

Serie **Cardiología**



Volumen 20, Número 4, marzo 2017

	Página
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas .....	4

**Artículos distinguidos**

<b>A - Efecto protector del valsartán en la resistencia neuronal a la insulina y la inflamación en la diabetes tipo 2</b> <i>Anita Israel, SIIC</i> .....	5
--	---

**Informes seleccionados**

**Reseñas seleccionadas**

<b>1 - Interpretación de la Información Referida a la Eficacia y Seguridad de la Terapia con Estatinas</b> <i>Collins R, Reith C, Peto R y col.</i> <i>Lancet</i> 388(10059):2532-2561, Nov 2016 .....	15
<b>2 - Relación entre la Anemia y la Mortalidad en una Cohorte Nacional de Pacientes con Síndrome Coronario Agudo: Evaluación del UK Myocardial Ischemia National Audit Project Registry</b> <i>Mamas M, Kwok C, Myint P y col.</i> <i>Journal of the American Heart Association</i> 5(11):1-7, Nov 2016 .....	17
<b>3 - Revisión Contemporánea sobre la Fisiopatogenia del Síndrome de Takotsubo: Exceso de Noradrenalina en las Terminales de los Nervios Simpáticos Cardíacos</b> <i>Y-Hassan S, De Palma R</i> <i>International Journal of Cardiology</i> 9(228):528-536, Nov 2016.....	19
<b>4 - Tratamiento Invasivo Precoz frente al no Invasivo en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST: Seguimiento a 15 Años del Estudio Multicéntrico, Prospectivo y Aleatorizado FRISC-II</b> <i>Wallentin L, Lindhagen L, Lagerqvist B y col.</i> <i>Lancet</i> 388(10054):1903-1911, Oct 2016 .....	21
<b>5 - Relación entre la Terapia con Betabloqueantes al Alta y Resultados Clínicos en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo que Atraviesan una Intervención Coronaria Percutánea</b> <i>Li C, Sun Y, Wang D y col.</i> <i>Journal of the American Heart Association</i> 5(11), Nov 2016 .....	22

**Novedades seleccionadas**

<b>6 - Asociación entre la Ubicación del Infarto de Miocardio y la Regurgitación Mitral</b> <i>Mentias A, Raza M, Kapadia S y col.</i> <i>Open Heart</i> 3(2), Nov 2016 .....	24
<b>7 - Eficacia Diferencial de la Reparación Endovascular y Abierta del Aneurisma Aórtico Abdominal</b> <i>Patel R, Swetting M, Powell J, Greenhalgh R</i> <i>Lancet</i> 388(10058):2365-2374, Nov 2016 .....	25
<b>8 - Tratamiento Óptimo de la Estenosis del Tronco de la Coronaria Izquierda</b> <i>Mäkikallio T, Holm N, Christiansen E y col.</i> <i>Lancet</i> 388(10061):2743-2752, Dic 2016 .....	27

Contacto directo .....	29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas.....	30

**Conexiones Temáticas**

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Cardiología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica .....	3, 6
Atención Primaria .....	3
Bioquímica.....	1
Cirugía .....	4, 6-8
Cuidados Intensivos .....	3, 4, 8
Diabetología .....	A, 1
Diagnóstico por Imágenes.....	7, 8
Diagnóstico por Laboratorio .....	1
Emergentología .....	3, 4, 8
Endocrinología y Metabolismo .....	A
Epidemiología.....	1
Farmacología.....	A, 1, 5, 8
Geriatría.....	8
Hematología .....	2, 8
Inmunología.....	A
Medicina Familiar .....	3
Medicina Farmacéutica .....	8
Medicina Interna.....	2-4, 8
Neurología.....	1
Salud Pública.....	1





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colomato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Jorge Daruich, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Díez, Ricardo Druet, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco<sup>†</sup>, Germán Falke, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld<sup>†</sup>, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadasles, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri<sup>†</sup>, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

**SIIC**, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siic.info

**SIIC Brasil:** Oficina Central,  
Director: Dr. Nelson Brassan  
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP  
Oficina Científica San Pablo,  
Directora: Dra. Vera Koch Rua das Mangabeiras 91/81,  
CEP 01233-010

**SIIC Chile:** Oficinas Científicas Santiago,  
Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre  
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)  
Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile,  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

**SIIC Cuba:** Oficina Científica La Habana,  
Directora: Dra. Maritza Puppo  
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,  
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

**SIIC EE.UU.:** Oficina Científica Washington DC,  
Director: Dr. Itzhak Brook  
4431 Albemarle st NW, 20016

**SIIC España:** Oficina Científica Barcelona,  
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintró  
Pi i Margall 19, 08024

**SIIC Francia:** Oficina Científica París,  
Director: Dr. Juan Carlos Chachques  
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital  
Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.  
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos  
que en esta publicación se editan expresan la opinión  
de sus firmantes o de los autores que han redactado  
los artículos originales. En virtud de que este material  
ha sido intelectualmente compuesto por sus autores  
exclusivamente, los editores y patrocinantes no son  
responsables por la exactitud, precisión y vigencia científica  
de la información, opiniones y conclusiones expresadas en  
su contenido. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados  
y Temas Maestros son marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por la Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la  
reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC).



Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

# Cardiología

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

### Dirección Científica

Juan Gagliardi

### Comité de expertos

Harry Acquatella, Carlos Akel, Ricardo Ananía, Juan Aranda, Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Enrique Asín Cardiel, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Alberto Binia, Bernardo Boskis, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Christian Cabrol, M. F. de Camargo, Maranhao Alain Carpentier, Rodolfo Castro, Mario Cerqueira Gomes, Juan Carlos Chachques, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Fernando de la Serna, Horacio Di Nunzio, Julio d'Oliveira, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis de la Fuente, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Modesto García Moll, Mario García Palmieri, Enrique Garcilazo, Luis Girotti, Carlos Gómez Durán Lafleur, Liliana Grinfeld<sup>†</sup>, Jean-Lion Guernonprez, Armenio Guimaraes, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithualde, Emilio Kabela González, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lázzari, Eduardo Lecannelier, Franzoy Rafael Leite Luna, Vicente López Meriño, José Luis López Sendón, Alberto Lorenzatti, Rubens Maciel, Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Rodolfo Neirotti, Carlos Nijensohn<sup>†</sup>, Fernando Otero, Miguel Oscar Payaslián, Ricardo Pérez de la Hoz, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel Pileggi, Daniel Piskorz, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Daniel Rigou, Gregorio Róbago Pardo, Alberto Rodríguez Coronel, Eduardo Alberto Sampó, Ricardo Sarmiento, Edgardo Schapachnik, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Bernardo Tovar Gómez, Ernesto Weinschelbaum, Ezequiel José Zaidel.

### Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review  
Acta Cardiológica Sinica  
Agencia Sistema de Noticias  
Científicas (aSNC-SIIC)  
American Heart Association (AHA)  
American Heart Journal  
American Journal of Cardiology  
American Journal  
of Cardiovascular Drugs  
American Journal  
of Hypertension  
American Journal of Medicine  
American Journal of Respiratory  
and Critical Care Medicine  
American Journal of the Medical  
Sciences  
American Society of Nuclear  
Cardiology Newsletter  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Annals of Surgery  
Annals of Thoracic Surgery  
Archives des Maladies du Coeur  
et des Vaisseaux  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Archivos de Cardiología  
de México  
Arquivos Brasileiros  
de Cardiologia  
Arquivos Brasileiros de  
Endocrinologia e Metabologia  
Arteriosclerosis, Thrombosis  
and Vascular Biology  
Arteriosclerosis, Thrombosis,  
and Vascular Biology  
Atherosclerosis  
Atherosclerosis Supplements  
BMC Cardiovascular Disorders  
British Heart Journal  
British Journal of Clinical  
Pharmacology  
British Journal of Hospital Medicine  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Cardiology  
Canadian Journal of Physiology  
and Pharmacology

Canadian Medical Association  
Journal (CMAJ)  
Cardiology in Review  
Cardiovascular Drug Reviews  
Chest  
Circulation  
Circulation Research  
Clinical Cardiology  
of Cardiovascular Investigation  
Coronary Artery Disease  
Critical Care Medicine  
Current Journal Review  
Current Opinion in Cardiology  
Diabetes Research and Clinical  
Practice  
Drugs  
European Heart Journal  
European Journal  
of Cardio-Thoracic Surgery  
European Journal of Heart Failure  
European Journal of Vascular  
and Endovascular Surgery  
Gaceta Médica de México  
Heart  
Heart and Lung  
Hypertension  
Hypertension Research  
Indian Heart Journal  
Interactive Cardiovascular  
and Thoracic Surgery  
International Journal of Cardiology  
International Journal of Clinical  
Practice  
Italian Heart Journal  
Japanese Heart Journal  
Jornal Vasculiar Brasileiro  
Journal of Cardiac Surgery  
Journal of Cardiovascular Magnetic  
Resonance  
Journal of Cardiovascular  
Pharmacology and Therapeutics  
Journal of Clinical Hypertension  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Endovascular Therapy  
Journal of Human Hypertension  
Journal of Hypertension  
Journal of Internal Medicine

Journal of Invasive Cardiology  
Journal of Nuclear Cardiology  
Journal of Thoracic  
and Cardiovascular Surgery  
Journal of Vascular Surgery  
Journal of the American College  
of Cardiology (JACC)  
Journal of the American Medical  
Association (JAMA)  
Journal of the American Society  
of Echocardiography  
Journal of the Hong Kong College  
of Cardiology  
Journal of the Royal Society  
of Medicine (JRSM)  
Lipids  
Mayo Clinical Proceedings  
Medicina (Buenos Aires)  
Medicina Clínica  
Mediterranean Journal of Pacing  
and Electrophysiology  
New England Journal of Medicine  
(NEJM)  
Polish Heart Journal  
Postgraduate Medical Journal  
Progress in Cardiovascular  
Diseases  
QJM: An International Journal  
of Medicine  
Revista Argentina de Cardiología  
Revista Chilena de Cardiología  
Revista de la Federación Argentina  
de Cardiología  
Revista Española de Cardiología  
Salud(i)Ciencia  
Stroke  
The Lancet  
Thorax  
Thrombosis Journal  
Thrombosis Research  
Tohoku Journal of Experimental  
Medicine  
Trabajos Distinguidos Cirugía  
Trabajos Distinguidos Clínica Médica  
Trabajos Distinguidos Factores  
de Riesgo  
Trabajos Distinguidos Pediatría

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A - Efecto protector del valsartán en la resistencia neuronal a la insulina y la inflamación en la diabetes tipo 2

### *Protective effect of valsartan in neuronal insulin resistance and inflammation in type 2 diabetes*

Anita Israel  
Farmacéutica, Jefa del Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia,  
Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

Mariella Pastorello, Farmacéutica, Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad  
de Farmacia, Universidad Central de Venezuela

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Primera edición, www.siicsalud.com: xx/x/xxxx

Enviar correspondencia a: Anita Israel,  
Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de  
Farmacia, Universidad Central de Venezuela,  
1060, Caracas, Venezuela  
astern\_88@yahoo.com

+ Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias  
profesionales de las autoras.

#### Resumen

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) se asocia con alteraciones de los mecanismos contrarreguladores ejercidos por la insulina a nivel del sistema nervioso central (SNC). Existe información de que los receptores de insulina y AT1 de la angiotensina II están colocalizados en el hipotálamo, lo que sugiere la interacción de estos dos péptidos en el SNC. En la periferia, la angiotensina II promueve estrés oxidativo, resistencia a la insulina y nefropatía diabética; sin embargo, poco se sabe acerca de si los efectos deletéreos se manifiestan a nivel del SNC en la DBT2. Por ello, evaluamos el efecto de la angiotensina II sobre las acciones de la insulina central en ratas controles y con diabetes inducida por estreptozotocina. Igualmente, se estudió el posible efecto protector central y antiinflamatorio sistémico del valsartán. **Materiales y métodos:** El estado inflamatorio sistémico se evaluó mediante el análisis multiplex de microesferas. La resistencia neuronal a la insulina se determinó mediante la cuantificación de la glucemia en ratas tratadas en forma intracerebroventricular (ICV) con angiotensina II, con insulina o con ambas, pretratadas o no con valsartán. **Resultados:** Se demuestra que la insulina ICV ejerce un efecto hipoglucemiante, cuya magnitud es menor en condiciones diabéticas. La angiotensina II central antagonizó los efectos hipoglucemiantes de la insulina ICV. El valsartán previno la resistencia neuronal a la insulina, bloqueó las acciones de la angiotensina II ICV y redujo los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias. **Conclusiones:** Los resultados demuestran que existe resistencia neuronal a la insulina y un estado proinflamatorio sistémico en la DBT2 experimental, los cuales son evitados parcialmente por el valsartán.

**Palabras clave:** angiotensina, diabetes, hipotálamo, inflamación, insulina, resistencia neuronal, valsartán

#### Abstract

**Introduction:** Diabetes mellitus type 2 (DBT2) is associated with alterations of counter-regulatory mechanisms exerted by insulin in the central nervous system. There is evidence that insulin receptor and AT1 angiotensin-II receptor are co-localized in the hypothalamus, suggesting an interaction of these two peptides in the central nervous system. On the periphery, angiotensin-II promotes oxidative stress, insulin resistance and the development of diabetic nephropathy; however, little is known whether the deleterious effects are manifested at central nervous system in DBT2. Therefore, we evaluated the effect of angiotensin-II on central insulin actions in control and streptozotocin-induced diabetic rats. Similarly, the possible central protective effect and systemic anti-inflammatory action of valsartan was studied. **Materials and methods:** The systemic inflammatory status was assessed by multiplex bead analysis. Neuronal insulin resistance was determined by quantification of glycemia in rats after intracerebroventricularly (ICV) administration of angiotensin-II and/or insulin, pretreated or not with valsartan. **Results:** It is shown that ICV administration of insulin exerts a hypoglycemic effect, whose magnitude is lower in diabetic conditions. Meanwhile central administration of angiotensin-II antagonized the hypoglycemic effects of insulin-ICV. Valsartan prevented neuronal insulin resistance, blocked the action of angiotensin-II-ICV and reduced circulating levels of pro-inflammatory cytokines. **Conclusions:** The results show that there is neuronal insulin resistance and systemic pro-inflammatory state in the experimental DBT2, which are partially prevented by chronic treatment with valsartan.

**Key words:** angiotensin, diabetes, hypothalamus, inflammation, insulin, neuronal resistance, valsartan

#### Introducción

La diabetes mellitus (DBT) es el trastorno metabólico que genera mayor discapacidad y mortalidad, especialmente en los adultos y adultos mayores; la diabetes melli-

tus tipo 2 (DBT2), no dependiente de la insulina, es el tipo de diabetes presente en aproximadamente el 90% de los casos informados.<sup>1</sup> La DBT2 cursa con resistencia a la insulina en los tejidos blanco y disfunción de las células beta

del páncreas.<sup>2</sup> La combinación de factores genéticos y el estilo de vida pueden inducir un paulatino y sostenido incremento de los niveles de glucosa en sangre, con el consecuente incremento compensatorio en la secreción de insulina, para aumentar la captación de ésta en el tejido muscular, adiposo y hepático y normalizar la glucemia.<sup>3</sup>

La inflamación subclínica crónica parece ser un importante factor fisiopatogénico en la resistencia a la insulina.<sup>4</sup> Numerosos estudios demuestran que los reactantes de fase aguda aumentan antes de la manifestación clínica de la diabetes, especialmente la interleuquina 6 (IL-6), la IL-1, la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), el fibrinógeno, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la proteína C-reactiva (PCR), el péptido amiloide sérico A, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y la resistina.<sup>5</sup> La resistencia a la insulina está altamente relacionada con la liberación de citoquinas proinflamatorias (tanto desde el tejido adiposo, como de macrófagos activados) y adipoquinas, principalmente la IL-6 y el TNF-alfa, las cuales inducen cambios sobre las proteínas de señalización de la insulina, que además de interferir con el metabolismo y almacenamiento de la glucosa, incrementan la síntesis hepática de PCR, aumentan la producción de lipoproteínas de muy baja densidad y alteran el metabolismo de otras lipoproteínas, causando el característico estado dislipidémico.<sup>4,6,7</sup> El proceso inflamatorio no sólo afecta la señalización de la insulina, sino que promueve la aparición de las complicaciones macrovasculares y microvasculares observadas en la DBT2.<sup>8</sup>

El sistema nervioso central (SNC) también parece desempeñar un papel importante en la DBT2, dada su influencia en el mantenimiento del equilibrio energético del organismo. La información científica indica que el hipotálamo, específicamente el núcleo arcuato, actúa como órgano receptor, integrador y transmisor de las señales relacionadas con el estado energético del organismo, desde y hacia la periferia y dentro del SNC.<sup>9-11</sup> Lam y colaboradores<sup>12</sup> han propuesto que un rápido y sostenido incremento en la ingesta calórica activa concomitantemente con señales anabólicas, a nivel periférico, y catabólicas (reguladoras), a nivel central, y encontraron que bajo condiciones de abundancia calórica prolongada se inicia un proceso de "resistencia" hipotalámica a las múltiples señales de saciedad tanto adipocíticas como nutricionales. Estas observaciones han redireccionado el interés científico hacia el estudio de la participación del SNC en la génesis o progresión de los trastornos metabólicos. En efecto, los hallazgos experimentales demuestran que la desregulación hipotalámica parece participar en la aparición de DBT2 en roedores. Así, el uso de agentes insulinoimiméticos a nivel hipotalámico disminuye la liberación de glucosa hepática, mientras que el uso de un antagonista del canal de K<sup>+</sup> activado por ATP (K<sub>ATP</sub>) administrado en el tercer ventrículo, es capaz de revertir el efecto de la hiperinsulinemia sobre la producción de glucosa.<sup>13</sup> Por otra parte, el aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal induce un incremento descontrolado del estrés, el cual se asocia con una desregulación del metabolismo de la glucosa a nivel periférico.<sup>14</sup> Se ha observado que muchas proteínas presentes en el páncreas se expresan a nivel hipotalámico, tales como el canal de K<sub>ATP</sub>, la malonil-CoA, la glucoquinasa y la AMP quinasa, generando un sistema hipotalámico integrado que permite detectar el estado nutricional sistémico e inhibir las acciones de la insulina sobre la gluconeogénesis hepática. La desorganización del gen del receptor de insulina neuronal en ratones avala esta posibilidad.<sup>15</sup>

La insulina ejerce efectos metabólicos, neurotróficos, neuromoduladores y neuroendocrinos en el tejido nervioso,<sup>16</sup> y tiene un papel crucial en la homeostasis energética. Los niveles centrales de insulina dependen de que sus niveles séricos atraviesen la barrera hematoencefálica.<sup>17,18</sup> Los efectos metabólicos mediados por la insulina central tienen lugar a nivel del núcleo arcuato, a través del cual modula la conducta alimentaria tanto a corto como a largo plazo,<sup>9,19,20</sup> el flujo autonómico<sup>21</sup> y la producción de glucosa hepática.<sup>13</sup>

El papel de la insulina central fue demostrado en experimentos en los que la administración intracerebroventricular (ICV) de insulina inhibía la ingesta de alimentos e inducía pérdida de peso en primates.<sup>18</sup> Posteriormente se demostró en roedores deficientes de insulina que son hiperfágicos, y esta conducta puede ser revertida luego de la administración central de insulina.<sup>19,22</sup> Las acciones centrales de la insulina también incluyen cambios en la liberación de glucosa hepática. Efectivamente, se demostró que la infusión ICV de insulina, así como de Cpd1 (un insulinoimimético), disminuyó la liberación de glucosa hepática (alrededor de 40%), con niveles basales de insulina periférica relativamente constantes;<sup>13</sup> mientras que la infusión de inhibidores del canal de K<sub>ATP</sub> dentro del núcleo arcuato bloqueó completamente la reducción de la producción de glucosa hepática, inducida tanto por la insulina central como por la administración periférica de lípidos.<sup>12</sup>

Si las acciones ejercidas por la insulina a nivel central son claves en el mantenimiento de la homeostasis energética, entonces las alteraciones en este sistema deben estar relacionadas con trastornos metabólicos, y viceversa. En efecto, se ha demostrado una importante asociación entre los cambios en la señalización de la insulina central, la obesidad y la DBT2. En perros, la obesidad inducida por dietas altas en grasa se ha asociado con una reducción en el transporte de insulina en el cerebro.<sup>23</sup> Por otra parte, ratones con una alteración neuronal específica del gen que codifica para el receptor de la insulina presentan obesidad sensible a la dieta, acompañada de un incremento en los niveles plasmáticos de leptina y de una ligera resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia.<sup>24</sup> Estos y otros hallazgos han puesto en evidencia el importante papel que juega la insulina central sobre el equilibrio energético sistémico, y bien sea en la etiología o en la progresión, participa en la fisiopatología de la DBT2.

