

IMPORTANCIA DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD EN LA ATEROGENESIS

Londres, Reino Unido.

El reciente descubrimiento de dos proteínas esenciales en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad permitirá comprender mejor su participación en aterogénesis y diseñar nuevas estrategias de tratamiento.

Science & Medicine 76-85, 2002

Autor:

Mulcahy JV y Owen JS

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, Royal Free and University College Medical School, Londres, Reino Unido

Título original:

[HDL-C Transport and Atheroprotection]

Título en castellano:

Transporte del Colesterol Asociado con Lipoproteínas de Alta Densidad y Protección de la Arteriosclerosis

Introducción

La evidencia global ha avalado el papel protector de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en aterogénesis. Sin embargo, los descubrimientos recientes revelan una función crucial de las mismas en el metabolismo del colesterol.

El colesterol, señalan los autores, es un constituyente esencial de las membranas celulares y el precursor de ácidos biliares y hormonas esteroideas. También participa en la fisiopatología de diversas entidades patológicas: enfermedad coronaria, litiasis vesicular y enfermedad de Alzheimer, entre otras.

Recientemente se han conocido nuevas facetas de la participación del colesterol en la biología celular. De hecho, se comprobó que existen algunas proteínas con un dominio especial que regulan su actividad. Otro proceso destacable es el tráfico intracelular del colesterol. En este artículo los autores focalizan el papel de las HDL en el transporte invertido del colesterol.

Subclases de HDL

Las lipoproteínas son una familia de partículas macromoleculares interrelacionadas desde el punto de vista funcional y metabólico.

Esencialmente sirven para transportar lípidos insolubles en agua por el torrente circulatorio.

Los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se sintetizan en el intestino e hígado, respectivamente, como grandes partículas de transporte de triglicéridos hacia el músculo y tejido adiposo. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL), producto del catabolismo de las VLDL, liberan colesterol a las células periféricas, mientras que las HDL lo devuelven al hígado para su posterior excreción. Estas lipoproteínas comparten una estructura común: un centro de triglicéridos y ésteres de colesterol rodeado por una cubierta superficial con varios polipéptidos anfipáticos (apolipoproteínas), fosfolípidos y colesterol libre. En el caso de las HDL, esta composición relativamente simple enmascara considerable heterogeneidad; de hecho, las HDL pueden subdividirse según su movilidad electroforética, densidad, tamaño y contenido de apolipoproteínas.

Tradicionalmente, las lipoproteínas se clasificaron por su movilidad electroforética en α (HDL), pre- β (VLDL) y β (LDL).

Luego, en la década del '60, se reconoció la heterogeneidad de las HDL por sus características de flotación en ultracentrifugación: aquellas relativamente pobres en colesterol (HDL3) representan el 70% del total de las HDL; las HDL2 y HDL1, más grandes, constituyen el 25% y 5% del total, respectivamente.

Sin embargo, simultáneamente con el desarrollo de nuevas técnicas de separación fue evidente la existencia de otras subpoblaciones menores de HDL.

Participación de las HDL en el transporte invertido de colesterol Las células obtienen colesterol, un componente estructural esencial de la membrana, a partir de su síntesis y de las partículas de LDL, con la participación de receptores específicos en la superficie celular. Se ha observado que diversas mutaciones en el gen de dicho receptor son causa de la hipercolesterolemia familiar.

Las LDL humanas tienen una vida media de 2.5 días. Una vez unidas al receptor sufren endocitosis y son degradadas en lisosomas para liberar el colesterol. La síntesis endógena de colesterol y la cantidad de receptores de LDL están controlados por un mecanismo de retroalimentación negativa: cuando la concentración de colesterol en las células aumenta, se suprime la transcripción del gen del receptor de LDL, con lo cual se retarda la depuración plasmática de LDL. En cambio, con la reducción del nivel de colesterol celular se induce la transcripción génica del receptor para incrementar la captación celular de colesterol a partir del compartimiento circulante. Este proceso explica la acción de las estatinas que bloquean la síntesis de colesterol. La principal pérdida ocurre a nivel digestivo por excreción del colesterol de la bilis en materia fecal. Las células periféricas, incapaces de degradar el colesterol, deben pasarlo nuevamente a la circulación para que sea transportado al hígado: transporte invertido de colesterol llevado a cabo esencialmente por las HDL.

