

## 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 Influencia de la Inhibición Beta Adrenérgica sobre el Funcionamiento Cardíaco en la Miocarditis Experimental

Alexander Riad

Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Medical Doctor Charité, University Medicine Berlin, Berlín, Alemania

**Otro trabajo de su autoría:** Westermann D, Van Linthout S, Dhayat S, Dhayat N, Escher F, Bücker-Gärtner C, Spillmann F, Noutsias M, Riad A, Schultheiss HP, Tschöpe C. Cardioprotective and anti-inflammatory effects of interleukin converting enzyme inhibition in experimental diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 56(7):1834-1841, 2007.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat053/07611001a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07611001a.htm)



El artículo amplio escrito por el autor *En Internet*:

se edita en: [www.siicsalud.com/des/des053/07611001.htm](http://www.siicsalud.com/des/des053/07611001.htm)

### Abstract

*Proinflammatory cytokines induce the expression of matrix metalloproteinases that play a crucial role in myocardial remodelling.  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation influences the production of cytokines heralding the possibility of modulating cytokine production by  $\beta$ -adrenergic blockers. Some of the  $\beta$ -blockers of the third generation exert also direct anti-inflammatory properties which could be of special interest e.g. inflammatory cardiomyopathy. This review focused on our previous work performing cardiac phenotype in coxsackievirus-induced myocarditis and comparing the intervention with selective and unselective  $\beta$ -blockers.*

**Artículo completo en inglés:** [www.siicsalud.com/dato/dat053/07611001i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07611001i.htm)

### Resumen

Las citoquinas proinflamatorias inducen la expresión de metaloproteinasas de la matriz que cumplen un papel crucial en la remodelación miocárdica. La estimulación del receptor beta adrenérgico influye sobre la producción de citoquinas y predice la posibilidad de producción de citoquinas moduladoras mediante la administración de bloqueantes beta adrenérgicos. Algunos de los betabloqueantes de tercera generación también ejercen un efecto antiinflamatorio directo que podría ser de especial interés en relación con la miocardiopatía inflamatoria. Esta revisión se centra en nuestro trabajo previo de interpretación del fenotipo cardíaco en la miocarditis inducida por coxsackievirus y en la comparación del tratamiento con betabloqueantes selectivos y no selectivos.

Los betabloqueantes son un grupo heterogéneo de agentes con diferente perfil farmacológico que pueden ocasionar diferencias potenciales de tolerabilidad, hemodinámicas y de otras propiedades vasculares y metabólicas. Aunque sus mecanismos específicos de acción no se comprenden completamente, es probable que los betabloqueantes disminuyan la tensión arterial (TA) y brinden una protección específica del órgano mediante diferentes mecanismos como la inhibición del sistema renina-angiotensina mediante la disminución de la liberación de renina por las células yuxtglomerulares del riñón, la inhibición central de las descargas del sistema nervioso simpático (SNS) y el enlentecimiento de la frecuencia cardíaca con una disminución del rendimiento cardíaco.<sup>1</sup> La utilidad de los betabloqueantes para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares está comprobada; estos agentes son ampliamente recomendados como parte importante de los esquemas antihipertensivos y como terapia para los pacientes con riesgo elevado de enfermedad coronaria, angina de pecho e infarto de miocardio.<sup>1,2</sup> Más recientemente, el beneficio del bloqueo de los adrenorreceptores fue demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.<sup>1</sup> Cada vez son más claras las diferencias farmacológicas y clínicas que existen entre los betabloqueantes.<sup>3-5</sup> Estos agentes son comúnmente divididos en tres generaciones. Los de primera generación, como el propranolol, ejercen un bloqueo similar sobre los receptores adrenérgicos beta 1 y beta 2 y, por lo tanto, se describen como betabloqueantes no selectivos. Los agentes de segunda

generación presentan una afinidad más elevada por los receptores beta 1 en comparación con los receptores beta 2 y, en consecuencia, son denominados betabloqueantes selectivos. La magnitud de la selectividad de dichos agentes, entre los cuales se incluyen el metoprolol, el bisoprolol y el atenolol, no es absoluta y varía considerablemente entre ellos.<sup>6</sup> Estos betabloqueantes selectivos ejercerían cierta inhibición sobre los receptores beta 2, especialmente en dosis elevadas.<sup>7</sup> El fundamento principal para la preferencia de los betabloqueantes selectivos fue centrar el bloqueo en el tejido cardíaco, donde los receptores beta 1 son más numerosos. De este modo se limitan los efectos adversos resultantes del bloqueo de los receptores beta 2 pulmonares.

En la tercera generación de betabloqueantes se incluyen el nebivolol y el carvedilol, los cuales se diferencian de los anteriores betabloqueantes por su actividad vasodilatadora.<sup>8</sup> Estos agentes producirían vasodilatación principalmente mediante el bloqueo del receptor alfa 1, el cual contribuye a la regulación del funcionamiento endotelial y la vasoconstricción de los vasos sanguíneos periféricos. El nebivolol, en cambio, es un betabloqueante de tercera generación que presenta una selectividad beta 1 elevada en comparación con otros betabloqueantes disponibles y provoca vasodilatación dependiente del endotelio asociada con la activación de la vía L-arginina/óxido nítrico (NO).<sup>9-11</sup> El carvedilol es un antagonista selectivo del receptor adrenérgico beta 1 creado recientemente (bloqueante de los adrenorreceptores alfa 1, beta 1 y beta 2) que disminuye la presión sanguínea de manera aguda y reduce la resistencia vascular periférica sin deprimir la función ventricular izquierda.<sup>12-13</sup> Esta actividad betabloqueante contrasta con el efecto de los betabloqueantes tradicionales. El descenso de la presión sanguínea provocado por el carvedilol resultaría de un efecto vasorrelajante directo de las drogas no mediado por los

**Participaron en la investigación:** D Westermann, HP Schultheiss, C Tschöpe, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Alemania.

**Patrocinio:** El presente estudio fue financiado por un subsidio perteneciente al Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG; TR-SFB 19; proyecto B5/Z3).

adrenorreceptores sino posiblemente por la síntesis de NO por parte de las células endoteliales. Esta teoría proviene de estudios sobre la determinación de los efectos secundarios del NO, por ejemplo, la relajación vascular luego de la inhibición de la síntesis de NO o la supresión del endotelio<sup>13-15</sup> o la medición de los productos del NO biológicamente inactivos como los nitritos,<sup>16</sup> pero no de la medición directa del nivel de NO. Se demostró que el nebivolol y el carvedilol ocasionan la relajación de las arterias pequeñas de manera específica en ratas,<sup>14,15</sup> lo cual sería efectivo para proteger la microcirculación en diferentes estados de enfermedad cardiovascular. Además, los betabloqueantes de tercera generación mejoran el funcionamiento ventricular, reducen la dilatación ventricular y mejoran la supervivencia de los pacientes con disfunción ventricular izquierda<sup>17</sup> o miocardiopatía dilatada.<sup>18</sup> También cambian la expresión genética miocárdica en la isquemia posmiocárdica<sup>19</sup> mediante la modificación de los niveles de citoquinas circulantes (interleuquina [IL] 6, factor de necrosis tumoral-alfa [FNT-alfa] e IL-1-beta). Estos hallazgos son importantes, ya que las citoquinas se asocian con la insuficiencia cardíaca progresiva, en parte debido a sus efectos inotrópicos negativos.<sup>20</sup> Además, se demostró que la activación de citoquinas es importante en la aparición de miocarditis viral.<sup>21,22</sup> La miocarditis viral es una causa frecuente de insuficiencia cardíaca aguda, especialmente en pacientes jóvenes.<sup>23</sup> La infección viral del miocardio y la reacción inflamatoria subsiguiente constituyen los mecanismos patogénicos principales que conducen a la disfunción ventricular izquierda.<sup>24</sup> Los enterovirus, particularmente el coxsackievirus B (CVB), son los virus más comúnmente relacionados con la etiología de la miocarditis viral.<sup>25,26</sup> El equilibrio entre los mecanismos inmunes protectores y deletéreos puede determinar el curso de la enfermedad.<sup>27</sup> En este artículo, se reseñarán las alteraciones hemodinámicas debidas a la infección viral cardíaca y la influencia de los diferentes miembros de las clases de betabloqueantes, concretamente metoprolol y carvedilol, sobre la aparición de miocarditis viral.