Se ha indicado que la angiotensina II (AngII) se asocia con la aparición de DBT2. Así, estudios con células y en modelos con animales demuestran que la AngII es capaz de modular negativamente las acciones periféricas mediadas por la insulina a múltiples niveles de su cascada de señalización.<sup>25</sup> Se ha observado que la infusión ICV de AngII induce resistencia a la insulina en ratas,<sup>26,27</sup> y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> de angiotensina II mejoran la sensibilidad a la insulina,<sup>28,29</sup> por lo que la sobrereactividad del sistema renina-angiotensina (SRA) registrada en las enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, estaría, de hecho, participando en el inicio de la resistencia a la insulina en estos pacientes. Aún más, se ha observado que el uso de IECA y de antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> reducen el daño tisular que se observa en pacientes con DBT2 (hiperplasia de la neointima, neuropatías), tanto en modelos con animales como en seres humanos.<sup>30</sup>

Aun cuando la información avala la participación del SRA en la resistencia a la insulina, e indica que en tejidos

periféricos la Angll interfiere con la señalización de la insulina, poco se sabe acerca del efecto de la Angll sobre la señalización de la insulina en el SNC, ni se conoce si sus acciones centrales pueden alterar la sensibilidad a la insulina en el tejido nervioso. En apoyo a una posible interacción local entre Angll e insulina, existen estudios autoradiográficos y por hibridación *in situ* en los que se demuestra la existencia de receptores de insulina y de Angll colocalizados en el hipotálamo, específicamente en el núcleo arcuato.<sup>31,32</sup>

Por lo anterior, se procedió a evaluar la posible interacción entre la Angll y la insulina en el SNC. De igual manera, se estudió el posible efecto protector del tratamiento crónico con valsartán, un antagonista selectivo de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II sobre la resistencia neuronal a la insulina y el estado inflamatorio sistémico en un modelo experimental de DBT2.

## Materiales y métodos

### Animales de experimentación

Se emplearon ratas macho de la cepa *Sprague-Dawley*, de 100 a 130 g de peso corporal, procedentes del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Los animales fueron mantenidos en un ambiente de luz controlada, con períodos alternos de 12 horas de luz y oscuridad, permitiéndoseles libre acceso al agua y al alimento.

Los experimentos fueron realizados siguiendo las buenas prácticas para el manejo de animales de laboratorio (NIH Guide, 1996) y contaron con la aprobación del Comité de Ética y Bioterio de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela.

### Modelo experimental de DBT2

El modelo de DBT2 experimental fue caracterizado y estandarizado en nuestro laboratorio previamente,<sup>33</sup> siguiendo el modelo propuesto por Srinivasan y colegas,<sup>34</sup> mediante la combinación de la alimentación crónica con una dieta rica en grasas saturadas y la administración de una dosis baja de estreptozotocina (35 mg/kg). Este modelo experimental cumple con las principales características fenotípicas de la DBT2: hiperglucemia, dislipidemia, poliuria, resistencia a la insulina, inflamación de bajo grado y daño parcial en las células beta pancreáticas. En la Tabla 1 se muestran los datos que avalan el modelo experimental.

**Tabla 1.** Valores de marcadores sanguíneos (obtenidos en ayunas).

Parámetro	Control	DBT2	
Triacilglicéridos (mg/dl)	105.7 ± 7.32	260.3 ± 25.4	**
Colesterol total (mg/dl)	62.3 ± 5.4	93.2 ± 3.4	**
Glucemia (mg/dl)	112.6 ± 15.7	399.5 ± 36.8	***
Insulina (ng/ml)	5.8 ± 0.45	4.06 ± 0.356	*

n = 8-10 por grupo.

Los animales fueron divididos en cuatro grupos experimentales: grupo 1, control; grupo 2, control más valsartán (60 mg/kg, p.o., 10 semanas); grupo 3, ratas con DBT, y grupo 4, ratas con DBT tratadas con valsartán (60 mg/kg, p.o. 10 semanas). Durante 10 semanas los animales recibieron una dieta rica en grasa (DRG) que consistía de una mezcla de Ratarina® (Protinal) (compuesta por un 25% de proteínas, 41% de carbohidratos y 5% de lípidos) con manteca de cerdo (que contiene aproximadamente 1% de colesterol, 40% de ácidos grasos saturados, 44% de

ácidos grasos monoinsaturados y 15% de ácidos grasos poliinsaturados), más un suplemento del 5% con manteca de cerdo administrado por vía oral. En la semana número 8, los animales fueron tratados con una dosis baja de estreptozotocina (35 mg/kg) (Sigma Chemical Co, St. Louis, EE.UU.).

### Prueba de tolerancia oral a la glucosa

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) ha sido ampliamente utilizada en la práctica médica para la evaluación de la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y el diagnóstico de DBT2; esta prueba mimetiza la dinámica natural de la homeostasis de la glucosa y la insulina, por lo cual refleja la eficiencia con la que el organismo asimila la glucosa después de una carga oral. Se realizó la PTOG al finalizar el período de inducción de la DBT en todos los grupos experimentales. A los animales les fue restringido el acceso al alimento la noche anterior a la recolección de la muestra (12 a 14 h de ayuno). El día del experimento, los animales recibieron una dosis oral de 1.5 g/kg de peso corporal de glucosa mediante alimentación forzada (*gavage*). La muestra de sangre fue recolectada de la parte terminal de la cola, antes de la administración de la glucosa y 30, 60, 90 y 120 minutos después. La sangre fue centrifugada a 10 000 rpm durante diez minutos, y el plasma obtenido en fresco se utilizó para los diferentes ensayos. La glucosa sanguínea se determinó por el método de glucosa oxidasa, empleando un *kit* comercial (Stanbio Laboratory®). Los resultados fueron expresados en mg/dl. La insulina sérica fue determinada mediante un inmunoensayo utilizando *kit* de ELISA (Rat Insulin ELISA Kit, Shibayagi®), y los resultados se expresaron en  $\mu$ UI/ml.

Además, con el fin de evaluar el estado de resistencia sistémica a la insulina, se determinó el índice de sensibilidad a la insulina (ISI) en los animales de estudio, utilizando la ecuación matemática desarrollada por Matsuda y DeFronzo<sup>35</sup> a partir de la PTOG, definida como:

$$ISI = 10\,000 / \sqrt{G_0 \times I_0 \times G_{media} \times I_{media}}$$

Donde G e I, representan la concentración de glucosa (mg/dl) e insulina ( $\mu$ UI/ml), respectivamente, el subíndice 0, en ayunas, y *media*, la concentración promedio obtenida de todas las mediciones realizadas. A menor índice, menor sensibilidad y, por ende, mayor resistencia a la insulina.

### Canulación ICV

A los animales de experimentación se les implantó una cánula en el ventrículo lateral izquierdo bajo anestesia con pentobarbital sódico (40 mg/kg, intraperitoneal), 1 mm caudal a la sutura coronal y a 1.5 mm lateral a la sutura sagital del cráneo, mediante la ayuda de un aparato estereotáxico (David Kopf Instruments). La cánula se fijó al cráneo con cemento acrílico de secado rápido. Pasadas 72 horas del período de recuperación posoperatorio, los animales se mantuvieron en ayunas durante 12 a 16 horas antes de recibir el tratamiento ICV con Angll, insulina o Angll más insulina. La inyección ICV se realizó con una inyectora Hamilton acondicionada con un tope para asegurar la penetración de la aguja a la misma profundidad de la cánula. La validez de la canulación ICV se confirmó *post mortem*, con la inyección, previo a la decapitación, de una solución de colorante (*fastgreen* 5 $\mu$ l), considerándose válidos aquellos cuya distribución del colorante se observó en los ventrículos laterales, tercero y cuarto.

### Determinación de citoquinas proinflamatorias circulantes

Los niveles plasmáticos de diferentes citoquinas en los animales de estudio se evaluaron mediante el análisis multiplex de microesferas (Bio-Plex Pro Assays Cytokine, Chemokine and Growth Factors, BIORAD). Este ensayo emplea el método inmunoenzimático de sándwich estándar, usando placas de 96 pozos para la captura de anticuerpos que están acoplados a esferas fluorescentes marcadas individualmente, lo que permite la detección y cuantificación simultánea de 27 diferentes proteínas en una misma muestra. Así, se determinaron las concentraciones circulantes de IL-1alfa/beta, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, eotaxina, factor de crecimiento básico de fibroblastos, FGF-g; G-CSF, GM-CSF; interferón gamma (INF-gamma), IP-10/CXCL10, MCP-1, proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa/beta (MIP-1a/b), factor de crecimiento derivado de las plaquetas, RANTES, TNF-alfa y factor de crecimiento del endotelio vascular. La concentración de los analitos se expresó como pg/ml.

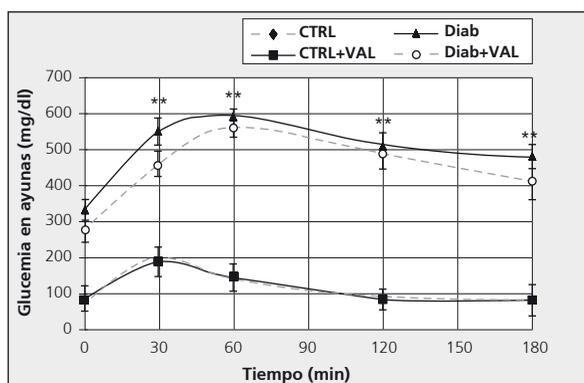
### Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM). La significación de los resultados fue establecida mediante el análisis de varianza de una vía (ANOVA) y la prueba de Bonferroni. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. El análisis de los resultados y la elaboración de los gráficos se realizaron empleando el programa Graph Pad Prism versión 5.1.

### Resultados

#### Tolerancia a la glucosa

Para evaluar el estado de tolerancia a la glucosa, se comparó el área bajo la curva de los resultados obtenidos mediante la PTOG realizada a los animales en estudio. Los resultados muestran claramente el establecimiento de la DBT en el grupo de animales tratados con DRG más estreptozotocina (en ayunas:  $275 \pm 16$  mg/dl; a los 60 minutos de la poscarga:  $590 \pm 31$  mg/dl, y a los 120 minutos de la poscarga:  $455 \pm 29$  mg/dl), los cuales sólo después de tres horas de recibir la carga oral de glucosa lograron alcanzar valores de glucemia cercanos a los niveles basales, mientras que en los animales del grupo control se observó una normalización de la glucemia a las dos horas posteriores de la carga de glucosa. El tratamiento con valsartán en los animales de control no alteró



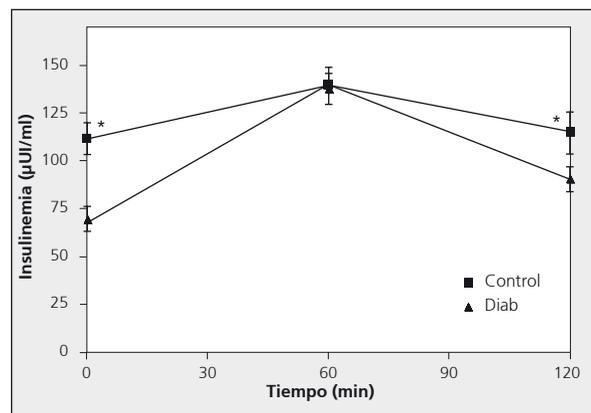
**Figura 1.** Prueba de tolerancia oral a la glucosa. Ratas alimentadas con dieta estándar (control) y DAG + ETZ (Diab), tratadas o no crónicamente con valsartán (Val) recibieron una carga oral de 1.5 g/kg de glucosa y la glucemia fue monitorizada durante tres horas. \*\* $p < 0.01$  en comparación con el control ( $n = 8-10$  por grupo).

la curva de la prueba de tolerancia a la glucosa, mientras que la redujo significativamente en el grupo de DBT (Figura 1 y Tabla 2). En la Figura 2 se muestran los niveles de insulina plasmática en ratas alimentadas con dieta estándar (control) y diabéticas (DRG más estreptozotocina) obtenidos durante la PTOG; se observa que los valores de insulina a los 0 y 120 minutos son significativamente menores en las ratas diabéticas, en comparación con los controles, mientras que los valores se igualan en ambos grupos a los 60 minutos. El cálculo del ISI demuestra que este parámetro en el grupo control fue mayor que en los animales diabéticos (control = 0.875 vs. diabético = 0.34).

**Tabla 2.** Área bajo la curva de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Grupo	ABC	p	
		(vs. Control)	(vs. Diab)
Control	23 475 $\pm$ 3567	(vs. Control)	(vs. Diab)
Control + Val	22 950 $\pm$ 3896	> 0.05	-
Diabética	89 865 $\pm$ 4340**	< 0.001	-
Diabética + Val	76 250 $\pm$ 3733**	< 0.001	< 0.05

$n = 8-10$  por grupo.



**Figura 2.** Niveles de insulina plasmática en ratas alimentadas con dieta estándar (control) y diabéticas (DAG + ETZ) obtenidos durante la PTOG.

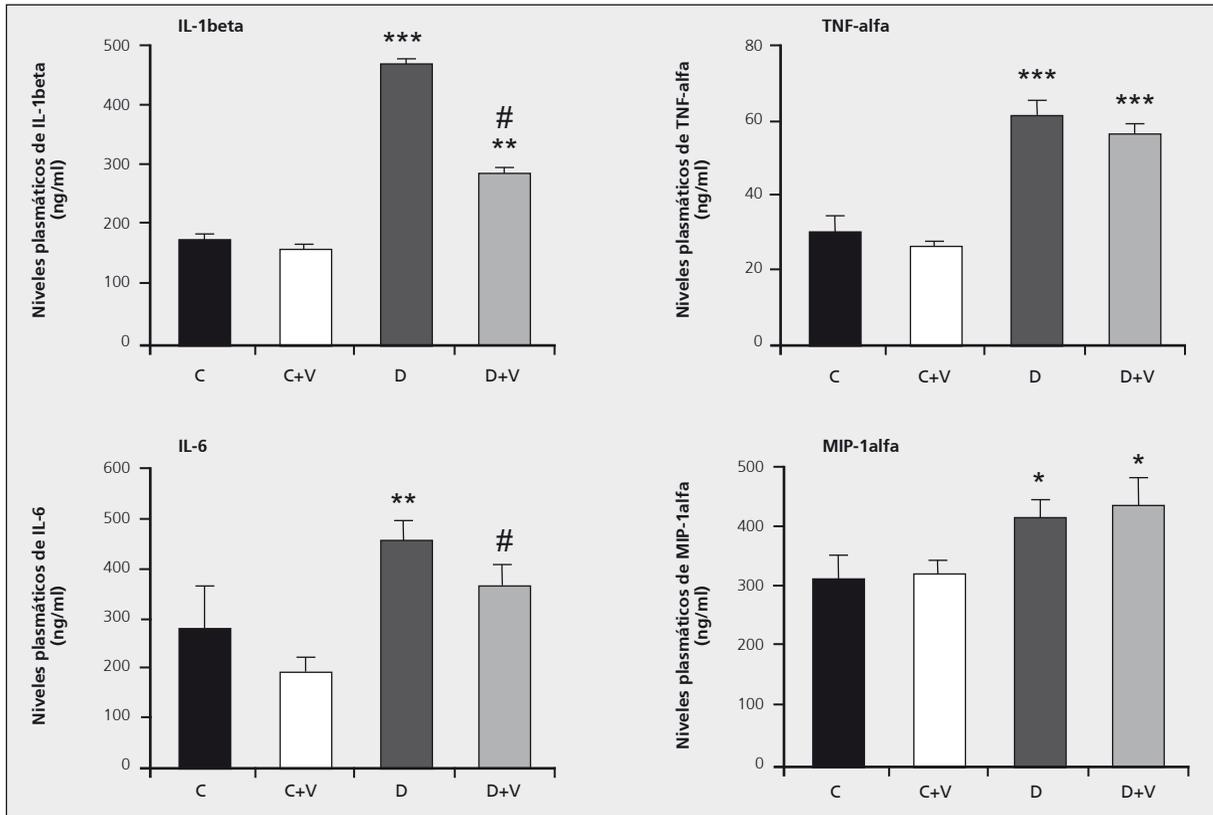
\* $p < 0.05$ ; C vs. Diab ( $n = 8$ ).