Los desequilibrios en la homeostasis del metabolismo del colesterol son comunes en las sociedades occidentales. Los macrófagos cargados de colesterol (células espumosas) representan el evento más precoz de la lesión arteriosclerótica; se considera que casi la mitad de los pacientes con enfermedad coronaria tiene un bajo nivel de HDL.

Producción de HDL maduras

Las HDL (HDL3, HDL1 y HDL2) no se secretan directamente, sino que se forman en el plasma y en el espacio intercelular a partir de partículas nativas de HDL en presencia de la lecitil colesterol acil transferasa (LCAT).

Las HDL primarias son partículas discoides formadas por apolipoproteína (apo) AI y fosfolípidos. Estas HDL inmaduras capturan con avidéz el colesterol libre en la superficie de las células, que será metabolizado por la LCAT. El proceso da lugar a la formación de HDL3 esféricas, HDL2 y HDL1. De esta manera, la LCAT colabora con el transporte invertido de colesterol.

Nuevas proteínas en el metabolismo de las HDL

Hacia principios de la década del '80 se suponía que las HDL1, relativamente ricas en apoE, podrían liberar sus ésteres de colesterol (EC) en el hígado mediante endocitosis, de manera similar a lo que ocurre con las LDL. Sin embargo, más tarde se comprobó que en el proceso de liberación de EC no había captación y degradación de la partícula entera de HDL.

En 1996 se identificó un receptor de depuración (clase B tipo I o SR-BI), el cual se unía a las HDL con elevada afinidad. Si bien el SR-BI también se une a las LDL primarias, su participación crucial en el metabolismo de las HDL está avalada por la abundante expresión en hígado, adrenales y testículos, tejidos que selectivamente toman EC a partir de las partículas de HDL maduras y esféricas. El SR-BI es una glicoproteína de 509 aminoácidos anclada a la membrana celular por el extremo carboxiterminal y aminoterminal.

Transportador de colesterol

La salida de colesterol es un proceso complejo en el que pueden intervenir múltiples mecanismos según el tipo particular de célula y su estado metabólico. El mecanismo más simple es el de difusión acuosa, en el cual el colesterol migra por la membrana plasmática para ser capturado por las HDL. El SR-BI también parece mediar en el flujo externo de colesterol hacia las HDL, aunque la relevancia clínica de este hecho aún es incierta. Un tercer mecanismo involucra la liberación de colesterol hacia apolipoproteínas sin lípidos o con pocos lípidos, particularmente apoAI.

En 1995 se comprobó que en la enfermedad de Tangier -un raro trastorno de transmisión autosómica recesiva en el cual las HDL y la apoAI son muy bajas- la liberación de colesterol y fosfolípidos a las apoAI es defectuosa. Cuatro años más tarde, diversos grupos demostraron que la enfermedad de Tangier es causada por mutaciones en el gen del transportador de unión a adenosín trifosfato (ATP), ABCA1; la cual pertenece a la familia de proteínas de transporte transmembrana que utilizan la energía proveniente de la hidrólisis de ATP. Las mutaciones en otras proteínas de transporte son causa de diversas enfermedades, como fibrosis quística, colestasis intrahepática y adrenoleucodistrofia.

Los transportadores ABC son receptores con 6 dominios transmembrana; en el ABCA1, las dos subunidades están unidas por un largo segmento hidrofóbico. El colesterol movilizado por el sistema del ABCA1 es captado por las HDL nativas. Cuando el ABCA1 es defectuoso, como ocurre en la enfermedad de Tangier, el colesterol disponible para formar cantidades normales de HDL es insuficiente. Sin embargo,

los estudios más nuevos sugieren que los fosfolípidos, y no el colesterol, son los sustratos principales del ABCA1. Este último, a diferencia de los fosfolípidos, se equilibra rápidamente a ambos lados de la membrana celular y no parece depender tanto del transporte por el ABCA1.

La transcripción del gen de ABCA1 y la expresión superficial de la proteína están estrictamente controladas. La respuesta a la acumulación intracelular de colesterol está mediada por un receptor hormonal nuclear, receptor hepático X o LXR. Los receptores nucleares, comentan los expertos, son factores transcripcionales intracelulares que activan determinados genes.

Los oxisteroles, presentes en hígado y adrenales, son ligandos naturales del LXR y permiten su unión a una secuencia de reconocimiento del gen de ABCA1, con lo cual se incrementa la expresión del transportador. No obstante, la expresión del gen de ABCA1 es aún más compleja y podrían participar otras secuencias específicas de reconocimiento.

