

Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

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 originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

Las imágenes que acompañan los títulos son publicadas por solicitud expresa de los autores o de las instituciones participantes en los estudios.

1 - Utilidad de los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II en la Insuficiencia Cardíaca



Vivencio Barrios Alonso, Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Médico cardiólogo, Instituto de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Otro trabajo de su autoría: Alvarez Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, Barrios V; Grupo PREVENCAT. PREVENCAT study: control of cardiovascular risk in primary care., Med Clin (Barc) 124:406-410, 2005.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat048/06518000a.htm



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet. se edita en: www.siicsalud.com/dato/dat048/06518000.htm

Abstract

Evidence-based medicine is an accepted goal that should be sought by physicians in their clinical practice. Over the last 30 years, a remarkable number of large, double-blind, controlled trials have been conducted in patients with chronic heart failure. These trials have studied clinically significant outcomes, including all-cause death or death outcomes combined with relevant non-fatal events (e.g., hospital admissions). The renin-angiotensin system (RAS) plays a major role in cardiovascular disease and during the past decades extensive research have investigated the possible benefit of the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) in different clinical conditions. Accordingly, these agents have been recommended for the treatment of heart failure, hypertension, and myocardial infarction. After ACEi, a new pharmacologic group of RAS blockers has launched, the family of angiotensin receptor blockers. These drugs have shown to be as effective as ACEi and better tolerated. The aim of this document is to review the rationale and clinical evidence of the usefulness of angiotensin receptor blockers in heart failure.

Introducción

El enfoque terapéutico de la insuficiencia cardíaca (IC) experimentó un cambio considerable en los últimos años. Con la incorporación de fármacos como los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de la aldosterona que actúan sobre la activación neurohormonal, principalmente el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), se consiguió mejorar significativamente el pronóstico de la enfermedad y frenar su progresión. Sin embargo, a pesar de estos avances, la IC sigue presentando una morbimortalidad muy alta y un progresivo aumento en su prevalencia, por lo que parece necesario seguir investigando nuevos fármacos para mejorar el pronóstico y, si es posible, prevenir su aparición. Se demostró que la activación del SNS y del SRAA son los principales determinantes de la progresión de la IC y de su pronóstico.¹ En concreto, se sabe que el SRAA se encuentra sobreactivado en la IC y desempeña una función

Resumen

La medicina basada en la evidencia debería ser un objetivo al que los médicos deberíamos aspirar en la práctica clínica diaria. En los últimos 30 años, un importante número de ensayos clínicos controlados, a doble ciego se llevaron a cabo en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estos estudios tenían como objetivos más relevantes variables clínicas como mortalidad por cualquier causa, o el objetivo compuesto de mortalidad y eventos relevantes no fatales, como hospitalizaciones. El sistema renina-angiotensina (SRA) desempeña un papel vital en la evolución de las enfermedades cardiovasculares; durante las últimas décadas se realizaron investigaciones exhaustivas sobre el posible beneficio de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en diferentes situaciones clínicas. De hecho, hoy en día estos fármacos se recomiendan para el tratamiento de diferentes enfermedades como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio. Tras los IECA aparece un nuevo grupo farmacológico que también bloquea el SRA, los antagonistas del receptor de la angiotensina. Estos fármacos se mostraron tan efectivos como los IECA y mejor tolerados. El objetivo de este documento es revisar la evidencia clínica que existe sobre la utilidad de los antagonistas del receptor de la angiotensina en la insuficiencia cardíaca.

esencial en la fisiopatología de la enfermedad.² La inhibición del sistema mediante los IECA demostró mejorar los síntomas, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, disminuir la progresión de la enfermedad en la disfunción ventricular asintomática y aumentar la supervivencia en IC asociada a función sistólica disminuida.^{3,4} Por ello, las principales directrices de tratamiento establecen que los IECA son fármacos de primera elección y están indicados en todos los pacientes con IC clínica o disfunción ventricular asintomática con fracción de eyección < 35%, si no hay contraindicaciones específicas para su uso.⁵⁻⁷

Por qué utilizar antagonistas de receptores de angiotensina II

Aunque los IECA demostraron mejorar la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, diferentes estudios señalaron que una proporción significativa de pacientes no reciben dicho tratamiento. Esto ocurre no sólo en atención primaria, sino incluso en series hospitalarias, y aunque en los últimos años la situación ha mejorado, sigue siendo un aspecto clínicamente muy relevante.⁸⁻¹⁰ Asimismo, las dosis utilizadas según los registros son, en muchas ocasiones, inferiores a las

Participaron en la investigación: Carlos Escobar Cervantes, Javier Ortega, Instituto de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal; Alberto Calderón Montero, Centro de Salud Rosa de Luxemburgo, Madrid, España.

dosis que demostraron beneficio en los ensayos clínicos.¹¹⁻¹⁵ Es posible que esto ocurra por los efectos secundarios de los IECA, como tos seca, hipotensión e insuficiencia renal.^{16,17} Por otra parte, aunque la utilidad clínica de los IECA clásicamente se atribuye a la inhibición que ejercen sobre el SRAA, ya desde el principio existían dudas acerca de la capacidad de estos fármacos para inhibir el sistema a largo plazo. Actualmente se sabe que en el tratamiento crónico con IECA, los niveles de angiotensina II y de aldosterona pueden volver a elevarse, al menos en algunos pacientes. Esto puede deberse, en parte, a que los IECA son inhibidores competitivos cuya acción se puede sobrepasar con el aumento endógeno compensatorio de renina y angiotensina I.¹⁸ Pero, además, aunque los niveles circulantes de angiotensina II puedan estar disminuidos por acción del IECA, persiste actividad tisular de dicha enzima no inhibida que puede desempeñar un papel muy relevante localmente, y concretamente en el miocardio. Por otra parte, se observó que existen otras vías de producción de angiotensina II desde la angiotensina I mediante enzimas distintas de la ECA como quimasa, catepsina G o enzima generadora de angiotensina sensible a quimostatina (CAGE), incluso se describieron vías alternativas que pueden transformar directamente angiotensinógeno en angiotensina II, como activador tisular del plasminógeno (t-PA), tonina o catepsina G (figura 1). Por tanto, la producción de angiotensina II puede escapar, al menos parcialmente, al efecto inhibitorio de los IECA.¹⁹ Este fenómeno, que ocurre a pesar de un bloqueo efectivo de la ECA, parece tener relación con la progresión de la enfermedad. Se demostró que aproximadamente el 50% de los pacientes con IC mantienen niveles elevados de angiotensina II pese al tratamiento crónico con IECA, y son estos pacientes –en los que los niveles de angiotensina II persisten elevados– los que presentan peor pronóstico.²⁰

Por otra parte, la ECA no sólo actúa catalizando el paso de angiotensina I a angiotensina II; la ECA es una enzima muy inespecífica y, además de la acción sobre la angiotensina I, actúa también transformando la bradiquinina en productos inactivos. Por tanto, los IECA también aumentan el nivel de bradiquininas. La bradiquinina ulteriormente estimula la producción de óxido nítrico y consecuentemente produce natriuresis, vasodilatación y regresión de la hipertrofia y fibrosis, lo que puede añadir efectos beneficiosos adicionales a la acción sobre la angiotensina II. De hecho, dado que con los IECA no existe una inhibición completa del SRAA, en los últimos años se propuso que el efecto beneficioso a largo plazo de estos fármacos podría residir más en el sistema de las quininas que en la propia inhibición del SRAA.²¹ Los IECA son fármacos, en general, bien tolerados, pero presentan en ocasiones algunos efectos adversos que pueden limitar su uso, como hipotensión, deterioro de la función renal, hiperpotasemia, angioedema y principalmente tos.²² La tos seca es un efecto secundario relativamente frecuente, y aunque no es grave, puede ser un problema muy importante porque es motivo de abandono del tratamiento en 10% al 20% de los pacientes.²³ Por ello sería importante disponer de fármacos que con una eficacia similar o mayor que la de los IECA presentaran menos efectos adversos, lo que podría evitar que fueran subutilizados en la práctica clínica en la IC.^{24,25}

Surge así la necesidad de buscar moléculas que actúen bloqueando de un modo más selectivo y eficaz la angiotensina II y combinen efectos cardiovasculares al menos tan favorables como los de los IECA, con un mejor perfil de tolerancia. En el hombre se reconocen dos tipos de receptores de angiotensina II, AT₁ y AT₂. Los efectos deletéreos característicos de la angiotensina II se ejercen todos ellos a través de la activación del receptor AT₁. Son principalmente vasoconstricción, proliferación vascular, secreción de aldosterona, proliferación de cardiomiocitos y aumento del tono simpático. Por el contrario, los efectos de la estimulación de los receptores AT₂, aunque no tan bien conocidos, son muy favorables para la hemodinámica cardiovascular y provocan vasodilatación, apoptosis y actividad antiproliferativa.²⁶ En condiciones normales, la angiotensina II

tiene una preferencia muy selectiva por los receptores AT₁, por lo que los efectos del receptor AT₁ predominan de forma muy marcada. Por ello, para inhibir los efectos nocivos de la angiotensina II se desarrollaron los antagonistas de los receptores AT₁ (ARA II). Estos fármacos actúan de forma más específica y eficaz sobre el SRAA al bloquear el receptor AT₁ y, por tanto, inhiben las acciones nocivas de la angiotensina II independientemente de cómo se haya sintetizado ésta. Además, al bloquear el receptor AT₁, los ARA II permiten que la angiotensina II libre se pueda ligar a los receptores AT₂, lo que añadiría un efecto adicional potencialmente muy beneficioso.²⁷ Por otra parte, mientras los IECA inhiben la degradación de la bradiquinina y aumentan la liberación de óxido nítrico con sus posibles efectos beneficiosos, los ARA II carecen de este efecto. Pero una de las principales ventajas clínicas de los ARA II frente a los IECA es su excelente tolerabilidad, que demostró ser similar a la del placebo; en particular es relevante la ausencia de tos irritativa o angioedema, ambos en relación con el aumento de las quininas. Por tanto, si bien con los ARA II se perderían los efectos favorables derivados de las quininas, en contrapartida se logra un perfil de tolerancia único.