#### Evaluación del estado inflamatorio sistémico

La determinación fluorométrica de los niveles de citoquinas inflamatorias en el plasma de los animales en estudio permitió cuantificar niveles basales de 27 citoquinas y factores de crecimiento plasmático, de los cuales sólo se observó un incremento significativo en los niveles de IL-1beta, IL-6, TNF-alfa y MIP-1alfa en las ratas diabéticas. El tratamiento crónico con valsartán no alteró el incremento de los valores de TNF-alfa y MIP-1alfa pero evitó parcialmente el aumento de los niveles de IL-6 e IL-1beta en los animales diabéticos (Figura 3).

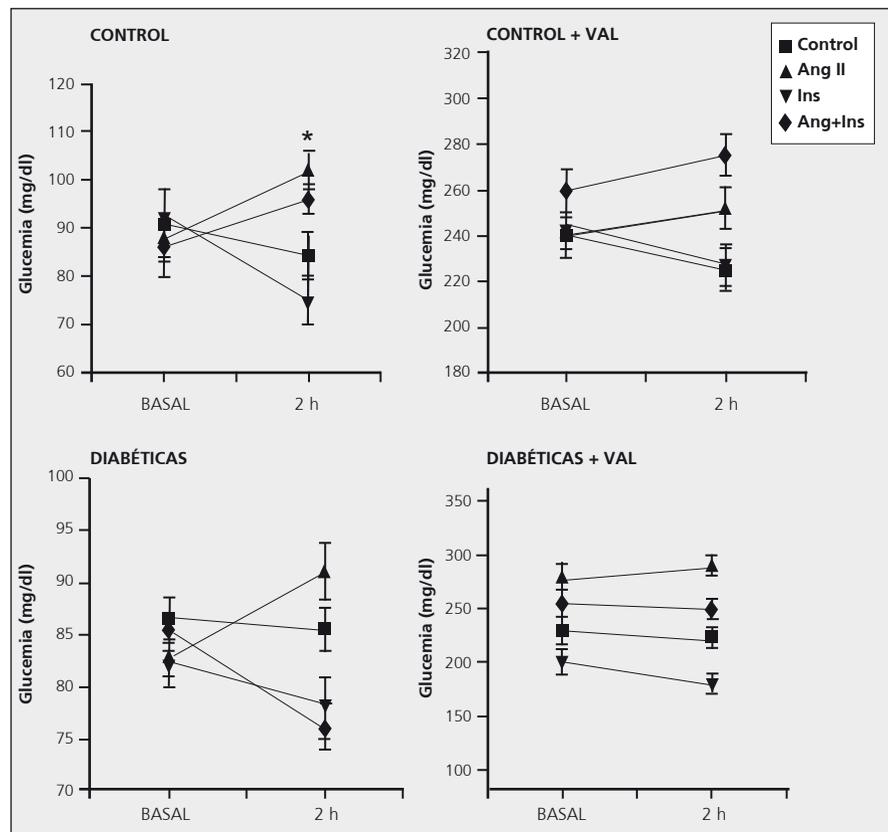
#### Efecto de la insulina y la AngII ICV sobre la glucemia en ratas diabéticas, tratadas o no con valsartán crónicamente

Se determinó la concentración de glucosa en sangre de todos los animales en estudio, antes de la administración ICV de insulina, AngII o AngII más insulina, y dos horas después. En los animales de control, la administración ICV de insulina redujo significativamente los niveles de glucosa sanguínea en un  $21.26\% \pm 4.2\%$ , mientras que la AngII os incrementó en un  $13.6\% \pm 3.6\%$ . El pretratamiento



**Figura 3.** Niveles plasmáticos de diferentes citoquinas proinflamatorias. Niveles plasmáticos de IL-1beta, IL-6, TNF-alfa y MIP-1alfa en ratas control (C), control + valsartán (C+V), diabéticas (D) y diabéticas + valsartán (D+V) cuantificados fluorométricamente a través de Bio-plex®. \*p < 0.05; \*\*p < 0.001; \*\*\*p < 0.0001 con respecto al grupo control. #p < 0.05 con respecto al grupo de diabetes sin valsartán (n = 6 por grupo).

to con AngII no sólo abolió completamente el efecto hipoglucemiante de la insulina, sino que indujo un incremento del  $10.5\% \pm 2.3\%$  de la glucemia a las dos horas (Figuras 4 y 5, primer panel). En los animales de control tratados crónicamente con valsartán se mantuvo el efecto hipoglucemiante de la insulina, de manera similar al grupo control ( $14.8\% \pm 5.3\%$ ); sin embargo, se bloqueó el incremento de la glucemia inducido por la AngII en un  $51.98\%$  ( $6.53\% \pm 2.8\%$ ) y se revirtió el efecto hiperglucemiante observado en los animales controles que recibieron AngII e insulina (Figuras 4 y 5, segundo panel). En las ratas diabéticas, la administración central de insulina no fue capaz de inducir una disminución significativa de los niveles de glucosa sanguínea, e igualmente se observó una reducción significativa en el efecto hiperglucemiante inducido por la AngII (Figuras 4 y 5,



**Figura 4.** Efecto de la administración central de angiotensina-II e Insulina en ratas diabéticas. Se administró angiotensina-II (AngII) (5 nmol/5 µl), insulina (Ins) (3 mUI/5 µl) y angiotensina II + insulina (Ang+Ins), en ratas controles, diabéticas, control + valsartán y diabéticas + valsartán. \*p < 0.05 en comparación con su propio basal (n = 8-10 por grupo).

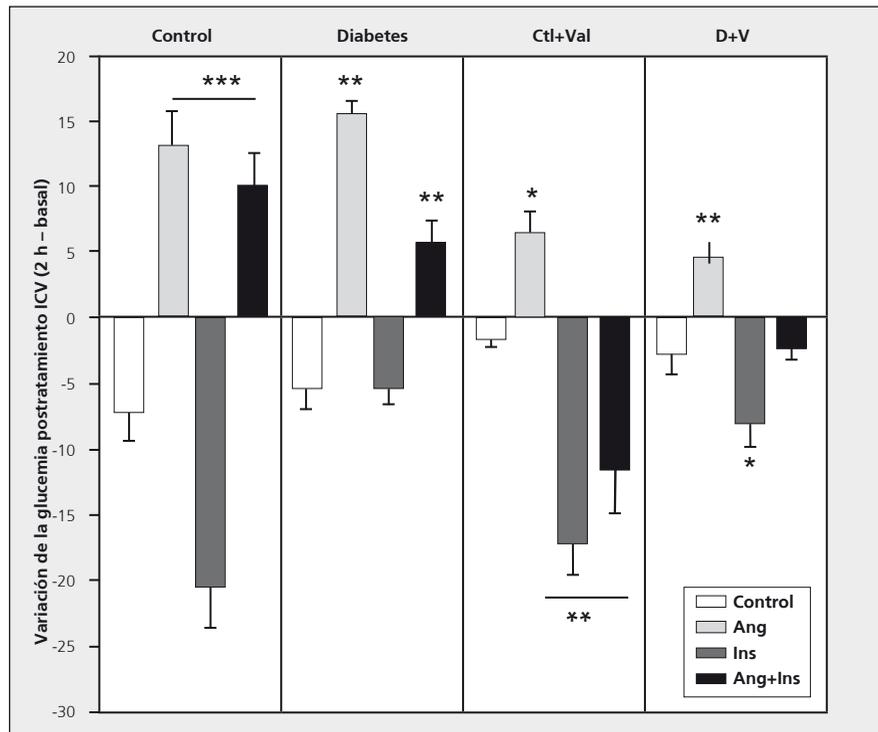
tercer panel). Finalmente, en los animales diabéticos que recibieron valsartán en forma crónica, se recuperó el efecto hipoglucemiante de la insulina en un 44% y se bloqueó el incremento de la glucemia inducido por el tratamiento combinado con AngII e insulina (Figuras 4 y 5, cuarto panel).

## Discusión

La DBT2 es una enfermedad compleja y multifactorial, en la que, a pesar de la intensa investigación que se ha realizado, aún persisten numerosas incógnitas acerca de los mecanismos patogénicos que participan en su aparición. Entre los aspectos de la DBT2 menos abordados se encuentra la posible interacción entre la insulina y el SRA cerebral en la génesis y progresión de la enfermedad. Por ello, en el presente estudio se evaluó el efecto del tratamiento crónico con valsartán sobre la resistencia periférica y neuronal a la insulina, así como el estado inflamatorio sistémico de los animales diabéticos.

La PTOG podría ser considerada como la prueba más cercana al enfoque fisiológico de la glucosa, mimetizando la ruta natural de entrada al organismo (vía oral) de los carbohidratos. La glucosa administrada es absorbida a través del intestino delgado, ingresa en la circulación esplácnica y luego en la circulación sistémica. Este proceso, además de estimular directamente la liberación de insulina, también estimula la liberación de incretinas, las cuales, a su vez, incrementan la sensibilidad del páncreas a la glucosa, facilitando la liberación de insulina. Si bien muchos factores neuroendocrinos afectan el manejo de la glucosa por el organismo, la PTOG refleja indirectamente la eficiencia con la que el organismo asimila este nutriente después de su carga oral. Mediante esta prueba pudimos observar un rápido incremento en los niveles plasmáticos de glucosa en los animales de control, los cuales regresaron a sus niveles basales aproximadamente dos horas después de la carga oral de glucosa, mientras que en los animales diabéticos experimentales esta segunda fase fue de lenta normalización, alcanzando sus niveles basales (precarga de glucosa) tres horas después. Estos resultados se correlacionan con una disminución en la sensibilidad a la insulina general observada en las ratas diabéticas, que fue determinada matemáticamente por medio de la ecuación propuesta por Matsuda y colaboradores,<sup>35</sup> que permite establecer un índice de sensibilidad periférica a la insulina, y que demostró estar altamente correlacionado con el pinzamiento euglucémico-hiperinsulinémico, empleado con éxito tanto en seres humanos<sup>36,37</sup> como en animales.<sup>38,39</sup>

En las ratas diabéticas, el tratamiento crónico con valsartán produjo una disminución significativa del área bajo la



**Figura 5.** Cambio porcentual en la concentración de glucosa sanguínea luego de la administración ICV de solución salina (Control), angiotensina II (AngII), insulina (Ins) o angiotensina II más Insulina (Ang+Ins) (delta = glucemia 2 h - glucemia basal). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  y \*\*\* $p < 0.001$  en comparación con su respectivo grupo control ( $n = 8-10$  por grupo).

curva de la PTOG, la cual resultó ser un 15% menor que la obtenida para las ratas diabéticas no tratadas, lo que sugiere un efecto protector del valsartán. Este efecto, así como el de otros antagonistas  $AT_1$ , ha sido ampliamente estudiado. Numerosas investigaciones epidemiológicas han puesto en evidencia la disminución de la incidencia de DBT2 en pacientes hipertensos tratados con IECA y antagonistas del receptor  $AT_1$ .<sup>28,29,40,41</sup> Varios mecanismos subyacen al efecto de la AngII sobre la resistencia periférica a la insulina: primero, disminuye el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético;<sup>42</sup> segundo, interfiere con la señalización de la insulina en el músculo esquelético y el músculo liso vascular, disminuyendo la captación de glucosa por parte de éstos,<sup>26,43</sup> y tercero, incrementa el número de adipocitos hipertróficos resistentes a la insulina.<sup>44</sup> De este modo, el bloqueo del receptor  $AT_1$  incrementa el flujo sanguíneo y la utilización de glucosa por parte del músculo, favorece la señalización de la insulina y permite la diferenciación de los adipocitos sensibles a la insulina. Además, Van der Zijl y colaboradores<sup>45</sup> demostraron que el tratamiento crónico con valsartán incrementa la secreción de insulina estimulada por glucosa y la sensibilidad a la insulina en pacientes con intolerancia a la glucosa, y verificaron que la hiperglucemia produce un incremento en la actividad del SRA pancreático que, a su vez, induce la producción de especies reactivas de oxígeno, inflamación y apoptosis, con la consecuente reducción de la secreción de insulina.

Nuestros resultados ponen en evidencia el estado proinflamatorio que acompaña a las alteraciones metabólicas presentes en el modelo experimental de DBT, tal como ocurre en los pacientes diabéticos,<sup>46-49</sup> y demuestra, además, el efecto antiinflamatorio, y por ende protector, ejercido por el valsartán. Efectivamente, aunado a los

cambios metabólicos encontrados, el incremento en los niveles plasmáticos de IL-6, TNF-alfa, IL-1beta y MCP-1 hace notorio el estado proinflamatorio que acompaña a estos trastornos. Estos hallazgos coinciden con los informados tanto en seres humanos como en animales, en los que se ha demostrado una fuerte asociación entre la resistencia a la insulina y el incremento de los valores de adipocinas y citoquinas proinflamatorias como IL-6, TNF-alfa, IL-1beta, MCP-1, MIP-1alfa, IFN-gamma y resistina, entre otras.<sup>5,6,46-49</sup>

Asimismo, se ha verificado que el incremento en los niveles de IL-6 y TNF-alfa induce resistencia a la insulina, por un mecanismo dependiente de la activación de la quinasa c-Jun N-terminal, conocida como serina/treonina quinasa sensible al estrés, capaz de inactivar las proteínas de señalización de la insulina.<sup>50</sup> Estos efectos son potenciados por la IL-1beta, cuya activación, además de inhibir la fosforilación de las proteínas de señalización de la insulina, disminuye la expresión del transportador GLUT-4 y del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma).<sup>51</sup> Además, la activación de la IL-1beta ha sido asociada con la pérdida de masa pancreática en la DBT2, debido a su capacidad de activar la caspasa-1 e iniciar el proceso de apoptosis.<sup>52,53</sup> La MIP-1alfa es una quimioquina secretada por macrófagos activados, que actúa como agente propagador y multiplicador de la respuesta inmunitaria,<sup>50</sup> cuya actividad se ha vinculado con la potenciación de la liberación de IL-6 y TNF-alfa.<sup>46</sup>

El tratamiento crónico con valsartán produjo un efecto protector en las ratas diabéticas, ya que evitó el incremento de IL-6 e IL-1beta. La activación del receptor AT<sub>1</sub> se asocia con incremento en la síntesis de citoquinas proinflamatorias, activación del factor nuclear kappa de las células B activadas (NFκB), disminución de la síntesis de óxido nítrico e incremento del estrés oxidativo,<sup>55</sup> razón por la cual el bloqueo de este receptor estaría mediando el efecto antiinflamatorio.

El equilibrio energético del organismo depende de la acción conjunta de señales periféricas y centrales que transmiten información sobre el estado nutricional. Los trastornos metabólicos que aparecen con la DBT alteran estas señales.<sup>13,54</sup> En condiciones fisiológicas, la insulina, además de sus conocidos efectos periféricos, actúa como señal de saciedad una vez que llega al cerebro, disminuyendo el apetito,<sup>11,19,20</sup> e induce inhibición de la descarga del nervio vago hacia el hígado, reduciendo paulatinamente la liberación de glucosa desde el hígado hacia el torrente sanguíneo.<sup>12,13,56</sup> También, se ha demostrado que la insulina central participa en la modulación a largo plazo del equilibrio energético, ya que una alteración específica del gen del receptor de insulina neuronal induce un incremento de la grasa corporal y de los niveles plasmáticos de insulina y leptina.<sup>24</sup> La información permite inferir que en la DBT2 no sólo existe resistencia a las acciones de la insulina en la periferia, sino también a las que ésta ejerce centralmente, específicamente a nivel hipotalámico. Sin embargo, muy pocos son los estudios que han sido dirigidos con el fin de dilucidar las alteraciones que tienen lugar en la señalización de la insulina a nivel central bajo la condición diabética.

A nivel periférico, son diversos los mediadores químicos que participan en la resistencia a la insulina, entre ellos, la AngII. Este péptido, a través del receptor AT<sub>1</sub>, incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno a nivel intracelular, las cuales inhiben, de forma directa e

indirecta, la señalización de la insulina.<sup>26,57</sup> Por otro lado, la síntesis de este péptido es sensible a los niveles de glucemia, así como la glucemia es sensible a los cambios en la concentración plasmática de la AngII.<sup>58</sup> De forma tal que el SRA está íntimamente imbricado con el control de la glucemia, y esa interrelación podría también producirse a nivel del SNC.

En efecto, la información neuroanatómica de la colocación del receptor de insulina y del receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina, en las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo, sugieren la posibilidad de una interacción funcional entre estos dos péptidos en el SNC. La existencia de defectos en la señalización de la insulina a nivel hipotalámico traería como consecuencia alteraciones en los mecanismos de retroalimentación ejercidos por el SNC sobre el control energético. Nuestros resultados apuntan a esa posibilidad ya que demuestran, por primera vez, la participación de la AngII central en el control de la glucemia, tanto en condiciones fisiológicas como diabéticas. Así, la administración ICV de AngII produjo hiperglucemia en los animales de control. Este resultado podría deberse al incremento del flujo simpático inducido por la AngII a nivel central. El incremento en el flujo simpático central aumenta, a su vez, la liberación de adrenalina y noradrenalina desde la médula de la glándula suprarrenal. La adrenalina liberada disminuiría la secreción de insulina desde el páncreas e induciría un incremento de la gluconeólisis y la gluconeogénesis, acciones que de forma sinérgica permitirían el aumento de la concentración de glucosa en la sangre.<sup>59,60</sup> Este efecto hiperglucemiante estuvo significativamente disminuido en las ratas tratadas crónicamente con valsartán. Se sabe que los antagonistas AT<sub>1</sub> disminuyen la liberación de adrenalina y glucocorticoides en ratas espontáneamente hipertensas y en modelos de estrés crónico;<sup>61</sup> de manera similar, el tratamiento crónico con valsartán inhibiría la liberación de adrenalina inducida por la activación simpática provocada por la AngII ICV y evitaría el incremento de la glucemia.

En los animales diabéticos se observó que el efecto hiperglucemiante inducido por la AngII central fue potenciado. Este efecto podría estar relacionado con una disfunción del sistema nervioso parasimpático, el cual frecuentemente se asocia con DBT2.<sup>62</sup> Por ende, con un mecanismo contrarregulador parcialmente inhibido, la estimulación simpática inducida por la AngII central, responsable de la hiperglucemia, se potenciaría. El tratamiento crónico con valsartán bloqueó significativamente el incremento de la glucemia inducido por la AngII en ratas diabéticas, lo que sugiere que este fármaco evita el aumento de la actividad simpática provocada por la AngII central, aun en la DBT.