Modificación de las HDL en el tratamiento de la arteriosclerosis

Durante mucho tiempo el interés de los investigadores estuvo focalizado en el metabolismo de las LDL. Se conocía muy poco acerca de la participación de las HDL, fundamentalmente porque no se había identificado un receptor específico. Sin embargo, la posterior caracterización de las proteínas SR-BI y ABCA1 modificó enormemente la visión anterior. En la actualidad se considera que las HDL son igual o más importantes que las LDL en el metabolismo del colesterol y en el desarrollo de enfermedad arteriosclerótica. Los estudios epidemiológicos recientes confirmaron que las HDL constituyen un marcador de enfermedad aterosclerótica y que el colesterol asociado con las HDL es un indicador importante de riesgo cardiovascular.

Diversas compañías farmacéuticas aprovecharon estos nuevos descubrimientos y se encuentran avocadas al desarrollo de nuevas drogas que selectivamente aumenten la expresión o actividad del ABCA1. Mediante este mecanismo sería posible acelerar la salida de colesterol de los macrófagos espumosos, con la consiguiente regresión de las lesiones aterogénicas incipientes.

Los hallazgos en animales son importantes en este contexto. En este sentido, se ha observado que los ratones transgénicos con sobreexpresión de ABCA1 en el hígado y macrófagos tienen mayor nivel de HDL en suero y no desarrollan arteriosclerosis a pesar de ser alimentados con una dieta rica en colesterol. Al contrario, en ratones *Knockout* sin expresión de ABCA1, los niveles plasmáticos de HDL son bajos y el colesterol se acumula en macrófagos.

Las observaciones experimentales en conjunto avalan la idea de que el transporte invertido de colesterol es un proceso crucial en la protección vascular de la aterogénesis. Los descubrimientos en relación con el SR-BI y con el ABCA1 revolucionaron el conocimiento acerca del metabolismo de las HDL. Los datos constituirán la base de nuevas estrategias terapéuticas destinadas no sólo a la prevención de la enfermedad arteriosclerótica sino también a la regresión de las lesiones ya establecidas.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes proteínas es anormal en la enfermedad de Tangier?

- A. Proteína transportadora ABCA1.*
- B. Receptor de lipoproteínas de baja densidad.*
- C. Receptor de lipoproteínas de alta densidad.*
- D. Aún no se conoce.*

Respuesta Correcta

EL REMODELADO INTERSTICIAL ES IMPORTANTE PARA LA RECUPERACION FUNCIONAL DEL MIOCARDIO HIBERNANTE

Houston, EE.UU.

El remodelado activo en el intersticio del miocardio hibernante parece ser importante para la recuperación de la función de los segmentos afectados luego de la revascularización.

Journal of the American College of Cardiology 39(9):1468-1474, 2002

Autores:

Frangogiannis NG, Shimoni S, Chang SM y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Section of Cardiovascular Services and Section of Cardiology, Departments of Medicine and Surgery, Baylor College of Medicine, and DeBakey Heart Center, Houston, EE.UU.

Título original:

[Active Interstitial Remodeling: An Important Process in the Hibernating Human Myocardium]

Título en castellano:

Remodelado Intersticial Activo: Un Proceso Importante en el Miocardio Humano Hibernante

Introducción

Se conoce como hibernación miocárdica la función ventricular izquierda deteriorada que mejora luego de la revascularización, explican los autores. Las alteraciones estructurales que afectan los cardiomiocitos en la áreas hibernantes incluyen depleción de elementos contráctiles, acumulación de glucógeno y depleción de retículo sarcoplásmico. Recientemente se ha sugerido que también podrían existir defectos estructurales en la matriz extracelular miocárdica. Los fibroblastos tienen un papel central en la regulación del remodelado de la matriz extracelular. En la fibrosis tisular, estas células se diferencian en miofibroblastos que expresan marcadores citoesqueléticos de músculo liso, como la actina alfa de músculo liso (α -SMAc). Estudios recientes indican que los miofibroblastos de las áreas miocárdicas reperfundidas expresan la isoforma embrionaria de la cadena pesada de la miosina de músculo liso (SMemb). Tal expresión podría servir como marcador de la activación de los fibroblastos, identificando las células involucradas en el remodelado de la matriz. Otro marcador de este proceso es la tenascina, una proteína de la matriz extracelular. En el presente estudio se evaluaron las características fenotípicas de los fibroblastos intersticiales en el miocardio hibernante, junto con la expresión de SMemb y de tenascina en el intersticio.

