de los microARN en estos procesos se estudian posibles dianas terapéuticas; entre ellos, el MGN-4220 contra miR-29 para tratar la fibrosis cardíaca, MGN-1374 para inhibir miR-15 y miR-195 en la remodelación cardíaca post-IM, y MGN-9103 que apunta a miR-208 para tratar la IC crónica.<sup>(23)</sup>

Otro subgrupo heterogéneo de ncRNA, son los lncRNA (ARN largos no codificantes) del factor relacionado con la necrosis (NRF). Estos lncRNA podrían ejercer efectos reguladores en los procesos fundamentales del desarrollo y avance de la remodelación cardíaca anormal en una IC post-IM; por lo que, se plantea su uso como biomarcador que permita detectar la IC en sus primeras etapas. Diversos estudios dieron como resultado aumento del NRF en pacientes que sufrieron un IM y desarrollaron IC tras la intervención coronaria percutánea (ICP), en comparación con aquellos que no presentaron IC después del IM.<sup>(19,27)</sup> Es así que, tomar como diana terapéutica a los lncRNA, también podría representar una estrategia potencial para prevenir tanto el desarrollo de la remodelación cardíaca post-IM.<sup>(27)</sup>

Actualmente, existen nuevos biomarcadores de lesión renal en relación con la enfermedad coronaria aterosclerótica. Entre los resultados se encontró una investigación experimental donde se evidenció que ratones con mutaciones en el gen *TIMP2* (-/-) mostraban una reducción en la expresión de la metaloproteínasa de matriz (MMP)-2 y un incremento en los factores antiangiogénicos, lo que conlleva a una remodelación ventricular anormal y una IC severa.<sup>(28)</sup>

Finalmente, la IC post-IM es el resultado de la interacción compleja de varios factores, en los que se incluyen obstrucción macrovascular, disfunción microvascular, remodelación miocárdica, inflamación y activación neurohormonal. Por lo que, dentro del proceso inflamatorio que conllevan los procesos mencionados, niveles elevados de proteína C reactiva se han asociado con un pronóstico desfavorable y un mayor riesgo de desarrollar IC después de un IM en los pacientes afectados, siendo considerado un buen biomarcador.<sup>(29,30,31,32)</sup>

## CONCLUSIONES

En conclusión, se mostró la importancia de los biomarcadores en insuficiencia cardíaca post-infarto de miocardio, que, a través de los procesos fisiopatológicos, proporcionan información para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes; además, de plantearse posibles intervenciones terapéuticas. Se ha destacado la importancia de biomarcadores estándar como el BNP y el pro-BNP, que son de gran utilidad en la actividad clínica diaria. Sin embargo, actualmente, se ha planteado la necesidad de biomarcadores que aparezcan ante la alteración de la integridad cardíaca, como biomarcadores de lesión cardíaca y necrosis, biomarcadores inflamatorios, biomarcadores de fibrosis cardíaca, biomarcadores de estrés miocárdico biomecánico, y otros tipos como los ARNs no codificantes.

De esta manera, se han encontrado posibles biomarcadores que pueden ser de utilidad en la práctica clínica. Entre ellos, los más resaltantes son las interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6), la supresión soluble de tumorigenicidad-2, PCR y el factor diferencial de crecimiento-15, las metaloproteínasas, la galectina-3, la copeptina y la proadrenomedulina. Además, como parte de la firma metabólica de la IC post-IM encontramos biomarcadores lipídicos como la fosfatidilcolina y la fosfatidileolina; y proteicos como la serina. Actualmente, los ARN no codificantes, especialmente los microARN y los ARN largos no codificantes, muestran un gran potencial como biomarcador para el diagnóstico y pronóstico de la IC post-IM. Estos biomarcadores no solo permiten una identificación temprana de la enfermedad, sino que también ofrecen posibles dianas terapéuticas para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(2):169.
2. Fernando L, Pamela S, Alejandra L. Cardiovascular Disease in Latin America: The Growing Epidemic. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Nov;57(3):262-7.
3. Ministerio de Salud. CARGA DE ENFERMEDAD REGIÓN CAJAMARCA [Internet]. Lima; 2020 Dec. Available from: [www.vitalstrategies.org](http://www.vitalstrategies.org)
4. Sequeiros MA, Sebastián G, Zamorano Gómez JL. Complicaciones del infarto agudo de miocardio. *Medicine*. 2021;13(38):2185-9.
5. Zalewski J, Nowak K, Furczynska P, Zalewska M. Complicating Acute Myocardial Infarction. *Current Status*