Al evaluar el papel de la insulina central sobre la regulación de la glucemia encontramos que la administración ICV de insulina produjo una lenta pero importante reducción de los niveles de glucemia en los animales controles. Estos hallazgos están en concordancia con la información de que la insulina central induce hiperpolarización de las neuronas del núcleo arcuato, responsable del efecto inhibitorio sobre la descarga simpática hacia la periferia, y potencia la descarga vagal al hígado, con la consecuente reducción de la gluconeólisis.<sup>12,13</sup> La acción de la insulina estuvo significativamente atenuada en los animales diabéticos, lo que sugiere que las alteraciones en la señalización de la insulina en el hipotálamo de las ratas diabéticas podrían atenuar el efecto inhibitorio de

las neuronas hipotalámicas que proyectan al núcleo del tracto solitario, permitiendo la descarga simpática y disminuyendo la descarga parasimpática hacia el hígado, lo que incapacitaría la completa supresión de la liberación de glucosa hepática, aun en presencia de hiperglucemia. Estos hallazgos demuestran, por primera vez, la existencia de resistencia neuronal hipotalámica a la insulina en un modelo de DBT2.

Finalmente, el tratamiento con valsartán recuperó parcialmente el efecto hipoglucemiante inducido por la insulina en las ratas diabéticas, lo que indica que, tal y como ocurre en los tejidos periféricos,<sup>29,63,64</sup> el tratamiento crónico con antagonistas AT<sub>1</sub> incrementa la sensibilidad a la insulina central.

El efecto inhibitorio ejercido por la estimulación conjunta de AngII e insulina sobre las proteínas de señalización de la insulina observados *in vitro*, se refleja en la actividad biológica de ambos péptidos. La AngII a nivel hipotalámico puede inducir cambios en la regulación central de la glucemia mediada por la insulina. Nuestros hallazgos

apoyan la existencia de un antagonismo fisiológico entre ambos péptidos a nivel del SNC, ya que la administración ICV de AngII inhibió el efecto hipoglucemiante inducido por la insulina central y, a su vez, la insulina redujo significativamente la actividad hiperglucemiante de la AngII, efecto que aún persiste en las ratas diabéticas. El tratamiento crónico con el antagonista AT<sub>1</sub> bloqueó significativamente el efecto inhibitorio de la AngII sobre la insulina, probablemente al evitar la sobreactivación simpática inducida por la AngII responsable del aumento de la liberación de catecolaminas.

En conclusión, los datos sugieren que la DBT2 no sólo es un trastorno metabólico con consecuencias en el sistema nervioso, sino también una alteración del sistema nervioso con consecuencias metabólicas e inflamatorias. El uso de agentes que inhiben las acciones de la AngII, como el valsartán, parecen ejercer un importante efecto protector en el mantenimiento de la comunicación entre los circuitos hipotalámicos relacionados con el mantenimiento del equilibrio energético y la periferia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

*Las autoras no manifiestan conflictos de interés.*

#### Lista de abreviaturas y siglas

DBT, diabetes mellitus; DBT2, diabetes mellitus tipo 2; IL, interleuquina; MCP-1, proteína 1 quimiotáctica de monocitos; TNF-alfa, factor de necrosis tumoral alfa; PCR, proteína C-reactiva; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno 1; SNC, sistema nervioso central; K<sub>ATP</sub>, canal de K<sup>+</sup> activado por ATP; ICV, intracerebroventricular; AngII, angiotensina II; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; SRA, sistema renina-angiotensina; DRG, dieta rica en grasa; PTOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa; ISI, índice de sensibilidad a la insulina; INF-gamma, interferón gamma; MIP-1a/b, proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa/beta; EEM, error estándar de la media; PPAR-gamma, receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas; NFkB, factor nuclear kappa de las células B activadas.

#### Cómo citar este artículo

Israel A, Pastorello M. Efecto protector del valsartán en la resistencia neuronal a la insulina y la inflamación en la diabetes tipo 2. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 20(4):5-14, Mar 2017.

#### How to cite this article

Israel A, Pastorello M. Protective effect of valsartan in neuronal insulin resistance and inflammation in type 2 diabetes. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 20(4):5-14, Mar 2017.

#### Autoevaluación del artículo

La diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) se asocia con alteraciones de los mecanismos contrarreguladores ejercidos por la insulina a nivel del sistema nervioso central (SNC). Existe información científica de que los receptores de insulina y AT1 de la angiotensina II están colocalizados en el hipotálamo, lo que sugiere la interacción de estos dos péptidos en el SNC. En la periferia, la angiotensina II promueve estrés oxidativo, resistencia a la insulina y nefropatía diabética; sin embargo, poco se sabe si los efectos deletéreos se manifiestan a nivel del SNC en la DBT2.

**De los efectos de la administración de insulina intracerebroventricular (ICV) sobre la glucemia, ¿cuál o cuáles resultados demuestran claramente la existencia de resistencia neuronal a la insulina?**

A, Hipoglucemia de insulina ICV en ratas controles; B, Hipoglucemia de insulina ICV en ratas diabéticas; C, Glucemia de la administración de insulina angiotensina; D, Hiperglucemia de angiotensina ICV en ratas controles; E, Hiperglucemia de angiotensina ICV en ratas diabéticas.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/146229](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/146229)

## Bibliografía

1. OMS (Organización Mundial de la Salud). Nota descriptiva N° 312. Septiembre 2012 ([www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html)).
2. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 106(2):171-176, 2000.
3. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes* 50(Suppl. 1):S154-159, 2001.
4. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2422-2429, 2003.
5. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 18:286(3):327-334, 2001.
6. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41(10):1241-1248, 1998.
7. Sjöholm A, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 22(1):4-10, 2006.
8. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 79(8 Suppl):1527-1534, 2008.
9. Schwartz MW. Distribution of insulin receptor substrate-2 in brain areas involved in energy homeostasis. *Brain Res* 1112(1):169-178, 2006.
10. Friedman JM. The functions of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 60:51-14; Discussion S68-84, 85-87, 2002.
11. Niswender KD, Schwartz MW. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol* 24(1):1-10, 2003.
12. Lam TK, Schwartz GJ, Rossetti L. Hypothalamic sensing of fatty acids. *Nat Neurosci* 8(5):579-584, 2005.
13. Obici S, Feng Z, Karknias G, Baskin DG, Rossetti L. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat Neurosci* 5(6):566-572, 2002.
14. Bruehl H, Rueger M, Dziobek I y col. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 92(7):2439-2445, 2007.
15. Koshiyama H, Hamamoto Y, Honjo S, Wada Y, Lkeda H. Hypothalamic pathogenesis of type 2 diabetes. *Med Hypotheses* 67(2):307-310, 2006.
16. Barbaccia ML, Chuang DBT, Costa E. Is insulin a neuromodulator? *Adv Biochem Psychopharmacol* 33:511-518, 1982.
17. Margolis RU, Altszuler N. Insulin in the cerebrospinal fluid. *Nature* 215(5108):1375-1376, 1967.
18. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D Jr. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 282(5738):503-505, 1979.
19. Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes* 44(2):147-151, 1995.
20. Air EL, Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin combine additively to reduce food intake and body weight in rats. *Endocrinol* 143(6):2449-2452, 2002.
21. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 30(3):219-225, 1981.
22. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 13:387-414, 1992.
23. Baura GD, Foster DBT, Kaiyala K, Porte D Jr, Kahn SE, Schwartz MW. Insulin transport from plasma into the central nervous system is inhibited by dexamethasone in dogs. *Diabetes* 45(1):86-90, 1996.
24. Brünig JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 289:2122-2125, 2000.
25. Fujita T. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 40:872-879, 2002.
26. Ogihara T, Asano T, Ando K, Chiba Y, Sakoda H, Anai M, et al. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 40:872-879, 2002.
27. Rao RH. Effects of angiotensin II on insulin sensitivity and fasting glucose metabolism in rats. *Am J Hypertens* 7:655-660, 1994.
28. Cheetham C, Collis J, O'Driscoll G, Stanton K, Taylor R, Green D. Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves endothelial function in non-insulin-dependent diabetes. *J Am Coll Cardiol* 36(5):1461-1466, 2000.
29. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Teachey MK, Krekler M. Selective angiotensin II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension* 38(4):884-890, 2001.
30. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *New Engl J Med* 334:1649-1654, 1996.
31. Marks JL, Porte D Jr, Stahl WL, Baskin DG. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by *in situ* hybridization. *Endocrinol* 127(6):3234-3236, 1990.
32. Pardini AW, Nguyen HT, Figlewicz DP et al. Distribution of insulin receptor substrate-2 in brain areas involved in energy homeostasis. *Brain Res* 1112(1):169-178, 2006.
33. Pastorello M, Israel A. Papel de la angiotensina II en la resistencia a la insulina neuronal en un modelo experimental de diabetes tipo 2 en ratas. *Diabetes Intern* 3(4):88-97, 2011.
34. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res* 52(4):313-320, 2005.
35. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22(9):1462-1470, 1999.
36. Belfiore F, Iannello S, Camuto M, Fagone S, Cavaleri A. Insulin sensitivity of blood glucose versus insulin sensitivity of blood free fatty acids in normal, obese, and obese-diabetic subjects. *Metabolism* 50:573-582, 2001.
37. Furugun M, Saitoh S, Ohnishi H, y col. Matsuda-DeFronzo insulin sensitivity index is a better predictor than HOMA-IR of hypertension in Japanese: the Tanno-Sobetsu study. *J Hum Hypertens* 26(5):325-333, 2012.
38. Pacini G, Omar B, Ahren B. Methods and models for metabolic assessment in mice. *J Diabetes Res* 2013.
39. Watanabe Y, Nakayama K, Taniuchi N, Horai, Y y col. Beneficial effects of canagliflozin in combination with pioglitazone on insulin sensitivity in rodent models of obese type 2 diabetes. *PLoS one* 23:10(1):e0116851, 2015.
40. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of anti-hypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 14(Suppl 4):39-47, 1991.
41. Paolisso G, Tagliamonte MR, Gambardella A y col. Losartan mediated improvement in insulin action is mainly due to an increase in non-oxidative glucose metabolism and blood flow in insulin-resistant hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 11(5):307-312, 1997.
42. Kodama J, Katayama S, Tanaka K, Itabashi A, Kawazu S, Ishii J. Effect of captopril on glucose concentration. Possible role of augmented postprandial forearm blood flow. *Diabetes Care* 13:1109-1111, 1990.
43. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJ, Kahn CR. Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(22):12490-12495, 1996.
44. Janke J, Engeli S, Gorzelnik K, Luft FC, Sharma AM. Mature adipocytes inhibiting *in vitro* differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. *Diabetes* 51(6):1699-1707, 2002.
45. Van der Zijl NJ, Serné EH, Goossens y col. Valsartan-induced improvement in insulin sensitivity is not paralleled by changes in microvascular function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Hypertens* 29(10):1955-1962, 2011.
46. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102(1):42-47, 2000.
47. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 51(4):1131-1137, 2002.
48. Temelkova-Kurktschiev T, Siebert G, Bergmann S, Henkel E, Koehler C, Jaross W, Hanefeld M. Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism* 51(6):743-749, 2002.
49. Pradhan AD, Cook NR, Manson JE, Ridker PM, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the prevention of clinical type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 32(1):3-8, 2009.
50. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116(7):1793-1801, 2006.
51. Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration and inflammation. *Glycobiology* 15(7):16R-28R, 2005.
52. Lagathu C, Yvan-Charvet L, Bastard JP, Machi M, Quignard-Boulangé A, Capeau J, Caron M. Long-term treatment with interleukin-1beta induces insulin resistance in murine and human adipocytes. *Diabetologia* 49(9):2162-2173, 2006.
53. Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1beta in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17(4):314-321, 2010.
54. Wolpe SD, Davatelis G, Sherry B, et al. Macrophages secrete a novel heparin-binding protein with inflammatory and neutrophil chemokinetic properties. *J Exp Med* 167(2):570-581, 1988.
55. Dai Q, Xu M, Yao M, Sun B. Angiotensin AT1 receptor antagonists exert anti-inflammatory effects in spontaneously hypertensive rats. *Brit J Pharmacol* 152:1042-1048, 2007.
56. Lam TK, Gutierrez-Juarez R, Poci A, Rossetti L. Regulation of blood glucose by hypothalamic pyruvate metabolism. *Science* 309(5736):943-947, 2005.
57. Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bouchie JL, Feener EP. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. A potential role for serine phosphorylation in insulin/angiotensin II crosstalk. *J Clin Invest* 100(9):2158-2169, 1997.
58. Herings RM, de Boer A, Stricker BH, Leufkens HG, Porsius A. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 345(8959):1195-1198, 1995.
59. Leloir LF. Regulation of glycogen metabolism. *Natl Cancer Inst Monogr* 27:3-18, 1967.
60. Belocitow E. Regulation of glucose metabolism by adrenalin and the calcium ion. *Acta Physiol Lat Am* 16:42-48, 1966.
61. Ruiz-Gayo M, Somoza B, Bravo R, Fernández-Alfonso MS, González C. Chronic losartan treatment decreases angiotensin II-mediated facilitation of noradrenaline release in the caudal artery of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 67(26):3153-3162, 2000.
62. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P, Eriksson JW. Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate variability in first-degree relatives of Type 2 diabetes patients and control subjects. *Diabet Med* 20:399-405, 2003.
63. Sasaki K, Kushiro T, Nakagawa S, Kanmatsuse K. Effects of angiotensin II receptor antagonist on insulin sensitivity and sympathetic activity in spontaneously hypertensive rats. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 41(7):692-696, 1999.
64. Chan P, Wong KL, Liu IM, Tzeng TF, Yang TL, Cheng JT. Antihyperglycemic action of angiotensin II receptor antagonist, valsartan, in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Hypertension* 21(4):761-769, 2003.

### *Curriculum Vitae* abreviado de la autora

---

**Anita Israel.** Fecha de nacimiento: 18 de diciembre de 1978. Educación: Doctora en Ciencias, Mención Farmacología (2012); Farmacéutica (2001). Cargo actual: Investigadora del Laboratorio de Neuropeptidos y Profesora Agregada de la Cátedra de Biología, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Línea de investigación principal: Papel de los neuropeptidos en diabetes e hipertensión; Marcadores de inflamación y estrés oxidativo asociado con enfermedades cardiometabólicas. Línea de investigación secundaria: Estudios etnofarmacológicos de productos naturales con potencial actividad antiinflamatoria, antioxidante y antihipertensiva. Trabajos en seres humanos y ratas. Catorce Publicaciones y 42 presentaciones en Congresos.

Trabajos Distinguidos Cardiología 20 (2017) 15-23

*Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.*

## 1 - Interpretación de la Información Referida a la Eficacia y Seguridad de la Terapia con Estatinas

Collins R, Reith C, Peto R y colaboradores

University of Oxford, Headington, Reino Unido; Imperial College London, Londres, Reino Unido

[Interpretation of the Evidence for the Efficacy and Safety of Statin Therapy]

**Lancet** 388(10059):2532-2561, Nov 2016

*Las estatinas reducen los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, independientemente de la colesterolemia y la propensión a experimentar afecciones vasculares, el sexo y la edad del paciente. Asimismo, disminuyen en un 25% la incidencia de afecciones vasculares graves y en un 12% y 20% la mortalidad por causas vasculares y coronarias, respectivamente. Los efectos adversos, de incidencia muy baja, son la miopatía y la diabetes.*

Diversos estudios han demostrado que niveles elevados de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) están relacionados con una mayor incidencia de enfermedades coronarias. En concordancia, se ha observado que algunos trastornos genéticos, como la mutación del receptor de LDLc, determinan un aumento en este lípido, lo cual se correlaciona con una incidencia significativa de cuadros clínicos ateroscleróticos y episodios coronarios. En este sentido, es importante utilizar una terapia que logre reducir la propensión a presentar una afección cardiovascular, mediante la disminución de la concentración de LDLc, independientemente de los niveles iniciales de este lípido, en personas con antecedentes similares respecto de dicho cuadro clínico. De esta forma, se han aplicado diferentes estrategias terapéuticas tendientes a reducir los valores de LDLc, como la utilización de fármacos o dietas especiales y la cirugía de *bypass* ileal, mediante las cuales se ha logrado reducir las tasas de infarto de miocardio (IAM) no fatal y enfermedades coronarias. Es importante destacar que se ha observado que lograr de forma terapéutica una mayor reducción progresiva de los niveles de LDLc permite disminuciones más significativas de la incidencia de afecciones coronarias. No obstante, se genera un compromiso respecto de los beneficios y los efectos adversos de presentar niveles reducidos de dicho lípido, lo cual se manifiesta en el aumento de la incidencia de mortalidad por causas no coronarias y cáncer. De esta forma, la administración de estatinas, que logran una reducción significativa de la concentración de LDLc (mayor efecto que los tratamientos antes mencionados), permite evaluar la eficacia (reducción de cuadros clínicos ateroscleróticos y mortalidad por causa cardiovascular) y los efectos adversos (aumento

de la morbilidad y la mortalidad por otras causas) de disminuir en niveles significativos y en forma prolongada la concentración de esta fracción lipídica. Asimismo, debido a la imposibilidad de distinguir entre los efectos adversos producidos por la reducción de los valores de LDLc *per se* y por la administración de estatinas, en cuanto a la afectación de otras moléculas diferentes a su diana farmacológica (como la miopatía), en la presente revisión se consideró que la ausencia de efectos adversos de dicho fármaco se correlaciona con la seguridad de su efecto, el cual consiste en provocar una disminución en los niveles este lípido.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con estatinas de pacientes con niveles elevados de LDLc, de manera de brindar una información actualizada para su utilización en la salud pública.