Métodos

El estudio incluyó pacientes con cirugía de *bypass* coronario programada, que tenían enfermedad isquémica cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en reposo. Durante la cirugía se obtuvieron biopsias transmurales de segmentos miocárdicos normales y disfuncionantes identificados por ecocardiografía transesofágica. Las muestras fueron fijadas con rojo de picrosirio para identificar las áreas de depósito de colágeno, y fueron evaluadas por inmunohistoquímica con anticuerpos contra α -SMAc, SMemb, tenascina y vinculina, y contra los marcadores SM1 y SM2 de músculo liso maduro. Antes de la cirugía se realizaron estudios de tomografía por emisión fotónica única (SPECT) con ^{201}Tl en reposo y a las 4 horas de redistribución. Se utilizó la prueba t no apareada para comparar las variables patológicas entre los segmentos normales y disfuncionantes y entre los segmentos que recuperaron o no recuperaron su función luego de la revascularización.

Resultados

El estudio incluyó 15 pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda media de $29.4 \pm 2\%$. De los 24 segmentos disfuncionantes intervenidos, 12 recuperaron su función luego de la revascularización. Se observaron anomalías estructurales significativas en los cardiomiocitos de los segmentos disfuncionantes. Los segmentos que no recuperaron su función luego de la cirugía exhibieron alteraciones más notorias, incluyendo pérdida de sarcómeros y desorganización del material contráctil. La tinción para colágeno, expresada como porcentaje del área total examinada, fue significativamente mayor en los 24 segmentos disfuncionantes que en los 5 segmentos normales usados como comparación ($24.99 \pm 3.42\%$ Vs. $11.12 \pm 1.11\%$). Se observaron células intersticiales que expresaban SMemb en los segmentos disfuncionantes, predominantemente en las áreas marginales entre regiones fibróticas y en áreas con miocitos de arquitectura relativamente conservada. Estas células fueron negativas para SM1 y SM2. Se notó una tendencia a una mayor expresión de α -SMAc en los segmentos disfuncionantes que en aquellos con función sistólica normal ($2.49 \pm 0.5\%$ Vs. $1.25 \pm 0.47\%$). Los miofibroblastos expresaban también vinculina, una proteína involucrada en la adherencia a la matriz extracelular.

En los segmentos disfuncionantes se observaron cardiomiocitos con expresión citoplásmica

desorganizada de vinculina. La captación de ^{201}Tl no fue significativamente diferente entre los segmentos que recuperaron su función luego de la cirugía y los que no lo hicieron. El porcentaje de tinción para colágeno y para $\alpha\text{-SMAc}$ tampoco difirió significativamente entre ambos grupos. En cambio, los segmentos con mejoría funcional exhibieron cambios fibróticos menos avanzados, caracterizados por un espacio intersticial con mayor contenido de células en relación con el depósito de colágeno. Por ello, el cociente $\alpha\text{-SMAc}/\text{colágeno}$ fue significativamente mayor en los segmentos con mejoría funcional (0.14 ± 0.026 Vs. 0.07 ± 0.01). La expresión de SMemb fue significativamente mayor en los segmentos que recuperaron su función luego de la cirugía que en los que no lo hicieron ($0.46 \pm 0.16\%$ Vs. $0.10 \pm 0.02\%$). Para evaluar si existe un remodelado activo de la matriz en el miocardio disfuncionante se midió la expresión de tenascina, la cual fue significativamente mayor en los segmentos disfuncionantes que en aquellos con función normal ($1.29 \pm 0.28\%$ Vs. $0.32 \pm 0.23\%$). A su vez, los segmentos con mejoría funcional posquirúrgica tuvieron un mayor cociente tenascina/colágeno que aquellos con disfunción persistente (0.074 ± 0.018 Vs. 0.028 ± 0.01), lo cual indica un proceso más activo de remodelado. El análisis de regresión múltiple demostró que el porcentaje de tinción para SMemb y el cociente $\alpha\text{-SMAc}/\text{colágeno}$ se asociaban significativamente con la recuperación funcional luego de la revascularización.

Discusión

El presente estudio, señalan los autores, subraya la importancia de las características morfológicas del intersticio miocárdico para determinar la recuperación funcional luego de la revascularización. Por primera vez se demuestra el depósito de tenascina, una proteína expresada en tejidos bajo remodelado activo, en el intersticio de los segmentos hibernantes. Se describe además la infiltración del miocardio hibernante con miofibroblastos que producen SMemb, un marcador de activación.

