



Volumen 12, Número5, Junio, 2004

## Informes SIIC

### **INFLUENCIA DEL ESTRÉS EN EL SÍNDROME AGUDO CORONARIO**

*Estudio de revisión que analiza los marcadores inflamatorios de estrés y posibles mecanismos para la supresión de los mismos*

Nanjing, China :

Las drogas capaces de atenuar el proceso inflamatorio del tipo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina II y estatinas, desempeñan un papel de importancia en la prevención y el tratamiento de la enfermedad coronaria aguda. MI5134

Fuente científica:

[**Chinese Medical Journal** 117(1):133-139,Ene 2004] – aSNC

Autores

Shen Ch-x, Chen H-z y Ge J-b

El síndrome agudo coronario, se define como la aparición de infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST y existencia en ocasiones de angina inestable, inducida generalmente por trombosis coronaria debida a complicación aguda y ruptura de una placa de ateroma. Existen evidencias crecientes de la importancia de los procesos inflamatorios en la patogenia de este síndrome. Investigadores del Department of Cardiology, Zhongda Hospital, desarrollaron un estudio para el análisis del papel que desempeñan las drogas de tipo antiinflamatorias. Otro objetivo adicional fue la determinación de la importancia del estrés, como factor desencadenante de esta alteración. Se realizó una búsqueda por MEDLINE, 1997-2002, con el uso de las siguientes palabras clave: inflamación y enfermedad cardiovascular. Se analizaron capítulos de libros relevantes; la selección se completó con estudios controlados prospectivos y de revisión, para la obtención de conclusiones basadas en los últimos avances de la literatura científica en este tema. Los resultados obtenidos demostraron que la inflamación se asoció estrechamente con aterosclerosis y síndrome coronario agudo. Los autores destacaron que el estrés crónico que generó inflamación en el largo plazo, se presentó de forma sistemática en las paredes vasculares y pudo desencadenar el síndrome coronario agudo. La modificación de alguno de los estilos de vida representa un mecanismo adecuado para la atenuación del estrés oxidativo; si bien las placas de aterosclerosis ya establecidas no se modifican, sí lo pueden hacer la estructura y composición de las mismas, por intermedio de modificaciones terapéuticas. La terapia con estatinas y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, en pacientes con riesgo elevado de padecer angina inestable, reduce la aparición de eventos coronarios recurrentes. Los autores expresaron inquietudes respecto del uso de marcadores inflamatorios y drogas antiinflamatorias en la práctica clínica; enfatizaron asimismo que el uso de esta medicación puede alterar el mecanismo inflamatorio, mientras se adquiere mayor conocimiento de los mecanismos terapéuticos y el proceso de la enfermedad.

## **ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS EN PACIENTES ANCIANOS DE ALTO RIESGO**

### *Análisis de la asociación entre las indicaciones médicas de estatinas y riesgo basal cardiovascular*

Toronto, Canadá :

La prescripción de estatinas en pacientes de edad avanzada, para prevención secundaria, se correlaciona en forma negativa con el riesgo cardiovascular basal. Se sugiere que los profesionales de la salud ajusten sus acciones de prevención, a los perfiles de riesgo de los pacientes.

Fuente científica:

[**JAMA** 291(15):1864-1870, Abr 2004] – aSNC

Autores

Ko D, Mamdani M y Alter D

Las terapias basadas en la evidencia dependen de la evaluación basal del riesgo que presentan los pacientes, para el padecimiento de futuras enfermedades y eventos cardiovasculares. Si los médicos considerasen el perfil de riesgo de los pacientes, sería razonable pensar que a mayor riesgo basal, mayor sería la indicación de tratamiento agresivo; sin embargo en la práctica no siempre es así y, existen ocasiones en la que los pacientes de menor riesgo, reciben mayor cantidad de tratamientos basados en la evidencia. Con el objetivo de identificar la asociación entre las indicaciones médicas y el riesgo cardiovascular, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, conducido por investigadores de la Division of Cardiology, Schulich Heart Centre, en Ontario. Se recopiló información de diversas bases de datos, con una cobertura mayor al millón de ancianos; se incluyeron 396 077 pacientes con edades 66 años y mayores, con historia de enfermedad cardiovascular o diabetes y que estaban vivos en abril 1998. El índice basal cardiovascular se constituyó con un índice ajustado de riesgo probable de muerte, luego de tres años de seguimiento. Los resultados del estudio mostraron que 75 617(19.1%)pacientes, recibieron estatinas para prevención secundaria. En pacientes de 66-74 años las posibilidades de prescripción de estatinas fueron 37.7%, 26.7% y 23.4% en las categorías de riesgo bajo, intermedio y riesgo basal elevado respectivamente. La probabilidad de prescripción de estatinas fue 6.4% más baja, por cada año de incremento de la edad y cada 1% de incremento, en el riesgo de mortalidad a tres años. El estudio mostró en opinión de los autores, algunas importantes limitaciones, relacionadas con la falta de conocimiento, de los niveles individuales de colesterol. Los autores concluyeron que la prescripción de estatinas disminuyó progresivamente en la medida del aumento de la edad del paciente y el incremento en el riesgo cardiovascular. Existieron numerosos factores que explicaron la paradoja entre riesgo y tratamiento en el caso de las estatinas. Los médicos en ocasiones presentaron concepciones equivocadas y se sintieron reacios a la indicación de medicaciones del tipo de las estatinas, en pacientes de edad avanzada con mayor comorbilidad y riesgo de padecer efectos adversos debidos a la terapia. Se sugiere la implementación de terapias que incluyan pacientes de riesgo elevado, a fin de evaluar los máximos efectos beneficiosos que ofrecen las estatinas.

## EL INFARTO DE MIOCARDIO TIENE UNA DISTRIBUCION ESTACIONAL, CON PREDOMINIO DE LOS MESES DE INVIERNO Y PRIMAVERA

*Estudio retrospectivo realizado en una comunidad de 100 mil habitantes.*

Rodas, Grecia :

La distribución estacional del infarto agudo de miocardio y la relativamente buena correlación con la distribución de las infecciones agudas podría reflotar una antigua relación fisiopatológica entre infección y aterosclerosis.

Fuente científica:

[**International Journal of Cardiology** 93(1):39-44, Ene 2004] – aSNC

Autores

Nikitas Moschos, Marietta Christoforaki, Panagiotis Antonatos

Hay ciertas evidencias de que el infarto agudo de miocardio (IAM) ocurre con mayor frecuencia en ciertas estaciones y meses del año. En la última década hay varios estudios que están concentrándose en otros mecanismos fisiopatológicos predisponentes para la ruptura de la placa como pueden ser: alto contenido de lípidos, presencia de un capuchón fibroso fino, la acumulación de macrófagos, bajo contenido de fibras musculares lisas y la intensa y súbita tensión emocional. La perioricidad estacional del IAM ha sido atribuida a condiciones climáticas y más frecuentemente a cambios en la temperatura ambiental. Los datos publicados son conflictivos y poco claros. Recientemente se ha investigado la hipótesis de la vieja relación entre infección y aterosclerosis sobre la base de la inflamación, la trombogenicidad y la estimulación inmune. Los autores han estudiado en un área restringida la distribución estacional del IAM y se lo ha relacionado con la incidencia de infecciones agudas en pacientes hospitalizados. Si se confirmara una estacionalidad del IAM, entonces las infecciones agudas podrían ser consideradas como un factor gatillo de la ruptura de la placa ateromatosa. Muchos de los estudios que relacionaron infección a aterosclerosis se refirieron a infecciones crónicas de baja intensidad. Sin embargo las infecciones agudas también fueron implicadas en la patogénesis de la aterosclerosis y, especialmente, las de la vía respiratoria. Los autores efectuaron una revisión retrospectiva de los pacientes con IAM hospitalizados en el Departamento de Cardiología del Hospital de Rodas en el período desde 1988 hasta 1998. En esos 11 años sólo 1196 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Rodas, nombre conectado a rosas, es una isla con un único hospital general y la muestra para el estudio de la distribución estacional fue hecho a partir de la población permanente de la isla que permanece prácticamente estable todo el año. Por lo tanto se excluyeron a los turistas o visitantes que padecieron durante su viaje a la isla un IAM para evitar esa influencia en la distribución estacional (12,3 % excluidos del total). Los resultados demuestran una distribución estacional del IAM. El invierno es la época del año con más casos. Este hecho se hizo notar en la década de los años 30. Esto está de acuerdo con datos provenientes de Australia y en EE.UU. con incrementos que van desde el 10 % al 53 % cuando se compara invierno y primavera con el verano. No se encontraron diferencias relacionadas a la edad y al género. En éste estudio el mes con mayor incidencia fue marzo (como Alemania), mientras que en EE.UU. fue enero. Estos hallazgos tienen importantes implicancias clínicas. El plantel de los hospitales de emergencias debería prepararse para una tasa de internaciones más alta por IAM durante los meses de invierno en áreas con clima templado y los médicos debieran considerar el tratamiento de las infecciones de todo tipo, incluyendo la profilaxis del resfrío y de la neumonía por medio de vacunas, en pacientes con enfermedad coronaria o con alto riesgo para desarrollarla. Los autores concluyen que existe una distribución estacional del IAM que se relaciona bastante bien con la distribución de las infecciones agudas. No se puede probar la relación causal por el diseño del trabajo, sin embargo, debido al numeroso grupo de pacientes estudiados parece, al menos, una buena e indirecta indicación de relación entre ellos y podría adicionarse a los hallazgos crecientes acerca de la implicancia de las infecciones en la patogénesis de los síndromes coronarios. Se necesitan más estudios para demostrar el papel de las infecciones agudas o de sus iteraciones en el mecanismo fisiopatológico del IAM.