Por todo lo expuesto, los ARA II se revelan como una opción muy atractiva para el tratamiento de la IC, bien como alternativa a los IECA o bien como tratamiento coadyuvante asociado a los IECA. De hecho, varios estudios a corto plazo demostraron que los ARA II son bien tolerados, tienen efectos hemodinámicos beneficiosos y aumentan la tolerancia al ejercicio en la IC.²⁸⁻³⁰ Con estos antecedentes, en los últimos años se desarrollaron diversos ensayos clínicos dirigidos tanto a comparar los IECA con los ARA II, como a analizar las posibles ventajas de la combinación IECA-ARA II bajo la hipótesis de obtener un mayor beneficio mediante una inhibición más completa del SRAA junto al efecto adicional secundario al aumento de las quininas.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II en la insuficiencia cardíaca

Ante estas expectativas, hay dos preguntas fundamentales que debería responder la investigación clínica para definir el papel de los ARA II en la IC: ¿Son los ARA II superiores a los IECA? ¿Sería mejor aprovechar la combinación de ambos para obtener el máximo beneficio posible en esta enfermedad de tan mal pronóstico?

Estudios de comparación IECA-ARA II

El estudio ELITE I (*Evaluation of Losartan In The Elderly*) fue el primer estudio a doble ciego a largo plazo que comparó un ARA II con un IECA en pacientes con IC. Fue diseñado para determinar si el losartán (dosis única de 50 mg/día) ofrecía ventajas respecto del captopril (50 mg tres veces al día) en cuanto a seguridad y eficacia. Fueron incluidos 722 pacientes de 65 años o más con IC de clase funcional II-IV y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección ≤ 40%). La variable principal del estudio fue el deterioro de la función renal y mostró resultados similares en ambos grupos. Pero el losartán fue mejor tolerado, ya que por efectos adversos abandonó el tratamiento el 12.2% de los pacientes asignados a ese fármaco frente al 20.8% tratados con captopril ($p = 0.002$). Si bien no se observaron diferencias significativas en cuanto a la variable primaria, la mortalidad total (variable secundaria) en los pacientes tratados con losartán fue menor que con captopril (4.8% frente a 8.7%; $p = 0.035$) y este efecto fue básicamente debido a una disminución significativa en la tasa de muerte súbita.³¹ Estos resultados, tan favorables como inesperados, justificaron la realización de un segundo estudio específico de morbimortalidad.

El estudio ELITE II, con un diseño similar al ELITE I, tuvo como objetivo analizar específicamente si el losartán era superior al captopril en términos de supervivencia en la IC, ya que al no ser la mortalidad una variable primaria del ELITE I este primer estudio no tenía suficiente poder estadístico para afirmar que el ARA II era superior al IECA en este aspecto. El ELITE II fue un

estudio aleatorizado, a doble ciego, que incluyó 3 152 pacientes de 60 años o más en clase funcional II-IV con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $\leq 40\%$) y un seguimiento de 555 días (figura 2). Los resultados del ELITE II no confirmaron las excelentes expectativas suscitadas con el ELITE I y se demostró que el losartán no fue superior al captopril en la reducción de mortalidad total ni en la reducción de muerte súbita. Sin embargo, al igual que ocurrió en el ELITE I, el losartán fue significativamente mejor tolerado que el captopril, con una menor tasa de abandono de tratamiento debido a efectos secundarios (9.7% frente a 14.7%; $p < 0.001$).³² Cuando se compararon los efectos de los fármacos en cuanto a las manifestaciones clínicas, tampoco se encontraron diferencias en la mejoría de la clase funcional, de la calidad de vida, ni de los signos y síntomas de IC entre losartán y captopril.³³ Los investigadores concluyeron que los IECA siguen siendo el tratamiento de primera elección de la IC y, cuando éstos no son tolerados, el losartán es un fármaco útil como tratamiento alternativo. Una vez más, se volvía a demostrar que en medicina la información concluyente sobre morbilidad sólo se puede obtener con estudios específicamente diseñados en ese sentido.

En una primera lectura, los resultados un tanto decepcionantes del ELITE II apagaron muchas ilusiones sobre el papel de los ARA II en la IC. De hecho, tras los resultados del ELITE I se había llegado a sugerir que los ARA II podrían desplazar a los IECA en el tratamiento de la IC. Sin embargo, la realidad del ELITE II ha hecho que actualmente los ARA II queden relegados a una segunda línea en el tratamiento de la IC. Pero la interpretación de estos resultados puede tener también una lectura más positiva: el ELITE II nos permite sugerir que el tratamiento con un ARA II puede ser tan útil como un IECA en IC y con una tolerabilidad significativamente mejor. Por otra parte, se sugirió que quizá no fue acertado comparar una dosis habitual de losartán (50 mg en una toma diaria) con una dosis alta de captopril (150 mg distribuidos en tres tomas diarias). Esta dosis de captopril, si bien es la que demostró reducir la morbilidad en los ensayos clínicos, en la práctica clínica raramente se alcanza. ¿Podrían haber sido distintos los resultados del ELITE II si se hubiera decidido titular la dosis de losartán buscando el efecto de máximo bloqueo del receptor AT_1 ? En este mismo sentido, el estudio OPTIMAAL³⁴ comparó losartán con captopril en 5 477 pacientes con infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, infarto anterior transmural o reinfarcto. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir losartán 50 mg diarios o captopril 150 mg diarios. Aunque el losartán fue mejor tolerado, no demostró superioridad frente al captopril, ni siquiera se cumplió el objetivo de no inferioridad. Del mismo modo, la dosis insuficiente de losartán pudo también jugar un papel en estos resultados.

Estudios de IC con la combinación IECA + ARA II

Al menos teóricamente podría resultar beneficioso combinar un ARA II y un IECA. De este modo quedarían asegurados los efectos beneficiosos derivados tanto del bloqueo completo y específico del SRAA como de la inhibición de la degradación de bradiquinina, aunque, como contrapartida, esta terapia combinada podría llevar a una menor producción de angiotensina II que, al no estar disponible para actuar sobre el receptor AT_2 , haría que se perdieran los efectos beneficiosos secundarios a su estimulación. La terapia combinada IECA-ARA II ha sido contemplada desde diferentes perspectivas en patología cardiovascular. Así, en hipertensión arterial se observó que el tratamiento combinado de un IECA y un ARA II produce una disminución más intensa de la presión arterial que la terapia con uno de ellos.³⁵ Para determinar la utilidad en cuanto a morbilidad de la combinación IECA-ARA II en IC se diseñaron varios estudios:

El estudio Val-HeFT investigó el efecto de un ARA II (valsartán) en pacientes con IC de clase funcional II-IV y fracción de eyección $\leq 40\%$ que estaban recibiendo la terapia

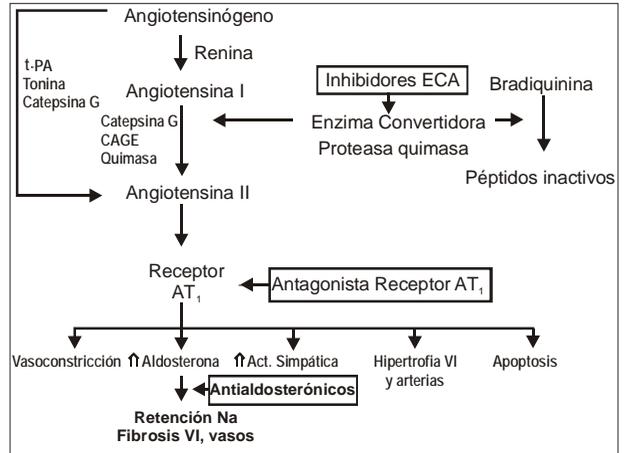


Figura 1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y degradación de la bradiquinina. Vías de síntesis de la angiotensina II independientes de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). CAGE: enzima generadora de angiotensina sensible a quimostatina; t-PA: activador tisular del plasminógeno, ECA: enzima convertidora de angiotensina. VI: ventrículo izquierdo.

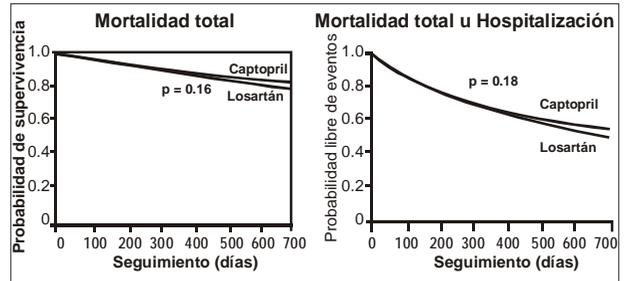


Figura 2. Resultados del estudio ELITE II. Modificado de Pitt B y col.³²

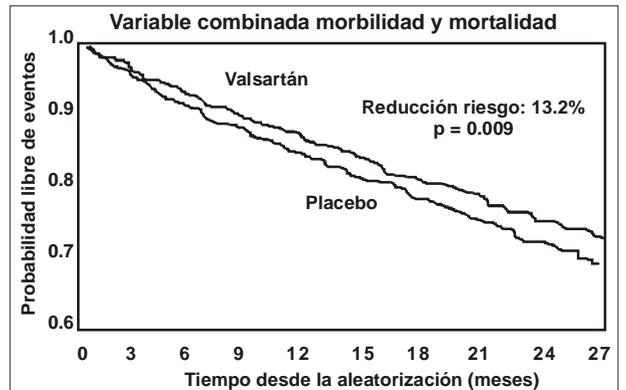


Figura 3. Resultados del estudio Val-HeFT. Modificado de Cohn y col.³⁶

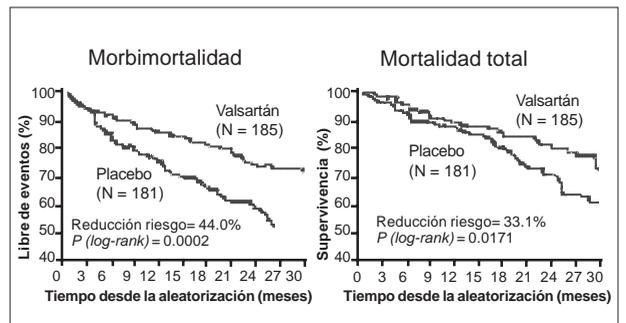


Figura 4. Resultados del estudio Val-HeFT en pacientes sin IECA. Modificado de Maggioni y col.³⁷

