

Artículos originales

(<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.

1 - La Paradoja de los Pacientes Ancianos con Síndromes Coronarios Agudos



Cosimo Angelo Greco

Columnista Experto, SIIC

Función que desempeña: Director of Echo-Lab, UO Cardiologia, Ospedale Vito Fazzi di Lecce, Lecce, Italia.

Otro trabajo de su autoría: Longo M, Previti A, Morello M, Greco C, Morea M, Mangiardi L. Usefulness of transesophageal echocardiography during surgery of mitral stenosis, *Journal of Cardiovascular Surgery* 41 (3):381-385, 2000.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05426003a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/dato/dat043/05426003.htm

Abstract

Although elderly patients are a high risk population, paradoxically, in the clinical setting, they receive thrombolytic therapy and interventional procedures less frequently than younger patients. In this overview we analyse the reasons of this paradox and we suggest some guidelines of management. The bleeding risk of thrombolytic drugs is the main cause that restrict the reperfusion therapy in the elderly patients. The identification of risk factors for bleeding in each patient can stratify the patients in different risk classes. This may encourage thrombolytic drugs administration to patients with a low risk of bleeding and to patients who can receive treatment within two hours after symptom onset, whereas for all the others the primary coronary angioplasty should be considered. In elderly patients with unstable angina or non ST-elevation myocardial infarction, a careful and early risk stratification should guide the indication of interventional procedures. The invasive therapy should be chosen for high risk patients and for patients with no poor general conditions so that it can really improve their quality of life.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat043/05426003i.htm

Introducción

Los individuos añosos representan el 60% del total de los pacientes con enfermedad coronaria y constituyen la mayoría de los que tienen infarto agudo de miocardio (IAM). El riesgo de presentar eventos adversos aumenta con la edad.¹⁻⁷ Sin embargo, es frecuente que los ancianos no reciban los fármacos de mayor utilidad y rara vez son sometidos a procedimientos intervencionistas.⁸⁻¹⁴ Paradójicamente, a pesar de tener un riesgo más elevado de presentar eventos, la frecuencia con la que los ancianos reciben atención médica adecuada es menor que la que se observa en individuos más jóvenes debido a un abordaje menos agresivo de los médicos tratantes. En este artículo queremos analizar los motivos de este comportamiento y sugerir un método apropiado de manejo clínico.

Mayor riesgo

La mayoría de los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) son ancianos y presentan alto riesgo de sufrir eventos coronarios.¹⁻⁷ Con frecuencia consultan tardíamente al hospital, presentan IAM complicados y de gran extensión, enfermedad coronaria (EC) avanzada y comorbilidades que aumentan aun más la tasa de episodios. Los datos acerca de pacientes mayores de 65 años con IAM provenientes de Medicare muestran elevada incidencia de comorbilidad. La insuficiencia

Resumen

Aunque los pacientes ancianos constituyen una población de alto riesgo, en la práctica diaria, paradójicamente, reciben terapia trombolítica y procedimientos intervencionistas con menor frecuencia que los pacientes más jóvenes. En este artículo analizamos los motivos de esta paradoja y sugerimos algunas pautas para el manejo clínico. El riesgo de sangrado con las drogas trombolíticas es el motivo principal por el cual se restringe en el anciano el tratamiento de reperusión. La búsqueda de factores de riesgo para sangrado en cada paciente permite estratificar los pacientes en diferentes grupos o clases de riesgo. Esto puede ser de utilidad para indicar drogas trombolíticas a pacientes con riesgo de sangrado bajo y a aquellos que pueden tratarse dentro de las dos horas de iniciados los síntomas. En todos los demás debería considerarse la posibilidad de realizar angioplastia coronaria primaria. En los pacientes añosos con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del ST, una estratificación del riesgo cautelosa y temprana guiará la indicación de procedimientos intervencionistas. Debe incentivarse su uso en pacientes de alto riesgo y buen estado general para que la terapia invasiva logre mejorar verdaderamente la calidad de vida de estos individuos.

cardíaca es más frecuente a medida que aumenta la edad (29% entre los 65 y los 74 años de edad, 48% para los individuos mayores de 85 años). Las enfermedades respiratorias están presentes en el 10% de la población; la diabetes no complicada en el 14% de los casos observados.¹

De todos modos, la edad se mantiene como un factor de riesgo de mortalidad fuerte e independiente. Los pacientes mayores de 70 años presentan una mortalidad a corto plazo 3 a 5 veces mayor que los individuos más jóvenes.³ En el estudio *Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocárdico 3* (GISSI-3) la mortalidad a las 6 semanas fue de 6.4% para pacientes menores de 70 años y de 14% para los mayores de 70 años.⁵ La importancia de la edad en la evaluación del riesgo está confirmada por el estudio *GISSI-Prevenzione*, que demostró un aumento progresivo en la mortalidad a 4 años: de 2% en menores de 45 años a 27.2% en mayores de 75 años.⁷

Menos tratamiento

Infarto de miocardio con elevación persistente del ST (IMEST)

El objetivo primario del tratamiento de la oclusión coronaria aguda es la reperusión epicárdica y miocárdica temprana, completa y sostenida.

Uso de la terapia trombolítica

La terapia fibrinolítica constituye la herramienta principal para lograr la reperusión.

El número de pacientes ancianos incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados de terapia fibrinolítica es bajo, a pesar de

Participaron en la investigación: Francesco Magliari, MD, Cardiologist, UO Cardiologia/UTIC; Antonio Montinaro, MD, Cardiologist, UO Cardiologia interventistica ed Emodinamica, Ospedale Vito Fazzi di Lecce, Lecce, Italia

que los pacientes mayores de 75 años constituyen alrededor del 30% de los que presentan IAM.⁸⁻¹⁰ Aunque existen pruebas de que la edad en sí misma no es una contraindicación para la trombólisis, son muchos los pacientes que no acceden a dicho tratamiento.¹⁰⁻²⁶ Barakat y col. informaron menor utilización de la terapia trombolítica en pacientes mayores de 69 años, incluso luego de corregir los datos por edad, diabetes, IAM previo, IAM tipo Q, e insuficiencia ventricular izquierda, a los fines de confirmar que el tratamiento era verdaderamente menos agresivo en ancianos que en individuos más jóvenes.¹¹ Un estudio realizado en una población de Medicare de individuos mayores de 65 años con IAM mostró que sólo el 35% de los pacientes sin contraindicación alguna para el tratamiento trombolítico lo recibía. Incluso dentro del subgrupo de pacientes considerados como candidatos ideales (aquellos que ingresaban al hospital dentro de las 6 horas del inicio de los síntomas, no presentaban contraindicaciones absolutas o relativas para el tratamiento fibrinolítico y no ingresaban en *shock* cardiogénico) también fue muy baja la proporción de pacientes tratados: sólo el 56.3% de ellos pudo beneficiarse con el tratamiento de reperfusión.²⁷