### Eficacia de las estatinas en la reducción de los valores de LDLc y afecciones vasculares graves

La eficacia de las estatinas en disminuir la concentración de LDLc es independiente de los niveles iniciales de esta fracción lipídica, la propensión a presentar enfermedades vasculares, la existencia de hipercolesterolemia familiar y la edad y el sexo del paciente. Si bien al duplicar la dosis diaria de estatina se logra un incremento de 6 puntos en el porcentaje de reducción de las concentraciones de LDLc, las estatinas de segunda generación, pravastatina y simvastatina, inducen una menor reducción en dichos valores por miligramo del fármaco, en comparación con el efecto de las estatinas de tercera generación (atorvastatina y rosuvastatina). Asimismo, las pautas de las organizaciones *American College of Cardiology* y *American Heart Association* acerca de la colesterolemia, establecen que el tratamiento con estatina puede provocar una reducción < 30%, del 30% al 49% o ≥ 50% si se trata de una terapia de baja, moderada o alta intensidad, respectivamente, correspondientes a una dosis diaria de 10 mg de simvastatina, 20 o 40 mg de simvastatina/artovastatina, 5 o 10 mg de rosuvastatina o 20 a 40 mg de rosuvastatina/40 a 80 mg de atorvastatina. De esta forma, un tratamiento de alta intensidad permite reducir una concentración de LDLc de 4 mmol/l a la mitad. Es importante destacar que debido a la estrecha asociación entre la disminución en el nivel de LDLc inducido por las estatinas y la menor incidencia de afecciones vasculares, es fundamental la aplicación de una terapia de alta intensidad en pacientes con alta propensión a experimentar dichos cuadros clínicos. En este sentido, la terapia con estatina, en comparación con otros tratamientos, permitió reducir la tasa de afecciones vasculares graves en un 24% en un

período promedio de 5 años (reducción proporcional a la disminución por mmol/l de LDLc). Dichas observaciones fueron realizadas en un metanálisis de diferentes ensayos en los cuales se evaluó la respuesta del paciente al tratamiento, en cuanto a la incidencia de IAM, accidente cerebrovascular (ACV), cáncer, cuadros clínicos conducentes al fallecimiento del paciente, así como la necesidad de revascularización coronaria. Asimismo, el cambio de intensidad en la terapia con estatinas permitió que una reducción de 0.5 mmol/l en los valores de LDLc provocara una disminución proporcional de la tasa de afecciones vasculares graves en un 15%. No obstante, la reducción de dichas complicaciones proporcional a la disminución de los niveles de LDLc es menor en pacientes mayores de 75 años que presentan una incidencia alta de cuadros graves de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal en etapa terminal, ya que estas afecciones no se correlacionan con cuadros ateroscleróticos. En este sentido, la disminución que muestran las estatinas de la propensión a experimentar cuadros ateroscleróticos (episodios vasculares graves), tiene mayor incidencia en las poblaciones de pacientes con alta propensión, en comparación con los sujetos de menor riesgo (10% y 5%, respectivamente, en tratamientos de 5 años, y reducción de los valores de colesterol en 2 mmol/l).

Por otra parte, las estatinas permiten reducir en forma proporcional, por cada mmol/l de LDLc, un 20% de la mortalidad de causa coronaria, independientemente de la propensión a experimentar enfermedades vasculares oclusivas y del sexo del paciente, y un 12% en la mortalidad por causa vascular (si se considera que el porcentaje de mortalidad por causa vascular es determinado en forma equivalente por cuadros coronarios y no coronarios).

Es importante destacar que el tratamiento con estatinas no disminuyó la mortalidad de causa no vascular, es decir, la reducción de los valores de LDLc no mostró un efecto beneficioso en este parámetro. En particular, si bien existen diversos estudios del efecto de las estatinas en la mortalidad causada por cáncer y en la incidencia de esta enfermedad, sus resultados no son congruentes. No obstante, las evaluaciones realizadas por períodos extensos (15 años) determinan que las estatinas no producen efecto terapéutico en las neoplasias malignas. Asimismo, las estatinas no aumentan la mortalidad por causa no vascular o la incidencia del cáncer.

### Efectos adversos de las estatinas

Los efectos adversos, como la miopatía (dolor, sensibilidad y debilidad muscular en combinación con niveles altos de creatina quinasa en sangre) y la rabdomiólisis (cuadro grave de miopatía caracterizado por la lisis del tejido muscular, niveles altos de creatina quinasa y liberación de mioglobina a la circulación periférica) son de escasa incidencia: 1/10 000/año y 2-3/100 000/año, respectivamente. No obstante, dichos efectos se contrarrestan mediante la interrupción del tratamiento con estatinas. Asimismo,

la propensión a presentar miopatía se correlaciona con la concentración plasmática de estatinas (una dosis diaria de 80 mg de simvastatina puede aumentar en 10 veces la incidencia de la afección, respecto de la dosis de 20 o 40 mg). Otros factores, como la utilización de fármacos que alteran el metabolismo de las estatinas: los inhibidores del sistema enzimático citocromo P450 o las glucoproteína-P (antimicóticos: ciclosporina y azoles) o el presentar el alelo del gen *SLCO1B1*, cuya proteína disminuye el transporte de la estatina al hígado, determinan un aumento significativo de la tasa de miopatía observada. Además, los pacientes bajo tratamiento con estatinas que utilizan fármacos antihipertensivos, mayores de 80 años, de sexo femenino o que experimentan diabetes, pueden presentar mayor incidencia de miopatía (se duplica la propensión a manifestar la enfermedad). Por otra parte, si bien la mialgia (dolor muscular grave) es poco frecuente en el tratamiento con estatinas, los pacientes con un nivel de creatina quinasa que cuadruplica o se presenta en concentraciones 10 veces superior a la normal, experimentan un aumento en la propensión relativa a presentar dicha afección de un 1.7 (0.9 a 3.1) y 2.5 (0.8 a 8), respectivamente. Asimismo, se ha observado que el tratamiento con estatinas puede determinar una incidencia de cuadros de dolor muscular sintomático y otras alteraciones musculares de 10 a 20 casos cada 10 000 pacientes.

El tratamiento con estatinas puede aumentar en un 10% o 20% la incidencia de diabetes, en terapias estándar o de mayor intensidad, respectivamente, y, puede producirse con rapidez en pacientes con valores elevados de índice de masa corporal, hemoglobina glucosilada o glucosa en ayunas. Por su parte, los pacientes con alelos que codifican para proteínas implicadas en la reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa, presentan mayor propensión a experimentar diabetes como consecuencia del tratamiento con estatinas. Se ha postulado que las estatinas pueden inducir la aparición de diabetes debido a su efecto en la disminución de la concentración de LDLc y al aumento de los receptores de este lípido, lo cual provocaría el daño de las células pancreáticas causado por los niveles elevados de LDLc en estas células.

Con respecto al efecto de las estatinas en la incidencia de ACV, si bien estos fármacos permiten disminuir la propensión a experimentar ACV de diferente etiología, independientemente del riesgo del paciente de manifestar una afección vascular, se ha observado que provocan un aumento en la tasa de ACV hemorrágico de 5 a 10 por cada 10 000 pacientes (correspondiente a una disminución de valores de LDLc de 1 a 2 mmol/l en un tratamiento de 5 años). No obstante, el escaso efecto en la incidencia de ACV hemorrágico es minimizado por el efecto beneficioso significativo que las estatinas ejercen en la reducción de la propensión a presentar ACV isquémico y diversos cuadros vasculares oclusivos, así como disminución de la mortalidad.

Los efectos adversos en la función renal, la memoria y en la salud ocular (aumento de incidencia de cataratas) no han

sido comprobados de manera coincidente en los ensayos clínicos. En contraposición, las estatinas han demostrado enlentecer la disminución de la tasa de filtración glomerular, estimada en 0.41 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por año, y producir menos cambios en la proteinuria o albuminuria, en comparación con los controles. No obstante, las estatinas no permitieron contrarrestar el deterioro en la etapa terminal de las enfermedades renales.

## Conclusión

El tratamiento con estatinas permite reducir en un 25% la propensión a experimentar afecciones vasculares graves, en forma proporcional a la disminución en 1 mmol/l de LDLc, en el primer año de tratamiento, independientemente del sexo o la edad del paciente, de los niveles iniciales del lípido o de la propensión a presentar este tipo de cuadro clínico. En este sentido, las terapias aplicadas actualmente permiten disminuir la concentración de LDLc en 2 mmol/l y, por ende, reducir a la mitad la propensión a manifestar ACV o infarto. No obstante, la estatina y la dosis diaria utilizada se deben evaluar en cada caso en particular, de acuerdo con la predisposición del paciente a experimentar afecciones vasculares graves.

Los efectos adversos, como el aumento de la incidencia de diabetes y miopatía, son escasos. Asimismo, debido a la ausencia de estudios firmes que sustenten los efectos nocivos de las estatinas en la función renal, la memoria y la salud ocular, resulta fundamental que el profesional médico considere la importancia de prescribir dichos fármacos a pacientes con alta propensión a experimentar infartos o ACV u otro tipo de enfermedad cardiovascular conducente a su fallecimiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154533](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154533)

## 2 - Relación entre la Anemia y la Mortalidad en una Cohorte Nacional de Pacientes con Síndrome Coronario Agudo: Evaluación del UK Myocardial Ischemia National Audit Project Registry

Mamas M, Kwok C, Myint P y colaboradores

Keele University, Staffordshire, Reino Unido

[Relationship between Anemia and Mortality Outcomes in a National Acute Coronary Syndrome Cohort: Insights from the UK Myocardial Ischemia National Audit Project Registry]

Journal of the American Heart Association 5(11):1-7, Nov 2016

*La anemia tiene consecuencias clínicas significativas en pacientes con síndrome coronario agudo. De hecho, se observó un aumento de la mortalidad en hombres y mujeres con síndrome coronario agudo que padecían anemia.*

Los datos disponibles permiten indicar que la anemia tiene consecuencias significativas en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). De acuerdo con los resultados de un metanálisis, la prevalencia de anemia en pacientes con SCA se aproxima al

20%. No obstante, hasta el momento no se cuenta con información concluyente sobre la conducta a seguir en dichos casos. En general, los pacientes con SCA agudo y anemia son mayores, presentan comorbilidades y cuadros coronarios más graves con menos probabilidades de cateterismo. Este perfil clínico afecta la evolución en forma negativa. El análisis secundario de los resultados obtenidos en estudios controlados y aleatorizados indicó que la anemia aumenta la mortalidad en pacientes con SCA. No obstante, en ninguno de los estudios disponibles sobre las consecuencias de la anemia en pacientes con SCA se aplicó un diseño apropiado para obtener resultados concluyentes.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la prevalencia de anemia en pacientes con SCA y comparar sus características clínicas, terapéuticas y pronósticas frente a los individuos sin anemia. La cohorte evaluada fue derivada del registro *Myocardial Ischaemia National Audit Project* (MINAP).

## Pacientes y métodos

El registro MINAP incluye información sobre los pacientes de 18 años en adelante residentes en el Reino Unido y admitidos en diferentes hospitales con diagnóstico de SCA. La mortalidad fue evaluada mediante la información aportada por la *Office of National Statistics*. Las variables incluidas en el análisis fueron el nivel de hemoglobina en el momento de la admisión, la edad, el sexo, el tabaquismo, el nivel de troponinas, la hiperlipidemia, la hipertensión arterial, los antecedentes cardiovasculares y terapéuticos, el diagnóstico y tratamiento actuales y la mortalidad durante la internación y luego de 30 días y 1 año del alta.

La anemia se definió en presencia de un nivel de hemoglobina menor de 13 g/dl en hombres y de 12 g/dl en mujeres. La gravedad de la anemia fue estudiada según el sexo y el nivel de hemoglobina. Las variables fueron analizadas inicialmente en forma descriptiva. Luego se evaluó la asociación entre la anemia y cada variable continua o categórica de interés mediante un análisis de varianza o una prueba de *chi* al cuadrado, respectivamente. Los factores vinculados con la anemia se definieron mediante un análisis de regresión logística múltiple.

## Resultados

La cohorte estuvo integrada por 256 744 individuos, el 27.7% de los cuales tenía anemia. La cohorte con anemia tuvo una edad significativamente superior en comparación con la cohorte sin anemia. Además, la cohorte de pacientes con anemia incluyó una proporción mayor de tabaquistas. La anemia también se asoció con una frecuencia mayor de antecedente de hipertensión arterial, angina, infarto de miocardio, insuficiencia

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

cardíaca, accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes e insuficiencia renal. Los pacientes anémicos tuvieron una probabilidad superior de recibir aspirina y clopidogrel y una probabilidad inferior de recibir tratamiento antiagregante plaquetario antes de la admisión, en comparación con los sujetos sin anemia. La frecuencia de angiografía no difirió entre los grupos, pero los pacientes anémicos tuvieron una probabilidad significativamente inferior de recibir drogas para la prevención secundaria luego del alta. La diferencia de mortalidad entre los grupos aumentó a medida que lo hizo el período de seguimiento.

Los factores asociados con la anemia al inicio del estudio fueron la enfermedad vascular periférica, la diabetes mellitus y la enfermedad renal. Los niveles bajos de hemoglobina se relacionaron con un aumento significativo de la mortalidad. El riesgo de mortalidad se incrementó en presencia de anemia, aun al considerar factores potenciales de confusión, tanto en hombres como en mujeres, a los 30 días y al año de seguimiento. Si bien las mujeres fueron más jóvenes y presentaron una frecuencia superior de tabaquismo, hipertensión arterial y evolución desfavorable, los hombres recibieron más medicación en el momento del alta. La disminución del nivel de hemoglobina se asoció con un aumento significativo de la mortalidad en hombres y mujeres, en tanto que los valores altos de hemoglobina se correlacionaron con índices elevados de mortalidad sólo en los varones. A medida que aumentó la gravedad de la anemia también lo hizo la mortalidad, tanto a los 30 días como al año de seguimiento.

## Discusión

De acuerdo con los resultados del presente análisis, más de 1 de cada 4 pacientes con SCA presentan anemia. Estos pacientes generalmente son mayores, tienen más comorbilidades y reciben un tratamiento menos adecuado para el SCA, en comparación con los individuos sin anemia. La anemia se asoció en forma independiente con una evolución más desfavorable y un aumento del riesgo de mortalidad a corto y largo plazo de aproximadamente el 50%. Estos resultados coincidieron con lo informado en estudios anteriores. A diferencia de lo comunicado por otros autores, la anemia afectó el pronóstico de los hombres y las mujeres con SCA. La disminución de los niveles de hemoglobina se asoció con la mortalidad de un modo dosis-respuesta. Es decir, la probabilidad de supervivencia fue progresivamente menor a medida que aumentó el nivel de anemia en ambos sexos. Dichos resultados se obtuvieron aun al excluir a los pacientes que habían presentado hemorragias.

La asociación entre la anemia y la evolución clínica desfavorable en pacientes con SCA puede deberse a diferentes mecanismos biológicos y clínicos. Por ejemplo, la anemia puede empeorar la isquemia al disminuir el nivel de oxígeno en el miocardio y aumentar la demanda miocárdica de oxígeno debido al

incremento del gasto cardíaco destinado a mantener la oxigenación sistémica. Además, los pacientes anémicos generalmente no reciben tratamiento con antiagregantes plaquetarios en forma adecuada, debido al riesgo vinculado con la aparición de hemorragias. El tratamiento de los pacientes con anemia y SCA generalmente no incluye la intervención coronaria percutánea, sino que consiste en el abordaje clínico. Esto también empeora el pronóstico. Finalmente, la anemia puede deberse a una enfermedad crónica subyacente que afecta la evolución clínica.

Los autores sugieren que la anemia se asocia en forma independiente con la evolución clínica desfavorable de los pacientes con SCA. Hasta el momento no se cuenta con recomendaciones terapéuticas consensuadas para estos enfermos. Por ejemplo, no existen recomendaciones sobre la realización de transfusiones o la estrategia de transfusión a aplicar en pacientes con SCA y anemia. Además, los resultados de los estudios disponibles al respecto fueron heterogéneos.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron que el método de análisis del nivel de hemoglobina podría haber resultado impreciso. En segundo lugar, no es posible definir una asociación causal entre la anemia y la mortalidad de los pacientes con SCA ya que no se contó con información sobre las causas de muerte. Finalmente, en algunos casos la información disponible fue incompleta. Es necesario contar con investigaciones sobre la utilidad de la corrección de la anemia en pacientes con SCA.

## Conclusión

La prevalencia de anemia en la cohorte de pacientes con SCA evaluada en el presente estudio fue significativa. Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes con SCA presentaron anemia. Estos individuos fueron mayores, tuvieron una prevalencia superior de comorbilidades y una probabilidad inferior de recibir tratamientos fundamentados para mejorar su evolución clínica, en comparación con los pacientes sin anemia. Es posible que la anemia se asocie en forma independiente con un aumento de la mortalidad a corto y a largo plazo, tanto en hombres como en mujeres con SCA.



Información adicional en  
[www.sicssalud.com/dato/resiic.php/154535](http://www.sicssalud.com/dato/resiic.php/154535)

### 3 - Revisión Contemporánea sobre la Fisiopatogenia del Síndrome de Takotsubo: Exceso de Noradrenalina en las Terminales de los Nervios Simpáticos Cardíacos

Y-Hassan S, De Palma R

Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

[Contemporary Review on the Pathogenesis of Takotsubo Syndrome: The Heart Shedding Tears: Norepinephrine Churn and Foam at the Cardiac Sympathetic Nerve Terminals]

International Journal of Cardiology 9(228):528-536, Nov 2016

*En pacientes predispuestos, el estrés emocional o físico puede provocar hiperactivación del sistema nervioso simpático, con repercusión local cardíaca, gran liberación de noradrenalina en las terminales y aturdimiento miocárdico regional circunferencial. Esta teoría explicaría la relación entre el síndrome de Takotsubo y alteraciones en el sistema simpático.*

El síndrome de Takotsubo, conocido también como síndrome del corazón roto, aturdimiento miocárdico neurogénico o alteración simpática cardíaca, es un cuadro cardíaco agudo con síntomas similares al síndrome coronario agudo, en el que se observa un patrón específico de anomalías en la movilidad del ventrículo izquierdo, que son sistematizadas, circunferenciales y generalmente regionales. Típicamente se detecta la formación de un balón en ese ventrículo durante la sístole, que se extiende por fuera del territorio irrigado por algún vaso coronario específico. Esta anomalía es reversible y se resuelve completamente tras algunos días a semanas, y puede observarse en la región apical, la medio apical, la medio ventricular, la medio basal o la basal del ventrículo izquierdo; también puede ser focal o global, o incluso afectar al ventrículo derecho. En ocasiones, este trastorno es precedido por estrés emocional o físico, y aún existen dudas sobre su fisiopatogenia. El objetivo de la presente revisión fue describir el papel del sistema nervioso simpático, con hiperactivación local y alteraciones de la noradrenalina, en pacientes con Takotsubo.

#### Fisiopatogenia del síndrome de Takotsubo

Algunos mecanismos fisiopatogénicos propuestos para esta enfermedad fueron la isquemia coronaria provocada por espasmo de múltiples vasos coronarios, con una coronaria izquierda anterior descendente larga que envuelve el ventrículo y disfunción de la microvasculatura coronaria, la aparición de catecolaminas en la sangre por toxicidad del miocardio, el estímulo de receptores adrenérgicos beta 2 inducido por adrenalina, la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y el exceso transitorio de poscarga ventricular secundario a catecolaminas. Existen múltiples pruebas en favor de varias de estas teorías, pero muchas en su contra, especialmente para la de la hipoxia: la ausencia de espasmo coronario, de lesiones en esos vasos o de concentraciones considerablemente aumentadas de biomarcadores de infarto a pesar de los cambios en el electrocardiograma y los síntomas

precordiales, la localización que no sigue la distribución de vasos coronarios epicárdicos, el patrón temporal y los cambios histológicos (vacuolización y necrosis de bandas de contracción). Además, el síndrome de Takotsubo puede ser inducido por dobutamina, un compuesto con efectos vasodilatadores.