and Unresolved Targets for Subsequent Research. *J Clin Med*. 2021 Dec 16;10(24):5904.

6. Frampton J, Ortengren AR, Zeitler EP. Arrhythmias After Acute Myocardial Infarction. *Yale J Biol Med*. 2023 Mar 31;96(1):83-94.

7. Cordero A, Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, García-Acuña JM, Baluja A, Agra-Bermejo R, et al. Insuficiencia cardiaca de novo tras un síndrome coronario agudo en pacientes sin insuficiencia cardiaca ni disfunción ventricular izquierda. *Rev Esp Cardiol*. 2021 Jun;74(6):494-501.

8. Liang J, Zhang Z. Predictors of in-hospital heart failure in patients with acute anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2023 Mar 15;375:104-9.

9. Del Buono MG, Moroni F, Montone RA, Azzalini L, Sanna T, Abbate A. Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Oct 16;24(10):1505-15.

10. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018 Mar;6(3):179-86.

11. Figueiredo R, Adão R, Leite-Moreira AF, Mâncio J, Brás-Silva C. Candidate microRNAs as prognostic biomarkers in heart failure: A systematic review. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2022 Oct;41(10):865-85.

12. Macha-Huamán, R., Zavala-Zavala, O. M., Soto, F. C. N., Suárez, J. S. Z., Castañeda, D. R. Y., Lucar, R. G. C., Jibaja, L. C., Mejía, P. J. C., Montoya, C. M. S., Casco, R. J. E., & Romero-Carazas, R. (2023). Business Model Canvas in the entrepreneurs' business model: a system approach. *EAI Endorsed Transactions on Scalable Information Systems*, 10(5). <https://doi.org/10.4108/eetsis.3594>

13. Berezin AE, Berezin AA. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Dis Markers*. 2020 Jun 12;2020:1-21.

14. Leancă SA, Crișu D, Petriș AO, Afrăsânie I, Genes A, Costache AD, et al. Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: From Physiopathology to Treatment. *Life*. 2022 Jul 24;12(8):1111.

15. Piątek-Matuszak P, Pastawski R, Pastawska U, Kiczak L, Plóciennik M, Janiszewski A, et al. Assessment of Myocardial Diastolic Dysfunction as a Result of Myocardial Infarction and Extracellular Matrix Regulation Disorders in the Context of Mesenchymal Stem Cell Therapy. *J Clin Med*. 2022 Sep 15;11(18):5430.

16. Humeres C, Frangogiannis NG. Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart. *JACC Basic Transl Sci*. 2019 Jun;4(3):449-67.

17. Nielsen SH, Mouton AJ, DeLeon-Pennell KY, Genovese F, Karsdal M, Lindsey ML. Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes. *Matrix Biology*. 2019 Jan;75-76:43-57.

18. Peng X, Du J, Wang Y. Metabolic signatures in post-myocardial infarction heart failure, including insights into prediction, intervention, and prognosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024 Jan;170:116079.

19. Zhan C, Tang T, Wu E, Zhang Y, He M, Wu R, et al. From multi-omics approaches to personalized medicine in myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Oct 30;10.

20. Almaghrbi H, Giordo R, Pintus G, Zayed H. Non-coding RNAs as biomarkers of myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta*. 2023 Feb;540:117222.

21. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. MicroRNAs in the development of left ventricular remodeling and post-myocardial infarction heart failure. *Pol Arch Intern Med*. 2020 Jan 14

22. Maries L, Marian C, Sosdean R, Goanta F, Sirbu IO, Anghel A. MicroRNAs—The Heart of Post-Myocardial Infarction Remodeling. *Diagnostics*. 2021 Sep 13;11(9):1675.

23. Walkowski B, Kleibert M, Majka M, Wojciechowska M. Insight into the Role of the PI3K/Akt Pathway in

Ischemic Injury and Post-Infarct Left Ventricular Remodeling in Normal and Diabetic Heart. *Cells*. 2022 May 5;11(9):1553.

24. Salvatori F, D'Aversa E, Serino ML, Singh AV, Secchiero P, Zauli G, et al. miRNAs Epigenetic Tuning of Wall Remodeling in the Early Phase after Myocardial Infarction: A Novel Epidrug Approach. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 26;24(17):13268.

25. Martín-Bórnez M, Falcón D, Morrugares R, Siegfried G, Khatib AM, Rosado JA, et al. New Insights into the Reparative Angiogenesis after Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 1;24(15):12298.

26. Dutka M, Bobiński R, Korbecki J. The relevance of microRNA in post-infarction left ventricular remodelling and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2019 Jul 2;24(4):575-86.

27. Xiaoqi S, Pingdong C, Yue Z. Infarction or reperfusion-induced cardiac autophagy: role of microRNAs. *Journal of Holistic Integrative Pharmacy*. 2022;3(4):396-407.

28. Yaghoobi A, Rezaee M, Behnoush AH, Khalaji A, Mafi A, Houjaghan AK, et al. Role of long noncoding RNAs in pathological cardiac remodeling after myocardial infarction: An emerging insight into molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024 Mar;172:116248.

29. Freitas IA de, Lima N de A, Silva Jr GB da, Castro Jr RL de, Patel P, Lima CC de V, et al. Novel biomarkers in the prognosis of patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2020 Nov;39(11):667-72.

30. Akhtar KH, Khan MS, Baron SJ, Zieroth S, Estep J, Burkhoff D, et al. The spectrum of post-myocardial infarction care: From acute ischemia to heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024 Jan

31. Gonzales López, K. M. ., Bernedo-Moreira, D. H. ., Gonzales López, J. N. ., Loayza-Apaza, Y. T. ., Pacompía Quispe, H. F. ., & Papanicolau Denegri, J. N. A. . (2023). Knowledge and attitudes about essential newborn care in women experiencing motherhood for the first time. *Salud, Ciencia Y Tecnología - Serie De Conferencias*, 2, 380. <https://doi.org/10.56294/sctconf2023380>

32. Bernedo-Moreira, D. H. ., Papanicolau Denegri, J. N. A., Loayza-Apaza, Y. T. ., Pacompía Quispe, H. F. ., & Gonzales López, J. N. . (2023). Generational diversity and labor productivity, a pressing problem in Peruvian public institutions. *Salud, Ciencia Y Tecnología - Serie De Conferencias*, 2, 381. <https://doi.org/10.56294/sctconf2023381>

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* César Andrés Vásquez Donet.

*Curación de datos:* María Magdalena Portilla-Linares.

*Análisis formal:* Luis Gonzalo Barrera-Benavides.

*Investigación:* Enzo Renatto Bazualdo-Fiorini.

*Metodología:* Teddy William Saavedra Alvarado.

*Administración del proyecto:* Jorge Valdez-Portilla.

*Recursos:* María Magdalena Portilla-Linares.

*Software:* Jorge Valdez-Portilla.

*Supervisión:* Teddy William Saavedra Alvarado.

*Validación:* Luis Gonzalo Barrera-Benavides.

*Visualización:* Teddy William Saavedra Alvarado.

*Redacción - borrador original:* Teddy William Saavedra Alvarado.

*Redacción - revisión y edición:* César Andrés Vásquez Donet.