Estos hallazgos sustentan el concepto de que la disfunción miocárdica de origen isquémico puede estar asociada con un proceso fibrótico progresivo en el que los fibroblastos intersticiales activados pueden tener un papel central a través de la producción de componentes de la matriz extracelular. La presencia de remodelado activo del intersticio en el miocardio hibernante parece ser importante para la recuperación de la función luego de la revascularización en segmentos miocárdicos que conservan la viabilidad, concluyen.

ANALIZAN EL IMPACTO DE LA PREVENCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR DESPUÉS DE LA CIRUGÍA CARDÍACA

Hamilton, Canadá

Los beta bloqueantes, sotalol y amiodarona reducen en forma semejante el riesgo de fibrilación auricular posquirúrgica. Asimismo, su uso impactaría favorablemente en el tiempo de permanencia en el hospital.

Circulation 106:75-80, 2002

Autores:

Crystal E, Connolly SJ, Sleik K y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Cardiology, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Ontario, Hamilton, Canadá

Título original:

[Interventions on Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Heart Surgery. A Meta-analysis]

Título en castellano:

Intervenciones en Prevención de Fibrilación Auricular Posquirúrgica en Pacientes Sometidos a Cirugía Cardíaca. Un Metaanálisis

Introducción

La fibrilación auricular (FA) posquirúrgica es una complicación frecuente en cirugía de corazón; ocurre en el 25% al 40% de los pacientes. La arritmia se ha asociado con prolongación del tiempo de internación (TI), mayor incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) posoperatorio y, por ende, mayor costo total.

No existen dudas de que la FA crónica es causa de ACV. Así, evitar su desarrollo podría, en teoría, reducir el riesgo de ACV.

Sin embargo, el índice de ACV y de ataque isquémico transitorio después de la cirugía cardíaca es muy bajo, inferior al 3%. Es por ello que ha sido difícil demostrar la utilidad del tratamiento profiláctico en un único estudio. Diversos ensayos clínicos evaluaron la eficacia de medidas farmacológicas y no farmacológicas destinadas a disminuir la incidencia de FA, pero ninguno de ellos tuvo suficiente poder estadístico; así, los resultados son difíciles de aceptar.

Dado que la FA posquirúrgica suele ser de corta duración y se asocia con escasa morbilidad, los objetivos principales del tratamiento profiláctico son reducir el TI y la incidencia de ACV. En el trabajo, los autores comunican los resultados de una revisión sistemática de estudios controlados y aleatorizados que estimaron el efecto de determinadas medidas preventivas sobre la ocurrencia de FA, el TI y el desarrollo de ACV.

Métodos

Se identificaron los trabajos correspondientes a partir de la base de datos Cochrane CENTRAL, Medline, Embase y Cinhal hasta abril de 2001. También se evaluaron libros de resúmenes y otras fuentes de información de reuniones científicas anuales.

Los estudios debían analizar la influencia del tratamiento con beta bloqueantes (BB), amiodarona y marcapasos en más de 3 estudios. El uso de digoxina y verapamilo no fue analizado recientemente, por lo que ninguno de los agentes se incluyó en el metaanálisis actual.

Debido a que la actividad antiarrítmica y el perfil de seguridad del sotalol difieren de los restantes BB, los ensayos con el fármaco fueron analizados en forma separada. Los trabajos incluidos debían ser aleatorizados y controlados con placebo o con medidas convencionales, y debían evaluar el impacto de la prevención primaria en receptores de cirugía de revascularización coronaria o cirugía de derivación y valvular simultáneas.

El El tratamiento debía haber comenzado inmediatamente antes de la intervención, durante su transcurso o en la permanencia del enfermo en la sala de cuidados intensivos. El protocolo de tratamiento debía estar correctamente establecido y el estudio debía brindar información adecuada de la eficacia de la terapia sobre la incidencia de arritmia supraventricular.

Se incluyeron estudios no ciego y doble ciego. El parámetro primario de evolución fue la incidencia de FA o aleteo auricular después de la cirugía. Asimismo se consideró la influencia de la intervención sobre el TI

e incidencia de ACV. Los cuatro estudios que compararon sotalol y otros BB se analizaron en forma separada.

Resultados

Cuarenta y dos ensayos evaluaron la prevención farmacológica de FA posquirúrgica con BB, sotalol o amiodarona. El número de participantes osciló entre 36 y 1• 000 por estudio. Todos incluyeron enfermos receptores de revascularización coronaria, y 3 de ellos también evaluaron pacientes sometidos a cirugía valvular. Hubo predominio de sexo masculino en todos los trabajos y en la mayoría fueron excluidos quienes presentaban alteración grave de la función del ventrículo izquierdo. La fracción de eyección promedio referida en los estudios osciló entre 43% y 68%.