Existen pruebas de que el síndrome de Takotsubo se relaciona con las hemorragias subaracnoideas, y no se detectó asociación entre este fenómeno y la concentración de catecolaminas en plasma; el tipo de compromiso miocárdico sistemático, regional y circunferencial en esta anomalía cardíaca indicaría que la causa no es la concentración de estos compuestos. Dado que no en todos los sujetos con síndrome de Takotsubo inducido por feocromocitoma o la administración de adrenalina hay compromiso apical, se descartarían las teorías de que se relacione con esta catecolamina o la obstrucción a la salida del ventrículo, y esta última hipótesis tampoco explicaría las alteraciones en el ventrículo derecho que se observan en ocasiones (podría ser más una complicación del síndrome de Takotsubo que una causa). La teoría del gradiente de presión intraventricular izquierdo no explica la variante basal y media ventricular del síndrome de Takotsubo, mientras que la hipótesis de la poscarga requeriría concentraciones altas de catecolaminas en plasma y orina.

Los autores consideran que la teoría más importante sobre la fisiopatogenia de esta enfermedad es aquella que la relaciona con alteraciones del sistema nervioso simpático y las terminales locales cardíacas. En esta hipótesis habría hiperactivación y alteración de estas terminales y, en consecuencia, exceso de noradrenalina que provocaría aturdimiento miocárdico, bandas de contracción a nivel histológico y, en algunos pacientes, miocarditis inducida por catecolaminas y edema del miocardio. Se postula que el estrés emocional provocaría exceso de estimulación simpática del miocardio secundario a descargas que provienen del cerebro; existen múltiples informes de individuos con hallazgos compatibles con síndrome de Takotsubo luego de la muerte de familiares o episodios de estrés intenso, por lo que se conoce también como el síndrome del corazón roto. También hay informes de enfermedades o lesiones cerebrales agudas que pueden provocar este cuadro, como la hemorragia intracraneal o subaracnoidea, el accidente cerebrovascular y la epilepsia, incluso cuando las regiones afectadas fueron diferentes. Es posible que este fenómeno se deba al aumento en la presión intracraneal y la hiperactivación del sistema nervioso simpático cardíaco secundaria a este efecto; dado que los cambios electrocardiográficos aparecen y desaparecen rápidamente, el factor neuronal sería más probable que el humoral en la fisiopatogenia del trastorno. En tres individuos con síndrome de Takotsubo se constató aumento del flujo cerebral en



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

regiones como el hipocampo, el tallo cerebral y los ganglios basales, con reducción del flujo en la corteza prefrontal, durante la fase aguda, y reversión de estos cambios luego de la normalización de la motilidad cardíaca. En estudios de resonancia magnética nuclear, el síndrome de Takotsubo se relacionó con lesiones hiperintensas en T2 en el lóbulo temporal medial izquierdo anterior y la amígdala izquierda, sin alteraciones sugestivas de isquemia, y en un paciente se hallaron inclusiones citoplasmáticas tipo cuerpos de Lewy en los núcleos dorsales del nervio vago, por lo que el sistema parasimpático también podría estar involucrado.

Existen pruebas de que los antagonistas del receptor adrenérgico beta podrían tener efectos de cardioprotección en pacientes con enfermedades intracraneales, incluido menor riesgo de miocardio aturdido, mientras que se observan lesiones de necrosis miocárdica en muchos de los que reciben placebo. En estudios en animales se detectó que la estimulación cerebral y de ganglios estrellados y las hemorragias intracraneales experimentales podrían inducir cambios electrocardiográficos e histológicos similares al síndrome de Takotsubo, que fueron evitados en los animales expuestos previamente a simpatectomía quirúrgica o farmacológica. Varios autores describieron que la prevalencia de diabetes en sujetos con síndrome de Takotsubo podría ser baja, entre 10.2% y 17%, posiblemente debido a la neuropatía autonómica inducida por este trastorno endocrino, que provoca desconexión del corazón y el cerebro. A nivel electrocardiográfico, el síndrome de Takotsubo cursa con inversión de la onda T y prolongación del segmento QT corregido; el primer cambio sería atribuible a las alteraciones en el sistema simpático, y el segundo se asociaría con mayor riesgo de arritmias potencialmente letales, como la taquicardia ventricular, la fibrilación ventricular y la asistolia, generalmente en fases subagudas del cuadro. En sujetos con síndrome de QT largo congénito, trastorno que se relacionaría con el sistema simpático, la remoción del ganglio estrellado izquierdo se asoció con normalización de los síntomas, mientras que su tracción o presión induce mayor irritabilidad ventricular. Existen informes de individuos con síndrome de Takotsubo que fueron donantes cardíacos exitosos, con recuperación del trastorno cuando se completó el procedimiento, mientras que sólo hay 2 casos de síndrome de Takotsubo informados en sujetos que recibieron trasplantes de este órgano (posiblemente por inervación simpática nueva años después del trasplante).

En estudios de centellografía en el síndrome de Takotsubo se observan signos de desnervación simpática en regiones con alteraciones de la motilidad cardíaca, con mayor tasa de lavado de neurotransmisores (fenómenos explicables por la liberación excesiva de noradrenalina de terminales simpáticas miocárdicas), a pesar de que la perfusión miocárdica es normal. Un autor detectó niveles altos

de noradrenalina en el seno coronario de 5 individuos con síndrome de Takotsubo, y otro, mayor liberación intersticial miocárdica (pero no en plasma) de este neurotransmisor luego de la inducción de muerte cerebral en cerdos. La hemorragia subaracnoidea se relacionó con exceso de noradrenalina en todo el cuerpo durante el estadio agudo de la enfermedad, además de cambios en el electrocardiograma y degeneración de miofibrillas cardíacas (reproducibles en gatos mediante la estimulación de la formación reticular mesencefálica, con mayor compromiso cerca de las terminales nerviosas y sin efecto de la adrenalectomía). En otros estudios se halló que la simpatectomía, pero no la adrenalectomía, evitaba la disfunción miocárdica en animales con hemorragia subaracnoidea. El efecto tóxico de la noradrenalina sería directo y, además, secundario a la formación de radicales libres, que pueden inducir disfunción de miocitos por su acción sobre el calcio y los transportadores de sodio. El miocardio aturdido que se observa en el síndrome de Takotsubo presenta una forma de acinesia o hipocinesia y otros segmentos con hipercinesia. Las bandas de contracción pueden, en raras ocasiones, provocar ruptura cardíaca, y en estos casos se observan fibras miocárdicas fragmentadas. En el síndrome de Takotsubo, el exceso de noradrenalina induciría miocarditis química, observada en varios estudios de biopsias y de resonancia magnética nuclear (principalmente en áreas con acinesia o hipocinesia). El patrón de alteración en la motilidad ventricular parece seguir la anatomía de la inervación simpática desde los ganglios estrellados.

### Factores predisponentes y conclusiones

En más de un cuarto de los pacientes con síndrome de Takotsubo no se constatan antecedentes de factores desencadenantes, y esta enfermedad no aparece en todos los sujetos con feocromocitoma, enfermedades agudas clínicas o quirúrgicas o lesiones intracraneales, por lo que se cree que habría factores de predisposición al trastorno. El principal grupo de riesgo parece ser el de mujeres posmenopáusicas, posiblemente por el efecto de la privación hormonal. La prevalencia de cáncer en individuos con síndrome de Takotsubo parece ser alta, así como la de trastornos de ansiedad y del estado de ánimo, accidentes cerebrovasculares, drogadicción, enfermedad hepática crónica y sepsis. La mortalidad secundaria al síndrome de Takotsubo parece ser mayor cuando hay enfermedades graves subyacentes.

Los autores concluyen que existen múltiples pruebas de que, en pacientes predispuestos, el estrés emocional o físico puede provocar hiperactivación del sistema nervioso simpático, con repercusión local cardíaca, gran liberación de noradrenalina en las terminales y aturdimiento miocárdico regional circunferencial. Esta teoría explicaría la relación entre el síndrome de Takotsubo y las alteraciones en el sistema simpático.

#### 4 - Tratamiento Invasivo Precoz frente al no Invasivo en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST: Seguimiento a 15 Años del Estudio Multicéntrico, Prospectivo y Aleatorizado FRISC-II

Wallentin L, Lindhagen L, Lagerqvist B y colaboradores

Uppsala University, Upsala, Suecia

[Early Invasive Versus Non-Invasive Treatment in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome (FRISC-II): 15 Year Follow-Up of a Prospective, Randomised, Multicentre Study]

Lancet 388(10054):1903-1911, Oct 2016

*El tratamiento intensivo precoz en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se asocia con retraso de la muerte o el próximo evento miocárdico de un promedio de 18 meses, y un retraso de la muerte o la reinternación por cardiopatía isquémica de 37 meses, en comparación con la estrategia no intensiva.*

En el ensayo clínico FRISC-II se observó una reducción significativa en la mortalidad y el infarto de miocardio en pacientes expuestos a tratamiento precoz invasivo, en comparación con el no invasivo, por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En investigaciones posteriores se comprobó este hallazgo, incluso cuando se analizaron los resultados específicamente en ancianos. Los beneficios sobre la mortalidad y la tasa de infartos se limitaron a los pacientes con mayor concentración de troponina de la normal, y podrían ser especialmente destacables en hombres y en sujetos con mayores niveles de factor de diferenciación del crecimiento tipo 15 (GDF15, por sus siglas en inglés). Los beneficios se mantuvieron tras 5 años, por lo que la Sociedad Europea de Cardiología estableció la recomendación de realizar tratamiento invasivo temprano en este tipo de pacientes. El objetivo del presente estudio fue analizar los resultados cardiovasculares del estudio FRISC-II tras un período de seguimiento de 15 a 17 años, tanto en la población total como en varios subgrupos importantes y según diversos biomarcadores de necrosis miocárdica, esfuerzo e inflamación.

#### Métodos

El ensayo clínico FRISC-II fue un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico, llevado a cabo en 58 instituciones escandinavas, en el que 2457 individuos con diagnóstico presuntivo de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (signos de isquemia con reducción del segmento ST o inversión patológica de la onda T, o bien mayores niveles de biomarcadores de daño miocárdico) se sometieron a tratamiento temprano, invasivo o no. Los pacientes recibieron estas terapias en las primeras 72 horas posteriores al último episodio de dolor precordial, y los tratados en forma invasiva fueron expuestos a angiografía coronaria y, de ser necesario (definido como la estenosis de al menos 70% del diámetro de cualquier arteria que abasteciera al miocardio), revascularización miocárdica en los primeros

7 días de internación. Se recomendó la intervención coronaria percutánea en pacientes con 1 o 2 lesiones significativas, mientras que si había lesión de 3 vasos o de la coronaria izquierda común se sugirió realizar puentes de derivación aortocoronarios. En la estrategia no invasiva se recomendó la angiografía coronaria en sujetos con síntomas refractarios o recidivantes a pesar del tratamiento médico óptimo o isquemia grave (evidente en la prueba de ejercicio previa al alta), y en el seguimiento a largo plazo se sugirieron procedimientos invasivos en todo paciente con síntomas incapacitantes, recidiva de angina inestable o infarto de miocardio. Se determinaron los niveles de troponina T, GDF15 y péptido natriurético N-terminal pro-B (PNTB), biomarcadores de miocardio, en forma estandarizada. Se registraron los datos demográficos, la información clínica, el consumo concomitante de fármacos y los resultados de los primeros dos años de seguimiento. Se tomó información de bases de datos informatizadas de los pacientes incluidos en el estudio original para estimar la mortalidad, las causas de muerte, las internaciones y sus causas y las intervenciones coronarias. Para el análisis estadístico se utilizó el método de Kaplan-Meier.

#### Resultados

Tras un mínimo de 15 años de seguimiento, se conocía la supervivencia y la causa de muerte de 2421 de los participantes originales del estudio, y tras dos años más había información disponible completa del 89% de ellos. Las características basales eran similares entre los grupos. En el 76% de los 1222 individuos asignados al grupo expuesto a la estrategia invasiva se realizó revascularización durante la primera internación, en comparación con el 14% de los 1235 incluidos en el grupo que sería tratado con la estrategia no invasiva. Tras dos años la proporción de sujetos sometidos a revascularización en este último grupo aumentó considerablemente, hasta 46%, y tras 15 años este porcentaje fue del 58%, en comparación con el 82% de los incluidos en el primer grupo. Tras el alta por el primer evento, 49% y 24% de los pacientes de los grupos de estrategias no invasivas e invasivas, respectivamente, debieron someterse a procedimientos de revascularización ( $p < 0.0001$ ). Durante el seguimiento se constataron 928 eventos de muerte o infarto de miocardio en el grupo expuesto inicialmente a la estrategia invasiva, en comparación con 1040 eventos en el otro grupo. El tratamiento invasivo precoz se asoció con retraso significativo de la muerte o el próximo infarto de miocardio de un promedio de 18 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 6.8 a 29.6,  $p = 0.002$ ), especialmente debido a la menor tasa de eventos nuevos durante los primeros 3 a 4 años luego de la aleatorización, con valores similares en los



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

años posteriores. El retraso de la muerte o el infarto de miocardio en el grupo de tratamiento invasivo fue mayor en los pacientes no tabaquistas y en aquellos con niveles mayores de troponina T, y especialmente en los sujetos con concentración > 1800 ng/l de GDF15 (en promedio el retraso fue de 45 meses, IC 95%: 16.9 a 55.0,  $p = 0.021$ ).

Se registraron un total de 473 y 483 fallecimientos en los grupos de tratamiento invasivo y no invasivo, en ese orden, y 175 y 198 muertes de causa cardíaca en dichos grupos, respectivamente, con mayor diferencia de mortalidad total en los primeros 3 a 4 años, que se atribuyó a la diferencia en la mortalidad cardíaca (que fue similar en el seguimiento total). Esta diferencia implicó el retraso de la mortalidad total en un promedio de 24 días (IC 95%: -99 a 147) y el retraso de la muerte cardiovascular en 53 días (IC 95%: -45 a 150) tras 15 años (diferencia no significativa) en favor de la estrategia invasiva. En este grupo, la supervivencia fue mayor en hombres que en mujeres, y la supervivencia sin muerte de causa cardíaca fue mayor en pacientes con troponina T alta y menor en aquellos con concentración normal de este marcador. El promedio del retraso de muerte total fue mayor en los sujetos

con más de 1800 mg/l de GDF15 tratados con estrategias invasivas, hasta en 11 meses, en comparación con los otros individuos. Se constataron 4003 y 4887 muertes o reinternaciones con diagnóstico de cardiopatía isquémica en el grupo invasivo y no invasivo, en ese orden, y la tasa fue menor en el primer grupo durante los 3 a 4 primeros años de seguimiento, con tasas similares posteriormente. En promedio, el beneficio del retraso en estos eventos fue de 37 meses (IC 95%: 27.7 a 45.5,  $p < 0.0001$ ) en quienes se sometieron a estrategias invasivas, con valores similares cuando se estratificaron los resultados según los diversos factores de riesgo clínicos o biomarcadores analizados. Se registraron 4844 y 5650 muertes o internaciones por enfermedades cardíacas de cualquier tipo en estos dos grupos, respectivamente, y la diferencia se debió fundamentalmente a la tasa de eventos por cardiopatía isquémica en los primeros 3 a 4 años; en total, la muerte o la reinternación por cualquier enfermedad cardíaca se pospuso en un promedio de 31 meses (IC 95%: 22.7 a 40.2,  $p < 0.0001$ ) en los pacientes tratados con medidas invasivas tempranas. El beneficio fue similar en todos los subgrupos.

### Discusión y conclusiones

Tras 15 años de seguimiento se halló que el tratamiento invasivo temprano se asocia con retraso significativo (de 18 meses, en promedio) de la muerte o el próximo infarto de miocardio, en pacientes internados inicialmente por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, en comparación con la terapia no invasiva. El efecto fue mayor en no fumadores y pacientes con niveles altos de troponina T o GDF15, y se debió principalmente al retraso de

nuevos eventos de infarto de miocardio; la diferencia inicial en la tasa de mortalidad no se mantuvo en el tiempo. La estrategia invasiva se asoció, además, con 37 meses de retraso de la muerte o la reinternación por cardiopatía isquémica, sin diferencias significativas entre los subgrupos analizados. Tras 15 años, casi la mitad de los pacientes había fallecido y el 80% había sido reinternado al menos una vez por enfermedad cardíaca; la mediana de edad al momento de la aleatorización inicial había sido de 66 años.

Los autores concluyen que el presente estudio agrega una perspectiva a largo plazo de los resultados de la terapia invasiva temprana, en comparación con la no invasiva, en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. La primera estrategia se asocia con retraso de la muerte o el próximo evento miocárdico en un promedio de 18 meses, y retraso de la muerte o la reinternación por cardiopatía isquémica en 37 meses. Este hallazgo apoya la recomendación de ofrecer tratamiento intensivo precoz en este tipo de pacientes, y usar biomarcadores como troponina T y GDF15 para priorizar los procedimientos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154534](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154534)

## 5 - Relación entre la Terapia con Betabloqueantes al Alta y Resultados Clínicos en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo que Atraviesan una Intervención Coronaria Percutánea

*Li C, Sun Y, Wang D y colaboradores*

Tongui Hospital, Wuhan, China

*[Relationship between Beta-Blocker Therapy at Discharge and Clinical Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention]*

**Journal of the American Heart Association** 5(11), Nov 2016

*En este estudio de observación, el tratamiento con betabloqueantes se asoció con mayor tasa de supervivencia en pacientes que habían atravesado una intervención coronaria percutánea; el beneficio fue particularmente notorio en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.*

Debido a su capacidad de disminuir la demanda de oxígeno del miocardio, los betabloqueantes (BB) son ampliamente utilizados para aliviar los síntomas de isquemia en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA). Según las normativas vigentes en Estados Unidos, los BB están recomendados para el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMEST) y sin elevación del segmento ST (IAMSEST); sin embargo, los estudios en los que se basa esta recomendación contaron con pacientes con IAMEST, y los hallazgos fueron extrapolados a otras poblaciones, como los individuos con IAMSEST o angina inestable (AI). Dado que los

individuos con todos estos diagnósticos son candidatos a una intervención coronaria percutánea (ICP), asombra la escasez de datos acerca del patrón de uso de los BB luego de este tipo de procedimientos. Además, muchos profesionales dudan de la existencia de beneficios asociados con el uso, tanto a corto como a largo plazo, de este tipo de fármacos luego de una ICP.