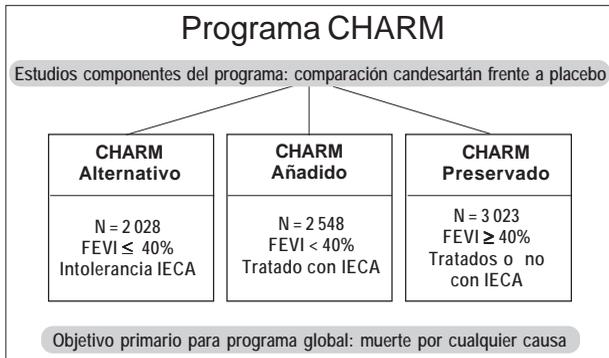


Figura 5. Esquema del diseño del programa CHARM (*Candesartan cilexetil in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*). Adaptado de Swedberg y col.⁴⁰

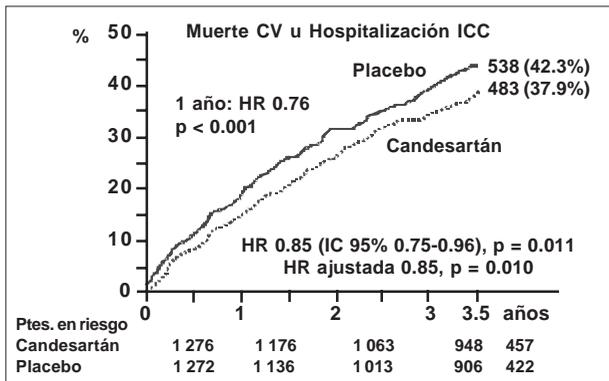


Figura 6. Resultados del estudio CHARM-Añadido. Modificado de McMurray y col.⁴¹

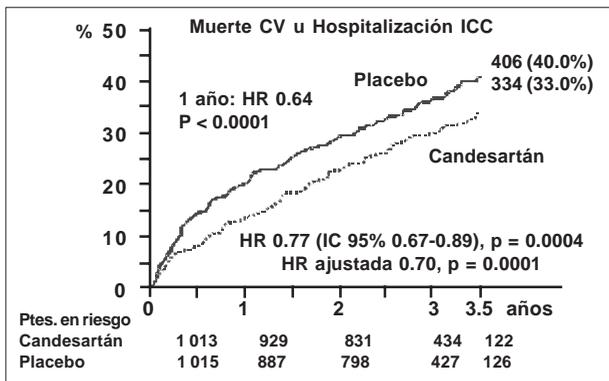


Figura 7. Resultados del estudio CHARM-Alternativo. Modificado de Granger y col.⁴²

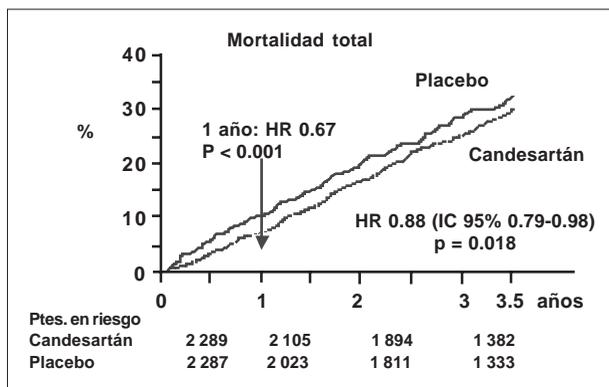


Figura 8. Resultados del estudio CHARM en pacientes con baja fracción de eyección. CHARM-baja FE. Modificado de Young y col.⁴³

convencional para IC, que incluía IECA (93% de los pacientes), diuréticos (86%), digitálicos (67%) y betabloqueantes (35%). Se incluyeron 5 010 pacientes asignados aleatoriamente a valsartán (titulado hasta 160 mg dos veces al día) o a placebo. Se analizaron dos variables primarias, la mortalidad total y la combinación de morbilidad y mortalidad (que incluía muerte, paro cardíaco con reanimación, hospitalización por IC y necesidad de tratamiento vasodilatador o inotrópico por vía intravenosa [iv] durante al menos 4 horas) y otras variables secundarias referentes a la progresión de la enfermedad, a la función ventricular y a la calidad de vida. El valsartán no modificó la mortalidad total, pero sí la combinación de morbilidad y mortalidad, que se redujo un 13.2% ($p = 0.009$) (figura 3), fundamentalmente a expensas de una marcada reducción del 27.5% en las hospitalizaciones debidas a IC ($p = 0.00001$). En todas las variables secundarias analizadas (clase funcional NYHA, síntomas y signos de IC, calidad de vida y fracción de eyección) se demostró un beneficio significativo del tratamiento con el ARA II.

Cuando se analizó el efecto en los diferentes subgrupos según el tratamiento basal que estuvieran recibiendo, se demostró que el valsartán tuvo un efecto favorable en los pacientes que no estaban tomando betabloqueantes y sobre todo en los que estaban sin IECA, mientras en los que estaban con IECA y betabloqueantes, el ARA II mostraba una tendencia a aumentar la morbimortalidad.³⁶ En el pequeño subgrupo de apenas 370 pacientes (7%) que no tomaban IECA, los beneficios clínicos del valsartán fueron muy relevantes, demostrándose no sólo una reducción significativa de la morbimortalidad, sino incluso de la mortalidad total (figura 4), lo que justificó una publicación específica al respecto.³⁷

Un subestudio del Val-HeFT analizó el efecto del valsartán sobre la función ventricular medida por ecocardiografía. Para ello comparó los valores del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo y de la fracción de eyección en los 5 010 pacientes con IC aleatorizados a recibir valsartán o placebo. Se demostró que los pacientes en tratamiento con valsartán presentaban un descenso significativo del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo junto con un incremento de la fracción de eyección, en comparación con el grupo placebo, siendo el grupo de mayor riesgo el que mostraba mayor beneficio.³⁸ Estos resultados indican que el valsartán puede ofrecer un efecto beneficioso sobre la función ventricular en pacientes con IC sistólica y sugieren un posible efecto anti-remodelado del ARA II. El estudio VALIANT comparó captopril con valsartán y con la combinación de valsartán y captopril en pacientes con disfunción sistólica o insuficiencia cardíaca tras un episodio de infarto agudo de miocardio: 4 909 pacientes fueron aleatorizados a recibir valsartán, 4 885 a captopril más valsartán y 4 909 a captopril, con un seguimiento medio de 24.7 meses. De nuevo, la mortalidad fue similar en ambos grupos de tratamiento y la combinación de ambos fármacos no ofreció ningún beneficio en cuanto a mortalidad, aunque sí presentó una mayor tasa de efectos secundarios. Este estudio fue diseñado para valorar la hipótesis de no inferioridad, y concluyó que ambos tratamientos eran equivalentes en cuanto a la supervivencia.³⁹

Pero probablemente el estudio que más luz arrojó sobre los beneficios que aportan los ARA II en el tratamiento de la IC ha sido el programa CHARM.⁴⁰⁻⁴⁶ El programa CHARM se compone de tres estudios que analizan el efecto del candesartán en distintas situaciones de IC (figura 5). Los criterios de inclusión de los tres estudios recogían diferentes escenarios clínicos de insuficiencia cardíaca: un estudio incluyó pacientes con fracción de eyección ≤ 40% e IC tratados con IECA, es decir, un grupo similar a Val-HeFT (CHARM-Añadido), con más de 2 500 pacientes; otro estudio estaba formado por pacientes con IC y fracción de eyección ≤ 40%, intolerantes a IECA (CHARM-Alternativo) con más de 2 000, y un tercer estudio que analizaba pacientes con IC y fracción de eyección > 40% (CHARM-Preservado), que incluyó más de 3 000 pacientes. Todos los pacientes fueron aleatorizados a recibir candesartán

(titulado hasta 16 mg dos veces al día) o placebo.⁴⁰

En el CHARM-Añadido, la adición del ARA II se asoció con una reducción significativa en el objetivo combinado de muerte u hospitalización, así como una reducción significativa de cada uno de dichos componentes por separado. Un 55% de los pacientes tomaba betabloqueantes y el beneficio del candesartán fue similar entre los pacientes que tomaban betabloqueantes y los que no los tomaban. El tratamiento con candesartán fue bien tolerado, aunque se observó un ligero incremento en la incidencia de disfunción renal e hiperpotasemia respecto del grupo placebo⁴¹ (figura 6).

En el estudio CHARM-Alternativo (pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica que no estaban tomando IECA por intolerancia previa a estos fármacos), el candesartán logró una reducción significativa del 23% a los tres años de seguimiento en la variable primaria combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC. Además, los beneficios del candesartán se manifestaron desde muy pronto, a los 12 meses de tratamiento ya se demostró una reducción significativa de la morbilidad con el ARA II. El fármaco fue bien tolerado y la incidencia de retiradas debidas a efectos adversos fue similar al del grupo placebo (figura 7). Es interesante destacar que los resultados de los estudios Val-HeFT sin IECA y CHARM-Alternativo resultan superponibles. La razón obedece a que ambos ensayos clínicos fueron llevados a cabo con poblaciones similares. Así, el porcentaje de pacientes con clase funcional avanzada, clase NYHA III-IV, si bien fue significativamente menor globalmente en el Val-HeFT que en el CHARM, resultó prácticamente similar en los estudios Val-HeFT sin IECA y CHARM-Alternativo. Las diferencias entre ambos se reducen a un mayor uso de betabloqueantes (55% frente a 38%) y a un mayor período de seguimiento (34 frente a 23 meses) en el CHARM-Alternativo.⁴²

Todos los pacientes CHARM con IC sistólica, es decir la suma del CHARM-Añadido y el CHARM-Alternativo, se agruparon en el estudio CHARM-Baja fracción de eyección. El análisis de estos pacientes demostró que el candesartán redujo de forma significativa la mortalidad total en comparación con el placebo⁴³ (figura 8). Por último, en los pacientes con IC con función sistólica conservada (CHARM-Preservado), el ARA II no obtuvo beneficio significativo sobre la mortalidad, aunque sí se asoció a una reducción significativa en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁴⁴ (figura 9).

Los resultados alcanzados en el CHARM-Preservado con candesartán constituyen la única evidencia científica existente hasta el momento de que la administración de un fármaco que actúa bloqueando el SRAA es capaz de mejorar el pronóstico, reduciendo la morbilidad, representada por reducción del número de hospitalizaciones, en los pacientes con ICC con función ventricular conservada. Pero en el estudio CHARM no sólo se demostró reducción de la morbilidad con candesartán sino también mejoría de la clase funcional.⁴⁵ Conviene reseñar que los resultados del estudio CHARM, fundamentalmente en pacientes con IC y función sistólica disminuida, son muy relevantes clínicamente ya que es la primera vez que un ARA II logra reducir la mortalidad total en un número importante de pacientes con IC.⁴⁶ Por otra parte, se demostró que el candesartán ofrece un beneficio adicional en todos los grupos al disminuir la aparición de diabetes mellitus y de fibrilación auricular. Aquellos pacientes tratados con candesartán presentaron una reducción del 22% (HR 0.78, IC95% 0.64-0.96, $p = 0.020$) del riesgo de aparición de diabetes de nuevo diagnóstico.⁴⁷ Estos hallazgos sugieren un posible efecto preventivo del candesartán para la aparición de diabetes, algo que también se observó con otros ARA II. En el programa CHARM también se demostró una reducción del riesgo de aparición de fibrilación auricular en los pacientes tratados con candesartán.⁴⁸ En los tres estudios CHARM se observó una tendencia favorable al ARA II, que alcanzó globalmente una reducción significativa del riesgo de presentar fibrilación auricular del 19% ($p = 0.048$).

Tabla 1. Beneficios del tratamiento farmacológico en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular. Adaptado de McMurray J et al. Eur J Heart Failure 2005; 7:710-721.

Eventos evitados por cada 1 000 pacientes tratados				
	IECA (1)	Betabloqueantes (2)	Antagonistas de la aldosterona (3)	ARA II (4)
Muerte	45	36	113	29
Hospitalizaciones por IC	96	46	95	60
Muerte u hospitalizaciones por IC	108	63	-	48

(1) Basado en los resultados del SOLVD (49). Media de seguimiento 3.5 años.

(2) Basado en los resultados del MERIT-HF (50). Media de seguimiento 1 año.

(3) Basado en los resultados del RALES (51). Media de seguimiento 2 años.

(4) Basado en los resultados del CHARM (41). Media de seguimiento 3.3 años.

IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.

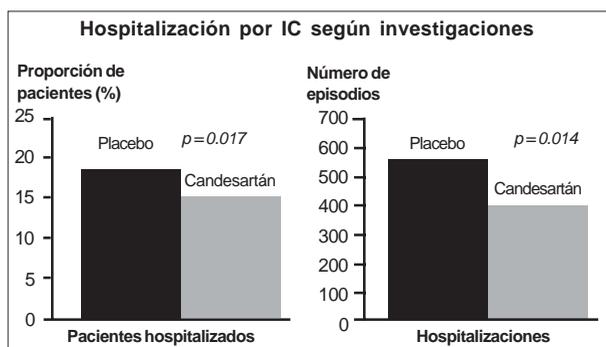


Figura 9. Resultados del estudio CHARM-Preservado. Modificado de Yusuf y col.⁴⁴

Existen además otros estudios con ARA II que están en marcha actualmente, como el HEAAL, que compara losartán 50 mg diarios con losartán 150 mg diarios en pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo e intolerantes a los IECA, lo que sin duda ayudará a saber cuál es la mejor dosis de ARA II en el tratamiento de estos pacientes, o el estudio I-PRESERVE que compara los efectos de un ARA II, el losartán, en relación con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica preservada.

A la vista de estos resultados, la Sociedad Europea de Cardiología propone en sus últimas guías de práctica clínica⁵ que los ARA II podrían ser utilizados potencialmente en todos los pacientes con IC; como primera línea de tratamiento (junto con los betabloqueantes) en aquellos pacientes con IC clase funcional II-IV de la NYHA intolerantes a los IECA, y como segunda línea de tratamiento, tras la optimización del tratamiento con IECA y betabloqueantes, en pacientes que continúen sintomáticos (clase funcional II-IV de la NYHA). En la actualidad, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca está aprobada la utilización de losartán, valsartán y candesartán.

En la tabla 1 se resumen los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca que demostraron mejoría en la supervivencia y una menor tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, comparando el número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento entre los distintos fármacos.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, bibliografía completa
y especialidades en que se clasifican.

2- Fisiopatogenia de la Hipertrofia Ventricular Izquierda en la Hipertensión Arterial



Daniel Leonardo Piskorz, Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Médico de Planta, Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico de Rosario, Rosario, Argentina

Otro trabajo de su autoría: ¿Por qué se hipertrofia el ventrículo izquierdo en hipertensión arterial? Revista de la Federación Argentina de Cardiología 33(3):324-327.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat048/06428002a.htm



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet, se edita en: www.siicsalud.com/des/des048/06428002.htm

Abstract

Cardiac hypertrophy is the enlargement of myocardial mass characterized by an increase in the individual size of the myocytes and the expansion of the extra cellular matrix in response to mechanical, hemodynamic, neurohumoral or pathologic stimuli. Myocytes and fibroblasts are biomechanical sensors that express embryonic genes that could develop physiologic hypertrophy, concentric hypertrophy, eccentric hypertrophy or apoptosis. Left ventricular hypertrophy is characterized by phenotypic changes in the expression of sarcomeral proteins and of the interstitium similar to the fetal pattern, and a reduction of alpha myosin heavy chains and sarco - endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase is observable as well as an increase of beta myosin heavy chains. Left ventricular hypertrophy is produced as proteins synthesis is stimulated at the cellular level as well as at the extra cellular level, and subjects with arterial hypertension with or without hypertrophy have a greater amount of interstice collagen tissue than non-hypertensive controls. Apoptosis is abnormally stimulated at the myocardium of patients with primary hypertension and an increase in apoptosis was observed in left ventricular hypertrophy of humans and spontaneously hypertensive rats. Growth and apoptosis signals are generated by liberation of growth factors and cytokines like endothelin 1, angiotensin II, cardiotrophin 1 or insuline - like growth factor type 1, so there are signaling pathways that activate cellular answers like increase in the cellular size, increase in the expression of embryonic genes, accumulation and joint of contractile proteins or apoptosis. The induction of genes of natriuretic peptides is a feature of left ventricle hypertrophy in all-mammalian species.

La hipertrofia cardíaca es el aumento de la masa miocárdica caracterizado por un incremento del tamaño individual de los miocitos y una expansión de la matriz extracelular en respuesta a una amplia variedad de estímulos, tanto extrínsecos como intrínsecos. Entre los estímulos extrínsecos cabe destacar las sobrecargas de presión, las sobrecargas de volumen y los factores neurohumorales; entre los estímulos intrínsecos se mencionan las anomalías de la contracción debidas a expresión alterada o mutaciones de proteínas sarcoméricas.

Estímulos de crecimiento mecánicos, hemodinámicos, neurohumorales, hormonales o patológicos incrementan la demanda de trabajo cardíaco, y la consecuencia de ello es el aumento de la masa muscular cardíaca, por lo que el estrés biomecánico, al actuar sobre el miocito normal, estimula la expresión de genes embrionarios que llevan tanto a la hipertrofia fisiológica del atleta –caracterizada por crecimiento tanto en longitud como en diámetro–; a la hipertrofia de tipo concéntrico –patognomónica de la hipertensión arterial– con ensamble en paralelo de nuevas unidades de proteínas contráctiles y con incremento relativo en el espesor del miocito; a la hipertrofia de tipo excéntrico

Resumen

La hipertrofia cardíaca es el aumento de la masa miocárdica caracterizado por un incremento del tamaño individual de los miocitos y una expansión de la matriz extracelular en respuesta a estímulos mecánicos, hemodinámicos, neurohumorales, hormonales o patológicos. Los miocitos y los fibroblastos actúan como sensores biomecánicos que expresan genes embrionarios que llevan a la hipertrofia fisiológica, la hipertrofia concéntrica, la hipertrofia excéntrica o la apoptosis. La hipertrofia ventricular izquierda se caracteriza por cambios fenotípicos en la expresión de proteínas sarcomerales y del intersticio similar al patrón fetal, con disminución de miosina de cadenas pesadas alfa y Ca^{2+} ATPasa del retículo sarcoendoplásmico, y aumento de miosina de cadenas pesadas beta. La hipertrofia ventricular izquierda se produce porque se estimula la síntesis de proteínas tanto a nivel celular como extracelular, y los individuos hipertensos con o sin hipertrofia ventricular izquierda tienen mayor cantidad de tejido colágeno intersticial que sujetos normotensos controles. La apoptosis está anormalmente estimulada en el miocardio de pacientes con hipertensión arterial esencial, y se ha observado apoptosis incrementada en hipertrofia ventricular izquierda de seres humanos y de ratas espontáneamente hipertensas. Tanto las señales de crecimiento como de apoptosis son generadas por la liberación de factores de crecimiento y citoquinas tales como endotelina 1, angiotensina II, cardiotrofina 1, o factor de crecimiento insulínico tipo 1, es decir que existen vías de señalización que activan respuestas celulares tales como incremento del tamaño celular, aumento de la expresión de genes embrionarios, acumulación y ensamble de proteínas contráctiles, o apoptosis. La inducción de genes de péptidos natriuréticos es una característica de la hipertrofia en todas las especies de mamíferos.

