

Informes SIIC

RELACION ENTRE MARCADORES Y EVENTOS TROMBOEMBOLICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Boston, EE.UU. :

Los marcadores de inflamación (concentraciones de proteína C-reactiva e interleuquina 6) reflejaron la prevalencia de eventos tromboembólicos previos en pacientes con insuficiencia renal que recibían hemodiálisis.

Fuente científica:

[**International Journal of Cardiology** 101(1):19-25, May 2005] – aSNC

Autores

D´Elia JA, Weinrauch LA, Gleason RE y colaboradores

Introducción

El factor de riesgo más importante para la aparición futura de eventos tromboembólicos (ET) es su ocurrencia previa. Las personas con insuficiencia renal presentaron una mayor incidencia de ET. El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre los ET previos y los marcadores de laboratorio de inflamación, hemostasia y estrés oxidativo, utilizados para evaluar riesgo cardiovascular, en un grupo de pacientes con insuficiencia renal y, en su mayoría, diabetes (DBT) mellitus.

Personas y métodos

Participaron de este estudio de tipo transversal 101 pacientes con insuficiencia renal crónica, estables, en tratamiento con hemodiálisis; 78 con DBT y 23 sin esta enfermedad. Se extrajeron muestras de sangre a nivel basal y luego de 2 años. En todos los participantes se recabaron datos acerca de los antecedentes de infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o intervenciones realizadas por oclusiones en las arterias coronarias, carótidas o vasculares periféricas, así como sobre la utilización de drogas antihipertensivas; la presión arterial se midió al comienzo del tratamiento de hemodiálisis regular. El ET se definió como la aparición de IAM, ACV o necesidad de cirugía vascular. Se evaluó la relación entre los factores procoagulantes y los ET previos.

En las muestras de sangre se midieron los marcadores de inflamación como interleuquina 6 (IL-6), proteína C-reactiva (PCR); de trombosis como los niveles de fibrinógeno, fibrinógeno de bajo peso molecular (BPM), factor VII, viscosidad; de fibrinólisis como actividad fibrinolítica, niveles del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1); de actividad plaquetaria/endotelial como selectina plaquetaria (selectina-P), factor von Willebrand (fvW); y de estrés oxidativo como anticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y productos finales de la glucación avanzada (PFGA). Los valores normales se obtuvieron de una cohorte de individuos sanos participantes del estudio Framingham. También se determinó el perfil lipídico.

En cuanto a la metodología estadística, la significación de los datos de frecuencia se evaluó mediante la prueba exacta de Fischer de dos colas. Las interrelaciones entre las variables se determinaron por medio de las correlaciones de Pearson. Las diferencias de las medias entre los grupos de personas diabéticas y no diabéticas, entre aquellas con antecedentes de ET o sin éstos y en cuanto al sexo, se evaluaron mediante pruebas de la *t* para datos independientes. Los valores de los individuos normales se compararon con los de aquellos en hemodiálisis con la prueba de la *t* para una muestra.

Los datos se expresaron como frecuencias o medias con desvíos estándar como medidas de dispersión. Se consideró significativo un valor de *p* de 0.05.

Resultados

La edad media de los 101 pacientes (51 mujeres) fue de 56 ± 15 años, la edad media del grupo con DBT ($n = 78$) fue de 55 ± 14 años (63.9 ± 9 años para los 50 individuos con DBT tipo 2 y 41 ± 9 años para los 28 pacientes con DBT tipo 1, $p < 0.0001$) y la edad media de las 23 personas no diabéticas fue de 60 ± 18 años. Los 101 pacientes con insuficiencia renal mostraron niveles medios elevados, estadísticamente significativos, de fibrinógeno, fibrinógeno de BPM, factor VII, viscosidad, selectina-P, fvW, PCR, IL-6, PFGA y anticuerpos contra LDL oxidadas, y niveles más bajos de actividad fibrinolítica y PAI-1 en comparación con la cohorte de sujetos normales del estudio Framingham (todos $p = 0.01$). El mismo patrón se observó en el subgrupo de 78 personas diabéticas. En el subgrupo de 23 pacientes no diabéticos, los niveles medios de viscosidad y anticuerpos contra LDL oxidadas no fueron diferentes de los de controles sanos, pero los otros parámetros estuvieron aumentados. Las personas diabéticas presentaron valores medios más elevados de fibrinógeno ($p = 0.022$), fibrinógeno de BPM ($p = 0.041$), actividad fibrinolítica ($p = 0.002$) y anticuerpos frente a LDL oxidadas ($p = 0.009$) que aquellas sin DBT. Los individuos con DBT tipo 1 tuvieron valores medios significativamente menores de PCR ($p = 0.008$) que aquellos con DBT tipo 2; aunque no hubo diferencias significativas con las personas sin DBT.