Las razones por las cuales se restringe el acceso al tratamiento de los ancianos con IAM son múltiples. Una de las principales es el temor del médico tratante a la hemorragia intracraneal (HIC), cuyo riesgo es directamente proporcional a la edad.^{16,17,28-30} El tratamiento combinado con bloqueantes plaquetarios GP IIb/IIIa y fibrinolíticos en dosis reducidas a la mitad no demostró ventajas reales en comparación con el tratamiento fibrinolítico solo.^{31,32} En el estudio *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries-V* (GUSTO-V),³¹ los pacientes mayores de 75 años que recibieron tratamiento combinado presentaron una incidencia mayor de HIC en comparación con los que recibieron monoterapia (1.1% vs. 2.1%, *odds ratio* [OR] 1.9). Brass y col.³⁰ lograron identificar algunos factores predictores independientes de riesgo de hemorragia cerebral: 75 años o más, sexo femenino, raza negra, accidente cerebrovascular (ACV) previo, presión arterial sistólica > 160 mm Hg, administración de activador tisular del plasminógeno (tPA) (*vs.* otro agente trombolítico), la anticoagulación excesiva (RIN mayor o igual a 4) y peso corporal promedio < 65 kg en la mujer y < 80 kg en el hombre. Con un solo factor de riesgo la tasa de hemorragia intracraneal observada fue de 0.69%; con 5 o más factores ascendió a 4.11%. La posibilidad de identificar los pacientes ancianos con elevado riesgo de HIC puede ayudar a los médicos a optar por tratamientos de reperfusión distintos de la fibrinólisis, como la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, asociada a menor incidencia de HIC.³³⁻³⁵ Algunos informes avalan los beneficios del tratamiento fibrinolítico en ancianos,³⁶⁻³⁸ mientras que otros no demuestran tales beneficios ni efectos deletéreos. Debido a las limitaciones que presentan los ensayos clínicos aleatorizados (escasez de datos disponibles) y los estudios observacionales (propensos a sesgos de selección no mensurables) cualquier opinión definitiva en cuanto al abordaje en los ancianos es discutible.

Utilización de procedimientos invasivos: intervención coronaria percutánea primaria

La ICP se utiliza actualmente y cada vez con mayor asiduidad como una alternativa a la fibrinólisis. Este enfoque está avalado por creciente información que indica que la ICP es la mejor opción terapéutica cuando la realiza un operador experimentado (más de 75 casos por año), en un centro con un gran número de pacientes (más de 200 casos por año) y con lapsos de tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta la insuflación del balón menores de 90 minutos.^{33,41,23} Un metaanálisis reciente que reúne datos provenientes de 23 ensayos clínicos demostró disminución a los 30 días en la mortalidad, el infarto recurrente y el ACV de 2, 4 y 1 de cada 100 pacientes tratados, respectivamente.⁴¹ Esto es especialmente cierto para los pacientes mayores de 70 años, para quienes concurren tardíamente al hospital (más de 4

horas desde el inicio de los síntomas) y para aquellos con alto riesgo de muerte (por ejemplo, IAM previo o diabetes).⁴² Sin embargo, la mayoría de los pacientes con IAM ingresan a hospitales de baja complejidad que carecen de unidades de cateterismo o de las instalaciones necesarias para realizar angioplastia. En este contexto la decisión clínica reside en iniciar la trombólisis temprana o trasladar al paciente a un centro especializado para ICP, con la demora que ello implica. Varios ensayos clínicos recientes compararon estas dos estrategias. Dalby y col. realizaron un metaanálisis de los estudios disponibles relacionados con el traslado de los pacientes.⁴³ Observaron una disminución altamente significativa del infarto recurrente no fatal (1.5% *versus* 5.1%) y del ACV (0.6% *versus* 1.9%) y una tendencia hacia menor mortalidad (7.8% *versus* 10%; *p* = 0.086) que favorece el traslado del paciente aun con demoras de 1 a 3 horas. El tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento es de gran importancia para los pacientes que reciben trombólisis, siendo menos relevante para obtener reperfusión epicárdica óptima con ICP.⁴⁴⁻⁴⁷ Debido a que el trombo se hace más resistente con el transcurso del tiempo, la eficacia del tratamiento trombolítico comienza a caer desde el comienzo de los síntomas. La ICP puede garantizar una elevada tasa de reperfusión, incluso horas después de la oclusión coronaria. Un análisis combinado de todos los estudios aleatorizados que comparan trombólisis y angioplastia primaria, realizado por Zijlstra y col., demostró que la mortalidad aumenta en forma lineal a medida que se demora el tratamiento trombolítico, mientras que es relativamente estable en los pacientes tratados con ICP.⁴⁵

La superioridad ya descrita de la ICP sobre la fibrinólisis parece no ser evidente en un pequeño subgrupo de pacientes que recibe tratamiento en las primeras 2 horas de iniciados los síntomas.^{48,49} Este hallazgo proviene del estudio *Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in acute Myocardial infarction* (CAPTIM), en el cual el tiempo promedio transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fibrinolítico prehospitalario fue de 130 minutos, mientras que el grupo sometido a ICP primaria demoró 60 minutos más. No hubo diferencias en el análisis a 30 días del índice primario compuesto de mortalidad, infarto recurrente no fatal y ACV no fatal (8.2% por fibrinólisis *versus* 6.2% por ICP primaria, *p* = 0.29), como tampoco en la mortalidad analizada como variable aislada (3.8% *versus* 4.8%; *p* = 0.61).

Habitualmente sólo una minoría de pacientes acude al facultativo en ese período de tiempo. Este comportamiento se aplica especialmente a los ancianos. Los pacientes que consultan tardíamente (más de 3 horas desde el inicio de los síntomas) tienden a ser mayores en edad, presentan más comorbilidades y alto riesgo de HIC. El riesgo de muerte, reinfarto y ACV luego de la trombólisis está triplicado en los pacientes mayores de 75 años respecto de aquellos sometidos a ICP.⁵⁰ Por lo tanto, estos pacientes deberían tratarse con ICP aun cuando se requiera su traslado a otro centro y esto demore de 1 a 3 horas.^{43,51} El retraso en la realización de la ICP podría obviarse si se considera la mayor tasa de reperfusión, la menor frecuencia de HIC y los mejores resultados.⁴⁵ La extensión del infarto se ve afectada significativamente por la duración de la oclusión coronaria. Es de esperar entonces que sea menor la extensión de miocardio rescatable y mayor la mortalidad si la reperfusión se realiza tardíamente, incluso cuando se realiza reperfusión mecánica óptima. Una reperfusión que demora se asociará más con la presencia de un trombo intracoronario más antiguo y organizado que una reperfusión realizada tempranamente. Este hecho puede conducir a mayor incidencia de embolias distales con menor flujo TIMI-3 posprocedimiento y escasa perfusión miocárdica.⁵² En los pacientes con reperfusión miocárdica exitosa (flujos TIMI-3 posprocedimiento y *blush* miocárdico grado 2 a 3) se observó un período de isquemia significativamente más breve. De hecho, De Luca y col. informaron recientemente que en los

pacientes con IMEST cada minuto de demora en el inicio del tratamiento repercute en la mortalidad al año, tanto con la terapia fibrinolítica como con la angioplastia. El riesgo de muerte al año se incrementa 7.5% por cada 30 minutos de demora.⁵³ Aunque la ICP primaria puede garantizar un tasa más elevada de reperusión que la trombólisis en los pacientes que consultan tardíamente, no logra evitar la necrosis miocárdica relacionada con la duración de la oclusión, principalmente en pacientes de alto riesgo como los ancianos.⁵⁴⁻⁵⁶ Por lo tanto se deben realizar todos los esfuerzos necesarios para reducir la duración total de la isquemia, no sólo para el tratamiento trombolítico sino también para la ICP primaria.

Angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del ST

Estos pacientes ancianos deben ser hospitalizados, controlados con electrocardiografía y tratados con aspirina, clopidogrel, heparina de bajo peso molecular y drogas antiisquémicas. Se debe agregar un inhibidor plaquetario tipo GP IIb/IIIa a los pacientes de alto riesgo y a quienes se someterán a ICP.^{57,58} Los ensayos clínicos aleatorizados realizados durante la primera mitad de los años '90 no lograron demostrar la ventaja de una estrategia invasiva sobre una conservadora debido a que en aquel entonces no existían aún dos importantes progresos: la eficacia demostrada de los inhibidores tipo GP IIb/IIIa y el uso de *stents* intracoronarios que logran disminuir la tasa de reestenosis.^{59,60}

El estudio *Fragmin and Fast Revascularization during InStability In Coronary artery disease II* (FRISC II) demostró por primera vez la superioridad de una estrategia invasiva. El análisis de subgrupos de los datos provenientes de dicho estudio reveló que los pacientes mayores de 65 años presentaban una disminución de mayor magnitud en los criterios de valoración primarios (OR: 0.63 vs. 0.93). Lo mismo se observó en individuos de sexo masculino, pacientes con angina de mayor duración y de reposo, y en aquellos con nivel disminuido del segmento-ST.^{61,62} Es indispensable estratificar el riesgo tempranamente para identificar los pacientes con riesgo moderado y alto que requerirán estrategia invasiva temprana.^{58,63-66} La importancia de lo antedicho radica en que en estos pacientes quedó demostrada la superioridad de la estrategia invasiva.

El estudio TACTIS-TIMI 18⁶⁵ refuerza este hallazgo; de hecho, el criterio de valoración primario fue más frecuente en los sujetos mayores de 65 años, pero la reducción del riesgo relativo fue mayor en los pacientes más añosos (21.2% vs. 16.3%), en los que presentaban desviaciones del segmento ST y troponina T > 0.01 ng/ml. La estratificación de los pacientes según el puntaje de riesgo TIMI mostró una ventaja significativa a favor de la implementación de una estrategia invasiva en los pacientes de riesgo intermedio y alto y en los pacientes con niveles elevados de troponina T. En los pacientes de bajo riesgo y en aquellos con valores no elevados de troponina ambas estrategias dieron resultados similares.^{63,65}

Los investigadores del *Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-off* (ISAR-COOL), un estudio reciente, concluyeron que la intervención inmediata (dentro de las 6 horas) asociada con tratamiento antiplaquetario intensivo sería preferible a diferir la intervención con el fin de realizar un prolongado tratamiento antitrombótico previo.⁶⁶ Por lo tanto, en pacientes con síndromes coronarios inestables la duración del tratamiento antitrombótico previo debe reducirse al tiempo mínimo requerido para planificar la realización del cateterismo. Por lo tanto, los riesgos y beneficios potenciales de la intervención en los ancianos con angina inestable/IMSET pueden ser mayores.

Conclusiones

La paradoja de una conducta menos agresiva en los pacientes añosos de alto riesgo es de frecuente observación. Son menores los recursos diagnósticos y terapéuticos que se

destinan a estos pacientes a pesar de los beneficios que producen en cuanto a la mejoría en las tasas de supervivencia y a la mejoría sintomática.

La mejor atención para un paciente anciano con IAM consiste en la hospitalización en una unidad coronaria de cuidados intensivos y en el uso más amplio de drogas de utilidad ya demostrada (aspirina, clopidogrel, betabloqueantes, heparina, inhibidores de la GP IIb/IIIa).

El tratamiento trombolítico, cuando no se encuentra contraindicado, debe ser tenido en cuenta en los subgrupos de pacientes con riesgos más bajos de hemorragia y en aquellos que llegan al hospital dentro de las dos horas de comienzo de los síntomas, porque permite disminuir la mortalidad con una relación riesgo-beneficio favorable. La ICP primaria debería realizarse en los pacientes mayores de 75 años con IAM extenso, clases de Killip avanzada o *shock* cardiogénico y debiera considerarse en todos los pacientes que arriban al hospital pasadas las tres horas del inicio de los síntomas y en aquellos que tienen contraindicada la trombólisis o que presentan alto riesgo de hemorragia.

En los pacientes con angina inestable/IMEST, la estratificación temprana del riesgo sirve de guía para elegir la mejor estrategia, promoviendo un abordaje invasivo en los pacientes de riesgo moderado y alto.

La toma de decisiones basada en los riesgos no debe conducirnos a separar la edad del estado clínico del individuo, tanto sea para negarle el acceso a una estrategia agresiva como para querer implementarla a toda costa. El enfoque que se recomienda es evaluar cada caso por separado, porque dos pacientes añosos son muy diferentes entre sí, mucho más de lo que pueden serlo dos pacientes de 40 años cuyas historias podrían ser las mismas.

Recepción: 13/4/2004 - Aprobación: 4/5/2005

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.sicisalud.com:
dirección de correspondencia y bibliografía completa.

2 - La Vía rho/rho-Quinasa como Nuevo Objetivo Terapéutico en Cardiología



Masahiro Mohri

Columnista Experto, SIIC

Función que desempeña: Director, Department of Medicine, Division of Cardiology, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital, Kitakyushu, Japón.