### Función ventricular izquierda en la miocarditis por el CVB3

Previamente demostramos<sup>28</sup> que la miocarditis murina aguda inducida por CVB3 ocasiona diferentes fases de cambios hemodinámicos y acarrea una disfunción ventricular izquierda sistólica y diastólica inmediatamente luego de la infección. Se sabe que las infecciones virales se asocian con cambios endocrinos y neuroquímicos similares a los relacionados con el estrés. Al igual que lo hallado en la miocarditis autoinmune murina,<sup>29</sup> los animales infectados por el CVB3 no tratados presentan una fase hiperdinámica temprana 4 días luego de la infección, que se hace evidente debido al aumento de la poscarga y de la presión sistólica, a la disminución de los volúmenes sistólico y diastólico y al aumento del índice cardíaco (Figura 1).<sup>30</sup> Diez días después de la infección, la función ventricular izquierda de los animales no tratados estaba deprimida en comparación con el inicio y con lo observado en los ratones a los 4 días posinfección, caracterizada por una disminución del índice cardíaco, de la contractilidad ventricular izquierda y con la presión sistólica (Figura 1). Luego de la fase aguda de miocarditis, aun existen efectos virológicos citotóxicos directos que causan necrosis de los miocitos y fibrosis reparadora consecutiva.<sup>31</sup> La respuesta inmune del huésped puede dañar tejidos mediante la remoción protectora de los miocitos infectados por el virus u ocasionar daño cardíaco, principalmente por parte de los linfocitos T sensibilizados. Esto está caracterizado por miocitólisis focal, focos de necrosis miocárdica con infiltración de células inmunes y edema intersticial que ocasiona depresión ventricular izquierda desde la semana 1 luego de la miocarditis viral. Además, los trastornos de la contractilidad pueden estar causados indirectamente por los efectos inotrópicos negativos de las citoquinas y del óxido nítrico.<sup>32</sup> A diferencia de los cambios descritos de la función sistólica, no hallamos progresión del deterioro de la relajación diastólica temprana, a pesar de una disminución adicional de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, la rigidez ventricular izquierda aumentó, lo cual está relacionado con la reestructuración cardíaca extracelular

caracterizada por cambios de la actividad de las metaloproteinasas y de sus inhibidores.<sup>31</sup> Al igual que lo hallado por Huber y col.<sup>33</sup> mediante la utilización de ratones BALB/c infectados por el CBV, no se observó dilatación de la cámara.

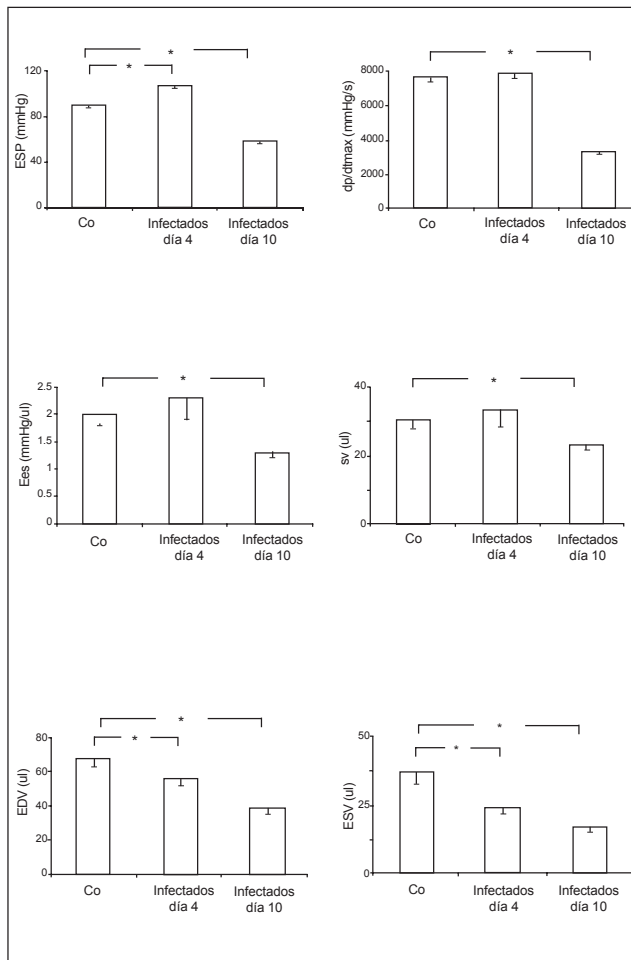
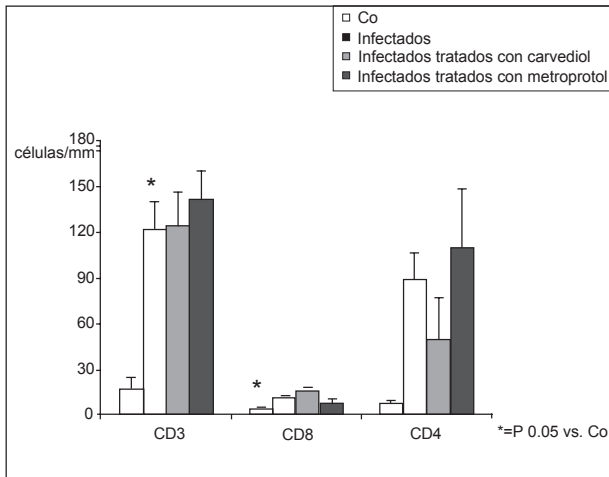


Figura 1: Funcionamiento cardíaco en la miocarditis inducida por el CVB3.

### Inflamación miocárdica y alteración de la matriz extracelular

En un estudio previo<sup>21</sup> pudimos demostrar una inducción significativa de infiltración de linfocitos T miocárdicos, con un predominio de linfocitos T CD4+ (Figura 3). En el contexto de la miocarditis viral, es posible la existencia de una asociación cercana entre la magnitud de la inflamación miocárdica y la alteración de la matriz extracelular. Esto se debe a que las citoquinas modulan la expresión de las metaloproteinasas (MMP) y de los inhibidores titulares de las MMP (TIMP). Se cree que las citoquinas proinflamatorias (IL-1-beta y FNT-alfa) tienen una importante influencia sobre la expresión de las proteínas de la matriz extracelular. La IL-1-beta puede activar los fibroblastos,<sup>34</sup> los cuales están involucrados en los procesos de remodelación luego del daño miocárdico mediante la producción de proteínas de la matriz extracelular.<sup>35</sup> Además, la sobreexpresión de IL-1-beta y FNT-alfa se correlaciona con el aumento de la expresión de las MMP y con la disminución de la expresión de TIMP. Thomas y col.<sup>36</sup> demostraron que el aumento de MMP-3 y MMP-9 miocárdicas en la insuficiencia cardíaca humana se asocia con un remodelamiento anormal del ventrículo izquierdo (VI). Asimismo, la inhibición del FNT-alfa contribuye a la disminución del nivel de expresión de la MMP-9.<sup>37</sup> Estas observaciones concuerdan con la de este estudio, en el cual se demuestra una asociación entre la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1-beta y FNT-alfa) y la de todos los grupos de MMP, así como la disminución de la expresión de TIMP-4.



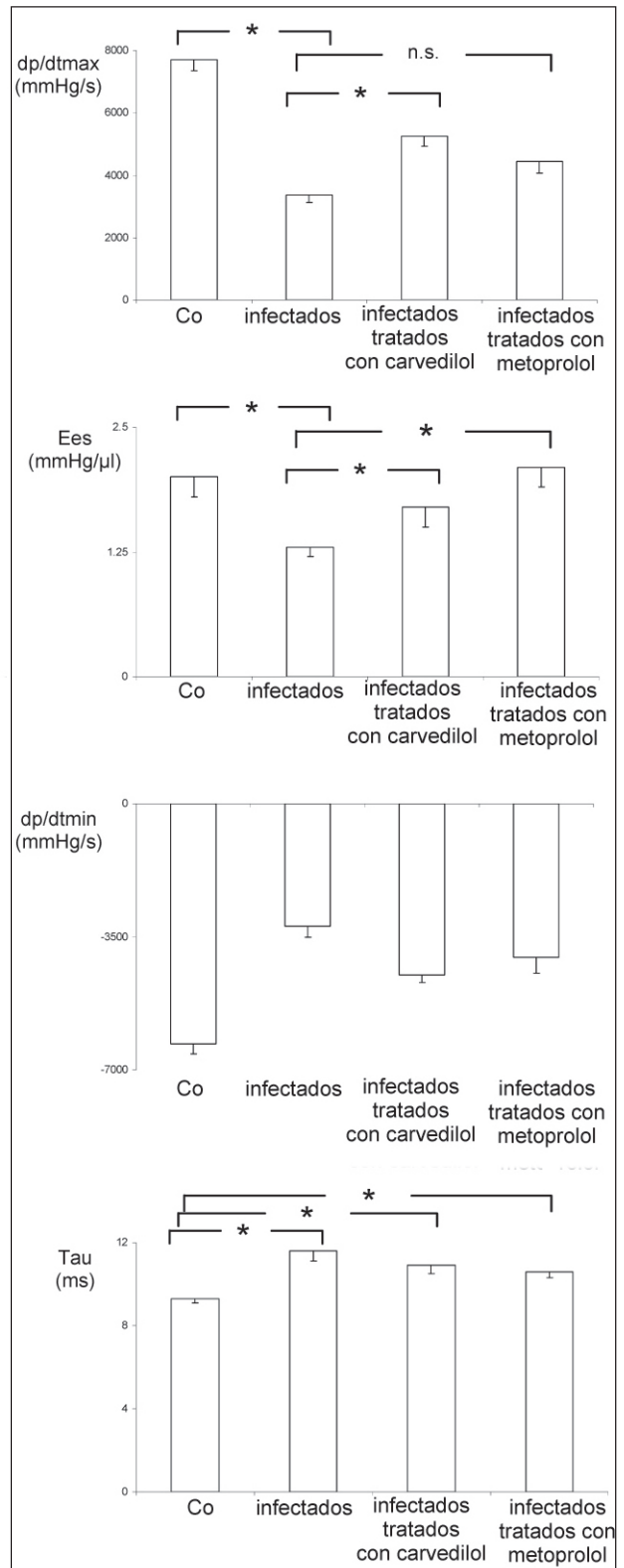
**Figura 3.** Infiltración de linfocitos T CD3, CD4 y CD8. Los datos obtenidos mediante técnicas de inmunohistoquímica aplicadas al tejido cardíaco infectado por CVB3 (adaptado de<sup>21</sup>) fueron expresados como la media  $\pm$  177; SEM. \*,  $p < 0.05$ .