Hubo ET previos en 52 de 101 pacientes, IAM en 10, ACV en 9 y cirugía vascular periférica en 22; en 7 hubo afección de 2 sistemas, y en 4, de 3 sistemas. La enfermedad vascular periférica fue más común en la DBT tipo 1 ($p < 0.044$), tipo 2 ($p < 0.007$) y ambos tipos de DBT ($p = 0.009$) con respecto al subgrupo sin DBT. La prevalencia combinada de IAM, ACV y cirugía vascular periférica fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos comparados con los no diabéticos (58% *versus* 30%, $p = 0.032$). La prevalencia de IAM o ACV analizada en forma individual o combinada fue similar tanto en los subgrupos con DBT y sin DBT. Aquellos pacientes de todo el grupo estudiado con niveles por encima de la mediana de IL-6 ($p = 0.045$) y PCR ($p < 0.017$) tuvieron mayor probabilidad de tener ET previos que aquellos con niveles inferiores a la mediana. Entre las personas diabéticas, los valores superiores a la mediana de PCR se asociaron con antecedentes de ET ($p < 0.021$); mientras que en aquellos individuos no diabéticos se observó esta asociación con los niveles superiores a la mediana de IL-6 ($p = 0.027$). Cuando los valores medios se compararon con la prueba de la t , hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con antecedentes de ET o sin ellos en los niveles de PCR ($8\ 369 \pm 5\ 913$ ng/ml *versus* $5\ 990 \pm 5\ 565$ ng/ml, respectivamente, $p = 0.041$) y de PAI-1 (18.9 ± 10.3 ng/ml *versus* 14.7 ± 8.5 ng/ml, respectivamente, $p = 0.029$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de ET previos entre los hombres (25 eventos) y las mujeres (27 eventos). Los hombres con ET previos o sin ellos tuvieron similar edad y niveles de PCR. Las mujeres con ET previos presentaron niveles de PCR significativamente mayores y tuvieron en promedio 8 años más que aquellas sin estos eventos.

Si bien hubo una correlación significativa entre la edad y los valores de PCR en el grupo femenino ($r = 0.245$, $p = 0.014$), la relación entre la presencia o ausencia de ET previos y niveles de PCR fue aun evidente en las mujeres de menor edad con DBT tipo 1 ($p = 0.013$). Las mujeres no diabéticas con antecedentes de ET tuvieron valores más elevados de fibrinógeno de BPM ($p = 0.023$). Los hombres con ET previos tuvieron niveles medios más altos de fvW ($p = 0.030$), mientras que aquellos con DBT tipo 2 y ET previos presentaron valores significativamente más elevados de factor VII ($p = 0.040$).

Estuvieron disponibles las mediciones de lípidos para 78 pacientes. No hubo diferencias significativas en los niveles medios de colesterol total y triglicéridos en los individuos con antecedentes de ET o sin ellos, o DBT. Los niveles de anticuerpos contra LDL oxidadas fueron significativamente más elevados en los pacientes diabéticos en comparación con aquellos no diabéticos ($p = 0.008$). Sin embargo, la prevalencia de ET no fue significativamente inferior en los pacientes con mayores niveles de anticuerpos frente a LDL oxidadas. Los antecedentes de ET no se asociaron con los valores de presión arterial sistólica y diastólica o la medicación antihipertensiva. Hubo una correlación positiva entre los niveles de PCR e IL-6 ($r = 0.475$, $p < 0.001$), fibrinógeno ($r = 0.399$, $p < 0.001$), PAI-1 ($r = 0.225$, $p = 0.021$), fvW ($r = 0.221$, $p = 0.026$) y edad en años ($r = 0.245$, $p = 0.014$). También hubo correlaciones positivas entre los valores de IL-6 y fibrinógeno ($r = 0.329$, $p < 0.001$), fibrinógeno de BPM ($r = 0.405$, $p < 0.001$) y PAI-1 ($r = 0.257$, $p = 0.010$); entre la viscosidad y el fibrinógeno ($r = 0.361$, $p < 0.001$), fibrinógeno de BPM ($r = 0.364$, $p < 0.001$), anticuerpos contra LDL oxidadas ($r = 0.246$, $p = 0.016$), selectina-P ($r = 0.227$, $p = 0.028$) y entre selectina-P y PAI-1 ($r = 0.302$, $p = 0.003$), anticuerpos contra LDL oxidadas ($r = 0.309$, $p = 0.003$). Hubo una correlación negativa entre la viscosidad y los PFGA ($r = -0.230$, $p = 0.021$).

Discusión

En este estudio los marcadores de inflamación, pero no de hemostasia o estrés oxidativo, se asociaron con ET previos. En el grupo total estudiado, se demostró una relación entre los ET y los niveles de PCR e IL-6 y en el subgrupo con DBT hubo una asociación entre ET y PCR. La PCR es un participante activo en todas las fases de la aterogénesis; es un marcador de la intensidad de la reacción inflamatoria que inicia la aterosclerosis, así como la formación y ruptura de la placa ateromatosa. Tanto la PCR como la IL-6 estimulan la producción hepática de fibrinógeno que se une a las plaquetas y forma los coágulos. La trombosis excesiva en los pacientes diabéticos está parcialmente relacionada con el incremento en los valores de fibrinógeno y fibrinógeno de BPM. Una mayor concentración de IL-6 identificó tanto a los hombres como mujeres con ET previos. En cambio, los mayores niveles de PCR identificaron a las mujeres, pero no a los hombres con antecedentes de ET; observación que, según los investigadores, no fue informada previamente. En conclusión, si bien los marcadores de inflamación, hemostasia y estrés oxidativo fueron anormales en los pacientes en insuficiencia renal, no resultaron igualmente efectivos en la identificación de las personas con ET previos. En efecto, sólo las concentraciones de PCR e IL-6 reflejaron la prevalencia de ET previos.