Otro trabajo de su autoría: Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil ameliorates myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41:15-19, 2003.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05608011a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/dato/dat043/05608011.htm

Abstract

Rho-kinase is a target protein of a small GTP-binding protein rho and plays crucial roles in the regulation of a variety of cell functions. In the field of cardiovascular medicine, a number of investigations have revealed a pivotal contribution of rho/rho-kinase pathway to the so-called "calcium sensitization" of smooth muscle cells, which leads to vascular hyperconstriction seen in hypertension and coronary vasospasm. Blockade of rho-kinase activity has been shown to suppress hyperconstriction of large and small coronary arteries in animals and patients with vasospastic angina, effort angina, or microvascular angina. Furthermore, rho/rho-kinase plays important roles in the initiation and progression of arteriosclerosis/ atherosclerosis and hypertensive vasculopathies via multiple mechanisms. Intravenous and oral preparations of the rho-kinase inhibitor, fasudil, have been available for clinical use. Although safety of a long-term use should be confirmed in future studies, the inhibition of rho-kinase may be a novel therapeutic strategy in treating a wide spectrum of cardiovascular diseases including angina, acute coronary syndrome, post-angioplasty restenosis, and systemic and pulmonary hypertension.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat043/05608011i.htm

La rho-quinasa como posible mediador de los trastornos isquémicos del miocardio

La cardiopatía isquémica está compuesta por un grupo de trastornos que se caracterizan por isquemia miocárdica causada por un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno. La isquemia miocárdica podría resultar tanto por un fracaso en el aumento del flujo sanguíneo coronario para cumplir con el consumo miocárdico de oxígeno o por una reducción primaria en el flujo sanguíneo coronario. Una forma clásica del angor con una estenosis coronaria fija y de alto grado es una forma característica del primero, mientras que la angina variante de Prinzmetal, que es provocada por un espasmo de las arterias epicárdicas de mayor calibre, representa la última. La estrategia racional para el tratamiento de los síndromes miocárdicos isquémicos es, de esta manera, inhibir la vasoconstricción anormal en un tiempo corto y evitar o prevenir la progresión de aterosclerosis en la arteria coronaria en períodos más prolongados.

La rho-quinasa es una serina/treoninaquinasa y uno de los efectores / sustratos de una pequeña proteína fijadora de GTP -rho- y desempeña funciones fundamentales en la regulación de una amplia variedad de funciones celulares.¹ Las proteínas blanco/sustratos de la rho-quinasa incluyen una subunidad ligadora de miosina (SLM) de la fosfatasa de la miosina de cadena liviana (MLCPh), CPI-17, calponina, aducina, vimentina y LIM-quinasa.² Como se analiza más adelante, la rho-quinasa contribuye de manera causal a la hiperconstricción vascular y al desarrollo de aterosclerosis.

La contracción y la relajación de las células del músculo liso vascular están determinadas por la fosforilación y desfosforilación de miosina, respectivamente, y están reguladas por la quinasa de cadena liviana de la miosina (MLCK) y MLCPh, respectivamente (Figura 1). La rho-quinasa

Resumen

La rho-quinasa es una proteína blanco de una pequeña proteína rho que se liga al GTP y que desempeña un papel fundamental en la regulación de diversas funciones celulares. En el campo de la medicina cardiovascular, distintas investigaciones señalaron una contribución fundamental de la vía rho/rho-quinasa en la llamada "sensibilización al calcio" de las células musculares lisas, lo que provoca la hiperconstricción vascular que se observa en la hipertensión y en el vasoespasm coronario. Se ha observado que el bloqueo de la actividad de la rho-quinasa suprime la hiperconstricción de arterias coronarias grandes y pequeñas en animales y en pacientes con angina vasoespástica, angina de esfuerzo o angina microvascular. Además, la rho/rho-quinasa desempeña funciones importantes en la iniciación y el progreso de la aterosclerosis y en vasculopatías hipertensivas a través de mecanismos múltiples. Las preparaciones intravenosas y orales del inhibidor de la rho-quinasa fasudil han estado disponibles para su empleo clínico. Aunque su seguridad a largo plazo debe confirmarse mediante estudios adicionales, la inhibición de la proteína puede ser una nueva estrategia terapéutica para un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares como la angina, el síndrome coronario agudo, la reestenosis posangioplastia y la hipertensión sistémica y pulmonar.

inhibe la actividad de la MLCPh a través de la fosforilación de SLM, lo que provoca la hipercontracción del músculo liso. Debería señalarse que la fosforilación de la miosina por la MLCK depende de las concentraciones intracelulares de calcio $[Ca^{++}]_i$, mientras que la vía rho-quinasa-MLCPh modifica el estado contráctil del músculo liso independientemente de la $[Ca^{++}]_i$.² Durante décadas se ha sabido con claridad que la contractilidad del músculo liso no era necesariamente atribuible al $[Ca^{++}]_i$ (proceso conocido como sensibilización y desensibilización del calcio), aunque sus mecanismos eran hasta hace poco desconocidos. Ahora se sabe que la vía rho/rho-quinasa desempeña un papel central en la sensibilización al calcio para provocar vasoconstricción fisiológica como el espasmo de las arterias coronarias. Es importante señalar que la rho-quinasa está localizada en vías intracelulares de diversas sustancias vasoactivas como norepinefrina, histamina, tromboxanos, leucotrienos, serotonina y acetilcolina, lo cual determina la vasomotilidad independiente del agonista aplicado.³

La aterosclerosis coronaria es una condición fisiopatológica frecuente de varias formas de enfermedades cardiovasculares y su progresión se atribuye al conjunto de numerosos mediadores intracelulares e intercelulares. La actividad de la rho-quinasa contribuye no solamente a la contractilidad vascular, como fue señalado más arriba, sino también a un espectro amplio de funciones celulares como la proliferación, diferenciación, motilidad, adhesión, permeabilidad y expresión génica, todas las cuales son componentes principales en la patogénesis de la aterosclerosis.

La actividad de la rho/rho-quinasa está funcional y genéticamente aumentada en el sitio de aterosclerosis clínica y experimental para provocar engrosamiento de la íntima y remodelación vascular.⁴ Es intrigante el hecho de que existe

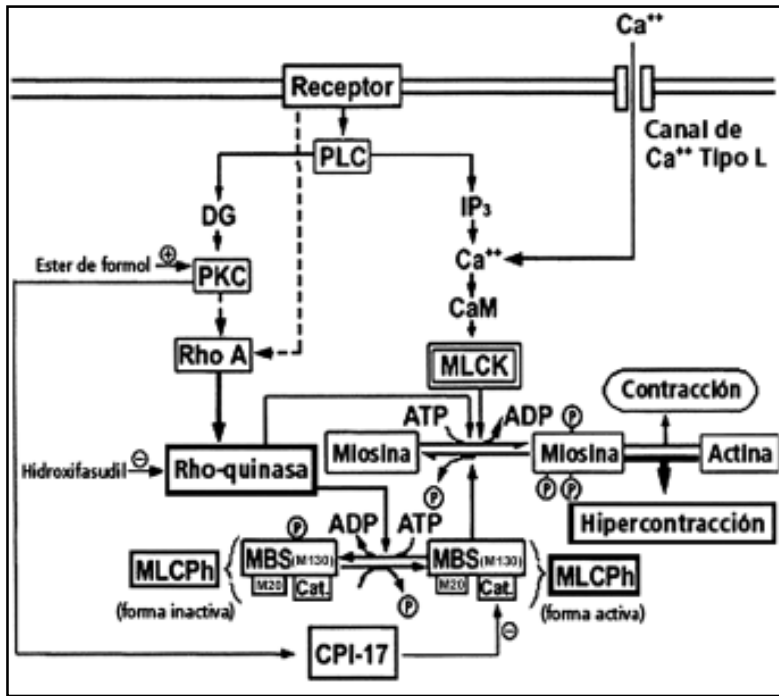


Figura 1. Un mecanismo hipotético en el cual la rho-quinasa modula la fosforilación de la miosina en la célula muscular lisa. La rho-quinasa inhibe la actividad de la fosfatasa de cadena liviana de la miosina (MLCP) mediante la fosforilación de subunidades fijadoras de miosina (MBS) de MLCP, lo que provoca la hipercontracción de las células musculares lisas, proceso independiente de las concentraciones intracelulares de calcio (sensibilización al calcio).