El presente artículo evaluó el impacto del tratamiento con BB en los resultados clínicos de pacientes con SCA sometidos a una ICP en un ambiente "del mundo real".

## Métodos

Se reclutó a todos los pacientes del Hospital Tongji (Wuhan, China) con diagnóstico de enfermedad coronaria entre marzo de 2009 y diciembre de 2014, inclusive. Los individuos mayores de 18 años, con un diagnóstico firme de SCA y que se sometieron a ICP participaron del estudio. La inestabilidad al alta, la falta de información sobre el uso de BB en su historia clínica y la existencia de contraindicaciones para recibir BB fueron los criterios de exclusión.

Se definieron las dosis objetivo de BB según las utilizadas en ensayos clínicos para cada fármaco en particular: metoprolol 200 mg/día, carvedilol 50 mg/día, timolol 20 mg/día, bisoprolol 10 mg/día, atenolol 100 mg/día y propranolol 180 mg/día. El diagnóstico de SCA se definió por la presencia de síntomas de isquemia y confirmación electrocardiográfica o bioquímica, o bien documentación de angina de pecho. Los pacientes fueron seguidos por un año.

El criterio principal de valoración del estudio fue la mortalidad global, entendida como de causa cardíaca a menos que existiera otra causa obvia. Además, se confeccionó una medida compuesta de muerte, IAM no fatal, reinternación y hospitalización cardiogénica, que fue utilizada como criterio secundario.

## Resultados

Entre marzo de 2009 y diciembre de 2014, 5063 pacientes fueron ingresados en la base de datos, y 3453 atravesaron la ICP. De éstos, 23 estaban inestables al alta, 183 no fueron diagnosticados con SCA, 43 presentaban alguna contraindicación para el uso de BB y 24 no tenían actualizada la información acerca del uso de dichos fármacos. En la evaluación final fueron incluidos 3180 individuos.

Un total de 2423 pacientes (76.2%) fueron dados de alta con tratamiento con BB, mientras que 757 individuos (23.8%) no se encontraban recibiendo estos fármacos. Luego de ajustar por diversos confundidores, el riesgo de mortalidad fue más bajo en el grupo tratado con BB (*hazard ratio* [HR]: 0.38,  $p = 0.015$ ). Asimismo, se observó una menor frecuencia del criterio secundario de valoración entre los pacientes que recibieron BB, aunque esta diferencia perdió significación estadística luego de ajustar por posibles factores confundidores.

En el análisis de subgrupos, se observó un mayor beneficio asociado con el uso de BB entre los

pacientes con IAMSEST, que mostraron una tasa de mortalidad notablemente menor si recibieron tratamiento activo (0.2% frente a 6.4%, HR: 0.04). Se observó un fenómeno similar en lo que respecta al criterio de valoración secundario. Sin embargo, los pacientes con IAMEST o AI no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de mortalidad ni en el criterio de valoración secundario con el tratamiento con BB, aunque presentaron una tendencia a una menor mortalidad.

Entre los pacientes que recibieron el alta en tratamiento con BB, el 83.0% recibía menos del 50% de la dosis recomendada del fármaco en cuestión. Estos individuos no mostraron diferencias en la tasa de mortalidad con los que recibieron dosis más altas.

## Discusión

El presente estudio investigó la asociación entre el tratamiento con BB y distintos resultados clínicos en pacientes con SCA que atraviesan una ICP. La terapia con BB se asoció en forma independiente con mayor supervivencia, y este fenómeno fue particularmente significativo en individuos con IAMSEST.

Los SCA son una importante causa de emergencias médicas en la actualidad, y su pronóstico ha mejorado ostensiblemente con la introducción de la ICP; sin embargo, el tratamiento farmacológico óptimo continúa siendo un factor importante. Dada la falta de investigación en pacientes con IAMSEST, los datos obtenidos en el presente estudio son extremadamente valiosos. Asimismo, la apreciación de que no se encontraron diferencias en las tasas de mortalidad según se hayan utilizado dosis altas o bajas de BB puede tener repercusiones clínicas.

El presente estudio presenta algunas limitaciones. La naturaleza no aleatorizada y de observación puede aumentar la posibilidad de la aparición de sesgos de selección. Además, un período de seguimiento de un año puede no ser suficiente para documentar la eficacia de los BB en esta población.

## Conclusiones

En este estudio de observación, el tratamiento con BB se asoció con mayor tasa de supervivencia en pacientes que habían atravesado una ICP; el beneficio fue particularmente notorio en sujetos con IAMSEST.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154540](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154540)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## 6 - Asociación entre la Ubicación del Infarto de Miocardio y la Regurgitación Mitral

*Mentias A, Raza M, Kapadia S y colaboradores*

**Open Heart** 3(2), Nov 2016

La regurgitación mitral isquémica (RMI) es una entidad clínica asociada con infartos de miocardio (IAM), que frecuentemente empeora los resultados clínicos, de acuerdo con ensayos clínicos previos. Sin embargo, las comparaciones efectuadas en dichos estudios fueron realizadas sobre pacientes con RMI de diferente gravedad y distintas presentaciones de IM, con elevación del segmento ST o sin ésta, y con distintos tiempos de evaluación (desde unos pocos días a semanas). Además, las intervenciones terapéuticas no fueron idénticas.

Asimismo, los mecanismos que producen este cuadro en IAM con elevación del segmento ST (IAMEST) anterior son distintos a los que producen los IAMEST inferior; es más frecuente en estos últimos, a pesar de la remodelación del ventrículo izquierdo (VI).

El presente estudio evaluó la incidencia y el impacto de la RMI sobre la base del índice de localización del IAM (anterior o inferior) en una población de pacientes con IAMEST tratados con intervención percutánea primaria (IPP).

Se incorporaron pacientes que se presentaron a un hospital con IAMEST anterior, anteroseptal y anterolateral o inferior, inferolateral, inferoposterior e inferoposterolateral complicado con RMI, y que fueron intervenidos con IPP. El diagnóstico de RMI se realizó con el empleo de ecocardiogramas bidimensionales interpretados por profesionales experimentados. Se midió la fracción de eyección del VI y se graduó la gravedad del RMI de 1 a 4 (leve, moderada, moderadamente grave y grave). Los mecanismos de RMI incluyeron las restricciones de movimiento en una válvula debido a anomalías en el movimiento de la pared y ruptura o disfunción muscular papilar. Los objetivos principales fueron la mortalidad por cualquier causa, a 30 días y a un año. Los datos de mortalidad fueron obtenidos de registros médicos. Se fijó la significación estadística en un valor de  $p = 0.05$ .

Se incorporaron 1700 pacientes con IAMEST anterior y 2305 pacientes con IAMEST inferior; el porcentaje de MRI en cada grupo fue de 17.8% y 21.8%, respectivamente. No hubo diferencias significativas al inicio del estudio en cuanto a factores de riesgo, comorbilidades, gravedad de la RMI, medicación, concentración de hemoglobina y creatina quinasa y estado funcional cardiológico en general.

Los pacientes con IAMEST anterior tuvieron una fracción de eyección significativamente menor, en comparación con aquellos con IAMEST inferior, de  $36\% \pm 14\%$  frente a  $44.12\%$  ( $p < 0.001$ ), respectivamente. Tampoco hubo diferencias significativas en la dimensión del VI (aunque el grupo con IAMEST anterior presentó

esta parte del miocardio más dilatada) ni en la presión sistólica del ventrículo derecho, ni en la gravedad de la regurgitación de la válvula tricúspide. La dirección del flujo sanguíneo en IAMEST anterior se dirigió desde el centro hacia el lado anterior, en tanto que en los casos con IAMEST inferior se dirigió hacia la pared posterior y luego hacia el centro. Los dos grupos tuvieron tiempos similares de espera antes de la IPP (104 contra 106 minutos). Además, fueron similares el tipo de intervención, el acceso radial, la cantidad de vasos afectados observados en el angiograma coronario, el uso de glucoproteínas y transfusiones sanguíneas, las complicaciones del procedimiento y la incidencia de daño renal agudo. Sin embargo, los pacientes con IAMEST anterior tuvieron tiempos de internación más prolongados.

El seguimiento promedio fue de  $5.9 \pm 2.1$  años, y se perdió el contacto con el 8% de los pacientes con IAMEST inferior y con el 10% de los sujetos con IAMEST anterior. Las tasas de mortalidad al mes, al año y a los 5 años en los grupos con IAMEST anterior e inferior fueron del 14.9% y 6.8%, 26.4% y 14.3% y 39.7% contra 24.3%, en orden respectivo; de esto se desprende que los pacientes con la primera afección tuvieron mayor mortalidad. Al ajustar los datos de acuerdo con la gravedad, los enfermos con IAMEST anterior tuvieron peores pronósticos en todos los estratos. Lo mismo ocurrió cuando se ajustaron los datos de acuerdo con edad, sexo, comorbilidades, fracción de eyección, gravedad de la RMI y diabetes.

Este estudio presenta pruebas científicas sobre la incidencia de RMI en pacientes con IAMEST mediante el empleo de técnicas de ecocardiografía transtorácica bidimensional, que fueron sometidos a un procedimiento de IPP. Dicha incidencia fue del 21.8% en pacientes con IAMEST anterior y del 17.8% en aquellos con IAMEST inferior. Además, se demostró que la dirección del flujo eyectado en el primer caso es posterior y luego central, en tanto que en el segundo se dirige hacia el centro.

Al comparar los datos de incidencia obtenidos en ensayos clínicos previos, se observó que la tasa de RMI es mayor en individuos con IAMEST inferior, aunque dichos estudios describen una incidencia mucho mayor que la hallada; una posible explicación podría ser el empleo de agentes trombolíticos o la ejecución tardía de una IPP. Otros autores documentan que la IPP disminuye la probabilidad de presentar regurgitación mitral.

Existen dos tipos de cambios en las válvulas mitrales con posterioridad a un IAM: el primero consiste en una remodelación asimétrica que inmoviliza las valvas en su lado posterior, lo que dobla la valva posterior y anula la valva anterior; esto redirige el flujo de la RMI de forma posterior. El segundo cambio produce una remodelación simétrica de la válvula mitral, que causa una inmovilización apical de las dos valvas; esto restringe los movimientos de la valva anterior y redirige el flujo

hacia el centro. El primero de estos cambios estructurales es frecuente en IAM inferiores, en tanto que el segundo es frecuente en IAM anteriores; los resultados de este estudio concuerdan con estas observaciones.

La regurgitación mitral posterior a un IAM puede ser provocada por una gran cantidad de causas, entre las que se destacan los cambios en la geometría del VI, la dilatación del anillo de la válvula mitral, las disfunciones en la presión de cierre del VI o la alteración funcional del músculo papilar posteromedial; la interacción de todos estos trastornos morfológicos determina la gravedad de la regurgitación mitral. El IAM inferior provoca distorsiones más graves que el IAM anterior, lo que provoca mayor insuficiencia. El IAM anterior, en cambio, produce regurgitación mitral grave debido a la inmovilización apical que lleva a una dilatación del VI, lo cual es menos frecuente en el IAMEST inferior. Esta diferencia es sumamente importante, ya que el área sistólica del abultamiento, el área anular y el índice esférico determinan el área del orificio de regurgitación. El papel de estas diferencias en los resultados en ambos tipos de IAMEST es desconocido, aunque los resultados descritos en este artículo revelan que la RMI producida en un IAMEST anterior tiene un peor pronóstico que la generada en un IAMEST inferior. Son necesarios más estudios para indagar en los mecanismos subyacentes a esta observación.

Otras investigaciones han descrito asociaciones entre la mortalidad y la RMI entre grupos de pacientes con un cuadro clínico importante, y otro no significativo, o en grupos con distintos grados de gravedad. Este trabajo es el primero en comparar la gravedad de la RMI con la localización del IAM; el tamaño de la muestra empleada es una fortaleza en este sentido, ya que le confiere una potencia adecuada para poder encontrar diferencias significativas. Los resultados de los IAMEST anteriores suelen ser peores que los de los IAMEST inferiores, aunque este estudio no encontró diferencias significativas en cuanto a factores de riesgo, presentación clínica, comorbilidades e intervenciones coronarias entre los dos grupos. Este hallazgo se mantuvo inclusive después de ajustar los datos por cada uno de estos factores.

Esta investigación sería la primera en comparar los resultados de RMI de acuerdo con la localización del IAMEST, en una muestra de más de 800 pacientes intervenidos con IPP de manera temprana y con un seguimiento promedio de casi 6 años.

Sin embargo, se citan algunas limitaciones del estudio que deben ser consideradas: su carácter retrospectivo y unicéntrico tendría sesgos de selección y los resultados podrían no ser generalizables a la realidad de otros centros de salud. Los avances de la cardiología durante los 20 años que duró el estudio también introducen modificaciones en las variables estudiadas. Una tercera limitación es no tener una estratificación de la gravedad de la RMI durante la fase subaguda del IAM.

En conclusión, la RMI es más frecuente en IAMEST inferiores, aunque la aparición de este cuadro clínico durante el IAMEST anterior tiene peor pronóstico.

## 7 - Eficacia Diferencial de la Reparación Endovascular y Abierta del Aneurisma Aórtico Abdominal

Patel R, Swetting M, Powell J, Greenhalgh R

Lancet 388(10058):2365-2374, Nov 2016

Existen diversos estudios comparativos respecto de la eficacia de los procedimientos quirúrgicos destinados a corregir el aneurisma de la aorta abdominal (AAA). En este sentido, la reparación endovascular del aneurisma (EVAR) se correlaciona con un mayor aumento en la supervivencia del paciente a corto plazo, respecto de la reparación abierta. No obstante, en períodos extensos (> 3 años), se observa un incremento de la mortalidad y, en particular, luego de 5, 10 o 15 años, la eficacia de este procedimiento, traducida en una mayor supervivencia, es equivalente a la obtenida luego de realizar la reparación abierta. Es importante destacar que, si bien la EVAR es eficaz en reducir la mortalidad en el mes posterior a la intervención quirúrgica, estudios previos determinaron que los pacientes sometidos a este procedimiento, experimentaban, en forma significativa, mayor incidencia de ruptura de aneurisma respecto de los sujetos en los cuales se había efectuado la reparación abierta. En consecuencia, la complejidad en la determinación de la eficacia diferencial de ambos procedimientos establece la necesidad de una evaluación comparativa, de manera de poder aplicar la mejor estrategia posible en el control del AAA, que se presenta con frecuencia en hombres mayores de 60 años, en los cuales, un mayor tamaño del saco aneurismático determina una elevada propensión a experimentar la ruptura de aneurisma.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar, en forma comparativa, la eficacia de la EVAR y la reparación abierta de AAA, respecto de la supervivencia y la disminución de la mortalidad a largo plazo, de los pacientes sometidos a dichos procedimientos. La población bajo estudio comprendió a pacientes que presentaban AAA, de edad promedio  $\geq 60$  años. El aneurisma aórtico se caracterizó mediante tomografía computarizada (TC), debía presentar un diámetro  $\geq 5.5$  cm y la estructura en dicha sección aórtica debía ser susceptible de recibir el injerto con *stent*. La propensión del paciente a experimentar complicaciones posquirúrgicas conducentes a su fallecimiento debía encontrarse dentro de parámetros aceptables para la realización de la intervención. Por otra parte, los pacientes que presentaban un diámetro del saco aneurismático  $< 5.5$  cm, incompatibilidad del cuadro clínico con el dispositivo EVAR a ser colocado o disconformidad respecto del tratamiento, técnicas diagnósticas y seguimiento médico, no participaron del estudio. De esta forma, los enfermos seleccionados para formar parte del ensayo controlado y aleatorizado, EVAR 1, fueron evaluados en dos grupos de estudio (con igual número de individuos en cada grupo): pacientes que serían sometidos a la EVAR o a la reparación abierta de AAA. Se realizó un control anual durante los 15 años posteriores a las intervenciones quirúrgicas.

En cada evaluación se realizaron controles del diámetro de la aorta por TC, observación de signos

clínicos de anomalías y determinación de los niveles de creatinina sérica. En dichas evaluaciones, el objetivo fue determinar el comportamiento de las siguientes variables:

- Tasa de mortalidad total.

- Tasa de mortalidad relacionada con el aneurisma (fallecimientos por ruptura del saco aneurismático [registrados antes de la primera intervención, en el mes posterior o en los 30 días siguientes a un nuevo procedimiento], complicaciones derivadas del aneurisma [formación de fístula o infección del injerto] o por la incidencia de ruptura de aneurismas secundarios luego de la cirugía).

- Primera intervención adicional en respuesta a casos de riesgo para la supervivencia del paciente e intervención de alto riesgo.

- Período comprendido entre la reparación y la primera intervención adicional.

- Detección del crecimiento del saco aneurismático.

- Propensión a experimentar complicaciones posquirúrgicas tardías.

En el análisis estadístico se utilizaron el modelo de regresión de Cox y el método de Kaplan-Meier. El intervalo de confianza fue del 95% y un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

Los pacientes participantes tuvieron características clínicas comparables, con una edad promedio de 74 años ( $n = 1252$ , 626 individuos en cada grupo; 91% hombres).

Con respecto a la eficacia de la EVAR en evitar la mortalidad relacionada con el aneurisma, se pudo observar que dicho procedimiento permitió reducir en forma significativa ( $p < 0.0001$ ) la tasa de mortalidad, en comparación con la reparación abierta (2% y 5% de casos fatales, respectivamente), en los 6 meses siguientes a la intervención. En concordancia, la tasa de mortalidad total fue menor para el grupo EVAR luego del mismo período (fue de 4%, respecto del 7% del grupo de reparación abierta;  $p = 0.0232$ ). Sin embargo, la disminución en ambas tasas de mortalidad no se observó luego de los 6 meses de la intervención, produciéndose, asimismo, un aumento significativo de éstas en el grupo EVAR, en comparación con el de reparación abierta, luego de 4 y 8 años, en la tasa de mortalidad relacionada con el aneurisma y mortalidad total, respectivamente. Es importante destacar que la evaluación de ambas tasas al finalizar el ensayo no arrojó diferencias significativas entre los porcentajes observados en los dos grupos de estudio. De esta manera, la mortalidad total fue de 9.3 y 8.9 muertes/100 personas/años en los grupos EVAR y de reparación abierta, respectivamente (*hazard ratio* [HR]: 1.11, 0.97 a 1.27,  $p = 0.14$ ), y la mortalidad relacionada con el aneurisma: 1.1 y 0.9 muertes/100 personas/años, en forma respectiva, en dichos grupos (HR: 1.31, 0.86 a 1.99,  $p = 0.21$ ). En concordancia, la supervivencia promedio fue equivalente en ambos grupos (8.7 y 8.3 años en los grupos EVAR y de reparación abierta, respectivamente). Por otra parte, el grupo EVAR presentó mayor incidencia de rupturas

secundarias que el grupo de reparación abierta (31 y 5 casos fatales, en orden respectivo). Asimismo, se registró en el grupo EVAR una tasa de intervenciones quirúrgicas adicionales significativamente superior a la observada en el grupo de reparación abierta. Dichas intervenciones fueron realizadas en respuesta a cuadros graves o de cualquier tipo (primeros 4 años) o por condiciones riesgosas para la supervivencia del paciente, en el período de seguimiento comprendido entre 6 meses y 4 años y posterior a 8 años (el cambio del procedimiento EVAR por el de reparación abierta, EVAR adicional o terapia de control de la infección del injerto). Es importante destacar que la mayor diferencia entre los grupos en dicha variable se observó en el período comprendido entre 6 meses y 4 años, y en este período, en los casos de intervenciones adicionales de alto riesgo.