## **DESCUBREN DIFERENCIAS ÉTNICAS EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

*Los pacientes occidentales responden distinto que los japoneses*

Shizuoka, Japón :

El autor describe las diferencias observadas en las respuestas terapéuticas de una muestra de pacientes típicamente occidentales, y las de un grupo de pacientes japoneses; y extrae algunas conclusiones al respecto

Fuente científica:

[**Drug Safety** 27(Supl. 1):19-24, 2004] – aSNC

Autores

Shigetake Sasayama

La Insuficiencia cardiaca es –según el autor de este artículo- un síndrome más que una enfermedad. Las alteraciones clínicas que la caracterizan son la limitación en la tolerancia al ejercicio y el gran riesgo de muerte. Por ende, en el manejo de este mortal síndrome se está haciendo cada vez más hincapié en el diagnóstico. Debido a que la disminución en la contractilidad cardiaca constituye el mecanismo subyacente más importante de este trastorno, existe un gran interés en el desarrollo de nuevos agentes cardio-tónicos que potencien la función contráctil del corazón insuficiente. Una gran cantidad de agentes inotrópicos, que incrementan la Adenosina Monofosfato Cíclica mediante el aumento de su síntesis o la reducción de su degradación, ha sido introducida al mercado. Estas drogas ejercen un beneficio hemodinámico manifiesto a corto término; sin embargo, a largo plazo el tratamiento está asociado con una aceleración del proceso patológico y con la aparición de efectos adversos. En medio del escepticismo referente a la búsqueda de los agentes inotrópicos orales, una nueva fórmula inhibidora de la fosfodiesterasa, ha sido desarrollada: la Vesnarinona. La enfermedad cardiovascular puede afectar de forma distinta a las diferentes razas. El autor evaluó las diferencias epidemiológicas y fisiopatológicas de la enfermedad cardiovascular en los distintos grupos raciales. La incidencia de enfermedad arterial coronaria, una de las principales causas de insuficiencia cardiaca en las sociedades occidentales, es relativamente baja en Japón. El índice de mortalidad ajustado a la edad debido a la enfermedad cardiaca isquémica en Japón, ha sido estimado en un sexto del observado en los EE.UU. El autor comparó los resultados hospitalarios del infarto agudo de miocardio en 106 japoneses y 789 pacientes en EE.UU. durante un período de seguimiento promedio de 26 meses. Algunos factores de riesgo más frecuentes en los japoneses fueron la edad avanzada (61 versus 58 años), el mayor porcentaje de hombres (88% versus 75%) y fumadores (30% versus 14%). Luego de ajustar las variables clínicas y los medicamentos, el análisis mostró un riesgo significativamente más alto de experimentar algunos de los eventos primarios (muerte de causa cardiaca, infarto de miocardio no letal o angina inestable) en los pacientes norteamericanos. Muchos ensayos clínicos desarrollados en las poblaciones occidentales, han revelado que los agentes inotrópicos orales, sintetizados recientemente, producen claro efecto benéfico a nivel hemodinámico a corto plazo, en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Sin embargo, a largo plazo estos agentes están asociados con un aumento de la mortalidad. Por ende, estas drogas se han restringido al manejo de los episodios agudos de insuficiencia cardiaca severa y se catalogan como no-útiles para el tratamiento prolongado. Aunque algunos pacientes que participan en los ensayos clínicos de insuficiencia cardiaca en poblaciones occidentales no representan los pacientes típicos encontrados en el Japón, la mortalidad debida a la enfermedad cardiaca es sustancialmente menor en ese país que en el mundo occidental. Un nuevo análisis de los ensayos con Vesnarinona, indicó que el índice de mortalidad fue menor en pacientes que no recibían conjuntamente digoxina. En el estudio japonés, el 76% del grupo tratado activamente y el 74% del grupo tratado con placebo recibió digoxina. Los niveles séricos de la misma fueron afectados en gran forma por la función renal. Por lo tanto, el monitoreo del nitrógeno ureico sanguíneo o los niveles de creatinina, se recomendaron a raíz de estos resultados. Además en el mismo estudio, los pacientes con disfunción renal fueron excluidos del mismo. Se reveló también que el índice de supervivencia en los pacientes con bradicardia severa y prolongación del intervalo R-R del ECG, fue menor; pero la frecuencia cardiaca