–más frecuente en hipertensos arteriales obesos, diabéticos, con insuficiencia renal o coronaria– en la que hay un ensamble de unidades de proteínas contráctiles en serie, con un incremento relativo mayor en la longitud que en el espesor de los miocitos; o a la apoptosis, fenómeno observable en individuos con insuficiencia cardíaca, pero también en la hipertrofia ventricular izquierda.^{1,2} Por lo expuesto, el ventrículo izquierdo de un paciente con hipertensión arterial permanece normal o se hipertrofia dependiendo del equilibrio entre genes antihipertrofia o prohipertrofia. Hasta la fecha se detectaron aproximadamente sesenta genes que codifican información relacionada con el desarrollo o la prevención de hipertrofia ventricular izquierda.

En la mayoría de las formas de hipertrofia cardíaca existe un incremento en la expresión de genes de los péptidos natriuréticos y de las proteínas contráctiles fetales. La inducción de genes de péptidos natriuréticos es una característica de la hipertrofia en todas las especies de mamíferos.³ Los tejidos cardíacos adultos contienen relativamente más miosina de cadenas pesadas alfa (MyHC-alfa) que miosina de cadenas pesadas beta (MyHC-beta) y la hipertrofia patológica se caracteriza por cambios en los genes con disminución de MyHC-alfa e incremento de MyHC-beta, un fenómeno molecular también denominado programa fetal. Al mismo tiempo se puede observar una

disminución de SERCA (*sarco-endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase*), esta ATPasa tiene habilidad para recaptar calcio en el lumen del retículo sarcoplásmico. La liberación y recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico regula la frecuencia de contracción y relajación de la fibra miocárdica.⁴ Por lo expuesto, estímulos mecánicos y biológicos que actúan sobre células miocitarias y no miocitarias generan una respuesta de hipertrofia ventricular izquierda, con cambios fenotípicos en la expresión de proteínas sarcoméricas y del intersticio similar al patrón fetal. Tanto los miocitos como las células no miocitarias son sensores biomecánicos directos de las cargas hemodinámicas. Las señales de crecimiento son generadas por la liberación de factores de crecimiento y citoquinas como la endotelina 1, que es un péptido que estimula una proteína G acoplada al receptor, angiotensina II, cardiotrofina 1, que es una citoquina relacionada con interleuquina 6, y factor de crecimiento insulínico tipo 1, que es un factor de crecimiento que activa receptores tirosina quinasa; es decir que existen vías de señalización que activan respuestas celulares tales como incremento del tamaño celular, aumento en la expresión de genes embrionarios, o acumulación y ensamble de proteínas contráctiles.⁵ La expresión de genes específicos miocitarios activa péptidos hormonales, factores de crecimiento y citoquinas, y en la hipertrofia ventricular izquierda patológica están activadas las cascadas de las quinasa como p38, JNK (*c Jun NH2 terminal protein kinase*) o ras, que es una proteína que media muchas respuestas relacionadas con el crecimiento del miocito, siendo el corazón el único tejido animal en el que esta vía está activada, y altos niveles de expresión de ras resultan en hipertrofia ventricular izquierda.^{6,7} Las quinasa generan señales primariamente de hipertrofia, pero también señales apoptóticas y antiapoptóticas.⁸⁻¹⁰ Por otra parte, la estimulación de receptores de angiotensina II y de receptores endotelínicos activa vías de señalización heteroméricas dependientes de receptores Gq alfa que generan hipertrofia ventricular izquierda, y al mismo tiempo –como se mencionó– están activadas vías de apoptosis como la de las caspasas o las citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa, y vías de supervivencia del miocito como la de los ligandos gp130 o la neuregulina. El gp130 es un receptor de citoquinas que actúa como un transductor de señales de membrana en respuesta a sus ligandos como la cardiotrofina 1 que, como ya se dijo, es una citoquina; pero también el estrés biomecánico estimula angiotensina II, endotelina o factor de crecimiento insulínico tipo 1, y éstos a través de la vía de señalización heteromérica Gq, miembros de la familia de citoquinas de interleuquina 6 y vías de señalización de proteínas de ligadura de moléculas de bajo peso de guanosín trifosfato (GTP) activan vías descendentes dependientes de gp130. La importancia de este receptor es que bloquea las acciones de las vías apoptóticas y, en su ausencia, la respuesta miocitaria al estrés biomecánico se desvía hacia la apoptosis.

La hipertrofia ventricular izquierda se produce porque se estimula la síntesis de proteínas, y este incremento se da tanto en el ámbito celular como extracelular; por lo tanto, al mismo tiempo que se hipertrofia el miocito se expande la matriz colágena. En comparaciones de sujetos normotensos con hipertensos sin hipertrofia e hipertensos con hipertrofia, estos últimos presentan significativamente mayor proporción de tejido colágeno que los otros dos grupos; pero aun los hipertensos sin hipertrofia tienen mayor cantidad de tejido colágeno intersticial que los sujetos normotensos controles.¹¹

La infusión de isoproterenol, comparada con la de soluciones salinas, demostró un significativo incremento en la masa del ventrículo izquierdo de ratas condicionadas a tal efecto, y la inhibición con tricostatin A, un inmunosupresor utilizado en tumores de la serie mieloides en investigaciones en fases 1 y 2, demostró que dicha hipertrofia es reversible.¹² Por lo expuesto, queda claro que el incremento en el trofismo ventricular izquierdo y su reversión son dependientes de las cargas hemodinámicas a las que es sometida esta cavidad sólo

en forma parcial, y que la estimulación neurohumoral *per se* tiene responsabilidad en su desarrollo. La sobreexpresión de receptores betaadrenérgicos explica la relación del sistema nervioso simpático con el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda, y la estimulación de estos receptores sobreexpresados induce señales tanto de hipertrofia como de apoptosis a través de un primer mensajero, la proteína G, que incrementa las concentraciones de calcio intracelular y la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico a través de la bomba de calcio. Los receptores betaadrenérgicos están desensibilizados en la hipertrofia ventricular izquierda, y un componente esencial de esta desensibilización es la regulación ascendente de la quinasa del receptor betaadrenérgico (BARK), que es el principal desensibilizador de los receptores betaadrenérgicos. Los estímulos betaadrenérgicos aumentan la actividad de la proteína quinasa A, con mayor producción de AMPc y fosforilación de proteínas relacionadas con la cinética del calcio.^{13,14} Por otra parte, la estimulación alfaadrenérgica induce una respuesta hipertrófica, y la sobreexpresión de receptores alfa-1b adrenérgicos es un modelo genéticamente definido de hipertrofia ventricular concéntrica.¹⁵ Los receptores alfaadrenérgicos comparten vías de señalización comunes con otros factores de crecimiento hipertrófico como la angiotensina II o la endotelina 1, y las señales que resultan en hipertrofia provienen de la subunidad Gq alfa de la proteína heteromérica G. La sobreexpresión de Gq alfa por sí misma puede inducir respuestas hipertróficas y apoptóticas, lo que pone en evidencia el papel crítico de esta vía en el desarrollo de daño orgánico cardíaco.^{16,17}

Desde un punto de vista clínico se observó una relación inversa entre la hiperactividad del sistema nervioso simpático y la variabilidad de la frecuencia cardíaca; por lo tanto, cuanto menor es la variabilidad de la frecuencia cardíaca mayor es la actividad directamente relacionada con la aparición de hipertrofia ventricular izquierda. Por tal motivo, los sujetos con menor variabilidad de la frecuencia cardíaca deberían presentar los mayores índices de masa ventricular izquierda, y esto es lo que demostramos. La desviación estándar de los intervalos RR en 24 horas, la desviación estándar de los intervalos RR en períodos de 5 minutos en 24 horas y la media de las desviaciones estándar de intervalos RR en períodos de 5 minutos en 24 horas –variables que medidas por monitoreo de Holter de 24 horas indicarían hiperactividad simpática– mostraron una relación continua, lineal y negativa con el índice de masa ventricular izquierda, con una *r* entre -0.25 y -0.34 y un valor *p* < 0.05. Por lo tanto, desde el punto de vista práctico, tenemos una metodología que permite cuantificar el impacto de la hiperactividad del sistema nervioso simpático sobre el desarrollo de daño en órgano blanco en la hipertensión arterial.¹⁸

El sistema renina-angiotensina-aldosterona, quizás a través de un sistema mensajero similar al sistema nervioso simpático, también puede tener efectos no sólo sobre la homeostasis de la presión arterial, generando vasoconstricción periférica, retención de sodio y agua y *biofeedback* positivo con el sistema nervioso simpático, sino que, además, puede interferir sobre la estructura y función tisular, modificando la progresión de la enfermedad y produciendo aterogénesis, glomeruloesclerosis e hipertrofia ventricular izquierda, independientemente de las modificaciones hemodinámicas que determina.