A diferencia de la IL-1-beta proinflamatoria, la IL-10 disminuye la gravedad de la enfermedad mediante la atenuación de la respuesta inmune. La IL-10 también tiene la capacidad de inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias, incluso IL-1 y FNT-alfa.<sup>38</sup> Además, Santin y col.<sup>39</sup> demostraron que la IL-10 tiene efectos antivirales ya que actúa como un factor de diferenciación para los linfocitos T CD8+. La IL-15 es una citoquina con propiedades antivirales, que actúa como un factor de crecimiento y estimula la producción de interferón (IFN) gamma por parte de los linfocitos T CD8+.<sup>40,41</sup> La IL-10 reduce la expresión de IFN-gamma mediada por IL-15 sin afectar la proliferación de los linfocitos T y la depuración viral.<sup>42</sup> Esta expresión diferencial de IL-10 e IL-15 también se observa en este estudio, con un incremento significativo del ARNm de IL-10 acompañado por una disminución significativa del ARNm de IL-15 en los animales infectados en comparación con los controles.

### Efectos terapéuticos del metoprolol y del carvedilol 10 días luego de la infección producida por CVB3

Al conocer los trastornos hemodinámicos presentes en la miocarditis inducida por CVB3, tratamos los ratones infectados con carvedilol y metoprolol.<sup>38</sup> La insuficiencia cardíaca leve está asociada con una disminución de la densidad del adrenergico receptor miocárdico tipo beta. Del mismo modo, en la miocarditis murina experimental se halló una regulación negativa de la densidad del adrenergico receptor miocárdico beta-1 en el décimo día luego de la infección, lo cual se correlaciona con una disminución de la frecuencia cardíaca seguida por aumento de la densidad del adrenergico receptor beta-2.<sup>43</sup> Al investigar el efecto de los antagonistas del adrenergico receptor beta en la miocarditis, Popovic y col.<sup>44</sup> informaron una mejoría de los efectos hemodinámicos agudos del metoprolol sobre el ventrículo izquierdo en pacientes con miocarditis. Sin embargo, las consecuencias a largo plazo no fueron estudiadas. En nuestro estudio previo,<sup>28</sup> en el cual se emplearon dosis equivalentes de carvedilol y metoprolol, se observó mejoría del índice cardíaco, presión sistólica, índice de trabajo sistólico reversible o recuperable en la precarga y  $dP/dt$  máx sólo en el grupo crónicamente tratado con carvedilol en comparación con los animales no tratados 10 días luego de la infección (Figura 2). Así, al tener en cuenta el efecto sobre varios parámetros concluimos que el beneficio terapéutico del carvedilol sobre la función sistólica fue superior en comparación con el metoprolol en nuestro modelo. El papel del bloqueo del adrenergico receptor en relación con la disfunción diastólica es muy discutido. Algunos autores refirieron una mejoría de la función diastólica en pacientes con miocardiopatía dilatada luego del tratamiento con diferentes antagonistas de los adrenergicos beta, incluido el metoprolol.<sup>45,46</sup> Sin embargo, otros no observaron

mejorías de la constante tau, de la velocidad máxima de llenado o del tiempo hasta llegar a la velocidad máxima de llenado luego del tratamiento crónico con carvedilol o metoprolol. En nuestro modelo, ninguno de los dos antagonistas de los adrenergicos beta afectó la disfunción diastólica. De este modo, los trastornos diastólicos observados en la miocarditis murina inducida por el CBV son causados por mecanismos que pueden diferir de los que provocan la disfunción sistólica y fueron resistentes al bloqueo de adrenergicos receptores efectuado en el momento del estudio.



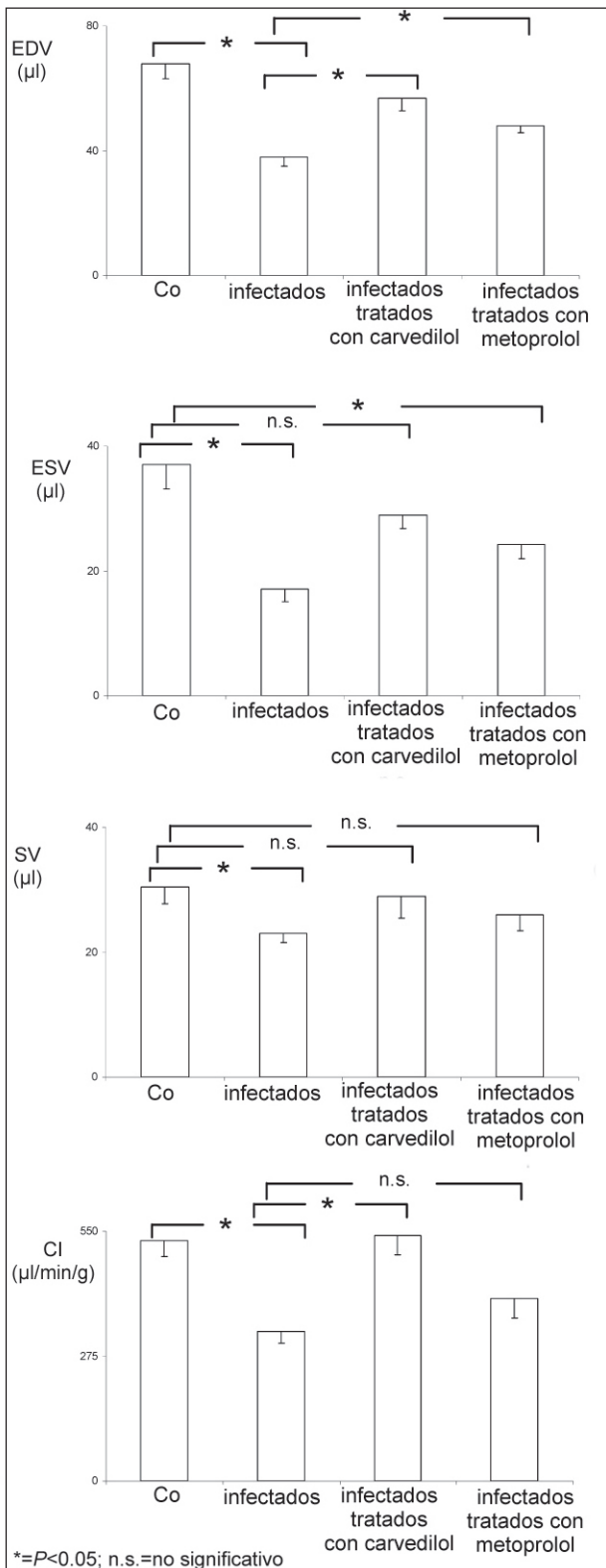


Figura 2: Funcionamiento cardíaco en ratones infectados tratados con carvedilol y metoprolol.

**Posibles mecanismos subyacentes a los efectos beneficiosos del carvedilol**

¿Cuáles fueron los mecanismos responsables del mayor beneficio terapéutico del carvedilol en comparación con el metoprolol en nuestro modelo? Se sugirió que las propiedades