PLC: fosfolipasa C; DG: diacilglicerol; IP₃: inositol 1,4,5 trifosfato; CaM: calmodulina; MLCK: subunidad catalítica; M20: subunidad reguladora de 20 kDa. +: aceleración; -: inhibición.

(Modificado de Kandabashi y col. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 22:243-248).

una interacción estrecha entre la rho/rho-quinasa y otro factor principal, el óxido nítrico, el cual, a diferencia de la rho-quinasa, tiene propiedades vasodilatadoras y antiateroscleróticas.

De esta manera, se espera que la inhibición de esta enzima no sólo suprima la hipercontracción vascular, sino que también limite la progresión de la aterosclerosis coronaria, convirtiéndose en una estrategia terapéutica novedosa para el tratamiento de las diversas patologías cardiovasculares que se caracterizan por presentar isquemia miocárdica.

Enfermedad coronaria

Angina variante

Esta forma particular de angina tiene lugar en reposo y está asociada con una elevación transitoria del segmento ST. Su causa subyacente es la reducción en el flujo sanguíneo coronario debido al vasoespasmo de una arteria coronaria epicárdica de gran calibre. Una serie de experimentos en animales, realizados por Shimokawa y col., demostraron con elegancia que la fosforilación mediada por rho-quinasa de MLCPh-SLMs desempeña un papel central en la patogénesis de la hipercontracción del músculo liso y que el inhibidor de la rho-quinasa Y27632 fue efectivo para suprimir la vasoconstricción anormal en el modelo con porcinos.⁵

Nosotros evaluamos el efecto de otro inhibidor –fasudil– en pacientes con angina causada por el espasmo de las coronarias y hallamos que este inhibidor atenuó las respuestas de constricción a la administración intracoronaria de acetilcolina en los segmentos espásticos, pero no en aquellos que no lo estuvieron, en dichos pacientes (Figura 2).⁶ Este resultado está de acuerdo con la creencia de que la vía rho/rho-quinasa tiene su expresión aumentada en el ARNm y en las proteínas en las lesiones ateroscleróticas. El fasudil es un inhibidor de la rho-quinasa que fue aprobado en Japón para uso clínico en pacientes con vasoespasmo cerebral secundario

a hemorragia subaracnoidea. La formulación oral se encuentra en investigación para su empleo clínico (véase la próxima sección).

Angina de esfuerzo

En el modelo de tórax abierto, el fasudil incrementó el flujo sanguíneo coronario y disminuyó la isquemia miocárdica durante la taquicardia generada artificialmente a través de un marcapaso, lo cual no se asoció con cambios hemodinámicos sistémicos.⁷ El resultado sugiere que la rho-quinasa provocó la contracción microvascular en el miocardio isquémico. Se probaron los efectos antianginosos del fasudil oral en pacientes cuya inclusión provino de 46 centros cardiovasculares en Japón.⁸

En ese estudio se emplearon diferentes dosis de fasudil (15, 30, 60 o 120 mg diarios) en pacientes con angina estable al esfuerzo durante 4 a 6 semanas, y los investigadores hallaron que el tiempo máximo de ejercicio y el tiempo necesario hasta provocar una depresión del segmento ST > 0.1 mV se prolongaron con el tratamiento activo en forma dependiente de la dosis. Aquí también la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca durante el ejercicio máximo no presentaron cambios con la medicación, lo que indica que este inhibidor de la rho-quinasa ejerció su efecto antiisquémico independientemente de la demanda miocárdica de oxígeno. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y pirosis, sin informarse efectos adversos graves.⁸ La administración oral del fasudil tiene una absorción cercana al 100% en el intestino y se metaboliza a hidroxifasudil, el cual es un

inhibidor más selectivo de la rho-quinasa. Mientras que en la actualidad los betabloqueantes son los medicamentos de primera elección para la angina estable de esfuerzo, debería probarse el papel de los inhibidores de la rho-quinasa en estudios futuros.

Angina microvascular

En hasta el 20% al 30% de los pacientes anginosos sometidos a angiografía coronaria se encuentran arterias coronarias epicárdicas normales, sin espasmo. Un subgrupo de estos pacientes tienen anomalías estructurales, funcionales o de ambas clases en la microcirculación coronaria y se los diagnostica como angina microvascular o síndrome X cardíaco. Hemos visto que el espasmo microvascular coronario es la causa subyacente en estos pacientes,⁹ y formulamos la hipótesis de que la inhibición de la rho-quinasa podría ser efectiva para mejorar la isquemia miocárdica en los que poseen espasmo coronario microvascular.

Hallamos que en este grupo de pacientes el tratamiento previo con fasudil intracoronario evitó la angina inducida por acetilcolina, los cambios electrocardiográficos isquémicos y la producción de lactato miocárdico (un marcador objetivo de isquemia).¹⁰ Resultó importante que estos efectos antiisquémicos no se asociaran con cambios en el grado de vasoconstricción epicárdica o en los parámetros hemodinámicos sistémicos. Estas observaciones son congruentes con la noción de que la vasomotilidad anormal de los vasos coronarios pequeños (las arterias de “resistencia”) está regulada, al menos en forma parcial, por la rho-quinasa en la cohorte de pacientes estudiada con angina microvascular. El espasmo coronario microvascular puede estar involucrado en el agravamiento de la isquemia miocárdica, también en pacientes con angina variante.¹¹

El tratamiento efectivo para la angina microvascular no ha sido establecido y los tratamientos convencionales como los

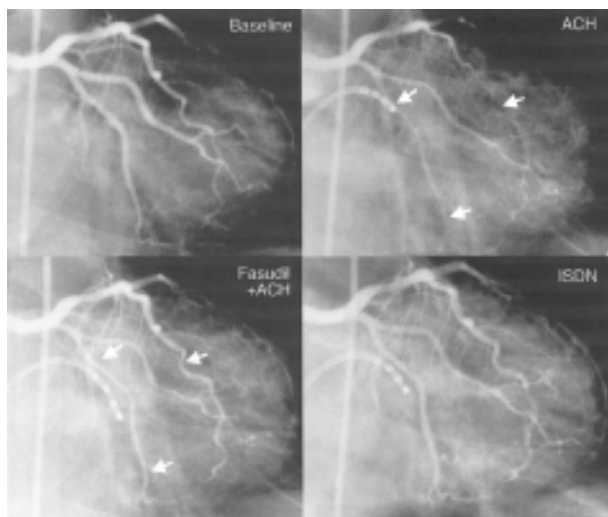


Figura 2. Supresión del espasmo de las arterias coronarias (flechas blancas) a través del pretratamiento con fasudil en pacientes con angina vasoespástica. ACH: acetilcolina; ISDN: dinitrato de isosorbide. (Modificado de Masumoto y col. *Circulation* 2002; 105:1545-1547).

betabloqueantes, los bloqueantes cálcicos y los nitratos tienen eficacia limitada para estos pacientes. De esta manera, la inhibición de la rho-quinasa puede ser una nueva estrategia terapéutica para los pacientes con angina microvascular en quienes el espasmo coronario microvascular está comprometido de forma causal.