La tasa de mortalidad total y la relacionada con el aneurisma fue superior en el grupo EVAR, en comparación con el grupo de reparación abierta, al finalizar el período de estudio de 15 años. En dicho resultado incidió significativamente el aumento de la mortalidad relacionada con el aneurisma, evaluada luego de 4 años de realizada la intervención quirúrgica. No obstante, la diferencia entre grupos al finalizar el ensayo no tuvo significación estadística. Asimismo, se registró en el grupo EVAR una mayor tasa de intervenciones adicionales respecto del grupo de reparación abierta, principalmente cirugías de alto riesgo para la supervivencia del paciente.

Es importante destacar que el presente estudio se basó en EVAR realizadas con dispositivos de menor eficacia que los existentes en la actualidad, los cuales presentan diversos tamaños y, además, las posibilidades tecnológicas (reemplazo de la TC por la ultrasonografía) permiten efectuar una mejor colocación del injerto con *stent* en la sección arterial comprometida. No obstante, si bien la EVAR es el procedimiento elegido por el profesional médico debido al perfeccionamiento continuo del injerto con *stent*, pueden producirse complicaciones con el dispositivo colocado (movimiento o filtraciones de éste), ya que la pared de la aorta abdominal es susceptible de presentar una nueva dilatación en los pacientes con enfermedad aneurismática. En este sentido, la aplicación de la reparación abierta parece no ser la alternativa ya que la arteria es proclive a experimentar rupturas en las secciones afectadas. En consecuencia, se deben estudiar tratamientos destinados a mantener los efectos beneficiosos de la EVAR observados a corto plazo, enfocados en detener el proceso de dilatación de la pared aórtica, mediante el perfeccionamiento de este procedimiento y los dispositivos utilizados. Por su parte, resulta fundamental el seguimiento y la evaluación de los pacientes sometidos a la EVAR mediante ultrasonografía o la colocación de dispositivos de control del diámetro del saco aneurismático.

La EVAR es eficaz en prolongar la supervivencia a corto plazo del paciente. No obstante, en períodos más extensos, muestra menor control de la mortalidad, respecto de la reparación abierta, lo cual implica la

necesidad de un control continuado del paciente y el perfeccionamiento del procedimiento de manera de lograr detener las consecuencias de la enfermedad aneurismática.

 + Información adicional en  
www.siic.salud.com/dato/resiic.php/154532

## 8 - Tratamiento Óptimo de la Estenosis del Tronco de la Coronaria Izquierda

Mäkikälö T, Holm N, Christiansen E y colaboradores

Lancet 388(10061):2743-2752, Dic 2016

La derivación coronaria con injerto (*coronary artery bypass grafting* [CABG]) se considera el procedimiento estándar de revascularización en los pacientes con enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda (TCI). Sin embargo, la intervención coronaria percutánea (ICP) sin protección se realiza cada vez con mayor frecuencia. La ICP está recomendada en los pacientes sin lesiones complejas o difusas, esencialmente sobre la base de los hallazgos obtenidos en un subgrupo de 705 pacientes con enfermedad del TCI del estudio SYNTAX, en el cual se comparó la evolución asociada con la ICP y la CABG con colocación de *stents* liberadores de fármacos (SLF), en individuos con enfermedad de tres vasos o del TCI. Las guías también consideran los resultados de los estudios LE MANS (100 pacientes), PRECOMBAT (600 enfermos) y de Boudriot y colaboradores, realizado en 201 enfermos con estenosis del TCI. No obstante, en esas investigaciones, el margen de no inferioridad fue amplio, como consecuencia del tamaño reducido de las muestras; por lo tanto, ninguno de ellos tuvo poder estadístico suficiente para establecer, con precisión, la mejor estrategia terapéutica para la enfermedad del TCI sin protección.

En el estudio *Nordic-Baltic-British left main revascularization* (NOBLE), los autores evaluaron la hipótesis de que la ICP con SLF podría asociarse con la misma evolución que la CABG, en 1200 pacientes con estenosis del TCI sin protección. El NOBLE fue un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y de no inferioridad realizado en 36 hospitales de Letonia, Estonia, Lituania, Alemania, Noruega, Suecia, Finlandia, el Reino Unido y Dinamarca. Se incluyeron pacientes con enfermedad del TCI con angina de pecho estable, angina de pecho inestable o síndromes coronarios agudos. Los enfermos debían presentar estenosis visible del 50% o más importante o reserva fraccional de flujo de 0.80 o inferior en el *ostium* del TCI, en la parte media o en la bifurcación, y no más de tres lesiones adicionales no complejas (oclusiones totales crónicas, es decir lesiones de la bifurcación, que requerían el uso de dos *stents*, o lesiones en vasos calcificados o tortuosos). Se excluyeron los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST en las 24 horas previas, los enfermos de alto riesgo para la ICP o la CABG, y los pacientes con una supervivencia

estimada inferior al año. Los sujetos en quienes se consideró que se lograría una revascularización equivalente con cualquiera de los dos procedimientos fueron asignados, de manera aleatoria, a ICP o CABG.

La finalidad del tratamiento fue lograr la revascularización completa de todos los vasos con lesiones significativas. En el grupo de ICP, las lesiones del *ostium* y de la parte media se trataron con un único *stent*. Las lesiones distales a la bifurcación pudieron ser tratadas con dos *stents*, preferentemente con la técnica de *culotte*. En todos los casos se recomendó la dilatación con alta presión luego de la colocación del *stent* y la dilatación con balón *kissing*, luego de la colocación de un único *stent* en el vaso principal. Sin embargo, este procedimiento debió realizarse en todos los procedimientos con dos *stents*. En la medida de lo posible se realizó ultrasonido intravascular, antes de la colocación de los SLF y después de ésta. En marzo de 2010, luego del tratamiento de 73 enfermos con ICP, se recomendó el uso de *stents* liberadores de biolimus.

En los pacientes sometidos a CABG de la coronaria descendente anterior izquierda se recomendó el uso de injertos de la arteria mamaria interna izquierda. Para las lesiones de otras localizaciones se pudieron utilizar injertos de la vena safena, arteriales libres o de la arteria mamaria interna derecha.

Luego del procedimiento de revascularización, los pacientes recibieron 75 a 150 mg de aspirina de por vida; los enfermos de los dos grupos con síndromes coronarios agudos fueron tratados con 75 mg diarios de clopidogrel durante 12 meses. Todos los enfermos sometidos a ICP también recibieron 75 mg de clopidogrel por día durante 12 meses; en ocasiones se indicó prasugrel o ticagrelor en vez de clopidogrel.

Las angiografías diagnósticas fueron revisadas en un laboratorio centralizado independiente (*European Cardiovascular Research Center*); la estratificación se basó en el algoritmo del SYNTAX I. Los eventos evolutivos (mortalidad, accidente cerebrovascular [ACV], IAM, revascularización, oclusión del injerto y trombosis del *stent*) también fueron adjudicados por un comité independiente.

El criterio principal de valoración fue el índice de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores (ECCVM), un criterio combinado que abarcó la mortalidad por cualquier causa, el IAM no vinculado con el procedimiento, la necesidad de una nueva revascularización y el ACV. El principal objetivo fue evaluar la no inferioridad de la ICP, respecto de la CABG, a los 5 años de seguimiento (límite inferior del intervalo de confianza del 95% [IC 95%] del *hazard ratio* [HR] no superior a 1.35). Sin embargo, debido a la baja incidencia de ECCVM, la valoración del criterio principal de valoración se efectuó a una mediana de 3 años.

Los componentes individuales del criterio combinado de valoración, la trombosis definitiva del *stent* y la oclusión sintomática del injerto fueron otros criterios de valoración. La clase funcional se definió con la escala de la *New York Heart Association* (NYHA); el dolor precordial se refirió como el puntaje máximo de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCV) hasta los 5 años

de seguimiento. Los análisis estadísticos se efectuaron en la población con intención de tratamiento (PIT); las variables continuas se compararon con pruebas de la *t* o de la *U* de Mann-Whitney, según su distribución. Las diferencias basales e intrahospitalarias se analizaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher. El seguimiento se prolongó hasta la aparición de algún evento clínico, la muerte o la emigración o hasta 5 años después de la asignación. Sin embargo, todos los enfermos fueron seguidos 1 año como mínimo. Las variables de valoración que ocurrieron en el transcurso de los primeros 30 días posteriores al procedimiento índice y a los 12 meses se compararon con diferencia de riesgo (DR) y pruebas de orden logarítmico. Las estimaciones a los 5 años se realizaron con curvas de Kaplan-Meier y con HR, con IC 95%. Los índices acumulados de ECCVM se en tres grupos según el puntaje del SYNTAX: bajo ( $\leq 22$ ), intermedio (23 a 32) y alto ( $\geq 33$  puntos). Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Entre 2008 y 2015 fueron reclutados 1201 enfermos en 36 centros; 1184 pacientes fueron incluidos en los análisis (592 sujetos en cada grupo). Los pacientes fueron seguidos 1 año como mínimo; el seguimiento extendido tuvo una mediana de 3.1 años (rango intercuartílico [RIC]: 2 a 5). La observación hasta la aparición del criterio principal de valoración persistió hasta 2016; estuvo disponible para 533 (90%) y 532 (90%) enfermos a los 2 años, para 412 (69%) y 400 (67%) pacientes a los 3 años, para 308 (52%) y 293 (50%) sujetos a los 4 años y para 224 (38%) y 208 pacientes (35%) a los 5 años en los grupos de ICP y CABG, respectivamente (4094 de 5920 pacientes/años de seguimiento ajustados por mortalidad).

La edad promedio de los enfermos sometidos a ICP y CABG fue de 66.2 años y 66.2 años en ese orden ( $p = 0.91$ ). El porcentaje de mujeres fue de 20% y 24%, respectivamente ( $p = 0.0902$ ). El porcentaje de enfermos con diabetes tampoco difirió entre los grupos (15% en los dos casos;  $p = 0.94$ ). El puntaje del EUROSCORE fue de 2 (RIC: 2 a 4,  $p = 0.19$ ) en los dos grupos, en tanto que los puntajes SYNTAX fueron de 22.4 en el grupo de ICP y de 22.3 en el grupo de CABG ( $p = 0.706$ ).

El procedimiento se indicó por angina de pecho o isquemia asintomática en el 82% de los 592 enfermos asignados a ICP y en el 83% de los 591 pacientes sometidos a CABG ( $p = 0.44$ ). Se comprobó enfermedad distal en el 81% de los 592 sujetos sometidos a ICP y en el 81% de los 592 enfermos en quienes se realizó CABG ( $p = 0.71$ ).

En la PIT, los índices de ECCVM a los 5 años, estimados con curvas de Kaplan-Meier, fueron del 29% ( $n = 121$  eventos) en el grupo de ICP, y del 19% ( $n = 81$  eventos) en el grupo de CABG, HR = 1.48 (IC 95%: 1.11 a 1.96), de modo que se superó el límite de no inferioridad de 1.35, y se confirmó la superioridad de la CABG, respecto de la PCI ( $p = 0.0066$ ). Los índices de ECCVM al año fueron similares en los dos grupos (7% en ambos grupos; DR = 0.0; IC 95%: -2.9 a 2.9;  $p = 1.0$ ). La evolución, en relación con el tratamiento, fue de 120 eventos (28%) en el grupo de ICP, en comparación con 78 eventos (19%) en el grupo de CABG (HR = 1.55; IC 95%: 1.18 a 2.04;  $p = 0.0015$ ).

El puntaje máximo de la NYHA hasta los 5 años fue de I en el 57% y 54% de los enfermos, de II, en el 37% y 36%; de III en el 5% y 10% y de V en el 1% y 0.2% de los enfermos de los grupos de ICP y CABG, respectivamente ( $p = 0.011$ ). Los puntajes de la CCS hasta el quinto año de seguimiento fueron de 0 en el 42% y 50%, de 1, en el 41% y 35%, de 2, en el 14% y 13%, de 3, en el 3% y 2% y de 4, en el 1% y 1% ( $p = 0.093$ ) en los enfermos sometidos a ICP y CABG, respectivamente. La duración de la internación índice fue de 2 días (RIC: 1 a 4) en el grupo de ICP, y de 9 días (RIC: 7 a 13;  $p < 0.0001$ ) en el grupo de CABG.

Al comparar ambos grupos, los índices estimados de ECCVM a los 5 años, en los distintos subgrupos según los puntajes del SYNTAX, fueron de 57 (30%) de 297 en comparación con 33 (16%) de 316 (HR = 1.88, IC 95%: 1.23 a 2.89,  $p = 0.0031$ ; 613 [52%] de 1184 pacientes en la totalidad de la población) para el puntaje bajo (1 a 2); de 52 (27%) de 249, en comparación con 37 (22%) de 220 (HR = 1.16, IC 95%: 0.76 a 1.78,  $p = 0.48$ ; 469 [40%] de 1184 de la población en estudio) para el puntaje intermedio (23 a 32), y de 12 (33%) de 46, respecto de 11 (24%) de 56 (HR = 1.41, IC 95%: 0.62 a 3.20,  $p = 0.41$ ; 9% de 1184 pacientes en la población estudiada) en los sujetos con puntaje alto ( $> 32$ ).

Los estudios EXCEL y NOBLE son las investigaciones internacionales aleatorizadas más amplias en las cuales se comparó la evolución de pacientes con enfermedad del TCI, sometidos a ICP o CABG. Según los hallazgos del trabajo NOBLE, la CABG se asocia con mejor evolución que la ICP en términos del criterio combinado de valoración de ECCVM; en cambio, la mortalidad por cualquier causa fue similar en los dos grupos. El IAM no asociado con el procedimiento y la necesidad de revascularización fueron mayores en el grupo de ICP, mientras que la incidencia de ACV fue más alta en el grupo de CABG, en el transcurso de los 30 días que siguieron al procedimiento. No obstante, se registró un índice numéricamente más alto de ACV en los pacientes sometidos a ICP, en las estimaciones a los 5 años. El puntaje máximo de angina de pecho fue más alto en el grupo de ICP hasta los 5 años de observación, aunque las diferencias en la evolución se registraron esencialmente después del primer año de seguimiento. Se comprobó que el puntaje SYNTAX no se asocia con la frecuencia de ECCVM, luego de la ICP.

En un metanálisis del subgrupo de pacientes con enfermedad del TCI del SYNTAX y del PRECOMBAT, la ICP se asoció con índices considerablemente más altos de ECCVM a los 5 años, en comparación con la CABG, en coincidencia con las observaciones del presente estudio. Los autores destacan, sin embargo, que los resultados del NOBLE deben interpretarse con cautela, especialmente si se tienen en cuenta las discrepancias encontradas con las investigaciones anteriores.

En conclusión, en el estudio NOBLE, los pacientes con enfermedad del TCI sometidos a CABG presentaron una evolución más favorable, en comparación con la de los pacientes sometidos a ICP.



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 20 (2017) 30

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto de las estatinas es correcta?	A) Son eficaces en reducir los valores de LDLc, independientemente de la propensión a experimentar afecciones vasculares, la colesterolemia, el sexo y la edad. B) Disminuyen en un 25% la incidencia de afecciones vasculares graves. C) Reducen en un 12% y 20% la mortalidad de causas vascular y coronaria, respectivamente. D) Todas las respuestas son correctas.
2	¿Qué consecuencias puede tener la anemia en pacientes con síndrome coronario agudo?	A) Aumenta la mortalidad a largo plazo. B) Aumenta la mortalidad a corto plazo. C) Aumenta la mortalidad en hombres. D) Todas son correctas.
3	¿Qué repercusiones tiene el síndrome de Takotsubo a largo plazo?	A) Provoca isquemia miocárdica crónica. B) Siempre es un evento letal. C) Suele revertirse completamente luego de algunos días a semanas. D) Provoca miocarditis crónica.
4	¿En qué pacientes hay mayor beneficio de las intervenciones tempranas?	A) Individuos con mayor concentración de troponina. B) Pacientes con mayores niveles de factor de diferenciación del crecimiento tipo 15. C) Varones. D) A, B y C son correctas.
5	¿Cuál de los siguientes se considera un síndrome coronario agudo (SCA)?	A) Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. B) Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. C) Angina inestable. D) A, B y C son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las respuestas son correctas.	Las estatinas reducen los niveles de LDLc, independientemente de la colesterolemia, la propensión a experimentar afecciones vasculares, el sexo y la edad del paciente. Asimismo, disminuyen en un 25% la incidencia de afecciones vasculares graves y en un 12% y 20% la mortalidad por causas vasculares y coronarias, respectivamente. Los efectos adversos, de incidencia muy baja, son la miopatía y la diabetes.	D
2	Todas son correctas.	La anemia se asocia en forma independiente con un aumento de la mortalidad a corto y a largo plazo, tanto en hombres como en mujeres con síndrome coronario agudo.	D
3	Suele revertirse completamente luego de algunos días a semanas.	Esta anomalía es reversible y se resuelve completamente tras algunos días a semanas; puede observarse en la región apical, la medio apical, la medio ventricular, la medio basal o la basal del ventrículo izquierdo; también puede ser focal o global, o incluso afectar al ventrículo derecho.	C
4	A, B y C son correctas.	Los beneficios sobre la mortalidad y la tasa de infartos se limitaron a los pacientes con mayor concentración de troponina de la normal, y podrían ser especialmente notorios en hombres y en sujetos con mayores niveles de factor de diferenciación del crecimiento tipo 15.	D
5	A, B y C son correctas.	El infarto agudo de miocardio, con elevación del segmento ST o sin él, así como la angina inestable son ejemplos de SCA.	D