antioxidantes del carvedilol contribuyen a una reducción de la apoptosis inducida por las proteínas quinasas activadas por el estrés y por los granulocitos neutrófilos polimorfonucleares.<sup>47</sup> Nishio y col.<sup>22</sup> informaron hallazgos similares en modelos murinos de miocarditis. Además, el carvedilol, pero no el metoprolol, indujo la producción de citoquinas antivirales como IL-12 e IFN-beta, lo cual es controlado por la vía del adrenorreceptor beta-2.<sup>48</sup> En consecuencia, es razonable sugerir que el carvedilol podría no sólo brindar una protección más integral contra la sobreestimulación adrenérgica en comparación con el metoprolol sino que también activaría la inmunidad endógena mediada por células y las defensas del huésped durante la infección viral. De este modo, prevendría la pérdida progresiva de células miocárdicas y el aumento de la fibrosis miocárdica, lo cual también se demostró en modelos experimentales de miocarditis.<sup>49</sup> En varios informes se sugirió que el carvedilol tendría un efecto sobre la remodelación e inflamación miocárdica. Recientemente, en un modelo experimental de miocarditis ocasionada por coxsackievirus, Lim y col.<sup>50</sup> demostraron que la expresión local del antagonista del receptor de IL-1 mediante plásmidos de ADN reduce la mortalidad y la inflamación miocárdica. Barth y col.<sup>51</sup> informaron que el aumento de IL-6 e IL-1-beta en el ventrículo izquierdo en la hipertrofia cardíaca inducida por norepinefrina es completamente suprimido mediante la inhibición de los receptores adrenérgicos alfa y beta con carvedilol. En coincidencia con estos hallazgos, el tratamiento con carvedilol de ratones infectados por el coxsackievirus B3 produce una mejora significativa del funcionamiento ventricular izquierdo, combinada con cambios significativos de la expresión de citoquinas, especialmente la supresión de la IL-1 beta. Esos cambios del perfil de citoquinas se relacionaron con un cambio significativo de los linfocitos T infiltrantes en combinación con un aumento del ARN del CVB-3 en los animales tratados con carvedilol 10 días después de la infección. El aumento de ARN del CVB-3 se llevó a cabo mediante la utilización de RT-PCR semicuantitativa. El aumento de la replicación del CVB-3 en el corazón fue confirmado mediante hibridación *in situ* ARN/ARN (datos no incluidos). Notablemente, los diferentes efectos inmunomoduladores sobre la expresión de citoquinas, la infiltración de células inflamatorias y el aumento de ARN de CVB ocasionado por el carvedilol no fueron reproducidos mediante el bloqueo selectivo beta 1 ocasionado por el metoprolol. Sin embargo, este aumento del ARN de CVB-3 no se relacionó con la disfunción ventricular izquierda. En consecuencia, el grado de inflamación miocárdica parece ser más importante que el aumento de ARN del CVB-3 para la depresión de la disfunción ventricular izquierda en este modelo murino de miocarditis viral aguda. No obstante, debido al curso dinámico de la miocarditis viral, este aumento del ARN del CVB-3, así como la modulación de los linfocitos T CD8+ a los 10 días de la infección, no ofrece información definitiva acerca de la carga viral en el miocardio durante todo el período de infección. En consecuencia, para evaluar los efectos inmunomoduladores del carvedilol sobre la carga viral en este modelo son necesarios estudios adicionales en los cuales se incluya un análisis secuencial de la carga viral. Además, el tratamiento con carvedilol contribuye a la reducción del aumento del ARN de MMP, especialmente MMP-8. Esta asociación entre la expresión de citoquinas miocárdicas y el desequilibrio del perfil MMP/TIMP es destacado por la correlación significativa entre la IL-1-beta, el FNT-alfa y el aumento del ARN de la MMP-8, así como por parámetros de funcionamiento hemodinámico e infiltración de linfocitos T CD4+. En consecuencia, los efectos sobre el sistema MMP pueden explicar parcialmente la recuperación de la estructura de colágeno miocárdica con una disminución del recambio de colágeno que atenúa la disfunción del VI. Esos efectos no se obtuvieron mediante el bloqueo selectivo beta 1 con metoprolol en nuestro modelo murino de miocarditis.

Además de la supresión significativa de la citoquina proinflamatoria IL-1-beta por el carvedilol, la citoquina antiinflamatoria IL-10 sufrió una regulación positiva tanto en los

ratones infectados como no infectados, lo cual se debería al predominio de la respuesta inmune TH<sub>2</sub>.

Grimm y col.<sup>52</sup> demostraron las propiedades antifibróticas del carvedilol mediante la disminución de los niveles de colágeno tipo I, tipo III y fibronectina en corazones con una sobrecarga crónica de presión. En este modelo murino de miocarditis aguda, el carvedilol redujo sólo la expresión de colágeno tipo I, lo que se debería a la administración temprana luego de la infección. En consecuencia, el tratamiento a largo plazo con carvedilol en ratones infectados con el coxsackievirus B3 puede tener efectos adicionales sobre la arquitectura de la matriz extracelular mediante la atenuación de los cambios de la expresión de los genes de colágeno. Esto tendría un efecto beneficioso sobre la progresión de la enfermedad y la evolución hacia la miocardiopatía dilatada luego de la infección viral.

## Bibliografía

- López Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 25:1341-62, 2004.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289:2560-72, 2003.
- Ellison KE, Gandhi G. Optimising the use of beta-adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. *Drugs* 65:787-97, 2005.
- Soriano JB, Hoes AW, Meems L, Grobbee DE. Increased survival with beta-blockers: importance of ancillary properties. *Prog Cardiovasc Dis* 39:445-56, 1997.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 318:1730-7, 1999.
- Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, Mehlhorn U, Schwinger RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 133:1330-8, 2001.
- McDevitt DG. Pharmacologic aspects of cardioselectivity in a beta-blocking drug. *Am J Cardiol* 59:10F-12F, 1987.
- Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 101:558-69, 2000.
- Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* 38:199-204, 1994.
- Cockcroft JR, Chowiecnyk PJ, Brett SE, Chen CP, Dupont AG, Van Nueten L, Wooding SJ, Ritter JM. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 274:1067-71, 1995.
- Dawes M, Brett SE, Chowiecnyk PJ, Mant TG, Ritter JM. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 48:460-3, 1999.
- Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 102:546-51, 2000.
- Intengan HD, Schiffrin EL. Disparate effects of carvedilol versus metoprolol treatment of stroke-prone spontaneously hypertensive rats on endothelial function of resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 35:763-8, 2000.
- Parenti A, Filippi S, Amerini S, Granger HJ, Fazzini A, Ledda F. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. *J Pharmacol Exp Ther* 292:698-703, 2000.
- Altwegg LA, D'Uscio LV, Barandier C, Cosentino F, Yang Z, Luscher TF. Nebivolol induces NO-mediated relaxations of rat small mesenteric but not of large elastic arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 36:316-20, 2000.
- Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC, Bronsauer R, Van Gorsel E, Heemskerk JW, Egbrink MG, Van Breda E, Reneman RS, Van der Zee R. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation* 102:677-84, 2000.
- Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med* 339:1759-65, 1998.
- Ohtsuka T, Hamada M, Saeki H, Ogimoto A, Hiasa G, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K. Comparison of effects of carvedilol versus metoprolol on cytokine levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 89:996-9, 2002.
- Sia YT, Parker TG, Tsoporis JN, Liu P, Adam A, Rouleau JL. Long-term effects of carvedilol on left ventricular function, remodeling, and expression of cardiac cytokines after large myocardial infarction in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 39:73-87, 2002.
- Nakano A, Matsumori A, Kawamoto S, Tahara H, Yamato E, Sasayama S, Miyazaki JI. Cytokine gene therapy for myocarditis by in vivo electroporation. *Hum Gene Ther* 12:1289-97, 2001.

## Conclusión

A pesar de la existencia de diferentes artículos que respaldan la participación del carvedilol en la modulación de la expresión genética miocárdica, los mecanismos moleculares que subyacen en las múltiples acciones del carvedilol aún no se han establecido. En consecuencia, los efectos cardioprotectores del carvedilol sobre la fisiopatología de la miocarditis viral aguda no se deberían sólo al bloqueo de los adrenerreceptores beta 1 sino también a las propiedades pleiotrópicas de la droga. El espectro de actividad del carvedilol, un betabloqueante no selectivo de tercera generación con propiedades de bloqueo alfa 1, puede ampliarse para incluir sus características antioxidantes, inmunomoduladoras y antifibróticas.

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007

- Pauschinger M, Rutschow S, Chandrasekharan K, Westermann D, Weitz A, Peter Schwimmbeck L, Zeichhardt H, Poller W, Noutsias M, Li J et al. Carvedilol improves left ventricular function in murine coxsackievirus-induced acute myocarditis association with reduced myocardial interleukin-1beta and MMP-8 expression and a modulated immune response. *Eur J Heart Fail* 7:444-52, 2005.
- Nishio R, Shioi T, Sasayama S, Matsumori A. Carvedilol increases the production of interleukin-12 and interferon-gamma and improves the survival of mice infected with the encephalomyocarditis virus. *J Am Coll Cardiol* 41:340-5, 2003.
- Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, Schwimmbeck PL, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 99:889-95, 1999.
- Noutsias M, Pauschinger M, Poller WC, Schultheiss HP, Kuhl U. Current insights into the pathogenesis, diagnosis and therapy of inflammatory cardiomyopathy. *Heart Fail Monit* 3:127-35, 2003.
- Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes García FJ, Pham V, Kuhl U, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Towbin JA. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 99:1348-54, 1999.
- Seong IW, Choe SC, Jeon ES. Fulminant coxsackieviral myocarditis. *N Engl J Med* 345:379, 2001.
- Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 104:1076-82, 2001.
- Tschöpe C, Westermann D, Steendijk P, Noutsias M, Rutschow S, Weitz A, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Pauschinger M. Hemodynamic characterization of left ventricular function in experimental coxsackieviral myocarditis: effects of carvedilol and metoprolol. *Eur J Pharmacol* 491:173-9, 2004.
- Afanasyeva M, Georgakopoulos D, Rose NR. Autoimmune myocarditis: cellular mediators of cardiac dysfunction. *Autoimmun Rev* 3:476-86, 2004.
- Nishio R, Sasayama S, Matsumori A. Left ventricular pressure-volume relationship in a murine model of congestive heart failure due to acute viral myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 40:1506-14, 2002.
- Li J, Schwimmbeck PL, Tschöpe C, Leschka S, Husmann L, Rutschow S, Reichenbach F, Noutsias M, Kobalz U, Poller W et al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. *Cardiovasc Res* 56:235-47, 2002.
- Huber SA, Polgar J, Schultheiss P, Schwimmbeck P. Augmentation of pathogenesis of coxsackievirus B3 infections in mice by exogenous administration of interleukin-1 and interleukin-2. *J Virol* 68:195-206, 1994.
- Huber SA. Coxsackievirus-induced myocarditis is dependent on distinct immunopathogenic responses in different strains of mice. *Lab Invest* 76:691-701, 1997.
- Mikami S, Kawashima S, Kanazawa K, Hirata K, Hotta H, Hayashi Y, Itoh H, Yokoyama M. Low-dose N omega-nitro-L-arginine methyl ester treatment improves survival rate and decreases myocardial injury in a murine model of viral myocarditis induced by coxsackievirus B3. *Circ Res* 81:504-11, 1997.
- Agocha A, Sigel AV, Eghbali-Webb M. Characterization of adult human fibroblasts in culture: a comparative study of growth, proliferation and collagen production in human and rabbit cardiac fibroblasts and their response to transforming growth factor-beta1. *Cell Tissue Res* 288:87-93, 1997.
- Thomas CV, Coker ML, Zellner JL, Handy JR, Crumbley AJ 3rd, Spinale FG. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation* 97:1708-15, 1998.
- Bradham WS, Moe G, Wendt KA, Scott AA, Konig A, Romanova M, Naik G, Spinale FG. TNF-alpha and myocardial matrix metalloproteinases in heart failure: relationship to LV remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H1288-95, 2002.