Por lo tanto, la angiotensina II, actuando sobre su receptor, también modificaría la transcripción de señales nucleares y tendría efectos tróficos a nivel celular y en la matriz extracelular, induciendo no sólo cambios funcionales sino también estructurales. Prueba de esta afirmación es el hallazgo de que una mutación en el gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina se correlacionó con el riesgo de hipertrofia ventricular izquierda y, aun en individuos no hipertensos, la probabilidad de presentar esta afección se incrementa en un 400% en hombres y un 40% en mujeres con el polimorfismo.¹⁹

Por otra parte, sobrecargas hemodinámicas como las fistulas arteriovenosas, la comunicación interauricular o las anemias crónicas no han puesto de manifiesto incremento de la fibrosis intersticial del ventrículo izquierdo, por lo cual se puede afirmar que sólo las sobrecargas hemodinámicas que se asocian con hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona generan mayor fibrosis miocárdica. Más aun, se podría considerar que la elevación aislada de la angiotensina II no es decisiva para el desarrollo de fibrosis miocárdica, ya que se vio esta situación en casos en los que la angiotensina II era normal pero la aldosterona se encontraba elevada.²⁰

Por lo tanto, la aldosterona desempeña un papel fundamental en los cambios estructurales que se producen en el ventrículo izquierdo al estimular la transcripción de señales nucleares que favorecen la producción de colágeno tipo I y tipo II; aunque se debe aclarar que sus efectos no sólo serían directos sino que también podría interferir en la síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos mediante la estimulación de la producción de receptores endotelínicos.²¹⁻²³

En estudios que compararon personas hipertensas, con hipertrofia ventricular izquierda o sin ella, con sujetos controles, se pudo observar que las concentraciones plasmáticas de enzima convertidora no diferían entre los tres grupos; sin embargo, las concentraciones de renina y aldosterona fueron significativamente mayores en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda en relación con los otros dos grupos, y la actividad de renina plasmática y las concentraciones séricas de aldosterona mostraron una relación continua, lineal y estadísticamente significativa con el índice de masa ventricular izquierda.²⁴

Además, la aldosterona no sólo se correlaciona con cambios estructurales del ventrículo izquierdo sino también con cambios funcionales. En efecto, se demostró una correlación lineal, continua y estadísticamente significativa con la fracción de acortamiento medioventricular, y esta correlación, al igual que con la masa ventricular izquierda, se pierde cuando es inhibido el sistema renina-angiotensina-aldosterona.²⁵⁻²⁷ Por otra parte, la aldosterona interfiere sobre la función diastólica, que es el modelo específico por el cual los pacientes hipertensos presentan insuficiencia cardíaca. En un estudio de Grandi, en el que se compararon sujetos tratados con placebo o con canrenona –un inhibidor aldosterónico específico– no se observaron diferencias de presión arterial en el seguimiento; sin embargo, a pesar de que el índice de masa ventricular izquierda no se modificó de manera significativa, la fracción de acortamiento pico, la fracción de adelgazamiento pico, el tiempo de relajación isovolumétrica, el tiempo de desaceleración y la relación velocidad pico E/velocidad pico A fueron significativamente mejores con el antialdosterónico.^{28,29}

La apoptosis está anormalmente estimulada en el miocardio de pacientes con hipertensión arterial esencial, y se vio apoptosis incrementada en la hipertrofia ventricular izquierda de seres humanos y en la hipertrofia ventricular izquierda de ratas espontáneamente hipertensas.³⁰⁻³³ La apoptosis exagerada puede ser la causa de la pérdida de células miocárdicas en el ventrículo izquierdo hipertensivo, y este mecanismo conducir de la hipertrofia ventricular izquierda compensada a la hipertrofia ventricular izquierda descompensada, en el que habría pérdida miocitaria, fibrosis intersticial y perivasculares y disturbios contráctiles miocitarios.³⁴ En este contexto, González y col. midieron un índice apoptótico en individuos normotensos y lo compararon con sujetos hipertensos, y observaron que éste era significativamente mayor en los segundos, tanto desde el punto de vista miocitario como del no miocitario y, por ende, globalmente, y que este índice apoptótico no se relacionaba con los valores de presión arterial, el índice de masa ventricular izquierdo o el espesor septal.³⁵ Existe la posibilidad de que la apoptosis de los fibroblastos pueda estar aumentada a consecuencia de la estimulación del *turn over* celular en el miocardio de pacientes hipertensos y, por otra parte, se vio que el número de fibroblastos está aumentado

en el corazón de ratas espontáneamente hipertensas; al mismo tiempo, los miocitos aislados del ventrículo de ratas espontáneamente hipertensas exhiben una susceptibilidad aumentada a la apoptosis inducida por angiotensina II, en comparación con células aisladas del ventrículo izquierdo de ratas control normotensas Wistar-Kyoto.^{36,37} La angiotensina II mostró inducir apoptosis en miocitos y fibroblastos a través de la estimulación de receptores AT₂ y promover hipertrofia miocitaria a través del receptor AT₁. La expresión del receptor AT₂ fue comunicada como incrementada en fibroblastos de corazones humanos hipertensos con fibrosis, por lo que es posible observar una disminución de la relación receptores AT₁/receptores AT₂. La angiotensina II estimula 5.7 veces más apoptosis cuando los receptores AT₁ y AT₂ están expuestos simultáneamente que cuando uno de los dos receptores está bloqueado.^{36,38-40} A nivel celular, una vez producida la señal apoptótica, como por ejemplo una sobrecarga de presión, se induce la translocación de Bax alfa del citosol a la mitocondria; Bax alfa es una proteína apoptótica que induce la liberación de citocromo C, otra proteína proapoptótica, y ambas son responsables de la muerte mitocondrial como mecanismo de apoptosis. Simultáneamente, la proteína Bcl2 –que es antiapoptótica– puede inhibir el citocromo C de la membrana mitocondrial, evitando apoptosis por este mecanismo. Por lo tanto, la relación Bax alfa/Bcl2 es un importante indicador de supervivencia y muerte celular, y cuanto mayor es este índice mayor es la susceptibilidad a la apoptosis. Este fue el índice de susceptibilidad a apoptosis utilizado por González y col. y otros autores como Nishida y col. Otra metodología para efectuar el diagnóstico de apoptosis es la denominada TUNEL (*terminal deoxynucleotidyltransferase mediated dUTPbiotin nick end labeling*), que consiste en el marcado del ADN nuclear y el ulterior recuento de núcleos señalados, la inmunotinción de caspasa 3 o TdT (*terminal deoxynucleotidyl transferase*). En ratones MAP quinasa 38 alfa *knock out* se vio que el número de células miocitarias TUNEL positivas fue 3.7 veces mayor que en ratones controles y también un incremento de caspasa 3 y del índice de susceptibilidad Bax alfa/Bcl2.⁴¹ Con relación a las MAP quinasa, esta familia está compuesta por ERK (*extracellular signal regulated proteinkinase*), JNK (*c Jun NH2 terminal proteinkinase*) y p38 MAP quinasa. Dentro de esta última existen cuatro subfamilias: alfa –que está ampliamente expresada y tiene importantes funciones en la producción de citoquinas y en la respuesta al estrés–, beta, gamma y delta. Las p38 MAP quinasa son activadas en respuesta a citoquinas proinflamatorias, hormonas, ligandos de receptores acoplados a proteína G y al estrés del *shock* osmótico o descargas eléctricas. Se sugiere que p38 alfa podría tener funciones antihipertróficas y protectora y/o promotora de la función en la regulación de la muerte celular en cardiomiocitos.⁴²⁻⁴⁵ En este contexto, Nishida y col. compararon ratones p38 alfa *knock out* con controles, siguiendo la ligadura aórtica, y observaron en los primeros un significativo aumento en el diámetro telesistólico y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, con mayor peso del ventrículo izquierdo y caída de la función ventricular; la histología mostró un incremento en la fibrosis intramuscular y perivasculares, con un significativo aumento en la expresión de los niveles de ARNm del colágeno tipo I y tipo III. La infusión de isoproterenol a estos ratones indujo una significativa caída de la función sistólica, con aumento del tamaño cardíaco e incremento del número de miocitos TUNEL positivos, por lo que concluyeron que los miocitos deficientes en p38 alfa MAP quinasa son más susceptibles al estrés betaadrenérgico, confirmando así las evidencias producidas por otros autores en el sentido de que la estimulación betaadrenérgica aumenta la apoptosis miocárdica.^{3,42} La p38 alfa MAP quinasa podría prevenir la apoptosis por la regulación descendente de la actividad del factor de necrosis tumoral kappa B (NF- κ B) y la expresión de FAS, y la hipertrofia ventricular y la disfunción cardíaca ser el resultado de la inducción de péptido

natriurético B (PNB) en ratones p38 alfa *knock out*.^{46,47} La apoptosis cardíaca en ratas espontáneamente hipertensas adultas podría no estar relacionada estrictamente con las cifras de presión arterial pero sí con la actividad del sistema renina-angiotensina local. La angiotensina II produce una regulación ascendente de la proteína Bax alfa, ya mencionada, en el cardiomiocito, y por este mecanismo podría producir apoptosis.^{33,48-50} Es decir que como consecuencia del estiramiento miocárdico habría liberación de angiotensina II, activación de p53 y aumento de los sistemas locales de renina-angiotensina, lo que llevaría a la producción de Bax alfa y disminución de la relación entre las proteínas antiapoptóticas Bcl2 y proapoptótica Bax alfa. Por otra parte, la angiotensina II aumenta significativamente la relación caspasa 3/procaspasa 3. La sobreexpresión en mamíferos de la proteína Bax es acompañada por la liberación mitocondrial de citocromo C, también ya mencionada, la dimerización del factor activador de las proteasas apoptóticas (APAF 1), la activación de caspasa 3, el clivaje de la polimerasa de la enzima reparadora poli-ADP-ribosa de ADN (PARP), la fragmentación del ADN y, finalmente, apoptosis. Por ello se propone que la angiotensina II, al inducir la sobreexpresión de Bax alfa, puede activar el mecanismo efector de apoptosis dependiente de caspasa 3 en cardiomiocitos.³⁶

El sistema de péptidos natriuréticos está compuesto por el péptido natriurético atrial (ANP) –que se libera a nivel auricular en respuesta a la distensión auricular y actúa en el ámbito celular a través del receptor tipo A (GMP cíclico)–, el péptido natriurético cerebral (BNP) –que se produce a nivel ventricular en respuesta al aumento de presión o volumen y que actúa a nivel renal y grandes vasos a través de un receptor tipo A– y el péptido natriurético tipo C (CNP), que se produce a nivel de endotelio, riñones y pulmones en respuesta a la tensión de cizallamiento (*shear stress*) y actúa a nivel renal y cerebral sobre los receptores tipo B. Este sistema de péptidos tiene importancia en la regulación homeostática, produce vasodilatación arterial, inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, reduce la producción de aldosterona y tiene efectos antiproliferativos. Por lo tanto, este sistema de péptidos tiene efectos benéficos en toda la economía, y fundamentalmente en el paciente hipertenso, ya que, en el ámbito vascular, produce vasodilatación; a nivel renal, aumento en la excreción de sodio; y en el tema que nos compete, a nivel cardíaco, cardioprotección a partir de su papel antihipertrófico.²⁹