El antecedente de infarto de miocardio estaba presente en el 26% al 85% de los enfermos. La prevalencia de uso de BB antes de la cirugía varió considerablemente de un estudio a otro. En aquellos publicados después de 1995, la proporción de pacientes tratados con BB osciló entre el 61% y el 80%. El período de seguimiento se extendió, por lo general, hasta el momento del alta, aunque en algunos ensayos el monitoreo continuó durante los 30 a 90 días posquirúrgicos.

Efecto sobre la incidencia de FA posoperatoria

Veintisiete estudios analizaron el impacto de los BB en la prevención de la FA posquirúrgica, con un total de 3 840 pacientes (41 a 1 000 por estudio). Los BB redujeron el porcentaje de FA: 33% en el grupo control y 19% en el grupo con BB (índice de riesgo [OR] = 0.39). Sin embargo, se constató heterogeneidad significativa entre los ensayos que no pudo explicarse por el tamaño de la muestra, la forma de registro y el porcentaje de enfermos medicado antes de la intervención.

Ocho estudios evaluaron la influencia del sotalol en la prevención de la FA, con 1• 294 pacientes en total (36 a 300 por trabajo). El sotalol redujo la proporción de FA del 37% al 17% (OR = 0.35). No hubo heterogeneidad significativa.

El efecto de la amiodarona se analizó en 9 ensayos que abarcaron 1• 384 pacientes. El tamaño individual osciló entre 77 y 300. La amiodarona redujo el porcentaje de enfermos con FA del 37% al 22.5% (OR = 0.48), sin heterogeneidad significativa.

Sotalol versus BB convencionales

La comparación se realizó en 4 ensayos con 900 pacientes.

El porcentaje de pacientes con FA fue de 22% (otros BB) y de 12% (grupo sotalol); el OR fue de 0.5, sin heterogeneidad significativa.

Marcapasos

Diez estudios analizaron el efecto del marcapasos transitorio en la ocurrencia de FA posquirúrgica. Los trabajos fueron pequeños (9 a 100 enfermos por estudio). Los protocolos de tratamiento fueron distintos en relación con la localización de los electrodos y el algoritmo de colocación. Sin embargo, las tres localizaciones -biauricular, en aurícula derecha y en aurícula izquierda- disminuyeron la incidencia de FA.

El marcapasos biauricular se asoció con mayor beneficio (OR = 0.46). Los dos algoritmos de sobreconducción mostraron eficacia similar (OR = 0.58).

Prevención de la FA posoperatoria e impacto sobre el TI

Dos investigaciones con BB comunicaron el efecto del tratamiento sobre el TI. Los BB no redujeron significativamente el TI.

Los cinco trabajos con sotalol mostraron un efecto similar. Otros 5 trabajos evaluaron el impacto de la amiodarona en 944 pacientes. El efecto fue de -0.66, -0.4 y -0.91 para BB, sotalol y amiodarona, respectivamente.

Un análisis separado de los 12 ensayos que evaluaron este parámetro (2• 946 pacientes) mostró que el tratamiento farmacológico redujo significativamente el porcentaje de enfermos con FA de 40% a 25% (OR = 0.39) y el TI en 0.54 días. El marcapasos biauricular redujo el TI en 1.54 días (significativo).

FA posquirúrgica y riesgo de ACV

La incidencia de ACV se determinó en 14 de 52 trabajos (35% del global de los pacientes aleatorizados). La proporción de enfermos con FA se redujo de un 38.6% a un 23.7% en relación con el tratamiento (OR = 0.38). Sin embargo, la incidencia de ACV fue de 1.4% y de 1.2% en el grupo control y activo, respectivamente (OR = 0.90).

Discusión

Resultados principales

Los autores recuerdan que se han publicado 23 nuevos estudios desde la última revisión, doce años atrás. En su opinión, el estudio es importante porque es el primero que evalúa los efectos del sotalol, amiodarona y marcapasos. Además, es el primero que determina el impacto del tratamiento profiláctico en el TI.

Cada una de las intervenciones analizadas redujo el índice de FA después de la cirugía cardíaca. La eficacia de los fármacos analizados fue semejante, aunque la del sotalol parece algo superior en comparación con los restantes BB. Sin embargo, el potencial efecto adverso proaritmógeno puede contrarrestar el beneficio encontrado. La colocación de un marcapaso también fue eficaz, pero el número de pacientes estudiados fue escaso.