Más información en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com):  
Bibliografía completa y otros trabajos del autor.



## 2 - Síndrome de Marfan. Aspectos Clínicos y Moleculares Relevantes del Seguimiento de una Familia en Tres Generaciones Sucesivas



Ramón Nicasio Herrera  
Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Jefe de Sala VI, Clínica Médica, Trombosis, Jefe de Sala VI, Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de Tucumán, Argentina

**Otro trabajo de su autoría:** Chain S, Luciardí H, Berman S, Feldman G, Herrera RN, Ochoa J, Muntaner J, Ronderos R, Escudero E. Diagnostic role of new doppler index in assessment of renal artery stenosis. Cardiovascular Ultrasound 4(4), 2006.

**Página del autor:** [www.siic.salud.com/dato/dat053/07704000a.htm](http://www.siic.salud.com/dato/dat053/07704000a.htm)

Artículo breve escrito por el autor para Trabajos Distinguidos edición en papel.



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet se edita en: [www.siic.salud.com/des/053/07704000.htm](http://www.siic.salud.com/des/053/07704000.htm)

### Abstract

*Marfan's syndrome (MS) is an inherited, autosomal dominant disorder of connective tissue affecting primarily the eyes, and the musculoskeletal and cardiovascular systems. Cardiovascular complications are the primary cause of morbidity and mortality. MS is caused by mutation in the fibrillin 1 (FBN1) gene, though other important disease factors are currently emerging. Attempts to establish genotype-phenotype correlations have been difficult due to the wide range of clinical manifestations of this illness. The familial approach is particularly useful because it allows to define the variability range and to exclude allelic conditions, provided a long enough follow-up is conducted. Studies on the molecular basis of MS allowed a better diagnosis, a more precise prognosis and potentially more effective therapeutic interventions, as well as a better genetic counseling.*

### Resumen

El síndrome de Marfan (SM) es un trastorno genético del tejido conectivo, autosómico dominante, que afecta principalmente el sistema ocular, musculoesquelético y cardiovascular. Las complicaciones cardiovasculares son las principales causas de morbilidad y mortalidad. La patogénesis del SM se debe a mutaciones en el gen de fibrilina 1 (FBN1) aunque actualmente emergen otros factores patogénicos de importancia. Los intentos de establecer correlaciones genotipo/fenotípicas han sido dificultosos por la gran variabilidad clínica de la enfermedad. El enfoque familiar resulta particularmente útil ya que permite definir el rango de variabilidad y excluir trastornos alélicos, siempre y cuando sea complementado por un seguimiento lo suficientemente prolongado. El estudio de las bases moleculares del SM posibilitó perfeccionar el diagnóstico, precisar el pronóstico, proponer intervenciones terapéuticas más efectivas y brindar mejor asesoramiento genético.

### Introducción

El síndrome de Marfan o síndrome de Marfan tipo I (SM) es un trastorno genético del tejido conectivo con una incidencia de 1/5 000, independiente de factores étnicos o geográficos. Se trata de una afección de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable, que compromete con igual frecuencia a mujeres y varones y cuyas manifestaciones clínicas en general son dependientes de la edad.<sup>1</sup> Estas involucran principalmente los sistemas ocular, musculoesquelético y cardiovascular; las causas principales de muerte prematura en el SM son la dilatación de la raíz de la aorta y de la aorta ascendente, responsables de la incompetencia valvular, de su disección y la insuficiencia cardíaca producida generalmente por insuficiencia mitral o aórtica.<sup>2</sup>

A partir de 1990, el descubrimiento de las bases moleculares del SM permitió no sólo comenzar a incorporar el diagnóstico por ADN a los recursos clínicos disponibles, fortalecer el diagnóstico diferencial, comprender mejor la patogénesis de la afección, e incluso proponer intervenciones terapéuticas más efectivas.

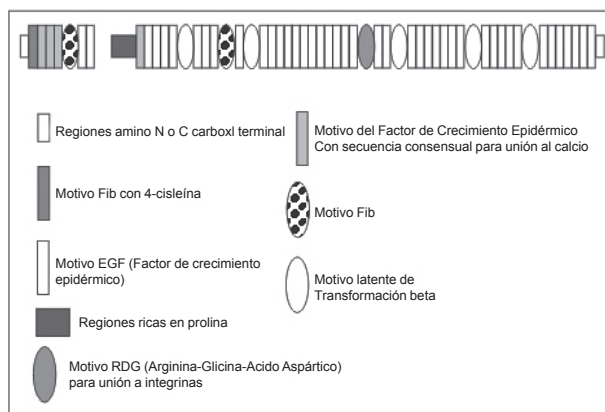
El presente trabajo tiene dos objetivos:

- 1) Presentar la información clínica lograda mediante el seguimiento de una familia afectada por el SM a través de tres generaciones, con el objeto de ilustrar nuestro abordaje de la variedad fenotípica con la ayuda de los cambiantes criterios de diagnóstico.
- 2) Sintetizar los avances clínicamente más relevantes en el conocimiento de los aspectos moleculares y su proyección sobre el diagnóstico diferencial y la patogénesis del SM.

### Síndrome de Marfan

#### Aspectos moleculares

El SM se debe a mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (FBN1).<sup>3</sup> El gen FBN1 está en 15q21.1, comprende 235 kilobases (kb) de ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico y tiene 65 exones, a partir de los cuales se genera un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de aproximadamente 10 Kb.<sup>1,2</sup> El propéptido que resulta de la traducción de ese ARNm es la profibrilina 1, y el producto proteico maduro correspondiente es la fibrilina 1, una glicoproteína monomérica de aproximadamente 320 kilodaltons que se encuentra en la matriz extracelular (Figura 1).



**Figura 1:** Estructura de la fibrilina-1 (Reproducida de Herrera Rn y col. Revista de la Fac. 2004. Vol 33 - N° 1)

**Participaron en la investigación:** Silvia Graciela Ragone, especialista en Medicina Interna, Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de Tucumán, Argentina; Roque Carrero Valenzuela, profesor adjunto de la cátedra de Genética, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina; Héctor Lucas Luciardí, doctor en Medicina, magister en Trombosis, Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de Tucumán, Argentina; Julio Argentino Miotti, especialista en Medicina Interna, Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de Tucumán, Argentina; D' Jilmar Reyes Grados, especialista en Medicina Interna, Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de Tucumán, Argentina.

La base de datos universal de mutaciones de *FBN1* actualizada al 22-9-03 contenía 601 a 604 entradas.<sup>4</sup> La Tabla 1 clasifica esas mutaciones según su localización o extensión, naturaleza y efectos. Se describieron mutaciones en cada uno de los 65 exones, pero su distribución muestra preferencias significativas: en el 12.81% de 601 mutaciones afectó a los exones 13, 25, 26 o 27 ( $p < 0.001$ ), en el 9.81% a los exones 15, 21, 28 o 65 ( $p < 0.01$ ), y en el 6.49% a los exones 1, 7, 43, 45, 62 o 64.

Localización o Extensión	Naturaleza	Efecto	Número
Intraexónicas	Sustituciones	Cambio de un aminoácido por otro	367
		Terminación prematura	68
	Delecciones	Cambio local y corrimiento del marco de lectura	67
	Inserciones		30
En señales para el ensamblaje	Sustituciones, Inserciones o Delecciones	Exclusión de exones con o sin mutación exónica o corrimiento, inclusión de intrones o criptoensamblaje*	69
Multiexónicas	Delecciones**	Cambio local	3

**Tabla 1:** Mutaciones en *FBN1* registradas en la base de datos universal.

Sin embargo, el espectro mutacional completo todavía no está definido. Además de los casos aislados, existen por lo menos tres series importantes de mutaciones no incluidas en la base de datos universal,<sup>5-7</sup> por lo que cabe esperar que las estimaciones de la heterogeneidad alélica del SM debida a mutaciones en *FBN1* continúen modificándose.