Una proteína nuclear denominada Hop podría modular la función de transcripción de señales en la hipertrofia ventricular izquierda, produciendo crecimiento y proliferación miocítica. Hop inhibe la actividad transcripcional del factor de respuesta sérica (SRB), formando un complejo con una histona desacetilasa dependiente (HDAC I) fundamental para los mecanismos celulares de antihipertrofia. Se demostró que las ratas con sobreexpresión de la proteína nuclear Hop tienen mayor hipertrofia ventricular izquierda y derecha, mayores presiones endocavitarias, mayor disfunción diastólica y mayor progresión a dilatación del ventrículo izquierdo con disfunción sistólica y mortalidad. Esto se debería a que el complejo Hop-HDAC I reprimiera los mecanismos de antihipertrofia. Por otra parte, la administración de tricostatin A, un inhibidor de HDAC I, evitaría este proceso de hipertrofia, quedando entonces demostrado que mecanismos no hemodinámicos influyen consistentemente en la aparición de hipertrofia ventricular izquierda, y que su inhibición también tendría impacto en la regresión.¹²

Para alcanzar las demandas de energía para la función contráctil o necesarias por el incremento de las cargas, como ocurre en hipertensión arterial, el corazón utiliza una variedad de sustancias, como la glucosa, los ácidos grasos, el lactato, los cuerpos cetónicos y los aminoácidos. La frecuencia de utilización de glucosa en el corazón es mayor que en muchos otros tejidos como el músculo esquelético, el tejido adiposo o

los pulmones. La captación de glucosa en el corazón es mediada por el facilitador de transporte GLUT 4 (*insuline responsive glucose transporter type 4*), y en menor medida por GLUT 1. La insulina transloca GLUT 4 desde su reservorio en la membrana celular a la superficie donde facilita la entrada de glucosa a la célula.^{51,52} La reducción de GLUT 4 resulta en hipertrofia cardíaca en ratones.⁵³ En un grupo de 267 pacientes hipertensos, de los que el 12% era diabético tipo 2, observamos que en estos últimos la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda fue del 56.3%, mientras que en los hipertensos no diabéticos fue del 37.9%, por lo que los primeros tenían una probabilidad 2.14 veces mayor de desarrollar hipertrofia ventricular izquierda, y esto fue estadísticamente significativo. Estas diferencias se vieron reflejadas en todas las edades, pero más acentuadamente en los sujetos de edad avanzada, ya que por encima de los 70 años la totalidad de los pacientes hipertensos diabéticos presentaban el daño en órgano blanco al que nos referimos en el estudio. Por otra parte, se observó una tendencia en el límite de la significación estadística a mayor prevalencia de hipertrofia de tipo excéntrica en hipertensos diabéticos, que fue de 28.1%, en comparación con hipertensos no diabéticos, que fue de 14.9%.⁵⁴ Asimismo, efectuando una curva de tolerancia glucémica a sujetos con glucemia en ayunas menor de 126 mg/dl, es decir sin diagnóstico clínico de diabetes mellitus, pudimos detectar tres grupos de pacientes: individuos cuya glucemia a las 2 horas fue menor de 140 mg/dl; sujetos con glucemia a las 2 horas entre 140 y 200 mg/dl, a los que se considera con intolerancia a los glúcidos, y pacientes cuya glucemia a las dos horas fue mayor de 200 mg/dl, que se podrían denominar diabéticos ocultos. Observamos que el índice de masa ventricular izquierda fue significativamente mayor en estos últimos que en los dos primeros: $55.4 \pm 16 \text{ g/m}^2$; 50.8 ± 12 , y $65.9 \pm 27 \text{ g/m}^2$, respectivamente.⁵⁵ Estos resultados confirman la tendencia de los hallazgos observados en pacientes con diagnóstico clínico de diabetes tipo 2 y establecen un fuerte cuerpo de evidencias acerca de la relación entre esta entidad y la hipertrofia ventricular izquierda. Más recientemente, analizamos la hipertrofia ventricular izquierda en el contexto del síndrome metabólico, una entidad que en la actualidad aún no tiene una definición clínica precisa ni un contexto fisiopatológico, pero que se asocia a resistencia insulínica e hiperinsulinismo. En este contexto, definiendo el síndrome metabólico como lo hiciera el ATP III, en una muestra de 164 pacientes hipertensos detectamos que el 39.6% era portador del síndrome metabólico, y el índice de masa ventricular izquierdo fue $62.4 \pm 18.4 \text{ g/m}^2$ en hipertensos con síndrome metabólico y $49.2 \pm 16.4 \text{ g/m}^2$ en hipertensos sin síndrome metabólico, diferencias que alcanzaron significación estadística. Por otra parte, el 50.7% de los pacientes hipertensos con síndrome metabólico tuvo hipertrofia ventricular izquierda en comparación con el 26.3% de los pacientes hipertensos que no lo tenían, y esto también fue estadísticamente significativo. Un hecho que se debe destacar es que parece que la relación entre síndrome metabólico y daño en órgano blanco no es de todo o nada, es decir que la presencia o la ausencia de síndrome metabólico implica presencia o ausencia de hipertrofia ventricular izquierda, sino que, por el contrario, parece ser que cuanto mayor es el número de componentes del síndrome metabólico presentes en un sujeto mayor es el índice de masa ventricular izquierda y mayor la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda. Los sujetos con tres componentes del síndrome metabólico tuvieron un índice de masa ventricular izquierdo promedio de $61.1 \pm 21 \text{ g/m}^2$ y una prevalencia de hipertrofia de 48.6%; los pacientes con cuatro componentes del síndrome metabólico tuvieron un índice de masa ventricular izquierdo promedio de $62.4 \pm 16 \text{ g/m}^2$ y una prevalencia de hipertrofia de 54.6%. Finalmente, los individuos con los cinco componentes del síndrome metabólico tuvieron un índice de masa ventricular izquierdo promedio de $70.6 \pm 12 \text{ g/m}^2$ y una prevalencia de hipertrofia de 66.4%.^{56,57}

El incremento de la masa ventricular izquierda podría estar ligado a la concentración de hormonas sexuales endógenas. Los andrógenos tienen efectos anabólicos sobre las células cardíacas, mientras que los estrógenos tienen propiedades antiproliferativas.⁵⁸ En este contexto, la dihidrotestosterona puede acelerar la hipertrofia cardíaca a través de una vía de señalización del receptor androgénico, y su translocación al núcleo puede llevar a la expresión exagerada de genes cardíacos específicos.^{59,60} La testosterona actuaría sobre el receptor androgénico, el que interactuaría con el promotor de cadenas pesadas de miosina alfa, y la transcripción de genes de cadenas pesadas de miosina alfa podría estar regulada al menos en parte a través de la interacción ADN-proteína ARE (elemento de respuesta androgénico). Un incremento en el metabolismo de testosterona resulta en disminución de los niveles tisulares de esta hormona, con la consiguiente reducción de la expresión de genes de cadenas pesadas de miosina alfa, como pudo observarse en la hipertrofia cardíaca humana por Thum y col. En efecto, este autor detectó que en corazones hipertróficos el metabolismo de testosterona está aumentado, lo que se expresa por una producción incrementada en 3 veces de dihidrotestosterona, de 2.5 veces de androstenediona y de 4 veces de 7 alfa hidrottestosterona. La consecuencia neta de este metabolismo alterado de la testosterona es la expresión del gen del receptor androgénico, que aumentó 12 veces en la hipertrofia ventricular izquierda humana y 27 veces en ratas espontáneamente hipertensas, lo que podría ser visto como una respuesta adaptativa a los bajos niveles tisulares de hormona en tejidos con hipertrofia cardíaca. La inducción de monooxigenasas de citocromo P 450 estaría ligada a la mayor producción de metabolitos de testosterona. Por ejemplo, se detectó que la expresión de genes de CYP2J2 estaba aumentada 4 a 5 veces y la de genes de CYP2A6/CYP4A11 en 2 a 3 veces. Por otra parte, en ratas espontáneamente hipertensas la expresión de genes de CYP1B1 se incrementó 8 veces; la de genes de CYP2A1/2, 50 veces; la de genes CYP2B1/2, 6 veces, y la de CYP2J3, en 4 veces. Al mismo tiempo, se pudo comprobar un incremento en la producción de productos de la peroxidación lipídica TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico) en ensayos de microsomas de tejidos cardíacos humanos hipertróficos y una relación entre la expresión de genes de monooxigenasas de citocromo P 450 y la actividad enzimática con la producción de productos de peroxidación. Las consecuencias de todas estas observaciones resultan en que las cadenas pesadas de miosina alfa en tejidos con hipertrofia cardíaca son un 20% menos de las de los sujetos controles.^{61,62}