El metaanálisis indicó que la terapia farmacológica que reduce la incidencia de FA también reduce el TI en aproximadamente medio día. En cambio, la información disponible no parece sustentar un beneficio notable de la profilaxis en la reducción de la • ò7É3´ • èincidencia de ACV.

Aunque la amiodarona es superior al sotalol en la FA crónica, su acción es semejante a la de los BB en la prevención de la FA posquirúrgica. Además, la amiodarona es una interesante alternativa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, una de las contraindicaciones más frecuentes para el uso de BB. Los marcapasos, independientemente de su localización y algoritmo de colocación, son útiles en la prevención de la FA después de la cirugía cardiovascular.

Duración de la internación

Habitualmente se acepta que uno de los principales objetivos de la prevención de FA es reducir el TI y, por ende, el gasto médico. En el metaanálisis, el TI se redujo en aproximadamente medio día. Aunque el efecto parece pequeño, el resultado global es consecuencia de una disminución en la incidencia de FA y de un aumento en los efectos adversos, como broncoespasmo y menor volumen minuto, complicaciones que tienden a prolongar la internación. Sin embargo, aun la reducción de casi medio día de internación con el uso de medicación no costosa puede generar importante contracción en el gasto médico global.

ACV Debido a la baja incidencia de ACV poscirugía cardíaca, es difícil que cualquier estudio individual tenga poder estadístico suficiente como para detectar un cambio favorable significativo.

Limitaciones

El índice de ACV y el efecto sobre el TI no fueron puntos preestablecidos de valoración en la mayoría de los estudios incluidos. Además, estos fueron realizados a lo largo de tres décadas, durante las cuales se produjeron cambios significativos en las técnicas de cirugía. A pesar de ello, el beneficio del tratamiento pareció similar en este amplio período.

Consideraciones prácticas

La evidencia en conjunto avala el uso de BB como terapia de primera línea en la prevención de la FA poscirugía cardíaca. El sotalol y la amiodarona son alternativas posibles. Aunque pequeño, el impacto sobre el TI podría reflejarse en una reducción considerable del gasto en el sistema de salud, comentan por último los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la droga de primera línea en la prevención de fibrilación auricular (FA) en pacientes sometidos a revascularización coronaria o cirugía valvular?

- A. Amiodarona.
- B. Sotalol.
- C. Beta bloqueantes.
- D. Digoxina.

Respuesta Correcta

REDUCCION DEL ESTRES OXIDATIVO Y EFECTOS ANTIHIPERTENSIVOS DEL SIMVASTATIN EN PRESENCIA DE ANGIOTENSINA II

Montpellier, Francia

Las estatinas tendrían un efecto beneficioso sobre las alteraciones cardiovasculares y metabólicas asociadas con la acción prolongada de la angiotensina II.

Hypertension 40:142-147, 2002

Autores:

Delbosc S, Cristol JP, Descomps B y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Groupe Rein Hypertension and Laboratoire de Nutrition Humaine et Athérogénèse, Institute Universitaire de Recherche Clinique, Université de Montpellier, Francia

Título original:

[Simvastatin Prevents Angiotensin-II Induced Cardiac Alteration and Oxidative Stress]

Título en castellano:

El Simvastatin Evita las Alteraciones Cardíacas y el Estrés Oxidativo Inducidos por la Angiotensina-II

Introducción

En el sistema cardiovascular la angiotensina II (Ang II) ejerce diversos efectos que incluyen hipertensión e hipertrofia cardiovascular. Por otra parte, señalan los autores, la producción de radicales libres está propuesta como mecanismo participante en las alteraciones cardiovasculares inducidas por la Ang II. A través de su receptor tipo I, la Ang II está asociada con sobreexpresión de proteínas citosólicas que participan en la activación de la NAD(P)H oxidasa de las células del endotelio vascular, músculo liso y leucocitos. En estas células, la Ang II favorece la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) como aniones superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilos. En combinación con la adhesión de leucocitos y la proliferación y migración de varios tipos celulares, estos eventos podrían producir transformaciones de la pared arterial e hipertrofia vascular. La evidencia experimental y los estudios clínicos indican que las estatinas tendrían efectos antiateroscleróticos que son independientes de la reducción del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Entre sus acciones se encuentran la inhibición de la proliferación de las células de músculo liso, la reducción de la expresión de la metaloproteínasa en matriz y la estimulación del sistema antitrombótico. En la presente experiencia los autores evaluaron la influencia de la administración prolongada de simvastatin en la generación de ROS por leucocitos polimorfonucleares (PMN) y tejido aórtico, estimulada por la Ang II, así como el desarrollo de hipertensión e hipertrofia cardiovascular asociado con la intervención.