Los intentos de establecer correlaciones genotipo-fenotípicas tropezaron con la gran variabilidad en la edad de aparición de la enfermedad, en la afectación de los diversos órganos y sistemas y en la gravedad clínica asociada con las diferentes mutaciones. Lo que se ha logrado definir es que:<sup>1</sup>

- mutaciones en diferentes motivos estructurales y en diferentes regiones del gen pueden producir los mismos efectos globales;
- mutaciones idénticas en diferentes regiones pueden significar gravedad diferente;
- mutaciones idénticas en secuencias ligadoras de calcio pueden conllevar fenotipos diferentes, lo que depende del tipo de dominio en el que tengan lugar;
- las mutaciones involucradas en el SM clásico y grave atípico difieren de las que dan lugar al SM neonatal, aunque estén en los exones 24-32;
- las mutaciones asociadas con el SM neonatal se concentran en los exones 24-32;
- las formas leves, sin disección, suelen asociarse con mutaciones en los exones 59 a 65, implican introducción de nuevas cisteínas, ambos casos a la vez.

#### Diagnóstico diferencial

La identificación de las bases moleculares del SM y otros fenotipos relacionados permitió comenzar a distinguir con mayor certeza entre las variantes de expresividad y trastornos alélicos, asociados todos a mutaciones en *FBN1* (fibrilopatías), y los síndromes atribuibles a la mutación de otros genes:<sup>8,9</sup>

- entre los primeros se distinguen el síndrome de Marfan neonatal, el síndrome MASS (prolapso de la válvula mitral, miopía, dilatación aórtica leve y no progresiva, y hallazgos no específicos en la piel y el esqueleto), el síndrome de prolapso de la válvula mitral con manifestaciones esqueléticas leves y el síndrome de la subluxación familiar del cristalino.
- entre los segundos se distinguen el síndrome de Beals (aracnodactilia contractural congénita) (*FBN2*, en 5q23-q31),

síndrome de aneurisma torácico y disección aórtica familiar (*TAAD1*, en 11q23.3-q24), síndrome de Ehlers-Danlos IV (*COL3A1* en 2q31), homocistinuria (*CBS* en 21q22.3), síndrome de Loey-Dietz (también llamado SM II) (*TGFBR1* y 2, en 9q33-q34 y 3p22, respectivamente), síndrome de Stickler tipo I (*COL2A1* en 12q13.11-q13.2) y síndrome X frágil (*FMR1* en Xq27.3).

- Los síndromes de Shprintzen-Goldberg y Weil-Marchesani autosómico dominante constituyen una categoría especial, debido a que al menos algunos casos se deberían a mutaciones en *FBN1*.

#### Patogenia

En cuanto al papel patogénico de las mutaciones en *FBN1*, la evidencia experimental más reciente restó importancia al denominado efecto dominante negativo a favor de la haploinsuficiencia. En efecto, se comprobó que la sobreexpresión de *FBN1* C1039G, un alelo mutante introducido en un ratón poseedor de dos copias normales de *FBN1* no logra causar anomalías vasculares evidentes en el heterocigota C1039G/+; lo que sí produce es la expresión de un alelo normal introducido en el ratón heterocigota que «rescata» el fenotipo normal, lo que sugiere que las anomalías fenotípicas se deben a haploinsuficiencia del alelo normal.<sup>10</sup>

La demostración de una relación funcional entre la fibrilina 1 y la señalización intracelular activada por el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), posibilitó la exploración de novedosas hipótesis patogénicas en torno del síndrome de Marfan y trastornos similares del tejido conectivo.<sup>11</sup> La fibrilina 1 dirige el TGF-beta a sitios específicos de la matriz extracelular en los que causa una concentración elevada del complejo inactivo y controla su activación, por lo que la deficiencia de fibrilina 1 actuaría aumentando la biodisponibilidad del TGF-beta activo.

Esta hiperactivación secundaria se demostró en el ratón heterocigota C1039G/+ y asociada a la expresión consecuentemente aumentada de numerosos genes que intervienen en la proliferación y supervivencia celular; además, mediante el uso de antagonistas del TGF-beta se logró «rescatar» el fenotipo normal *in vivo*.<sup>12,13</sup> Esto llevó a proponer la sustitución terapéutica de los betabloqueantes por bloqueantes de los receptores AT1 (por ejemplo: losartán) con la idea de aprovechar sus efectos hipotensor y atenuador de la señalización intracelular mediada por TGF-beta para prevenir con mayor eficacia la progresión de los aneurismas aórticos en el SM.<sup>14</sup>

Se investiga actualmente el posible papel de factores patogénicos adicionales en el SM. Por ejemplo, a la evidencia *in vitro* lograda antes de que las mutaciones en *FBN1* incrementen la sensibilidad de las microfibrillas a la proteólisis (efecto dominante negativo)<sup>15</sup> se suma la demostración de expresión aumentada de metaloproteinasas asociada con el incremento de la señalización intracelular mediada por TGF-beta en la duramadre y en la pared aórtica del ratón heterocigota C1039G/+<sup>16</sup> y la de que los fragmentos recombinantes de fibrilina 1 que contienen el motivo de unión con la integrina, RGD (arginina-glicina-ácido aspártico) y péptidos sintéticos con el mismo motivo, incrementan la expresión de las metaloproteinasas de la matriz MMP 1 y MMP 3 en cultivos de fibroblastos dérmicos. A partir de todo ello, se sugirió que los fragmentos de fibrilina 1 podrían tener un efecto patogénico propio en el síndrome de Marfan mediante la sobreexpresión de metaloproteinasas de la matriz, las cuales a su vez causarían la desintegración progresiva de las microfibrillas.<sup>17</sup>

#### Presentación de la familia en estudio

##### Material y métodos

Durante un período de 26 años (marzo de 1980 a marzo de 2006) se estudió una familia integrada por 38 personas (20 mujeres y 18 varones) por tres generaciones sucesivas. A 13 de sus miembros (34.2%) se les diagnosticó SM; 7 mujeres y 6 varones. Seis de ellos (46.1%), 4 mujeres y 2 varones, presentaron manifestaciones cardiovasculares: 4 mujeres y 2 varones (Figura 2). El seguimiento promedio fue de 16 años. La media de edad fue de 33.3 años.

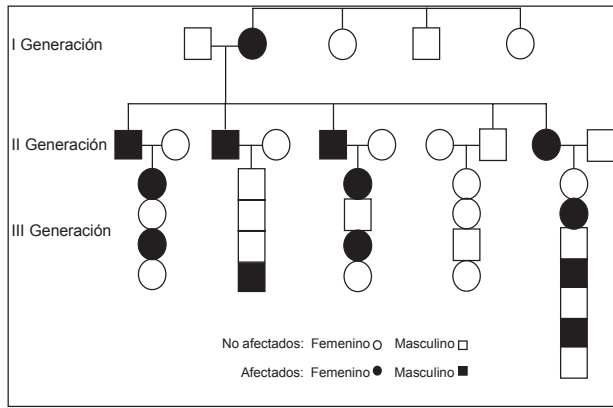


Figura 2: Genealogía de la familia estudiada con síndrome de Marfan.

Para el diagnóstico de SM se utilizaron como criterios de inclusión, desde 1980 a 1988, los de Pyeritz y McKusick,<sup>18</sup> que proponen la presencia de dos o preferentemente tres alteraciones clásicas (oculares, esqueléticas y cardiovasculares), más la presencia de historia familiar de la enfermedad. Desde 1988 hasta 1996 se utilizaron los criterios de Beighton y col.<sup>19</sup> que establecen la existencia de un pariente de primer grado inequívocamente afectado y el compromiso de dos sistemas con al menos un criterio mayor para el diagnóstico de SM. Se considera criterio mayor a la *ectopia lentis*, dilatación de la aorta proximal, disección aórtica y ectasia dural.

Debido a que los criterios de De Paepe y col.<sup>20</sup> que se utilizan actualmente fueron publicados en 1996 (ya todos nuestros casos habían sido diagnosticados) sólo pudieron aplicarse retrospectivamente los criterios clínicos, reconfirmándose en todos los casos el diagnóstico de SM. El antecedente familiar de SM, la presencia de un criterio mayor (*ectopia lentis*, dilatación de la aorta proximal, disección aórtica y ectasia dural), o cuatro de los ocho criterios musculoesqueléticos mayores, o la presencia de dos criterios mayores y al menos dos menores de los musculoesqueléticos, son necesarios para confirmar el diagnóstico de SM por esta clasificación.

**Resultados**

En la Tabla 2 se detallan las características clínicas de los 6 individuos (46.1%) que presentaron manifestaciones cardiovasculares (4 mujeres y 2 varones).

Ante la sospecha clínica de compromiso cardiovascular, el diagnóstico fue confirmado con eco Doppler cardíaco o transesofágico, con arteriografía o con ambos métodos. La conducta adoptada fue tratamiento médico (betabloqueantes) asociado con tratamiento quirúrgico, sólo se realizó en uno de los casos la operación de Bentall De Bono (Tabla 2).

Los siete casos con SM sin compromiso cardiovascular correspondieron a pacientes con SM con alteraciones musculoesqueléticas aisladas que presentaron manifestaciones típicas a nivel ocular (*ectopia lentis*, miopía) y musculoesquelético (talla alta, hiperlaxitud ligamentaria, *pectum excavatum* o *carinatum*, escoliosis, etc.). El seguimiento promedio de los pacientes con SM y alteraciones cardiovasculares fue de 16 años a partir del diagnóstico, realizándose una vez por año controles con eco Doppler cardíaco o transesofágico.