La reestenosis luego de la angioplastia coronaria con balón o con colocación de *stent* ha sido un desafío clínico. La elusión del *stent* por medio de drogas puede ser una solución potencial, aunque todavía persisten varios problemas por establecer con este enfoque. La reestenosis es causada por la hiperplasia de la neointima y por la remodelación vascular constrictiva en el sitio de la lesión vascular.

En los modelos animales, la inhibición de la rho-quinasa a través de la transferencia de genes de rho-quinasa dominantes negativos inhibió estos procesos. Además, recientemente se observó que el fasudil redujo la reestenosis luego del *stent* coronario en los modelos porcinos.¹² La reducción en la magnitud de la hiperplasia de la neointima dentro del implante en ese modelo se atribuyó a la reducción de la inflamación vascular, al aumento de la apoptosis y a la disminución del depósito de colágeno. Estos datos justifican la realización de ensayos clínicos en los que se evalúe la eficacia del fasudil para vencer la reestenosis posterior a la angioplastia en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas.

Otro blanco importante de los inhibidores de la rho-quinasa en la medicina cardiovascular es el síndrome coronario agudo (SCA) provocado por la trombosis intracoronaria posterior a la ruptura de placas o de su erosión.

Hasta ahora no se ha realizado la evaluación sistemática de los inhibidores de la rho-quinasa en este síndrome. Sin embargo, se ha visto que la constricción coronaria microvascular agrava la isquemia miocárdica en pacientes con angina inestable. De esta manera, es posible suponer que la inhibición de la rho-quinasa pueda mejorar la perfusión miocárdica a través de la dilatación de los vasos coronarios pequeños también en pacientes con este síndrome, como fue demostrado en pacientes con angina microvascular.

Además, la vía rho/rho-quinasa desempeña un papel importante en los daños celulares isquémicos al promover la migración de células inflamatorias. En estudios experimentales, se observó que el inhibidor de la rho-quinasa limitó el tamaño del área infartada del cerebro,¹³ pero no del corazón.¹⁴ Recientemente se informó que la rho-quinasa estuvo significativamente comprometida en la remodelación del

ventrículo izquierdo luego del infarto agudo de miocardio en ratones.¹⁴

Otros trastornos cardiovasculares

Hipertensión

La relación causal entre la rho/rho-quinasa y la hipertensión sistémica fue demostrada por primera vez por Uehata y col. en el modelo animal de hipertensión provocada por etiologías divergentes.¹⁵

La administración sistémica del inhibidor de la rho-quinasa (Y-27632) provocó hipotensión en ratas enfermas pero no en las normales. El aumento de este sistema no pareció ser una consecuencia de la hipertensión, porque la expresión de rho-A ya estaba aumentada en la fase prehipertensiva de ratas espontáneamente hipertensas. El efecto dilatador selectivo microvascular por la inhibición de la rho-quinasa fue confirmado con posterioridad solo en la circulación del antebrazo en seres humanos.¹⁶

La formación de las lesiones vasculares inducidas por la hipertensión también se evidenció con la inhibición de la rho-quinasa a través del realce en la expresión de NAD(P)H y de la restauración de la función endotelial. Este último hallazgo es de importancia clínica y debería ser probado en el futuro. La protección vascular mediante el inhibidor de la rho-quinasa fue también informada en un modelo en roedores con vasculopatía homoplástica cardíaca.¹⁷

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad mortal de etiología desconocida cuyo tratamiento no ha sido aún establecido, aunque ciertos vasodilatadores probaron ser efectivos para retrasar el progreso de la enfermedad.

En el modelo roedor de hipertensión pulmonar con monocrotalina, el tratamiento a largo plazo con fasudil disminuyó notoriamente la presión arterial pulmonar asociada con regresión de la hipertrofia del ventrículo derecho.¹⁸ Recientemente, observamos que el fasudil administrado por vía intravenosa redujo de forma marcada la resistencia vascular pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar.¹⁹ Estos indicios sugieren que los inhibidores de la rho-quinasa pueden ser una intervención terapéutica nueva y que su eficacia terapéutica a largo plazo debería probarse en estudios futuros.

Conclusión

La acumulación de datos indica que la vía rho/rho-quinasa desempeña un papel crucial en la patogénesis de los trastornos cardiovasculares no coincidentes.

Los inhibidores de la rho-quinasa, al administrarse precozmente, ejercen efectos vasodilatadores en animales y en seres humanos. Aunque el perfil de seguridad de estos inhibidores empleados durante períodos prolongados debería ser rigurosamente probado en estudios futuros, la inhibición de la vía rho/rho-quinasa promete ser una estrategia terapéutica promisoriosa en la medicina cardiovascular.

Recepción: 13/9/2004 - Aprobación: 16/6/2005

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia y bibliografía completa.

3 - Efectos de la Proteína de Soja sobre los Marcadores de Inflamación en Mujeres Posmenopáusicas con Hipercolesterolemia

Arnon Blum

Columnista Experto, SIIC

Función que desempeña: Director of Internal Medicine, Department of Internal Medicine A, Poria Hospital, Baja Galilea, Israel

Otro trabajo de su autoría: Patisaul HB, Blum A, Luskin JR, Wilson ME. Dietary soy supplements produce opposite effects on anxiety in intact male and female rats in the elevated plus-maze, *Behav. Neurosci.* 119 (2):587-594, 2005.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05506000a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/dato/dat043/055060000.htm