permaneció sin cambios en el ensayo Japonés. El tratamiento con Vesnarinona también demostró estar asociado con una mayor mortalidad anual en pacientes que habían tenido niveles plasmáticos de los metabolitos más importantes de la droga, que en aquellos que no los tenían. Esto no pudo comprobarse en el ensayo japonés. Sin embargo, las diferencias étnicas en la farmacocinética podrían estar relacionadas con los diferentes efectos. En estas circunstancias el tratamiento prolongado con agentes inotrópicos y especialmente con vesnarinona, podría justificarse en la población Nipona. Las diferencias clínicas y fisiopatológicas entre los japoneses y los sujetos de raza blanca pueden observarse en muchos aspectos de la enfermedad cardíaca. Por ello, los datos derivados de los estudios en una población, no pueden extrapolarse automáticamente a la otra. Acorde con ello, la respuesta individual a una medicación dada es extremadamente importante, incluso cuando esto no se relaciona con el efecto promedio. El objetivo terapéutico en la insuficiencia cardíaca ha sido recientemente orientado a mejorar la mortalidad en las sociedades occidentales. La utilización a largo plazo de los agentes inotrópicos, acelera el proceso patológico. Sin embargo, esto podría no ser así en la población Japonesa, en la cual la mortalidad es relativamente baja. Consecuentemente la vesnarinona aún se vende en el Japón. Este tratamiento podría justificarse, dado que permite el óptimo cuidado en términos de calidad de vida. Sin embargo, el autor también enfatiza las razones para tomar precauciones con esta droga, que son principalmente: su asociación con una mayor mortalidad luego de 7 meses de uso, su mayor mortalidad en los pacientes que reciben digoxina concomitantemente (y necesitan un monitoreo renal simultáneo), mortalidad más elevada en pacientes con bradicardia severa, y el riesgo de provocar muerte súbita. Según el autor, en estos pacientes el control debería ser más estricto.

---

## PREVALENCIA Y MECANISMO DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

### *Revisión sobre diversos mecanismos precipitantes*

Pessac, Francia :

La causa de enfermedad cardíaca es una consideración importante en la evaluación del mecanismo de la taquicardia ventricular sostenida en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Fuente científica:

[**Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology** 5(4):186-189, Oct 2003] – aSNC

Autores

Garrigue S, Reuter S, Jaïs P y Haissaguerre

Se estima que del 1% a 2% de la población adulta estadounidense padece insuficiencia cardíaca congestiva, y que su prevalencia se incrementa con la edad, hasta afectar al 10% de los adultos en la octava década de su vida. En los últimos 20 años, se pudo lograr un aumento pronunciado en la sobrevida de pacientes con síntomas moderados a severos en el contexto de miocardiopatía dilatada, con la utilización de vasodilatadores y en particular de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Datos promisorios acerca de betabloqueantes de última generación obtenidos a partir de ensayos aleatorizados indican que estos agentes pueden reducir la mortalidad relacionada con todas las causas y la relacionada con la muerte súbita. Más aún, la espirolactona ha demostrado mejorar la sobrevida en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional III y IV según la clasificación de NYHA (New York Heart Association). Sin embargo, la mortalidad sigue siendo importante y es responsable del 20% al 80% de todas las muertes de causa cardíaca. Como era de esperar, muchas de las mismas son secundarias a la falla de bomba progresiva, pero una gran proporción fallecen en forma súbita debido a arritmias ventriculares. De un total de 770 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada dilatada, el 11% fue resucitado por presentar un paro cardíaco y el 5% sufrieron episodios de taquicardia ventricular sostenida. Tanto