ALELOS EN RECEPTORES BETA ADRENERGICOS Y RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDIACA

Santiago, Chile :

La variante Glu²⁷Glu del receptor beta 2 adrenérgico es un factor predictivo de insuficiencia cardíaca, mientras que los polimorfismos Arg¹⁶Arg, Gln²⁷Gln y Thr¹⁶⁴Thr, entre otros, se asocian con la disminución del riesgo.

Fuente científica:

[**Revista Chilena de Cardiología** 24(1):38-47, Ene 2005] – aSNC

Autores

Castro P, Greig D, Copaja M y colaboradores

Introducción

Es posible que algunos polimorfismos genéticos sean responsables, al menos en parte, de la aparición o progresión de algunas enfermedades cardiovasculares, así como también de la respuesta al tratamiento farmacológico. Los receptores beta adrenérgicos (RBA) son reguladores importantes de la homeostasis cardiovascular y representan un modelo interesante para analizar las interacciones entre los polimorfismos genéticos, la respuesta medicamentosa y la progresión de ciertas patologías.

Los RBA (beta 1, beta 2 y beta 3, RBA1, RBA2 y RBA3, respectivamente) son altamente polimórficos; los dos primeros, de extrema importancia ya que regulan la contractilidad y la frecuencia cardíaca. Además, son blancos farmacológicos sustanciales. Se describieron 7 polimorfismos de los RBA1 asociados con cambios de aminoácidos en la región codificadora, dos de ellos funcionalmente relevantes *in vitro*. El cambio del nucleótido A¹⁴⁵G ocasiona la sustitución de serina por glicina en el residuo 49 (Ser⁴⁹Gly), fenómeno que modifica la internalización del receptor dependiente del agonista.

Por su parte, el cambio G¹⁶⁵C, con reemplazo de glicina por arginina en posición 389 (Gly³⁸⁹Arg), se acompaña de mayor acoplamiento del receptor de adenilato ciclasa. La frecuencia del genotipo del RBA1 Arg³⁸⁹Gly se relaciona con el origen étnico y, aunque no parece controlar la frecuencia cardíaca basal en sujetos sanos, en pacientes con cardiopatía isquémica es posible que exista una asociación entre este polimorfismo y varios parámetros hemodinámicos, entre ellos, la presión arterial.

Hasta la fecha se identificaron 9 polimorfismos en el gen humano del RBA2, algunos asociados con la regulación de la presión arterial. En este trabajo, los autores determinan si las variantes del RBA1 Arg³⁸⁹Gly, del RBA2 Arg¹⁶Gly, RBA2 Gln²⁷Glu y del RBA2 Thr¹⁶⁴Ile, solas o en combinación, se asocian con mayor riesgo de aparición de insuficiencia cardíaca crónica (ICC).

Materiales y métodos

Se incluyeron 80 pacientes con ICC y 88 controles sanos. Los enfermos presentaban fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo inferior al 35%; ICC clase II, III o IV según la *New York*

Heart Association (NYHA) y diagnóstico de miocardiopatía dilatada o isquémica (por antecedente de infarto de miocardio, cirugía previa de derivación coronaria o intervención coronaria percutánea; angina o isquemia en la prueba de ejercicio o centellografía miocárdica).

El grupo control estuvo integrado por personas sanas comparables en edad y sexo y sin factores de riesgo conocidos. La variante del RBA se conoció mediante estudio genómico de ADN en muestras de sangre periférica, evaluadas con reacción en cadena de polimerasa con cebadores específicos.

Resultados

El 65.1% de los 80 pacientes presentó ICC clase III o IV. Todos recibieron tratamiento habitual: diuréticos, digitálicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueantes. La FE promedio en el momento de inclusión fue de 25%. La edad aproximada fue de 64 años y el 88% de los pacientes, de sexo masculino. El 43% presentaba cardiopatía isquémica y el resto, enfermedad no isquémica. Se presentó hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia en el 44%, 21% y 29% de los participantes, respectivamente.

Los sujetos sanos tenían 63 años en promedio y el 80% fue de sexo masculino.

El alelo Glu²⁷ del RBA2 fue más común en los enfermos con ICC que en los controles. Todas las frecuencias genotípicas cumplieron con el equilibrio Hardy-Weinberg. Al evaluar los tres genotipos conjuntamente, la asociación entre el polimorfismo del RBA2 Gln²⁷Glu y la aparición de ICC se mantuvo significativa ($p = 0.001$). De hecho, el 38% de los pacientes con la enfermedad era portador de la variante genotípica RBA2 Gln²⁷Gln, en comparación con el 61% de los controles.