Abstract

Nitric oxide (NO) may protect arteries against atherosclerosis, as suggested by experimental studies. Estrogen therapy enhances the bioactivity of NO in the vasculature of healthy postmenopausal women, but is not acceptable for long-term use by many women. Observational studies have demonstrated beneficial cardiovascular effects of soy protein in pre- and postmenopausal women. We examined whether consumption of isolated soy protein may improve markers of vascular inflammation in hypercholesterolemic postmenopausal women. In a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study 24 hypercholesterolemic postmenopausal women received soy protein 25 g or placebo daily for 6 weeks, with treatment periods separated by one month. Brachial artery endothelium-dependent dilator responses to hyperemia were measured by ultrasonography (as an index of vascular NO bioactivity), as well as markers of vascular inflammation that were measured by ELISA methods and included: soluble interleukin-2 receptor (sIL-2r), E-selectin, P-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). There was no significant effect of soy protein on flow-mediated dilation during hyperemia compared with placebo: 3.94 ± 0.79 mm vs. 4.13 ± 0.74 mm. There was no effect of soy protein in compare with placebo on the inflammatory markers: sIL-2r level was 942.2 ± 335.3 pg/ml on soy protein and 868.5 ± 226.9 pg/ml on placebo ($p = 0.311$); E-selectin was 39.6 ± 16.5 ng/ml on soy protein and 42.1 ± 17.6 ng/ml on placebo ($p = 0.323$); P-selectin was 157.9 ± 67.9 ng/ml and 157.5 ± 47.6 ng/ml, respectively, ($p = 0.977$); ICAM-1 was 266.0 ± 81.3 ng/ml and 252.5 ± 82.7 ng/ml, respectively ($p = 0.435$); VCAM-1 was 402.7 ± 102.1 ng/ml and 416.4 ± 114.8 ng/ml, respectively ($p = 0.53$). Consumption of isolated soy protein 25 g daily for 6 weeks does not substantially affect markers of vascular inflammation and does not improve endothelial dysfunction in hypercholesterolemic postmenopausal women.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat043/055060000i.htm

El óxido nítrico (ON), un importante regulador de la homeostasis vascular, es sintetizado continuamente en las células endoteliales por la enzima constitutiva sintetasa del óxido nítrico (SON III), que utiliza como sustrato el aminoácido L-arginina.¹ El ON tiene un importante papel en la inflamación vascular; así es como al ser afectada la biodisponibilidad del ON pueden modificarse la inflamación vascular y la progresión a la aterosclerosis.²

En el *Lipid Research Clinics Program Follow Up Study* se verificó que el riesgo relativo de muerte por enfermedad cardiovascular era 66% menor en usuarias de terapia hormonal de reemplazo, en comparación con quienes no la utilizaban.³ En el *Nurses' Health Study* se siguieron 48 470 mujeres posmenopáusicas por un período de hasta 10 años. Entre las mujeres en tratamiento activo con estrógenos se constató una disminución del 44% en el riesgo de padecer episodios cardiovasculares, fatales y no fatales.⁴ Los estrógenos reducen considerablemente los valores de las moléculas de adhesión celular selectina E, de las moléculas de adhesión intercelular-1

Resumen

El óxido nítrico (ON) podría proteger las arterias de la aterosclerosis, según lo sugerido por algunos estudios experimentales. La terapia estrogénica incrementa la bioactividad del ON en el sistema vascular de las mujeres posmenopáusicas saludables, pero para muchas de ellas esta terapia no resulta aceptable para ser utilizada en el largo plazo. Algunos estudios observacionales demostraron los efectos cardiovasculares beneficiosos que la proteína de soja tiene en las mujeres antes y después de su menopausia. Estudiamos si el consumo aislado de esta proteína podría mejorar los marcadores de la inflamación vascular en las mujeres posmenopáusicas hipercolesterolémicas. En un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, cruzado, 24 mujeres posmenopáusicas hipercolesterolémicas recibieron diariamente 25 g de proteína de soja o placebo durante 6 semanas; los períodos de tratamiento estuvieron separados por un mes. En la arteria humeral se cuantificó mediante ultrasonografía la respuesta de vasodilatación conducente a hiperemia dependiente del endotelio arterial (como índice de bioactividad vascular ON); asimismo se cuantificaron los marcadores de inflamación vascular por medio del método ELISA, que incluyeron: receptor soluble de interleuquina-2 (sIL-2r), selectina E, la selectina P, las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y las moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1). No se constataron efectos significativos de la proteína de soja sobre la vasodilatación mediada por el flujo durante la hiperemia, en comparación con el placebo: 3.94 ± 0.79 mm vs. 4.13 ± 0.74 mm. No se observaron efectos de la proteína de soja sobre los marcadores de la inflamación, comparada con el placebo: los niveles de sIL-2r fueron de 942.2 ± 335.3 pg/ml, en el grupo en tratamiento con proteína de soja, y de 868.5 ± 226.9 pg/ml, en el grupo placebo ($p = 0.311$); la selectina E fue de 39.6 ± 16.5 ng/ml en el grupo de proteína de soja y de 42.1 ± 17.6 ng/ml en el grupo placebo ($p = 0.323$); la selectina P fue de 157.9 ± 67.9 ng/ml y de 157.5 ± 47.6 ng/ml, respectivamente ($p = 0.977$); el ICAM-1 fue de 266.0 ± 81.3 ng/ml y de 252.5 ± 82.7 ng/ml, alternativamente ($p = 0.435$); el VCAM-1 fue de 402.7 ± 102.1 ng/ml y de 416.4 ± 114.8 ng/ml, respectivamente ($p = 0.53$). El consumo aislado de 25 g diarios de proteína de soja durante 6 semanas no afecta sustancialmente los marcadores de la inflamación vascular ni mejora la disfunción endotelial en las mujeres posmenopáusicas hipercolesterolémicas.

(ICAM-1) y de las moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), con respecto a los valores anteriores al tratamiento; este efecto es más ostensible en el caso de la selectina E.^{5,6} Sin embargo, durante un seguimiento medio de 4.1 años en el ensayo HERS, el tratamiento oral con estrógenos equinos conjugados más acetato medroxiprogesterona no redujo la tasa general de episodios relacionados con enfermedad cardíaca coronaria en mujeres posmenopáusicas que tenían una coronaria establecida.⁷

Los alimentos elaborados con granos de soja contienen una clase de fitoestrógenos conocidos como isoflavonas. Existen tres subclases de isoflavonas en los alimentos elaborados con soja (genisteína, daidzeína y gliciteína). Los datos sugestivos de que las isoflavonas naturales proporcionan protección contra varias enfermedades crónicas son tanto observacionales como experimentales. En los seres humanos, los hallazgos epidemiológicos muestran claramente un incremento en la incidencia de algunos tipos comunes de cáncer (mama, próstata y colon) y de la enfermedad cardíaca coronaria, entre los

miembros de poblaciones occidentales expuestos a cantidades limitadas de granos de soja en su dieta (genisteína y daidzeína). Las propiedades antiestrogénicas y estrogénicas de las isoflavonas fueron interpretadas mediante una interacción de estas moléculas con receptores estrogénicos verdaderos.^{8,10}

Métodos

Se asignó a las mujeres aleatoriamente a un tratamiento con 25 g de isoflavonas aisladas (Protein Technologies International) o 25 g de proteínas lácteas totales (Protein Technologies International); cada período de tratamiento tuvo una duración de 6 semanas, separadas por un mes libre de tratamiento. Las únicas diferencias entre los dos productos fueron las fuentes proteicas y los contenidos de isoflavonas. Todas las participantes del estudio regresaron al hospital al final de cada período de tratamiento, para la realización de una extracción de sangre y de la cuantificación de la reactividad de la arteria humeral. Además, todas las participantes recibieron dieta restringida en nitratos (hasta 15 mg/día), durante los tres días previos a cada entrevista, con el objeto de reducir la contribución de los nitratos de la dieta a los niveles séricos de óxido nítrico.¹¹ El estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional del hospital y todas las pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Las muestras de sangre para la realización de los estudios de laboratorio se obtuvieron entre las 12 y las 13 horas del día, luego de la ingesta de un desayuno liviano durante la mañana; las muestras fueron codificadas inmediatamente, de modo que los investigadores realizaran los estudios de laboratorio sin conocer la identidad de las pacientes ni la secuencia del estudio. Se separó el plasma del suero mediante centrifugación y se almacenó a -80°C hasta el momento del análisis. Se cuantificaron los niveles de receptor soluble de interleuquina-2 (SIL-2R), selectina E, selectina P, ICAM-1 y VCAM-1 mediante pruebas inmunoabsorbentes de ligadura por enzima (R&D Systems, Inc, Minneapolis, Minnesota, EE.UU.).