la ectopía ventricular frecuente como la taquicardia ventricular no sostenida se observaron en más del 60% de los pacientes con registros electrocardiográficos ambulatorios. La taquicardia ventricular sostenida no es infrecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca. La taquicardia ventricular sostenida puede ser tolerada en forma hemodinámica, a pesar del deterioro de la función ventricular, las taquicardias relativamente lentas no son infrecuentes y podrían ser diagnosticados erróneamente en ausencia de un cardiodesfibrilador implantable. De esta forma, el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio en pacientes con insuficiencia cardíaca revela latidos ventriculares ectópicos en el 70% al 95% de los pacientes y taquicardia ventricular no sostenida en el 20% al 80% de los casos. La causa de enfermedad cardíaca es una consideración importante en la evaluación del mecanismo de la taquicardia ventricular sostenida en pacientes con insuficiencia cardíaca. La causa más común es la reentrada que incluye a una cicatriz crónica de infarto. Esta taquicardia puede ser iniciada y terminada mediante estimulación eléctrica programada, lo que permite la evaluación en el laboratorio de electrofisiología. Algunas regiones de la cicatriz miocárdica pueden contener miocitos viables agrupados través de los cuales la conducción está enlentecida, lo que facilita la reentrada y la generación de arritmias ventriculares. Es prácticamente imposible no relacionar a la presencia de arritmias ventriculares con el sistema nervioso autónomo, ya que la insuficiencia cardíaca se caracteriza por la activación simpática y el reajuste parasimpático. De esta forma, las perturbaciones autonómicas pueden promover la aparición de arritmias ventriculares de varias formas: el incremento del tono simpático, la reducción del tono vagal y la respuesta barorreceptora embotada incrementan la probabilidad de fibrilación ventricular durante la isquemia aguda. En forma adicional, la estimulación beta-adrenérgica incrementa el calcio intracelular y promueve el retraso de las despolarizaciones tardías. La estimulación alfa adrenérgica puede prolongar la duración del potencial de acción, promoviendo la posdespolarización temprana. El estiramiento de los miocitos y las variaciones en el sistema nervioso autónomo están indudablemente involucrados en la presencia de arritmias ventriculares en pacientes con causas no isquémicas de insuficiencia cardíaca. La hipertrofia ventricular izquierda, más comúnmente debida a hipertensión crónica (aunque presente menos constantemente en el ventrículo izquierdo no infartado durante la fase de remodelación ventricular posinfarto), se asocia con una incidencia incrementada de arritmias ventriculares y con una mayor incidencia de muerte súbita. La hipertrofia ventricular producida por la sobrecarga de presión se acompaña de un umbral para la excitación aumentado, de un potencial de membrana en reposo disminuído, los cuales pueden contribuir al enlentecimiento en la velocidad de conducción. La hipertrofia ventricular también se acompaña de fibrosis intersticial que altera el acoplamiento eléctrico intercelular y también participa en el enlentecimiento de la velocidad de conducción. Ya que la hipertrofia ventricular está asociada generalmente con la prolongación del potencial de acción y de la refractariedad, conduce a una susceptibilidad aumentada a la actividad gatillada a partir de despolarizaciones tardías tempranas. La hipokalemia hiperpolariza e incrementa el disparo automático de las fibras de Purkinje a través de un acortamiento de la duración de la meseta en fase 2 del potencial de acción y de una prolongación de la fase 3. Este fenómeno incrementa la susceptibilidad a las despolarizaciones tardías tempranas y a la torsade de pointes. La hiperkalemia despolariza a los miocitos y deprime la contractilidad, suprime la automaticidad y disminuye la conducción a través de los ventrículos. La hipomagnesemia se acompaña habitualmente de hipokalemia, la cual puede ser difícil de corregir sin su suplemento. Si bien estos suplementos están recomendados en pacientes que reciben dosis elevadas de diuréticos, su efecto protector en la arritmia y mortalidad permanecen sin ser identificados en forma clara.