En el análisis de variables únicas también se constató una diferencia para el polimorfismo del RBA1 Arg³⁸⁹Gly pero la diferencia perdió significado estadístico cuando se efectuó el ajuste según edad y sexo. El *odds ratio* (OR) sin ajuste en sujetos homocigotas para el alelo del RBA2 Gln²⁷Gln fue de 2.65, valor que no se modificó de manera sustancial luego de la corrección según edad y sexo. No existió asociación significativa entre riesgo de ICC y los polimorfismos del RBA2 Gly¹⁶, RBA2 Thr¹⁶⁴ y RBA1 Arg³⁸⁹. En un análisis posterior se evaluaron las interacciones entre los distintos polimorfismos genéticos. Para ello, los enfermos se clasificaron en 2 grupos, cada uno de ellos con 4 subgrupos según el estado homocigota o heterocigota de cada polimorfismo del RBA1 y RBA2. En pacientes con ICC se comprobó una interacción significativa entre los polimorfismos del RBA2 Gln²⁷Glu, con el RBA2 Arg¹⁶Gly y con el RBA1 Arg³⁸⁹Gly. La combinación de los alelos del RBA2 Glu²⁷ y Gly¹⁶ aumentó sustancialmente el OR de ICC en comparación con el grupo de referencia (homocigota para el Arg¹⁶ del RBA2 y homocigota para el Gln²⁷ del RBA1), OR de 3.81. La combinación de los alelos RBA2 Glu²⁷ y RBA1 Gly³⁸⁹ también se asoció con incremento sustancial del riesgo de ICC en comparación con el genotipo de referencia (OR de 5.51).

En un modelo posterior se calculó el riesgo relativo de ICC según la presencia del alelo Glu²⁷ del RBA2. Además, se constató que el alelo Arg¹⁶ del RBA2 y Gly³⁸⁹ del RBA1 aumentaron el riesgo relativo en los pacientes portadores del alelo Glu²⁷ en el RBA2 desde 1.64 a 2.27 y 2.68, respectivamente. Es decir, la presencia adicional de Arg¹⁶ en el RBA2 o de Gly³⁸⁹ en el RBA1 incrementa en forma considerable la probabilidad de ICC asociada con el polimorfismo RBA2 Glu²⁷.

En un modelo posterior no se detectaron diferencias de frecuencias entre los enfermos según la etiología de la ICC (isquémica *versus* no isquémica) o según el antecedente de hipertensión arterial. Por lo tanto, añaden los autores, los hallazgos no parecen obedecer a la etiología de la enfermedad sino a una asociación entre los diferentes genotipos evaluados.

Por último, se constató una asociación sustancial entre el RBA2 Gln²⁷Glu y la prevalencia de infarto agudo de miocardio.

Discusión

En este estudio se observó que los sujetos con el alelo Glu²⁷ del RBA2 tuvieron mayor riesgo de ICC en comparación con sujetos homocigotas Gln²⁷. Además, se constataron interacciones significativas entre las variantes RBA2 Gln²⁷Gln con RBA1 Arg³⁸⁹Arg o RBA2 Arg¹⁶Arg, que incrementaron el riesgo de ICC. Es probable que las discrepancias con otros estudios obedezcan a los distintos criterios de inclusión y exclusión. En la investigación actual, los pacientes con ICC y los controles tuvieron el alelo RBA1 Gly³⁸⁹ con igual frecuencia, pero la frecuencia genotípica fue diferente. No obstante, el riesgo para ICC no fue sustancialmente distinto, fenómeno que sugiere que la variante RBA2 Gly³⁸⁹Gly no es un factor predictivo de riesgo para ICC. Asimismo, se observó que el RBA2 Glu²⁷ interacciona con el alelo Gly³⁸⁹ del RBA1 o el alelo Gly¹⁶ del RBA1, con incremento del riesgo de ICC.

Los hallazgos parecen indicar que los sujetos que portan los alelos Glu²⁷ y Gly¹⁶ del RBA2 y Gly³⁸⁹ del RBA1 simultáneamente tienen un riesgo mayor de ICC en comparación con los individuos homocigotas para el alelo Gln²⁷ o Arg¹⁶ del RBA2 y el Arg³⁸⁹ del RBA1.

Los especialistas concluyen que la variante Glu²⁷Glu del RBA2 es un factor predictivo de ICC, mientras que los polimorfismos del RBA2 Arg¹⁶Arg y Gln²⁷Gln, entre otros, se asocian con un riesgo

menor. Por su parte, la frecuencia genotípica y alélica del alelo Gln²⁷Glu se relaciona con la prevalencia de infarto agudo de miocardio. El estudio genotípico de estos alelos podría ser de utilidad para identificar sujetos con mayor riesgo de presentar ICC.

VALORACION NO INVASIVA DE LA PERFUSION MIOCARDICA PARA EL DIAGNOSTICO DE ISQUEMIA SILENTE

México D.F., México :

El SPECT de perfusión miocárdica es un método diagnóstico no invasivo que permite detección oportuna y eficaz de la enfermedad aterosclerótica coronaria en pacientes asintomáticos.