**Discusión**

El SM tiene gran variabilidad en su expresión fenotípica; sin embargo, a la luz del fenotipo clásico sorprende el escaso número de los informes diagnósticos de este síndrome durante la vida.<sup>21</sup>

Se entiende por compromiso cardiovascular grave a la disección o dilatación aórtica, insuficiencia aórtica, mitral o tricuspídea que produzcan insuficiencia cardíaca.

Según la expresión fenotípica, en el primer caso de esta serie se diagnosticó SM clásico con alteraciones cardiovasculares no graves; en los casos 2, 3 y 4, SM clásico con manifestaciones cardiovasculares graves, y los casos 5 y 6 correspondieron al síndrome MASS.

El primer caso informado en este trabajo corresponde a una paciente con aneurisma de aorta abdominal sin compromiso de la aorta ascendente, fenómeno destacable porque la dilatación aórtica se produce principalmente en la raíz de la aorta y en la aorta ascendente proximal. Probablemente esto se debe a que el segmento aórtico proximal está compuesto en un 60% por elastina, en contraposición con la aorta abdominal en la cual la elastina representa sólo el 20%-30% del espesor de la pared.<sup>22</sup>

En los pacientes con SM el diámetro aórtico aumenta con la edad, disminuye su distensibilidad disminuye y aumentan su índice de rigidez y la velocidad pico de flujo. Esto produce ruptura y separación de las fibras de elastina en las paredes de la aorta. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las alteraciones de las propiedades elásticas preceden a la dilatación.<sup>26</sup>

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
<b>Edad y sexo</b>	50 F	46 M	37 M
<b>Generación</b>	1º	2º	2º
<b>Datos clínicos relevantes</b>	Hábito marfanoide Subluxación de cristalino Aracnodactilia Hiperlaxitud ligamentaria Pectum excavatum Tumor abdominal pulsátil inferoumbilical	Hábito marfanoide Amaurosis bilateral Aracnodactilia Soplo diastólico	Hábito marfanoide Hiperlaxitud ligamentaria Pectum carinatum Ectopia lentis Ingurgitación yugular R3 (+)
<b>Exámenes complementarios</b>	ECG: HBAI, HVI Ecodoppler abdominal: aneurisma de Ao Abd Infrarenal de 8 cm de diámetro que compromete la arteria iliaca derecha	CPK-CPK MB (+) > 650 ECG: supradesnivel de ST (DII, DIII, AVF) RX tórax: dilat de Ao Asc Eco transesofágico: dilat Ao Asc con raíz de Ao de 54 mm Insuf Ao moderada Arteriografía: disección aórtica	Rx tórax: dilat Ao Asc Eco transesofágico: disección de Ao tipo A, dilat de raíz de Ao de 50 mm, insuf Ao moderada a severa Arteriografía: disección Ao
<b>Compromiso cardiovascular</b>	Aneurisma de aorta abdominal infrarenal	Disección aórtica tipo A IAM posteroinferior	Disección aórtica tipo A
<b>Tratamiento</b>	Quirúrgico: bypass aortobifemoral	Quirúrgico: operación de Bentall-De Bono	Médico: betabloqueantes
<b>Evolución</b>	Sin complicaciones a 25 años de seguimiento	Sin complicaciones a 15 años de seguimiento	Obito por ruptura aórtica
	<b>Caso 4</b>	<b>Caso 5</b>	<b>Caso 6</b>
<b>Edad y sexo</b>	46 F	23 F	20 F
<b>Generación</b>	2º	3º	3º
<b>Datos clínicos relevantes</b>	Estrabismo Subluxación de cristalino Escoliosis Aracnodactilia Hábito marfanoide Soplo sistólico	Ectopia lentis Aracnodactilia Hábito marfanoide Pectum excavatum Clic mesostólico Soplo telesistólico	Hábito marfanoide Pectum excavatum Hiperlaxitud ligamentaria Ectopia lentis Aracnodactilia Clic mesostólico Soplo telesistólico
<b>Exámenes complementarios</b>	Rx tórax: dilat Ao Rx dorsolumbar: escoliosis y espondilolistesis Ecocardiograma: dilat Ao, raíz de aorta de 43 mm, insuficiencia aórtica leve	Ecodoppler: prolapso de válvula mitral con dilatación de la raíz de aorta (40 mm) Insuficiencia mitral leve	Ecodoppler: prolapso de válvula mitral Dilatación de la raíz de aorta (38 mm) Insuficiencia mitral leve
<b>Compromiso cardiovascular</b>	Insuficiencia aórtica leve Dilatación aórtica	Prolapso de válvula mitral	Prolapso de válvula mitral Dilatación aórtica
<b>Tratamiento</b>	Betabloqueantes	Betabloqueantes	Betabloqueantes
<b>Evolución</b>	Sin complicaciones a 21 años de seguimiento	Sin complicaciones a 8 años de seguimiento	Sin complicaciones a 8 años de seguimiento

Tabla 2: Pacientes con SM con manifestaciones cardiovasculares.



Actualmente se describió una potencial vía de disregulación del TGF-beta que explicaría los cambios moleculares que pueden llegar a producir dilatación y aneurisma de aorta. El TGF-beta es secretado biológicamente inactivo desde su almacenamiento en la matriz extracelular como un complejo inactivo denominado gran complejo latente del TGF-beta (complejo LLC), consistente en complejos de TGF-beta homodiméricos, asociados a un péptido latente (LAP) y a un TGF-beta latente unido a una proteína 1 (LTBP-1). La disregulación de la señal del TGF-beta resulta en mutaciones en la fibrilina 1- TGF-beta R1 o TGF-beta R2, produciendo una alteración en la respuesta genética del FCT-beta con cambios degenerativos en la pared de los vasos; que llevan a la formación de aneurisma o disección.<sup>27</sup> Con frecuencia, la insuficiencia aórtica está presente en adultos con un diámetro de la raíz de la aorta mayor de 50 mm, pero puede no presentarse aun con un diámetro superior a 60 mm. El riesgo de disección aórtica aumenta con el calibre de la aorta y es infrecuente con un diámetro menor de 55 mm en el adulto.<sup>21</sup> El segundo caso presentó disección aórtica tipo A con dilatación de la raíz de la aorta de 54 mm e insuficiencia aórtica moderada; el caso 3 presentó disección aórtica tipo A con dilatación de la raíz de la aorta de 56 mm e insuficiencia aórtica moderada a grave; el caso 4, insuficiencia aórtica de grado leve con dilatación de la raíz de la aorta de 42 mm. Los casos 5 y 6, con prolapso de válvula mitral, presentaron concomitantemente dilatación de la raíz de la aorta (40 mm y 38 mm, respectivamente) e insuficiencia mitral de grado leve, clínica y ecográfica. Existe indicación de cirugía con un diámetro de raíz de aorta mayor de 50-55 mm (en adultos o niños) o con una velocidad de crecimiento de 10 mm por año o regurgitación aórtica

progresiva. Los pacientes con antecedentes familiares de disección aórtica deben ser intervenidos quirúrgicamente cuando se encuentran en el extremo inferior de dicho intervalo.<sup>20,23</sup> Cuando la cirugía se realiza por dilatación aórtica se puede efectuar anuloplastia mitral si coexiste insuficiencia mitral moderada o grave.<sup>24,25</sup> Todos los pacientes con SM que presentaron manifestaciones cardiovasculares (n = 6) fueron tratados con betabloqueantes en dosis inotrópicas negativas para reducir la progresión de la dilatación aórtica y disminuir el riesgo de disección. El uso de betabloqueantes está avalado por estudios prospectivos que demostraron una reducción en la tasa de dilatación aórtica y en el riesgo de disección.<sup>25</sup>

## Conclusiones

La variabilidad fenotípica del SM y la existencia de numerosas entidades genéticamente individualizables cuyos fenotipos se superponen a aquella, obligan a extremar la minuciosidad al abordar la descripción clínica de estos pacientes.

El enfoque familiar resulta particularmente útil porque permite definir el intervalo de variabilidad y excluir trastornos alélicos, siempre y cuando sea complementado por un seguimiento lo suficientemente prolongado.

Por último, si bien el espectro mutacional asociado al SM y demás entidades a considerar en el diagnóstico diferencial aún no se conoce totalmente, es importante recurrir al diagnóstico molecular siempre que ello sea posible para perfeccionar el diagnóstico, precisar el pronóstico, identificar casos no penetrantes y fenocopias y fundamentar mejor el asesoramiento genético.