Métodos

La población de estudio incluyó 32 ratas Sprague-Dawley que fueron asignadas a 4 grupos experimentales. Las intervenciones comprendieron la administración de Ang II sola o en combinación con simvastatin, agua destilada y simvastatin solo. La Ang II fue administrada por vía subcutánea a una dosis de 200 ng/kg por minuto durante 10 días. Los 60 mg/kg de la estatina fueron administrados por vía oral en una toma diaria 24 horas antes y durante la infusión de Ang II. Diariamente se determinaron peso, consumo de alimentos y agua, volumen urinario, sodio y potasio.

El aclaramiento de creatinina se calculó al final de la experiencia como índice de la función renal. Por otra parte, la presión arterial y la excreción urinaria de albúmina fueron determinadas antes y después del período terapéutico. Finalizado el tratamiento se procedió a la extracción de sangre y a la remoción de aorta, corazón y carótida. La evaluación del perfil lipídico incluyó la medición de colesterol, triglicéridos, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y fosfolípidos. Por otra parte, los marcadores de estrés oxidativo incluyeron las concentraciones plasmáticas de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), índice de peroxidación lipídica, y de los productos de la oxidación avanzada de proteínas (AOPP). Finalmente, la generación de ROS se evaluó a partir de la producción de anión superóxido por parte de PMN y de peróxido de hidrógeno en PMN y aorta.

Resultados

El análisis reveló que la producción de peróxido de hidrógeno fue similar en las ratas que no recibieron Ang II y en los animales tratados con bajas dosis (1 y 3 mg/kg), mientras que los valores descendieron significativamente con el simvastatin. Los niveles de creatin fosfoquinasa (CPK) fueron similares en los animales no tratados y en las ratas que recibieron 60 mg/kg de simvastatin; desafortunadamente, la enzima aumentó notablemente en el grupo tratado con 120 mg/kg diarios. Por otra parte, el simvastatin no ejerció ningún efecto en la presión arterial de los controles. El aumento de la presión arterial inducido por la Ang II (58 mm Hg en el día 10) fue mitigado en un 67% en las ratas tratadas con Ang II y la estatina (19

mm Hg). Asimismo, el simvastatín evitó el desarrollo de hipertrofia cardíaca y el remodelado carotídeo.

Cabe destacar que la estatina no afectó el efecto dipsogénico de la Ang II. La excreción urinaria de sodio fue similar en los grupos que recibieron Ang II. Al final de la experiencia, la creatinina plasmática y su aclaramiento fueron similares en los grupos. El incremento en la excreción urinaria de albúmina asociada con la infusión de Ang II se vio mitigada en un 78% por la estatina. Además, la dosis de simvastatín empleada no tuvo efectos detectables en los niveles del colesterol plasmático. Con respecto a la producción de ROS por parte de los PMN, la estatina evitó el incremento del 50% en la producción del anión superóxido, así como el incremento al triple en la síntesis del peróxido de hidrógeno asociados con la infusión de Ang II.

Asimismo, el simvastatín evitó el aumento del 50% en la producción de peróxido de hidrógeno inducido por la Ang II en los segmentos aórticos. Por otra parte, las concentraciones plasmáticas de TBARS y AOPP fueron similares en los controles y en los animales tratados con la estatina. La Ang II se asoció con un incremento en ambos marcadores de oxidación, y el tratamiento con simvastatín evitó el efecto de la Ang II.

Conclusión

La experiencia demostró que el simvastatín evitó el desarrollo de hipertensión, hipertrofia vascular y cardíaca y proteinuria asociado a la infusión por tiempo prolongado de angiotensina II.

Asimismo, afectó la producción de ROS inducida por la angiotensina II, con disminución de los niveles circulantes de marcadores de estrés oxidativo. Los autores consideran que la relevancia clínica de los presentes hallazgos obtenidos con una dosis elevada de simvastatín merece mayor profundización.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué porcentaje el simvastatín reduce el incremento de presión arterial inducido por la angiotensina II?

- A. 67%.**
- B. 55%.**
- C. 10%.**
- D. 33%.**

Respuesta Correcta