Fuente científica:

[**Archivos de Cardiología de México** 75(1):29-34, Ene 2005] – aSNC

Autores

Puente A, Roffe F, Aceves Chimal JL y colaboradores

Introducción

La isquemia miocárdica silente (IMS) es una entidad frecuente poco entendida y diagnosticada desde el punto de vista clínico. Se presenta en pacientes con múltiples factores de riesgo, sobre todo en diabéticos e hipertensos. Se la define por la evidencia objetiva de isquemia miocárdica sin dolor torácico o equivalentes anginosos y se la identifica por cambios eléctricos transitorios del segmento ST, alteraciones de la perfusión miocárdica y anomalías reversibles de la movilidad parietal. Con monitoreo electrocardiográfico ambulatorio en pacientes con enfermedad coronaria se demostró que el 75% de los episodios de isquemia miocárdica son clínicamente silentes. Las alteraciones del segmento ST, en especial la depresión transitoria durante al menos 1 minuto, se señaló como un marcador de isquemia miocárdica. Sin embargo, en comparación con otros métodos diagnósticos no invasivos como el SPECT (tomografía computarizada por fotón único) de perfusión miocárdica, no demostró ser sensible en la localización, extensión y gravedad de la enfermedad aterosclerosa coronaria (EAC).

La importancia de la detección oportuna de esta entidad radica en el pronóstico y manejo terapéutico subsiguiente de los pacientes, ya que el desarrollo de episodios frecuentes se asoció con una mayor morbilidad y mortalidad y con un pronóstico pobre en el seguimiento a largo plazo. Algunos estudios previos con SPECT demostraron que la extensión y gravedad de la isquemia representa la magnitud del miocardio en riesgo y constituye el único marcador pronóstico en pacientes con IMS.

El objetivo del presente estudio es determinar la utilidad del SPECT de perfusión miocárdica para la detección de isquemia en pacientes asintomáticos con EAC significativa. Los autores también se proponen determinar la correlación entre las alteraciones de la perfusión miocárdica con los cambios electrocardiográficos detectados durante la prueba de esfuerzo y las lesiones coronarias significativas evidenciadas en la coronariografía.

Material y métodos

Se evaluaron 393 pacientes derivados del servicio de cardiología con antecedentes de infarto de miocardio, angina crónica estable, o ambos, y asintomáticos, al menos en las 72 horas previas. Se excluyeron del estudio los pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica, enfermedades del colágeno, antecedentes de trasplante cardíaco y angina inestable. En el transcurso del estudio se excluyeron 209 pacientes más por presentar angina, equivalentes anginosos y arritmias ventriculares durante la prueba de esfuerzo, dado que se consideraron como expresión clínica de cardiopatía isquémica. El grupo final incluyó 184 pacientes que permanecieron asintomáticos durante el desarrollo del estudio.

Se practicó SPECT de perfusión miocárdica con Tc-99 reposo/esfuerzo en un solo día. Se realizó un protocolo de esfuerzo mixto, en bicicleta ergométrica y con la administración de dipiridamol (0.54 mg/kg de peso en 4 minutos mientras el paciente continuaba el ejercicio con la máxima carga tolerada) cuando el paciente no toleraba un esfuerzo máximo, no alcanzaba los 5 METS o el 80% de la frecuencia cardíaca máxima calculada para la edad; siempre en ausencia de angina o descenso del segmento ST > 1 mm. En los pacientes que no pudieron realizar el esfuerzo físico se administró solamente el dipiridamol (esfuerzo farmacológico).

Se consideró una prueba de esfuerzo eléctricamente positiva para isquemia en los siguientes casos: depresión del punto J mayor o igual a 1 mm, con segmento ST rectificado y dirección

horizontal o descendente durante al menos 3 segundos, supradesnivel del segmento ST mayor de 1 mm durante al menos 3 segundos y depresión del punto J mayor o igual a 1 mm con segmento ST rectificado de dirección ascendente, pero con pendiente patológica. La gravedad de los defectos de perfusión se evaluó mediante una escala visual de 4 puntos de acuerdo a la captación existente del radiotrazador: 1 = perfusión normal, 2 = defecto ligero, 3 = defecto moderado y 4 = defecto grave o ausencia de captación. Se definió como necrosis a un defecto de captación en reposo. La presencia de isquemia se determinó al evaluar en forma comparativa el cambio en la gravedad del defecto de perfusión en las imágenes de reposo y esfuerzo. Se consideró SPECT positivo a la presencia de reversibilidad moderada a grave, presente al menos en un segmento anatómico. A todos los pacientes con isquemia moderada a grave se les realizó coronariografía y se consideró como lesión significativa la presencia de obstrucción luminal > 70%. Se determinó la sensibilidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la SPECT de perfusión miocárdica para la detección de isquemia silente.

Resultados

Un 80% de los participantes fueron hombres y su edad promedio, 60.5 ± 10 años. Los factores de riesgo predominantes fueron: hipertensión arterial (57%), tabaquismo (57%), diabetes mellitus (43%) y dislipidemia (41%). El 77% de los pacientes tuvo antecedentes de infarto de miocardio, 48% en los 2 años previos y el 29% con una evolución mayor; al 23% se le diagnosticó angina. La mayoría de los pacientes (74%) no presentó alteraciones del segmento ST durante la prueba de esfuerzo, el 20% presentó alteraciones significativas y el 6%, no significativas. Se evidenció la presencia de necrosis en el 85% de los pacientes, localizada sobre todo en el segmento anatómico correspondiente a la arteria descendente anterior (30%), seguido de la circunfleja (22%) y la coronaria derecha (22%). Un 15% presentó sólo isquemia localizada con mayor frecuencia en el territorio de la circunfleja.