Resultados

En el examen no se verificó ningún efecto de la proteína de soja sobre los marcadores vasculares de inflamación, en comparación con el placebo. Las moléculas de adhesión celular (MAC) que se estudiaron son dependientes del óxido nítrico. Los niveles de SIL-2R fueron de 942.2 ± 335.3 pg/ml en el grupo en tratamiento con proteína de soja y de 868.5 ± 226.9 pg/ml en el grupo placebo (p = 0.311); los de selectina E fueron 39.6 ± 16.5 ng/ml en el grupo de proteína de soja y 42.1 ± 17.6 ng/ml en el grupo placebo (p = 0.323); se hallaron 157.9 ± 67.9 ng/ml y 157.5 ± 47.6 ng/ml de selectina P, respectivamente (p = 0.977); el ICAM-1 fue 266.0 ± 81.3 ng/ml y 252.5 ± 82.7 ng/ml, alternativamente (p = 0.435); el VCAM-1 fue 402.7 ± 102.1 ng/ml y 416.4 ± 114.8 ng/ml, respectivamente (p = 0.53) (tabla 1).

Tanto la proteína de soja como el placebo (proteínas lácteas) disminuyeron los niveles de colesterol total: de 270.45 ± 31.87 mg% a 241.52 ± 35.99 mg% y 239 ± 32.08 mg% respectivamente (p < 0.001). También disminuyeron los niveles de colesterol contenidos en las lipoproteínas de baja densidad (LDL): de 178.5 ± 28.50 mg% a 143.23 ± 29.79 mg% y 138.0 ± 28.77 mg%, respectivamente (p < 0.001). Luego de las 6 semanas no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los niveles de colesterol total ni en los de colesterol LDL. En cuanto al colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), no existieron modificaciones estadísticas: de 60.41 ± 17.78 mg% a 59.31 ± 12.99 mg% y 61.81 ± 15.13 mg%, respectivamente (p = no significativa).

Discusión

El consumo de la proteína de soja (26 g diarios por 6 semanas) no tuvo efecto sobre los marcadores de inflamación vascular en 24 mujeres posmenopáusicas hipercolesterolémicas, en comparación con el placebo (proteínas lácteas). Concentramos nuestra investigación en la proteína aislada de la soja que contiene isoflavonas naturales debido a que algunos estudios de población, observacionales y epidemiológicos

Tabla 1. Efectos de la proteína de la soja sobre los marcadores de inflamación.

	Después de la proteína de soja	Después del placebo	Valor p
	24 mujeres		
SIL-2R (pg/ml)	942.22 ± 335.32	868.54 ± 226.96	0.311
Selectina E (ng/ml)	39.62 ± 16.53	42.08 ± 17.59	0.323
Selectina P (ng/ml)	157.91 ± 67.90	157.52 ± 47.68	0.977
ICAM-1 (ng/ml)	266.04 ± 81.27	252.50 ± 82.73	0.435
VCAM-1 (ng/ml)	402.70 ± 102.09	416.45 ± 114.81	0.53

demonstraron la protección cardíaca y los efectos antiaterogénicos proporcionados por las isoflavonas contenidas en los granos de la soja. Los "estrógenos de la dieta" son absorbidos desde el tracto intestinal, transportados al hígado y luego sometidos a la circulación enterohepática.¹² Basados en esta información, hicimos el razonamiento de que la proteína de la soja podría tener iguales efectos que los estrógenos sobre la inflamación vascular en las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, nuestros resultados no demostraron ningún efecto antiinflamatorio. Nuestros resultados apoyan la información presentada por el ensayo HERS, que no demostró efectos beneficiosos de los estrógenos administrados a las mujeres posmenopáusicas. Varios grupos comunicaron incrementos en la actividad de la sintetasa del óxido nítrico en cultivos de células endoteliales luego de su incubación con concentraciones fisiológicas de estradiol, un efecto que resulta bloqueado por los inhibidores de los receptores estrogénicos.^{13,15} El incremento en la bioactividad del óxido nítrico como resultado de la administración de estrógenos puede mejorar otras importantes propiedades homeostáticas del endotelio, como la inhibición de la activación de algunos genes precursores de la inflamación. En este sentido, se encontró que el óxido nítrico inhibe la activación de un importante factor nuclear de transcripción, precursor de la actividad inflamatoria, el NFκB.^{16,18} En presencia de reducción del óxido nítrico citosólico o de incremento en el estrés oxidativo citosólico, el NFκB es activado mediante la disociación de su subunidad inhibidora (IκB) luego de su fosforilación en el citosol. El heterodímero luego es transportado al núcleo, donde se enlaza a regiones promotoras de varios genes precursores de inflamación; se produce la transcripción y síntesis de varias proteínas mediadoras de inflamación, incluso citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión celular.

Se ha comunicado que las concentraciones séricas de selectina E, ICAM-1 y VCAM-1 eran mayores en las mujeres posmenopáusicas con patología arterial coronaria que no recibían terapia hormonal, con respecto a las mujeres posmenopáusicas con idéntica patología que estaban sujetas a un tratamiento hormonal en el momento de la cateterización cardíaca.¹⁹ Se informó previamente que los estrógenos reducen marcadamente los niveles de las moléculas de adhesión celular selectina E, ICAM-1, y VCAM-1, en comparación con los niveles anteriores al tratamiento; los mayores efectos se observan en el caso de la selectina E, la molécula de adhesión celular específica del endotelio activado.⁶ Se demostró que el raloxifeno (un modulador selectivo del receptor estrogénico) también redujo considerablemente los niveles de selectina E y de ICAM-1, comparado con los valores placebo, pero no tuvo efectos sobre el VCAM-1.⁵

Conclusión

Encontramos que la proteína de soja no afectaba los marcadores de inflamación vascular en mujeres posmenopáusicas con hipercolesterolemia leve. Deberían realizarse nuevos y mayores estudios, con diferentes dosis de proteína de soja, éstos deberían ser a doble ciego, controlados con placebo y realizados en diferentes poblaciones.

Recepción: 22/10/2004 - Aprobación: 12/5/2005

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com; dirección de correspondencia y bibliografía completa.