Existen genes en el músculo cardíaco que responden a la hormona tiroidea, por ejemplo, el ARNm de miosina de cadenas pesadas alfa (MyHC alfa) y de Ca²⁺ ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA) es inducido por hormona tiroidea, mientras que, por el contrario, el ARNm de miosina de cadenas pesadas beta (MyHC beta) es reprimido por esta hormona. La hormona tiroidea actúa sobre receptores nucleares (TR) generando una transcripción de señales en genes blanco. Los genes blanco se denominan alfa y beta, y cada uno de ellos tiene una variante 1 y 2, existiendo variantes menores como la beta 3. La hipertrofia fisiológica producida por el ejercicio simula la inducida por hormona tiroidea, con incremento del ARNm de TR beta 1 y sin cambios en TR alfa 1 y TR alfa 2. En cambio, la hipertrofia patológica producida por ligadura de aorta ascendente se caracteriza por una reducción de las tres isoformas de TR. Por otra parte, la sobreexpresión de TR alfa 1 activa al promotor de MyHC alfa y aumenta el contenido de proteínas totales, y la de TR beta 1 reprime la de MyHC beta 1 e induce significativamente el promotor de SERCA. Por lo expuesto, todos los receptores TR están regulados en forma descendente en las sobrecargas de presión, un modelo de hipertrofia patológica con un fenotipo molecular similar al hipotiroidismo. Por el contrario, en el modelo de hipertrofia fisiológica, TR beta 1 está regulado en forma ascendente, y la respuesta transcripcional de la

hormona tiroidea está incrementada. El programa fetal de hipertrofia patológica puede ser visto como el resultado de un hipotiroidismo celular, causado por una reducción del número de TR, mientras que la hipertrofia fisiológica puede ser vista como un estado de hipertiroidismo celular relativo, atribuido al incremento de TR beta 1.⁶³

En conclusión, la hipertrofia ventricular izquierda en el paciente hipertenso arterial se debe al juego de factores genéticos, fuerzas mecánicas y factores neurohumorales y hormonales que estimulan el crecimiento celular y de la matriz extracelular. Tanto el genotipo como el fenotipo estimulan la actividad neurohumoral; las consecuencias netas de esta hiperactividad neurohumoral son la hipertensión arterial y la hipertrofia ventricular izquierda; pero también la hipertensión arterial *per se* produce remodelado ventricular izquierdo y, al mismo tiempo, complejas interacciones, muchas de ellas aún no dilucidadas con claridad, desempeñan un papel significativo en el desarrollo de daño en órgano blanco. Parece claro que el fenotipo impacta en el genotipo, que la hipertensión arterial incrementa la actividad neurohumoral y que esta hiperactividad neurohumoral también impacta sobre el genotipo.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, bibliografía completa
y especialidades en que se clasifican.

Bibliografía

- Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999; 341:1276-1283.
- Piskorz D, Robiolo O, Citta N y cols. Fenotipos Ventriculares en Hipertensión Arterial. *Rev Fed Arg Cardiol* 2000; 29(Suplemento 1):116.
- Chien KR, Zhu H, Knowlton KU y cols. Transcriptional regulation during cardiac growth and development. *Annual Review of Physiology* 1993; 55:77-95.
- Simpson PC, Long CS, Waspe LE, Henrich CJ, Ordahl CP. Transcription of early developmental isogenes in cardiac myocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21:(Suppl. V):79 - 89.
- Chien KR, Knowlton KU, Zhu H, Chien S. Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiologic response. *FASEB J* 1991; 5:3037-3046.
- Thorburn A, Thorburn J, Chen SY y cols. HRas - dependent pathways can activate morphological and genetic markers of cardiac muscle cell hypertrophy. *J Biol Chem* 1993; 268:2244-2249.
- Hunter JJ, Tanaka N, Rockman HA, Ross J Jr, Chien Kr. Ventricular expression of a MLC - 2v - ras fusion gene induces cardiac hypertrophy and selective diastolic dysfunction in transgenic mice. *J Biol Chem* 1995; 270:35173-35178.
- Xia Z, Dickens M, Raingeaud J, Davis BJ, Greenberg ME. Opposing effects of ERK and JNK - p38 MAP kinases on apoptosis. *Science* 1995; 270:1326-1331.
- Wang Y, Huang S, Sah VP y cols. Cardiac muscle cell hypertrophy and apoptosis induced by distinct members of the p38 mitogen - activated protein kinase family. *J Biol Chem* 1998; 273:2161-2168.
- Wang Y, Su B, Sah VP y cols. Cardiac Hypertrophy induced by mitogen - activated protein kinase 7, a specific activator for c - Jun NH2 - terminal kinase in ventricular muscle cell. *J Biol Chem* 1998; 273:5423-5426.
- Sugihara N, Genda A, Shimizu N y col: Diastolic dysfunction and its relation to myocardial fibrosis in essential hypertension. *J Cardiol* 1988; 18:353-361.
- Kook H, Lepore JJ, Gitler AD y col: Cardiac hypertrophy and histone deacetylase-dependent transcriptional repression mediated by the atypical homeodomain protein Hop. *J Clin Invest* 2003; 112:863-871.

Resúmenes

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Resúmenes pueden consultarse libremente, hasta el 30 de septiembre de 2006, en las páginas de www.siiic.info que se indican al pie de cada resumen.



a - Heparina por vía oral



Linda Hiebert, Columnista Experta de SIIC
Institución: University of Saskatchewan,
Saskatoon, Canadá

Las heparinas son drogas antitrombóticas de administración parenteral. Se cree que éstas no se absorben cuando son administradas oralmente, hecho sustentado por las escasas o nulas pruebas de la presencia de heparina en el plasma. No obstante, en nuestro laboratorio se demostró que tanto las heparinas no fraccionadas (HNF) como heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se recuperan del endotelio cuando son administradas a ratas a través de una sonda gástrica. La concentración de la heparina en el endotelio de la aorta fue, a las 4 horas, de 1 000 a 10 000 veces mayor que la plasmática cuando se administraron 60 mg/kg. Es más, se demostró un efecto antitrombótico tras la administración oral de heparina. Se constató una disminución dependiente de la dosis en la incidencia de trombosis en el modelo de la vena yugular de rata tras la administración oral de HNF (bovina o porcina) o HBPM (reviparina, tinzaparina). Las HBPM son eficaces en menores dosis que las HNF con 50% de reducción de la incidencia de trombosis observada con 0.025 mg/kg de reviparina y 0.1 mg/kg de tinzaparina en comparación con 7.5 mg/kg de HNF. Los efectos antitrombóticos fueron además observados en los modelos de estasis venosa y arterial carotídeo de las ratas. Por lo tanto, las heparinas de administración oral son agentes antitrombóticos efectivos a pesar de sus bajos niveles plasmáticos. Las heparinas químicas y las radiomarcadas son recuperadas de tejidos no digestivos y de la orina cuando se administra HNF, tinzaparina o heparinas marcadas con ^{14}C . Estos estudios avalan el trabajo de otros autores que demostraron cambios sistémicos cuantificados tras la administración oral de heparina o polianiones como el pentosán polisulfato o el condroitín sulfato. Estos resultados indican que se requieren investigaciones ulteriores sobre la eficacia oral de la heparina.



Artículo completo: www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/144/103.htm
Extensión aproximada: 12 páginas



b - La hiperfosfatemia y su relación con la mortalidad cardiovascular en la insuficiencia renal crónica



Walter Guillermo Douthat, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Privado Centro Médico de Córdoba,
Córdoba, Argentina

Si bien la supervivencia de la población con insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis es cada vez mayor, la mortalidad continúa siendo elevada, especialmente relacionada con trastornos cardiovasculares. Diversos estudios demuestran que los niveles elevados de fosfato, calcio, producto fosfo-cálcico y PTH desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de las calcificaciones cardiovasculares y tienen una relación directa con la mortalidad de la población en diálisis. Cuando el calcio se deposita en la íntima arterial lo hace sobre placas

ateroscleróticas inflamadas, como se observa frecuentemente en la aorta, ilíacas, carótidas y coronarias, aunque la lesión vascular más frecuente es la esclerosis de la media arterial conocida como "esclerosis de Mönckeberg", la cual implica una verdadera osificación de la pared vascular. Las normas K/DOQI y EBPG establecieron las pautas para el manejo adecuado de los trastornos del metabolismo mineral. Sin embargo, diversos estudios demostraron que el cumplimiento de dichas metas es muy dificultoso y la hiperfosfatemia presenta una elevada prevalencia entre la población en diálisis. El nefrólogo cumple una tarea fundamental en el control de la hiperfosfatemia a través del conocimiento de la fisiopatogenia de los trastornos del metabolismo mineral y de su esfuerzo por alcanzar las metas propuestas por las normas.



Artículo completo: www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/144/104.htm
Extensión aproximada: 15 páginas



c - La revascularización mediante la colocación de *stent* estabiliza la función renal y mejora el control de la presión arterial



Thomas Zeller, Columnista Experto de SIIC
Institución: Herz-Zentrum Bad Krozingen,
Bad Krozingen, Alemania

Estudiamos 215 pacientes consecutivos con estenosis aterosclerótica del ostium de la arteria renal (EAR), con un diámetro de dicha estenosis mayor o igual al 70%, sometidos a angioplastia con colocación de *stent*. Para la realización del análisis, 191 casos se hallaban con vida al año de efectuado el procedimiento. En el 52% de los pacientes (89/191) el valor medio de la concentración plasmática de creatinina descendió en forma significativa, desde 1.21 mg/dl (cuartiles: 0.92; 1.60 mg/dl) al inicio hasta 1.10 mg/dl (cuartiles: 0.88; 1.50 mg/dl) al año ($p = 0.047$). Los predictores independientes y significativos de mejoría de la función renal fueron el valor inicial de creatinina plasmática (*odds ratio* [OR] 2.58; intervalo de confianza del 95% [IC95] 1.35-4.94; $p = 0.004$) y la función ventricular izquierda (1.51 [1.04-1.21]; $p = 0.032$). En promedio, la presión arterial media descendió significativamente desde 102 ± 12 mm Hg (media \pm desvío estándar [DE]) hasta 92 ± 10 mm Hg al año ($p < 0.001$). El sexo femenino, el valor inicial elevado de presión arterial y el grosor normal del parénquima renal fueron predictores independientes del descenso de la presión arterial. Estos resultados apoyan el ofrecimiento de la angioplastia con colocación de *stent* para la EAR originada en el ostium y de causa aterosclerótica a un espectro de pacientes más amplio de lo que se pensaba con anterioridad.



Artículo completo: www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/144/105.htm
Extensión aproximada: 8 páginas