Discusión

La IMS se define como la existencia de episodios isquémicos documentados en forma objetiva en ausencia de angina o equivalentes anginosos. Las explicaciones posibles de la ausencia del dolor son la variación de la sensibilidad entre los pacientes, la presencia de neuropatía autonómica, los niveles incrementados de endorfinas y los procesos anormales neuronales a nivel central y periférico. La magnitud del miocardio en riesgo (isquémico) es el indicador pronóstico primario en este grupo de pacientes y la presencia e intensidad de los síntomas clínicos no mostró correlación con la supervivencia. La frecuencia de episodios de IMS en pacientes con EAC es del 90%. Las técnicas de imágenes como el ecocardiograma, la tomografía por emisión de positrones y SPECT de perfusión miocárdica, acompañadas de pruebas de inducción de isquemia, constituyen alternativas diagnósticas eficaces que permiten evidenciar la proporción de tejido miocárdico isquémico, a pesar de la ausencia de síntomas clínicos y de alteraciones electrocardiográficas. Es muy importante la utilización oportuna de los diferentes métodos para la detección temprana de esta entidad. En este estudio se observó que la SPECT tiene una sensibilidad del 97% para el diagnóstico de IMS, con un VPP del 90% y un VPN del 2%. Estos resultados superan a los obtenidos en estudios previos debido a la utilización de la técnica de SPECT y a los radiotrazadores marcados con Tc-99, que permiten obtener una mayor definición de imagen y precisión en la localización de los defectos de perfusión. También se comprobó que las alteraciones del segmento ST en el electrocardiograma tienen un valor predictivo pobre para la detección de EAC. La única variable significativa para la existencia de IMS detectada por SPECT fue la presencia de lesiones coronarias. Por lo tanto, según afirman los autores, la ausencia de dolor, los equivalentes anginosos y las alteraciones electrocardiográficas durante el esfuerzo en una población con factores de riesgo coronario no excluye la existencia de EAC. En la actualidad, la SPECT de perfusión miocárdica es un método diagnóstico no invasivo que permite una detección oportuna y eficaz de la EAC en pacientes asintomáticos.

Conclusiones

Los autores concluyen afirmando que la SPECT con perfusión miocárdica es altamente sensible para el diagnóstico de isquemia silente y permite determinar la localización, la gravedad y la extensión de la enfermedad coronaria. La ausencia de dolor y de alteraciones electrocardiográficas durante la prueba de esfuerzo no es un buen marcador diagnóstico para la existencia de isquemia silente. Los pacientes con isquemia silente detectada por SPECT tienen un riesgo 3.8 veces mayor de presentar lesiones significativas.

RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO AL USO DE INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA 2

Revisión de la literatura publicada hasta el momento

Baltimore, EE.UU. :

El reemplazo del uso de antiinflamatorios no esteroideos por el de inhibidores de la ciclooxigenasa 2 determina menor toxicidad gastrointestinal para el paciente; sin embargo, dentro de estos últimos agentes, el rofecoxib parece asociarse con aumento del riesgo cardiovascular.

Fuente científica:

[**Topics in Pain Management** 20(10):1-7, May 2005] – aSNC

Autores

Shaya F y Suwannaprom P

Los indicios acerca del aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes consumidores de rofecoxib durante más de 18 meses, determinaron que en septiembre de 2004 se anunciara el retiro del mercado de este agente por parte de una importante firma farmacéutica. Estos indicios estaban basados en los resultados de un ensayo con placebo que estudiaba el efecto del rofecoxib en la prevención de los pólipos colorrectales recurrentes en pacientes con antecedentes de adenomas colorrectales. Esto generó una serie de medidas dirigidas a mejorar el escrutinio en la aprobación y vigilancia de las drogas, las cuales han logrado aumentar la conciencia general y han determinado exámenes más profundos en los ensayos realizados; así, en diciembre del mismo año, un estudio debió ser interrumpido por el hallazgo de un riesgo cardiovascular aumentado en un grupo de pacientes que tomaban celecoxib (donde se estudiaba su acción preventiva contra los pólipos precancerosos). Al mismo tiempo que la opinión general apuntaba hacia un aumento del riesgo con el consumo de inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), los pacientes debían discutir con sus médicos tratantes y con los farmacéuticos acerca de sus alternativas terapéuticas, y, frecuentemente, recibían la oferta de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tradicionales. Sin embargo, nuevas preocupaciones acerca del mayor riesgo cardiovascular con el consumo de naproxeno generaron escepticismo sobre la seguridad relativa de los AINE. A través de la presente revisión, los autores buscaron describir los actuales indicios acerca del riesgo cardiovascular asociado al consumo de inhibidores de la COX-2 e identificar los factores de riesgo de esta asociación.