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007

## Bibliografía

- Robinson PN, Booms P, Katzke S et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan Syndrome and related fibrillinopathies. *Hum Mutat* 20:153-161, 2002.
- Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan's syndrome and related microfibrillopathies. *J Med Genet* 37:9-25, 2000.
- Loeys B, De Backer J, Van Acker P et al. Comprehensive molecular cscreening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan' syndrome. *Hum Mutat* 24(2):140-6, 2004.
- Universal Marfan Database. [www.umd.be:2030/](http://www.umd.be:2030/) Consulta realizada el 3-2-6.
- Biggin A, Holman K, Brett M et al. Detection of thirty novel FBN1 mutations in patients with Marfan Syndrome or related fibrillinopathy. *Hum Mutat* 23(1):99, 2004.
- Arbustini E, Grasso M, Ansaldo S et al. Identification of sixty-two novel and twelve known FBN1 mutations in eighty-one unrelated probands with Marfan Syndrome and other fibrillinopathies. *Hum Mutat* 26(5):494, 2005.
- Rommel K, Karck M, Haverich A et al. Identification of 29 novel and nine recurrent Fibrillin-1 (FBN1) mutations and genotype-phenotype correlations in 76 patients with Marfan Syndrome. *Hum Mutat* 26(6):529-39, 2005.
- Dietz HC. Marfan Syndrome, en *Gene Reviews* [www.genetests.org](http://www.genetests.org), 2005. Consulta realizada el 9-4-0.
- On-Line Mendelian Inheritance in Man, [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=omim), Consulta realizada el 9-4-06.
- Judge D, Biery NJ, Keene DR et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan Syndrome. *J Clin Inv* 114(2):172-81, 2004.
- Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T et al. Molecular genetics of Marfan Syndrome. *Curr Opin Cardiol* 20(3):194-200, 2005.
- Neptune E, Frischmeyer PA, Arking DE et al. Dysregulation of TGF-Beta activation contributes to pathogenesis in Marfan Syndrome. *Nat Genet* 33(3):407-11, 2003.
- Ng C, Cheng A, Myers LA et al. TGF-b-Dependent Pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan Syndrome. *J Clin Inv* 114(11):1586-92, 2004.
- Dietz HC et al. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan Syndrome. *Am J Med Genet Part C (Semin Med Genet)* 139C:4-9, 2005.
- Gayraud B, Keene DR, Sakai LY et al. New insights into the assembly of extracellular microfibrils from the analysis of the tight skin mutation. *J Cell Biol* 150:667-79, 2000, citado en (14).
- Jones KB, Myers L, Judge DP et al. Toward an understanding of dural ectasia: a light microscopy study in a murine model of Marfan Syndrome. *Spine* 30:291-3, 2005, citado en (14).
- Booms P, Pregla R, Ney A et al. RGD-Containing fibrillin-1 fragments upregulate matrix metalloproteinase expression in cell culture: a potential factor in the pathogenesis of the Marfan Syndrome. *Hum Genet* 116(1-2):51-61, 2005.
- Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan Syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 300:772-7, 1979.
- Beighton P, De Paepe A, Danks D et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue. *Am J Med Genet* 29:581-94, 1979.
- De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 62:417-26, 1996.
- Pyeritz RE. Genética y enfermedades cardiovasculares. En: Braunwald E. *Tratado de Cardiología* (5th ed), pp. 1826-30. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, México, 1999.
- Erasmí AW, Stierle V, Bechtel JF et al. Up to 7 year's experience with valve-sparing aortic root remodeling/reimplantation for acute type A dissection. *Ann Thorac Surg* 76:99-104, 2003.
- Gillinov AM, Hulyalkar A, Cameron DE et al. Mitral valve operation in patients with the Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:724-31, 1994.
- Gott VL, Pyertiz RE, Cameron DE et al. Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: results in 150 patients. *J Cardiovasc Surg* 9:482-9, 1994.
- Salim MA, Alpert BS, Ward JC et al. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 74:629-33, 1994.
- Jeremy RW, Huang H, Hwa J, et al. Relation between age, arterial distensibility and aortic dilatation in the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol* 74(4):369-73, 1994.
- Pannu H, Tran-Fadulu V, Milewicz D. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *Am J Genet* 139C:10-16, 2005.



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
Bibliografía completa y otros trabajos del autor.

## Papelnet SIIC

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

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de noviembre de 2007 en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

### a - Sistema Formador de Quinina y Trastornos Cardiovasculares



**Jagdish N. Sharma**, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Department of Applied Therapeutics, Faculty of Pharmacy, Health Sciences Centre, Kuwait University, Safat, Kuwait

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en todo el mundo. En Kuwait, la muerte relacionada a enfermedades cardiovasculares puede llegar al 40%. De este modo, será la mayor carga para el sistema de salud del siglo XXI. La hipertensión y la diabetes son los dos factores de riesgo mayores en la producción de hipertrofia cardíaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas e infarto de miocardio. Los componentes del sistema caliceína-quinina (quininógenos plasmáticos y urinarios, caliceínas, quininasas y quininas) regulan la PA y los niveles de glucosa sanguínea mediante estimulación de la vasodilatación, efectos natriuréticos y metabolismo de la glucosa. Esos componentes se localizan en el tejido cardíaco, riñón y células musculares lisas. El sistema quinina se encuentra deprimido anormalmente en varios modelos animales experimentales de hipertensión y diabetes que podrían ser responsables de la aparición de complicaciones cardíacas. Se ha señalado que el hallar un compuesto con actividad renal similar a la caliceína puede ser útil al propósito de excretar el exceso de sodio por el riñón en el tratamiento de la hipertensión. También se demostró que los ratones transgénicos que sobreexpresan caliceína por el tejido renal eran hipotensos y que la administración de aprotinina, un inhibidor de la caliceína tisular, restaura la PA de los ratones transgénicos. Esos hallazgos realzaron el papel de la caliceína tisular en la regulación de la PA. Se ha propuesto que el gen de la caliceína tisular entregado en varios modelos de hipertensión ejerce protección, como reducción de la PA aumentada, atenuación de la hipertrofia cardíaca, inhibición de la estenosis y del daño renal. Esto puede indicar la posibilidad de este tratamiento con gen de caliceína para trastornos cardiovasculares. Varios informes indican que la excreción urinaria de caliceína está disminuida en la hipertensión esencial en humanos y en modelos de hipertensión experimental. De este modo, la reducción de la caliceína urinaria puede reflejar una deficiencia en el sistema vasodilatador endógeno caliceína/quinina que contribuye a la patogénesis de la hipertensión. Algunos estudios previos realizados en la población blanca y negra en los EE.UU. demostraron que la excreción urinaria de caliceína está disminuida en miembros familiares con riesgo de hipertensión hereditaria (esencial) y que la caliceína urinaria es uno de los mayores marcadores genéticos asociado con historia familiar de hipertensión. También se informó la existencia de unión genética entre el *locus* de la caliceína y la presión sanguínea, en ratas. Algunos estudios sugirieron que la excreción urinaria disminuida de caliceína se asocia con sensibilidad de la presión sanguínea a la sal. La excreción de caliceína también está disminuida en afroamericanos y la deficiencia del sistema renal vasodilatador de caliceína-quinina puede explicar muchas de las características singulares de la hipertensión y de las enfermedades cardíacas en algunos sujetos de raza negra.

Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/factores/56/161.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/factores/56/161.htm)  
Extensión aproximada: 8 páginas

### b - Mejoras en la Reperusión Farmacológica en el Infarto con Elevación del Segmento ST



**Carlos Jerjes Sánchez Díaz**, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Unidad de Investigación Clínica en Medicina SC (UDICEM), Monterrey, México

La reperusión en la fase temprana del infarto con elevación del segmento ST tiene como principal objetivo restituir y mantener la perfusión tisular. La terapia fibrinolítica (TF) es el tratamiento estándar por su accesibilidad y efectividad demostrada. Su principal limitación es el porcentaje no despreciable de fracaso terapéutico y reoclusión por fenómenos de resistencia y retrombosis. La TF asociada a aspirina puede considerarse como el avance más importante en el tratamiento del infarto agudo. En la ruptura de placa, la trombosis inducida por trombina y agregación plaquetaria es el mecanismo más importante en los síndromes coronarios agudos (SCA). El conocimiento actual de la fisiopatología subyacente a la trombosis coronaria establece que la TF puede fracasar en su objetivo de inducir la lisis del trombo y refuerza la recomendación de combinar estrategias antitrombóticas y de reperusión. La efectividad podría mejorarse a través de un tratamiento conjunto antiplaquetario y antitrombótico moderno, que por diferentes mecanismos modifique los componentes del trombo coronario. Esta revisión analizará la fisiopatología de los SCA, mecanismos de resistencia a la TF, estrategias para mejorar la reperusión con dosis aceleradas de fibrinolíticos, fibrinólisis facilitada, heparina de bajo peso molecular y las tienopiridinas que han demostrado efectividad en infarto con elevación del ST.

Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/factores/56/162.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/factores/56/162.htm)  
Extensión aproximada: 3 páginas

### c - Niveles de Perfusión Tisular Miocárdica: su Valoración y su Relación con los Resultados Clínicos



**Brian C. Bigelow**, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.

El objetivo del tratamiento de revascularización, tanto en los procedimientos electivos como en los de urgencia, es restablecer el flujo sanguíneo normal en las arterias epicárdicas. Con el aumento de la comprensión de la perfusión, se ha hecho cada vez más evidente que, además del flujo epicárdico, también hay que mejorar la perfusión miocárdica para lograr resultados clínicos superiores. Las nuevas técnicas han hecho posible evaluar la perfusión miocárdica a través del arteriograma coronario. En este artículo se revisan las técnicas angiográficas actuales para evaluar la perfusión miocárdica y la asociación de estos hallazgos con los resultados clínicos.

Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/factores/56/163.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/factores/56/163.htm)  
Extensión aproximada: 5 páginas