Los inhibidores de la COX-2 son empleados en el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos como la osteoartritis y la artritis reumatoidea, y en el dolor agudo de la dismenorrea. Proveen alivio del dolor y un efecto antiinflamatorio similar al de los AINE tradicionales, con una menor toxicidad gastrointestinal. En EE.UU., las recomendaciones nacionales establecen el uso de inhibidores de la COX-2 como primera opción para el manejo del dolor moderado o grave, o de la inflamación, en los pacientes con osteoartritis, excepto aquellos casos donde existe un riesgo significativo de hipertensión o edema. En los pacientes con artritis reumatoidea, estos agentes son recomendados como medicación concomitante con una droga antirreumática modificadora de la enfermedad, para el manejo del dolor moderado o grave, excepto cuando existe un significativo riesgo de enfermedad renal. Se considera la sola indicación de un inhibidor de la COX-2 en los pacientes que toman aspirinas y no presentan antecedentes de algún evento gastrointestinal, y en aquellos que sí presentan algún antecedente de este tipo de evento o tienen algún factor de riesgo. Los inhibidores de la COX-2 fueron creados para evitar la toxicidad gastrointestinal asociada con el uso de los AINE no selectivos; sin embargo, la inhibición selectiva de la enzima COX-2 afecta la estabilidad de la agregación plaquetaria. El estudio mencionado anteriormente, que determinó el retiro del mercado del rofecoxib elaborado por una firma farmacéutica, demostró que su uso a cualquier dosis se relacionaba con un riesgo incrementado de aparición de enfermedad coronaria grave en una proporción de 1.4 veces más que con el uso de AINE, y de 1.63 veces más que con el consumo de celecoxib. Más aún, el consumo de dosis altas de rofecoxib (>25 mg) elevaba el riesgo de infarto agudo de miocardio y muerte súbita de causa cardíaca en 3.15 veces más con relación al uso de AINE. Sin embargo, la toxicidad cardiovascular de todos los inhibidores de la COX-2, como un grupo, aún no pudo ser demostrada, ya que otros estudios que han comparado el efecto del rofecoxib en el riesgo cardiovascular con el del celecoxib o el de otros AINE, han arrojado resultados encontrados. Por eso, antes de elaborar cualquier conclusión acerca del efecto de los inhibidores de la COX-2 como clase, deben realizarse investigaciones profundas acerca de los parámetros farmacocinéticos de cada agente, los cuales podrían ser los determinantes de su toxicidad individual.

Los autores concluyen que la introducción de los inhibidores de la COX-2 ha representado un

importante movimiento para evitar la aparición de los efectos adversos gastrointestinales asociados con los AINE. A pesar que se ha demostrado un aumento del riesgo cardiovascular con el uso del rofecoxib, el mecanismo de esta toxicidad es aún desconocido, y los indicios acerca de la aparición de este efecto por el uso de los demás agentes de este grupo resultan conflictivos. Hasta el momento en que aparezca información específica, a partir de estudios observacionales, los pacientes y los profesionales tratantes serán quienes asuman la responsabilidad de las decisiones sobre esta prescripción.

COMPARAN EVOLUCION DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN HOSPITALES DE BRASIL Y ESTADOS UNIDOS

Comparación de los resultados de pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva

Porto Alegre, Brasil :

Los autores comparan los resultados evolutivos de pacientes con esta patología en ambos países y establecen diferencias significativas, por lo que enfatizan la importancia de estudios futuros que determinen las causas posiblemente relacionadas con estos hallazgos

Fuente científica:

[**International Journal of Cardiology** 102(1):71-77, Jun 2005] – aSNC

Autores

Rohde L. Clausell N, Ribeiro J P y colaboradores

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es un problema de salud pública altamente costoso en todo el mundo. Cada año se diagnostican 550 000 pacientes con esta patología, y el índice de mortalidad, en el primer año, es del 28%. A pesar de la existencia de avances terapéuticos significativos, una gran cantidad de pacientes se internan por esta causa, generando costos financieros elevados y una disminución de la calidad de vida. En Brasil, este diagnóstico es el primer motivo de internación en salas de cardiología, y la segunda causa más frecuente de hospitalización de la población adulta, en hospitales públicos, en el año 2004.

El objetivo del presente estudio prospectivo fue comparar los resultados en el grupo de pacientes con diagnóstico de ICC, de países con distinto desarrollo cultural y económico. Se evaluaron 205 personas con esta patología, internadas en hospitales escuela de tercer nivel, tanto de Brasil como de los Estados Unidos. La ICC se definió utilizando criterios previamente establecidos, y a las personas que no presentaban síntomas o signos atribuibles a otra enfermedad, se les consideró internadas por esta patología. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, revascularización miocárdica o cirugía cardíaca dentro de los 7 días, y aquéllos que no tuvieran teléfono que permitiese obtener el consentimiento informado necesario.

Los resultados demuestran que los pacientes de los Estados Unidos, en comparación con las personas de Brasil, eran mayores en edad ($p < 0.01$), presentaban mayor prevalencia de etiología isquémica ($p < 0.01$), y menor índice de internaciones previas debidas a este diagnóstico ($p = 0.03$); aunque la función ventricular izquierda presentó características similares en ambos grupos ($p = 0.45$). En los Estados Unidos se indicaron menos fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (57% vs 68%; $p = 0.03$) y más betabloqueantes que en Brasil (37% vs 10%; $p < 0.01$). Los pacientes estadounidenses estuvieron internados menos días que los brasileños ($p < 0.01$); mientras que la incidencia de complicaciones, dentro de los primeros 3 meses posterior al alta, fue menor para este último grupo (42% vs 54%). La mortalidad intrahospitalaria fue menor en el grupo cohorte de los Estados Unidos (2.4% vs 13%).

No se hallaron diferencias significativas entre ambos países, en lo que se refiere a mortalidad total y reinternaciones ($p = 0.80$).

Los autores concluyen que Brasil y Estados Unidos presentan diferencias en las prácticas clínicas y los resultados de pacientes con diagnóstico de ICC, y serían necesarios estudios posteriores que analicen los factores potenciales relacionados con este hallazgo, a fin de mejorar el tratamiento de esta patología en todo el mundo.

COMPARACION DE DOS ESTRATEGIAS DE INTERVENCION EN PACIENTES CON SINDROMES CORONARIOS AGUDOS

Revisión que compara las estrategias de intervención invasiva rutinaria y selectiva

Hamilton, Canadá :

La estrategia de intervención invasiva aplicada en forma rutinaria a todos los pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, parece lograr a largo plazo mejores resultados que la aplicación de una estrategia selectiva de los pacientes por intervenir.

Fuente científica:

[**JAMA** 293(23):2908-2917, Jun 2005] – aSNC

Autores

Mehta S, Cannon C, Fox K y colaboradores

En los pacientes que presentan algún síndrome coronario agudo, una estrategia terapéutica invasiva de rutina parece lograr más éxito que una intervención selectiva en la reducción del infarto de miocardio (IM), la angina grave y la incidencia de reinternación durante un seguimiento de 17 meses; sin embargo, la intervención rutinaria parece asociarse con una mayor mortalidad en el período temprano.

A pesar de los avances producidos en los procedimientos coronarios invasivos durante la última década, aún queda por determinar su exacto papel en los pacientes con angina inestable y con IM sin elevación del segmento ST (IMSEST). Frecuentemente, los médicos enfrentan el dilema acerca de si estos pacientes deben ser referidos de manera rutinaria para la realización de algún procedimiento invasivo, o si deben ser tratados con intervenciones farmacológicas agresivas, seguidas por la citada referencia sólo en aquellos pacientes con isquemia refractaria o inducible. Durante los últimos años, ensayos aleatorizados y otras investigaciones a gran escala han generado un debate, debido en parte a que enfrentan una filosofía terapéutica con la otra. En el presente estudio, sus autores buscaron evaluar los efectos tempranos y tardíos de la estrategia invasiva rutinaria, en comparación con una estrategia invasiva selectiva, en pacientes con angina inestable e IMSEST, sobre la base de datos provenientes de ensayos clínicos. El metanálisis realizado se concentró en los resultados observados durante la internación inicial y durante un plazo más largo. Se llevó a cabo una revisión de los artículos publicados en las bases de datos MEDLINE y Cochrane, desde 1970 hasta 2004. Se incluyeron los ensayos que comprendían pacientes con angina inestable o IMSEST, que fueron intervenidos a través de una estrategia invasiva rutinaria o selectiva; fueron analizados los resultados en términos de mortalidad o IM, desde la internación inicial hasta el final del seguimiento. Un total de 7 ensayos cumplieron el criterio buscado, los cuales reunían a 9 208 pacientes (4 608 intervenidos de manera rutinaria y 4 604, tratados de manera selectiva). El seguimiento promedio fue de 17 meses. En general, el 5.2% de los pacientes con intervención de rutina presentó muerte o IM durante la internación inicial, mientras que, para el grupo de pacientes intervenidos de manera selectiva, este valor fue de 3.8%. Sin embargo, después del egreso hospitalario, la cantidad de eventos desfavorables fue menor en el grupo con intervención rutinaria; en éste, el 3.8% de los pacientes murieron, mientras que, en el grupo de intervención selectiva, esta proporción fue de 4.9%. En general, falleció el 5.5% de los pacientes del grupo de intervención rutinaria y el 6.0% de los pacientes intervenidos selectivamente; por otra parte, el 7.3% del primer grupo presentó IM, mientras que este evento ocurrió en el 9.4% del segundo grupo. A su vez, se observó una significativa reducción de la tasa de reinternaciones con el procedimiento de rutina con respecto a la estrategia de intervención selectiva (41.3% y 32.5%, respectivamente). Los autores concluyen que, en los pacientes con angina inestable o IMSEST, la aplicación de una estrategia terapéutica invasiva de rutina parece ser superior a la estrategia selectiva en términos de la reducción de la incidencia de los eventos cardiovasculares desfavorables más importantes a largo plazo, así como de la angina grave y la tasa de reinternaciones. Los beneficios de esta estrategia parecen comenzar luego del egreso hospitalario, ya que durante la internación inicial, la estrategia de intervención de rutina parece asociarse con un incremento en el riesgo de presentar IM o de morir.